

N° d'ordre :
N° de série :

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ECHAHID HAMMA LAKHDAR D'EL-OUED
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE CELLULAIRE ET
MOLECULAIRE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Licence Académique

Filière : Biochimie

Spécialité : Biochimie

THEME

L'influence des vitamines E et C sur l'oxydation des lipoprotéines chez les patients souffrant d'Alzheimer

Dirigé par :

Mme BOUTELIS Safia

Présenté par :

CHAOUIA Karima

GUEDDA Bachira

NADIR Nesrine

ZERROUD Someia

Année universitaire 2014 /2015



Remerciement

Avant tout, je remercie Dieu le tout puissant, le Miséricordieux, de m'avoir donné le courage, la force, la santé et la persistance et de m'avoir permis de finaliser ce travail dans de meilleures conditions.

Je tiens ensuite à remercier mes parents pour le soutien inconditionnel, Merci pour le soutien financier, moral, psychologique et matériel.

J'adresse mes sincères remerciements à tous les professeurs qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidé mes réflexions et ont accepté de me rencontrer et répondre à mes questions.

Je tiens à remercier ma promotrice Madame BOUTELIS Safia, pour l'honneur qu'elle m'a fait en dirigeant ce travail, pour ses aides, ses conseils, tout au long de la réalisation de ce travail.

Enfin, je remercie, tous ceux qui de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.



Résumé

Résumé

La maladie d'Alzheimer touche essentiellement les personnes âgées, elle se traduit par l'apparition de troubles de la mémoire. Une destruction des cellules nerveuses se produit dans les régions du cerveau liées à la mémoire et au langage. La MA est caractérisée par la présence de plaques séniles (composé de peptides bêta-amyloïde (A β) et d'enchevêtrements neurofibrillaires intracellulaires).

Le stress oxydatif et la formation des radicaux libres sont impliqués dans plusieurs mécanismes de la mort neuronale qui caractérisent la maladie d'Alzheimer. Les antioxydantes sont reconnus comme une source de protection contre le stress oxydatif et peuvent avoir un effet protecteur sur le développement de la maladie d'Alzheimer. Il reste à démontrer si la supplémentation avec seuls ou en combinaison de vitamines antioxydantes peut être suffisante pour protéger contre l'oxydation des lipoprotéines dans des études à long terme et si ce peut ralentir le développement de la MA.

Mots clés : cerveaux, démence, la maladie d'Alzheimer, le stress oxydatif, les radicaux libres, les vitamines, les antioxydants, les lipoprotéines.



Sommaire

SOMMAIRE

Introduction générale	
Chapitre I : Système nerveux	
1. Système nerveux.....	02
1.1. Définition de système nerveux.....	02
1.2. Système nerveux central	02
1.2.1. Cerveau.....	03
1.3. Système nerveux périphérique.....	04
2. Tissu de système nerveux.....	05
2.1. Neurones	05
2.2. Cellules gliales	06
2.2.1. Cellules astrocytes.....	06
2.2.2. Cellules épendymaires.....	06
2.2.3. Cellules oligodendrocytes.....	06
2.2.4. Cellules microglies.....	06
3. Pathologie du Système Nerveux.....	07
Chapitre II : Maladie d'Alzheimer	
1. Historique.....	08
2. Symptômes et évolution de la maladie.....	08
2.1. Symptômes.....	08
2.1.1. Altération du fonctionnement cognitif général.....	09
2.1.2. Troubles de la fonction instrumentale ou triade aphasie-apraxie-agnosie.....	09
2.1.2.1. Troubles phasiques ou troubles du langage.....	09
2.1.2.2. Troubles praxiques.....	09
2.1.2.3. Troubles gnosiques.....	10
2.1.3. Troubles mnésiques.....	10
2.1.4. Troubles des fonctions exécutives et syndrome frontal.....	10
2.2. Evolution	10
2.2.1. Stade pré-clinique (ou phase asymptomatique).....	11
2.2.2. Stade léger.....	11
2.2.3. Stade modéré.....	11
2.2.4. Stade sévère	11
3. Diagnostic de maladie d'Alzheimer.....	12

3.1. Examen clinique.....	12
3.2. Examen neuropsychologique.....	13
3.3. Imagerie.....	13
3.4. Examens biologiques.....	13
3.5. Diagnostics différentiels.....	13
4. Physiopathologie.....	14
4.1. Dépôt amyloïdes	14
4.2. Dégénérescences neurofibrillaires (DNF).....	15
4.2.1. Protéine tau.....	15
4.3. Atrophie corticale.....	17
5. Mécanismes moléculaires de la maladie.....	17
5.1. Mécanismes de formation du peptide A β	17
5.2. Hypothèse de la cascade amyloïde.....	18
5.3. Mécanismes de formation des (DNF).....	20
6. Causes et facteurs de risque.....	21
CHPITRE III : Stress oxydant	
1. Stress oxydant.....	23
1.1. Définition du stress oxydant.....	23
1.1.1. Radical libre	23
1.1.2. Sources de radicaux libres.....	24
1.2. Mécanisme d'oxydation	24
1.3. Différentes classes de radicaux libres.....	25
1.3.1. Radicaux libres oxygénés (ROS).....	26
1.3.1.1. Anion Superoxyde.....	26
1.3.1.2. Peroxyde d'hydrogène H ₂ O ₂	26
1.3.1.3. Radical hydroxyle OH •.....	27
1.3.1.4. Oxygène Singulet.....	27
1.3.2. Espèces réactives d'azote (ERN).....	27
1.4. Cibles biologiques du stress oxydant	28
1.4.1. Oxydation lipidique.....	28
1.4.2. Oxydation protéique.....	29
1.4.3. Oxydation des acides nucléiques (altération de l'ADN).....	29
1.5. Stress oxydant et les pathologies.....	30
2. Systèmes Antioxydants.....	31

2.1. Définition du systèmes Antioxydants	31
2.2. Sources des antioxydants	32
2.3. Systèmes antioxydants enzymatiques	32
2.3.1. Super oxydes dismutase (SOD).....	33
2.3.2. Catalase.....	33
2.3.3. Glutathion peroxydase (GPx).....	34
2.3.4. Glutathion réductase.....	34
2.4. Systèmes antioxydants non enzymatiques.....	34
2.4.1. Oligoéléments.....	35
2.4.2. Glutathion.....	35
CHPITRE IV : Vitamines	
1. Vitamines.....	36
1.1. Définition.....	36
1.2. Propriétés physicochimiques.....	36
1.3. Fonctions et sources des vitamines.....	37
1.4. Vitamines liposolubles.....	39
1.4.1. Vitamine A.....	39
1.4.2. Vitamine D.....	39
1.4. 3. Vitamine E.....	40
1.4. 3.1. Définition.....	40
1.4. 3.2. Structure.....	40
1.4. 3.3. Métabolisme.....	41
1.4. 3.4. Fonction.....	41
1.4.4. Vitamine K.....	42
1.5. Vitamines hydrosolubles.....	42
1.5.1. Vitamines du groupe B.....	42
1.5.1.1. Vitamine B1 ou thiamine.....	43
1.5.1.2. Vitamine B2.....	43
1.5.1.3. Vitamine B3 (PP) ou nicotinamide.....	44
1.5.1.4. Vitamine B5.....	44
1.5.1.5. Vitamine B6.....	45
1.5.1.6. Vitamine B8 (H) ou biotine.....	46
5.1.7. Vitamine B9 ou les folates.....	46
5.1.8. Vitamine B12.....	47

5.1.9. Vitamine C.....	47
5.1.9.1. Structure.....	47
5.1.9.2. Métabolisme.....	48
5.1.9.3. Fonction.....	48
CHPITRE IV: Supplémentation de vitamines E et C et la maladie d'Alzheimer	
1. Matériel et méthodes.....	49
1.1. Supplémentation en vitamines.....	49
1.2. Collecte des échantillons.....	51
2. Résultat et Discussion.....	51
2.1. Vitamine E et C plasmatique et du LCR.....	51
2.2. Lipides plasmatiques et du LCR.....	52
3. Conclusion.....	54
Conclusion générale.....	56
Références bibliographiques.....	57
Annexes.....	71
Résumé et mots-clés	



Liste des tableaux

LISTE DE TABLEAUX

Numéro	Titre	Page
Tableau 1	Présente les principales fonctions de chaque lobe du cerveau.	04
Tableau 2	Principaux radicaux libres et leur structure chimique.	28
Tableau 3	Principaux antioxydants non enzymatiques et sources alimentaires associées.	34
Tableau 4	Classes des vitamines.	36
Tableau 5	Les principaux rôles et sources essentielles des vitamines.	37
Tableau 6	population de l'étude.	50
Tableau 7	Lipides plasmatique des patients atteints de la (MA) prenant des suppléments en vitamine E + C ou en vitamine E.	50
Tableau 8	Lipides dans LCR des patients atteints de la (MA) prenant des suppléments en vitamine E + C ou en vitamine E.	51



Liste des figures

LISTE DE FIGURES

Numéro	Titre	Page
Figure 1	Anatomie de système nerveux.	02
Figure 2	Système nerveux central.	03
Figure 3	Divisions anatomiques du cerveau (Réparation des lobes cérébraux. Le cortex entorhinal constitue la porte d'entrée vers le système limbique).	04
Figure 4	Structure d'un neurone.	05
Figure 5	Localisation du cellules gliales.	07
Figure 6	Alois ALZHEIMER.	08
Figure 7	Progression des symptômes de la maladie d'Alzheimer (MMSE : Mini Mental State Examination (Annexe); MCI : Mild Cognitive Impairment; MA : maladie d'Alzheimer; AVQ: activités de la vie quotidienne ; SPCD: symptômes psychologiques et comportementaux).	12
Figure 8	Plaques séniles observées dans la maladie d'Alzheimer à l'examen microscopique.	14
Figure 9	Dégénérescence neurofibrillaire.	15
Figure 10	Représentation schématique des six isoformes de la protéine tau exprimées dans le cerveau humain adulte. Les régions communes à tous les isoformes sont représentées en bleu, en noir les régions s'associant aux microtubules.	16
Figure 11	Structure de protéine Tau.	16
Figure 12	Schéma comparant un cerveau sain (à droite) et un cerveau atteint de la maladie d'Alzheimer.	17
Figure 13	Métabolisme de la protéine APP et génération des peptides A β .	18
Figure 14	Hypothèse de la cascade amyloïde. Séquence des événements pathogènes aboutissant à la démence d'Alzheimer.	20

Liste de figures

Figure 15	Stress oxydant.	23
Figure 16	Radical libre.	24
Figure 17	Différentes sources de radicaux libres.	24
Figure 18	Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqués en biologie.	25
Figure 19	Types de lésions de l'ADN provoqués par les attaques radicalaires.	30
Figure 20	Exemples d'affections rencontrées chez l'homme causées par les EOR, classées.	31
Figure 21	Répartition des principales défenses antioxydantes dans la cellules. (Mn-SOD) : superoxyde dismutase mitochondriale, (Cu/Zn-SOD) : superoxyde dismutase cytosolique, (GPx) : glutathion peroxydase, (GSH) : glutathion réduit.	32
Figure 22	Structure de la vitamine A.	39
Figure 23	Structure chimique de la 1,25-dihydroxyvitamine D ou calcitriol et des vitamine D ₂ (ou ergocalcif.rol) et D ₃ (ou cholécalciférol).	40
Figure 24	Structure de vitamine E.	41
Figure 25	Structure chimique des principaux vitameres K (adapte de).	42
Figure 26	Structure chimique de la vitamine B1 (thiamine).	43
Figure 27	Structure chimique de la vitamine B2.	44
Figure 28	Structure chimique de la niacine vitamine B3 (PP).	44
Figure 29	Structures de l'acide pantothénique, du coenzyme A et de l'acyl carrier protein.	45
Figure 30	Structures chimiques de la vitamine B6.	45
Figure 31	Structure chimique de la biotine.	46

Liste de figures

Figure 32	Structure chimique de l'acide folique (ou acide ptéroylglutamique).	46
Figure 33	Structures chimiques des différentes cobalamines.	47
Figure 34	Structure de vitamine C (l'acide ascorbique et l'acide déhydroascorbique).	47
Figure 35	α -tocophérol dans le plasma (A) et CSF (B) de patients atteints de MA complété avec de la vitamine E + C ou de la vitamine E. α -tocophérol était mesuré en utilisant une HPLC avec détection électrochimique. * $p < .05$ et ** $p < .01$ vs. valeur correspondant avant supplémentation.	53
Figure 36	Acide ascorbique dans le plasma (A) et LCR (B) des patients atteints de la MA et qui ont pris des supplémentation en vitamine E + C ou en vitamine E. L'ascorbate a été mesuré par la photométrie à 520 nm après sa réaction avec le 2,6-dichlorphenolindophenol.	54



**Liste des
abréviations**

LISTE DES ABREVIATIONS

AA : l'acide ascorbique.

ACP : l'acyl carrier protein.

ADN : acide désoxyribonucléique.

ApoE : Apoprotéine E.

APP : Amyloid protein precursor.

A β : peptide β amyloïde.

Cbl : cobalamine.

CK : les créatine-kinases.

CoA : le coenzyme A.

D'Hcy : vitamine B6.

DCB : Dégénérescence corticobasale.

DCL : Démence à corps de Lewy.

DHA : l'acide déhydroascorbique.

DNF : dégénérescences neurofibrillaires.

DSM : Diagnostic and statistical manual of mental disorders.

ERN : Les espèces réactives d'azote.

ERO : espèces réactives de l'oxygène.

FAD : la flavine adénine dinucléotide.

FLAIR : Fluid attenuated inversion recovery.

FMN : la flavine mononucléotide.

GPx : glutathion peroxydase.

GR : La glutathion réductase.

GSH : glutathion réduit.

Liste des abréviations

GSSG : glutathion disulfide.

H⁺ : proton hydrogène.

H₂O₂ : peroxyde d'hydrogène.

HO₂ : radical hydroperoxyde.

HO• : radical hydroxyle.

HOO •• : Radical perhydroxyle.

IADL : Instrumental activities of daily living.

IRM : Imagerie par résonance magnétique.

LDL : lipoprotéines de faible densité.

LOOH : lipide hydroperoxydé.

LOO• : lipide peroxydé.

MA : Maladie d'Alzheimer.

MIS : Memory impairment screen.

MMSE ou MMS : Mini mental status examination.

NADPH : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate.

NO• : L'oxyde azotique.

RL/RI : Rappel libre/rappel indicé.

RO• : Radical alkoxyle.

ROO• : Radical peroxide.

ROS : reactive oxygen species.

O₂•⁻ : anion superoxide.

O₂ : dioxygène ou oxygène.

OH• : radical hydroxyle.

ONOO• : Peroxynitrite.

Liste des abréviations

OS : la glutamine-synthétase.

PHF : Paired helical filaments.

PL : le pyridoxal.

PLP : le pyridoxal 5'-phosphate.

PM : la pyridoxamine.

PMP : la pyridoxamine 5'-phosphate.

PN : la pyridoxine.

PNP : pyridoxine 5'-phosphate.

PP : vitamine B3.

SOD : superoxyde dismutase.

Tau : tubule associated unit.

UCHL-1 : l'hydrolase carboxy-terminale L-1.

UV : ultraviolets.

VLDL : lipoprotéines de faible densité (Very low density lipoprotein).



Introduction générale

Introduction générale

Cerveau est particulièrement vulnérable aux stress oxydant en raison de sa haute consommation d'oxygène, ainsi que des concentrations élevées de lipides facilement oxydables et des ions de métaux de transition qui sont capables de produire des espèces réactives de l'oxygène (SPECTOR., 1977; BUSH., 2000).

La maladie d'Alzheimer est communément définie comme l'ensemble des maladies caractérisées par des troubles du comportement et des fonctions intellectuelles associées à des lésions spécifiques du cerveau. Elle est atteinte surtout les personnes âgées et sa fréquence augmente avec l'âge, elle peut aussi apparaître à un âge plus jeune âgées de moins de 60 ans et aussi chez des personnes ayant encore une activité professionnelle et chargées de famille. Leur diagnostic difficile tout au moins dans les phases initiales de la maladie, même si dans les phases évoluées (GIRARD., 2000). Parmi les facteurs les plus importants et qui caractérisent la maladie d'Alzheimer sont l'haute niveau de stress oxydatif et les faibles concentrations des antioxydantes.

Les antioxydantes sont des molécules naturellement présentes dans les aliments qui neutralisent des particules extrêmement agressives, qu'on appelle les radicaux libres. Ces derniers sont capables d'endommager tous les constituants du vivant. Parmi les nombreuses substances anti-oxydantes qui ont des effets favorables ; la vitamine E et la vitamine C.

L'objectif de cette étude bibliographique est d'avoir si la complémentation antioxydante de vitamine E et de vitamine C exerce un effet préventif et un effet bénéfique contribuant à ralentir la progression de la maladie d'Alzheimer?

Cette étude aidera à comprendre le lien entre le potentiel antioxydante de l'alimentation riche en vitamine E et C ou la supplémentation par ces vitamines et la progression de la maladie d'Alzheimer. Elle contribue à l'élaboration de recommandations alimentaires visant à prévenir ou à ralentir le développement de cette maladie.



CHPITRE I :
Systeme nerveux

1. Système nerveux

1.1. Définition du système nerveux

Le système nerveux est le centre de traitement des informations. C'est le siège des pensées, de la conscience, des émotions, de la mémoire, de la perception..., On distingue le système nerveux central, composé de l'encéphale (cerveau, cervelet et tronc cérébral) et de la moelle épinière (Figure 1). Le système nerveux périphérique, constitué des nerfs crâniens et rachidiens (c'est-à dire qui partent de la moelle épinière) et le système nerveux végétatif, composé par une série de ganglions et de fibres nerveuses (HORDE., 2014).

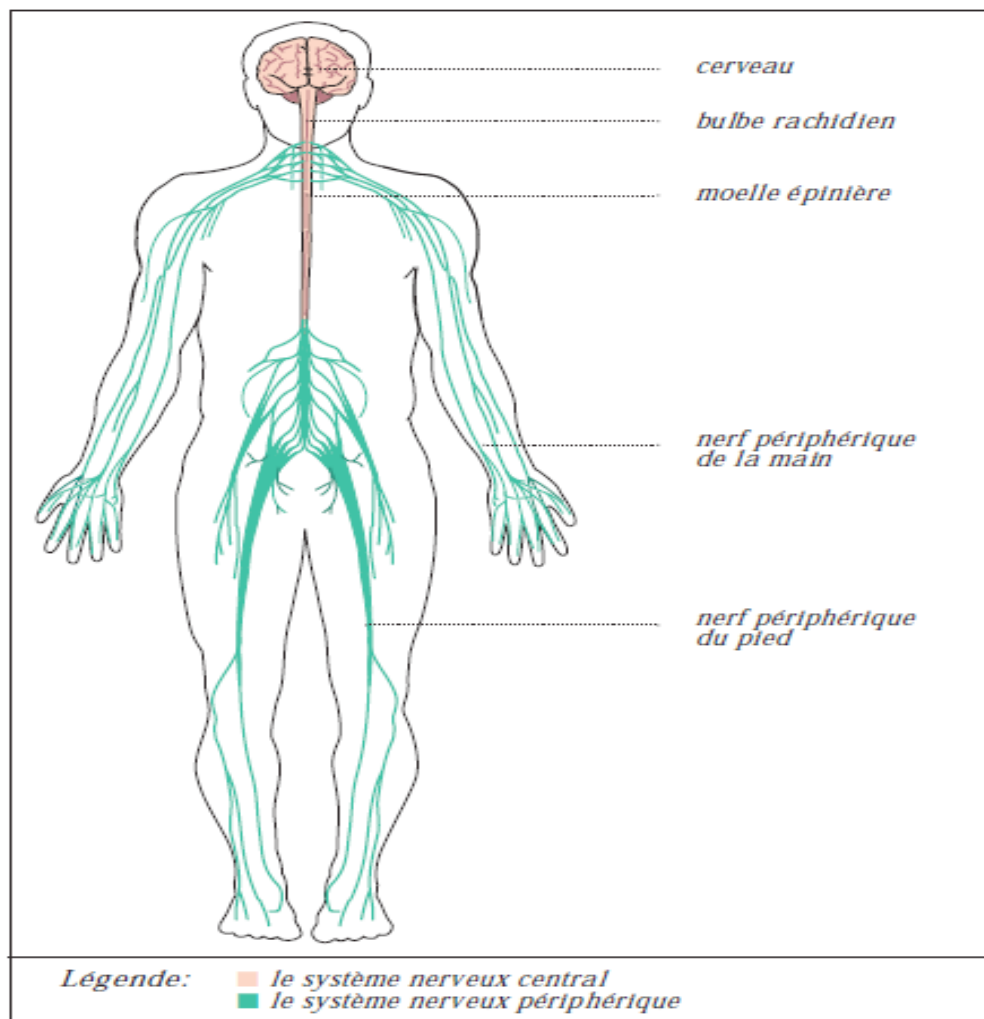


Figure 1: Anatomie de système nerveux (MESSE., 2013)

1.2. Système nerveux central

Ce dernier est constitué de l'encéphale (cerveau, cervelet et tronc cérébral) protégé à l'intérieur du crâne grâce aux méninges, constitués de la dure-mère (membrane externe), de l'arachnoïde (membrane centrale) et de la pie-mère (membrane interne, accolée à la substance nerveuse). Le cerveau est posé sur la moelle épinière (constituée d'un long cordon blanc), qui

est également entourée par des méninges et protégée par la colonne vertébrale constituée par l'empilement des vertèbres (WONG., 2004).

Le système nerveux central (Figure 2) joue, dans l'organisme, un rôle essentiel, autant dans le comportement conscient de l'individu que pour les processus inconscients. Il est constitué d'un réseau complexe de communications dont les influx règlent le fonctionnement des organes. Il est principalement formé de substance blanche et de substance grise (JAGGI., 1998).

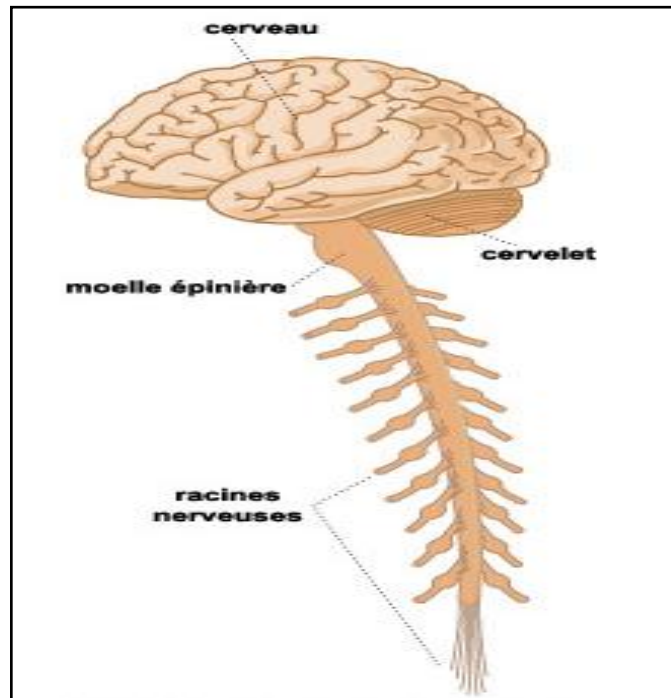


Figure 2: Système nerveux central (POIRIER., 2001)

1.2.1. Cerveau

Le cerveau est formé de deux hémisphères cérébraux, d'aspect plissé dont la substance blanche, interne, est recouverte d'un cortex cérébral gris, d'épaisseur variable. Trois sillons plus accentués (scissure de Sylvius, sillon de Rolando, sillon perpendiculaire), divisent chaque hémisphère en quatre lobes (frontal, temporal, pariétal, occipital) comprenant chacun un certain nombre de circonvolutions (Figure 3) (Tableau 1):

- ✚ Le lobe frontal.
- ✚ Le lobe pariétal, séparé du lobe frontal par le sillon central.
- ✚ Le lobe occipital, séparé du lobe pariétal par la fissure pariéto-occipital.
- ✚ Le lobe temporal, séparé du lobe frontal par la vallée sylvienne (BELAROUCI., BENMOKHTAR., 2011).

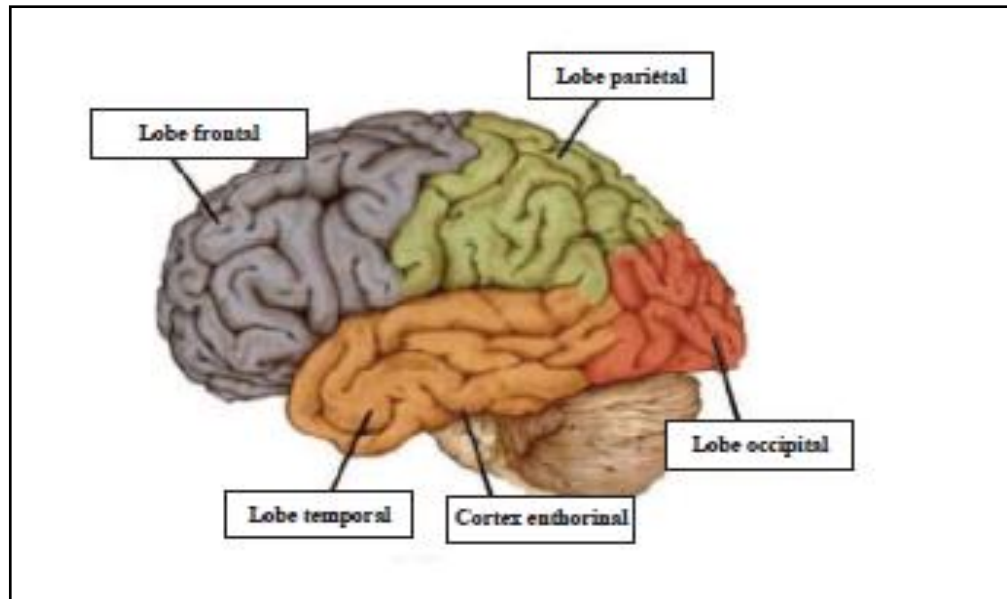


Figure 3: Divisions anatomiques du cerveau (Répartition des lobes cérébraux. Le cortex entorhinal constitue la porte d'entrée vers le système limbique) (FORESTIER., 2012)

Tableau 1: Principales fonctions de chaque lobe du cerveau (DORTIER., 2011)

	Principales fonctions
Lobes frontaux	Parole et langage, raisonnement, mémoire, prise de décision, personnalité, jugement, mouvements. Le lobe frontal droit gère les mouvements du côté gauche du corps, et inversement, le lobe frontal gauche gère les mouvements du côté droit.
Lobes pariétaux	Lecture, repérage dans l'espace, sensibilité. Là aussi, le lobe pariétal droit gère la sensibilité du côté gauche du corps et réciproquement.
Lobes occipitaux	Vision
Lobes temporaux	Langage, mémoire, émotions

1.3. Système nerveux périphérique

Le système nerveux périphérique (S.N.P.) prolonge le système nerveux central (composé de la moelle épinière et de l'encéphale) et fonctionne en étroite collaboration avec lui. Le S.N.P. englobe les 43 paires de nerfs (31 paires de nerfs spinaux, issus de la moelle épinière et 12 paires de nerfs crâniens, issus du tronc cérébral) parcourant notre corps ainsi que les ganglions nerveux. Certains de ces nerfs (nerfs moteurs) servent à activer nos muscles

pour bouger, marcher, etc. D'autres sont des nerfs sensitifs, permettant de ressentir des sensations comme le chaud, le froid, la douleur, ... etc. (HORDÉ., 2009).

2. Tissu de système nerveux

Le système nerveux est divisé en deux catégories: les cellules nerveuses principalement, ou neurones, et toute une variété de cellules de soutien appelées névroglie, ou plus simplement glie (SIMARD., NEDERGAARD., 2004).

2.1. Neurones

Les neurones (appelé cellules nerveuses) sont les éléments principal du système nerveux, hautement différenciées et spécialisées dans la communication intracellulaire reçoivent, traitent et transmettent des informations codées sous la forme de signaux ou influx nerveux. (BRAILLON., 2002). Le neurone est composé de corps cellulaire et de prolongements (plusieurs dendrites et un seul axone). Les dendrites transportent l'information vers le neurone (fonction réceptrice). L'axone transporte l'information à distance du corps cellulaire (fonction émettrice). Les informations sont transmises entre les neurones au niveau des Synapses grâce à des neurotransmetteurs. Le neurone reçoit et intègre les informations entrantes (grâce aux dendrites) et transmet ces informations vers d'autres neurones ou organes effecteurs (via les axones) (Figure 4) (MAAREF., 2011).

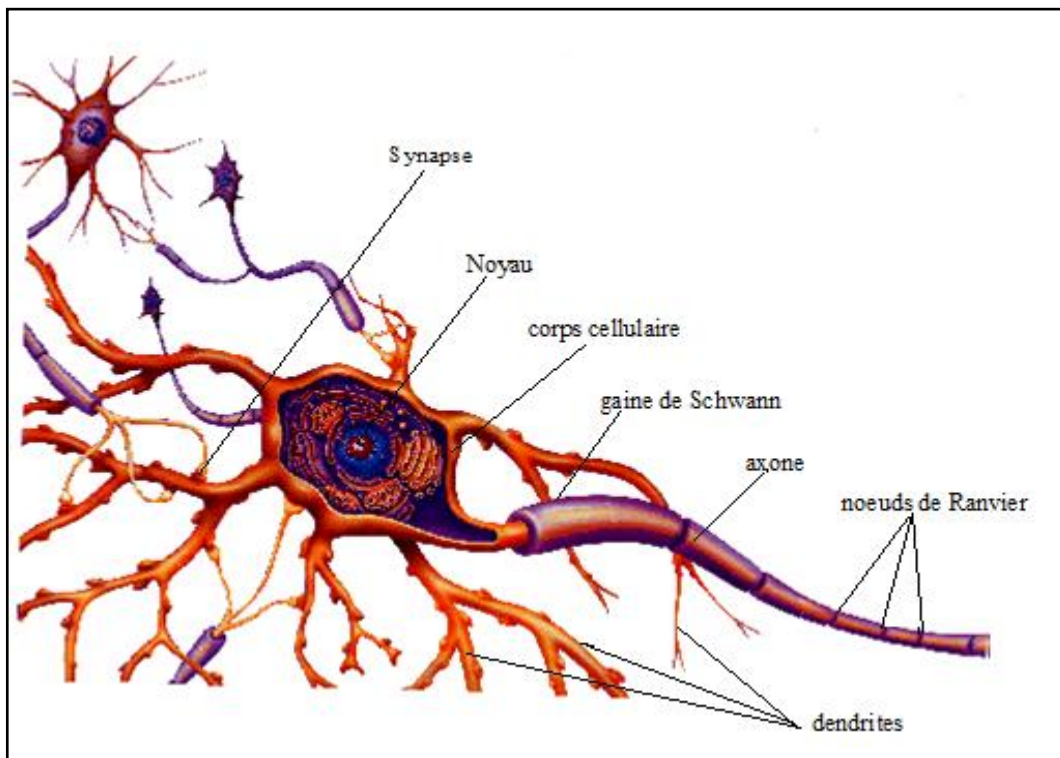


Figure 4: Structure d'un neurone (JAGGI., 1998)

2.2. Cellules gliales

Ces cellules sont les cellules de soutien qui représentent 90% des cellules du système nerveux central et occupent 50% du volume du cerveau. La glie ou "colle " est composée de macroglie (cellule astrocyte, épendymaire et oligodendrocyte) et microglie (Figure 5) (PEER., BODNER., 2008).

2.2.1. Cellules astrocytes

Les astrocytes émettent des prolongements cytoplasmiques, diversement ramifiés selon le type auquel ils appartiennent, leur conférant une forme étoilée. Les astrocytes se caractérisent par l'abondance dans leur cytoplasme du corps cellulaire et des prolongements, de filaments intermédiaires (gliofilaments) riches en GFAP (Glial Fibrillar Acid Protein) et de grains de glycogène. Ce stock glycogénique constitue la principale réserve énergétique cérébrale. Les astrocytes synthétisent et sécrètent des neurostéroïdes. Ils contiennent des récepteurs nucléaires pour les hormones thyroïdiennes, pour les stéroïdes sexuels et pour les corticostéroïdes surrénaliens (BLANCHER., KUBIS., 2007).

2.2.2. Cellules épendymaires

Les cellules épendymaires constituent la paroi des cavités cérébrales contenant le liquide céphalo-rachidien ou LCR. Leur localisation fait de ces cellules une barrière filtrante qui règle les échanges entre le LCR et le système nerveux central (BERGEREAU., 2010).

2.2.3. Cellules oligodendrocytes

Les oligodendrocytes sont plus petits que les astrocytes et présentent peu de ramifications. Au niveau de la substance grise, ils "accompagnent" les neurones (CELLULES SATELLITES). Au niveau de la substance blanche, ils se disposent en rangées entre les fibres nerveuses et produisent les gaines de myéline qui protègent les axones. On parle de NEUROGLIE INTERFASCICULAIRE dans le second cas. Les oligodendrocytes sont animés d'une pulsation qui contracte et dilate le corps cellulaire selon un rythme régulier (SILVESTRI., MARTINOLI., DERCHI et *al.*, 1995).

2.2.4. Cellules microglies

Dans le cerveau immature, ces cellules sont désignées sous le terme de macrophages cérébraux ou cellules microgliales amiboïdes. L'origine des cellules microgliales sont monocytaires. La cellule microgliale doit son appellation à un caractère morphologique qui, dans le tissu adulte, la différencie des autres types cellulaires gliaux, les astrocytes et les

oligodendrocytes ; elle possède un corps cellulaire de dimension réduite et de longs prolongements tortueux et ramifiés (PEER., BODNER., 2008).

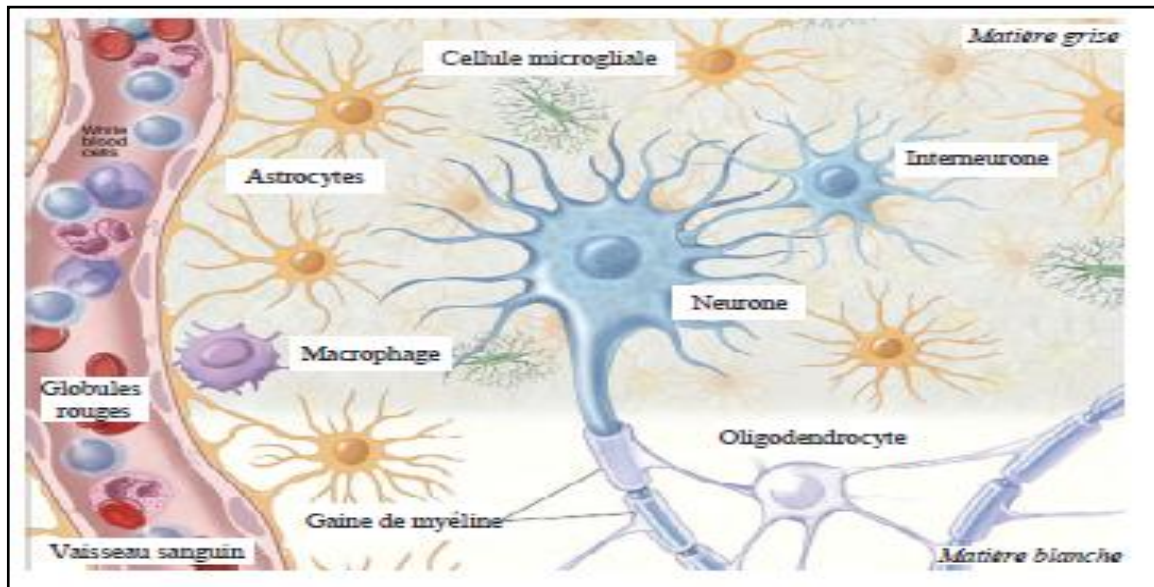


Figure 5: La localisation des cellules gliales (BROOKS., 2002)

3. Pathologie du Système Nerveux

Les maladies neurologiques regroupent sous cette même appellation des pathologies extrêmement variées. Ces atteintes lésionnelles du cerveau, de la moelle épinière, des nerfs périphériques ou des muscles entraînent des troubles moteurs et/ou cognitifs, voire psychiatriques. Ces maladies, chroniques et évolutives, sont aussi synonymes de ruptures : au niveau familial, professionnel, financier. Epilepsie, sclérose en plaques, maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson..., ces maladies sont connues de tous et très présentes dans les médias (JANUEL., 2006).



CHPITRE II :
Maladie d'Alzheimer

1. Historique

C'est en 1902 qu'Aloïs Alzheimer observe une patiente (Augusta. D) âgée de 51 ans résidante dans l'hospice municipal de Frankfurt qui présente un délire suivi d'un désintégration des fonctions intellectuelles ne pouvant pas être expliqués par la médecine de l'époque (RIGAUD., FORETTE., 2002).

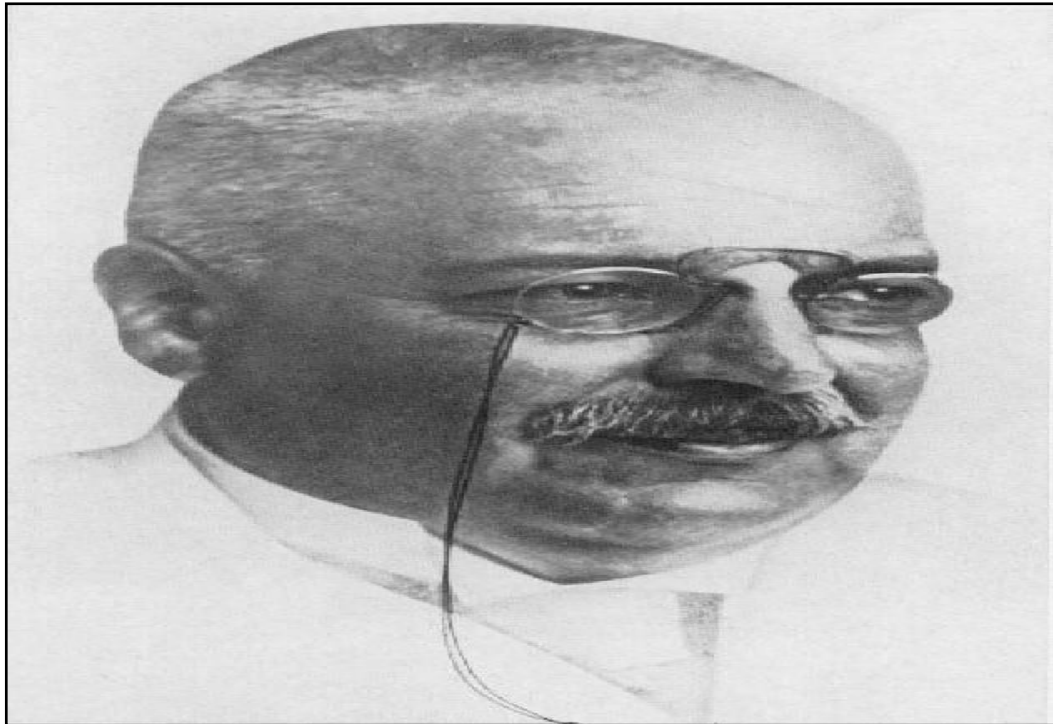


Figure 6: Alois ALZHEIMER (MONLOUBOU., 2007)

Grâce à l'autopsie et à des techniques coloration avec l'aniline et l'imprégnation argentique, l'examen au microscope du cerveau de la patiente a révélé dans le cortex cérébral, des lésions jusque-là inconnues et caractérisées par des amas anormaux de fibrilles dans les neurones, les dégénérescences neurofibrillaires (DNF). En 1910, l'appellation «maladie d'Alzheimer» (MA) est employée pour la première fois pour caractériser cette démence neurodégénérative du sujet âgé (NOUR., 2011).

2. Symptômes et évolution de la maladie

Tous les malades n'ont pas forcément les mêmes symptômes, mais on assiste généralement au même type d'évolution (SALEM., 2013).

2.1. Symptômes

L'apparition des lésions dans le cerveau précède la phase symptomatique probablement de plusieurs années. La maladie d'Alzheimer n'est pas directement létale

(MIRRA., HEYMAN., 1991; WELSH., BUTTERS., 1994; GEARING., MIRRA., 1995; ELLIS., OLIHNEY., 1996).

2.1.1. Altération du fonctionnement cognitif général

La majorité des recherches s'intéressant au fonctionnement cognitif au cours de la maladie d'Alzheimer intègre en général une mesure du fonctionnement cognitif général à l'aide d'épreuves d'évaluation cognitive globale ou d'échelles globales. En règle générale, ces épreuves nécessitent de la part du participant de répondre à une série de questions concernant des informations personnelles (ex., nom, adresse), des questions basiques de culture générale (ex., le nom du président de la république), ou des questions simples à mémoriser (ex., retenir 3 mots) (MILLER., 2004).

2.1.2. Troubles de la fonction instrumentale ou triade aphasie-apraxie-agnosie

2.1.2.1. Troubles phasiques ou troubles du langage

Les troubles du langage touchent environ un tiers des patients au début et la quasi-totalité des malades à un stade de démence sévère. Ces troubles sont considérés comme le second élément sémiologique de la maladie d'Alzheimer.

Au début de l'évolution de la maladie d'Alzheimer, le langage spontané reste fluent puis devient moins informatif avec un manque du mot fréquent alors qu'en situation de test, la fluence verbale est réduite. A un stade plus avancé de la maladie, le discours du patient est caractérisé par un manque du mot de plus en plus important avec de nombreuses paraphrasies verbales et de périphrases. Les troubles du langage peuvent gêner au dépistage de la maladie d'Alzheimer et certains auteurs ont décrit un lien entre anosognosie et troubles phasiques (SEVUSH., LEVE., 1993).

2.1.2.2. Troubles praxiques

Dans la maladie d'Alzheimer, on retrouve entre autres une apraxie réflexive qui se définit comme l'incapacité à reproduire correctement, sur imitation, des gestes bi-manuels sans signification (SIGNORET., HAWN., 1991). Par ailleurs, on note l'existence d'une apraxie constructive qui s'objective par l'écriture et des épreuves de dessin plus ou moins complexes. Certains auteurs ont d'ailleurs établi un lien entre les troubles visuo-constructifs évalués par le test de l'horloge et l'anosognosie (Annexe 1). L'apraxie de l'habillage est fréquente à un stade évolué de la maladie d'Alzheimer (MANGONE *et al.*, 1991; AUCHUS *et al.*, 1994).

2.1.2.3. Troubles gnosiques

Le terme « agnosie » créé par Freud en 1891, est la perte de la capacité à identifier les stimuli de l'environnement à travers une modalité perceptive donnée en l'absence de trouble sensoriel. Les plus classiques sont les agnosies visuelles qui vont aboutir à une difficulté de reconnaissance d'un objet, mais aussi d'un lieu plus ou moins familier, de proches. Cela peut également toucher la reconnaissance des visages connus, on parle alors de prosopagnosie. Ces troubles peuvent être à l'origine de troubles du comportement très gênants (DEROUESNE., 1994).

2.1.3. Troubles mnésiques

Les troubles mnésiques contribuent à la découverte du diagnostic (LEBERT., 1998).

Les différents systèmes de la mémoire qui peuvent être atteints sont:

- la mémoire épisodique: permet l'encodage, le stockage et la récupération d'expériences acquises dans un contexte spatio temporel précis, le plus souvent atteinte précocement (LIEURADE., 2011).
- la mémoire sémantique: permet à la personne de mémoriser ses connaissances du monde. C'est une base de connaissances et d'informations possédée de tous et dont l'accès est rapide et ne demandant pas d'effort.
- la mémoire de travail: c'est la capacité de retenir des informations à court terme quelques secondes ou quelques minutes pour réaliser des opérations cognitives mentales sur ces informations.

Ils peuvent se caractériser par une altération des tâches de dénomination des images, des visages, de la fluence verbale ou d'appariement mnésique (MURDOCH., 1987).

2.1.4. Troubles des fonctions exécutives et syndrome frontal

On rapporte souvent les troubles des fonctions exécutives à une perturbation du fonctionnement du lobe frontal. Par ailleurs, de nombreuses études ont soulevé l'association entre anosognosie et troubles des fonctions exécutives et donc par ce biais entre anosognosie et dysfonctionnement du lobe frontal c'est ce que nous verrons plus tard (MCGLYNN., SCHACTER., 1989; WEINSTEIN et *al.*, 1994).

2.2. Evolution

L'évolution de la MA est variable d'un individu à l'autre et peut s'échelonner sur 3 à 20 ans, la durée moyenne de survie étant de 10 ans (Figure 7) (WEINTRAUB., MESULAM., 1993).

2.2.1. Stade pré-clinique (ou phase asymptomatique)

Cette phase peut s'étendre de 15 à 25 ans durant lesquels les lésions cérébrales apparaissent silencieusement. Progressivement, quelques symptômes plus ou moins décelables émergent comme des oublis plus fréquents, l'égarment des objets, le manque du mot, les difficultés de pensées abstraites, l'humeur changeante, le manque d'intérêt. Une hypothèse serait que des mécanismes de compensation neuronaux interviendraient durant cette phase pour compenser les pertes (LAPRE., 2010).

2.2.2. Stade léger

Cette phase peut varier de 2 à 4 ans. Les premiers symptômes sont des troubles de la mémoire, du langage et de l'orientation. C'est la mémoire sur le court terme qui est touchée et plus particulièrement la mémoire épisodique. Le patient oublie les faits récents, mais se rappelle les plus anciens. Il commence également à avoir des difficultés à trouver ses mots, que ce soit à l'oral ou à l'écrit. Enfin, le malade est touché d'une désorientation spatiale et temporelle, c'est-à-dire qu'il ne sait plus où il habite, quel est le jour de la semaine, etc. Le malade reste toutefois autonome pour s'occuper de lui-même. Cette phase dure de deux à quatre ans en moyenne (SALEM., 2013).

2.2.3. Stade modéré

Peut durer de 2 à 6 ans Les troubles de la phase de début s'aggravent particulièrement en ce qui concerne les troubles de la mémoire : le patient oublie les événements récents, perd tous ses repères personnels, culturels et historiques et n'arrive plus à acquérir de nouvelles connaissances. La capacité du patient à raisonner et à penser de manière cohérente est aussi touchée. Il ne peut plus faire de choix ou prendre une décision tout seul. Il n'arrive plus à s'exprimer correctement, perd la coordination de ses mouvements ainsi que le sens de l'orientation. Il n'a plus aucune idée du jour ou de l'année. Cette phase dure en moyenne de trois à six ans et se conclut toujours par une perte d'autonomie (LAPRE., 2010).

2.2.4. Stade sévère

Peut durer de 2 à 4 ans. Le stade sévère est marqué par une détérioration grave de tous les symptômes décrits précédemment. La mémoire des faits anciens jusqu'alors relativement préservée est altérée. La personne ne reconnaît plus ses proches ni les soignants, elle ne répond plus aux stimulations extérieures. La communication est quasi nulle. La dépendance est totale (SALEM., 2013).

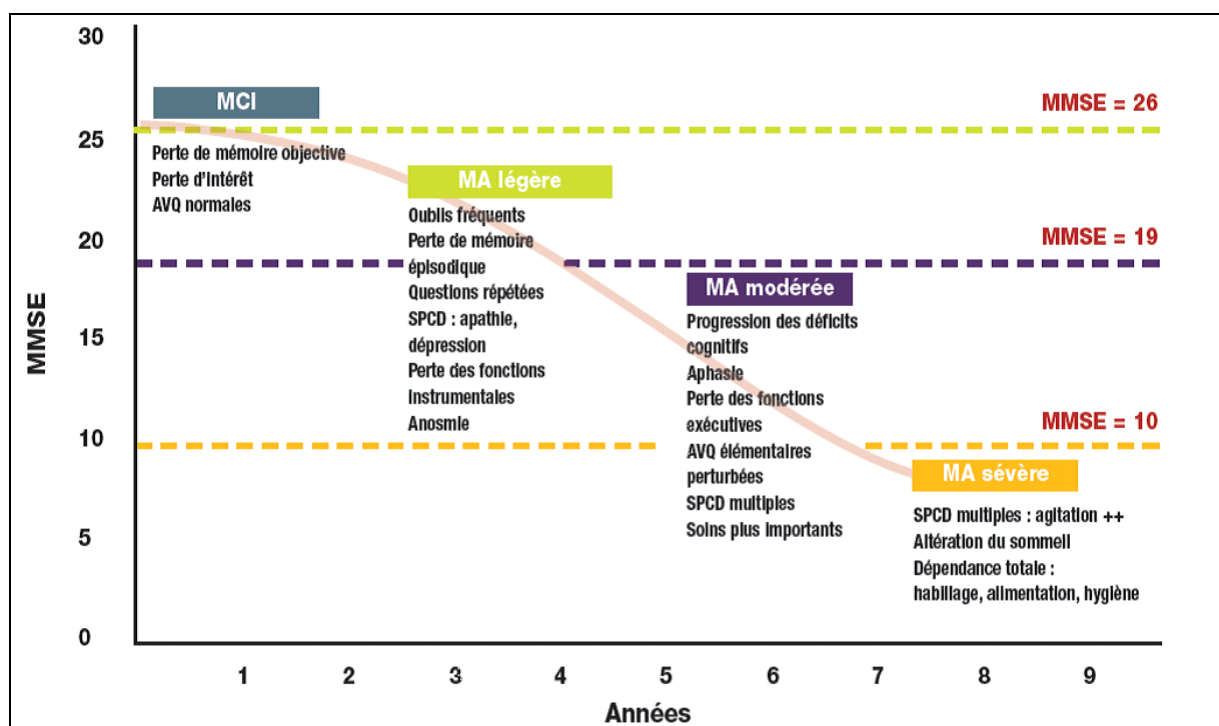


Figure 7: Progression des symptômes de la maladie d'Alzheimer (MMSE: Mini Mental State Examination (Annexe 4); MCI: Mild Cognitive Impairment; MA: maladie d'Alzheimer; AVQ: activités de la vie quotidienne ; SPCD: symptômes psychologiques et comportementaux) (LAVALLART., AUGY., 2011)

3. Diagnostic de la maladie d'Alzheimer

L'ensemble des données cliniques, neuropsychologie et biologiques permet d'établir un diagnostic probable dans la forme typique de la maladie. Le diagnostic de certitude résulte de l'examen neuropathologique du cerveau après autopsie ou biopsie ce qui est donc impossible du vivant du patient (GUINDRE., 2013).

3.1. Examen clinique

Le retentissement de ces troubles cognitifs sur les actes de la vie quotidienne doit être mesuré à l'aide d'une échelle comme l'IADL (Instrumental Activities of Daily Living) ou d'une échelle simplifiée évaluant l'utilisation du téléphone, des transports, la prise des médicaments et la gestion des finances (Annexe 2). L'entretien doit rechercher une dépression, des troubles affectifs, comportementaux, ou psychiatriques. L'examen clinique comporte un examen général avec une recherche de comorbidités, de troubles cardiovasculaires, un examen neurologique et apprécie le degré de vigilance du patient (HAS., 2008).

3.2. Examen neuropsychologique

La principale altération rencontrée dans la MA est la mémoire épisodique. Elle est caractérisée par un déficit de stockage et de consolidation de l'information correspondant à une atteinte hippocampique. L'épreuve RL/RI-16 (Rappel libre/rappel indicé) items utilisant la procédure proposée par Grober et Buschek et appréciant la mémoire épisodique comporte un contrôle de l'encodage, des rappels libres, indicés, immédiats et différés. Le syndrome amnésique hippocampique met en évidence des performances effondrées en rappel libre, une réactivité insuffisante aux indices sémantiques, des performances réduites en rappel total (libre et indicé) et de nombreuses intrusions. D'autres tests sont utilisés pour évaluer la mémoire épisodique comme le RI-48 items et le DMS-48 (THOMAS-ANTÉRIOR et *al.*, 2009).

3.3. Imagerie

Une imagerie structurale par résonance magnétique nucléaire (IRM) est recommandée avec des temps et FLAIR (Fluid attenuated inversion recovery) et des coupes coronales permettant de visualiser l'hippocampe (Annexe 3). À défaut une tomodensitométrie cérébrale est réalisée. Si une imagerie cérébrale a été récemment pratiquée, il n'est pas recommandé de la répéter en l'absence d'éléments susceptibles de la motiver (LEHÉRICY., 2007).

3.4. Examens biologiques

Les examens biologiques ont pour objectifs d'éliminer des pathologies pouvant être à l'origine des troubles cognitifs et de dépister les comorbidités. Il est recommandé de réaliser un dosage de la TSH, une numération formule sanguine, une ionogramme sanguin, une calcémie, une glycémie.

Les autres examens seront pratiqués selon le contexte clinique. Il s'agira de la sérologie HIV (virus de l'immunodéficience humaine (human immunodeficiency virus)), syphilitique, les dosages de la vitamine B12 et folates, un bilan hépatique, une ponction lombaire. Le génotypage de l'apolipoprotéine E n'est pas recommandé ni pour le dépistage, ni comme test diagnostique complémentaire (LECHOWSKI., 2008).

3.5. Diagnostics différentiels

Parallèlement à la MA qui domine largement le groupe des affections dégénératives cérébrales d'autres démences moins bien connues sont décrites. Ces affections apparentées comportent les démences vasculaires, les syndromes d'atrophies lobaires frontotemporales, les atrophies lobaires postérieures de Benson et le groupe des démences stiales (DCL :

démence à corps de Lewy et DCB : la dégénérescence corticobasale) (BAKCHINE et *al.*, 2007).

4. Physiopathologie

Le cerveau affligé par l'Alzheimer est victime d'un double processus de dégénérescence neuronale et d'inflammation, caractérisé par deux types de lésions circonscrites participant à l'élagage global du cerveau. Les lésions histopathologiques caractéristiques des cerveaux Alzheimer sont, en réalité, les amas extracellulaires d'amyloïde et les dégénérescences neurofibrillaires intracellulaires (ALLYSON., 2011).

4.1. Dépôt amyloïdes

Les dépôts amyloïdes sont des formations sphériques extracellulaires de 10 à 200 μm de diamètre (CASTELLANI et *al.*, 2008). Localisée entre les corps cellulaires des neurones, la plaque sénile est une lésion extraneuronale, dont le constituant principal est la protéine beta-amyloïde (Figure 8) (**A** : plaque sénile ; immuno-histochimie du peptide $A\beta$. Un dépôt dense de peptide $A\beta$ (grande flèche) occupe le centre de la plaque sénile. Elle est entourée d'une couronne claire (correspondant aux prolongements nerveux), puis d'un halo de dépôt diffus (petites flèches). Un noyau de macrophage est marqué par une tête de flèche. **B** : Plaque sénile colorée par le rouge Congo, colorant qui se fixe sélectivement sur les substances amyloïdes. La partie amyloïde de la plaque sénile (correspondant au centre dense de la photo A) est indiquée par une flèche. La tête de flèche marque le noyau d'un macrophage. Celle-ci se forme par clivage enzymatique d'une protéine précurseur : l'APP (Amyloid Protein Precursor). Selon les enzymes impliquées, ce clivage aboutit à une protéine soluble (du fait de l'action de l'alphasecretase et de la beta-secretase), ou insoluble (du fait de l'action de la gammasecretase et de la beta-secretase) qui s'agrège pour former les plaques amyloïdes (DOMINGUEZ., 2006).

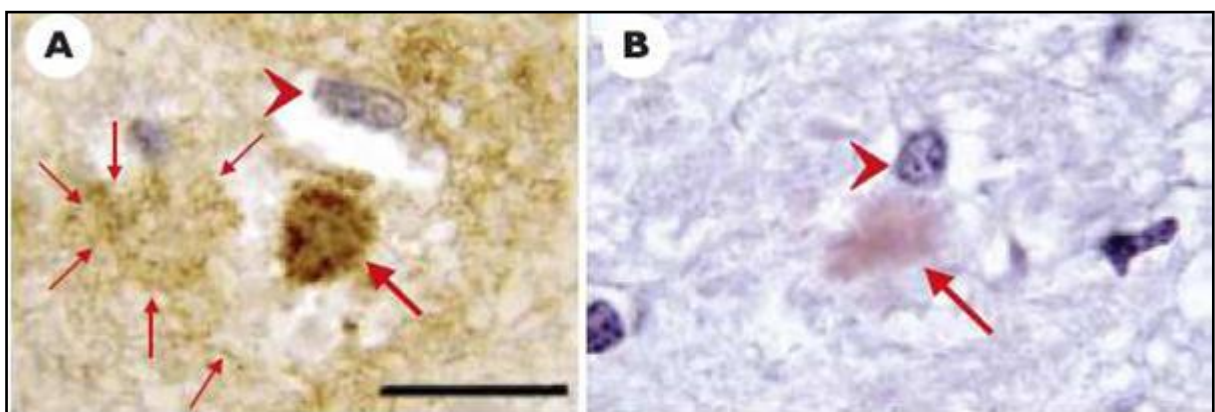


Figure 8: Plaques séniles observées dans la maladie d'Alzheimer à l'examen microscopique (DHENAIN et *al.*, 2002)

4.2. Dégénérescences neurofibrillaires (DNF)

La dégénérescence neurofibrillaire correspond à une accumulation trop importante de filaments protéiniques à l'intérieur du neurone (Figure 9) (**A** : Coloration d'un échantillon d'hippocampe provenant d'un patient atteint de maladie d'Alzheimer. Coloration par l'hématéine éosine. La DNF apparaît en bleu dans le corps cellulaire du neurone (têtes de flèche) dont le noyau est indiqué par une flèche. **B** : Un anticorps dirigé contre la protéine tau a été appliqué sur le même échantillon. Il est révélé en marron. Les têtes de flèche indiquent une dégénérescence neurofibrillaire dans un neurone dont le noyau est indiqué par une flèche. Les flèches blanches indiquent des fibres tortueuses (accumulation de protéine tau dans les dendrites). Barre = 20 μm). Ce dysfonctionnement est dû à la protéine Tau qui étouffe les cellules cérébrales saines et provoque éventuellement leur mort. Plus le malade est dans un stade avancé de la maladie, plus ses neurones sont abîmés. On pense que le dysfonctionnement de cette protéine est responsable de la perte neuronale du patient (CARRERE D'ENCAUSSE., 2007).

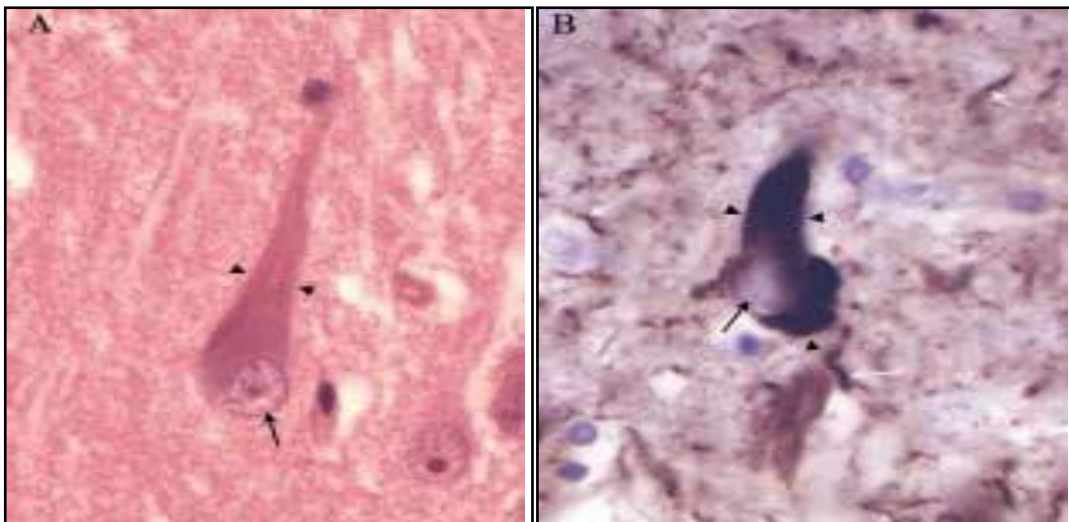


Figure 9: Dégénérescence neurofibrillaire (DNF) (ALLAIN et *al.*, 2006)

4.2.1. Protéine tau

Tau est une protéine comprenant entre 352 et 441 acides aminés (de masse 55 à 62 kDa). Elle existe sous six isoformes produites à partir d'un gène unique situé sur le chromosome 17. La protéine tau est divisée en deux grandes régions : la partie N-terminale appelée « Domaine de projection » et la partie C-terminale nommée « Domaine de liaison aux microtubules » (Figure 10) (WISCHIK et *al.*, 1988; GOEDERT et *al.*, 1989; GOEDERT et *al.* 1989).

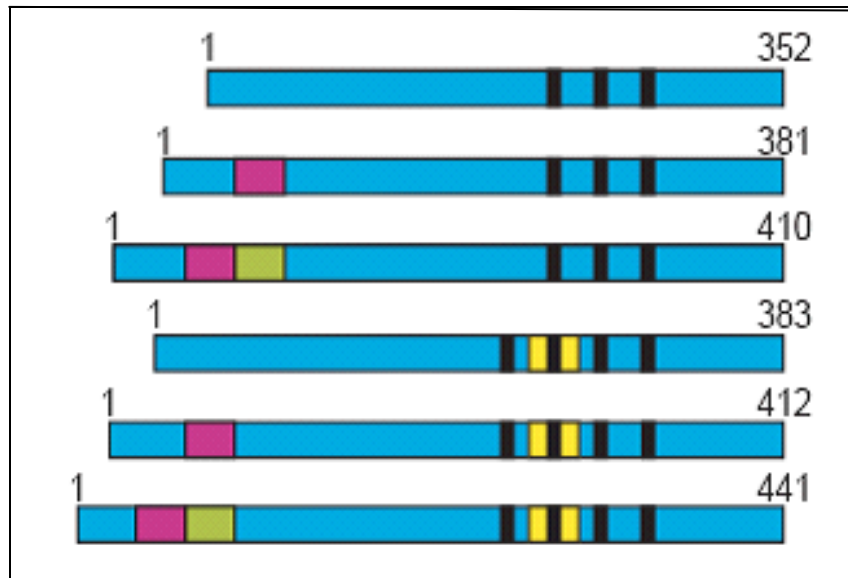


Figure 10: Représentation schématique des six isoformes de la protéine tau exprimées dans le cerveau humain adulte. Les régions communes à tous les isoformes sont représentées en bleu, en noir les régions s'associant aux microtubules (LEE et *al.*, 1989)

En effet, le rôle des protéines tau est de réguler également la stabilité des microtubules en fonction de leur état de phosphorylation. Dans la maladie d'Alzheimer, la protéine tau existe sous deux formes : 3 R (A) ou 4 R (B). Ces motifs constituent un point d'ancrage sur des structures filamenteuses essentielles au fonctionnement cellulaire : les microtubules (Figure 11) (POORKAJ et *al.*, 1998 ; SPILLANTINI et *al.*, 1998).

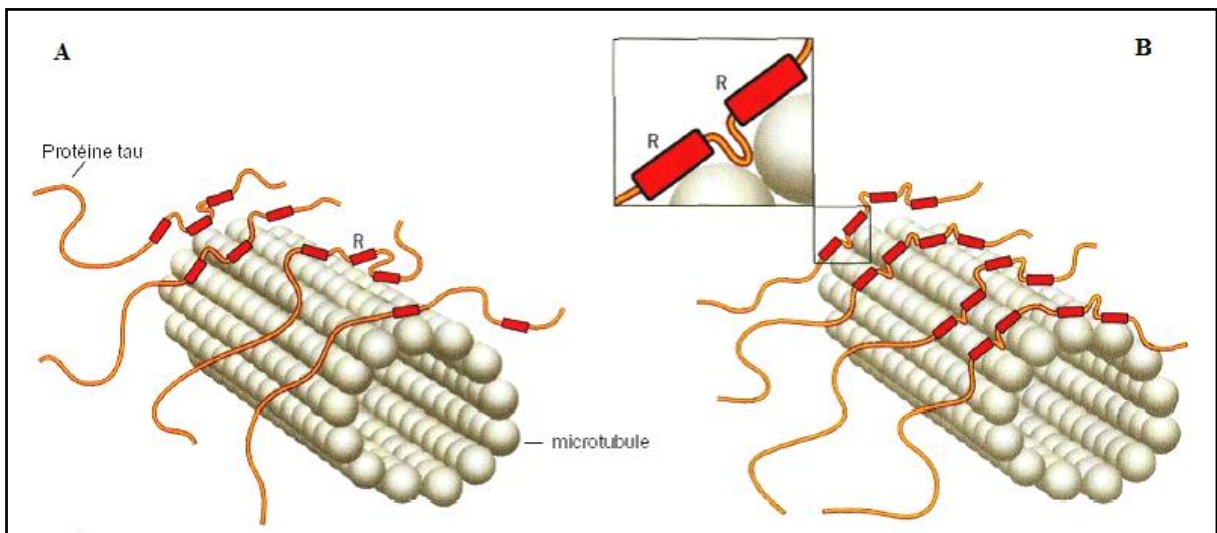


Figure 11: Structure de protéine Tau (DUYCKAERTS., 2003)

4.3. Atrophie corticale

Dans la maladie d'Alzheimer, la perte neuronale est estimée à 48%, associée à une du volume cortical de 40% (GOMEZ-ISLA et *al.*, 1996). Au cours de la maladie d'Alzheimer, les pertes neuronales se retrouvent principalement au niveau de l'hippocampe, l'aire du cerveau la plus rapidement et sévèrement touchée, et font suite à un endommagement de l'ADN par le stress oxydatif, qui entraîne la mort de la cellule. La perte neuronale serait donc la conséquence de l'accumulation de peptide A β et de protéine Tau-P (Figure 12) (JELLINGER., 2010).

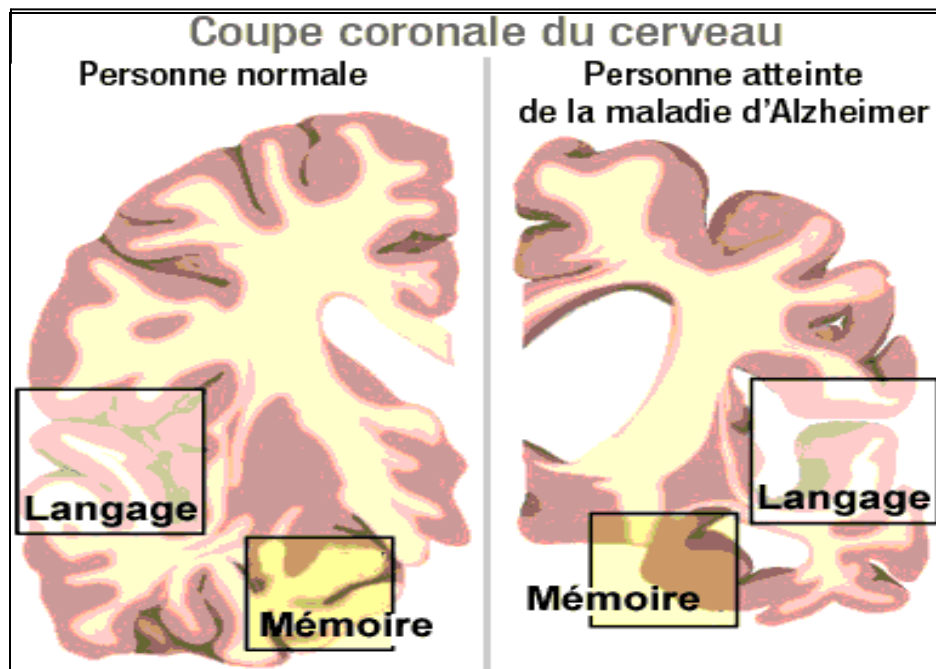


Figure 12: Schéma comparant un cerveau sain (à droite) et un cerveau atteint de la maladie d'Alzheimer (AMARI., 2008)

5. Mécanismes moléculaires de la maladie

5.1. Mécanismes de formation du peptide A β

Peptide A β est formé par clivage anormal d'une glycoprotéine l'APP transmembranaire qui peut subir des clivages successifs par l'intermédiaire d'enzymes appelés sécrétases α , β , γ (LEE., RYU., 2010). Le clivage de l'APP est important car en fonction de la sécrétase, 2 voies sont possibles (Figure 13) : une voie dite:

- **Voie non- amyloïdogénique:** C'est la voie plus commune, elle ne produit pas de peptides amyloïdes, elle fait intervenir 2 clivages endoprotéolytiques orchestrés par l' α -sécrétase, et la γ -sécrétase. Les trois isoformes majeures de l'APP contiennent un site de clivage protéolytique situé dans le domaine extra cellulaire à l'intérieur de la séquence A β (lys16/ leu17) composée des 28 acides aminés jouxtant le domaine transmembranaire et des

12 à 14 résidus voisins faisant partie du domaine extra-membranaire (EVIN., WEIDEMANN., 2002; ESCH *et al.*, 1990). Le clivage engendré par l' α -secrétase se produit après le résidu 687 provoquant l'apparition de la APPs- α . La γ -secrétase produit son clivage au niveau de la position 711 ou 713 et libère le peptide P3 (non pathogène) et C57/59. Les numéros représentent les positions des acides aminés (GOVAERTS *et al.*, 2007).

- **Voie amyloïdogénique:** Le clivage de l'APP se fait en premier par une protéase lysosomiale la B-Sécrétase (ANDERSON *et al.*, 1991). La coupure de l'APP par la β -secrétase se fait entre les AA 671 et 672 de l'APP ; cette réaction libère un domaine extracellulaire, l'A β PPs- β et un fragment carboxyterminal transmembranaire de 99 AA, le C99. Ce fragment contient la région correspondante à la partie aminoterminal du peptide A β qui sera par la suite clivé par la γ -secrétase. Il apparaît alors 2 fragments : l'APP soluble β (APPs β) et les peptides A β (VASSAR., 1999).

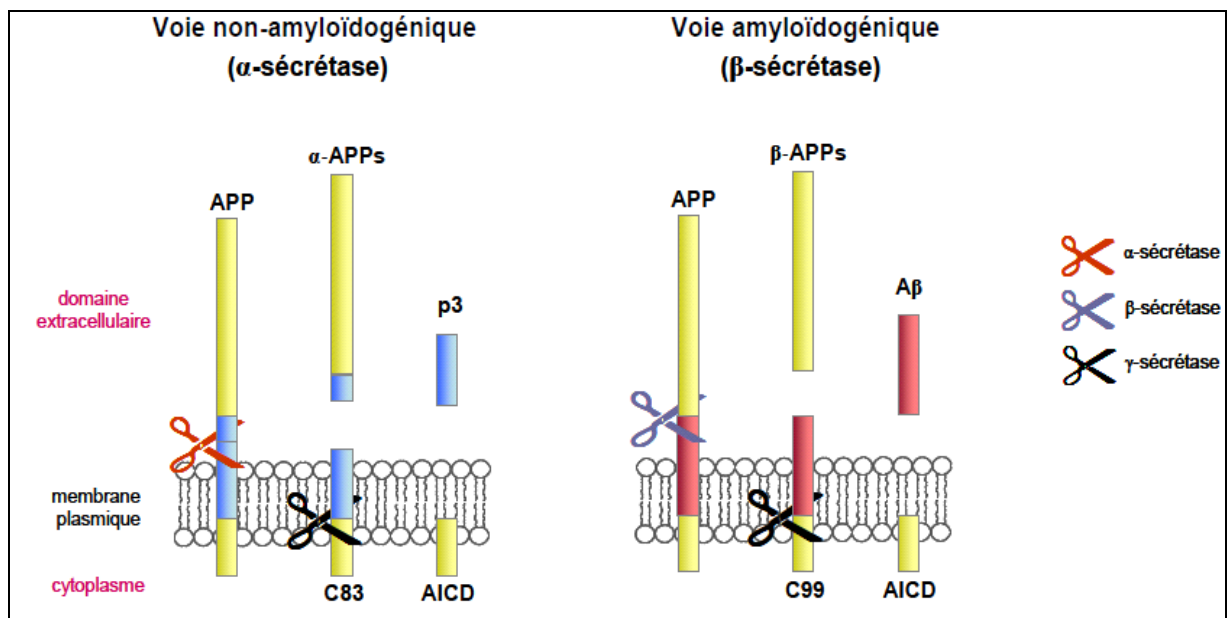


Figure 13: Métabolisme de la protéine APP et génération des peptides A β (d'après CITRON., 2004)

5.2. Hypothèse de la cascade amyloïde

L'hypothèse de la cascade amyloïde, qui postule que la déposition du peptide β amyloïde dans le cerveau est un événement central dans la maladie de la pathologie d'Alzheimer, a dominé la recherche au cours des vingt dernières années. Plusieurs thérapeutiques qui ont été censées réduire la production amyloïde β - ou l'agrégation ont échoué dans la phase III des essais cliniques, et beaucoup d'autres en sont à divers stades de développement. Par conséquent, il est opportun d'examiner la science qui sous-tend la cascade

hypothèse amyloïde, considérer ce type d'essais cliniques constituera un test valide de cette hypothèse et déterminer si la thérapeutique amyloïde - β - dirigée fourniront les médicaments qui sont nécessaires de toute urgence par la société pour le traitement de cette maladie dévastatrice (ERIC et *al.*, 2011).

On s'accorde généralement sur le fait que la cascade amyloïde est le facteur étiologique central de la maladie d'Alzheimer (JOACHIM., SELKOE., 1992). Cela a été mené à l'élaboration de l'hypothèse dite «de la cascade amyloïde», selon laquelle les agrégats de $A\beta_{42}$ sont à l'origine d'une cascade d'événements aboutissant à la mort neuronale à la démence (Figure 14) (HARDY., SELKOE., 2002).

Dans des conditions non pathologiques, l' $A\beta$ est dégradée par des enzymes protéolytiques ou évacuée par des mécanismes de transport. C'est un déséquilibre entre les mécanismes de production et les mécanismes de dégradation/évacuation de l' $A\beta$ qui serait à l'origine d'une cascade stress oxydatif et favorise d'événements aboutissant à la dégénérescence des neurones et à la démence.

La protéine amyloïde bêta s'accumule dans le milieu extracellulaire puis s'agrège avec différentes substances (l'apolipoprotéine E, l'antichymotrypsine, l'acétylcholinestérase, la laminine, la fibronectine, l'ubiquitine, des protéoglycans, l'aluminium, le fer, la protéine tau...). L'effet neurotoxique de ces dépôts amyloïdes est complexe, à la fois direct et indirect. La formation de canaux ioniques au niveau des membranes, l' $A\beta$ provoque l'altération de l'homéostasie ionique qui se traduit par une entrée excessive de calcium dans les neurones (altération de la membrane cellulaire et stimulation des aminoacides excitateurs comme le glutamate), une hyperphosphorylation de la protéine tau, un dysfonctionnement neuronal, une perte de synapses, une diminution du nombre de dendrites, une diminution des neurotransmetteurs et la mort cellulaire. Par ailleurs, via des récepteurs couplés à la protéine G, les plaques produisent des effets chémoattractants et activateurs sur les monocytes et les astrocytes qui libèrent des cytokines et initient une cascade inflammatoire. L' $A\beta$ augmente aussi la libération de radicaux libres accroissant le stress oxydatif et favorise des processus métaboliques menant à l'apoptose (LIN et *al.*, 2001).

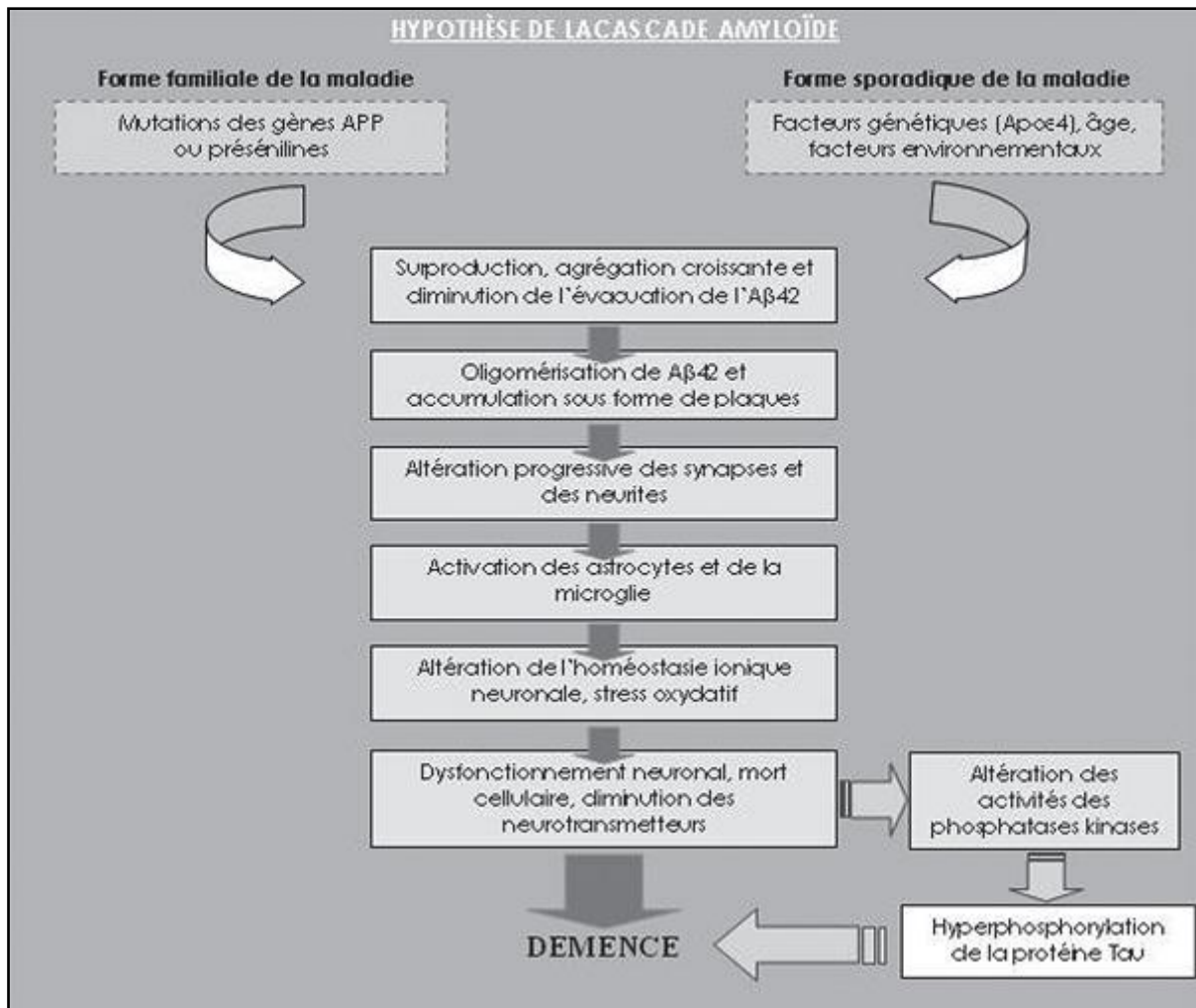


Figure 14: Hypothèse de la cascade amyloïde. Séquence des événements pathogènes aboutissant à la démence d'Alzheimer (GOVAERTS et *al.*, 2007)

5.3. Mécanismes de formation des (DNF)

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par la rencontre de deux processus dégénératifs différents, qui semblent se conjuguer pour provoquer la dégénérescence des cellules nerveuses : l'agrégation de la protéine tau sous forme de filaments dans les cellules nerveuses (processus de dégénérescence neurofibrillaire ou pathologie tau) et l'agrégation du peptide amyloïde bêta (Aβ) sous forme de plaques amyloïdes à l'extérieur des neurones.

Il existe 80 sites potentiels de phosphorylation sur la protéine Tau dont plus d'une vingtaine sont phosphorylés. D'après la théorie de la cascade amyloïde l'entrée des quantités massives de calcium et de l'Aβ dans le milieu intraneuronal, vont suractiver les kinases qui vont à leurs tour hyperphosphoryler les protéines Tau, il s'ensuit une perturbation du réseau microtubulaire et du transport axonal. L'atteinte de ce système vital entraîne la dégénérescence du neurone. Les connaissances actuelles sur la pathogénèse de la maladie

d'Alzheimer ne permettent pas d'établir si l'hyperphosphorylation de tau est une cause ou une conséquence de la démence (HAASS et *al.*, 1998).

6. Causes et facteurs de risque

La maladie d'Alzheimer est d'origine multifactorielle, les mécanismes causals de cette pathologie sont loin d'être élucidés (AMARI., 2008). Facteurs de risque actuellement, les causes exactes de l'apparition des lésions caractérisant la maladie demeurent encore inconnues qui s'en suivent (ROCCHI et *al.*, 2003):

- **L'âge**

L'âge est le premier facteur de risque de la MA. Des études réalisées post mortem ou par des techniques d'imagerie sur des patients à différents âges ont permis de montrer que les maladies neurodégénératives, en particulier la MA, commencent à se mettre en place relativement tôt, plusieurs dizaines d'années avant l'apparition des premiers symptômes cliniques (BRAAK et *al.*, 1998).

- **Hérédité**

L'hérédité est le facteur de risque le plus important. Les études de populations de jumeaux indiquent que sa fréquence est plus élevée chez les jumeaux monozygotes que chez dizygotes, et les études de famille suggèrent une importante composante génétique, dans laquelle la maladie d'Alzheimer est transmise de manière autosomique dominante avec une pénétrance complète (familial AD, FAD) (GOVAERTS et *al.*, 2007).

- **Sexe**

Les données de prévalence estiment que les femmes seraient plus à risque de développer une maladie d'Alzheimer que les hommes. Cela serait dû à une espérance de vie plus élevée chez les femmes mais pas uniquement, des facteurs hormonaux, des facteurs génétiques ainsi que socioculturels pourraient aussi entrer en jeu (INSERM., 2007).

- **Facteurs liés à la santé**

La maladie d'Alzheimer semble atteindre plus facilement les personnes qui ont les problèmes de santé suivants :

- diabète.
- certaines formes d'arthrite.
- dépression.
- blessures à la tête.
- AVC (accidents vasculaires cérébraux).
- niveau élevé de cholestérol.

- hypertension.
- stress.
- manque d'exercice physique.
- mauvaises habitudes alimentaires.
- obésité (LANDRY., OUIMET., 2011).



CHPITRE III :
Stress oxydant

1. Stress oxydant

1.1. Définition du stress oxydant

La définition du stress oxydant s'est l'état de déséquilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène et de l'azote et les défenses de l'organisme (Figure 15). Un état de stress oxydant existe lorsqu'au moins une des trois conditions suivantes est présente:

- Excès des espèces réactives de O_2 , N_2 ou Cl_2
- Défenses insuffisantes (endogènes et exogènes)
- Mécanismes de réparation insuffisants

Le stress oxydant n'est pas une maladie mais un mécanisme physiopathologique. Un excès d'espèces réactives mal maîtrisé favorisera une maladie ou un vieillissement accéléré (MERCAN., 2010).

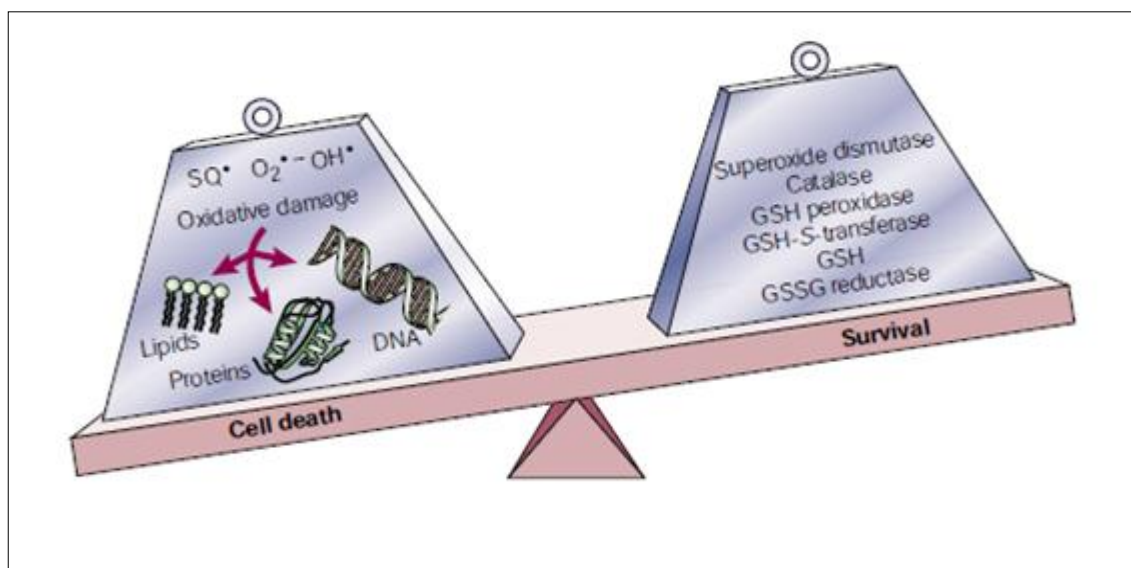


Figure 15: Stress oxydant (LOTHARIUS., BRUDIN., 2002)

1.1.1. Radical libre

Un radical est une molécule ou un fragment moléculaire qui contient un électron (ou plus) non apparié. De par sa structure particulière, il a tendance à attirer les électrons d'autres atomes et molécules pour gagner en stabilité. Plusieurs éléments peuvent être à l'origine de radicaux libres. Comme notre étude concerne les systèmes biologiques, nous allons nous intéresser essentiellement aux molécules dérivées de l'oxygène (Figure 16) (PASTRE., 2005).

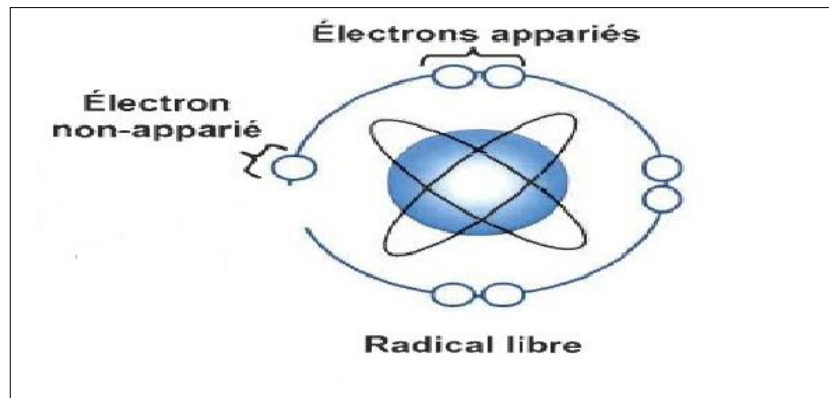


Figure 16: Radical libre (JULIE., 2010)

1.1.2. Sources de radicaux libres

Les être humains sont constamment exposés aux radicaux libres. En effet, les sources de radicaux libres sont variées: la pollution atmosphérique, la cigarette, le rayonnement UV, les radiations ionisantes, les radiations cosmiques, le métabolisme cellulaire (activité mitochondriale, réactions enzymatiques), l'inflammation et les métaux toxiques (chrome, cuivre). Le métabolisme cellulaire et l'inflammation sont considérés comme les principales sources endogènes de radicaux libres (Figure17) (FAVIER., 2006; UTTARA et *al.*, 2009).

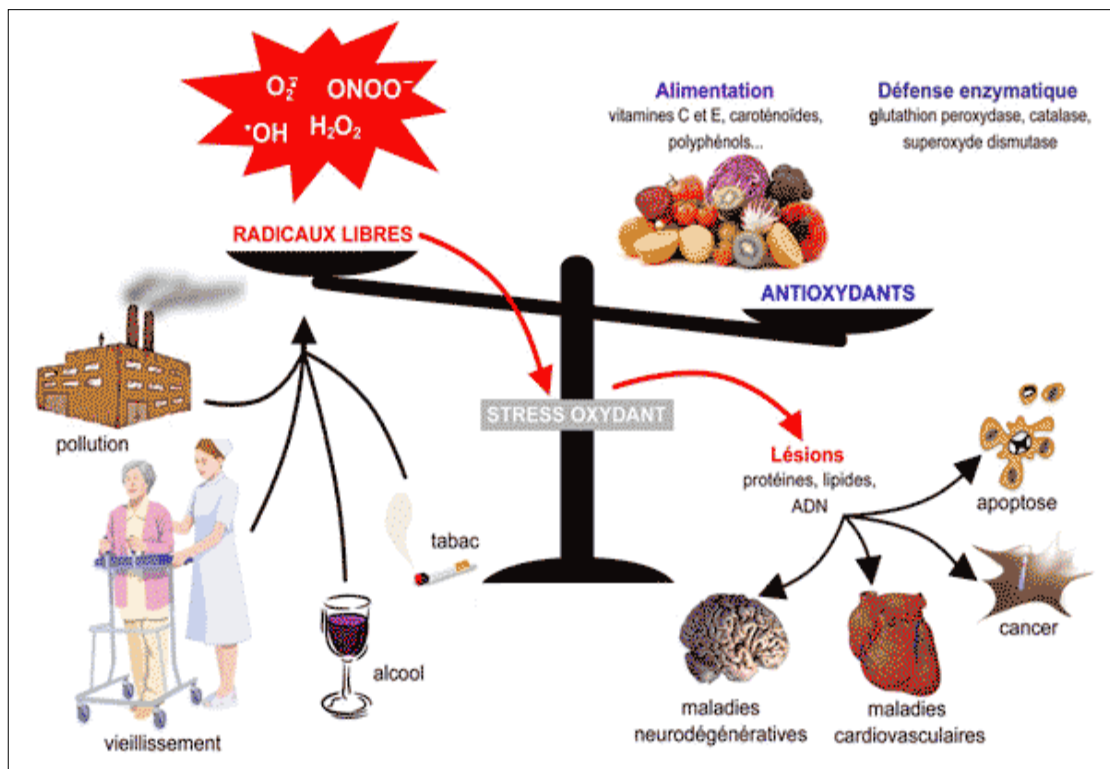


Figure 17: Différentes sources de radicaux libres (EL KIRAT., MORANDAT., 2013)

1.2. Mécanisme d'oxydation

La découverte d'espèces chimiques radicalaires présentes normalement dans l'organisme a bouleversé notre compréhension des mécanismes biologiques. Ces radicaux

libres sont produits par divers mécanismes physiologiques car ils sont utiles pour l'organisme à dose raisonnable ; mais la production peut devenir excessive ou résulter de phénomènes toxiques exogènes et l'organisme va devoir se protéger de ces excès par différents systèmes antioxydants .

Dans les circonstances quotidiennes normales, des radicaux libres sont produits en permanence en faible quantité comme les médiateurs tissulaires ou les résidus des réactions énergétiques ou de défense, et cette production physiologique est parfaitement maîtrisée par des systèmes de défense, d'ailleurs adaptatifs par rapport au niveau de radicaux présents. Dans ces circonstances normales, on dit que la balance antioxydants/prooxydants est en équilibre. Si tel n'est pas le cas, que ce soit par déficit en antioxydants ou par suite d'une surproduction énorme de radicaux, l'excès de ces radicaux est appelé « stress oxydant » (FAVIER., 2003).

1.3. Différentes classes de radicaux libres

Radicaux libres sont ainsi à l'origine de la formation d'espèces réactives oxygénées (Reactive Oxygen Species : ROS) (Figure 18).

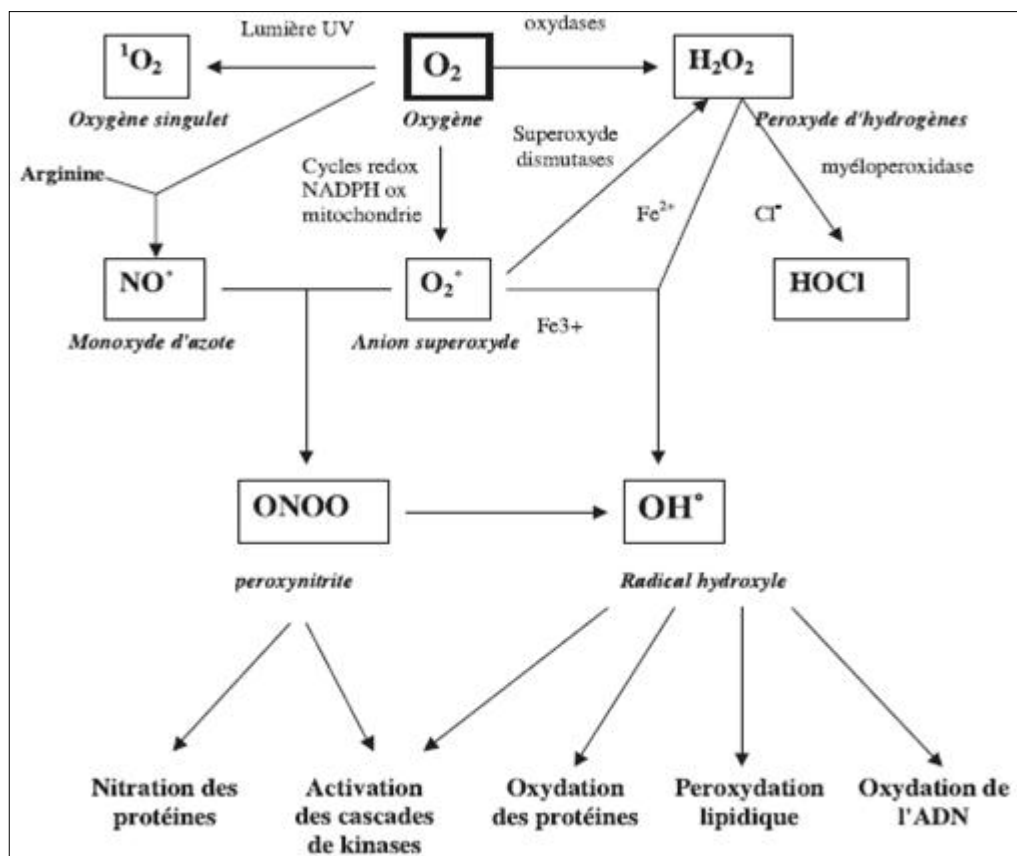


Figure 18: Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqués en biologie (FAVIER., 2003)

1.3.1. Radicaux libres oxygénés (ROS)

L'appellation ROS inclut les radicaux libres de l'oxygène : anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$), radical hydroxyle (OH^{\bullet}) mais aussi certains dérivés oxygénés non radicalaires dont la toxicité est importante tels que le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) (GARAIT., 2006).

1.3.1.1. Anion Superoxyde

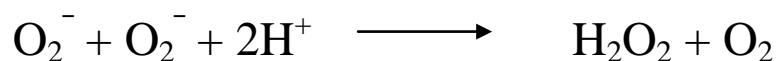
Espèce la plus couramment générée par la cellule, par réduction d'une molécule d' O_2 . Cette réaction semble surtout catalysée par des NADPH oxydases membranaires. L' O_2 peut également être formé dans certains organites cellulaires tels que les peroxysomes via la conversion de l'hypoxanthine en xanthine, puis en acide urique, catalysée par la xanthine oxydase et les mitochondries où 2% à 5% d'oxygène consommé est transformé en radicaux super oxydes (FAVIER., 2003).

L' O_2 est relativement stable, peu toxique pour l'organisme. Cette faible réactivité permet d'ailleurs son utilisation par l'organisme comme médiateur régulant des fonctions biologiques. Mais il est à l'origine de cascades de réactions conduisant à la production de molécules très nocives est régulé par des enzymes, les super oxydes dismutase qui catalysent sa dis mutation (HALLIWELL., 1989).

1.3.1.2. Peroxyde d'hydrogène H_2O_2

Le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 est une molécule stable, mais diffusable et avec une durée de vie compatible avec une action à distance de son lieu de production. Il est généré dans le peroxysomes, les microsomes et les mitochondries par une réaction de dis mutation.

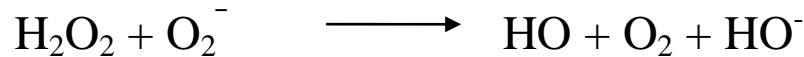
Réaction de dis mutation :



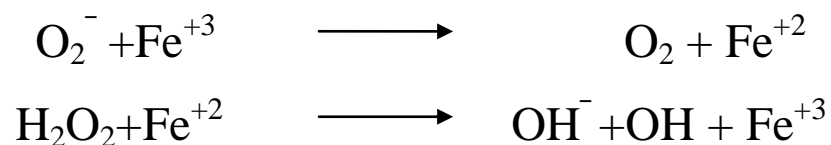
La dis mutation de $O_2^{\bullet-}$ spontanée ou catalysée par les super oxydes dismutase est source majeur de l' H_2O_2 . L' H_2O_2 n'est pas un radical libre mais a la capacité de générer des radicaux hautement réactifs. En présence de métaux de transition (fer et cuivre), L' H_2O_2 donne naissance via La réaction de Fenton un radical hydroxyle HO^{\bullet} hautement réactif. Contrairement à l'anion superoxyde, le peroxyde d'hydrogène est capable de traverser les membranes des cellules et des organites cellulaires pour engendrer des dommages loin de son site de production (HALLIWELL., GUTTERIDGE., 1999).

1.3.1.3. Radical hydroxyle OH•

Le radical hydroxyle peut être induit par la réduction de L'H₂O₂ selon la réaction d'Haber-Weiss engendrant alors un ion OH⁻ inoffensif et un radical hydroxyle HO (COMBAIR., ERZURUMS., 2002).



Cette réaction est lente et probablement inopérante dans les tissus vivants. Mais en revanche, en présence de métaux de transition (fer, cuivre), l' H₂O₂ donne naissance in vivo via la réaction de Fenton à un radical hydroxyle HO hautement réactif (GOLDSTEIN et al., 1993).



Le radical hydroxyle a une demi-vie extrêmement courte et une capacité à diffuser restreinte, il est capable de réagir très rapidement avec la plupart des molécules biologiques comme l'ADN, les protéines, les sucres et les lipides membranaire. Le radical hydroxyle intervient soit par l'arrachement d'un hydrogène soit par une réaction d'addition (DELATTRE et al., 2005). Parmi le espèce réactive de l'oxygène (ERO) le radical hydroxyle est de loin le plus réactif. Le radical O₂ a une demi vie plus longue et bien qu'il soit moins réactif, il est aussi délétère que le radical HO (DELATTRE et al., 2005).

1.3.1.4. Oxygène Singulet

Forme excitée de l'oxygène moléculaire, est souvent assimilée à un radical libre en raison de sa forte réactivité.

Le radical superoxyde O₂⁻, le peroxyde d'hydrogène H₂O₂ et le radical hydroxyle HO• le ERO, ces espèces sont beaucoup plus réactives que l'oxygène qui leur a donné naissance. Toutefois, il existe d'autres ERO tels que les radicaux peroxydes ROO, hydro peroxydes RO₂H ainsi que les radicaux alkoxyde RO (KABOUCHE., 2010).

1.3.2. Espèces réactives d'azote (ERN)

L'oxyde azotique NO• est principalement produit par un système enzymatique, la NOSynthase, qui transforme l'arginine en citrulline en présence de la NADPH (équivalent) (EISERICH et al., 1998).

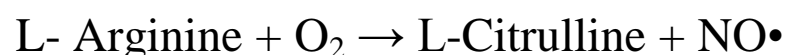


Tableau 2: Principaux radicaux libres et leur structure chimique (HATON., 2005)

Radicaux libres (nomenclature)	Structure chimique
Radical hydroxyle	$OH \cdot$
Radical perhydroxyle	$HOO \cdot$
Radical peroxyde	$ROO \cdot$
Radical alkoxyde	$RO \cdot$
Peroxyde d'hydrogène	H_2O_2
Peroxynitrite	$ONOO \cdot$
Anion superoxide	O_2

1.4. Cibles biologiques du stress oxydant

L'équilibre entre les effets positifs et négatifs des radicaux libres est particulièrement fragile (PINCEMAIL., 2003). La production de ces radicaux peut être régulée par notre organisme (SIES., 1991).

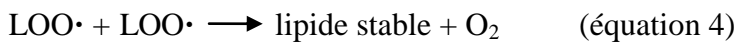
Les systèmes de régulation se composent d'enzymes, de protéines, de molécules antioxydantes de petite taille et d'oligoéléments indispensables pour l'activité des enzymes. Un déséquilibre de la balance antioxydante en faveur de la production des ERO constitue le stress oxydant. Le stress oxydant va dénaturer les lipides, les protéines, l'ADN et provoquer des pathologies (GUTTERIDGE., 1992; CURTIN et *al.*, 2002).

1.4.1. Oxydation lipidique

Les lipides sont très vulnérables au stress oxydatif dû à la présence de chaînes \sim -polyinsaturées. La peroxydation des lipides est initiée par la présence d'un radical libre ($X \cdot$) qui entraîne la perte d'un hydrogène sur un carbone insaturé (équation 1) ce qui résulte par la formation de lipide radical libre chargé sur le carbone insaturé ($L \cdot$). Ce carbone va réagir rapidement avec une molécule d'oxygène O_2 pour former un lipide peroxydé ($LOO \cdot$) (équation 2).

Ce lipide peroxydé peut par la suite réagir avec un lipide environnant pour former un lipide hydroperoxydé ($LOOH$) ainsi qu'un nouveau lipide radical libre chargé sur le carbone insaturé ($L \cdot$) (équation 3). Cette réaction contribue à maintenir un taux fixe de $L \cdot$ pour perpétuer le cycle d'oxydation des lipides. Ce cycle se poursuit jusqu'au moment où deux lipides peroxydés réagissent ensemble, ce qui entraîne la neutralisation de leur charge et le radical libre donnant naissance à une production d'oxygène (équation 4) (BEHL., 1999).

Cette suite d'événements peut occasionner des dégâts importants pouvant possiblement mener au déclenchement de la maladie d'Alzheimer ainsi qu'induire d'autres processus tel une inflammation localisée (DIDUR., 2007).



1.4.2. Oxydation protéique

Suite au développement de techniques de protéomique, la recherche est maintenant capable d'identifier les principales protéines oxydées lors de la maladie d'Alzheimer à l'aide de coupes de cerveaux autopsiés (POIRIER., 2005; BUTTERFIELD., CASTEGNA., 2003).

Les principales protéines oxydées dans la maladie d'Alzheimer sont: les créatine kinases (CK), qui sont des catalyseurs de phosphorylation, la glutamine-synthétase (GS), qui sert lors de la synthèse de bases azotées, et l'hydrolase carboxy-terminale L-1 (UCHL-1), impliquée dans le processus d'ubiquitination des protéines (BUTTERFIELD., 2003).

Il a été également démontré qu'un dérèglement du système ubiquitine-protéasome favoriserait l'accumulation et l'agrégation des protéines oxydées (BUTTERFIELD., 2003; KELLER *et al.*, 2000, SHRINGARPURE *et al.*, 2001).

1.4.3. Oxydation des acides nucléiques (altération de l'ADN)

Bien que l'ADN soit la mémoire de toutes les compositions biochimiques des êtres vivants, c'est une molécule très sensible à l'attaque radicalaire pendant l'exposition d'un individu aux rayons électromagnétiques, ultraviolets ou rayons X (CADET *et al.*, 2002).

L'attaque des radicaux libres de l'oxygène est en effet à l'origine de cassures ou d'anomalies chromosomiques susceptibles de favoriser la cancérogénèse et le vieillissement tissulaire. Le stress oxydant a également des répercussions sur l'ADN mitochondriale, en particulier si la proportion des glutathions oxydés est importante. Par ailleurs, le peroxyde d'hydrogène peut provoquer la dégradation de l'ARN mitochondrial (Figure 19) (NEUZIL., 2002; HOURIGAN., 2010).

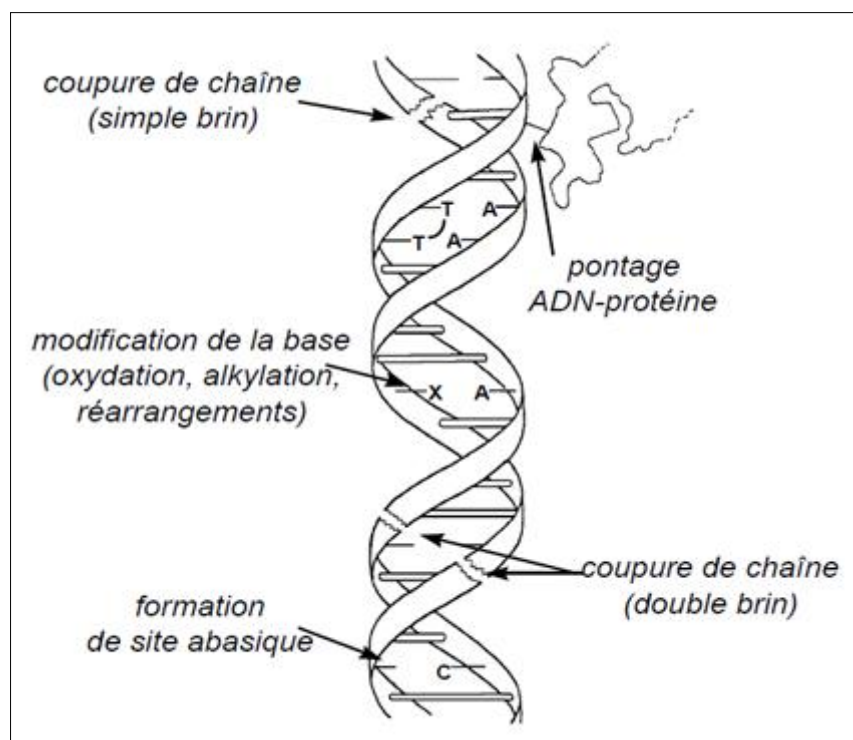


Figure 19: Types de lésions de l'ADN provoqués par les attaques radicalaires
(LAURENT., 2005)

1.5. Stress oxydant et les pathologies

Le stress oxydant est potentiellement impliqué dans de nombreuses maladies comme facteur déclenchant, ou associé à des complications lors de leur évolution. Ces pathologies peuvent découler d'intoxications chimiques et médicamenteuses, d'exposition à des rayonnements, d'un syndrome d'hyperoxygénation, de phénomènes inflammatoires. La multiplicité des conséquences médicales de ce stress oxydant vient du fait que de nombreux organes ou tissus peuvent devenir la cible d'un stress oxydant (BONNEFONT-ROUSSELOT et *al.*, 2001; SOHAL et *al.*, 2002; DELATTRE et *al.*, 2005).

Le stress oxydant est impliqué dans le développement des maladies comme : le cancer, les maladies neurodégénératives et le vieillissement accéléré. Il est admis que le stress oxydant est un facteur potentialisant l'apparition de maladies multifactorielles comme les maladies cardiovasculaires, le diabète, et la maladie d'Alzheimer (Figure 20) (MONTAGNIER et *al.*, 1998).

Si le stress oxydant est réellement un facteur déclenchant ou participant au déclenchement de ces pathologies, il est logique de penser que la prise d'antioxydant peut retarder, prévenir l'apparition de telles maladies. De même, des études (HOLZENBERGER et *al.*, 2003) ont montré que le vieillissement s'accompagne d'une diminution des défenses

antioxydantes, d'une augmentation de la production des ROS, et d'une diminution des systèmes de réparation et de dégradation des constituants oxydés (LAYACHI., 2012).

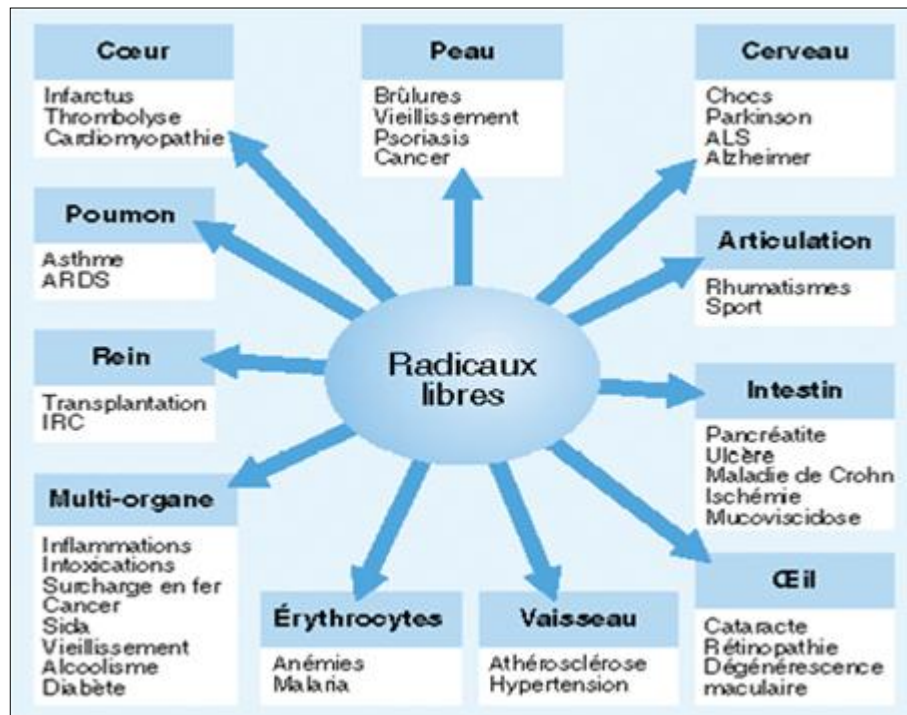


Figure 20: Exemples d'affections rencontrées chez l'homme causées par les EOR, classées par organe cible (FAVIER., 1997)

2. Systèmes Antioxydants

2.1. Définition du systèmes Antioxydants

L'organisme est doté d'un ensemble de systèmes de défenses très efficaces contre la surproduction d'ERO. Le terme d'antioxydant désigne toute substance qui, présente à faible concentration par rapport à celle du substrat oxydable, retarde ou inhibe significativement l'oxydation de ce substrat (HALLIWEIL., 1990). Cette définition fonctionnelle s'applique à un grand nombre de substances, comprenant des enzymes aux propriétés catalytiques spécifiques. Mais aussi à des petites molécules hydro- ou liposolubles. Les systèmes antioxydants peuvent être classés selon leur mode d'action, leur localisation cellulaire et leur origine (Figure 21) (DELATTRE *et al.*, 2005).

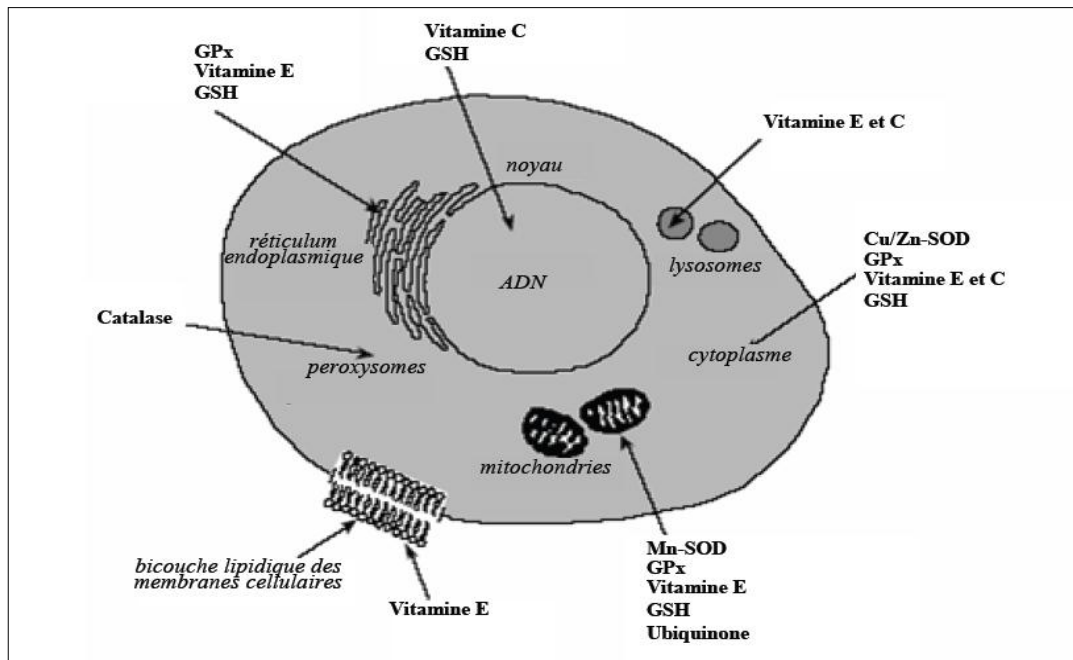


Figure 21: Répartition des principales défenses antioxydantes dans la cellule. (Mn-SOD) : superoxyde dismutase mitochondriale, (Cu/Zn-SOD) : superoxyde dismutase cytosolique, (GPx) : glutathion peroxydase, (GSH) : glutathion réduit (RAHMAN *et al.*, 2006)

2.2. Sources des antioxydants

Les antioxygènes sont classés dans trois catégories différentes :

- ✚ Les antioxydants synthétiques (les antioxydants phénoliques de synthèse qui sont autorisés dans certains aliments).
- ✚ Les substances synergiques (Ce sont des molécules qui améliorent l'action de certains antioxydants, Ce qui se traduit souvent par un accroissement de la période de protection).
- ✚ Les antioxydants d'origine végétale (Les plantes constituent des sources très importantes d'antioxydants. Les antioxydants naturels dont l'efficacité est la plus reconnue aussi bien dans l'industrie agroalimentaire que pour la santé humaine) (BOURAS., HOUCHELI., 2012).

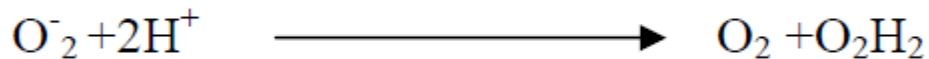
2.3. Systèmes antioxydants enzymatiques

Les antioxydants enzymatiques (la superoxyde dismutase, la catalase, la glutathion peroxydase et la glutathion reductase) sont considérés comme la première ligne de défense de notre organisme contre les ROS (GARAIT., 2006), Parfois ces enzymes nécessitent des oligo-

éléments (Cu, Zn, Mn, Se, Fe) comme cofacteurs pour pouvoir exercer leur activité enzymatique (AUBERVAL., 2010).

2.3.1. Super oxydes dismutase (SOD)

Les super oxydes dismutase (SOD) sont des métallo enzymes qui catalysent la dismutation des ions peroxydes en oxygènes moléculaires et peroxydes d'hydrogènes composés stables moins toxiques selon la réaction suivante (COMHAIR., ERZURUM., 2002):



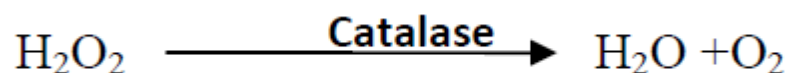
Ces enzymes accélèrent la vitesse de cette réaction spontanée rendant très rapide la disparition du superoxyde mais en générant le peroxyde d'hydrogène. Celui-ci est un composé oxydant mais peut être ultérieurement catabolisé par la catalase et les glutathion peroxydases. Chez les mammifères, on distingue dans cette famille trois iso enzymes qui catalysent la même réaction mais différent selon la localisation chromosomique du gène, leur contenu métallique, leur structure quaternaire et leur localisation cellulaire Le mécanisme réactionnel est catalysé par un métal situé au centre de l'enzyme dont la nature permettra de distinguer la SOD à cuivre-zinc présent dans le cytoplasme (Cu-Zn SOD), la SOD à manganèse (MnSOD) présent dans les mitochondries, et une SOD extracellulaire c'est une SOD à cuivre zinc (CRAPO., 1997).

2.3.2. Catalase

La catalase est une enzyme hémérique capable de transformer le peroxyde d'hydrogène (généralement produit par les SOD) en eau et oxygène moléculaire.

Elle est essentiellement présente dans les peroxysomes, mais aussi dans les mitochondries et cytoplasme (pour les cellules qui ne possèdent cette organelle ex; érythrocytes)

La réaction catalysée par cette enzyme est une dismutation du peroxyde d'hydrogène :



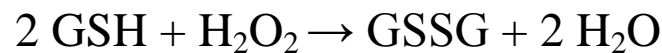
La catalase est une enzyme tétramérique, chaque sous unité comporte un groupement dans son site actif avec un atome de fer à l'état Fe³⁺ et une molécule de NADPH. La fixation du NADPH par la catalase lui confère une protection (DELATTRE et al., 2005).

La catalase et la glutathion peroxydase ont des rôles protecteurs similaires et leur contribution relative est assez variable. La catalase est surtout active lorsque le niveau de stress oxydatif est élevé ou que la quantité de glutathion peroxydase est limitée et elle joue un

rôle significatif en permettant d'éliminer l'excès de peroxyde d'hydrogène afin que la réaction de Fenton ne puisse pas s'amplifier (CANTIN., 1999).

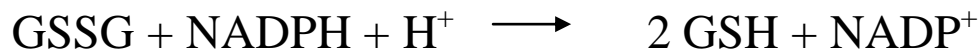
2.3.3. Glutathion peroxydase (GPx)

Les enzymes de cette famille sont Selenium (Se)-dépendante. La glutathion peroxydase (GPX) est présente dans le cytoplasme où elle joue un rôle majeur dans la régulation de l'état redox physiologique intracellulaire des cellules vasculaires. Elle catalyse la réduction des hydroperoxydes (H₂O₂), et des peroxydes lipidiques en utilisant le glutathion réduit (GSH) comme donneur d'hydrogène (BOUGUERN., 2012).



2.3.4. Glutathion réductase

La glutathion réductase (GR) est une flavoprotéine qui permet de générer le glutathion réduit à partir de sa forme oxydée (RABAUD *et al.*, 1997):



Le rôle de cette enzyme est ainsi capital dans la pérennité de l'activité de la glutathion; elle prémunit contre cumul excessif du glutathion oxydé lui-même responsable de multiples altérations métaboliques comme la synthèse protéique (VERGELY., ROCHETTE., 2003).

2.4. Systèmes antioxydants non enzymatiques

Contrairement aux enzymes antioxydantes, la plupart de ces composants ne sont pas synthétisés par l'organisme et doivent être apportés par l'alimentation. Dans cette catégorie d'antioxydant nous retrouvons les oligoéléments, la glutathion réduit (GSH), l'ubiquinone, le cytochrome c et les vitamines E et C (voir le chapitre IV) (GARAIT., 2006).

Tableau 3: Principaux antioxydants non enzymatiques et sources alimentaires associées

(KOECHLIN-RAMONATXO., 2006)

Principaux nutriments Antioxydants	Sources alimentaires
Vitamine C	Agrume, melon, brocoli, fraise, kiwi, chou, poivron
Vitamine E	Huile de tournesol, de soja, de maïs, beurre, oeufs ,noix

β-carotène	Légumes et fruits orangés, et vert foncés
Sélénium	Poisson, oeufs viandes, céréales, volaille
Zinc	Viande, pain complet, légumes verts, huîtres, produits laitiers
Flavonoïdes	Fruits, légumes, thé vert
Acides phénoliques	Céréales complètes, baies, cerises
Tanins	Lentilles, thé, raisins, vin
Métabolisme de cystéine, glutathion	Caséine, Lactalbumine (petit-lait), produits laitiers Brocoli, chou OEufs, poissons, viandes

2.4.1. Oligoéléments

Le cuivre (Cu), le zinc (Zn), le manganèse (Mn), le sélénium (Se) et le fer (Fe) sont des métaux essentiels dans la défense contre le stress oxydant. Toutes les enzymes antioxydantes requièrent un cofacteur pour maintenir leur activité catalytique. Ainsi, la SOD mitochondriale a besoin de manganèse, la SOD cytosolique de cuivre et de zinc, la catalase de fer et la GSH-Px de sélénium. Cependant, certains oligoéléments, notamment le fer, lorsqu'ils sont en excès dans l'organisme et sous leur forme réduite, peuvent avoir une action prooxydante (réaction de Fenton, d'Haber-Weiss) (NAIMA., 2012).

2.4.2. Glutathion

Le glutathion réduit (GSH), réduit le peroxyde d'hydrogène et/ou les peroxydes organiques grâce à la réaction catalysée par la glutathion peroxydase (GSH-Px). Il peut aussi réduire les radicaux formés par l'oxydation des vitamine E et C, baissant ainsi les niveaux de peroxydation lipidique (PACKER et *al.*, 1997; POWER., LENNON., 1999). Le rapport glutathion réduit/glutathion oxydé (GSH/GSSG) est souvent utilisé comme un marqueur du stress oxydant car plus le flux d'H₂O₂ est important, plus le glutathion réduit est consommé et le glutathion oxydé augmenté (JI et *al.*, 1992).



CHPITRE IV :

Vitamines

1. Vitamines

1.1. Définition

les vitamines sont des substances biologiquement indispensables à la vie puisqu'elles participent comme cofacteurs dans les réactions enzymatiques et dans les échanges à l'échelle des membranes cellulaires. L'organisme humain n'est pas capable de les synthétiser. (Selon VIGNOLA., 2002). Les vitamines sont un ensemble de substances organiques actives à très faible dose (DUPHAR PHILIPS., 1974; NESHEIM et *al.*, 1979).

1.2. Propriétés physicochimiques

Les vitamines sont classiquement divisées en deux groupes en fonction de leur solubilité dans les solvant organiques (vitamines liposolubles) ou dans l'eau (vitamines hydrosolubles) (Tableau 4).

Vitamines liposolubles : A, D, E et K.

Vitamines hydrosolubles : B₁, B₂, PP, B₅, B₆, B₈, B₉, B₁₂, C.

Les vitamines sont plus ou moins sensibles aux agents physiques et chimiques (GRUSSE., WATIER., 1993).

Tableau 4: Classes des vitamines (KARBOUE., NESRALLAH., 2013)

Classe des vitamines	Nom chimique	Abréviation
Vitamines liposolubles	Rétinol	Vitamine A
	Calciférol	Vitamine D
	Tocophérol	Vitamine E
	Phytoménadione phylloquinone	Vitamine K1
Vitamines hydrosolubles	Thiamine	Vitamine B1
	Riboflavine	Vitamine B2
	Acide pantothénique	Vitamine B5
	Pyridoxine	Vitamine B6
	Niacine	Vitamine PP ou B3
	Acide folique	Vitamine B9
	Cobalamine	Vitamine B12
	Acide ascorbique	Vitamine C
	Biotine	Vitamine H ou B8

1.3. Fonctions et sources des vitamines

Les vitamines jouent de nombreux rôles dans l'organisme. Le tableau suivant résume les principales fonctions des vitamines ainsi que leurs meilleures sources alimentaires.

Tableau 5: Principaux rôles et sources essentielles des vitamines (CHEVALLIER., 2003)

Vitamines	Rôles principaux	Sources essentielles
Vitamine A	Vitamine A (rétinol) - Vision. - Protection des épithéliums. - Croissance, immunité. Provitamine A (β -carotène) - Antioxydants.	- Beurre, fromage. - Œufs. - Fruits colorés (melon, abricots, pêches, oranges...) - Légumes colorés (carottes, tomates...) - Légumes verts (épinards, persil...).
Vitamine B1: Thiamine	- Assimilation des glucides. - Métabolisme des acides aminés.	- Viande (surtout porc), poisson, œufs. - Légumineuses (lentilles, haricots...) - Céréales complètes.
Vitamine B2: Riboflavine	- Maillon de la chaîne respiratoire. - Métabolisme énergétique. - Métabolisme des purines et acides aminés.	- Produits laitiers (yaourt, fromage, lait). - Œufs. - Viandes, poisson. - Céréales, complètes légumineuses.
Vitamine B3: PP ou Niacine	- Métabolisme des glucides, lipides et protéines	- Viandes (surtout volaille, lapin) et poissons (thon, saumon). - Légumineuses (lentilles, soja, petits pois, fèves...) - Fruits oléagineux (cacahuète, noisette, amande...).
Vitamine B5:	- Constituant essentiel du	- Viandes, poissons.

Acide pantothénique	<ul style="list-style-type: none"> coenzyme A. - Métabolisme cellulaire. - Métabolisme des acides gras, de la cétogenèse. 	<ul style="list-style-type: none"> - Œufs. - Céréales complètes, légumineuses. - Fruits et légumes.
Vitamine B6: Pyridoxine	<ul style="list-style-type: none"> - Métabolisme des acides aminés. - Synthèse de neurotransmetteurs. 	<ul style="list-style-type: none"> - Céréales , légumineuses. - Viandes, poissons. - Œufs.
Vitamine B8: Biotine	<ul style="list-style-type: none"> - Coenzyme d'enzymes. - Métabolisme des acides aminés des corps gras. - Néoglucogenèse. 	<ul style="list-style-type: none"> - Viandes (volaille). - Légumes fais (choux fleurs...). - Légumineuses, champignons. - Œufs
Vitamine B9 : Acide folique	<ul style="list-style-type: none"> - Synthèse des nucléotides. - Synthèse des protéines. - Maturation des érythrocytes. - Diminution de l'homocytéinémie. 	<ul style="list-style-type: none"> - Légumes verts à feuilles (salade, épinards, cresson, mâche...).
Vitamine B12: Cobalamines	<ul style="list-style-type: none"> - Immunité. - Synthèse des érythrocytes. - Diminution de l'homocytéinémie. 	<ul style="list-style-type: none"> - Poissons. - Viandes. - Œufs, laitages (fromage, lait).
Vitamine C (acide ascorbique)	<ul style="list-style-type: none"> - Antioxydants. - Synthèse du collagène. - Amélioration de l'absorption de fer. - Immunité. - Diminution de la sensibilité à certains allergènes. 	<ul style="list-style-type: none"> - Fruits rouges (cassis, fraises, groseilles). - Agrumes (orange, citron, pamplemousse...). - Kiwis, fruits exotiques. - Légumes (choux-fleurs, choux...). - Légumes verts, persil...
Vitamine D	<ul style="list-style-type: none"> - Absorption calcium augmenté. - Minéralisation des os. - Croissance. 	<ul style="list-style-type: none"> - Poissons gras (sardines, maquereaux, thons...). - Jaune d'œuf. - Laitages (lait entier, beurre, fromage). (+ Synthèse endogène cutanée).
Vitamine E	<ul style="list-style-type: none"> - Antioxydant : protection des 	<ul style="list-style-type: none"> - Huiles végétales (tournesol,

	membranes cellulaires.	olive, soja, colza, arachide, maïs).
vitamine K	- Coagulation sanguine.	- Choux (choux verts, choux rouges, choux de Bruxelles, choux-fleurs). - Brocolis. - Légumes verts à feuilles (persil, épinards...). - (+ Synthèse flore intestinale).

1.4. Vitamines liposolubles

1.4.1. Vitamine A

La vitamine A, chef de file des substances à activité vitaminique A est encore appelée vitamine A₁, rétinol ou axerophthol (Figure 22). C'est une molécule contenant 20 atomes de carbone répartis en un noyau β -ionone, sur lequel est greffée une longue chaîne aliphatique comprenant 11 atomes de carbone, 4 doubles liaisons, et une fonction alcool à son extrémité.

Seuls deux de ces isomères possèdent une importance réelle car ils possèdent une activité biologique élevée :

- Le rétinol all-trans, d'activité biologique internationale fixée à 100 %.
- Le rétinol 13-cis, d'activité biologique égale à 75 % (YERVANT, 2009).

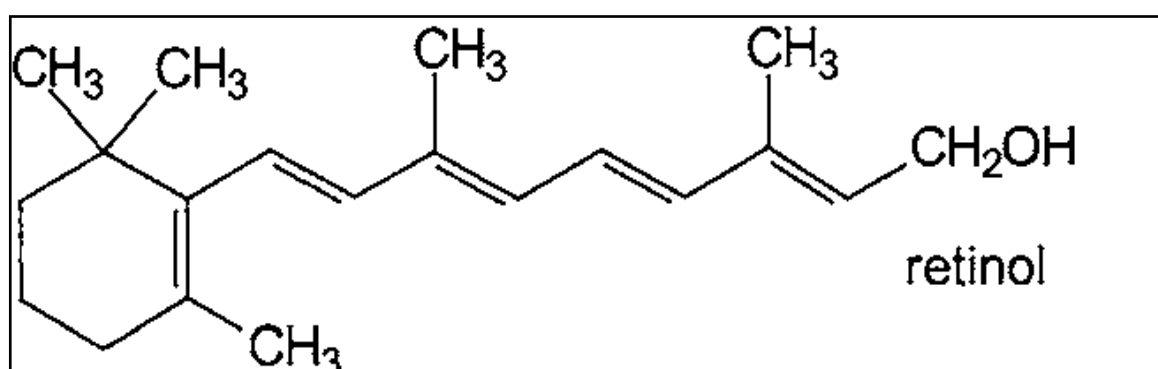


Figure 22: Structure de la vitamine A (BENDER., 2003)

1.4.2. Vitamine D

La vitamine D ou 1,25-dihydroxyvitamine D ou calcitriol est une vitamine liposoluble appartenant au groupe des sécostéroïdes de par sa structure et ses fonctions. Elle est la forme

active de deux précurseurs différents : la vitamine D2 ou ergocalciférol et la vitamine D3 ou cholécalciférol (Figure 23) (NORMAN., 1998).

Il y a 2 voies de synthèse de la vitamine D:

- Exogène, d'origine alimentaire.
- Endogène par la peau après exposition solaire, principale source de vitamine D (MURRY., 2011).

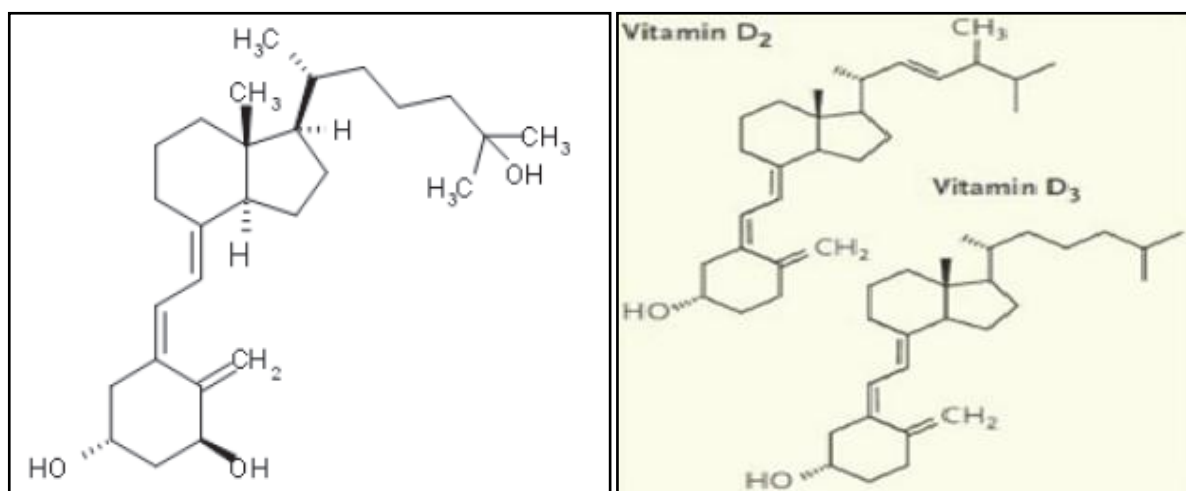


Figure 23: Structure chimique de la 1,25-dihydroxyvitamine D ou calcitriol et des vitamines D₂ (ou ergocalciférol) et D₃ (ou cholécalciférol) (HOLICK., 2007)

1.4. 3. Vitamine E

1.4. 3.1. Définition

La vitamine E est l'antioxydant liposoluble majeur des lipides. Elle protège *in vivo* les structures moléculaires particulièrement sensibles à l'oxydation (doubles liaisons des acides gras polyinsaturés) et les structures condensées riches en lipides (membranes, lipoprotéines) elle protège également de l'oxydation les bases nucléotidiques des brins d'ADN. De plus, elle a un rôle dans la relaxation des vaisseaux sanguins et elle empêche l'agrégation des plaquettes (LEGER., 2000; VERHAGEN *et al.*, 2006).

1.4. 3.2. Structure

Le terme de vitamine E, sont regroupées 4 formes de tocophérols (alpha, beta, gamma et delta) et 4 formes de tocotriénols (alpha, beta, gamma et delta) (Figure 24) (TRABER, 2006). Parmi les 4 tocophérols, l'alpha-tocophérol est la forme de vitamine E la plus présente dans l'organisme. Il est aussi l'unité de mesure pour les apports nutritionnels recommandés et la teneur en vitamine E des aliments. (DIETRICH, *et al.*, 2006; SEN C, *et al.*, 2006)

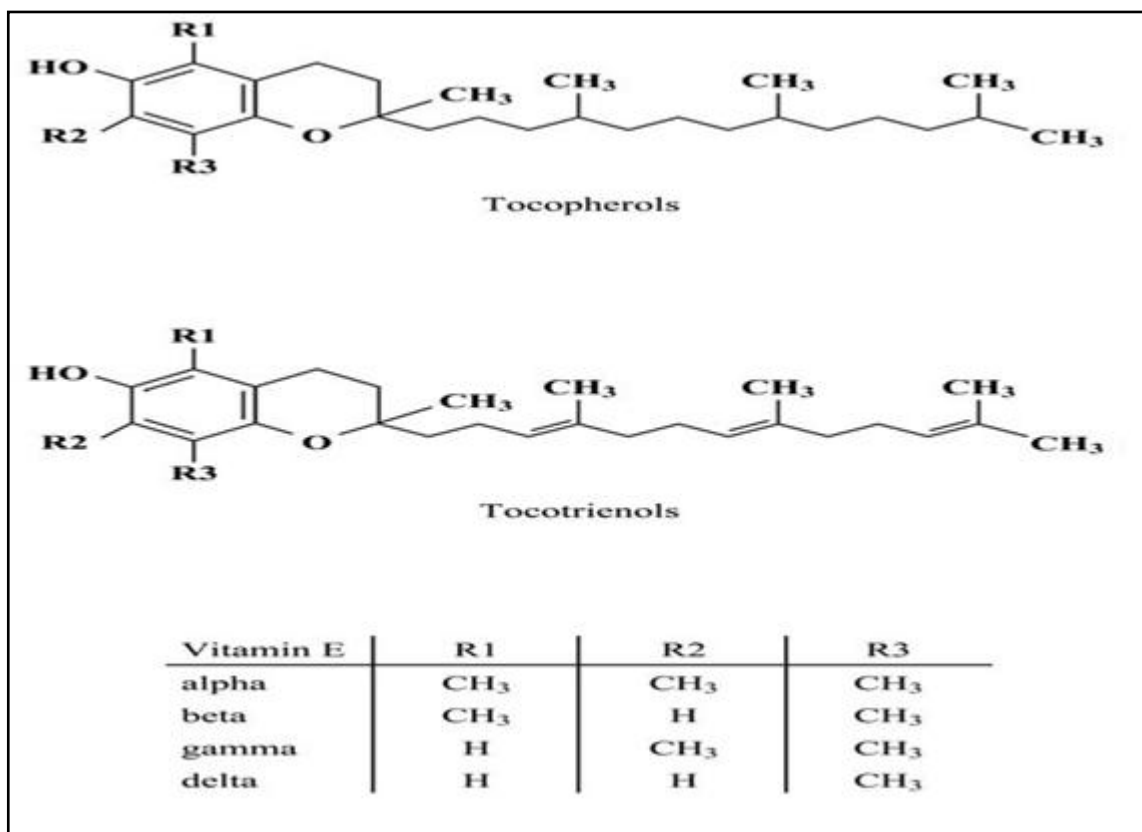


Figure 24: Structure de vitamine E (HACQUEBARD., CARPENTIER., 2005)

1.4. 3.3. Métabolisme

L'absorption intestinale de la vitamine E dépend de l'intégrité de la muqueuse intestinale, de la présence des lipases pancréatiques et de l'excrétion hépatique des sels biliaires comme pour toutes les vitamines liposolubles. La vitamine E se retrouve ensuite dans le sang sous forme libre puis rapidement liée aux lipoprotéines (VLDL, LDL). Son catabolisme produit des composés glycuronés de l'acide tocophéronique (LARBIER., LECLERCQ., 1992).

1.4. 3.4. Fonction

Rôle antioxydant de vitamine E se concentre au niveau des membranes cellulaires et intracellulaires grâce à sa double affinité pour les lipides (grâce à sa chaîne latérale) et pour les protéines (grâce à son noyau chromanol). Ainsi fixée, elle protège les acides gras insaturés des membranes contre l'oxydation, grâce à la mise en place de chaînes d'oxydoréductions faisant intervenir des molécules sulfurées (cystéine, glutathion) et le sélénium (coenzyme des glutathion peroxydases cytoplasmiques et mitochondriales) (JORDAN., PATTISON., 1996).

1.4.4. Vitamine K

Le terme « vitamine K » est un terme générique désignant un ensemble de composés possédant une activité antihémorragique et dont la structure chimique renferme un noyau naphtoquinone (2-méthyl-1,4-naphtoquinone) substitué en position 3 d'un hydrogène (ménadione) ou d'une chaîne latérale aliphatique (Figure 25). Il existe deux vitamines K présents naturellement dans les aliments: la phylloquinone (2-méthyl-3-phytyl-1,4-naphtoquinone) et les ménaquinones (2-méthyl-3-multiprenyl-1,4-naphtoquinone) (JIE et *al.*, 1995).

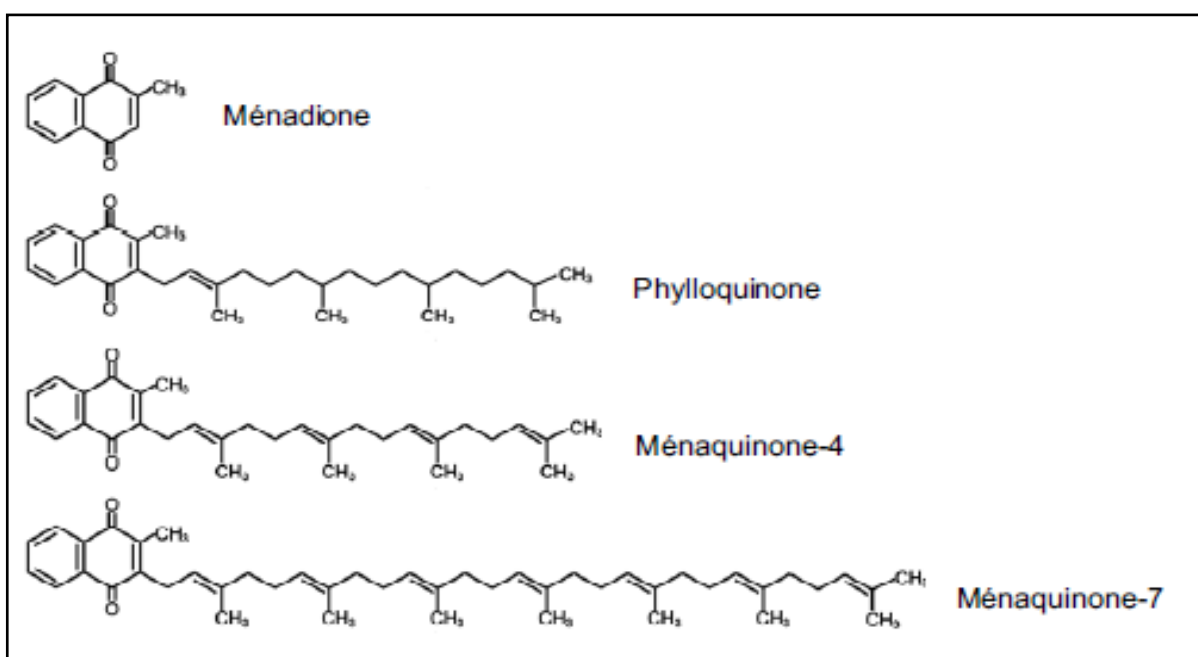


Figure 25: Structure chimique des principales vitamines K (adapté de) (VILLINES et *al.*, 2005)

1.5. Vitamines hydrosolubles

1.5.1. Vitamines du groupe B

Les vitamines du groupe B regroupent des molécules de classes chimiques très différentes, toutes hydrosolubles mais qui ont toutes pour fonction principale de participer au contrôle des activités enzymatiques au niveau de toutes les voies du métabolisme.

Elles comprennent :

- ✚ Vitamine B1 ou thiamine
- ✚ Vitamine B2 ou riboflavine
- ✚ Vitamine B3 (PP) ou nicotinamide
- ✚ Vitamine B5 ou acide pantothénique

- ✚ Vitamine B6 ou pyridoxine
- ✚ Vitamine B8 (H) ou biotine
- ✚ Vitamine B9 ou acide folique
- ✚ Vitamine B12 ou cyanocobalamine (ACOUETÉY., 2012).

1.5.1.1. Vitamine B1 ou thiamine

La thiamine (vitamine B1) est une substance hydrosoluble (Figure 26), et ses réserves sont donc d'une durée limitée, d'où la présence d'un déficit rapide en présence d'un apport inadéquat. En effet, un déficit sérieux en thiamine peut se développer en l'espace de deux à trois mois et entraîner des séquelles importantes, voire la mort. Par ailleurs, le stockage maximal de thiamine est de 30 mg chez l'individu sain (BESTAWRO., 2004).

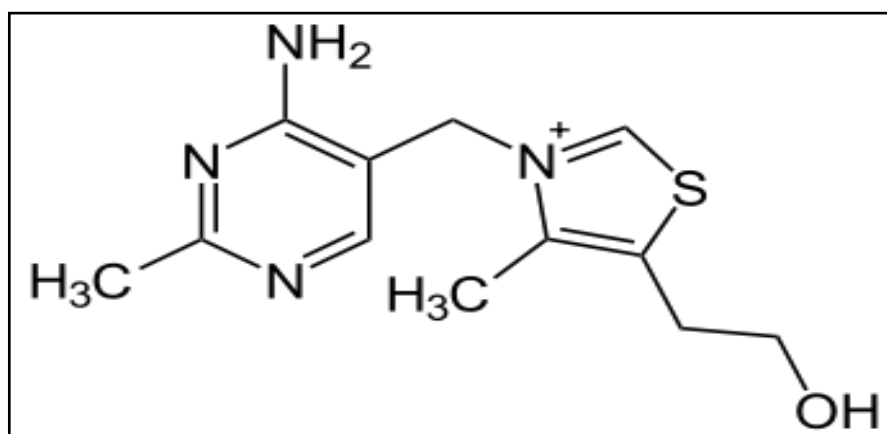


Figure 26: Structure chimique de la vitamine B1 (thiamine) (AGUILAR et *al.*, 2008)

Thiamine peut être estérifié à la chaîne latérale hydroxyéthyle. Les esters les plus importants sont le monophosphate de thiamine, de pyrophosphate de thiamine et de triphosphate de thiamine. Dans la plupart des produits d'origine animale 95-98% de thiamine se produit dans une forme phosphorylée, avec environ 80 à 85% en thiamine triphosphate. Dans les usines de thiamine se produit sous la forme non-phosphorylée (GUBLER., 1991; GREGORY., 1997).

1.5.1.2. Vitamine B2

La vitamine B2 ou la riboflavine est le précurseur de la flavine mononucléotide (FMN) et de la flavine adénine dinucléotide (FAD) intervenant dans les réactions d'oxydoréductions cellulaires (Figure 27) (HOUCHER., 2012).

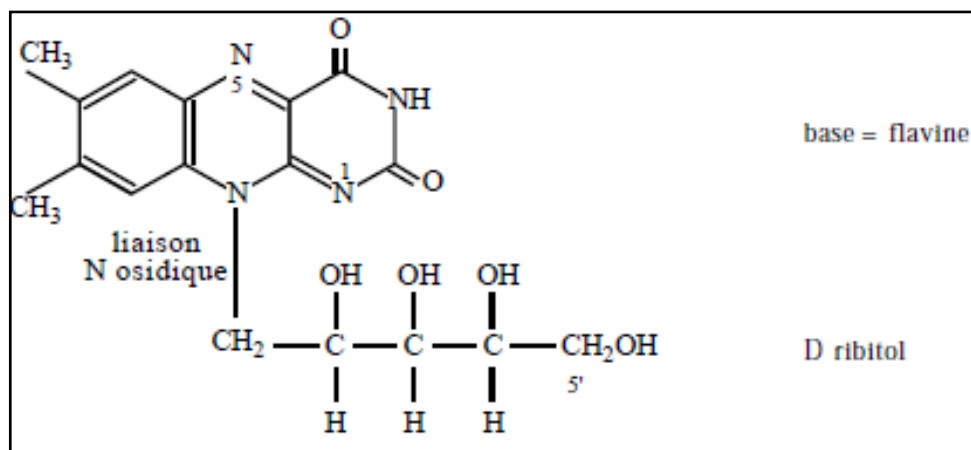


Figure 27: Structure chimique de la vitamine B2 (LOUISOT., 1983)

1.5.1.3. Vitamine B3 (PP) ou nicotinamide

La niacine, une vitamine soluble dans l'eau, est un nutriment essentiel qui est également connu que la vitamine B3 ou vitamine PP. Il existe sous la forme d'acide nicotinique et de nicotinamide qui ont une activité biologique égale et peut également être synthétisée à partir du tryptophane (1 mg niacine est équivalente à 60 mg de tryptophane) (Figure 28). Le nicotinamide est parfois appelée niacinamide. Les termes de la niacine, le nicotinamide et la vitamine B3 sont souvent utilisés de manière interchangeable pour faire référence à ne importe quel membre de cette famille de composés (LAWRANCE., 2015).

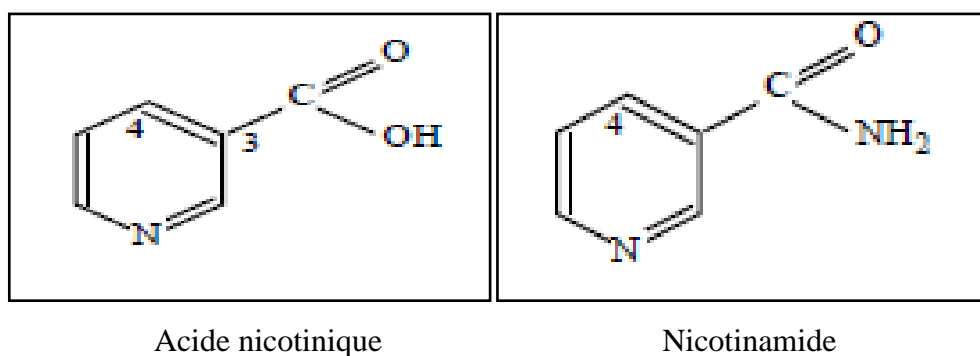


Figure 28: Structure chimique de la niacine vitamine B3 (PP) (LARBIER., LECLERCQ., 1992)

1.5.1.4. Vitamine B5

La vitamine B5, ou acide pantothénique, existe dans les aliments sous forme libre, mais aussi sous forme liée dans le coenzyme A (CoA) et l'acyl carrier protein (ACP) (Figure 29). Le CoA intervient comme activateur énergétique des résidus acétyles issus du métabolisme des glucides et des lipides et l'ACP participe à la synthèse des acides gras à longue chaîne. Ces deux formes de la vitamine B5 sont biodisponibles. La détermination de la

teneur en vitamine B5 totale dans les aliments exige donc de libérer la vitamine de ses formes liées (SOUCI *et al.*, 1994).

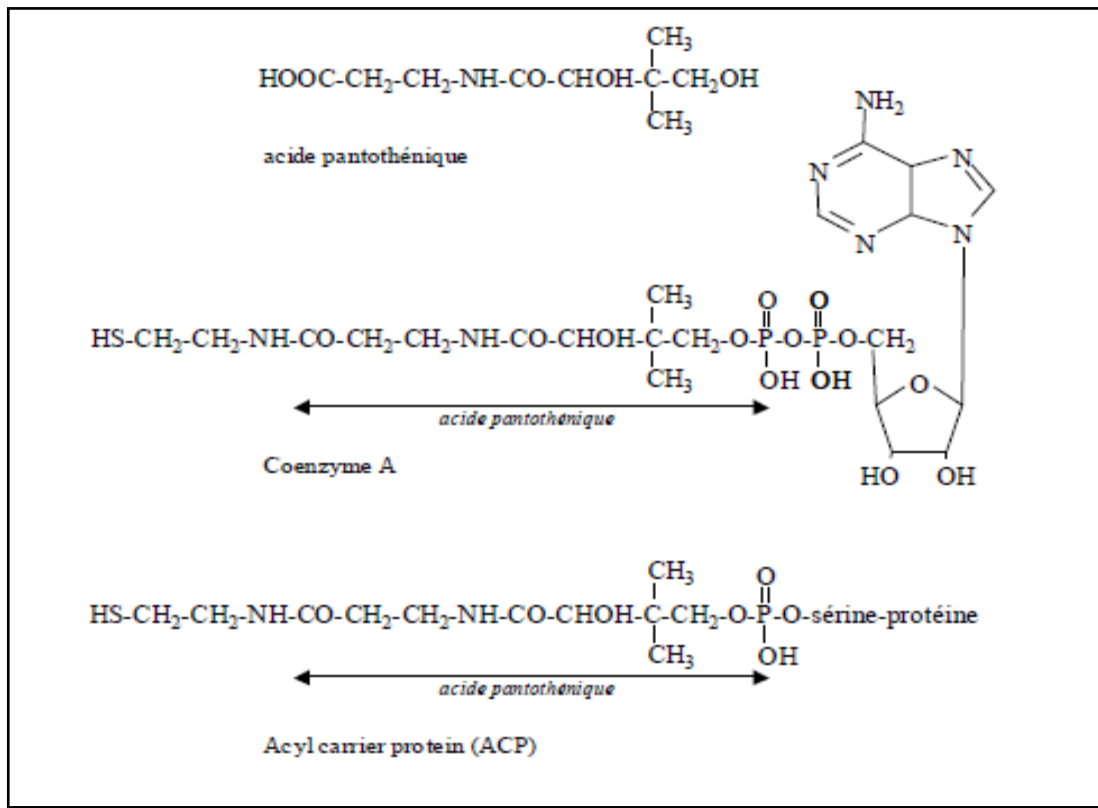


Figure 29: Structures de l'acide pantothénique, du coenzyme A et de l'acyl carrier protein (PAKIN., 2014)

1.5.1.5. Vitamine B6

En tant que cofacteur de la CBS (voie de trans-sulfuration), La vitamine B6 est un important modulateur des taux plasmatiques d'Hcy. Le terme « vitamine B6 » désigne 6 composés: le pyridoxal (PL), la pyridoxine (PN), la pyridoxamine (PM), et leurs dérivés phosphorylés respectifs, le pyridoxal 5'-phosphate (PLP), la pyridoxamine 5'-phosphate (PMP), et la pyridoxine 5'-phosphate (PNP) (Figure 30) (GUILLAND., LEQUEU., 1992).

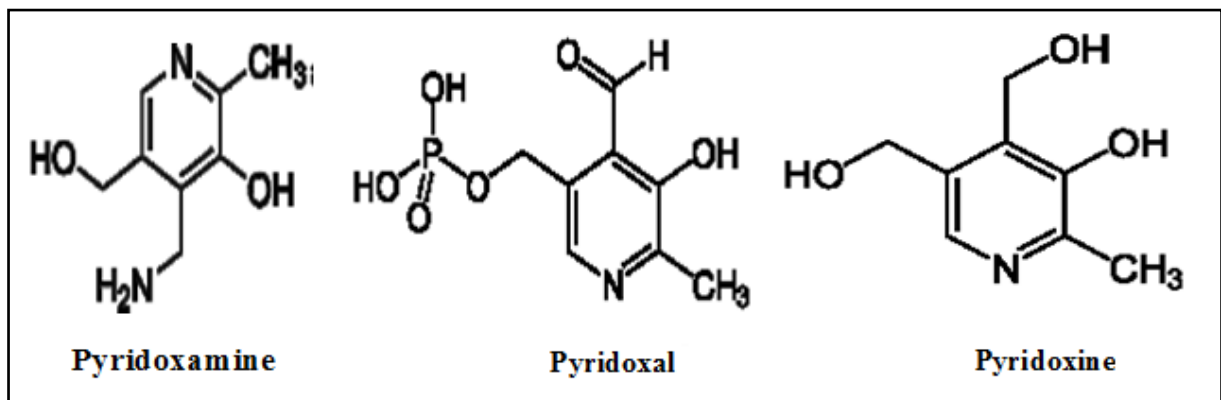


Figure 30: Structures chimiques de la vitamine B6 (MACTAR., 2012)

1.5.1.6. Vitamine B8 (H) ou biotine

La vitamine B8 aussi appelée vitamine H ou biotine est une vitamine hydrosoluble (Figure 31), qui participe au métabolisme des lipides et des glucides. Elle est en partie synthétisée par le corps, le reste étant apporté par l'alimentation (MERZOUK., 2013).

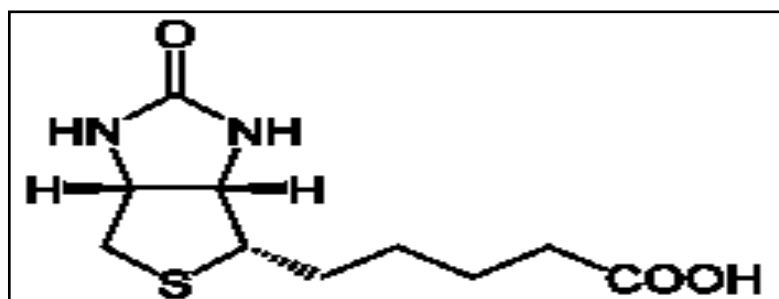


Figure 31: Structure chimique de la biotine (ASIF., 2008)

5.1.7. Vitamine B9 ou les folates

La vitamine B9 ou folacine, est aussi appelée acide folique pour la forme synthétisée servant de supplément et folate pour celle présente naturellement dans les aliments. La vitamine B9, comme toutes les vitamines du groupe B, est hydrosoluble (DAVIS., NICOL., 1988).

L'ensemble des composés dans lesquels l'acide ptéroïque est lié à une ou plusieurs molécules de glutamate, se rassemble sous le terme de « folates » (ou folacine ou vitamine B9) (Figure 32). La plus grande partie de l'acide folique est présente dans les aliments sous forme de polyglutamates (entre 1 et 7 résidus glutamates reliés en chaîne au glutamyl constitutif) (ABDELMOUTTALEB et *al.*, 2000; ALLEN., 2004; BOLLANDER-GOUAILLE., 2002; DURAND et *al.*, 1996).

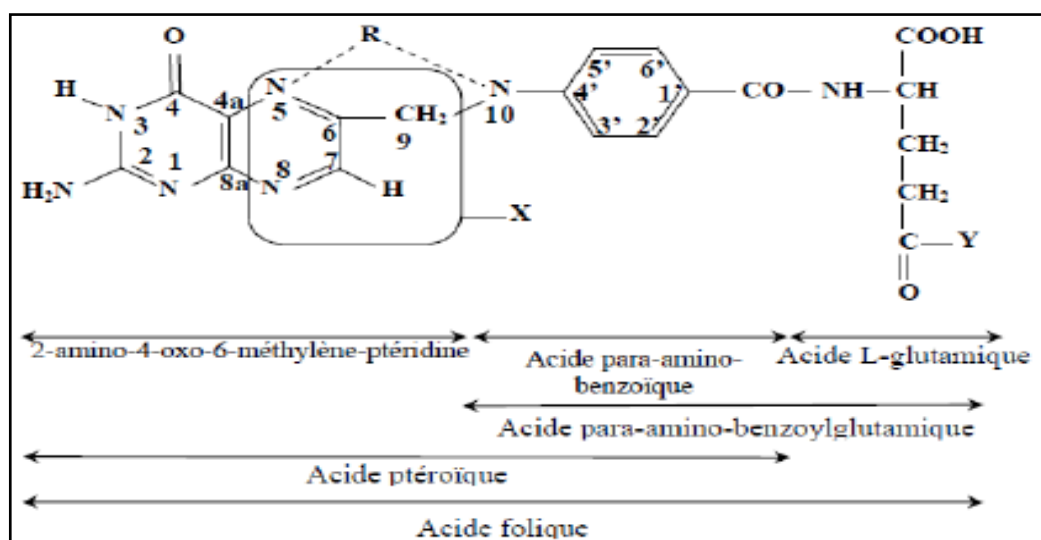


Figure 32: Structure chimique de l'acide folique (ou acide ptéroylglutamique) (LUCOCK., 2000)

5.1.8. Vitamine B12

La vitamine B12 ou cobalamine (Cbl) a été la dernière vitamine à être découverte en 1948 car elle ne se trouve pas dans les végétaux mais est uniquement synthétisée par les microorganismes. La vitamine B12 appartient à une classe de composés appelés corrinoïdes. Elle est constituée d'un noyau corrine et d'un ribonucléotide reliés entre eux par un pont amino 2-propanol (Figure 33) (HOUCHER., 2012).

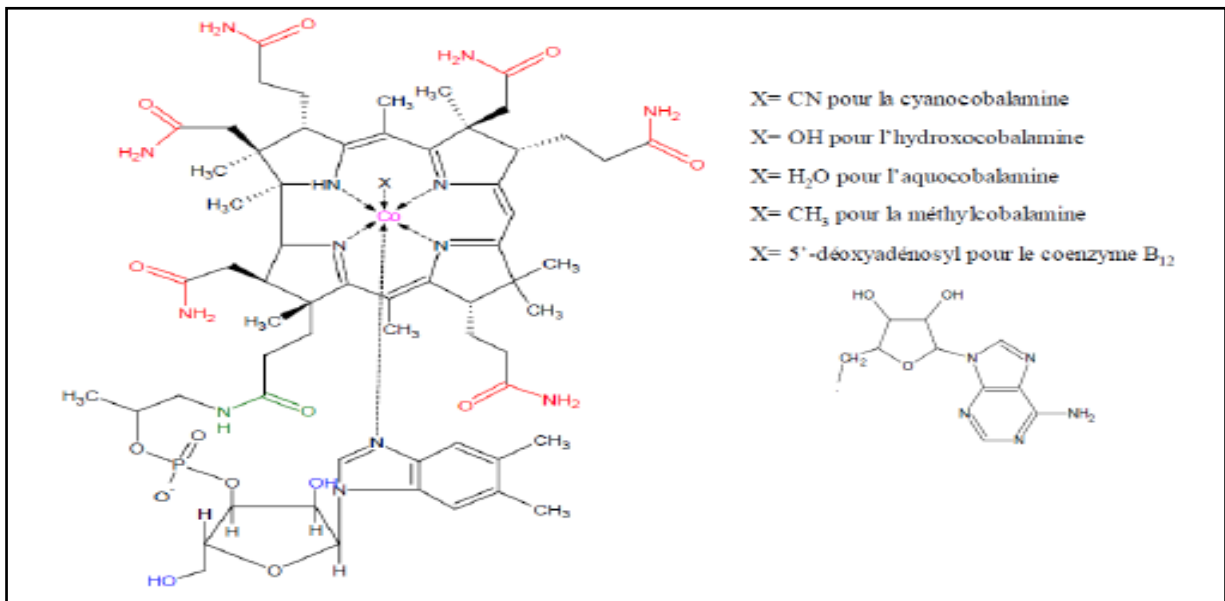


Figure 33: Structures chimiques des différentes cobalamines (CHEN *et al.*, 1999)

5.1.9. Vitamine C

5.1.9.1. Structure

La structure chimique de l'acide ascorbique (noté AA) fut établie par Haworth en 1932. Sa formule chimique est C₆H₈O₆. Il possède une fonction ène-diol, deux fonctions alcool et une fonction lactone qui unit les carbones C1 et C4. Sa forme oxydée est l'acide déhydroascorbique (noté DHA), de formule chimique C₆H₆O₆ (Figure 34) (CARPENTER., 1986).

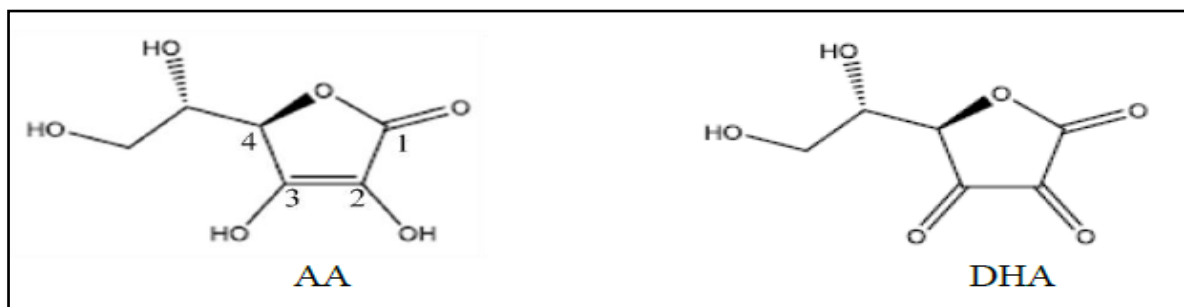


Figure 34: Structure de vitamine C (l'acide ascorbique et l'acide déhydroascorbique) (CARPENTER., 1986)

5.1.9.2. Métabolisme

Deux voies d'apport existent : d'une part, la vitamine C d'origine alimentaire est absorbée rapidement au niveau intestinal, puis distribuée largement. D'autre part, elle est facilement synthétisable à partir du glucuronate dans le cytoplasme et les mitochondries des cellules hépatiques et rénales (la lactonase et la peroxydase intervenant dans cette synthèse sont absentes chez les primates et les rongeurs : chez eux, la vitamine C est une vitamine à part entière). Cette synthèse est affectée par une carence en vitamine A ou E ; dans les conditions normales, elle est suffisante chez les volailles, bien qu'elle soit plus importante chez la dinde, puis le canard, la poule et l'oie . L'excès de vitamine C n'est pas stocké mais excrété par voie urinaire, en particulier sous forme de dérivés acides et notamment d'oxalates (LECHOWSKI., NAGORNA-STASIAK., 1995).

5.1.9.3. Fonction

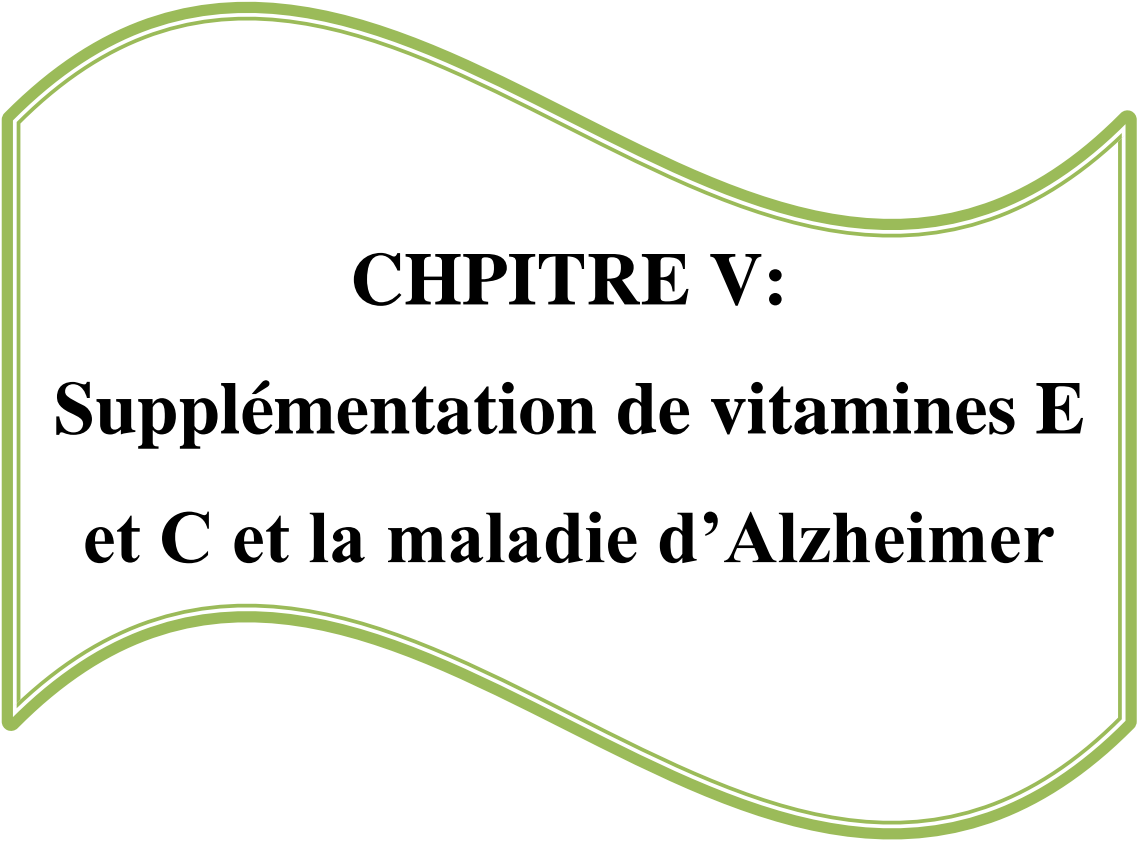
Le rôle antioxydant de l'acide ascorbique découle de ses propriétés réductrices. C'est le plus puissant des antioxydants hydrosolubles. Il est capable de réagir directement avec les espèces réactives oxygénées et azotées. Il réduit l'anion superoxyde sous forme acide ou basique :



Il limite la peroxydation lipidique en réagissant avec les radicaux peroxy et les complexes oxoferryle :



Il intervient dans de nombreuses réactions enzymatiques fer dépendantes en tant que transmetteur d'électrons. Il permet aussi de régénérer la vitamine E. Son pouvoir antioxydant l'implique dans les mécanismes de défense contre plusieurs pathologies (RENAUD., 2003).



CHPITRE V:
Supplémentation de vitamines E
et C et la maladie d'Alzheimer

Peu d'études ont évalué l'association entre la prise de suppléments de vitamines antioxydantes et le risque de maladie d'Alzheimer (MA).

En 2001, les auteurs ANATOL, ULRIKEE et *al* avaient évalué si l'utilisation de suppléments de vitamines E et C pourrait retarder le développement de la MA.

Les principales cibles pour l'oxydation dans le cerveau sont des lipides et des lipoprotéines. Donc ANATOL, ULRIKEE et *al* ont examiné si la prise des suppléments en vitamines antioxydantes E et C peut augmenter leurs concentrations non seulement dans le plasma, mais aussi dans le LCR, donc diminuer la susceptibilité à l'oxydation des lipoprotéines.

1. Matériel et méthodes

Ces auteurs ont examiné l'effet des vitamines E et C sur deux groupes, chacun composé de 10 patients souffrant de la MA, pendant un mois. Ces malades étaient dans une phase légère à modérée de la maladie, mobile, non hospitalisés et dans un bon état nutritionnel général (Tableau 6). Les concentrations lipidiques dans le plasma sont normales (Tableau 7) pour les deux groupes. Aucun des patients n'a pris des suppléments d'antioxydants.

1.1. Supplémentation en vitamines

Des 20 patients ont été divisés en deux groupes de 10. Le premier groupe a pris une supplémentation de 400 UI de vitamine E et 1000 mg de vitamine C par jour pour un mois (Groupe de supplémentation en vitamine E + C). Le deuxième groupe a pris une supplémentation pour un mois de 400 UI / j de vitamine E seulement (Groupe de supplémentation en vitamine E). Le choix d'une dose de 400 UI par jour au lieu de 2 000 UI de vitamine E utilisé par SANO M. et *al.*, en 1997, a été basé sur des études antérieures où ils ont observé une saturation au niveau du plasma par la vitamine E d'une dose de 400 UI par jour, et les niveaux élevés de tocophérol peut fonctionner comme pro-oxydant au lieu de son action antioxydante normale (BOWRY., STOCKER., 1995).

La vitamine E (La Roche, Bâle, Suisse) a été donnée en une seule prise ; le matin avec un repas. La vitamine C (Jenapharm, Jena, Allemagne) a été donnée en deux doses de 500 mg, une pour la matinée et l'autre pour le soir.

Tableau 6: La population étudiée.

Groupes	Supplémentation vitamine E + C (n = 10)		Supplémentation vitamine E (n = 10)	
	Avant	Après	Avant	Après
Âge	69.9 ± 7.1		64.5 ± 8.2	
Sexe (M / F)	2/8		6/4	
IMC (kg / m ²) Indice de Masse Corporelle	24.8 ± 2.9		24.8 ± 2.5	
Fumeurs (O/ N)	2/8		2/8	
La maladie coronarienne (O/ N)	0/10		1/9	
Hypertension (O / N)	4/6		2/8	
Diabète (O/ N)	0/10		1/9	
Score Mini de l'examen de l'état mental	18.9 ± 4.2		20.3 ± 4.4	
Âge de l'apparition de la MA	67.1 ± 7.6§		60.0 ± 8.3	

Tableau 7: Lipides plasmatique des patients atteints de la (MA) prenant des suppléments en vitamine E + C ou en vitamine E.

Groupe	Supplémentation vitamine E + C (n = 10)		Supplémentation vitamine E (n = 10)	
	Avant	Après	Avant	Après
Cholestérol (mg / dl)	230 ± 21	237 ± 20	220 ± 51	222 ± 57
Triglycérides (mg/dl)	196 ± 88	167 ± 76	150 ± 63	154 ± 86
TFA (mg / dl)	593 ± 138	564 ± 125	651 ± 368	677 ± 366
AGPI,%	38.4 ± 4.4	38.0 ± 4.6	40.0 ± 5.9	39.5 ± 3.9

AGMI,%	27.4 ± 3.4	27.6 ± 3.6	25.8 ± 3.3	26.7 ± 2.9
AGS, %	34.1 ± 1.5	34.4 ± 1.9	34.2 ± 3.0	33.7 ± 2.1
ApoE (mg/l)	67.6 ± 25	76 ± 30	106 ± 36	108 ± 49

Tableau 8: Lipides dans LCR des patients atteints de la (MA) prenant des suppléments en vitamine E + C ou en vitamine E.

Groupe	Supplémentation vitamine E + C (n = 10)		Supplémentation vitamine E (n = 10)	
	Avant	Après	Avant	Après
Cholestérol (mg / dl)	3.32 ± 1.26	3.90 ± 1.07	5.25 ± 1.40	4.29 ± 1.07
TFA (mg / dl)	6.28 ± 2.81	6.39 ± 2.73	5.27 ± 0.99	5.83 ± 2.60
AGPI,%	11.3 ± 4.7	11.7 ± 4.9	13.5 ± 6.1	11.9 ± 5.7
AGMI,%	37.1 ± 4.7	33.2 ± 7.5	40.8 ± 4.8	42.1 ± 5.9
AGS, %	51.6 ± 5.3	55.0 ± 9.9	45.6 ± 3.1	46.0 ± 4.6

1.2. Collecte des échantillons

Pour chaque patient, ils ont collecté des échantillons du sang et du liquide céphalo-rachidien (LCR) pour le dosage des vitamines et des lipides.

2. Résultat et Discussion

2.1. Vitamine E et C plasmatique et du LCR

La vitamine E a été augmentée de manière significative à la fois dans le groupe qui a pris la supplémentation en vitamine E et C et le groupe qui a pris la vitamine E seulement, dans le LCR et dans le plasma (Figure 35). Dans le plasma, la supplémentation avec la vitamine E et C a augmenté le niveau de α -tocophérol de 35%, alors que la supplémentation en vitamine E a entraîné une augmentation légèrement plus élevée de 45% (Fig. 1A). Cependant, cette relation est inversée dans le LCR, où le α -tocophérol a augmenté de 56% dans le groupe qui a pris la supplémentation en vitamine E et C mais seulement de 23% dans le

groupe qui a pris la supplémentation en vitamine E (Figure 35B). Les différences dans l'augmentation de la vitamine E n'étaient pas liées aux différents niveaux initiaux de la vitamine, qui étaient similaires dans les deux groupes.

La vitamine C a une augmentation significative dans le groupe qui a pris la supplémentation en vitamine E et C, dans le LCR et le plasma (Figure 36). Dans le plasma, l'acide ascorbique a augmenté de 87% et de 17% dans le LCR.

Une petite augmentation significative de l'ascorbate plasmatique de 14% a été observée suite à la supplémentation en vitamine E s (Figure 36A). Dans le LCR, l'ascorbate diminué de manière insignifiante de 11% après la supplémentation en vitamine E (Figure 36B). Les différences dans l'augmentation de la vitamine C n'étaient pas liées aux différents niveaux initiaux de l'ascorbate, qui étaient semblables dans les deux groupes.

2.2. Lipides plasmatiques et du LCR

Tous les lipides plasmatiques mesurés, tels que le cholestérol total, les triglycérides, les acides gras (tableau 7), Le taux de cholestérol LDL et HDL cholestérol, étaient similaires dans les deux groupes des patients, avant et après la supplémentation en vitamine. Aucune différence n'a été trouvée dans les majeures classes d'acides gras (**AGS** ; acide gras saturé, **AGMI** ; acide gras mono-insaturé et **AGPI** ; acide gras polyinsaturé).

Pour les apolipoprotéines plasmatiques, apoE était significativement plus faible dans le groupe qui à pris une supplémentation en vitamine E+ C que dans le groupe à supplémentation en vitamine E (tableau 7).

Dans le LCR, une augmentation significative des taux de cholestérol total a été trouvée dans le groupe de supplémentation en vitamine E + C après la supplémentation (tableau 8). Aucune différence dans les niveaux de TFA et AGPI dans le LCR n'ont été trouvées. AGMI étaient significativement plus faibles et AGS étaient significativement plus élevés dans le groupe vitamine E +C-supplémentation, au début et à la fin de l'étude.

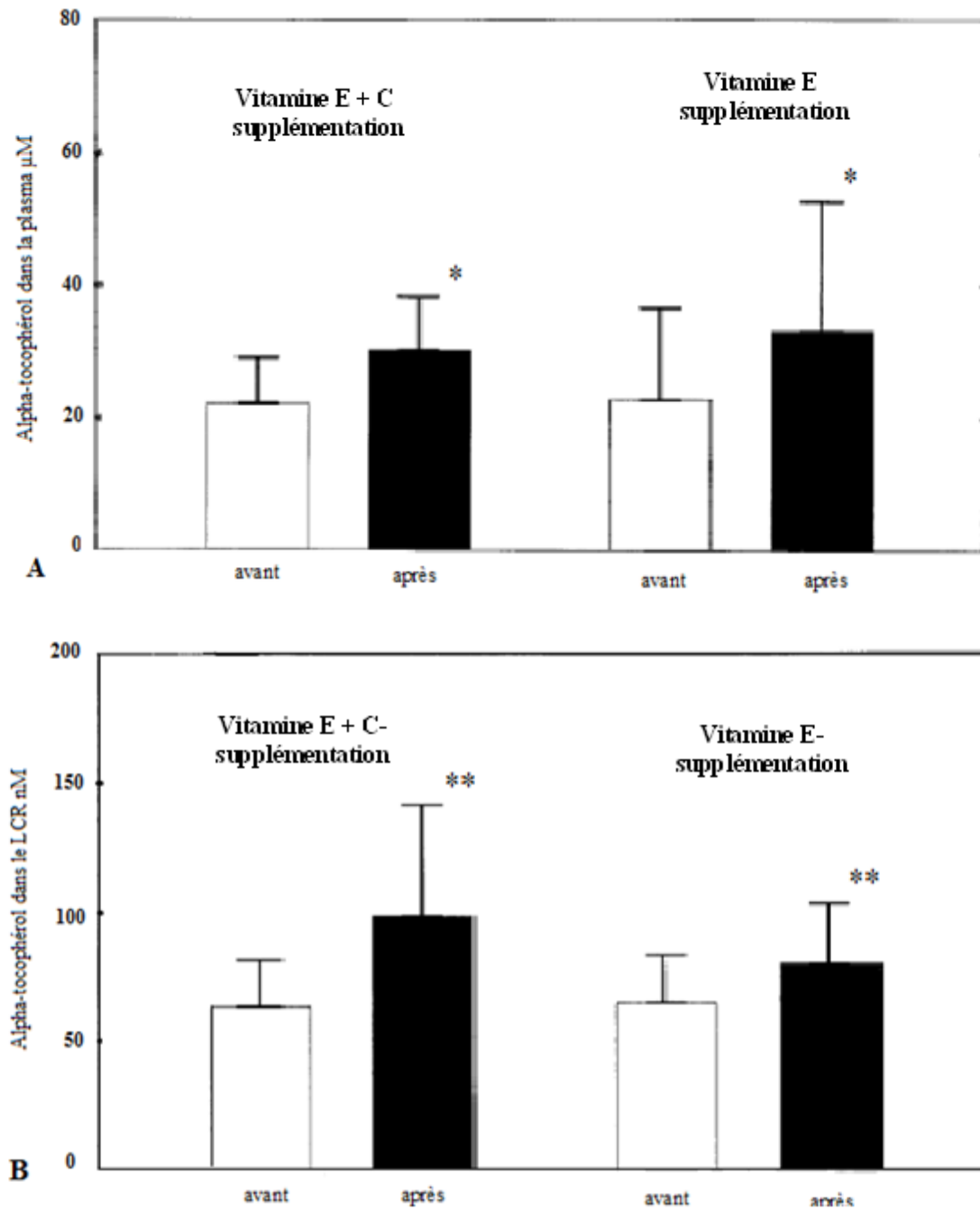


Figure 35: α -tocophérol dans le plasma (A) et LCR (B) des patients atteints de la MA et qui ont pris des supplémentation en vitamine E + C ou en vitamine E. Le α -tocophérol a été mesuré par l'utilisation d'une HPLC avec détection électrochimique.

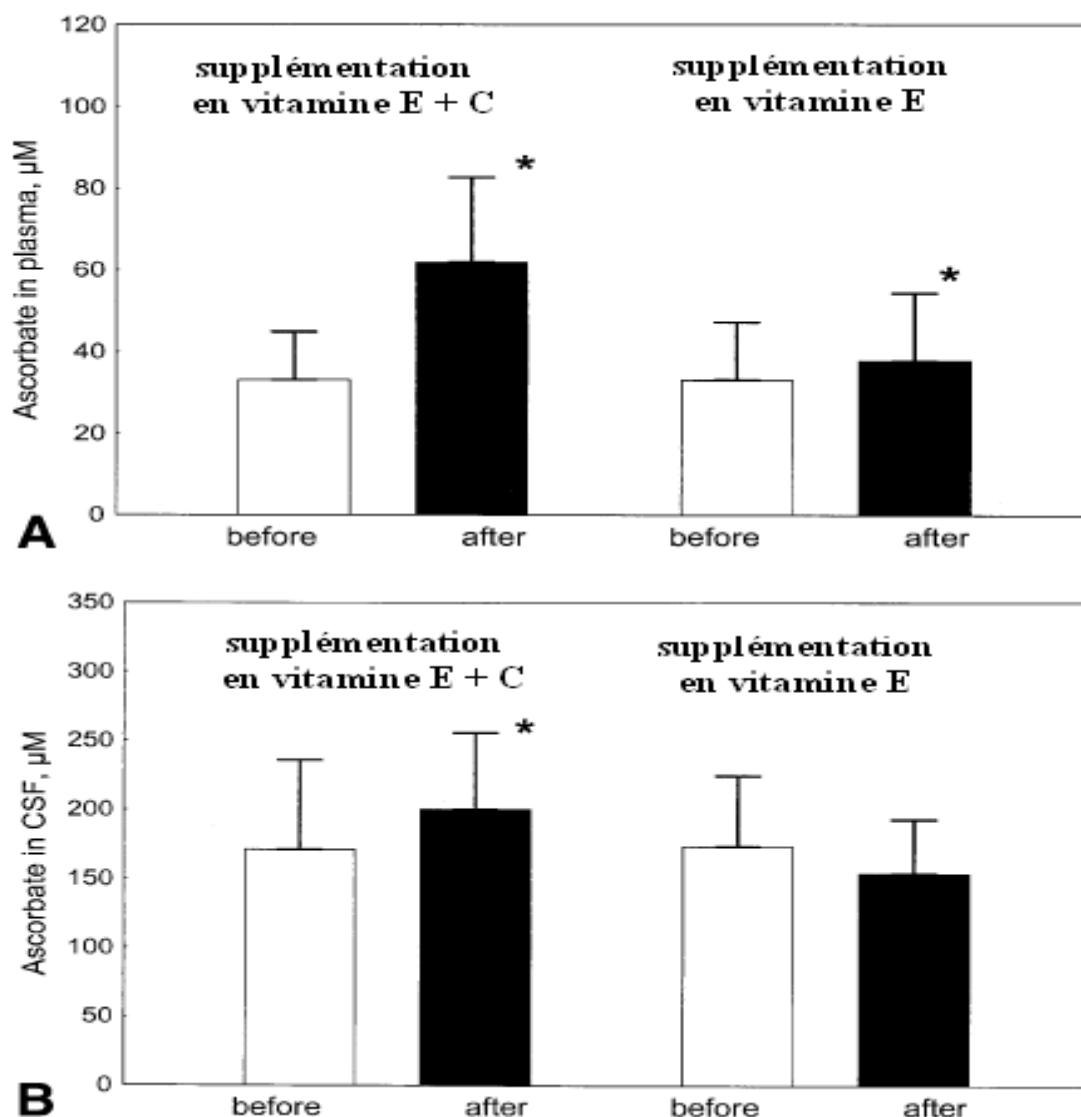


Figure 36: Acide ascorbique dans le plasma (A) et LCR (B) des patients atteints de la MA et qui ont pris des supplémentation en vitamine E + C ou en vitamine E. L'ascorbate a été mesuré par la photométrie à 520 nm après sa réaction avec le 2,6-dichlorophenolindophenol.

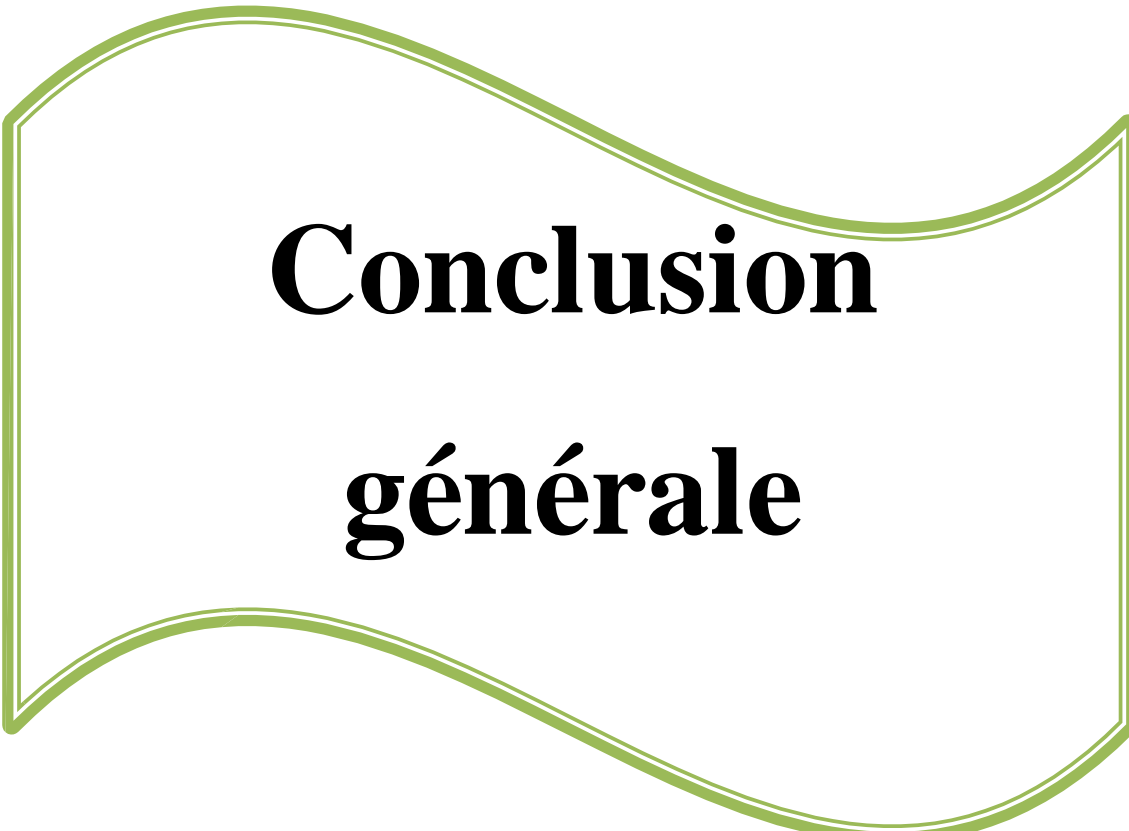
La supplémentation en vitamines E et C plus efficace que la supplémentation en vitamine E seulement. Ce résultat est en conformité aux résultats obtenus avec des lipoprotéines plasmatiques, où une supplémentation combinée avec la vitamine E et ses co-antioxydants était considérablement plus efficace dans l'inhibition de l'oxydation qu'une supplémentation en vitamine E seulement (THOMAS S. R. et *al.*, 1996).

3. Conclusion

La supplémentation en vitamine E et C a augmenté significativement les concentrations des deux vitamines dans le plasma et dans le LCR. Les faibles concentrations anormales de vitamine C ont été retournées à un niveau normal après le traitement. En

conséquence, la susceptibilité des lipoprotéines du plasma et du LCR à l'oxydation était significativement diminuée. En revanche, la supplémentation en vitamine E seulement a augmenté de façon significative ses concentrations plasmatiques et dans le LCR et, mais elle était incapable de réduire l'oxydabilité des lipoprotéines.

Ces résultats documentent une supériorité d'une supplémentation combinée en vitamine E et C sur une supplémentation en vitamine E seule dans MA et fournit une base biochimique pour son utilisation.



Conclusion
générale

Conclusion générale

La maladie d'Alzheimer est une pathologie associée au vieillissement qui touche différentes parties du cerveau. Elle est notamment caractérisée par le dépôt du peptide β amyloïde et la dégénérescence de neurones dans des régions cérébrales telles que l'hippocampe, ce qui entraîne des troubles cognitifs plus ou moins importants. Des millions de neurones sont ainsi endommagés chaque jour dans le cerveau d'une personne atteinte par la MA.

Les cerveaux des patients d'Alzheimer sont caractérisés par un vaste stress oxydatif et l'augmentation de l'oxydation est un facteur important dans ce dernier et aussi de faibles concentrations de vitamines E et C sont observées dans le liquide céphalo-rachidien des patients souffrant de la MA. Dans le cerveau, les principales cibles de l'oxydation sont les lipides et les lipoprotéines. Des études ont montré que la supplémentation avec les vitamines antioxydantes E et C pouvait augmenter leur concentration non seulement dans le plasma mais aussi dans le liquide céphalo-rachidien et par suite, diminuer la sensibilité des lipoprotéines à l'oxydation. Une supplémentation avec ces deux antioxydantes pourrait donc retarder le développement de la maladie.

La MA reste encore à ce jour une pathologie complexe et multifactorielle mais jouer sur le facteur stress oxydatif permettrait de retarder l'apparition des symptômes et donc d'améliorer la qualité de vie de nos patients. Un meilleur équilibre entre les oxydants et les antioxydantes est donc nécessaire.



Références
bibliographiques

Références bibliographiques

1. ABDELMOUTTALEB I., DANCHIN N., AIMONE-GASTIN I., NAMOUR F., ANGIOI M., GELOT MA., BENNANI N, LAMBERT D, JEANDEL C, GUEANT JL., 2000- Homocysteine, vitamins B6, B12, folate, and risk of coronary artery disease in patients undergoing diagnostic coronary angiography. *Amino Acids*.vol.18.pp 139-46.
2. ACOUETHEY D.S., 2012- Determinants genetiques, nutritionnels et metaboliques de l'asthme professionnel, Thèse docteur.Université de Lorraine. 183 p.
3. AGUILAR F., CHARRONDIERE U.R., B. DUSEMUND, P. GALTIER, J. GILBERT, D.M. GOTT, S. GRILLI, R. GUERTLER, G.E.N. KASS, J. KOENIG, C. LAMBRÉ, J-C. LARSEN, J-C. LEBLANC, A. MORTENSEN, D. PARENT MASSIN, I. PRATT, I. RIETJENS, I. STANKOVIC, P. TOBBACK, T. VERGUEIEVA, R. WOUTERSEN., 2008- Benfotiamine, thiamine monophosphate chloride and thiamine pyrophosphate chloride, as sources of vitamin B1 added for nutritional purposes to food supplements 1 Scientific Opinion of the Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS).vol.864. pp.1-31.
4. AILLET L.A., 2012- Maladie d'Alzheimer, diagnostique et thérapeutique implication du stress oxydatif, Thèse Docteur, Université de Nantes, 122p.
5. ALLAIN H., ALLINQUANT B., BENTUE-FERRER D.,BERR C., CAMPION D., DUBOIS B., DUYCKAERTS C., LACOMBLEZ L., MOAL M ., LEHERICY S., PASQUIER F., ROBERT P ., SWENDSEN J., 2006- le livre vert de la maladie d'alzheimer état des lieux et perspectives, Copyright France Alzheimer et maladies apparentées, Union nationale des Associations Alzheimer.Paris.70 p.
6. ALLEN LH., 2004-Folate and vitamin B12 status in the Americas. *Nutr Rev* .vol. 62.pp. 29-33.
7. ALLYSON J.,2011- l'activité synaptique des récepteurs protège la protéine tau contre l'état d'hyperphosphorylation , une nouvelle piste thérapeutique pour la maladie d'alzheimer, mémoire présenté à l'université du québec à trois-rivières .80p.
8. AMARI H., 2008- L'Association entre le polymorphisme de l'Apolipoprotéine E, le profil lipidique sérique et la maladie d'Alzheimer. Thèse Magister. pp. 3-5.
9. ANDERSON J. P., ESCH F. S., KEIM P. S., SAMBAMURTI K., LIEBERBERG I., AND ROBAKIS N. K. , 1991- Exact cleavage site of Alzheimer amyloid precursor inneuronal PC-12 cells. *Neurosci. Lett*. vol.128.pp 126-128.
10. ASIF H., 2008- Chemotherapy: Vitamins and related Compounds, 24.p.

11. AUBERVAL N., 2010- Prévention du stress oxydant dans le diabète et ses complications par des antioxydants d'origine naturelle, Thèse Docteur, PBO-P-I.de Strasbourg, 257. p.
12. AUCHUS A., GOLSTEIN F., GREEN J., GREEN R., 1994 -Unawareness of cognitive impairments in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* .vol.7.n°. 1,pp 25-29.
13. BAKCHINE S., 2003- Pour la pratique : l'examen neuropsychologique sous toutes ses formes. *La revue du praticien*, vol.5. pp.406 - 412.
14. BAKCHINE S., HABERT M. O., 2007- « Classification des démences: aspects nosologiques ». *Médecine Nucléaire*.vol. 31.n°. 6. pp. 278–293.
15. BEHL C., 1999- Alzheimer's Disease and Oxidative Stress: Implication for Novel Therapeutic Approaches. *Prog. Neurobiol.* vol.57. pp.302-318.
16. BELAROUCI S., BENMOKHTAR S., 2011- Méthode coopérative pour la segmentation d'images IRM cérébrales basée sur les techniques FCM et Level Set. Thèse Master. Université abou bekr belkaid tlemcen. 64p.
17. BEN HAMADOU S., 2013- Maladie d'Alzheimer et démence apparentée : Intérêt de la réhabilitation à domicile ?, Thèse Docteur, Université du droit et de la sante - lille 2, 113p.
18. BERGEREAU E., 2010- Role des It-CD₈ dans l'auto-immunité du SNC : influence des autres effecteurs de l'immunité adaptative. Thèse Doctorat. Université Paul Sabatier-Toulouse III.239p.
19. BESTAWROS N., 2004- Thiamine ,comment l'utiliser dans la prévention et le traitement de l'encéphalopathie de Wernicke.vol. 37. n°.4.pp.219-220.
20. BLANCHER A., KUBIS N., 2007-Physiopathogénie des syndromes canaux. In: Les syndromes canaux vus en rhumatologie. *Rev Rhum*.vol. 74,pp319-26.
21. BOLLANDER-GOUAILLE C., 2002- Focus on Homocysteine and the Vitamins involved in its metabolism. Paris. Springer-Verlag, 2nd Edition. 120p.
22. BONNEFONT-ROUSSELOT D., THEROND P., BEAUDEUX J.L., PEYNET J., LEGRAND A., DELATTRE J., 2001- Vieillesse et stress oxydant. Quels marqueurs potentiels . *Ann. Biol. Clin*.vol. 59.n°. 4,pp453-459.
23. BOUGUERN B., 2012- Conception et synthèse de dérivés phénoliques hautement fonctionnalisés et étude de leurs propriétés biologiques vis-à-vis des maladies cardiovasculaires (athérosclérose), Thèse Doctorat, Université de Toulouse, 198 p.
24. BOURAS F.Z., HOUCHE A., 2012- Etude de l'activité antioxydante de la plante Rumex Vesicarius L, Thèse Master, UNIVERSITE KASDI MARBAH OUARGLA. 41p.

25. BOWRY V. W., MOHR D., CLEARY J., STOCKER R., 1995- Prevention of tocopherol-mediated peroxidation in ubiquinol-10-free human low density lipoprotein. *J. Biol. Chem.* Vol. 270. pp. 5756–5763.
26. BRAAK H., BRAAK E., 1998- Neuropil threads occur in dendrites of tangles-bearing nerve cells. *Neuropathol Appl Neurobiol.* vol.14.pp.39-44.
27. BRAILLON G., 2002 - Le système nerveux central ,Editions Pradel. 80p.
28. BUSH A. I., 2000- Metals and neuroscience. *Curr. Opin. Chem. Biol.* vol.4.pp.184-191.
29. BUTTERFIELD D. A., 2003- Proteomics, a New Approach to Investigate Oxidative Stress in Alzheimer's Disease Brain. *Brain Res.*vol. 1000. pp1-7.
30. BUTTERFIELD D.A., CASTEGNA A., 2003- Proteomics for the Identification of Specifically Oxidized Proteins in Brain, Technology and Application to the Study of Neurodegenerative Disorders. *Amino Acids.*vol. 25.pp 419-425
31. CADET J, BELLON S, BERGER M, BOURDAT A.G, DOUKI T, DUARTE V, FRELON S, GASPARUTTO D, MULLER E, RAVANAT J.L & SAUVAIGO S.,- 2002- Recent aspects of oxidative DNA damage: guanine lesions, measurement and substrate specificity of DNA repair glycosylases. *Biol. Chem.*, vol.383. n°6. 93. p.
32. CAMP C.J., FOSS J.W., O'HANLON A.M., 1996- STEVENS AB: Memory interventions for person with dementia. *Appl. Cogn. Psycholgy.* vol.10.pp.193-210.
33. CANTIN P.A, 1999- Oxidant and antioxidants in lung injury. In: Lam and Other Diseases Characterized by Smooth Muscle Proliferation, Moss J. New York: Dekker, pp.519 - 531.
34. CARRERE D'ENCAUSSE M., 2007- la maladie d'Alzheimer, éd. Marabout, Paris.70p.
35. CARPENTER K. J., 1986-The history of scurvy and vitamin C. Cambridge University Press. New York.45p.
36. CASTELLANI R.J., LEE H.G., ZHU X.W., PERRY G., SMITH M.A., 2008- Alzheimer disease pathology as a host response. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology.* vol.67.pp.523-531.
37. CHEN P, PODDAR R, TIPA EV, DIBELLO PM, MORAVEC CD, ROBINSON K, GREEN R, KRUGER WD, GARROW TA, JACOBSEN DW., 1999- Homocysteine metabolism in cardiovascular cells and tissues: implications for hyperhomocysteinemia and cardiovascular disease. *Adv Enzyme Regul.* vol. 39.pp.93-109.
38. CHEVALLIER L., 2003- Nutrition principes et conseils, Elsevier Masson SAS. Paris. 254p.

39. CITRON M.,2004 -Strategies for disease modification in Alzheimer's disease. *Nature Rev. Neurosci.*vol. 5.pp.677-685.
40. COMHAIR S.A., ERZURUM S.C.,2002- Antioxidant responses to oxidant-mediated lung diseases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.*vol. 283.pp 246 - 255.
41. CRAPO JD., 1997- Mouse extracellular superoxide dismutase: primary structure, tissue-specific gene expression, chromosomal localization, and lung in situ hybridization. *Am J Respir Cell Mol Biol.* vol.17. pp.393 - 403.
42. DAVID A. BENDER., 2003- *Nutritional Biochemistry of the Vitamins*, Cambridge University Press, University College London.488 p.
43. DAVIS R.E., NICOL D.J., 1988- Folic acid. *Int J Biochem.*vol. 20.pp. 133-139.
44. DELATTRE J., BEAUDEUX J.L., BONNEFONT-ROUSSELOT., 2005- Radicaux libres et stress oxydant,aspects biologiques et pathologiques. Lavoisier edition TEC & DOC éditions médicales internationales Paris. pp. 1-405.
45. DELATTRE J., THEROND P., BONNEFONT-ROUSSELOT D., BEAUDEUX J.L., 2005- Espèces réactives de l'oxygène, antioxydants et vieillissement. In Radicaux libres et stress oxydant ,aspects biologiques et pathologiques. Lavoisier édition TEC & DOC éditions médicales internationales. Paris. pp. 281-351.
46. DEROUENE C., 2001- MMSE. *Revue neurologie.* vol.157. pp.567-571.
47. DEROUENE C., POINTREAU J., HUGONOT L., KALAFAT M., DUBOIS B., LAURENT B., 1999 « le mini mental state examination (MMSE) : un outil pratique pour l'évaluation de l'état cognitif des patients par le clinicien »*presse Méd.*, (GRECO: groupe de recherche et d'évaluation des fonctions cognitives).vol.28 pp.1141-8.
48. DEROUESNE C., 1994- *La maladie d'Alzheimer.* Bordeaux-Le Bouscat , Contrastes l'esprit du temps. 181p.
49. DHENAIN M., LEHERICY S., DUYKAERTS C.,2002- Le diagnostic : de la neuropathologie à l'imagerie cérébrale. *Medecine/Sciences.* vol.18.pp.697-708.
50. DIDUR O., 2007- Étude de voies de signalisation apoptotiques suite à divers stress dans les cellules neloe02a, Université du Québec à Montréal, 97.p.
51. DIETRICH M, TRABER MG, JACQUES PF, CROSS CE, HU Y, BLOCK G., 2006- Does α tocopherol play a role in the primary prevention of heart disease and cancer? Areview. *Am J Coll Nutr.* vol.25.pp.292-9.
52. DOMINGUEZ ET A.L., 2006- Phenotypic and biochemical analyses of BACE1- and BACE2-deficient mice. In delacourte A. *De la physiopathologie au traitement de la maladie d'Alzheimer.* Rev. Neurol. Paris. vol.162. n°.10. pp.909-912.

53. DORTIER J.F., 2011- Le mythe des trois cerveaux, Sciences Humaines. n°. 14. pp.14-17.
54. DUPHAR PHILIPS B.V., 1974-Duphar Vitamin Guide For Feedmen and Veterinarians. Amsterdam, Netherlands .103 p.
55. DURAND P., PROST M., BLACHE D., 1996-Pro-thrombotic effects of a folic acid deficient diet in rat platelets and macrophages related to elevated homocysteine and decreased n-3 polyunsaturated fatty acids. *Atherosclerosis*.vol.121.pp.231-43.
56. DUYCKAERTS C., 2003- , Cerveau sans mémoire " le retour de la proteine tau ", n°.10. pp.1-6.
57. EISERICH J P., PATEL R P., O'DONNELL V B., 1998- Pathophysiology of nitric oxide and related species, free radical reactions and modification of biomolecules *Molec. Aspects. Med*.vol .19.222p.
58. EL KIRAT K.,MORANDAT S., 2013- Les antioxydants et les membranes lipidiques ; effet sur la peroxydation, localisation de la fraction antioxydante et quantification de l'interaction. UT. de Compiègne Cedex France. 34p.
59. ELLIS R. J., OLICHNEY J. M.,1996 -"Cerebral amyloid angiopathy in the brains of patients with Alzheimer's disease: the CERAD experience, Part XV." *Neurology* .vol.46.n°.6.pp.1592-6.
60. ERIC K., Marc M ., BART S.,2011 -The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics .Department of Molecular and Developmental Genetics, Katholieke Universiteit Leuven.vol.10.pp.698-712.
61. ESCH F. S., KEIM P. S., BEATTIE E. C., BLACHER R.W., CULWELL A.R., OLSERSDORF T., 1990- Cleavage of amyloid peptide during constitutive processing of itsprecursor. *Science*.vol. 248.pp. 1122- 1124.
62. EVIN G., WEIDEMANN A.,2002-Biogenesis and metabolism of Alzheimer's disease Abeta amyloid peptides. *Peptides*.vol. 23.pp. 1285 1297.
63. FAVIER, A., 1997- Le stress oxydant : intérêt de sa mise en évidence en biologie médicale et problèmes posés par le choix d'un marqueur, *Annales de Biologie Clinique*, vol.55. n°1. pp.9 - 16.
64. FAVIER A., 2003- Inter & conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité Chimique*. pp 108 - 115.
65. FAVIER A., 2003- Le stress oxydant Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique, *Mécanismes biochimiques*, pp.108-115.

66. FAVIER A., 2006- Oxidative stress in human diseases. *Ann. Pharm. Fr.* vol. 64. pp. 390-396.
67. FOLSTEINMF, FOLSTEIN CS., HUGH MC., 1975- Mini mental state. A practical method for grading the cognitive stade of patients for the clinical. *J Psycholres.* pp.189-98.
68. FORESTIER A., 2012- Effets du peptide Amyloid- β , caractéristique de la maladie d'Alzheimer, sur les systèmes de réparation de l'ADN. Thèse Docteur. Université de Grenoble. 231p.
69. GARAIT B., 2006- Le stress oxydant induit par voie métabolique (régimes alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de la GliSODin®, Thèse Docteur, Université joseph fourier - grenoble 1, 195.p.
70. GEARING M., MIRRA S. S., 1995- "The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part X. Neuropathology confirmation of the clinical diagnosis of Alzheimer's disease." *Neurology* .vol.45.n°.3 Pt 1. pp 461-6.
71. GIRARD., 2000- La maladie d'Alzheimer la Ministre de l'Emploi et de la Solidarité, La secrétaire d'Etat à la Santé et à l'Action Sociale. République. française. Paris.60p.
72. GOEDERT M., SPILLANTINI M.G., JAKES R., RUTHERFORD D., CROWTHER R.A., 1989- "Multiple isoforms of human microtubule-associated protein tau, sequences and localization in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease." *Neuron*.vol. 3.n°.4. pp 519-26.
73. GOEDERT M. , SPILLANTINI M.G., POTIER M.C., ULRICH J. ET CROWTHER R. A., 1989 - "Cloning and sequencing of the cDNA encoding an isoform of microtubule-associated protein tau containing four tandem repeats, differential expression of tau protein mRNAs in human brain." *Embo J.* vol. 8.n°.2. pp. 393-9.
74. GOLDSTEIN S., MEYERSTEIN D., CZAPSKI G., 1993- The Fenton reagents. *Free Rad Biol. Med.* vol.15. pp435 - 445.
75. GOMEZ-ISLA T., PRICE J.L., MCKEEL D.W., 1996 - Profound loss of layer II enthorinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *The Journal of Neuroscience.* vol.16. pp. 4491-4500.
76. GOVAERTS J., SCHOENEN D., BOUHY., 2007- Pathogenie de la maladie d'alzheimer , les mecanismes moleculaires et cellulaires. *Rev Med Liege.* vol. 62. n°.4 . pp. 209 - 215.
77. GREGORY JF., 1997- Bioavailability of thiamin. *Eur. J. Clin. Nutr.* 51 (Suppl.1), S34-S37.

78. GRUSSE J., WATIER B., 1993- Le vitamine. Données biochimiques nutritionnelles et chimique. centre d'étude et d'information sur les vitaminnes ,(EIV), Neuilly, sur seine.75p.
79. GUBLER CJ., 1991- Thiamin. In Handbook of Vitamins. Machlin L. J. (ed.) Marcel Dekker Inc., New York. pp. 233 - 281.
80. GUILLAND J.C ., LEQUEU B.1992- Les vitamines, Du nutriment au médicament. EM internationales. Paris.357p.
81. GUINDRE L.,2013- mémoire Du diplôme d'Etudes spécialisées de Biologie Médicale , Etude de la pertinence du diagnostic biologique de la maladie d'Alzheimer à partir de l'expérience du CHU Dupuytren Apport du dosage du peptide AB1. vol.40. 33p.
82. GUTTERIDGE J., 1992- Invited review free radicals in disease processes: a compilation of cause and consequence. Free Rad Res Comm. vol.19. pp.598 - 620.
83. HAASS C, GRUNBERG J, CAPELL A .,1998-Proteolytic processing of Alzheimer's disease associated proteins. J Neural Transm Suppl. vol.53 .pp 159-67.
84. HACQUEBARD M, CARPENTIER YA., 2005-Vitamin E: absorption, plasma transport and cell uptake. Curr Opin Clin Nutr Metab Care .vol.8.pp.133-8.
85. HALLIWELL B., 1990- Free radicals, reactive oxygen species and human disease, a critical evaluation with special reference to atherosclerosis. Br J Exp Pathol.vol. 70 .pp. 737 - 757.
86. HALLIWELL B., GUTTERIDGE JMC. 1999- Free radicals in biology and medicine. 3rd. Oxford. Oxford University Press.60p.
87. HARDY J, SELKOE D.J. 2002- The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. Science.vol. 297.pp 353–356.
88. HAS. 2008- Diagnostic et prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées.18p.
89. HATON C., 2005- Effets des rayonnements ionisants sur la structure de la fonction de lacellule épithéliale intestinale.Thèse de doctorat de l'université de Paris VI. France. 43p.
90. HOLICK MF., 2007- Vitamin D deficiency. N Engl J Med.vol. 357.pp. 266-81.
91. HOLZENBERGER M., DUPONT J., DUCOS B., LENEUVE P., GELOEN A., EVEN P.C., CERVERA P., LE BOUC Y., 2003- IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice. Nature .vol.421.n°.6919.pp. 182-187.
92. HORDE P., 2014- Système nerveux – Définition, issu de Sante-Medecine (sante médecine. commentcamarche.net). p1.
93. HORDÉ P., 2009-Système nerveux périphérique, santé et de la medicine,paris.1p.

94. HOUCHER Z., 2012- Facteurs nutritionnels, homocystéine et polymorphisme C677T du gène de la méthylène tétrahydrofolate réductase dans la population algérienne. Thèse Doctorat. UFA. Sétif. 110 p.
95. HOURIGAN R., 2010- Cellular Energy Metabolism and Oxidative Stress. Text book of Aging Skin. Springer-Verlag Berlin Heidelberg., vol.30. pp.313 - 320.
96. JAGGI C., 1998- Segmentation par méthode markovienne de l'encéphale humain en imagerie par résonance magnétique : théorie, mise en oeuvre et évaluation, Doctorat, Université de Caen.188p.
97. JANUEL C .,2006 -la Fédération Alzheimer et Syndromes Apparentés (FASA) Le cerveau . Les maladies neurologiques.23p.
98. JELLINGER K.A., 2010 - Basic mechanisms of neurodegeneration: a critical update. J. Cell. Mol. Med.vol. 14. pp. 457-487.
99. JI LL., FU R., ET MITCHELL EW., 1992- Glutathione and antioxidant enzymes in skeletal muscle: effects of fiber type and exercise intensity. J Appl Physiol., vol.73 pp. 1854 - 1859.
100. JIE KS., BOTS ML., VERMEER C, WITTEMAN JC., GROBBEE DE. 1995- Vitamin K intake and osteocalcin levels in women with and without aortic atherosclerosis: a population-based study. Atherosclerosis.vol.116.pp117-23.
101. JOACHIM CL, SELKOE DJ. 1992-The seminal role of B-amyloid in the pathogenesis of Alzheimer Disease. Alzheimer Dis Assoc Disord.vol. 6.pp 7–34.
102. JORDAN F.T.W., PATTISON M. ,1996 -Poultry Diseases. 4th edition. London, GB.W.B. Saunders Company. 546 p.
103. JULIE C .,2010- Rôle le antioxydant et anti-apoptotique des brassinostéroïdes, une nouvelle stratégie de neuroprotection. UQT-R.125p.
104. KABOUCHE S., 2010- Etude de la relation du thé vert. Maladies cardiovasculaires et Stress oxydant, Thèse magister, UM. de Constantine.105p.
105. KARBOUE S., NESRALLAH M., 2013- Méthodes d'extraction et de dosage de différentes vitamines, Thèse Licence, Universite kasdi merbah. ouargla. 35P
106. KELLER L., HANNI K.B., MARKEBERRY W.M., 2000- Impaired Proteasome Function in Alzheimer's Disease. J. Neurochem.vol. 75.pp 436-439.
107. KOECHLIN-RAMONATXO C., 2006- Oxygène, stress oxydant et suppléments antioxydantes ou un aspect différent de la nutrition dans les maladies respiratoires. Nutritionclinique et métabolisme, vol.20 pp.165 - 177.

108. LANDRY G., OUMET M., 2011- La maladie d'Alzheimer, Bibliothèque nationale du Québec.36p.
109. LAPRE E., 2010 - maladie d'alzheimer et therapies non medicamenteuses: evaluation de la stimulation cognitive et de l'activite physique sur le fonctionnement executif, Université Victor Segalen Bordeaux 2, Doctorat de L'Universite DE Bordeaux , Mention : Sciences Humaines et Sociales, Option. Psychologie. pp.14-272.
110. LARBIER M., LECLERCQ B.,1992- Nutrition et alimentation des volailles. Paris.France. ESTEM.352 p.
111. LAURENT C., 2005- Rôle du stress oxydatif dans le développement des effets cellulaires radio-induits au niveau cutané ,application aux irradiations localisées accidentelles. Thèse Docteur. l'UVS-Q. Yvelines. 221 p.
112. LAVALLART B., AUGY J., 2011- Thérapies ambulatoires non médicamenteuses dans les maladies d'Alzheimer, Mission de pilotage du Plan Alzheimer, Paris. Vol.61.pp.945-949.
113. LAWRANCE P., 2015- Niacin (Vitamin B3) - A review of analytical methods for use in food.9 p.
114. LAYACHI N., 2012- L'effet combiné des vitamines c (acide ascorbique) et e (α -tocophérol) sur la toxicité du cadmium chez les rats wistar, Thèse Doctorat, UBM. Annaba.131 p.
115. LEBERT F., 1998 - Signes et symptômes comportementaux et psychologiques de la démence, intérêt diagnostique et traitement. Alzheimer .pp. 17-18.
116. LECHOWSKI J., NAGORNA-STASIAK B., 1995- Vitamin C in domestic birds. Medycyna Weterynaryjna. vol.51 n°.4. pp.216 - 218.
117. LECHOWSKI M.L., 2008 - Perte d'autonomie pour les activités de la vie quotidienne dans la maladie d'Alzheimer. Description, facteurs déterminants et évolution argumentés par les données de la cohorte REAL.FR, III – Paul Sabatier UFR Sciences de la Vie et de la Terre, docteur de l'Université Toulouse III. Discipline . Neuropsychologie 217p.
118. LEE G., NEVE R. L.ET KOSIK K. S.,1989"The microtubule binding domain of tau protein."Neuron.vol. 2.n°.6.pp. 1615-24.
119. LEE J.,RYU H.,2010-Epigenetic modification is linked to Alzheimer's disease: is it maker or maker .BMB Rep.vol.43.pp.649-655.
120. LEGER C-L., 2000 -La vitamine E et la prévention cardiovasculaire. Annales de Biologie Clinique. Vol.58.n.5.pp. 527-40

121. LEHÉRICY S., MARJANSKA M., MESROB L.,2007- « Magnetic resonance imaging of Alzheimer's disease ». *European Radiology*.vol. 17.n°. 2.pp. 347- 362.
122. LIEURADE M ., 2011- Direction générale de la santé, France Alzheimer, association francophone des droits de l'homme âgé, communiqué de presse, maladie d'Alzheimer et apparentée , diagnostiquer mais pas dépiter.44p.
123. LIN H., BHATIA R., LAL R., 2001- Amyloid beta protein forms ion channels: implications for Alzheimer's disease pathophysiology. *Faseb J*.vol.15.pp 2433-44.
124. LOTHARIUS J.,BRUDIN P., 2002- Pathogenesis of Parkinson's disease: dopamine, vesicles and alpha-synuclein, *Nat. Rev. Neurosci*. vol. 3. 11p.
125. LOUISOT P., 1983- Biochimie générale et médicale, structurale, métabolique, séméiologique. Villeurbanne, France . SIMEP. vol. 4 . 1011p.
126. LUCOCK M., 2000- Folic Acid,Nutritional Biochemistry, Molecular Biology, and Role in Disease Processes. *Molecular Genetics and Metabolism*.vol.71.pp. 121–138.
127. MAAREF M., 2011-Neuroanatomie Tome I, Sousse Laboratoire d'Anatomie et d'Organogénèse.74p.
128. MACTAR S., 2012- Effets des facteurs alimentaires sur la synthèse se ruminale de vitamines b chez vache laitière, Thèse Maître ès Sciences (M. Sc.).83p.
129. MANGONE C.A., HIER D.B., GORELICK P.B., GANELLEN R.J., LANGENBERG P.,BOARMAN R ., 1991- Impaired Insight in Alzheimer's Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* .vol.4.n°.4.pp. 189-193.
130. MARK D., STEPHANE L., CHARLES D ., 2002- Le diagnostic , de la neuropathologie l'imagerie cérébrale. *Medecine/Sciences*.vol. 18 .pp. 697-708.
131. MCGLYNN S.M., SCHACTER D.L., 1989 Mar - Unawareness of Deficits in Neuropsychological Syndromes. *J Clin Exp Neuropsychol*.vol. 11.n.2.pp. 143-205.
132. MERCAN D., 2010- Le Stress Oxydatif, A.R.L. Lausanne. 53p.
133. MERZOUK H., 2013- Algerian society for nutrition and orthomolecular medicine (les vitamines B), *Bulletin ortho*.vol 7. n°15. 172 p.
134. MESSE A., 2013- Caractérisation de la relation structure-fonction dans le cerveau humain à partir de données d'IRM fonctionnelle et de diffusion : méthodes et applications cognitive et clinique, Thèse Docteur, Université de Nice - Sophia Antipolis. 222p.
135. MILLER E.,2004- The assessment of dementia. In MORRIS R. BECKER J. (Eds.), *Cognitive Neuropsychology of Alzheimer's disease* . New York . Oxford University Press.pp. 357-378.

136. MIRRA, S. S., HEYMAN A.,1991- "The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease." *Neurology*.vol. 41.n°.4.pp. 479-86.
137. MONLOUBOU D., 2007- Les Médecins généralistes et la démence: vécu et représentations. Thèse docteur. UCB. Lyon. 206p.
138. MONTAGNIER L., OLIVIER R., PASQUIER C., 1998- Oxidative stress in cancer. AIDS, and neurodegenerative diseases. *Free. Radic. Biol. Med.*vol. 22.pp359-378.
139. MURDOCH BE, CHENERY HJ, WIEKS V, BOYLES .R.S., 1987- Langage disorders in dementia of the Alzheimer type. *Brain Lang* ; 31 :122-37.
140. MURRY E., 2011- Actualit_es sur la vitamine D et nouvelles perspectives thérapeutiques, Thèse docteur, Université Joseph Fourier faculté de pharmacie de Grenoble.125p.
141. NAIMA L., 2012- L'EFFET COMBINÉ DES VITAMINES C (ACIDE ASCORBIQUE) ET E (α -TOCOPHÉROL) SUR LA TOXICITÉ DU CADMIUM CHEZ LES RATS WISTAR, Thèse Doctorat, UBM. de Annaba, 131.p.
142. NESHEIM M.C., AUSTIC R.E., 1979- CARD L.E. Poultry Production. Twelfth Edition. Philadelphia, USA .Lea and Febiger.399p.
143. NEUZIL J, 2002- Radical induced chain oxidation of protein and its inhibition by chain breacking antioxidant, *Biochem J*, vol.9. pp.65-73.
144. NORMAN A.W.,1998-vitamin D, and 25-hydroxyvitamin D: integral components of the vitamin D endocrine system. *Am J Clin Nutr.* vol.67.n°.6.pp.1108-10.
145. NOUR Y., 2011- Lésions sélectives de deux populations de neurones affectées dans la maladie d'Alzheimer: impact sur les performances cognitives et l'histopathologie des souris tg2576. Thèse docteur, US.,194 p.
146. PACKER L., TRITSCHLER HJ., WESSEL K., 1997- Neuroprotection by the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid. *Free Radic Biol Med.*, vol. 22. pp.359 - 378.
147. PAKIN C., 2014- le dosage de vitamines du groupe b (acide pantothenique et cobalamines) dans les aliments apres isolement chromatographique et detection fluorimetrique, Thèse docteur, ULP.de strasbourg, 143p.
148. PASTRE., 2005- Interêt de la supplementation en antioxydants dans l'alimentation des carnivores domestiques, Thèse Docteur, Université Paul-Sabatier de Toulouse, 116.p.
149. PEER S, BODNER G., 2008- Resolution sonography of the peripheral nervous system. 2nd Ed. Springer-Verlag.33p.

150. PINCEMAIL J., 2003- Effet d'une alimentation riche en fruits et légumes sur les taux plasmatiques en antioxydants et des marqueurs des dommages oxydatifs. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. vol.21. pp.66 - 75.
151. POIRIER J., 2001- Le système nerveux, Central et périphérique :formation, fonction et rôle Neurologue, neuropathologiste et histologiste, Ancien chef de Service à l'hôpital Pitié-Salpêtrière. Paris.20.p.
152. POIRIER I., 2005- Apolipoprotein E, Cholesterol Transport and Synthesis in Sporadic Alzheimer's Disease. 1. *Neurobiol Aging*. vol.26. pp.355-361.
153. POORKAJ P., BIRD T.D., WIJSMAN E., NEMENS E., GARRUTO R.M., ANDERSON L., ANDREADIS A., WIEDERHOLTW C., RASKIND M., SCHELLENBERG G.D.,1998- Tau is a candidate gene for chromosome 17 frontotemporal dementia. *Annals of Neurology*. vol.43.pp.815-825
154. POWERS SK., LENNON SL., 1999- Analysis of cellular responses to free radicals: focus on exercise and skeletal muscle. *Proc Nutr Soc.*, vol.58. pp.1025 - 1033.
155. RABAUD CH., TRONEL H., FRE MONT S., MAY T., CANTON P., NICOLAS J.-P., 1997- Radicaux libres et infection par le VIH. *Annales de Biologie Clinique*, vol. 55. n°.6. 565 - 571.
156. RAHMAN I., BISWAS S.K., KODE A., 2006- Oxidant and antioxidant balance in the airways and airway diseases. *Eur. J. Pharmacol*. vol.533. pp.222 - 39.
157. RENAUD A ., FER.,2003- vitamine C et acide folique , convergence sanguine. *Journal de pédiatrie et de puériculture*.vol.16. pp. 281-283.
158. RIGAUD A.S., FORETTE F., 2002- Maladie d'Alzheimer , vision d'ensemble, aspects cliniques, facteurs de risque et prévention. *Medecine/science*, vol.18.pp.689-96.
159. ROCCHI S., PELLEGRINI G. SICILIANO L., 2003- Causative and susceptibility genes for Alzheimer's disease: a review.37p.
160. SALEM S., 2013- Musique et alzheimer, les benefices de la musicotherapie. pp.3-33.
161. SEN CK, KHANNA S, ROY S.,2006- Tocotrienols: vitamin E beyond tocopherols. *Life Sci*. vol.78.pp. 2088-98.
162. SEVUSH S., LEVE N., 1993- Denial of memory deficit in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* .vol. 150.n°.55.pp 748-751.
163. SHRINGARPURE R., GRUNE T., DAVIES K.J., 2001- Protein Oxidation and 20S Proteasome-dependent Proteolysis in Mammalian Cells. *Cell Mol. Life Sci*.vol.58.pp1442- 1450.

164. SIES H., 1991- Oxidative stress:from basic research to clinical application. The American journal of medicine. vol.91. pp.31 - 38.
165. SIGNORET J.L., HAWN J.J., 1991- Maladie d'Alzheimer et autres démences. Paris. Médecine- Sciences Flammarion.551 p .
166. SILVESTRI E., MARTINOLI C., DERCHI LE., et *al.*, 1995- Echotexture of peripheral nerves: correlation between US and histologic findings and criteria to differentiate tendons. Radiology .vol.197.pp.291-6.
167. SIMARD, M., AND NEDERGAARD M., 2004- The neurobiology of glia in the context of water and ion homeostasis. Neuroscience .vol.129.pp 877-896.
168. SOHAL R.S., MOCKETT R.J., ORR W.C., 2002- Mechanisms of aging, an appraisal of the oxidative stress hypothesis. Free Rad. Biol. Med. vol.33.n° .5.pp. 575-586.
169. SOUCI S.W., FACHMANN W. & KRAUT H.,1994-Food Composition and Nutrition Tables,5th.,CRC Press, Boca Raton and Medpharm Scientific Publishers.Stuttgart.55p.
170. SPECTOR R., 1977- Vitamin homeostasis in the central nervous system.N. Engl. J. Med. vol.296.pp.1393–1398.
171. SPILLANTINI M.G., BIRD T.D., GHETTI B., 1998- Frontotemporal Dementia and Parkinsonism linked to chromosome 17, A new group of tauopathies. Brain Pathology. vol.8.pp.387-402.
172. THOMAS-ANTÉRION C., MAHIEUX F., 2009- Les troubles cognitifs de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés : pourquoi et comment les explorer ?, NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie.vol. 9.n° .52. pp. 183-190.
173. THOMAS S. R., NEUZIL J., STOCKER R., 1996- Cosupplementation with coenzyme Q prevents the pro-oxidant effect of alpha-tocopherol and increases the resistance of LDL to transition metal-dependent oxidation initiation. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. vol. 16.pp. 686- 696.
174. UTTARA B., SINGH A.V., ZAMBONI P., MAHAJAN RT., 2009- Oxidative stress and neurodegenerative diseases,a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options. Curr.Neuropharmacol.vol. 7. pp.65-74.
175. VASSAR, R., BENNETT, B.D., BABU-KHAN, S., KAHN, S., MENDIAZ, E.A., DENIS, P., TELOW, D.B., 1999- Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursorprotein by the transmembrane aspartic protease BACE. Science. vol.286.pp.735-741.
176. VERHAGEN H., BUIJSSE B., JANSEN E., BUENO-DE-MESQUITA B., 2006- The state of antioxidant affairs. Nutr Today., vol.41. pp.244 - 50.

Références bibliographiques

177. VIGNOLA C.L., 2002- Science et technologie du lait –Transformation du lait, École polytechnique de Montréal. ISBN. pp. 29-34 .
178. VILLINES TC., HATZIGEORGIU C., FEUERSTEIN IM., O'MALLEY PG, TAYLOR AJ. 2005-Vitamin K1 intake and coronary calcification. Coron Artery Dis.vol. 16.pp199-203.
179. WEINSTEIN E.A., FRIEDLAND R.P., WAGNER E.E.,1994-Denial/unawareness of impairment and symbolic behavior in Alzheimer's disease. Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurology vol.7.pp.176-84.
180. WEINTRAUB S., MESULAM M.M.,1993-Four neuropsychological profiles in dementia. In: 6 H Spinnler, F Boller (eds), Handbook of neuropsychology.vol.8.pp. 253-282.
181. WELSH K. A., BUTTERS N. ,1994- "The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part V. A normative study of the neuropsychological battery." Neurology .vol.44.n°.4.pp. 609-14.
182. WISCHIK C.M.,NOVAK M., EDWARDS P.C., KLUG A., TICHELAAR W.,1988 - "Structural characterization of the core of the paired helical filament of Alzheimer disease." Proc Natl Acad Sci U S A.vol.85.n°.13.pp.4884-8.
183. WONG., 2004 -Segmentation de l'intervalle RT et description par analyse factorielle de la variabilité de la fréquence cardiaque et de la repolarisation ventriculaire Sara .181p.
184. YERVANT M.B., 2009- Carence en vitamine a chez les bovins : etude bibliographique et clinique, Thèse docteur, Université Paul Sabatier de Toulouse. 175P.



Annexes

Test de l'Horloge

Il explore les fonctions exécutives et praxies visuo constructives. Il permet de dépister les troubles de la mémoire et de la compréhension.

Ce test est difficilement réalisable si :

- le patient présente des troubles de la compréhension
- le patient n'est pas coopérant
- le patient est atteint de troubles praxiques

Ce test est difficilement interprétable car il existe de nombreuses fonctions cognitives. De plus si le score est de 6, on ne peut conclure quant au trouble cognitif (BAKCHINE., 2003).

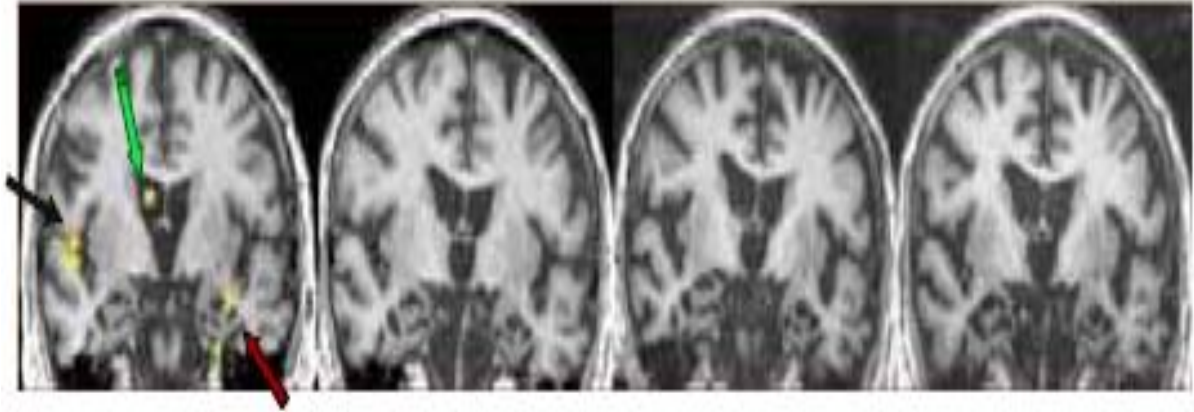


Annexe 1 : Résultat du test de l'horloge chez un patient souffrant de MA (droite), Par ce résultat en va premièrement permette savoir la signe associé à des troubles mnésiques est le mauvais positionnement des aiguilles, puis apparaissent les difficultés de positionnement des chiffres. La sensibilité du test croît avec l'évolution de la démence, du fait d'une perte d'équivalence symbolique entre le chiffre et l'heure chez ces patients (AILLET., 2012)

Questionnaire IADL

Capacité à utiliser le téléphone :	
Je me sers du téléphone de ma propre initiative, cherche et compose les numéros, etc.....	<input type="checkbox"/>
Je compose un petit nombre de numéros bien connus.....	<input type="checkbox"/>
Je réponds au téléphone mais n'appelle pas.....	<input type="checkbox"/>
Je suis incapable d'utiliser le téléphone.....	<input type="checkbox"/>
Faire les courses :	
Je fais toutes mes courses de façon indépendante.....	<input type="checkbox"/>
Je fais seulement les petits achats tout seul.....	<input type="checkbox"/>
J'ai besoin d'être accompagné, quelle que soit la course.....	<input type="checkbox"/>
Je suis totalement incapable de faire les courses.....	<input type="checkbox"/>
Préparation des repas :	
Je prévois, prépare et sers des repas de façon indépendante.....	<input type="checkbox"/>
Je les prépare si on me fournit les ingrédients.....	<input type="checkbox"/>
Je suis incapable de réchauffer des plats déjà préparés.....	<input type="checkbox"/>
J'ai besoin qu'on me prépare et serve les repas.....	<input type="checkbox"/>
Entretien de la maison :	
J'entretiens la maison seul ou avec une aide occasionnelle, par exemple pour les gros travaux	<input type="checkbox"/>
Je ne fais que les petits travaux d'entretien quotidiens (vaisselle, lit, petit bricolage, etc).....	<input type="checkbox"/>
Je fais les petits travaux mais sans parvenir à garder un niveau de propreté suffisant.....	<input type="checkbox"/>
J'ai besoin d'aide pour toutes les tâches d'entretien de la maison.....	<input type="checkbox"/>
Je ne peux pas participer du tout à l'entretien de la maison.....	<input type="checkbox"/>
Lessive :	
Je fais toute ma lessive personnelle ou la porte moi-même au pressing.....	<input type="checkbox"/>
Je lave les petites affaires.....	<input type="checkbox"/>
Toute la lessive doit être faite par d'autres personnes.....	<input type="checkbox"/>
Moyen de transport :	
Je peux voyager seul et de façon indépendante (par les transports en commun ou avec ma propre voiture).....	<input type="checkbox"/>
Je peux me déplacer seul en taxi, pas en autobus.....	<input type="checkbox"/>
Je peux prendre les transports en commun si je suis accompagné.....	<input type="checkbox"/>
Transport limité au taxi ou à la voiture en étant accompagné.....	<input type="checkbox"/>
Je ne me déplace pas du tout.....	<input type="checkbox"/>
Responsabilité pour la prise des médicaments :	
Je m'occupe moi-même de la prise : dosage et horaire.....	<input type="checkbox"/>
Je peux les prendre moi-même, s'ils sont préparés et dosés à l'avance.....	<input type="checkbox"/>
Je suis incapable de les prendre moi-même.....	<input type="checkbox"/>
Capacité à gérer son budget :	
Je suis totalement autonome (gérer le budget, faire des chèques, payer les factures, etc).....	<input type="checkbox"/>
Je me débrouille pour les dépenses au jour le jour mais j'ai besoin d'aide pour gérer mon budget à plus long terme (pour planifier les grosses dépenses).....	<input type="checkbox"/>
Je suis incapable de gérer l'argent nécessaire à payer mes dépenses au jour le jour.....	<input type="checkbox"/>
Score total	

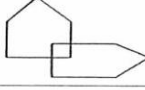
Annexe 2 : Questionnaire IADL (AILLET., 2012)



Annexe 3 : Progression de l'atrophie hippocampique chez un patient atteint de la MA, l'examen annuel par IRM montre l'augmentation de l'atrophie hippocampique et parahippocampique (rouge) accompagnée d'un élargissement ventriculaire (verte) et des sillons corticaux (grise) (service de neurologie, Hôpital la Salpêtrière) (MARK et *al.*, 2002)

- **MMSE** : Il est basé sur des questions qui vont permettre d'évaluer la mémoire (immédiate et différée), l'orientation temporo spatiale, l'attention, l'exécution motrice, le langage (avec l'étude de la parole, la compréhension, la lecture, et l'écriture. On peut en conclure à une altération des fonctions cognitives si le score du MMSE est :

- < 19 si le patient a effectué de 0 à 4 ans de scolarité
- < 23 si le patient a effectué de 5 à 8 ans de scolarité
- < 27 si le patient a effectué de 9 à 12 ans de scolarité
- < 29 si le patient a le niveau du baccalauréat (CAMP *et al.*, 1996; DEROUENE *et al.*, 1999; DEROUENE, 2001; FOLSTEINMF *et al.*, 1975).

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (adapté)		
Nom, Prénom, Adresse		
Examineur: Elodie Lammens, psychomotricienne date d'examen :		
questions	réponse	cotation
1. En quelle année sommes-nous ?		
2. En quelle saison sommes-nous ?		
3. En quel mois sommes-nous ?		
4. Le combienième du mois sommes-nous ?		
5. Quel jour de la semaine sommes-nous ?		
6. Dans quelle pièce sommes-nous ?		
7. Dans quelle ville sommes-nous ?		
8. Dans quel département sommes-nous ?		
9. Dans quelle région sommes-nous ?		
10. A quel étage sommes-nous ?		
Sous total item Orientation		/10
11. 12.13. Pouvez-vous me répéter les trois mots que je viens de vous dire ? Cigare, fleur, porte ou citron, ballon, clé		
Sous total Apprentissage		/3
14. 100-7=	93	
15. 93-7=	86	
16. 86-7=	79	
17. 79-7=	72	
18. 72-7=	65	
Sous total item Attention et calcul		/5
Voulez-vous m'épeler le mot monde à l'envers ? EDNOM		Nombre de lettres en bonne position :
19. 20.21. Pouvez-vous me dire quels étaient les trois mots que je vous ai demandé de retenir tout à l'heure ?		
Sous total item Rappel		/3
22. Quel est le nom de cet objet ? crayon		
23. Quel est le nom de cet objet ? montre		
24. Ecoutez bien et répétez après-moi : pas de mais, de si, ni de et		
25.26.27. Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire : prenez la feuille de la main droite, pliez l en deux et jetez la par terre		
28. Faites ce qui est écrit : Fermez les yeux		
29. Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière.		
Sous total item Langage		/8
30. Voulez-vous recopier ce dessin :		
		
Sous total item Praxie constructive		/1
TOTAL		/30

Annexe 4: Mini Mental State (BEN HAMADOU., 2013)

Résumé

La maladie d'Alzheimer touche essentiellement les personnes âgées, elle se traduit par l'apparition de troubles de la mémoire. Une destruction des cellules nerveuses se produit dans les régions du cerveau liées à la mémoire et au langage. La MA est caractérisée par la présence de plaques séniles (composé de peptides bêta-amyloïde (A β) et d'enchevêtrements neurofibrillaires intracellulaires).

Le stress oxydatif et la formation des radicaux libres sont impliqués dans plusieurs mécanismes de la mort neuronale qui caractérisent la maladie d'Alzheimer. Les antioxydantes sont reconnus comme une source de protection contre le stress oxydatif et peuvent avoir un effet protecteur sur le développement de la maladie d'Alzheimer. Il reste à démontrer si la supplémentation avec seuls ou en combinaison de vitamines antioxydantes peut être suffisante pour protéger contre l'oxydation des lipoprotéines dans des études à long terme et si ce peut ralentir le développement de la MA.

Mots clés : cerveaux, démence, la maladie d'Alzheimer, le stress oxydatif, les radicaux libres, les vitamines, les antioxydants, les lipoprotéines.

المخلص

يؤثر مرض الزهايمر على كبار السن، مما يؤدي إلى ظهور مشاكل على مستوى الذاكرة. تدمير الخلايا العصبية يمس مناطق الدماغ المتصلة بالذاكرة واللغة. يتميز هذا المرض بتواجد لويحات لالتهاب الأعصاب (التي تتألف من الببتيد اميلويد بيتا (A β) و التشابك الليفي العصبي بين الخلايا).

تشارك الأوكسدة وتشكيل الجذور الحرة في مختلف الآليات المؤدية إلى وفاة الخلايا العصبية وهذا ما يميز مرض الزهايمر. كما يمكن أن تعرف المواد المضادة للأوكسدة كمصدر للحماية ضد الأوكسدة و يمكن أن يكون لها تأثير وقائي على تطور مرض الزهايمر. و يبقى أن نثبت إذا كانت المكملات بمفردها أو مع الفيتامينات المضادة للأوكسدة قد تكون كافية لحماية البروتينات الدهنية ضد الأوكسدة و إذا كان هذا يمكن أن ينقص من تطور المرض، في دراسات على المدى الطويل. **الكلمات المفتاحية :** الدماغ، الخرف، مرض الزهايمر، الأوكسدة، الجذور الحرة، الفيتامينات، مضادات الأوكسدة، البروتينات الدهنية.