

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 – TLEMEN
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

BEDJAOUI Fatima Zohra Naila & BENCHIKH Soulef Amina

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER en Sciences Biologiques,

Option : Physiologie Cellulaire et Physiopathologie

Thème

**L'impact du métabolisme lipidique et oxydatif sur les
maladies neurodégénératives**

Soutenu publiquement, le .. / 06 / 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

Dédicaces

Je tiens à exprimer ma sincère gratitude à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce mémoire.

Je remercie tout d'abord mon encadrant de mémoire madame **BOUANANE Samira**, pour son encadrement, ses conseils précieux et sa disponibilité tout au long de ce travail.

Je tiens à remercier du fond du cœur **ma famille**, qui a toujours été mon refuge et ma source d'énergie.

À ma mère, pour son amour infini, sa patience et ses encouragements sans faille. Sa présence à mes côtés a été un véritable soutien dans les moments de doute.

À mon père, pour ses conseils avisés, sa confiance et son exemple de persévérance. Il m'a appris à croire en moi et à ne jamais abandonner.

À ma sœur Marwa, pour sa complicité, sa bonne humeur et son soutien constant. Sa présence a rendu ce parcours plus léger et plus joyeux.

À mes frères Mohamed et Mehdi, pour leur soutien, leurs conseils et leur présence fraternelle qui m'ont encouragé à avancer avec confiance.

Je tiens à remercier chaleureusement **mon binôme Téma**, pour sa collaboration précieuse, sa patience et son enthousiasme tout au long de ce travail. Travailler à tes côtés a été une véritable source de motivation et d'enrichissement. Merci pour ton soutien constant, ta rigueur et ta bonne humeur, qui ont rendu cette expérience à la fois productive et agréable.

Merci à vous tous d'avoir toujours cru en moi.

Enfin, je souhaite remercier toutes les personnes, institutions et amis qui m'ont soutenu et encouragé durant cette étape importante de mon parcours académique.

Mlle. Benchikh Soulef

Dédicaces

Tout d'abord, je dédie ce mémoire à Madame **BOUANANE Samira**, professeure et encadrante de ce travail.

Je vous adresse ma plus profonde gratitude. Merci pour votre accompagnement si précieux, votre écoute bienveillante, vos conseils éclairés et votre patience. Vous avez su nous guider avec rigueur, douceur et confiance. Grâce à vous, ce travail a pris tout son sens.

Je dédie également ce travail

À ma mère, Ma première source de force et d'amour. Merci pour ta tendresse infinie, tes prières silencieuses, ta présence rassurante dans mes moments de doute. Tu es le pilier qui soutient chacun de mes pas, et ce mémoire est aussi le fruit de tout ce que tu m'as donné.

À mon père, Merci pour ta sagesse, ton soutien, et ta confiance inébranlable en moi. Tu m'as transmis le goût de l'effort et la valeur du travail bien fait. Ce travail t'est dédié avec tout mon respect et mon affection.

À mon mari, Merci pour ton amour, ta patience et ton soutien constant. Tu as su apaiser mes doutes, m'encourager dans mes efforts, et célébrer chaque petite victoire à mes côtés. Ce mémoire porte aussi les traces de ton soutien inestimable.

À mon frère, Merci d'être toujours là, parfois en silence mais toujours présent. Ton regard bienveillant et tes mots simples ont souvent suffi à me redonner courage. Ta présence m'est précieuse.

À mon binôme, Merci pour cette belle aventure partagée. Entre fatigue, fous rires et persévérance, ton esprit d'équipe et ta générosité ont rendu cette étape plus humaine et plus riche.

À ma belle-famille, Merci pour votre présence et votre soutien tout au long de ce parcours.

Enfin, à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail, votre aide, vos conseils, votre écoute ou tout simplement votre présence m'ont été précieux. Je vous remercie du fond du cœur.

Mme. Bedjaoui Fatima Zohra

Remerciements

Avant toute chose, nous rendons grâce à **DIEU le Tout-Puissant**, pour nous avoir accordé la force, la patience et la persévérance nécessaires à la réalisation de ce travail. C'est avec sa volonté que nous avons pu franchir chaque étape de ce parcours.

Nous exprimons notre profonde gratitude à Pr « **BOUANANE Samira** », notre encadrante, pour son accompagnement bienveillant, sa disponibilité, sa rigueur scientifique et ses conseils précieux. Sa confiance et son soutien constant ont été déterminants dans la conduite et la finalisation de ce mémoire.

Nos remerciements vont également à Pr « **BABA AHMED Fatima Zohra** », pour l'attention qu'elle a portée à ce mémoire d'avoir accepté de le présider et pour ses observations enrichissantes.

Nous remercions sincèrement Madame « **BEREKSI REGUIG Selma** », membre du jury, pour le temps qu'elle a consacré à l'étude de notre travail, ainsi que pour l'intérêt qu'elle y a porté.

Nous adressons également nos plus sincères remerciements à l'ensemble des médecins du **SERVICE DE NEUROLOGIE**, dont la collaboration et la disponibilité ont été essentielles à la réalisation de ce travail. Leur expertise, accueil chaleureux et leur implication ont grandement facilité la collecte des données et enrichi notre réflexion. Sans leur précieuse contribution, ce mémoire n'aurait pu aboutir.

Table des matières

<i>Dédicaces</i>	I
<i>Remerciements</i>	III
<i>Liste des tableaux</i>	VI
<i>Liste des figures</i>	VI
<i>Liste des abréviations</i>	VII
<i>Introduction</i>	1
<u>Chapitre I</u>	<u>Etat actuel du sujet</u>
1. Définition du stress oxydant.....	3
1.1 Les espèces réactives de l'oxygène	3
1.2 Les sources principales des espèces réactives de l'oxygène	3
1.2.1 Les sources endogènes.....	3
1.2.2 Les sources exogènes	4
1.3 Notion d'équilibre entre les pro-oxydants (ROS, RNS) et système anti-oxydants	4
1.4 Systèmes de défense antioxydants	6
1.4.1 Systèmes de défense enzymatiques	6
1.4.2 Systèmes de défense non enzymatiques	6
2.4.1 Définition des maladies neurodégénératives	7
3.4.1 Relation entre stress oxydatif et les maladies neurodégénératives	8
4.4.1 Stress oxydatif et évènements neurodégénératifs	8
4.1 Espèces réactives de l'oxygène générées dans le cerveau	8
4.2 Maladie de Parkinson (MP).....	9
4.3 La Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA)	9
4.4 La Maladie d'Alzheimer (MA)	10
4.5 Maladie de Huntington (MH).....	11
5. Les lipides dans les maladies neurodégénératives.....	12
6. Métabolisme des lipides.....	12
6.1 Le métabolisme du cholestérol	13
6.2 Le métabolisme des triglycérides.....	15

7.	Les lipoprotéines.....	15
7.1	Le métabolisme exogène des lipoprotéines	16
7.2	Le métabolisme endogène des lipoprotéines	17
7.3	Le Transport inverse du cholestérol.....	18
7.4	La Synthèse et fonction des HDL	18
7.5	La Transformation et Récupération du Cholestérol.....	18
7.7	Les lipoprotéines de très basse densité (VLDL).....	19
7.8	Les lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL).....	19
7.9	Les lipoprotéines de basse densité (LDL).....	20
Chapitre II		Patients et méthodes
1.	Population étudiée	21
2.	Analyses biochimiques	22
2.1	Détermination des teneurs en cholestérol total.....	22
2.2	Détermination des teneurs en triglycérides	22
3.	Détermination des paramètres du stress oxydant	23
3.1	Dosage du Malondialdéhyde (MDA).....	23
3.2	Détermination de l'activité de la SOD (SOD ; EC 1.15.1.1).....	23
4.	Analyse statistique	23
Chapitre III		Résultats et Discussion
1.	Teneurs plasmatiques en cholestérol total et triglycérides chez les témoins et les patients.....	24
2.	Teneurs érythrocytaires en MDA chez les témoins et les patients.....	25
3.	Teneurs érythrocytaires en GSH réduit et activité de la SOD chez les témoins et les patients.....	25
4.	Discussion	26
Conclusion générale		28
Bibliographie		29
Résumé		Erreur ! Signet non défini.
Abstract.....		29
ملخص		29

Liste des tableaux

Tableau 1: Les types de lipoprotéines et leur composition	16
Tableau 2 : Caractéristiques de la population étudiée	21
Tableau A1 : Teneurs des paramètres lipidiques et marqueurs du stress oxydant chez les témoins et patients.....	32

Liste des figures

Figure 1: Représentation schématique de quelques sources impliquées dans la production de ROS/RNS, causes du stress oxydatif, biomarqueurs du stress oxydatif et des maladies.	5
Figure 2: Dysfonctionnement mitochondrial et stress oxydatif provoque la mort neuronale. ...	9
Figure 3: Modifications en neuro-imagerie dans la sclérose latérale amyotrophique.....	10
Figure 4: La structure physiologique du cerveau et des neurones.	11
Figure 5: Cascade pathologique dans la maladie de Huntington.	12
Figure 6: Les différents processus et composants impliqués dans le métabolisme des lipides dans le corps humain	14
Figure 7: Le transport des lipoprotéines chez les humains illustre les voies d'absorption du cholestérol exogène et endogène.....	18
Figure 8 : Teneurs plasmatiques du cholestérol total et TG chez les témoins et les patients ...	24
Figure 9 : Teneurs érythrocytaires de MDA chez les témoins et les patients	25
Figure 10 : Teneurs érythrocytaires de GSH et activité de la SOD chez les témoins et patients	25

Liste des abréviations

MA	Maladie d'Alzheimer
MP	Maladie de Parkinson
SLA	Sclérose latérale amyotrophique
ERO/ROS	Espèce réactive de l'oxygène
MDA	Malondialdéhyde
SOD	Superoxyde dismutase
SO	Le stress oxydant
Mt-ROS	ROS-mitochondriaux
ETC	Transport d'électrons
CAT	Catalase
GPxs	Glutathion peroxydase
Trx	La thioredoxine
ROS/RNS	Reactive oxygen species / Reactive nitrogen species
EC	Extracellulaire
GSH	Glutathion réduit
MN	Maladie neurodégénérative
SEP	Sclérose en plaque
A β	β -amyloïde
MH	Maladie d'Huntington
Htt	Protéine Huntingtine
TG	Triglycérides
Apo	Apolipoprotéine
LDL	Lipoprotéine de basse densité
QM	Chylomicrons
VLDL	Lipoprotéine de très basse densité
IDL	Lipoprotéine de densité intermédiaire
VLDLR	Résidus de VLDL
LP (a)	Lipoprotéine (a)

HDL	Lipoprotéine de haute densité
NPC1L1	Protéine Neimann – Pick C 1 like 1
ACAT	Enzyme acyltransférase
Apo B48	Apolipoprotéine B48
MTP	Transfert microsomique
COPII	Coatomère II
LPL	Lipoprotéine – lipase
Apo AI	L'apolipoprotéine AI
Apo CII	L'apoprotéine C-II
IMC	Indice de la masse corporelle
TBA	Thiobarbituric acid
TCA	Trichloroacetic acid

Introduction

Les maladies neurodégénératives représentent un enjeu de santé publique majeur en raison de leur prévalence croissante dans une population mondiale vieillissante. Elles regroupent un ensemble d'affections progressives du système nerveux central, telles que la maladie d'Alzheimer (MA), la maladie de Parkinson (MP), la sclérose latérale amyotrophique (SLA) ou encore la maladie de Huntington, caractérisées par une perte progressive et irréversible des neurones dans des régions cérébrales spécifiques. Ces pathologies entraînent des déficits cognitifs, moteurs et comportementaux sévères, et leur étiologie demeure encore incomplètement élucidée. Toutefois, un consensus croissant dans la littérature scientifique souligne l'implication de facteurs biochimiques et cellulaires communs, notamment le stress oxydant et les altérations du métabolisme lipidique, dans leur genèse et leur progression (**Dias et al., 2013 ; Butterfield & Halliwell, 2019**).

Le cerveau, en raison de sa forte consommation en oxygène, de sa richesse en acides gras polyinsaturés et de sa capacité antioxydante relativement faible, est particulièrement vulnérable au stress oxydant. Ce dernier résulte d'un déséquilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et les capacités de défense antioxydantes, conduisant à des dommages cellulaires multiples touchant les lipides, les protéines et l'ADN (**Sultana & Butterfield, 2010**). Dans le contexte des maladies neurodégénératives, de nombreuses études ont mis en évidence une élévation de biomarqueurs du stress oxydatif, tels que le malondialdéhyde (MDA), ainsi qu'une diminution de l'activité des enzymes antioxydantes, notamment la superoxyde dismutase (SOD) et la catalase (**Zhao & Zhao, 2013**).

Parallèlement, le métabolisme lipidique, essentiel à la structure et à la signalisation membranaire, joue un rôle crucial dans le fonctionnement neuronal. Les perturbations de ce métabolisme, en particulier au niveau des sphingolipides, des phospholipides et des cholestérols membranaires, sont de plus en plus reconnues comme des facteurs aggravants dans les maladies neurodégénératives. Ces déséquilibres lipidiques altèrent la plasticité synaptique, favorisent la neuroinflammation et peuvent interagir avec les protéines pathologiques comme la bêta-amyloïde ou l'alpha-synucléine, accélérant ainsi les processus de neurodégénérescence (**Fabelo et al., 2011 ; Chan et al., 2012**).

En s'appuyant sur des données biologiques comparatives visant à mieux comprendre les interactions entre ces deux processus, l'objectif de notre travail est donc d'explorer, à travers

une approche expérimentale, l'implication conjointe du métabolisme lipidique et du stress oxydant dans les maladies neurodégénératives.

Chapitre I : Etat actuel du sujet

1. Définition du stress oxydant

Le stress oxydant (SO) est un trouble métabolique provoqué par un déséquilibre entre les mécanismes biochimiques, ce qui conduit à une production importante d'espèces réactives de l'oxygène (ROS/ERO) et le mécanisme antioxydant du corps. Il est omniprésent dans l'apparition de diverses affections non transmissibles, comme les troubles cardiovasculaires, les cancers, les troubles neurodégénératifs, le vieillissement et les affections respiratoires. Des changements dans l'équilibre redox peuvent affecter les maladies liées à un dysfonctionnement métabolique (Singh et al., 2022).

1.1 Les espèces réactives de l'oxygène

Les ERO sont des molécules contenant au moins un atome d'oxygène et un ou plusieurs électrons non appariés, telles que l'oxygène singulet, le radical anion superoxyde, le radical hydroxyle, le radical hydroperoxyde et divers radicaux azotés. Ces ERO intracellulaires se forment en réponse à divers facteurs, notamment l'exposition aux rayonnements ultraviolets (UV), les fuites d'électrons lors de la respiration aérobie, et les réponses inflammatoires des macrophages. Une production excessive d'ERO, connue sous le nom de stress oxydatif, peut entraîner des dommages cellulaires significatifs, affectant les protéines, les lipides et l'ADN. Ces altérations sont associées à plusieurs pathologies, telles que le vieillissement, le cancer et les maladies métaboliques.

D'autre part, les ROS jouent également un rôle essentiel en tant que molécules de signalisation dans divers processus physiologiques. Les ROS mitochondriaux (mt-ROS), produits lors de la chaîne de transport d'électrons (ETC), sont impliqués dans des fonctions critiques telles que la croissance cellulaire et la réponse immunitaire. En situation de stress excessif, les cellules augmentent leur production de ROS, ce qui incite à développer des mécanismes d'adaptation pour gérer cette exposition. Ces molécules peuvent induire un stress oxydatif via des mécanismes de rétroaction qui affectent plusieurs processus biologiques, y compris l'apoptose et l'autophagie. Ainsi, bien que les niveaux élevés de ROS soient souvent délétères, leur régulation adéquate est cruciale pour maintenir l'homéostasie cellulaire et répondre aux infections (Long et al., 2017 ; Arunima Mukherjee et al., 2024).

1.2 Les sources principales des espèces réactives de l'oxygène

1.2.1 Les sources endogènes

Les sources endogènes de ROS incluent :

- **Mitochondries** : Principale source de ROS intracellulaires, produisant des radicaux superoxydes lors de la phosphorylation oxydative. La production de ROS augmente avec l'âge cellulaire et est plus élevée dans les cellules néoplasiques. Les complexes I et III des mitochondries sont responsables de la majorité de cette production.
- **Peroxisomes** : Produisent du peroxyde d'hydrogène et du superoxyde via des oxydases. Bien qu'ils contiennent des enzymes antioxydantes, ils contribuent à une production nette positive de ROS. Des xénobiotiques peuvent induire une augmentation des peroxysomes, suggérant un lien possible avec la carcinogenèse hépatique.

1.2.2 Les sources exogènes

Les ROS peuvent également être produits par des sources externes ou exogènes, telles que :

- **Les radiations ionisantes** : Cette forme de radiation endommage les cellules, entraînant des lésions de l'ADN, des mutations génétiques, la mort cellulaire et le cancer, tous médiés par la formation de ROS. Les ROS générés par la radiation sont rapidement produits par la radiolyse des molécules d'eau. Cette augmentation de ROS dans la cellule peut provoquer des effets aigus ou persister et se diffuser, entraînant des effets toxiques retardés.
- **Produits chimiques environnementaux et pharmaceutiques** : Ces substances peuvent générer des ROS dans les cellules soit indirectement par le métabolisme du composé, soit directement en activant une source endogène de ROS. L'exposition à divers xénobiotiques carcinogènes chimiquement diversifiés a été associée à un stress oxydatif et à des dommages oxydatifs. Parmi ces composés figurent les composés chlorés, la radiation, les ions métalliques, les barbituriques, les esters de phorbol et certains composés proliférateurs de peroxysomes (**Oxidative Stress and Cancer, 2018**).

1.3 Notion d'équilibre entre les pro-oxydants (ROS, RNS) et système anti-oxydants

Une production excessive de ROS peut endommager les organites et les biomolécules, entraînant une réponse inflammatoire, un mécanisme connu pour être lié au développement du diabète et du cancer (figure 1). Les enzymes du cytochrome P450 (CYP) sont considérées comme des indicateurs du stress oxydatif, car elles peuvent convertir des métabolites toxiques

en ROS, tels que l'anion superoxyde, le peroxyde d'hydrogène et le radical hydroxyle, capables de nuire aux cellules. Par conséquent, les cellules ont mis en place un système équilibré pour neutraliser les ROS en excès, comprenant des antioxydants enzymatiques comme la superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT) et les glutathion peroxydases (GPxs), ainsi que la thioredoxine (Trx). Des antioxydants non enzymatiques contribuent également à réduire l'état oxydatif (Long et al., 2017).

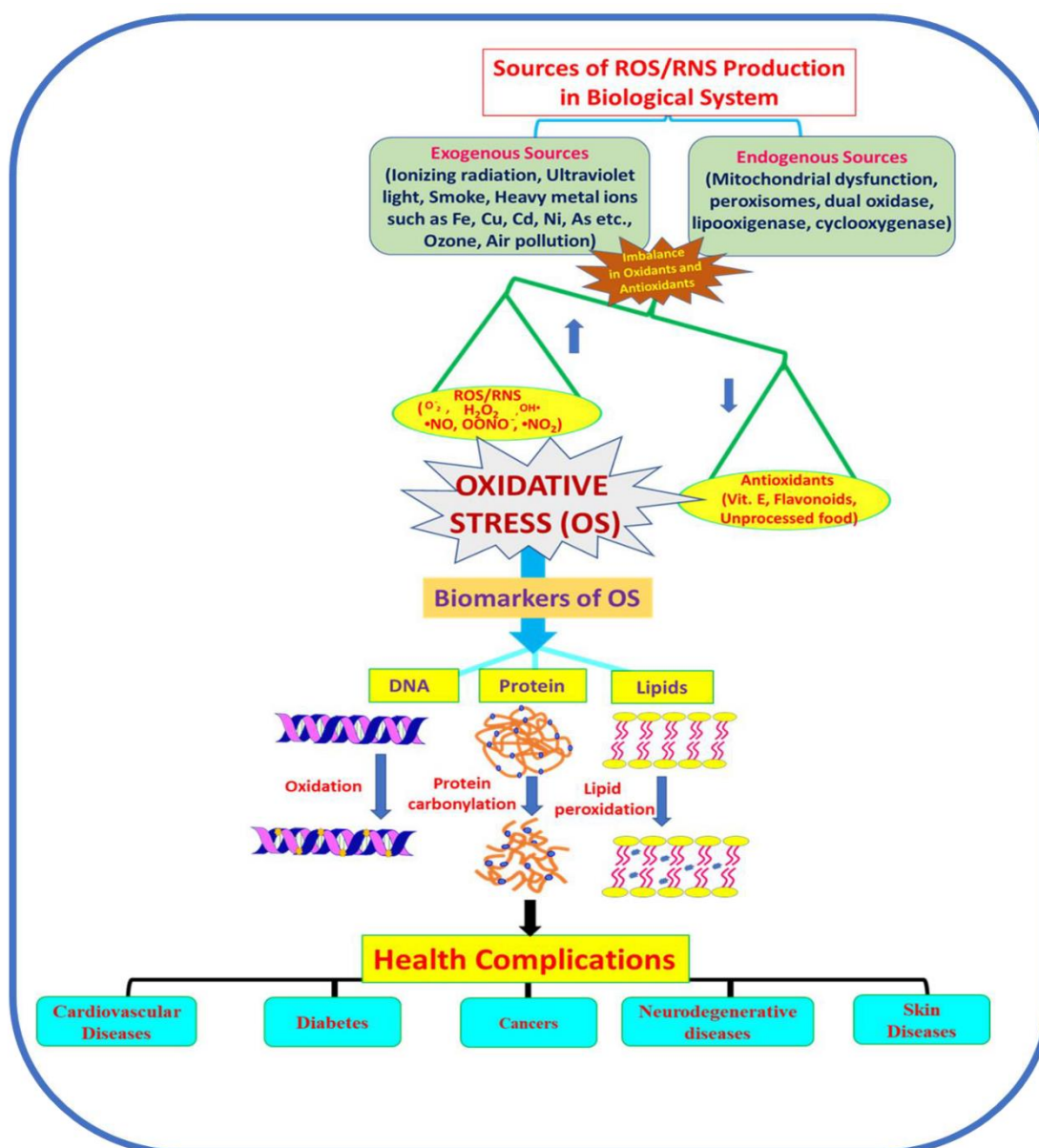


Figure 1 : Représentation schématisée de quelques sources impliquées dans la production de ROS/RNS, causes du stress oxydatif, biomarqueurs du stress oxydatif et des maladies (Singh et al., 2022)

1.4 Systèmes de défense antioxydants

1.4.1 Systèmes de défense enzymatiques

1.4.1.1 Superoxydes dismutases

L'anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$) est dismuté en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et en oxygène par la SOD, une enzyme antioxydante déclinée en trois isoformes : la Cu, Zn-SOD (cytoplasmique), l'EC-SOD (extracellulaire) et la Mn-SOD (mitochondriale). Ces enzymes accélèrent la dismutation de l' $O_2^{\bullet-}$ jusqu'à 10 000 fois plus rapidement que la réaction spontanée.

Le SO peut également inhiber les SOD par modifications post-traductionnelles. Dans des modèles expérimentaux, la nitration de la Mn-SOD réduit son activité de 50%, tandis que la nitration du Trp32 de la Cu, Zn-SOD entraîne une perte enzymatique de 15%. Ces altérations compromettent la défense antioxydante cellulaire et peuvent aggraver les pathologies vasculaires (**Leopold et Loscalzo, 2009**).

1.4.1.2 Catalase

La catalase, une enzyme présente principalement dans les peroxysomes, est cruciale pour neutraliser le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) en eau et en oxygène. Elle fonctionne en oxydant son fer hémique, passant par des états intermédiaires (composé I et composé II). Un déficit héréditaire en catalase, bien que rare, a été associé à des risques pour la santé. De plus, la catalase est vulnérable aux dommages oxydatifs, ce qui peut réduire son efficacité (**Leopold et Loscalzo, 2009**).

1.4.1.3 Glutathion peroxydase

La glutathion peroxydase (GPx) est une enzyme antioxydante qui utilise le sélénium pour réduire le peroxyde d'hydrogène et les hydroperoxydes lipidiques, protégeant ainsi les cellules contre le stress oxydatif. Elle utilise le glutathion (GSH) comme cofacteur dans ce processus. Il existe plusieurs types de GPx, et ils jouent un rôle crucial dans la détoxification des peroxydes et la protection contre les dommages oxydatifs (**Leopold et Loscalzo, 2009**).

1.4.2 Systèmes de défense non enzymatiques

Les antioxydants non enzymatiques exogènes complètent l'action des antioxydants enzymatiques et sont principalement apportés par l'alimentation.

La vitamine C, présente dans le plasma, agit directement et indirectement sur les radicaux libres et régénère la vitamine E et le glutathion. La vitamine E protège les membranes cellulaires en stoppant la peroxydation lipidique (**Haleng et al., 2007**).

La vitamine A neutralise l'oxygène singulet et les radicaux peroxydes. Le sélénium, composant de la glutathion peroxydase, détoxifie les radicaux libres (**Stahl et Sies, 2002**). Le zinc, cofacteur de la SOD, induit des protéines antioxydantes et protège les protéines (**Mezzetti et al., 1998**). Les polyphénols piègent les radicaux libres et chélatent les ions grâce à leurs propriétés redox (**Rice-Evans et al., 1995**). Le cuivre et le manganèse, à des concentrations physiologiques, agissent comme cofacteurs d'enzymes antioxydantes et protègent les cellules contre les attaques de radicaux libres (**Haleng et al., 2007**).

2.4.1 Définition des maladies neurodégénératives

Les maladies neurodégénératives (MN) sont des troubles complexes, caractérisées par une dégénérescence progressive des neurones, des cellules gliales et de leurs réseaux, entraînant des dysfonctionnements synaptiques. Ces maladies peuvent être classées en fonction de critères cliniques, anatomiques ou moléculaires, et incluent des pathologies courantes telles que l'amylose, les tauopathies, l'a-synucléinopathie et les protéopathies liées à la protéine TDP-43. Les anomalies protéiques associées à ces troubles ont des conformationnels anormaux, entraînant des dysfonctionnements mitochondriaux, des déficits moteurs, des perturbations des voies autophagiques-lysosomales, ainsi qu'une toxicité synaptique. De plus, des mécanismes émergents, comme les voies des granules de stress et les transitions de phase liquide, semblent également jouer un rôle dans la progression de ces maladies. Les microglies, dont l'implication peut passer d'un rôle protecteur à délétère, sont également une composante clé de la neurodégénérescence. Des preuves croissantes suggèrent que les protéines mal conformées se propagent d'une cellule à l'autre, contribuant à la propagation des anomalies à travers des voies neuronales spécifiques. Les maladies neurodégénératives, telles que la maladie d'Alzheimer (MA), la maladie de Parkinson (MP), la sclérose latérale amyotrophique (SLA) et la sclérose en plaques (SEP), représentent un défi majeur de santé publique mondial en raison de l'augmentation de la population vieillissante. Bien que leur étiopathogénie demeure largement inconnue, des traitements symptomatiques sont actuellement les seules options disponibles. Les biomarqueurs, potentiellement utiles pour le diagnostic précoce et la surveillance de la progression, pourraient offrir de nouvelles

perspectives pour la mise en place de traitements ciblés et d'essais cliniques précliniques (Agnello & Ciaccio, 2022 ; Nishit et al., 2022).

3.4.1 Relation entre stress oxydatif et les maladies neurodégénératives

Les MN partagent une caractéristique commune : le SO, qui provient d'une production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ERO). Cette surproduction peut entraîner des dommages oxydatifs aux molécules essentielles, affectant le vieillissement et contribuant à des pathologies comme le cancer et les MN. Les mitochondries cruciales pour l'énergie neuronale, régulent les réponses cellulaires au stress et leur dysfonctionnement est souvent observé dans ces maladies. Ainsi, le stress oxydatif et le dysfonctionnement mitochondrial sont des facteurs clés dans la pathogénèse de troubles tels que la MA et la MP (Teleanu et al., 2022 ; Alqahtani et al., 2023).

4.4.1 Stress oxydatif et événements neurodégénératifs

4.1 Espèces réactives de l'oxygène générées dans le cerveau

Plusieurs recherches ont exploré le rôle des ROS dans les MN, montrant qu'elles aggravent la progression de ces affections par des dommages oxydatifs, sans être des déclencheurs directs.

L'oxygène, avec ses deux électrons non appariés, favorise la formation de radicaux. Les ROS, classées comme molécules réactives d'oxygène, sont très réactives et à courte durée de vie. Elles proviennent de sources exogènes (comme les radiations) et endogènes (enzymes mitochondriales), et leur production est liée à la respiration cellulaire.

Les mitochondries génèrent environ 2% des ROS consommées, principalement via la chaîne de transport d'électrons. Les complexes I et III sont les principaux producteurs de ROS, bien que leur efficacité varie selon les organes. Les métalloenzymes régulent aussi cette production, mais une dérégulation peut entraîner des effets nocifs.

Les ROS causent des modifications oxydatives des macromolécules cellulaires, impactant particulièrement les lipides et les protéines. Le cerveau, en raison de sa consommation élevée d'oxygène et d'autres facteurs, est particulièrement vulnérable aux dommages oxydatifs (Teleanu et al., 2022).

4.2 Maladie de Parkinson (MP)

La MP est l'une des MN les plus courantes chez les personnes de plus de 60 ans, touchant environ 2% des individus de plus de 65 ans et 5% de ceux de plus de 80 ans. Elle se caractérise par la perte de neurones dopaminergiques dans la substance noire du cerveau, souvent liée à une surproduction de radicaux libres (ROS), causée par des dysfonctionnements mitochondriaux et une inflammation (figure 2). Les ROS endommagent les membranes lipidiques et les protéines, contribuant à la neurodégénérescence. Actuellement, aucun traitement efficace n'existe, mais des approches neuroprotectrices sont explorées pour réduire le stress oxydatif (Teleanu et al., 2022).

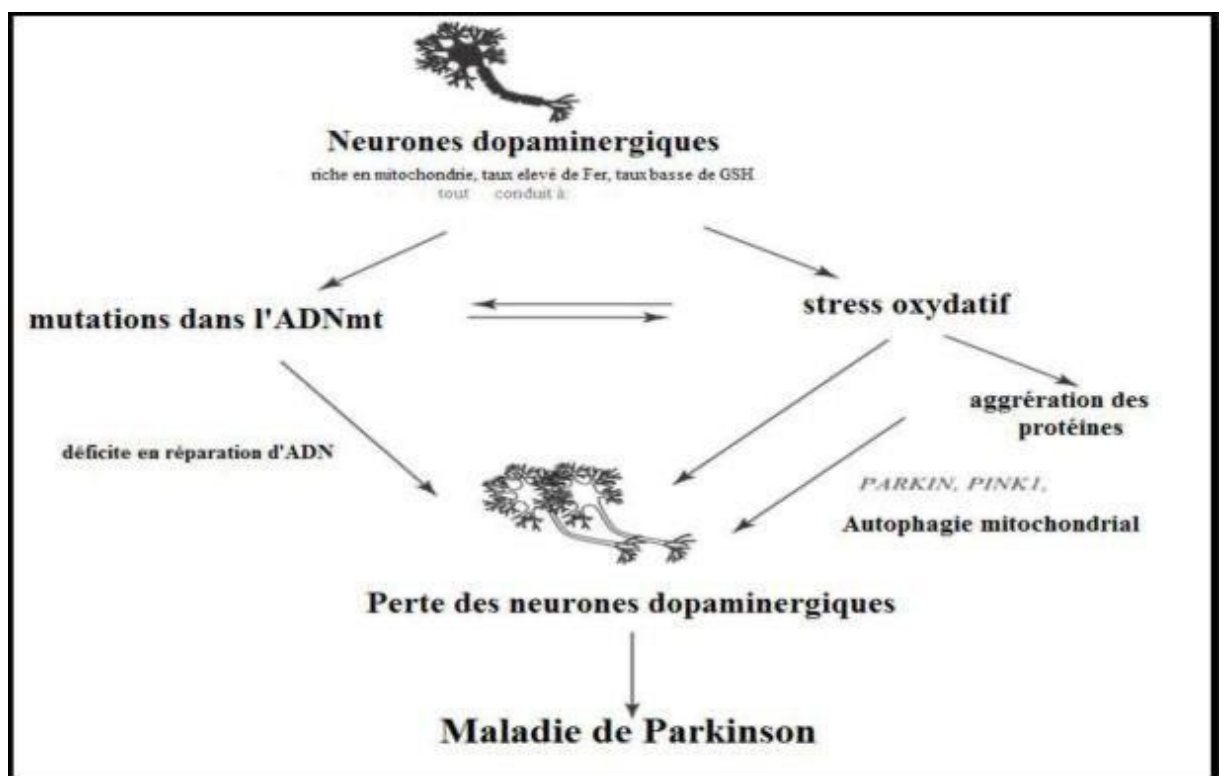


Figure 1: Dysfonctionnement mitochondrial et stress oxydatif provoque la mort neuronale (Ciccone et al., 2013).

4.3 La Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA)

La SLA est une MN rare, touchant 2 à 3 personnes pour 100 000 d'origine européenne, généralement entre 50 et 65 ans. Elle se manifeste par la perte progressive des capacités motrices, avec une survie moyenne de 3 à 5 ans après les premiers symptômes. La SLA affecte les motoneurones du système nerveux, entraînant des dysfonctionnements moteurs et, chez plus de la moitié des patients, des déficits cognitifs (figure 3).

Il existe deux formes de SLA :

- **La forme sporadique** : La forme sporadique n'a pas de cause génétique identifiée.
- **La forme familiale** : La forme familiale est souvent due à des mutations du gène SOD-1, impliqué dans la dégradation des ROS. Des essais cliniques ont exploré des traitements, mais seul le riluzole a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) pour ralentir la progression de la maladie (Teleanu et al., 2022).

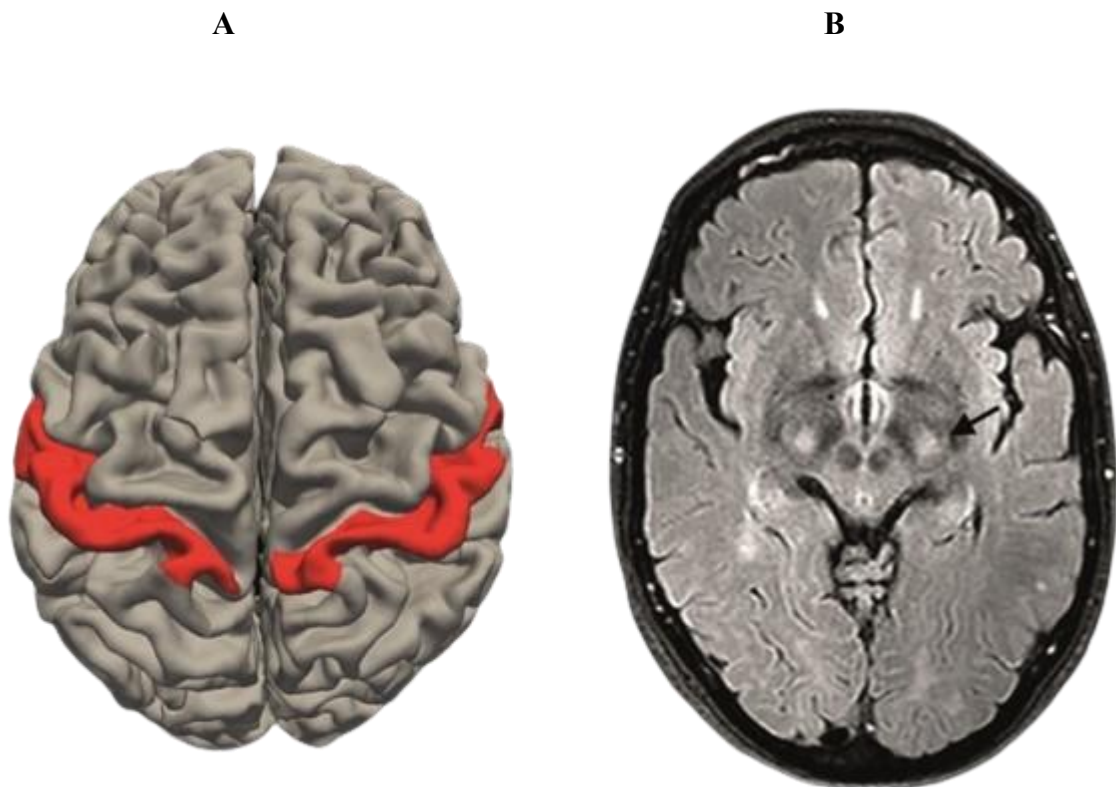


Figure 2 : Modifications en neuro-imagerie dans la sclérose latérale amyotrophique.

A : atrophie du cortex moteur (rouge). **B** : image axiale par résonance magnétique (T2-FLAIR) au niveau du mésencéphale, montrant une hyperintensité des pédoncules cérébraux correspondant aux faisceaux corticospinaux (flèche noire) (Hristelina Ilieva et al., 2023)

4.4 La Maladie d'Alzheimer (MA)

En 2018, le World Alzheimer Report a révélé qu'environ 50 millions de personnes étaient diagnostiquées avec une démence, un chiffre qui pourrait atteindre 82 millions d'ici 2030 et 152 millions en 2050, avec un nouveau cas détecté toutes les trois secondes.

La MA entraîne une dégradation progressive des capacités cognitives, principalement due à la perte de neurones dans l'hippocampe. L'âge est le principal facteur de risque, touchant près de 50% des personnes de plus de 85 ans, et les femmes sont plus susceptibles de développer la maladie en raison de leur longévité (figure 4).

Les mécanismes pathologiques incluent l'accumulation de peptides β -amyloïdes ($A\beta$) et d'enchevêtrements tau, exacerbés par le SO. Le SO perturbe l'homéostasie cellulaire et favorise la formation d' $A\beta$, aggravant ainsi la maladie. Des études cliniques explorent des traitements comme les oméga-3 pour atténuer le déclin cognitif associé à la maladie (Teleanu et al., 2022).

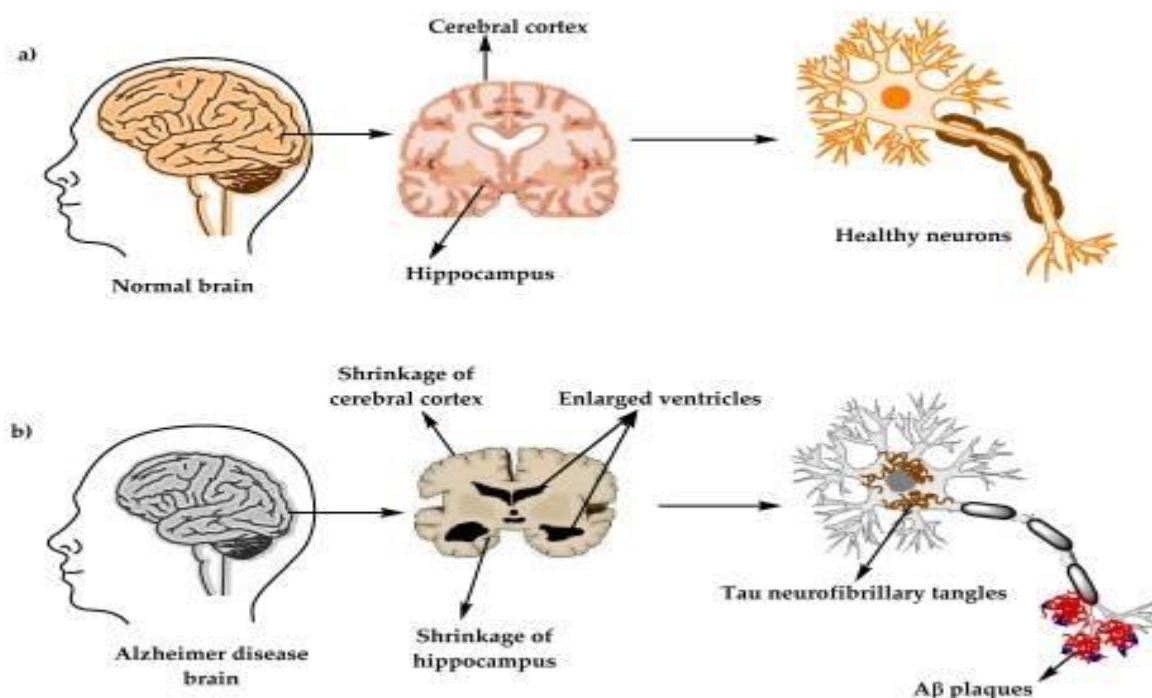


Figure 3 : La structure physiologique du cerveau et des neurones.

Dans (a) un cerveau sain et (b) un cerveau atteint de la MA (Breijyeh et Karaman, 2020)

4.5 Maladie de Huntington (MH)

La MH est une affection neurodégénérative héréditaire qui affecte la coordination musculaire, entraînant une détérioration mentale et des troubles psychologiques, souvent à partir de 35 ans.

Les protéines doivent se replier correctement pour fonctionner, mais des erreurs dans ce processus peuvent provoquer des agrégats protéiques toxiques, comme observé dans la MH. La protéine huntingtine (Htt), mal repliée, interfère avec les fonctions biologiques normales et forme des agrégats qui perturbent la transmission synaptique.

Le gène HTT présente une répétition instable du motif CAG ; plus il y a de répétitions, plus les symptômes apparaissent tôt. Les mitochondries jouent un rôle crucial, car leur

dysfonctionnement peut entraîner une surproduction de radicaux libres, aggravant la dégénérescence neuronale (figure 5).

Actuellement, aucun traitement curatif n'existe, bien que des recherches prometteuses sur des thérapies telles que les nanoparticules de sélénium montrent un potentiel pour atténuer les symptômes et réguler l'oxydation cellulaire (Teleanu et al., 2022).

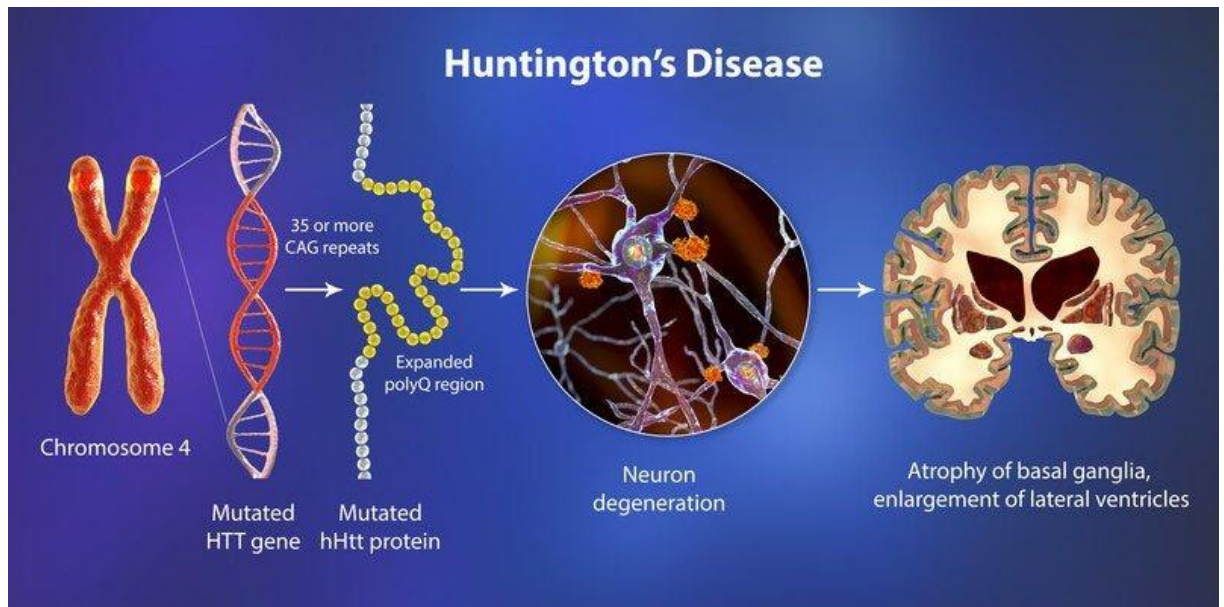


Figure 4: Cascade pathologique dans la maladie de Huntington (Huntington's disease, 2022)

5. Les lipides dans les maladies neurodégénératives

Les lipides, essentiels à la structure des membranes cellulaires, jouent un rôle crucial dans diverses fonctions biologiques, y compris le stockage d'énergie et la signalisation. Étonnamment, plus de 50% de la masse cérébrale humaine est constituée de lipides, qui sont vitaux pour des processus comme la synaptogenèse et l'isolation axonale. Un métabolisme lipidique altéré est lié à des pathologies cérébrales et à la neurodégénérescence, faisant des lipides des biomarqueurs prometteurs pour le diagnostic et le suivi des MN. Les avancées en lipidomique facilitent l'identification de ces biomarqueurs, révélant leur importance dans la compréhension des mécanismes sous-jacents aux maladies telles que l'Alzheimer (Wei, 2023).

6. Métabolisme des lipides

Le métabolisme des lipides, ou métabolisme lipoprotéique, joue un rôle essentiel, car les lipides sont indispensables à la vie. D'une part, le cholestérol et les phospholipides sont des

composants majeurs des membranes cellulaires, garantissant leur intégrité et leur bon fonctionnement. De plus, le cholestérol sert de précurseur à la synthèse des hormones stéroïdiennes (surréaliennes, testiculaires et ovariennes).

D'autre part, les triglycérides (TG) contiennent des acides gras qui constituent une source d'énergie pour l'organisme. Ils représentent également l'élément principal du tissu adipeux, jouant un rôle de réserve énergétique essentielle pour maintenir l'activité métabolique en période de jeûne et assurer la survie de l'espèce (figure 6).

Étant donné que le cholestérol et les TG sont insolubles dans l'eau (et donc dans le sang), leur transport nécessite une association avec des protéines spécifiques, appelées apolipoprotéines (Apo). Cette interaction donne naissance aux lipoprotéines, des structures complexes constituées d'un noyau interne contenant du cholestérol estérifié et des TG, entouré d'une couche externe composée de cholestérol libre, de phospholipides et d'apolipoprotéines. Cette organisation leur confère une solubilité dans le milieu aqueux, permettant leur circulation sanguine (**Real et Ascaso, 2021**).

6.1 Le métabolisme du cholestérol

Le cholestérol est essentiel pour le métabolisme cellulaire et peut être acquis de deux manières : par l'absorption via des récepteurs de lipoprotéines de basse densité (LDL) ou par biosynthèse. L'absorption peut être divisée en deux voies : une voie exogène, qui provient de l'alimentation, et une voie endogène. Bien que l'absorption et la biosynthèse du cholestérol soient interconnectées, les variations dans l'apport alimentaire et les besoins des cellules influençant le taux de biosynthèse par des mécanismes de rétroaction complexes. Aussi, les cellules peuvent satisfaire leurs besoins en cholestérol par l'une ou l'autre de ces voies.

En moyenne, les humains synthétisent entre 700 et 900 mg de cholestérol par jour, tandis qu'ils en absorbent entre 300 et 500 mg à partir des aliments. Le renouvellement quotidien du cholestérol se fait principalement par l'excrétion dans le tractus gastro-intestinal (600 mg/jour), la conversion en acides biliaires (400 mg/jour), la desquamation de la peau (85 mg/jour), la biosynthèse d'hormones stéroïdiennes (50 mg/jour) et l'incorporation dans les membranes des cellules en division.

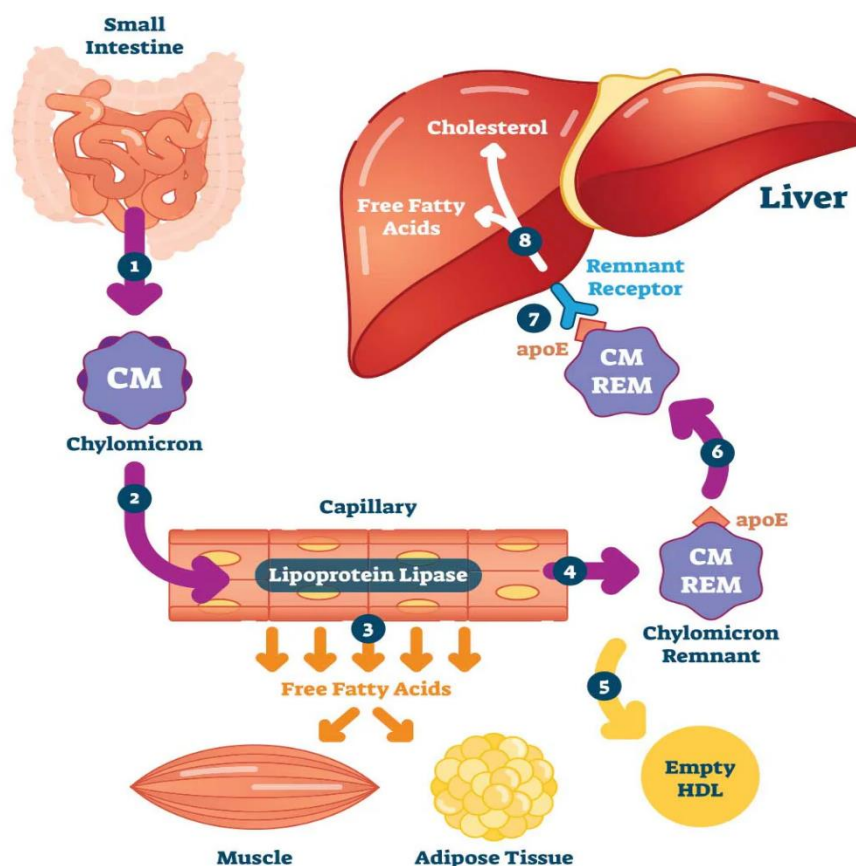


Figure 5 : Les différents processus et composants impliqués dans le métabolisme des lipides dans le corps humain (Real et Ascaso, 2021)

La plupart des cellules chez les mammifères peuvent synthétiser du cholestérol de manière endogène. Dans toutes les espèces étudiées jusqu'à présent, la synthèse du cholestérol se produit principalement dans quatre organes : le foie, le tractus gastro-intestinal, la peau et la "carcasse" (c'est-à-dire le muscle strié et la moelle osseuse). Hormis le foie, ces organes présentent un taux élevé de renouvellement cellulaire et consomment de grandes quantités de cholestérol pour créer de nouvelles membranes. Chez l'homme, le foie et l'iléon sont les principaux sites de biosynthèse du cholestérol. Bien que le foie ait un faible taux de renouvellement cellulaire, il synthétise et absorbe néanmoins d'importantes quantités de cholestérol pour la production de lipoprotéines, d'acides biliaires et d'hormones stéroïdiennes. De plus, la biosynthèse hépatique du cholestérol peut augmenter lors d'une régénération hépatocellulaire importante, comme c'est le cas chez les patients ayant subi une hépatectomie partielle. Enfin, une variation diurne dans la synthèse hépatique du cholestérol a été observée, avec un taux accru durant la nuit chez les animaux et les humains (Russell, 1992).

6.2 Le métabolisme des triglycérides

Le foie joue un rôle central dans la régulation du métabolisme des TG en maintenant l'homéostasie lipidique grâce à des voies biochimiques et cellulaires finement régulées. Les hépatocytes, principales cellules parenchymateuses hépatiques, assurent la majorité des processus métaboliques, notamment la gestion des TG. D'autres types cellulaires, comme les cholangiocytes, les cellules de Kupffer, les cellules stellaires et les cellules endothéliales, participent également à la physiopathologie hépatique.

Le métabolisme des TG dans le foie repose sur un équilibre dynamique entre leur acquisition, leur stockage et leur mobilisation. En conditions normales, bien que le foie traite quotidiennement de grandes quantités d'acides gras, il ne stocke qu'une faible fraction sous forme de TG, représentant moins de 5% de sa masse à l'état d'équilibre. Cet équilibre est maintenu par un ajustement entre l'absorption plasmatique des acides gras, leur synthèse de novo, leur oxydation et leur exportation sous forme de lipoprotéines de très faible densité enrichies en triglycérides (VLDL-TG). Les TG hépatocytaires sont stockées sous forme de gouttelettes lipidiques cytoplasmiques.

Les acides gras nécessaires à la synthèse des TG proviennent de sources alimentaires et endogènes. Les TG alimentaires sont d'abord hydrolysées par la lipase pancréatique dans l'intestin, générant des monoacylglycérols et des acides gras libres. Après émulsification par les sels biliaires, ces lipides sont absorbés par les entérocytes, retransformés en TG et incorporés dans les chylomicrons. Ceux-ci sont sécrétés dans le système lymphatique puis libérés dans la circulation sanguine. Une grande partie des TG contenus dans les chylomicrons est captée par les muscles et le tissu adipeux grâce à l'action de la lipoprotéine lipase, exprimée à la surface luminale des cellules endothéliales capillaires. Les TG résiduels, présents dans les restes de chylomicrons, sont ensuite internalisés par le foie via un mécanisme d'endocytose médiée par des récepteurs, où les acides gras sont libérés après dégradation lysosomale des particules (**Alves-Bezerra et Cohen, 2017**).

7. Les lipoprotéines

Les principales lipoprotéines sont : chylomicrons (QM), lipoprotéines de très basse densité (VLDL), résidus de VLDL (VLDLR), lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL), lipoprotéines de basse densité (LDL), lipoprotéine (a) [Lp(a)] et lipoprotéines de haute densité (HDL) (**Real et Ascaso, 2021**).

Tableau 1: Les types de lipoprotéines et leur composition (Real et Ascaso, 2021)

Lipoproteínas	Densidad (g/ml)	Diámetro (nm)	TG%	CE%	CL%	FL%	Apolipoproteínas	
							Principal	Otras
QM	< 0,95	80-100	90-95	2-4	1	2-6	apoB48	AI, AII, AIV, AV
VLDL	0,95-1,006	30-80	50-65	8-14	4-7	12-16	apoB100	AI, CII, CIII, AV
VLDLR e IDL	1,006-1,019	25-30	25-40	20-35	7-11	16-24	apoB100	CII, CIII, E
LDL	1,019-1,063	20-25	4-6	34-35	6-15	22-26	apoB100	
Lp(a)	1,006-1,125	25-30	4-8	35-46	6-9	17-24	apo(a)	B100
HDL	1,063-1,210	8-13	7	10-20	5	55	apoAI	AII, CIII, E, M

7.1 Le métabolisme exogène des lipoprotéines

La voie exogène du métabolisme des lipoprotéines désigne le transport des lipides depuis le tube digestif, principalement issus de l'alimentation et d'une partie des lipides excrétés par la bile, vers le foie et les cellules périphériques, en particulier le tissu adipeux.

Les TG alimentaires sont décomposées par les lipases pancréatiques dans la lumière intestinale et s'émulsifient avec des acides biliaires pour former des micelles, qui sont ensuite absorbées par les cellules intestinales grâce à un transporteur spécifique, le FAT/CD36. Le cholestérol est quant à lui absorbé par la protéine Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1). À l'intérieur des entérocytes, le cholestérol subit une estérification (liaison avec un acide gras) grâce à l'enzyme acyl-CoA : cholestérol acyltransférase (ACAT). En association avec les triglycérides synthétisés dans la cellule intestinale, ils se lient à l'apolipoprotéine B48 (apoB48) grâce à l'action de la protéine de transfert microsomique (MTP), formant ainsi des chylomicrons (QM). Par la suite, des protéines du groupe coatomère II (COPII), telles que SAR1a et SAR1b, jouent un rôle crucial dans le transport des QM vers l'appareil de Golgi.

Les QM formés dans les cellules intestinales sont ensuite sécrétés dans la lymphe intestinale avant d'entrer dans la circulation systémique, où ils subissent plusieurs transformations, principalement sous l'action de la lipoprotéine-lipase (LPL). Cette enzyme, présente dans l'endothélium vasculaire de nombreux tissus (tels que le tissu adipeux, le cœur, les muscles striés, les îlots de Langerhans et les macrophages), hydrolyse les TG contenus dans les QM. Cela libère des acides gras libres qui sont absorbés par divers tissus, principalement le tissu adipeux et le muscle strié. Dans ces tissus, ces acides gras peuvent être oxydés pour produire de l'énergie ou être stockés après avoir été réestérifiés en TG, contribuant ainsi au maintien des réserves graisseuses.

L'hydrolyse par la LPL nécessite son activation, passant d'un monomère à une forme dimérique active. Ce processus d'activation et son inactivation ultérieure impliquent l'action de plusieurs enzymes, protéines, apolipoprotéines et hormones. Tout dysfonctionnement dans cette régulation peut entraîner une diminution de la LPL active et un manque de catabolisme des QM, qui resteront alors élevés dans le plasma (**Real et Ascaso, 2021**).

7.2 Le métabolisme endogène des lipoprotéines

Le foie est l'organe central du métabolisme des lipoprotéines, où commence la voie endogène avec la synthèse et la sécrétion de lipoprotéines de très basse densité (VLDL). Ces VLDL, riches en TG et contenant l'apolipoprotéine B100 (apoB100), se transforment dans le plasma en lipoprotéines résiduelles de VLDL (VLDLR), lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL) et lipoprotéines de basse densité (LDL).

Les VLDL sont hydrolysées par la lipoprotéine-lipase (LPL) dans les tissus musculaires et adipeux, libérant des acides gras qui sont absorbés par ces tissus. Après avoir perdu des TG, les VLDL échangent des composants avec les HDL et deviennent plus riches en cholestérol et en apoE. Une partie des VLDLR et IDL est captée par le foie via le récepteur des LDL (R-LDL), tandis que l'IDL restante est remodelée pour former des LDL.

Les LDL, qui représentent une grande partie du cholestérol plasmatique, sont principalement absorbées par le foie et les cellules périphériques via le R-LDL. Ce récepteur est saturable, ce qui signifie qu'un excès de LDL dans le plasma peut réduire son efficacité d'absorption. La régulation de ce processus est contrôlée par des facteurs de transcription appelés SREBP.

Enfin, les LDL non captées ainsi que d'autres particules lipidiques peuvent contribuer à l'athérosclérose en étant retenues dans la paroi vasculaire. La lipoprotéine (a), qui ressemble aux LDL mais contient une apolipoprotéine supplémentaire, peut également traverser la barrière endothéliale et participer au développement de cette pathologie. (**Real et Ascaso, 2021**) (figure 7).

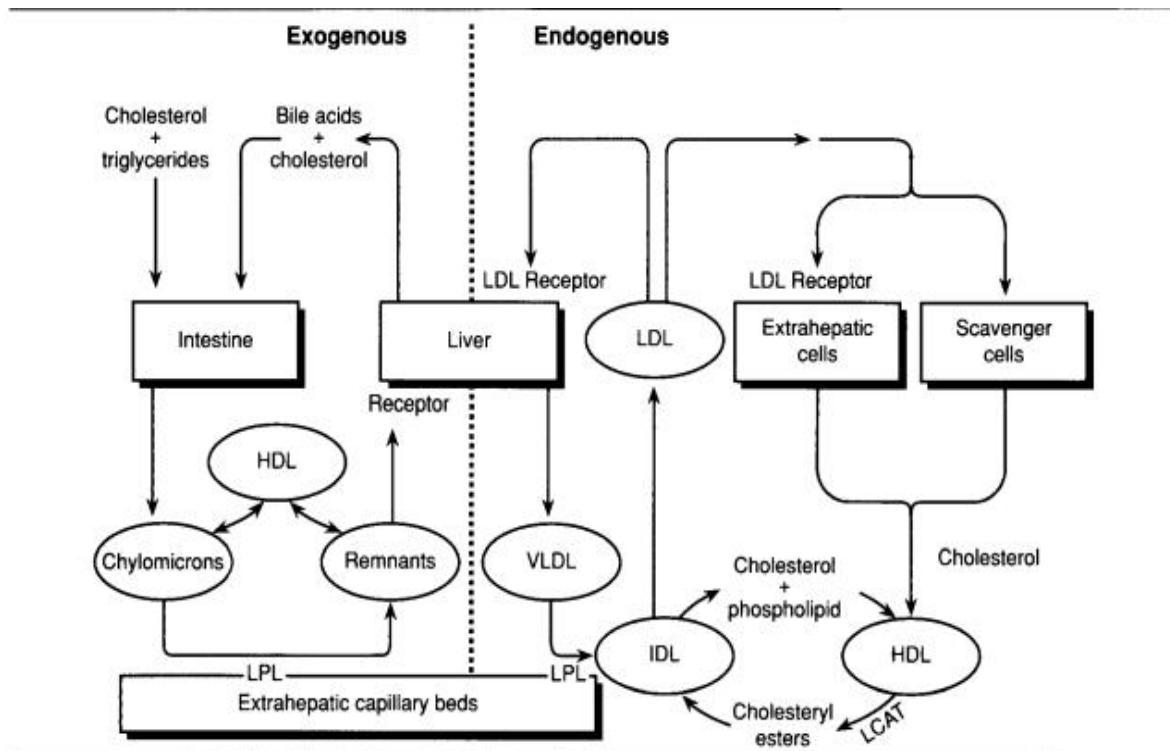


Figure 6 : Le transport des lipoprotéines chez les humains illustre les voies d'absorption du cholestérol exogène et endogène (Brown et al., 1974).

7.3 Le Transport inverse du cholestérol

Le cholestérol accumulé dans les cellules ou les parois artérielles ne peut pas être détruit, car il n'existe pas d'enzymes capables de le dégrader. La seule façon de l'éliminer est par l'intermédiaire des lipoprotéines de haute densité (HDL), qui jouent un rôle crucial dans le transport inverse du cholestérol, en extrayant le cholestérol des tissus pour le ramener au foie (Real et Ascaso, 2021).

7.4 La Synthèse et fonction des HDL

Les HDL sont formées dans l'intestin, le foie et à partir des chylomicrons. Initialement, elles ont une forme discoïdale et contiennent de l'apolipoprotéine AI (apoAI) ainsi que des phospholipides. Elles captent le cholestérol non estérifié et les phospholipides à partir des tissus périphériques grâce à des protéines spécifiques (ABCA1 et ABCG1) et au récepteur scavenger SR-BI. Ce processus est essentiel pour maintenir l'homéostasie du cholestérol et prévenir l'athérosclérose (Real et Ascaso, 2021).

7.5 La Transformation et Récupération du Cholestérol

Une fois le cholestérol intégré, les HDL prennent une forme sphérique. Le cholestérol est ensuite estérifié par la LCAT, et les HDL s'enrichissent en lipides et apolipoprotéines par

échange avec d'autres lipoprotéines dans la circulation. Les HDL enrichies sont captées par le foie via le récepteur SR-BI ou d'autres récepteurs comme CD36. Le cholestérol récupéré par le foie peut être utilisé pour synthétiser de nouvelles VLDL ou excrété sous forme d'acides biliaires (**Real et Ascaso, 2021**).

7.6 Rôle et Complexité des HDL

Historiquement, les HDL ont été considérées comme le « bon » cholestérol en raison de leur rôle protecteur contre les maladies cardiovasculaires. Cependant, leur fonction est complexe et dynamique, influencée par divers facteurs métaboliques. Les HDL possèdent également des propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes et antidiabétiques. Il est important de noter qu'une augmentation des niveaux de HDL n'est pas toujours bénéfique, car ces particules peuvent devenir nuisibles si leurs fonctions sont altérées.

En plus d'extraire le cholestérol, les HDL fournissent également du cholestérol aux glandes hormonales (comme les surrénales, testicules et ovaires), agissant ainsi comme un mécanisme de sécurité face aux déséquilibres métaboliques. Cette multifonctionnalité souligne l'importance d'une compréhension approfondie du rôle des HDL dans la santé cardiovasculaire (**Real et Ascaso, 2021**).

7.7 Les lipoprotéines de très basse densité (VLDL)

Les lipoprotéines de très basse densité (VLDL), synthétisées par le foie et contenant l'apoprotéine B-100 (apo B), assurent le transport des TG et du cholestérol vers les tissus périphériques. Elles permettent au foie d'exporter l'excès de TG dérivé des acides gras libres plasmatiques et des résidus de QM. La production des VLDL augmente en réponse à une accumulation d'acides gras libres dans le foie, comme cela se produit lors d'une alimentation riche en graisses ou lorsque le tissu adipeux libère une quantité excessive d'acides gras libres dans la circulation, notamment en cas d'obésité ou de diabète mal contrôlé. À la surface des VLDL, l'apoprotéine C-II (apo C-II) active la lipoprotéine lipase (LPL) localisée sur l'endothélium vasculaire, facilitant ainsi l'hydrolyse des TG en acides gras libres et en glycérol, utilisables par les cellules (**Davidson et Pradeep, 2023**).

7.8 Les lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL)

Elles proviennent de la transformation des VLDL. Les lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL), riches en cholestérol, sont des **résidus** de VLDL qui peuvent soit être

captés par le foie, soit être convertis en LDL sous l'action de la lipase hépatique, ces dernières contenant l'apolipoprotéine B-100. **(Davidson et Pradeep, 2023).**

7.9 Les lipoprotéines de basse densité (LDL)

Issues du métabolisme des VLDL et des IDL, les LDL sont les lipoprotéines les plus riches en cholestérol. Environ 40 à 60 % d'entre elles sont éliminées par le foie grâce à un processus impliquant l'Apo B et les récepteurs hépatiques des LDL. Le reste se fixe soit sur ces mêmes récepteurs, soit sur des récepteurs extra hépatiques non spécifiques aux LDL, appelés "scavenger" ou "éboueurs".

L'expression des récepteurs hépatiques des LDL est régulée en fonction des apports en cholestérol et en graisses saturées : elle est inhibée par l'apport de cholestérol hépatique via les chylomicrons et les graisses saturées alimentaires, mais peut être stimulée par une réduction de ces derniers. Les récepteurs extra hépatiques "éboueurs", principalement situés sur les macrophages, captent les LDL en excès non prises en charge par le foie. Les monocytes migrent alors vers l'espace sous-endothélial, où ils se différencient en macrophages. Ces derniers internalisent les LDL oxydées, conduisant à la formation de cellules spumeuses impliquées dans le développement des plaques athéromateuses.

Les LDL présentent une taille variable, allant de particules grandes et flottantes à des formes petites et denses. Ces dernières, particulièrement riches en esters de cholestérol, sont associées à des troubles métaboliques tels que l'hypertriglycéridémie et la résistance à l'insuline **(Davidson et Pradeep, 2023).**

Chapitre II : Patients et méthodes

1. Population étudiée

Notre étude a porté sur un échantillon de 15 témoins âgés entre 42 et 80 ans, et 10 patients souffrant de maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson, Sclérose en plaques), âgés entre 14 et 87 ans recrutés au service de Neurologie, du Centre Hospitalo-Universitaire Tidjani Damerdji 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 : l'âge, le sexe, le poids, la taille et l'indice de masse corporelle (IMC), la maladie, les antécédents familiaux (tableau II-2).

Tableau 2 : Caractéristiques de la population étudiée

Caractéristiques	Témoins	Patients
Nombre	15	10
Age (ans)	65,3 ± 3,1	68,4 ± 7,17
Taille (m)	1,76 ± 0,6	1,62 ± 0,55
Poids (kg)	74 ± 3,4	57,1 ± 11,8
IMC (kg/m²)	23,88 ± 0,78	21,75 ± 2,4
La maladie	Non	Alzheimer (3) Parkinson (2) SEP (5)
Antécédents familiaux	Non	Oui (3) Non (7)
Traitements	Non	Oui

Chaque valeur représente la moyenne ± 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.

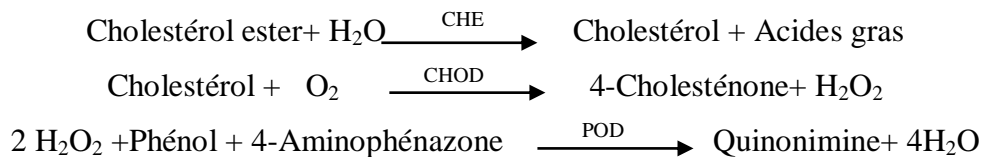
Les prélèvements sanguins se font le matin à jeun, sur la veine du pli du coude, sur des tubes étiquetés avec anticoagulant (EDTA). Le sang prélevé est centrifugé à 3000 tours / min pendant 10 minutes afin de récupérer le plasma pour la détermination des paramètres du bilan lipidique.

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 intracellulaires.

2. Analyses biochimiques

2.1 Détermination des teneurs en cholestérol total

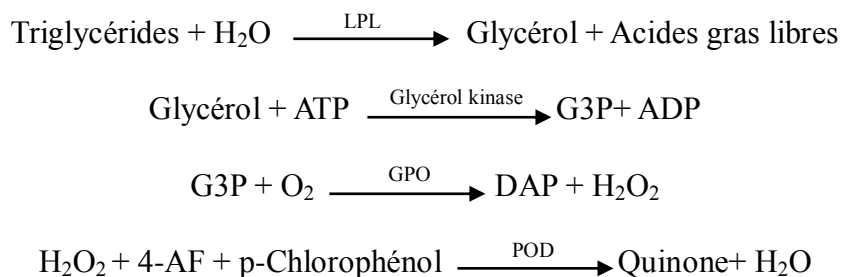
Le dosage du cholestérol total est réalisé par méthode enzymatique (Kits Spinreact) sur le plasma. La réaction consiste à libérer le cholestérol de la liaison ester par la cholestérol-estérase, et d'oxyder le cholestérol libre non estérifié par la cholestérol-oxydase, selon les réactions suivantes :



L'indicateur est une quinonéimine, l'intensité de la couleur formée (mesurée à 505 nm) est proportionnelle à la concentration de cholestérol présent dans l'échantillon testé.

2.2 Détermination des teneurs en triglycérides

Les TG sont dosées par méthode enzymatique (Kits Spinreact) sur le plasma. Les TG sont dosées après hydrolyse enzymatique par des lipases en glycérol et acides gras libres, selon les réactions suivantes :



L'indicateur est une quinonéimine dont l'intensité de la couleur, mesurée à une longueur d'onde de 505 nm, est proportionnelle à la concentration de TG présentes dans l'échantillon testé.

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 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 érythrocytaire permet de détecter les anions superoxydes, générés par l'action de la xanthine oxydase et de l'hypoxanthine, en utilisant le nitrobleu 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.

Chapitre III : Résultats et Discussion

1. Teneurs plasmatiques en cholestérol total et triglycérides chez les témoins et les patients (figure 8 et tableau A1 en annexe)

Les données présentées dans la figure 8 révèlent une élévation significative des teneurs plasmatiques en cholestérol total ($p < 0,05$) et très significative en triglycérides ($p < 0,01$) chez les patients atteints d'une maladie neurodégénérative comparés aux témoins.

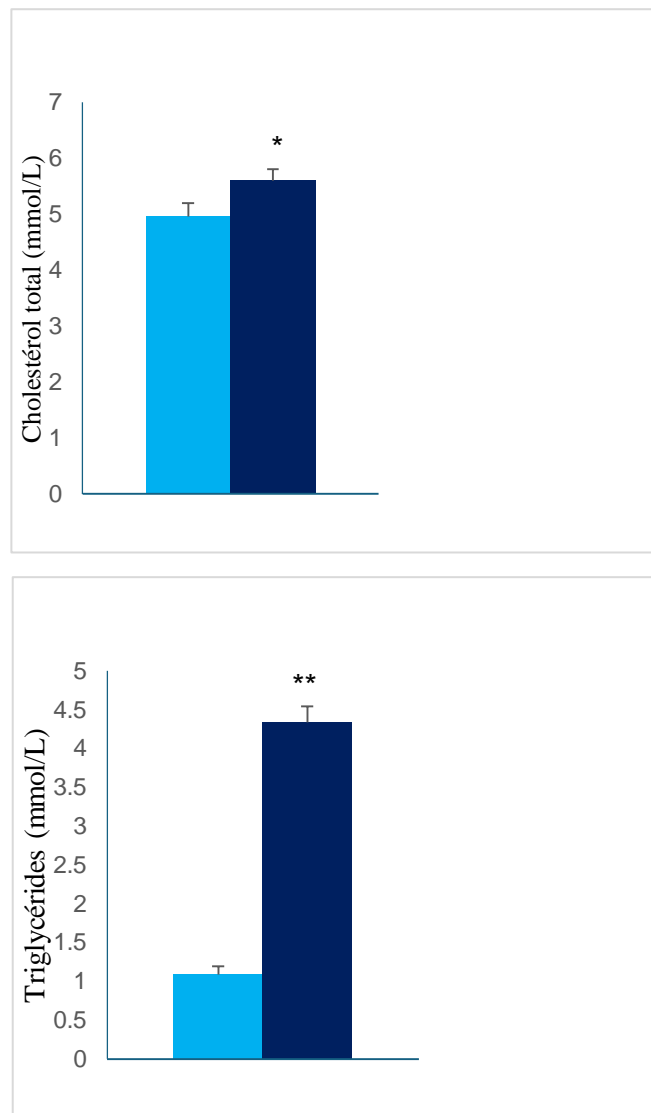


Figure 8 : Teneurs plasmatiques du cholestérol total et TG chez les témoins et les patients

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 (figure 9 et tableau A1 en annexe)

Une augmentation très significative des teneurs érythrocytaires en MDA est observée chez les patients par rapport aux témoins ($p < 0,01$). Cela indique une peroxydation lipidique accrue dans les érythrocytes des patients.

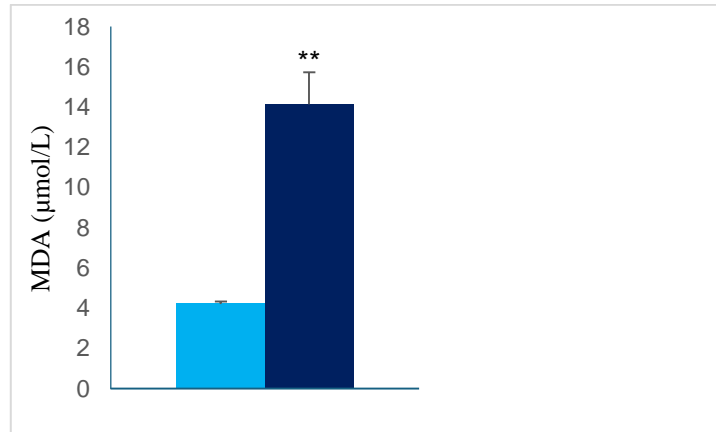


Figure 9 : Teneurs érythrocytaires de MDA chez les témoins et les patients

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 réduit et activité de la SOD chez les témoins et les patients (figure 10 et tableau A1 en annexe)

Une diminution significative des taux érythrocytaires de GSH est notée chez les patients par rapport aux témoins ($p < 0,05$). Par ailleurs, l'activité de la SOD est fortement réduite chez les patients ($p < 0,01$) comparés à leurs témoins.

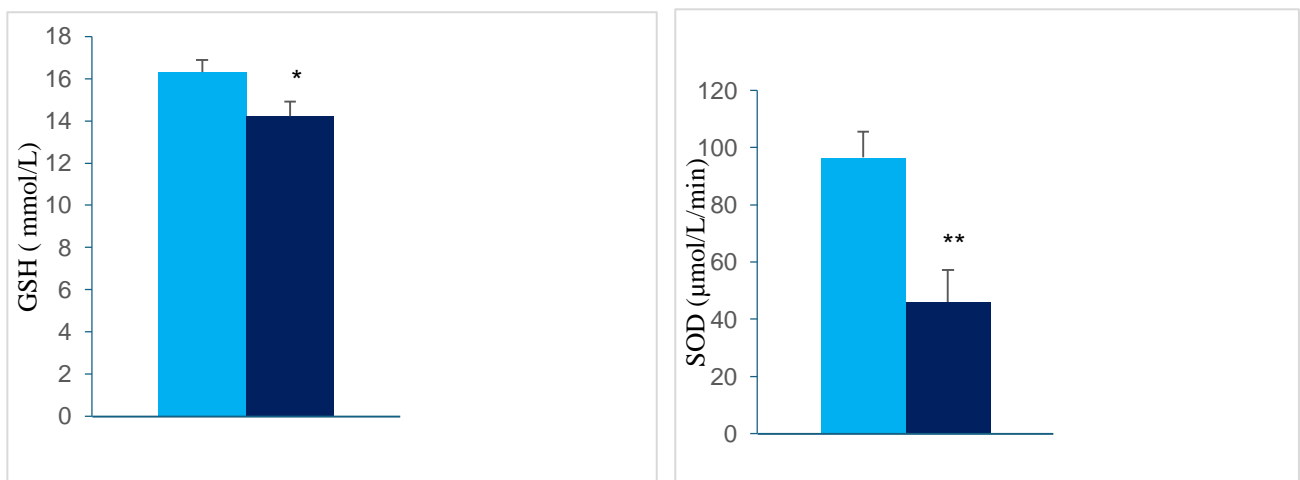


Figure 10 : Teneurs érythrocytaires de GSH et activité de la SOD chez les témoins et patients

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, telles que la maladie d'Alzheimer, de Parkinson ou encore la sclérose en plaque, sont caractérisées par une perte progressive et irréversible des neurones. Leur étiopathogénie est complexe et multifactorielle, impliquant des mécanismes biochimiques tels que le stress oxydatif, les déséquilibres métaboliques, l'inflammation chronique et les anomalies du métabolisme lipidique.

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés à l'implication conjointe du métabolisme lipidique et du stress oxydatif dans le développement et la progression des troubles neurodégénératifs. Les résultats de cette étude mettent en évidence un déséquilibre marqué du métabolisme lipidique et du système de défense antioxydant dans le contexte des maladies neurodégénératives, soulignant leur rôle synergique dans la pathogénie neuronale.

Nos résultats ont révélé une élévation significative du cholestérol total et des TG chez les patients par rapport aux témoins. Cette dyslipidémie est un facteur de risque bien documenté dans plusieurs pathologies, mais elle revêt une importance particulière dans le cadre des maladies neurodégénératives. Le cholestérol, bien qu'indispensable à la structure des membranes neuronales et à la myélinisation, peut, en excès, perturber la fluidité membranaire, la signalisation neuronale et favoriser l'agrégation de protéines pathologiques telles que la bêta-amyloïde. Quant aux TG, leur excès est souvent associé à une augmentation du stress oxydatif, via la stimulation de la production de radicaux libres. Ainsi, la dérégulation lipidique observée dans cette étude pourrait constituer un terrain propice à l'inflammation chronique, à l'apoptose neuronale et à la progression des atteintes neurodégénératives.

Par ailleurs, le profil lipidique observé suggère une accumulation de sphingolipides et de céramides, qui sont non seulement des indicateurs de dysfonctionnement métabolique, mais également des médiateurs actifs de la mort cellulaire et de l'inflammation neurotoxique, comme l'ont souligné **Cutler et al. (2004)** et **Chan et al. (2012)**. Cette altération du métabolisme lipidique pourrait aussi perturber les radeaux lipidiques membranaires, affectant la signalisation synaptique et exacerbant la défaillance neuronale (**Fabelo et al., 2011**).

En outre, des interactions directes entre lipides oxydés et protéines agrégées telles que la bêta-amyloïde ou l'alpha-synucléine pourraient favoriser la formation de dépôts toxiques, aggravant les lésions cérébrales caractéristiques des maladies neurodégénératives (**Praticò, 2008 ; Butterfield & Halliwell, 2019**). Le lien entre dysfonction mitochondriale,

surproduction d'ERO et dérégulation lipidique suggère aussi un effondrement énergétique cellulaire, contribuant au déclin cognitif progressif.

Enfin, ces altérations biochimiques semblent s'auto alimenter dans un cercle vicieux où le stress oxydant amplifie la dégradation lipidique, et inversement, générant une cascade d'événements moléculaires menant à la mort neuronale programmée.

L'élévation significative des taux de MDA, biomarqueur classique de la peroxydation lipidique, reflète un stress oxydatif intense affectant principalement les membranes riches en acides gras polyinsaturés, caractéristiques du tissu cérébral. Cette peroxydation altère la fluidité membranaire, perturbe les récepteurs synaptiques et favorise l'activation de voies pro-apoptotiques, comme l'ont démontré **Butterfield et Halliwell (2019)** dans le cerveau des patients atteints d'Alzheimer. Par ailleurs, le GSH est un antioxydant central dans la neutralisation des radicaux libres et la régénération d'autres systèmes antioxydants. Sa baisse reflète soit une consommation excessive dans un contexte oxydatif intense, soit une perturbation de sa synthèse ou de sa régénération. En parallèle, nos résultats indiquent aussi une réduction notable de l'activité de l'enzyme antioxydante la SOD, indiquant un affaiblissement des mécanismes de défense endogènes face à la surcharge en radicaux libres. Ce déficit enzymatique aggrave l'accumulation des ERO, dont les effets cytotoxiques sont bien documentés dans la littérature, notamment chez les neurones dopaminergiques dans la maladie de Parkinson (**Dias et al., 2013**).

Ces observations renforcent les conclusions des travaux de **Galasko et Montine (2010)**, qui affirment que la combinaison d'un stress oxydatif non compensé et de perturbations lipidiques constitue un axe pathologique central dans les MN. Ainsi, cette étude suggère que des approches thérapeutiques ciblant simultanément les déséquilibres lipidiques et les mécanismes de défense antioxydants pourraient offrir des perspectives prometteuses pour ralentir, voire prévenir, la progression de ces affections neurologiques dévastatrices.

Conclusion générale

Les maladies neurodégénératives, à l'image de la maladie d'Alzheimer et de la maladie de Parkinson, constituent des affections complexes et multifactorielles du système nerveux central, dont la compréhension demeure incomplète. Ce travail de recherche s'est attaché à étudier deux axes physiopathologiques majeurs : le métabolisme lipidique et le stress oxydatif, en tant que contributeurs clés aux processus neurodégénératifs.

Les résultats obtenus au cours de cette étude confirment que les déséquilibres lipidiques, notamment les altérations des membranes neuronales et des messagers lipidiques, perturbent profondément la communication cellulaire, la fluidité membranaire et les mécanismes de survie neuronale. Parallèlement, le stress oxydatif, induit par une production excessive de radicaux libres et une diminution des défenses antioxydantes, favorise les lésions neuronales via la peroxydation lipidique, la dénaturation des protéines et les atteintes de l'ADN.

La conjonction de ces deux mécanismes crée un cercle vicieux, dans lequel les altérations lipidiques aggravent le stress oxydatif, tandis que ce dernier détériore davantage les structures membranaires et les fonctions métaboliques neuronales. Cette interaction bidirectionnelle semble jouer un rôle central dans la progression des maladies neurodégénératives.

Ces observations renforcent l'idée qu'une meilleure compréhension des mécanismes métaboliques et oxydatifs dans le cerveau pourrait ouvrir la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant ces processus. Le développement d'antioxydants efficaces, ainsi que d'interventions modulant le métabolisme lipidique cérébral, pourrait ainsi représenter des approches prometteuses pour ralentir, voire prévenir, la progression des pathologies neurodégénératives.

En somme, ce mémoire met en lumière l'importance de considérer le métabolisme lipidique et le stress oxydatif comme des cibles thérapeutiques prioritaires dans la lutte contre les maladies neurodégénératives, tout en soulignant la nécessité de recherches complémentaires pour approfondir ces axes d'investigation.

Bibliographie

- [1] Anju Singh, Ritushree Kukreti, Luciano Saso, Shrikant Kukreti (2022). Mechanistic Insight into Oxidative Stress-Triggered Signaling Pathways and Type 2 Diabetes. *Molecules*; 27(3): 950. <https://doi.org/10.3390/molecules27030950>
- [2] Arunima Mukherjee, Krishna Kanta Ghosh, Sabyasachi Chakraborty, Balázs Gulyás, Parasuraman Padmanabhan, Writoban Basu Ball (2024). Mitochondrial Reactive Oxygen Species in Infection and Immunity. *Biomolecules*; 14(6): 670. <https://doi.org/10.3390/biom14060670>
- [3] Butterfield, D.A., & Halliwell, B. (2019). Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience*; 20(3): 148–160. <https://doi.org/10.1038/s41583-019-0132-6>
- [4] Chan, R.B., Oliveira, T.G., Cortes, E.P., Honig, L.S., Duff, K.E., Small, S.A., Wenk, M.R., & Di Paolo, G. (2012). Comparative lipidomic analysis of mouse and human brain with Alzheimer disease. *Journal of Biological Chemistry*; 287(4): 2678–2688. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.274142>
- [5] Cutler, R.G., Kelly, J., Storie, K., Pedersen, W.A., Tammara, A., Hatanpaa, K., Troncoso, J.C., & Mattson, M.P. (2004). Involvement of oxidative stress-induced abnormalities in ceramide and cholesterol metabolism in brain aging and Alzheimer’s disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*; 101(7): 2070–2075. <https://doi.org/10.1073/pnas.0305799101>
- [6] Daniel Mihai Teleanu, Adelina-Gabriela Niculescu, Iulia Ioana Lungu, Crina Ioana Radu, Oana Vladăcenco, Eugenia Roza, Bogdan Costăchescu, Alexandru Mihai Grumezescu, Raluca Ioana Teleanu (2022). An Overview of Oxidative Stress, Neuroinflammation, and Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci*; 23(11): 5938. <https://doi.org/10.3390/ijms23115938>
- [7] David W. Russell (1992). Cholesterol Biosynthesis and Metabolism. *Cardiovasc Drugs Ther*; 6(2): 103-10. <https://doi.org/10.1007/bf00054556>

- [8] Dias, V., Junn, E., & Mouradian, M.M. (2013). The role of oxidative stress in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*; 3(4): 461–491. <https://doi.org/10.3233/JPD-130230>
- [9] Fabelo, N., Martín, V., Santpere, G., Marín, R., Torrent, L., Ferrer, I., & Díaz, M. (2011). Severe alterations in lipid composition of frontal cortex lipid rafts from Parkinson's disease and incidental Parkinson's disease. *Molecular Medicine*; 17(9–10): 1107–1118. <https://doi.org/10.2119/molmed.2011.00117>
- [10] Galasko, D., & Montine, T.J. (2010). Biomarkers of oxidative damage and inflammation in Alzheimer's disease. *Biomarkers in Medicine*; 4(1): 27–36. <https://doi.org/10.2217/bmm.09.96>
- [11] Haleng et J Pincemail, S Vanbelle, U Gaspard, G Collette, J P Cheramy-Bien, C Charlier, J P Chapelle, D Giet, A Albert, R Limet, J O Defraigne. (2007). Effect of different contraceptive methods on the oxidative stress status in women aged 40–48 years from the ELAN study in the province of Liege, Belgium. *Hum Reprod*; 22(8): 2335–43. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem146>
- [12] Hristelina Ilieva, Mithila Vullaganti, Justin Kwan (2023). Advances in molecular pathology, diagnosis, and treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *BMJ* ; 383 : e075037 <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-075037>
- [13] Huntington's disease (2022).
- [14] Jane A Leopold, Joseph Loscalzo (2009). Oxidative risk for atherothrombotic cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med*; 47(12): 1673–706. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.09.009>
- [15] José T. Real, Juan F. Ascaso (2021). Lipid metabolism and classification of hyperlipaemias. *Clin Investig Arterioscler*; 33(1): 3–9. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.12.008>
- [16] Justin Wei (2023). Lipids as Emerging Biomarkers in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci*; 25(1): 131. <https://doi.org/10.3390/ijms25010131>
- [17] Long He, Ting He, Shabnam Farrar, Linbao Ji, Tianyi Liu, Xi Ma (2017). Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. *Cell Physiol Biochem*; 44(2): 532–553. <https://doi.org/10.1159/000485089>

- [18] Luisa Agnello, Marcello Ciaccio (2022). Neurodegenerative Diseases: From Molecular Basis to Therapy. *Int J Mol Sci*; 23(21): 12854. <https://doi.org/10.3390/ijms232112854>
- [19] Mezzetti, S D Pierdomenico, F Costantini, F Romano, D De Cesare, F Cuccurullo, T Imbustaro, G Riario-Sforza, F Di Giacomo, G Zuliani, R Fellin (1998). Copper/zinc ratio and systemic oxidant load: effect of aging and aging-related degenerative diseases. *Free Radic Biol Med*; 25(6): 676-81. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(98\)00109-9](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(98)00109-9)
- [20] Michele Alves-Bezerra, David E Cohen (2017). Triglyceride Metabolism in the liver. *Compr Physiol* ; 8(1) : 1-8. <https://doi.org/10.1002/cphy.c170012>
- [21] Michael H. Davidson, Pallavi Pradeep (2023). Revue générale du métabolisme des lipides
- [22] Nishit Pathak, Sunil Kumar Vimal, Ishi Tandon, Lokesh Agrawal, Cao Hongyi, Sanjib Bhattacharyya (2022). Neurodegenerative Disorders of Alzheimer, Parkinsonism, Amyotrophic Lateral Sclerosis and Multiple Sclerosis: An Early Diagnostic Approach for Precision Treatment. <https://doi.org/10.1007/s11011-021-00800-w>
- [23] Praticò, D. (2008). Lipid peroxidation and neurodegenerative diseases: New perspectives and emerging role of amyloid beta-peptide. *Journal of Alzheimer's Disease*; 16(4): 765–775. <https://doi.org/10.3233/JAD-2008-16403>
- [24] Rice-Evans. (1995). Plant polyphenols: free radical scavengers or chain-breaking antioxidants? <https://doi.org/10.1042/bss0610103>
- [25] Stahl et Sies (2002). Carotenoids and protection against solar UV radiation. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*; 15(5) : 291-6. <https://doi.org/10.1159/000064532>
- [26] 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 <https://doi.org/10.3390/ijms14022388>
- [27] Sultana, R., & Butterfield, D.A. (2010). Role of oxidative stress in the progression of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*; 19(1): 341–353. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1222>
- [28] Taha Alqahtani, Sharada L Deore, Anjali A Kide, Bhavana A Shende, Ritika Sharma, Rita Dadarao Chakole, Lalita S Nemade, Nikita Kishor Kale, Sudarshana Borah, Savita Shrikant Deokar, Ashok Behera, Divya Dhawal Bhandari, Nikita Gaikwad, Abul Kalam Azad,

Arabinda Ghosh. (2023). Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Alzheimer's disease, and Parkinson's disease, Huntington's disease and Amyotrophic Lateral Sclerosis -An updated review. *Mitochondrion*; 71 :83-92. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2023.05.007>

[29] Zhao, Y., & Zhao, B. (2013). Oxidative stress and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*: 316523. <https://doi.org/10.1155/2013/316523>

[30] Zeinab Breijyeh, Rafik Karaman (2020). Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *25(24)* : 578. <https://doi.org/10.3390/molecules25245789>

	Témoins	Patients
Paramètres lipidiques		
Cholestérol total (mmol/L)	4,96 ± 0,24	5,60 ± 0,2*
TG (mmol/L)	1,09 ± 0,1	4,34 ± 0,2**
Marqueurs du stress oxydant		
MDA (µmol/L)	4,22 ± 0,12	14,13 ± 1,6**
GSH (mmol/L)	16,30 ± 0,57	14,2 ± 0,72*
SOD (µmol/L/min)	96,51 ± 8,96	45,94 ± 11,3**

stress oxydant chez les témoins et patients

Annexe

Tableau A1 :
Teneurs des
paramètres
lipidiques et
marqueurs du

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

Les maladies neurodégénératives, telles que la maladie d'Alzheimer, La sclérose en plaques et la maladie de Parkinson, sont des affections progressives du système nerveux central caractérisées par une perte neuronale irréversible. Ce travail de mémoire s'intéresse à l'implication du métabolisme lipidique et du stress oxydatif dans la physiopathologie de ces maladies. À travers une approche biochimique, nos résultats indiquent d'une part une perturbation du métabolisme lipidique, d'autre part un déséquilibre du système redox chez les patients atteints, et cela par une augmentation significative du MDA, marqueur de la peroxydation lipidique, accompagnée d'une diminution du GSH et de l'activité de la SOD. Ces résultats confirment le rôle central et synergique du stress oxydatif et des anomalies lipidiques dans la progression des maladies neurodégénératives, et ouvrent des perspectives pour le développement de stratégies thérapeutiques ciblées.

Mots-clés : Maladie neurodégénérative, Maladie d'Alzheimer, Maladie de parkinson, La Sclérose en plaques, Métabolisme lipidique, stress oxydatif.

Abstract

Neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease, multiple sclerosis and Parkinson's disease, are progressive disorders of the central nervous system characterised by irreversible neuronal loss. This dissertation looks at the involvement of lipid metabolism and oxidative stress in the pathophysiology of these diseases. Using a biochemical approach, our results indicate a disturbance in lipid metabolism and an imbalance in the redox system in affected patients, with a significant increase in MDA, a marker of lipid peroxidation, accompanied by a decrease in GSH and SOD activity. These results confirm the central and synergistic role of oxidative stress and lipid abnormalities in the progression of neurodegenerative diseases, and open up prospects for the development of targeted therapeutic strategies.

Key words : Neurodegenerative disease, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Multiple sclerosis, Lipid metabolism, Oxidative stress.

ملخص

الجهاز في تقدمية اضطرابات هي الرعاش والشلل المتعدد والتصلب الزهايمر مثل العصبية التنكسية العصبية الأمراض إن للدهون الغذائي التمثيل دور في الأطروحة هذه تبحث فيه رجعة لا بشكل العصبية الخلايا بفقدان تتميز المركزي العصبي وجود إلى نتانجا تشير حيوي، كيميائي نهج وباستخدام. الأمراض لهذه المرضية الفيزيولوجيا في التأكسدي والإجهاد في كبيرة زيادة مع المصابين، المرضى لدى والاختزال الأكسدة نظام في واختلال للدهون الغذائي التمثيل في اضطراب الدور النتائج هذه تؤكد. SOD و GSH نشاط في بانخفاض مصحوبة الدهون، بيروكسيد على علامة وهي، MDA مادة لتطوير آفاقًا وتفتح التنكسية، العصبية الأمراض تطور في الدهنية والتشوهات التأكسدي للإجهاد والتأزري المحوري مستهدفة علاجية استراتيجيات

الكلمات المفتاحية : الأمراض التنكسية العصبية، مرض الزهايمر، مرض باركنسون، التصلب المتعدد، التمثيل الغذائي للدهون، الإجهاد التأكسدي.

