

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Mouloud MAMMARI de Tizi Ouzou

(UMMTO)

Faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques



**Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master en sciences
biologiques**

Spécialité : Biologie des populations et des organismes

Thème

***Stress oxydatif et les maladies
neurodégénératives***

Réalisé par :

M^{lle} SI MOUSSI Massilia

Membres de jury :

Mr	BOUACEM K	MCA	UMMTO	Président
M ^{me}	BOUGUENOUN I	MCB	UMMTO	Promotrice
M ^{me}	BRAHMI F	MCB	UMMTO	Examinatrice

Année universitaire : 2022/2023



Remerciements

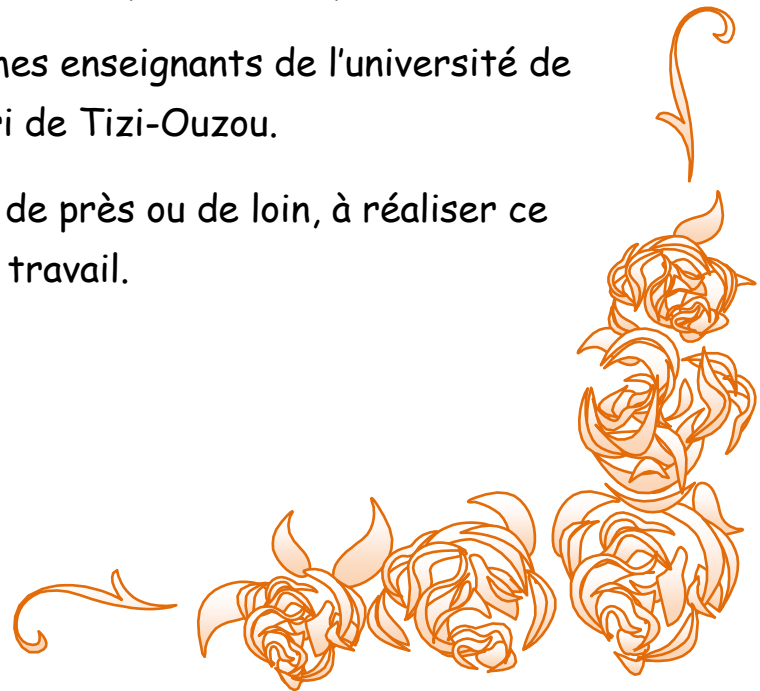
Je tenais à remercier en premier lieu le bon Dieu, le tout puissant de m'avoir donné le courage et la santé pour achever ce travail.

Au terme de ce modeste travail je tiens à exprimer mes sincères remerciements à ma promotrice M^{me} BOUGUENOUN. I pour son encadrement, je la remercie également pour ses précieux conseils et ses orientations.

D'infinis remerciements pour les membres du jury M^r BOUACEM. K d'avoir accepté de présider notre jury et M^{me} BRAHMI F d'avoir accepté d'examiner ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma très haute considération et mon profond respect.

Ainsi, mes remerciements à tous mes enseignants de l'université de Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou.

Et à toute personne qui m'a aidé, de près ou de loin, à réaliser ce modeste travail.





Dédicaces

Je dédis ce modeste travail avec amour, sincérité et fierté,

À ma mère, ma raison de vivre qui m'encourage toujours à avancer et croire en moi, je lui dédie ce mémoire de fin d'étude comme le fruit de ses efforts et ses sacrifices.

À mon papa, que le dieu l'accueille dans son vaste paradis qui m'a appris que l'échec est seulement l'opportunité de commencer d'une façon intelligente.

À mon frère et mes sœurs plus spécialement à ma sœur Katy.

À ma famille et mes amis.



Liste des abréviations

A β : protéine β amyloïde

Acth: Acétylcholine

ADP: Adénosine diphosphate

AO: Agents oxydants

APP : Amyloïde précurseur protéine

ATP: Adénosine triphosphate

CoQ : Coenzyme Q

Cyt C : Cytochrome C

DA : Dopamine

DHA : Docosahexaenoic acid

EOA : Espèces oxygénées actives

ERN : Espèces réactives de l'azote

ERO : Espèces réactives oxygénées /espèces réactives de l'oxygène

FADH₂ : Flavine adénine dinucléotide réduite

FAD⁺ : Flavine adénine dinucléotide oxydé

GPX : Glutathion peroxydase

GABA : Acide gamma-amino butyrique

GPe : Pallidum externe

GPi : Pallidum interne

GSH : Glutathion

GSSG: Disulfure de glutathion

HAS : Haute autorité de santé

H₂O₂: peroxyde d'hydrogène

Liste des abréviations

ICAD: Inhibitor of Caspase Activated DNase

LCR : Liquide céphalorachidien

MA : Maladie de l'Alzheimer

MND : Maladie neurodégénératives

MP : Maladie de Parkinson

NAD⁺ : Nicotinamide adénine dinucléotide oxydé

NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

NADP, H⁺ : Nicotinamide adénine dinucléotide réduit

NO••: Monoxyde de l'azote

NOS : La nitrique oxyde synthase

Nox : NADPH oxydase

O₂•- : Anion superoxyde

OH•- : Radical hydroxyle

OMG : Organisation mondiale de la santé

Pi: Phosphate inorganique

RE : Réticulum endoplasmique

RL : Radicaux libres

SO: Stress oxydant/Stress oxydatif

SOD: Superoxyde dismutase

SNC : Substance noire compacte

SNR : Substance noire réticulaire

STN: subthalamic nucleus

TAU: Tubulin-associated unit

Liste des figures

Figure1 : Formation des radicaux libres.....	3
Figure2 : Radical primaire.....	4
Figure3 : Voies reliées à l'acide arachidonique et la production de radicaux.....	5
Figure 4 : Chaine respiratoire mitochondriale.	6
Figure5 : Source de reproduction des ERO.....	8
Figure 6 :Espèces réactives de l'oxygène	11
Figure7 : Principales classes de dommages de l'ADN	13
Figure8 : Eléments principaux réactifs de l'oxygène.....	14
Figure 9 : Structure tridimensionnelle de la catalase.....	17
Figure10 : Elimination de H ₂ O ₂ par des réactions enzymatiques.....	17
Figure 11 : Pathologies associées aux stress oxydatif.....	21
Figure 12 : Schéma de l'organisation du système nerveux.....	23
Figure 13 : Représentation externe de cerveau humaine.....	24
Figure 14 : Structure d'un neurone	25
Figure 15 : Première description de dégénérescence neurofibrillesdes plaquesamyloïde par alois Alzheimer	27
Figure 16 : Comparaison entre les neurones normaux et les neurones lors de la maladie de l'Alzheimer	28
Figure 17 : Stades de l'évolution de la maladie de l'Alzheimer	33
Figure 18 : Facteurs qui influencent la maladie d'Alzheimer	35
Figure 19 : Schéma représentatif du clivage de la protéine APP par trois sécrétases : α , β , γ ...	36
Figure 20 : Mort des neurones dopaminergiques	44
Figure 21 : Mécanisme de la perte de la dopamine.....	45

Liste des tableaux

Tableau 1: Types des antioxydants	16
Tableau 2: Antioxydants endogènes non enzymatique et leurs rôles.	18
Tableau 3: Oligo-éléments	20

Table des matières

-Remerciements

-Dédicace

-Liste des abréviations

-Liste des figures

-Liste des tableaux

Introduction 1

Chapitre I : Stress oxydatif

1- Définition des radicaux libres	3
2- Type des radicaux libres	3
3- Source des radicaux libres.....	4
3-1 Sources endogènes.....	4
3-2-Source exogène	7
4- Espèces réactives de l'oxygène	8
4-1- Espèces radicalaire	8
4-1-1-Anionsuperoxyde ($O_2\bullet^-$)	8
4-1-2- Radical hydroxyle ($OH\bullet$).....	8
4-1-3 Monoxyde d'azote ($NO\bullet$)	9
4-2-Espèces non radicalaire	9
4-2-1-Peroxyde d'hydrogène H_2O_2	9
4-2-2-Oxygène singulet LO_2	10
5- Stress oxydant	11
5-1- Définitions du stress oxydant	11
5-2-Acteurs de stress oxydant.....	12
5-2-1-Espèces réactive de l'oxygène	12
5-2-2-Espèces réactive de l'azote	12
5-3-Effets bénéfiques des ERO.....	12
5-4-Conséquence de stress oxydatif	13
5-4-1-Oxydation de l'ADN (acide désoxyribonucléique)	13
5-4-2-Oxydation des protéines	14
5-4-3-Oxydation des lipides.....	14

Table des matières

5-5- Processus de la mort apoptique résulte de stress oxydatif	14
6- Antioxydants	15
6-1- Définition d'un antioxydant (système de défense).....	15
6-2-Types des antioxydants	15
6-2-1- Antioxydants endogènes	16
6-2-2- Antioxydants Exogène (non enzymatique).....	18
7- Stress oxydatif et pathologie humaine	21

Chapitre II : Maladies neurodégénératives

1- Rappel sur le système nerveux	22
1-1- Cerveau.....	24
1-2- Neurones.....	24
1-3- Neurotransmetteurs	25
2- Maladies neurodégénératives	25
3- Maladie de l'Alzheimer.....	26
3-1- Historique	26
3-2-Définition de la maladie de l'Alzheimer(MA).....	27
3-3- Formes de la maladie de l'Alzheimer	28
3-3-1- Formes familiales de la MA	28
3-3-2-Formes sporadique de MA.....	28
3-4-Symptômes de maladie de l'Alzheimer	29
3-4-1-Trouble de la mémoire (Trouble mnésique).....	29
3-4-2- Troubles du geste (Apraxie)	29
3-4-3- Troubles du langage et de la compréhension (aphasie).....	29
3-4-4- Troubles de la reconnaissance (agnosie).....	29
3-4-5- Désorientation dans l'espace et le temps.....	29
3-4-6- Errances.....	30
3-4-7- Troubles de l'abstraction.....	30
3-4-8- Objets égarés	30
3-4-9- Changement d'humeur (labilité émotionnelle) ou de comportement.....	30
3-4-10-Changement de personnalité et manque d'enthousiasme	30
3-4-11-Hallucinations.....	31
3-4-12-Délires	31

Table des matières

3-4-13-Incontinence urinaire.....	31
3-5- Stade de l'Alzheimer	31
3-5-1- stade pré-clinique (ou phase asymptomatique).....	31
3-5-2- Stade léger.....	32
3-5-3- Stade modéré.....	32
3-5-4-Stade sévère.....	32
3-6- Facteurs de risque	33
3-8- Mécanisme de la maladie d'Alzheimer	35
3-9-Diagnostic de la maladie de l'Alzheimer	37
3-10- Maladie de l'Alzheimer et stress oxydatif.....	37
3-11- Traitement.....	37
3-7- Prévention de la maladie d'Alzheimer	38
4- Maladie de Parkinson	39
4-1-Historique	39
4-2-Définition de la maladie	40
4-3- Causes de la maladie de parkinson.....	40
4-4-Symptômes de la maladie de parkinson	41
4-4-1- Symptômes moteurs.....	41
4-4-2- Symptômes non moteurs.....	42
4-5-Diagnostic de la MP	43
4-6-Physiopathologie de la maladie de parkinson	43
4-7- Maladie de parkinson et stress oxydatif	45
4-8-Traitement de la maladie de Parkinson	47
4-9-Prévention de la maladie de parkinson.....	48
Conclusion.....	50

Références bibliographiques

Résumé

Introduction

Introduction générale

L'oxygène est indispensable à la vie des organismes aérobie contrairement à certaines organismes anaérobie, il est essentiel à la production d'énergie par de nombreuses formes de vie soit: animaux, végétaux, bactéries (Migdal et Serre, 2011).

Cet élément chimique que nous respirons est responsable de nombreuses réactions chimiques dans l'organisme comme la formation des radicaux libres et des espèces réactives oxygénées (ERO) (Haleng et *al.*, 2007).

Appelés radicaux libres, ils sont produits par divers mécanismes soit endogène soit exogène. Ils sont utiles pour l'organisme à dose raisonnable et lorsque sont produits par faible quantité, sont très bien maîtrisés par notre organisme (système immunitaire) (Belafrites et *al.*, 2008).

Les radicaux libres participent au fonctionnement de certaines enzymes, à la transduction de signaux cellulaires, , à la destruction par apoptose des cellules tumorales, au cycle cellulaire, à la différenciation cellulaire, à la régulation de la dilatation capillaire, au fonctionnement de certains neurones et notamment ceux de la mémoire, , ainsi qu'à la régulation des gènes, phénomène appelé contrôle redox des gènes (Favier, 2003).

En revanche, lorsque il y'a un excès dans la production des espèces réactives de l'oxygène (ERO), notre organisme ne parvient plus à faire face, entraînant un déséquilibre entre la production des radicaux libres et celle des antioxydants. Il endommage les macromolécules essentielles de nos cellules, provoquant une anomalie d'expression de gène et des récepteurs membranaires, prolifération ou mort cellulaire, troubles immunitaires et mutagénèse...etc (Melghid et M'cili, 2020).

Le stress oxydatif ou stress oxydant (SO) correspond à une agression des cellules par des radicaux libres (Laouaret *al.*, 2021). Ce phénomène est impliqué dans le développement des maladies comme: le cancer, les maladies neurodégénératives et le vieillissement accéléré (Kehili, 2018).

Le stress oxydant (SO) est largement accepté comme étant un composant critique déclencheur d'un groupe de maladies neurodégénératives. Il est impliqué dans les mécanismes de mort cellulaire lors de ces maladies. Il est caractérisé par un déséquilibre en faveur des agents pro-oxydants, en augmentant la production des radicaux libres, par rapport à une réduction des défenses antioxydantes. En effet, en cas de vieillissement, les défenses

Introduction générale

antioxydantes diminuent, ceci augmente la sensibilité aux dommages oxydatifs (Bounafer et Cheddad, 2022).

Les antioxydants ou les systèmes de défense permettent de réguler la production des espèces oxygénées actives (EOA) ou de neutraliser les oxydants. Ces systèmes de défense peuvent être enzymatiques comme le superoxydedismutase (SOD) et la glutathion peroxydase (GPX) ou non enzymatiques (vitamines, oligoéléments). Généralement lors d'un stress oxydatif, les antioxydants sont consommés tandis que le taux d'enzyme antioxydant est soit augmenté par expression moléculaire en cas de faible stress oxydatif, soit diminué lorsque l'intensité du stress est trop importante (Cillard, 2010).

L'objectif de notre travail est de synthétiser nos connaissances sur le stress oxydatif ainsi que son implication dans les maladies neurodégénératives.

Ce mémoire est une synthèse bibliographie qui structure en deux chapitres : le premier chapitre exposera le stress oxydatif notamment son origine, ces conséquences et ses causes. Suivi d'un deuxième chapitre qui sera dédié aux maladies neurodégénératives dans laquelle nous allons traiter deux exemples de ces maladies ; la maladie de l'Alzheimer et la maladie de Parkinson.

Chapitre I

Stress oxydatif

1- Définition des radicaux libre

Un radical libre est une espèce chimique, atome ou molécule, contenant un électron non apparié. Extrêmement instable, ce composé peut réagir avec les molécules les plus stables pour appairer son électron. Il peut soit arracher un électron ; se comportant comme un oxydant ; soit en céder un agissant ainsi comme un réducteur (Figure1) (Garait, 2006).

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) et les espèces réactives de l'azote (ERA) représentent l'ensemble des espèces oxygénées activées (EOA) (M'cili et Melghid, 2020).

Les radicaux libres peuvent être formés par 3 procédés :

- Addition d'un électron libre à un non radical,
- Perte d'un électron par un non radical,
- Scission homolytique d'une liaison covalente (Rouaki, 2016).

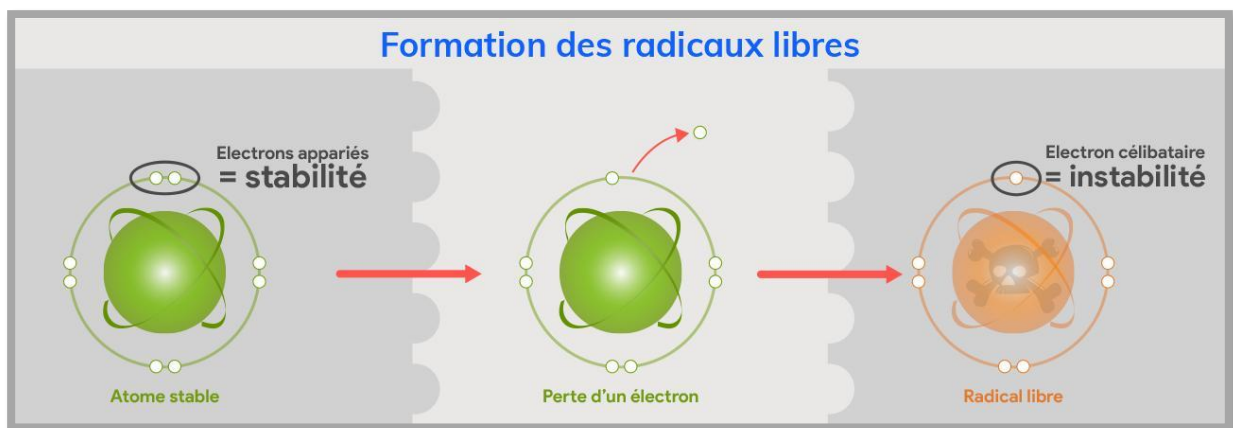


Figure 1: Formation des radicaux libres (Layoufi et Manseur, 2021).

2- Type des radicaux libres

Il existe deux types de radicaux libres :

- **Radicaux libres primaires** dérivent de l'oxygène par des réductions à un électron tel l'anion superoxyde $O_2\bullet^-$ et le radical hydroxyle $OH\bullet^-$ ou de l'azote tel le monoxyde d'azote $NO\bullet$ (Figure2) (Sid et Khlifi, 2021).

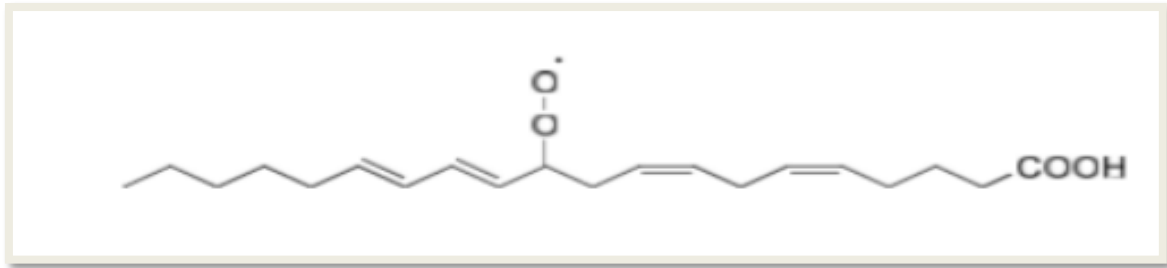


Figure 2: Radical primaire (Boufnghour et Kamah, 2020).

- **Radicaux libres secondaires** se forment par réaction des radicaux primaires avec certains composés biochimiques de la cellule (Boufnghour et Kamah, 2020).

3- Source des radicaux libres

Les êtres vivants aérobique ont besoin d'oxygène pour vivre. Le métabolisme normal transforme environ 95% de molécules d'oxygène en eau et 5% peut être semi-réduit en espèces réactives oxygénées donc la mitochondrie est le principal producteur des radicaux libres (Burreau, 2006). Leur formation peuvent être aussi faites par des sources physiques (UV, radiations, ionisantes), Chimiques (polluants, drogues, médicaments, pesticides) et Biologiques (virus, bactéries, réactions immunologiques, fuite des électrons) (Chiha et *al.*, 2016).

3-1 Sources endogènes

Dans l'organisme il existe de nombreuses sources des ERO

a- Auto-oxydation

L'auto-oxydation des molécules telle que la dopamine est une source des ERO. Cette réaction chimique produit souvent l'anion superoxyde $O_2^{\bullet-}$. Ainsi l'auto-oxydation de cette molécule est impliquée dans le processus apoptique lors des pathologies neurodégénératives (Garait, 2006).

b- Xanthie oxydase

La xanthie oxydase est une enzyme soluble il est présenté dans le sang et sa localisation cellulaire est principalement dans le cytoplasme (M'cili et Melghid, 2020). Cette enzyme produit des espèces réactives de l'oxygène et catalyse la dégradation de l'hypoxanthie en acide urique en condition de forte demande d'ATP et déficit en oxygène (Garait, 2006).

c- Réticulum endoplasmique (RE) et le cycle catalytique de cytochrome P450

Le réticulum endoplasmique est un sous compartiment, il est composé en RE lisse et RE rugueux (M'cili et Melghid, 2020). Le RE lisse contient des enzymes qui catalysent une série de réaction pour détoxifier les molécules liposolubles et d'autres produits métaboliques toxiques. Le plus connu de ces enzymes est le P450 qui oxyde les acides gras insaturés et les xénobiotiques, produisent ainsi les ERO (Garait, 2006).

d- Peroxysome

Le peroxyosome est un organite cellulaire entouré par une membrane simple et ne contient pas de matériel génétique (M'cili et Melghid, 2020). Ces organites sont la source importante de production d' H_2O_2 qui est utilisé comme enzyme antioxydant ou comme substrat de catalase paroxysomale. Cette utilisation joue un rôle particulier dans l'hémostasie (Garait, 2006).

e- Acide arachidonique et la lipoxygénase

L'acide arachidonique est un acide gras essentiel, substrat de voies connues pour leurs rôles dans la régulation de la transmission de la douleur, dans la régulation de fonctions immunitaires et dans la régulation de fonctions cardiovasculaires. L'acide arachidonique est un acide gras insaturé sur quatre liens qui fait partie de la famille des oméga-6. Trois familles d'enzymes ayant pour substrat l'acide arachidonique ont été identifiées comme sources potentielles de radicaux libres les cyclooxygénases, les lipoxygénases et le cytochrome P450 monoxygénases. (Figure 3) (Laplante, 2007).

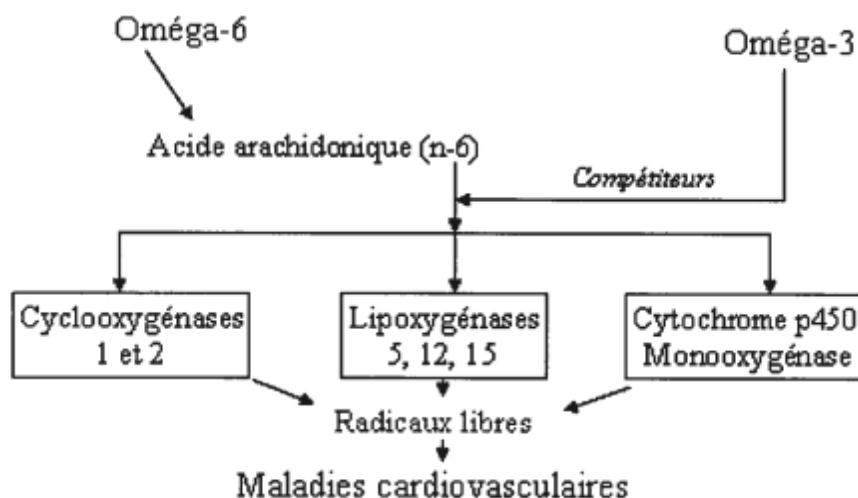


Figure 3: Voies reliées à l'acide arachidonique et la production de radicaux (Laplante, 2007).

f- NADPH (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate) Oxydase

La NADPH oxydase (NOX) est un complexe enzymatique membranaire qui catalyse la réaction d'oxydation de la NADPH par le dioxygène (O_2), et produit ainsi du $NADP^+$, du H^+ et de l' $O_2^{\bullet-}$ (Redjimi et *al.*, 2022) :



La NADPH Oxydase joue un rôle fondamental dans la réponse immunitaire et plus précisément lors de la phagocytose et dans la lutte contre les micro-organismes (Garait, 2006).

Le rôle physiologique des mitochondries est fondamental dans les cellules eucaryotes. A partir de l'oxydation complète des nutriments via le cycle de Krebs (glucides, lipides, protéines), elles produisent de l'énergie chimique sous forme d'adénosine triphosphate (ATP). La dégradation oxydative des nutriments aboutit à la formation de coenzymes réduits ($NADP$, H^+) et de flavonoïdes réduits ($FADH_2$). Sur la chaîne respiratoire située sur la membrane interne, les coenzymes réduits cèdent leurs électrons au profit des complexes enzymatiques mitochondriaux jusqu'à l'accepteur final : l'oxygène (Bayrasy, 2013).

Dans la Chaîne respiratoire mitochondriale, le transport d'électronse fait par 5 complexes. (Figure4) (Bayrasy, 2013).

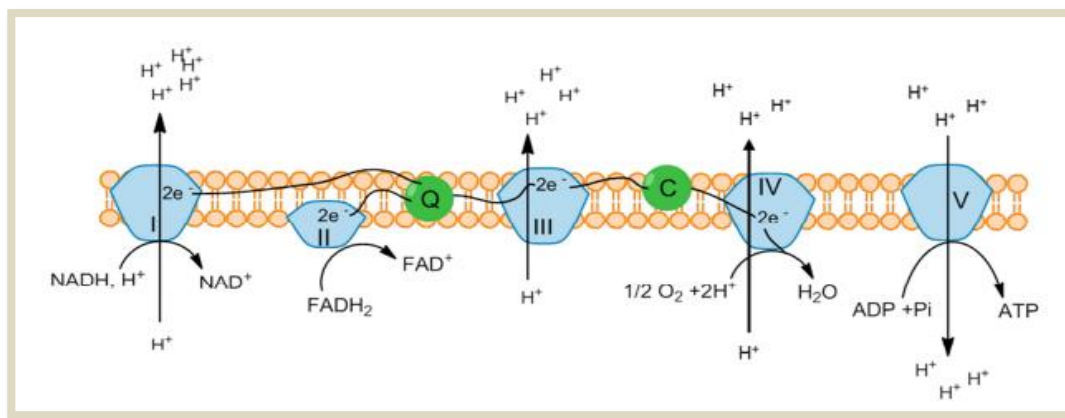


Figure 4: Chaîne respiratoire mitochondriale (Bayrasy, 2013).

➤ Le Complexe I : NADH oxydo-reductase (déshydrogénase-Coenzyme Q réductase)

Au niveau du complexe I, le transfert initial d'électrons nécessite le cofacteur équivalent réduit NADH et permet le transfert d'électrons, du NADH au co-enzyme Q. Le complexe I produit la majeure partie de l'anion superoxyde dans les mitochondries intactes. Cette production d' $O_2^{\bullet-}$ se fait principalement du côté de la matrice de la membrane interne.

La roténone, inhibiteur du complexe I, peut augmenter la production d' $O_2^{\bullet-}$ en empêchant le transfert des électrons sur le co-enzyme Q et en favorisant leur réaction avec l'oxygène.

➤ **Le Complexe II : Succinate déshydrogénase –Coenzyme Q réductase**

Le Succinate réduit la FAD (flavine adénine dinucléotide) en FADH₂, ce dernier est oxydé simultanément en fumarate. Ce complexe transfère alors les électrons du FADH₂ au co-enzyme Q.

➤ **Le Complexe III : (CoQ-Cyt c oxydoréductase)**

Ce complexe transfère les électrons du co-enzyme Q réduit au cytochrome c. Tout comme le complexe I, le complexe III produit de l'anion superoxyde. L'antimycine A, inhibiteur du complexe III qui bloque le transfert d'électrons du cyt b au cyt c1 est responsable d'une augmentation de la production d'anion superoxyde.

Le Complexe IV ou cytochrome c oxydase

Ce complexe catalyse la dernière réaction d'oxydoréduction qui réduit l' O_2 en H_2O par 4 électrons. Ce transfert d'électrons est associé à un efflux de protons vers l'espace inter membranaire.

➤ **Le Complexe V ou l'ATP synthase**

L'ATP synthase est un complexe protéique enzymatique catalyse la synthèse d'ATP à partir d'ADP (adénosine diphosphate) et de phosphate inorganique (Pi) et permet donc de transformer la différence de potentiel électrochimique de protons en énergie chimique. L'ATP synthase est inhibée par l'oligomycine qui bloque le transport de protons (Coriat, 2012).

3-2-Source exogène

Les oxydants peuvent être représentés dans l'environnement par des facteurs environnementaux comme la pollution, les rayonnements ultra-violet (UV), le tabagisme, les métaux lourds, l'alcool, les herbicides et pesticides...etc. (figure 5) (Layoufi et Manseur, 2021).



Figure 5: Source de reproduction des ERO (Benourad, 2018).

4- Espèces réactives de l'oxygène

Il existe deux types les espèces radicalaires et les espèces non radicalaires (Figure 6) ;

4-1- Espèces radicalaires

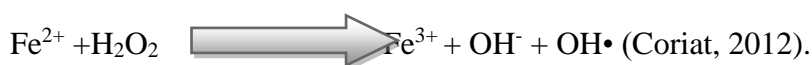
Sont des espèces chimiques possédant un électron célibataire non apparié (Tolba, 2016).

4-1-1-Anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$)

L'anion superoxyde est le premier radical formé du transport des électrons au niveau de la chaîne respiratoire (Boughlout et Amara, 2015), il est chargé négativement provenant de la réduction monovalente de l'oxygène moléculaire qui capte un électron (Garait, 2006). Sa demi-vie est longue par rapport aux autres espèces réactives oxygénées (ERO) et peut aussi conduire à la formation d' H_2O_2 (peroxyde d'hydrogène). Cette réaction peut être bénéfique car on passe d'une espèce très oxydante à une espèce moins oxydante comme il peut être nocif dans le cas où l' H_2O_2 est d'origine d'autre EOR, par la réaction de Fenton (Rouaki, 2016).

4-1-2-Radical hydroxyle (OH^{\bullet})

La principale voie de production du radical hydroxyle est la réaction de Fenton qui implique des cations métalliques selon la formule suivante:

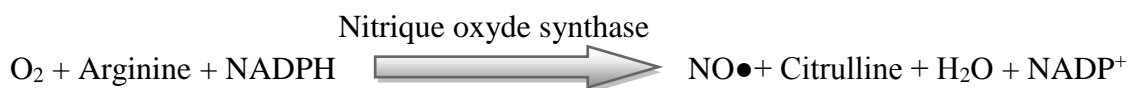


La production de radical hydroxyle peut également se faire indépendamment des cations métalliques par l'interaction entre l'anion superoxyde et le peroxyde d'hydrogène, c'est la réaction d'Haber-Weiss: $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2^{\bullet-} \longrightarrow \text{OH}^- + \text{OH}^\bullet$ (Coriat, 2012).

L' OH^\bullet avec une demi-vie de l'ordre de la nanoseconde, est la plus instable et la plus réactive de toutes les espèces dérivées de l'oxygène. La diffusion limitée de ce radical lui permet de réagir avec de nombreuses espèces moléculaires se trouvant à proximité (protéines, lipides, ADN...) entraînant ainsi de multiples dommages cellulaires. L' OH^\bullet apparaît comme l'espèce radicalaire ayant un rôle majeur dans la cytotoxicité des ERO (Garait, 2006).

4-1-3 Monoxyde d'azote (NO^\bullet)

Le monoxyde d'azote (NO^\bullet) est produit chez les organismes supérieurs par l'oxydation de l'un des atomes N terminaux de la L-arginine, cette réaction est catalysée par la nitrique oxyde synthase (NOS) selon la réaction suivante :



Cette production est physiologique et joue un rôle majeur dans la neurotransmission, régulation de la pression sanguine, mécanisme de défense, relaxation des muscles lisses et régulation immunitaire. Cependant à forte concentration, le NO devient délétère pour les cellules notamment en réagissant avec le $\text{O}_2^{\bullet-}$ pour former un puissant oxydant le peroxynitrite (ONOO^\bullet) qui peut secondairement se décomposer en d'autres oxydants comme le NO_2 et le OH^\bullet (Lebcir et Bourezgue, 2016).

4-2-Espèces non radicalaire

Ils sont des espèces chimiques ne possèdent pas d'électron célibataire et dont la toxicité est assez importante (Tolba, 2016).

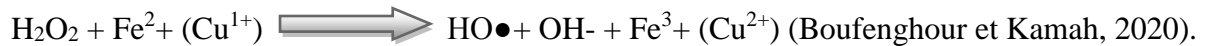
4-2-1-Peroxyde d'hydrogène H_2O_2

Les principaux sites producteurs de peroxyde d'hydrogène sont les mitochondries et le réticulum endoplasmique (Sjöberg, 2013). Il peut être formé secondairement à la dismutation de ($\text{O}_2^{\bullet-}$) par la superoxyde-dismutase ou produit par réduction bivalente de l'oxygène grâce à un grand nombre de déshydrogénases, notamment l'acyl COA déshydrogénase, la NADH

déshydrogénase, la xanthine oxydase, l'uricase, la mono-amine-oxydase...etc (Boufenghour et Kamah, 2020).



Le peroxyde d'hydrogène est toxique, à cause de sa transformation en radical hydroxyle en présence de cations métalliques Fe^{2+} et Cu^+ , lors de réactions de type «Fenton» :



H_2O_2 joue un rôle important dans la carcinogénèse car il est capable de diffuser dans la mitochondrie (grâce à un temps de vie supérieur à celui des espèces radicalaires) et au travers des membranes cellulaires (grâce à sa charge électrique neutre) ce qui lui permet de générer plusieurs types de dégâts cellulaires malgré une réactivité plus faible comparée à celle des autres ERO. Il nécessite la présence d'ions métalliques, de conditions alcalines ou d'un acide (permettant la formation d'un peracide) pour causer des dommages importants aux protéines (Sjöberg, 2013).

4-2-2-Oxygène singulet LO_2

L'oxygène singulet est constitué d'un seul atome d'oxygène. Cette forme d'oxygène se caractérise par la présence d'électrons périphériques à spin antiparallèle. Il est très instable et extrêmement réactif. Elle se désactive au contact des molécules de son environnement, notamment l'eau en libérant de l'énergie, sa durée de vie est très limitée (Adjélé et Leyli, 2003).

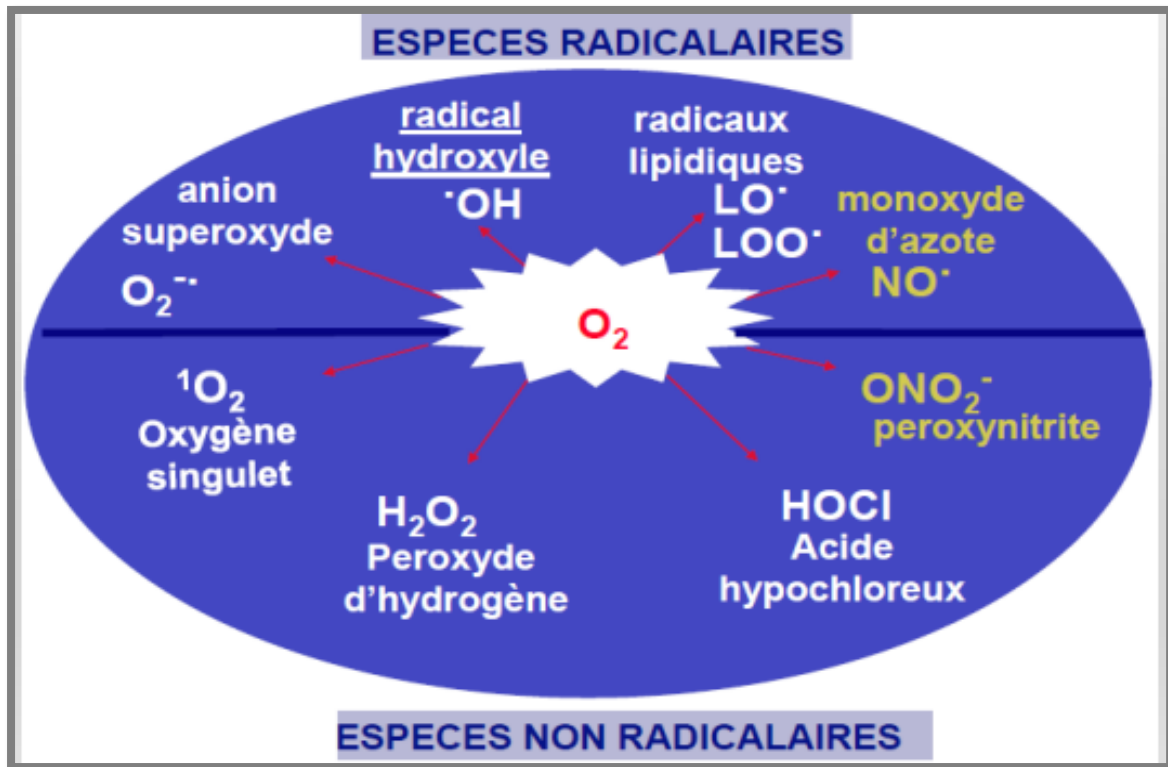


Figure 6: Espèces réactives de l'oxygène (Boucelha et Djabbar, 2014).

5- Stress oxydant

5-1- Définition du stress oxydant

Le stress oxydatif correspond à une agression des cellules par des radicaux libres, aussi appelés « espèces réactives de l'oxygène » (ERO). (Ray, 2023)

Le stress oxydant est un déséquilibre profond entre les antioxydants et les prooxydants en faveur de ces derniers. Cette situation peut résulter d'une déficience ou défaillance en systèmes antioxydants, des troubles de production, de distribution ou d'une abondance accrue des prooxydants. Des études ont mis en évidence l'implication des facteurs alimentaires, notamment les micronutriments dans la modulation de ce phénomène (Noichri, 2016).

Il peut se définir comme l'incapacité de l'organisme de se défendre contre les espèces réactives de l'oxygène (ERO) en raison de la perturbation d'équilibre endogène entre ces derniers et les agents oxydants (AO). Ce déséquilibre conduit potentiellement à des dégâts structuraux et fonctionnels (Bensakhria, 2018).

5-2-Acteurs de stress oxydant

5-2-1-Espèces réactives de l'oxygène

Les ERO sont des espèces chimiques oxygénées résultent d'une réduction progressive de l'oxygène (Cillard, 2011) telles que les radicaux libres, ions oxygénés, peroxydes, rendues chimiquement très réactives par la présence d'électrons de valence non appariés dans l'orbitale la plus externe. L'équilibre est rétabli soit par oxydation (perte de cet électron libre) ou par réduction (gain d'un autre électron). Le caractère radicalaire de la molécule ne disparaît pas, l'électron libre peut passer sur d'autres molécules, c'est le phénomène d'oxydation en chaîne (Bensakhria, 2018).

5-2-2-Espèces réactive de l'azote

Comme les espèces réactives de l'oxygène aussi les espèces réactives de l'azote sont formées par la réduction progressive de l'oxygène (cillard, 2011). Les espèces réactives de l'azote proviennent de la réaction des ERO avec le monoxyde d'azote $\text{NO}\bullet$. Ces réactions sont catalysées par la NO synthase dont il existe 3 types dont neuronale, endothéliale et inducible (Desmier, 2016).

5-3-Effets bénéfiques des ERO

Les espèces réactives de l'oxygène sont souvent présentées comme les « troubles fête » et les responsables de nombreux processus délétères. Cependant, ces ERO sont des intermédiaires nécessaires dans les fonctionnements cellulaires, notamment dans les réactions enzymatiques. La production de radicaux est indispensable dans la destruction des agents pathogènes, ils participent aussi à l'activation de gènes impliqués dans la réponse immunitaire. Par ailleurs, dans le muscle, tissu le plus répandu dans le corps humain, la génération de radicaux libres intervient dans le contrôle de sa tonicité.

De plus, les ERO participent à de nombreux processus cellulaires, que ce soit la prolifération cellulaire, la différenciation ou bien l'apoptose. Par exemple, les ERO relargués par les cellules phagocytaires (macrophages) lors de l'inflammation contribuent à lutter contre les bactéries. De plus, l'augmentation des ERO peuvent induire l'expression de certains gènes relatifs aux activités antioxydantes. Une réponse antioxydante à une légère augmentation d'ERO est souvent suffisante pour rétablir l'homéostasie redox (Rondeau, 2009).

5-4-Conséquence de stress oxydatif

Parmi ces conséquences on distingue (figure 8) ;

5-4-1-Oxydation de l'ADN (acide désoxyribonucléique)

L'ADN (acide désoxyribonucléique) c'est la mémoire de toute la composition biochimique des êtres vivants, il s'agit d'une molécule très sensible à l'attaque par les radicaux de l'oxygène (Bellon, 2003). La production excessive des radicaux libres peut endommager un certain nombre de molécules biologiques, en particulier l'ADN, qui est très sensible à l'attaque des espèces réactives de l'oxygène. Celles-ci peuvent induire des modifications chimiques qui ont potentiellement des conséquences dommageables pour la cellule. Différents types de dommages oxydatifs de l'ADN sont connus à ce jour : les bases oxydées, les sites abasiques, -les pontages intra-brin et inter-brins, les cassures simple ou double brins, les pontages ADN-protéines (Figure 7) (Silerme, 2014).

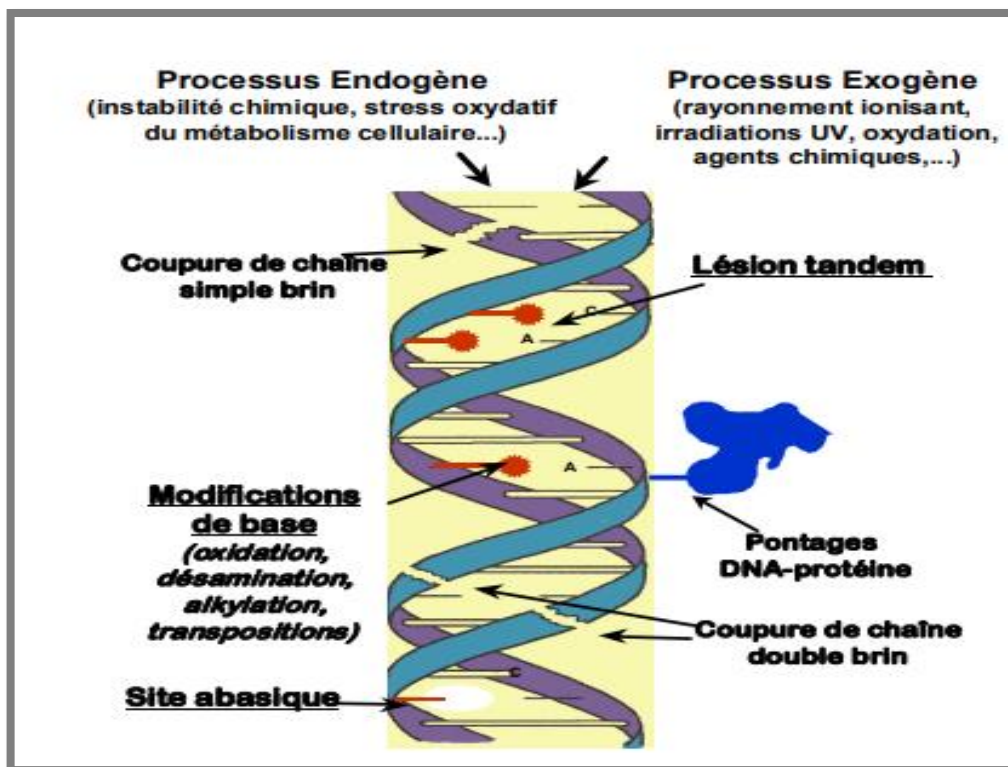


Figure 7: Principales classes de dommages de l'ADN (Bellon, 2003).

5-4-2-Oxydation des protéines

Les résultats les plus fréquents de modification oxydative des protéines sont une diminution de l'activité enzymatique, une stabilité plus faible face à la chaleur, une hydrophobicité augmentée et une susceptibilité plus forte à la dégradation protéolytique. De plus, il a été montré que les maladies neurodégénératives sont accompagnées par le phénomène d'oxydation des protéines (Sjoberg, 2013).

5-4-3-Oxydation des lipides

La peroxydation lipidique provoque une augmentation croissante de la perméabilité des membranes cellulaires induisant une altération irréversible des propriétés fonctionnelles de la cellule, pouvant aller jusqu'à la lyse complète (Boughelout et Amara, 2015).

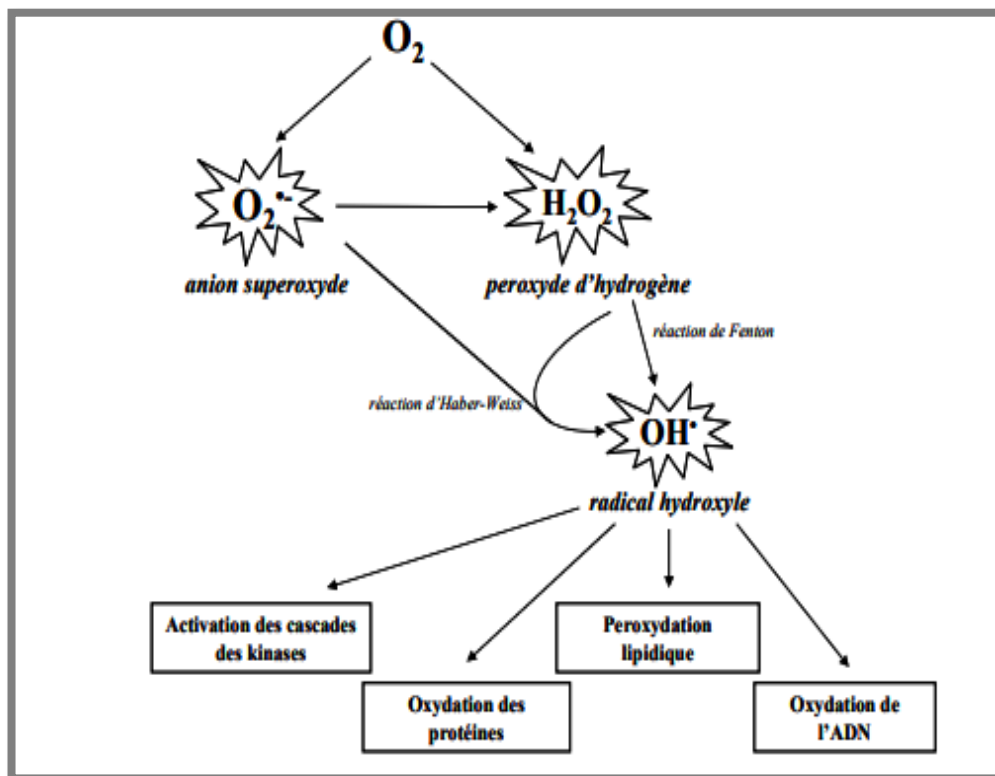


Figure 8: Eléments principaux réactifs de l'oxygène (Garait, 2006).

5-5- Le processus de la mort apoptique résulte de stress oxydatif

Les dommages importants causés à l'ADN, les lipides et les protéines par les radicaux libres entraînent l'initiation du processus d'apoptose. C'est un processus de mort cellulaire programmée enclenchée par la cellule lorsqu'elle a perdu son intégrité de structure ou de fonction (Bureau, 2006).

Ce phénomène est caractérisé par un rétrécissement de la cellule, une condensation de l'ADN et une altération des membranes mitochondriales qui mènent à la formation de petits corps apoptotiques phagocytés par les macrophages environnants. Habituellement, le processus d'apoptose transige par la mitochondrie. En réponse à un stimulus apoptotique, le potentiel transmembranaire mitochondrial est modifié et la mitochondrie devient plus perméable à certains ions. À ce moment, il peut y avoir un relâchement de cytochrome C et ce dernier peut lier la pro-caspase-9, la cliver et former la caspase-9 activée. Cette dernière peut alors activer les pro-caspases 3, 6, 7, 8. La caspase-3 est une protéase qui peut avoir comme substrat des protéines nucléaires et du cytosquelette, ce qui mène à la condensation de la cellule. De plus, la caspase-3 peut cliver l'inhibiteur de DNase activé par les caspases (ICAD). Ainsi, il ya formation de CAD (DNase activé par les caspases), une DNase très efficace dans la fragmentation de l'ADN (Habila et Laziz, 2015).

6- Antioxydants

6-1- Définition d'un antioxydant (système de défense)

Un antioxydant est une espèce chimique plus ou moins complexe diminuant le stress oxydant au sein de l'organisme. Il peut donc prévenir la synthèse de radicaux libres ou désactiver directement les ERO. Les antioxydants peuvent être classés selon leurs modes d'actions : systèmes enzymatiques, inhibiteurs d'enzymes oxydantes, chélateurs de métaux et Piégeurs de radicaux libres. L'organisme possède des systèmes endogènes dédiés à cette action protectrice. Cependant, cette ligne de défense est facilement saturée. De nombreux antioxydants exogènes sont également présents dans l'alimentation apportant un soutien significatif dans la lutte antioxydant (Desmier, 2016).

6-2-Types des antioxydants

Les antioxydants sont deux types; antioxydants non enzymatiques et des antioxydants de nature enzymatique ;

Tableau 1: Types des antioxydants (Khaled et Kenana, 2022).

Antioxydants endogènes		Antioxydants exogènes (non enzymatique)	
Enzymatique	Non enzymatique	Lipophile	Hydrophile
superoxyde dismutase (SOD) Catalase glutathion peroxydase	glutathion(GSH) acide urique coenzyme Q10 bilirubine mélanine hormones sexuelles	Vitamine A Vitamine E Caroténoïde	Vitamine C Polyphénols Oligoéléments

6-2-1- Antioxydants endogènes

a- Antioxydants enzymatiques

➤ Catalase

Les catalases sont présentes dans un grand nombre de tissus mais sont particulièrement abondantes dans le foie et les globules rouges. Parmi les enzymes connues, c'est une des plus efficaces. Les catalases permettent de transformer le peroxyde d'hydrogène en oxygène moléculaire et en eau. C'est une enzyme tétramérique, chaque sous unité comporte un groupement ferriprotoporphyrine dans son site actif avec un atome de fer à l'état Fe^{3+} et une molécule de NADPH. La fixation du NADPH par la catalase lui confère une protection contre l'attaque de H_2O_2 . (Figure 9) (Bencheikh et Farraj, 2020).



Figure 9: Structure tridimensionnelle de la catalase (Boufenghour et Kamah, 2020).

➤ **Superoxyde dismutases (SOD)**

Ce sont des métallo-enzymes à manganèse ou à cuivre et zinc présentes dans la mitochondrie. L'enzyme catalyse la dismutation de l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène qui pourra être pris en charge par des enzymes à activité peroxydase (Benourad, 2018).

➤ **Glutathion peroxydase (GPx)**

Le glutathion peroxydase est une enzyme formée de quatre sous-unités contenant un atome de sélénium incorporé dans une molécule de séléncystéine. Cette enzyme joue un rôle central dans le mécanisme d'élimination du H_2O_2 (figure 10). Elle nécessite la présence de glutathion réduit comme donneur d'électron. Le glutathion-disulfure (GSSG) produit est à nouveau réduit par le glutathion réductase (GR) qui utilise le NADPH comme donneur d'électron (Dib et Rachid, 2014).

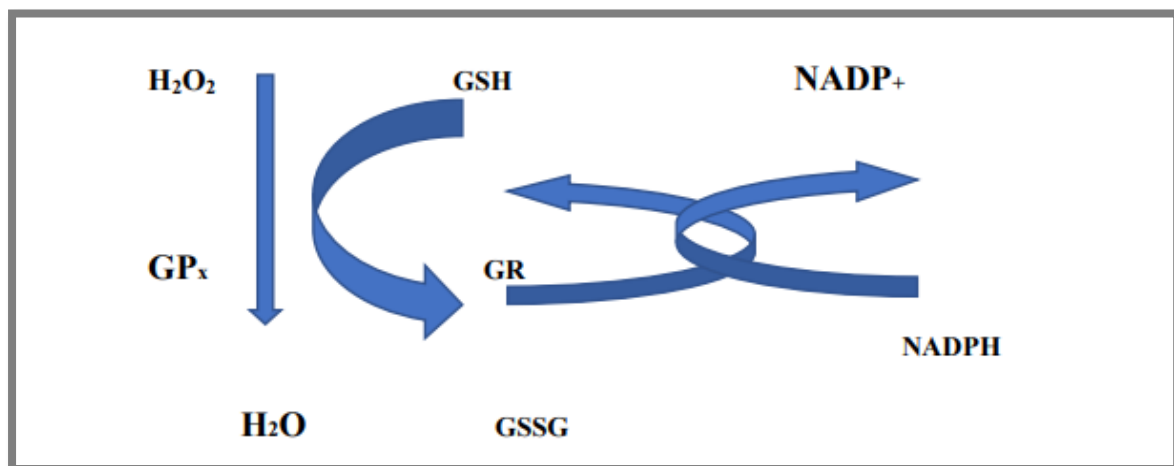


Figure 10: Elimination peroxyde d'hydrogène par des réactions enzymatiques (Benourad, 2018).

b- Les antioxydants non enzymatiques

Ils existent de nombreux réducteurs endogènes participant à la protection de l'organisme contre les DROs, les plus importants étant le glutathion, la bilirubine, l'acide urique, le coenzyme Q, les oestrogènes, la mélanine, la mélatonine et l'acide lipoiique (Benmchaia, 2019).

Tableau 2: Les antioxydants endogènes non enzymatique et leurs rôles (Layoufi et manseur, 2021).

Les antioxydants endogènes non enzymatiques	Rôle
Glutathion	régulation de l'apoptose et de l'immunité, des mécanismes de détoxification, ainsi que la modulation de la prolifération cellulaire.
Acide urique	Il joue un rôle d'un chélateur des ions métalliques qui sont impliqué dans la génération prooxydante, il inhibe aussi les réactions d'oxydation en chaine lipidique.
Coenzyme Q10	Protection des membranes contre la lipoperoxydation .il assure également un recyclage de la vitamine E, par réduction de la forme oxydée ce qui amplifie son rôle protecteur contre les ERO.
Bilirubine	Elle est capable de piéger des radicaux et protéger l'albumine et les acides gras liés à l'albumine des attaques radicalaires.
Mélanine	Protection de la peau contre les rayonnements ultra violets et piège les radicaux libre, elle jouerait également un rôle antioxydant dans subsantianigra (zone du cerveau attente de maladie de l'Alzheimer) et dans la rétine.
Mélatonine	Réguler les rythmes circadiens. Elle est aussi capable de piéger plusieurs espèces radicalaires, mais sa capacité à rompre les chaînes de peroxydation lipidique est limitée.
Hormones sexuelles	Inhiber la peroxydation lipidique.

6-2-2-Les antioxydants Exogène (non enzymatique)

Contrairement aux antioxydants endogènes, la plupart de ces composants ne sont pas synthétisés par l'organisme et doivent être apportés par l'alimentation (Rabihi et Bchiri, 2016).

a- Lipophile**➤ Vitamine A**

La vitamine A est une vitamine liposoluble que l'on retrouve en grande quantité dans l'organisme surtout au niveau du foie, son lieu de stockage principal. On distingue deux groupes, à savoir les rétinoïdes (rétinol, trétinoïne...) et les provitamines A (principalement les α - et β - carotènes) (Desmeir, 2019).

➤ Vitamine E

La vitamine E, terme générique pour un ensemble de 08molécules organiques, 04tocophèrols et 04tocotrièrols, est un antioxydant liposoluble. L' α -tocophérol est sa forme la plus active et γ -tocophérol sa forme la plus abondante. La vitamine E s'incorpore facilement aux membranes cellulaires grâce à son caractère lipophile et les protège contre la peroxydation lipidique en neutralisant les radicaux libres (Matou, 2019).

➤ Caroténoïdes

Les caroténoïdes sont des pigments colorés dont la couleur varie du jaune au rouge. Ils sont naturellement synthétisés par des plantes, ces antioxydants capables de protéger les cellules vivantes contre des attaques des radicaux libres et des dommages oxydatifs par une action anti-mutagène, anti-clastogène et anti-carcinogène (Phan, 2014).

b- Hydrophile**➤ Vitamine C**

Est un antioxydant hydrosoluble, on le trouve dans les produits d'origine végétale (les fruits et les légumes) et dans les produits d'origine animale (la viande, les œufs). La vitamine C est un acide ascorbique qui assure la protection des milieux intra- et extra-cellulaires. Il permet la dégradation des radicaux libres et il est capable de piéger les ERO, tels que le radical hydroxyle, l'anion superoxyde et les espèces réactives dérivées de l'azote (ERN), et de façon indirecte, il agit également en tant qu'antioxydant en régénérant d'autres antioxydants tels que le glutathion et la vitamine E (Layoufi et Manseur, 2021).

➤ Polyphénols

Les Polyphénols sont des micronutriments abondants dans les aliments (légumes, fruits) et certaines boissons (vins, jus de fruits), mais ils sont peu abondants dans les huiles (Argan, Olive). Les polyphénols présentent une activité neuroprotectrice en particulier dans les maladies liées à l'âge associées ou non à des dysfonctionnements mitochondriaux, du stress oxydant et de l'inflammation pouvant aboutir à la mort cellulaire, comme ils présentent des propriétés anti-tumorales et anti-oxydantes (Namsi, 2019).

➤ Oligo-éléments

Se définissent comme une classe des nutriments nécessaires, en quantité très faible, à la vie d'un individu. En effet, ils n'agissent pas directement contre les ERO, mais ils sont nécessaires aux antioxydants enzymatiques. Un apport excessif en oligo-éléments peut entraîner de sérieux dysfonctionnement (Tableau 3) (Desmeir, 2016).

Tableau 3: Oligo-éléments (Khaled et Kenana, 2022).

Oligoéléments	Source alimentaire	Rôle
Sélénium	Le porc, le bœuf et les poissons	-Détoxification des métaux lourds
Cuivre	Le foie, les huitres et chocolat noir	-Initiation des réactions produisant des ERO par ses propriétés de métal de transition -Facilite pour SOD de passer de l'état réduit à l'état oxydé -Protecteurs
Zinc	Les huitres, le foie de veau et la viande de bœuf	-Protéger le groupement thiol des protéines -Lutter contre la formation des ERO induite par le fer

7- Stress oxydatif et pathologie humaine

Le stress oxydant est impliqué dans de très nombreuses maladies comme facteur déclencheur ou associé à des complications de l'évolution. La plupart des maladies induites par le stress oxydant apparaissent avec l'âge car le vieillissement diminue les défenses antioxydantes et augmente la production mitochondriale des radicaux (le diabète, la maladie d'Alzheimer, les rhumatismes et les maladies cardiovasculaires...etc). Les causes essentielles de ce stress oxydant sont soit d'origine nutritionnelle dans les cas de carence en vitamines et oligo-éléments, ou inversement de surcharge en facteurs prooxydants (fer, acides gras), soit d'origine accidentelle (inflammation, exposition à des xénobiotiques prooxydants...etc), soit d'origine génétique. Le plus souvent, l'association de ces différents facteurs aboutira au mécanisme pathogène. (Figure 11) (Favier, 2003).

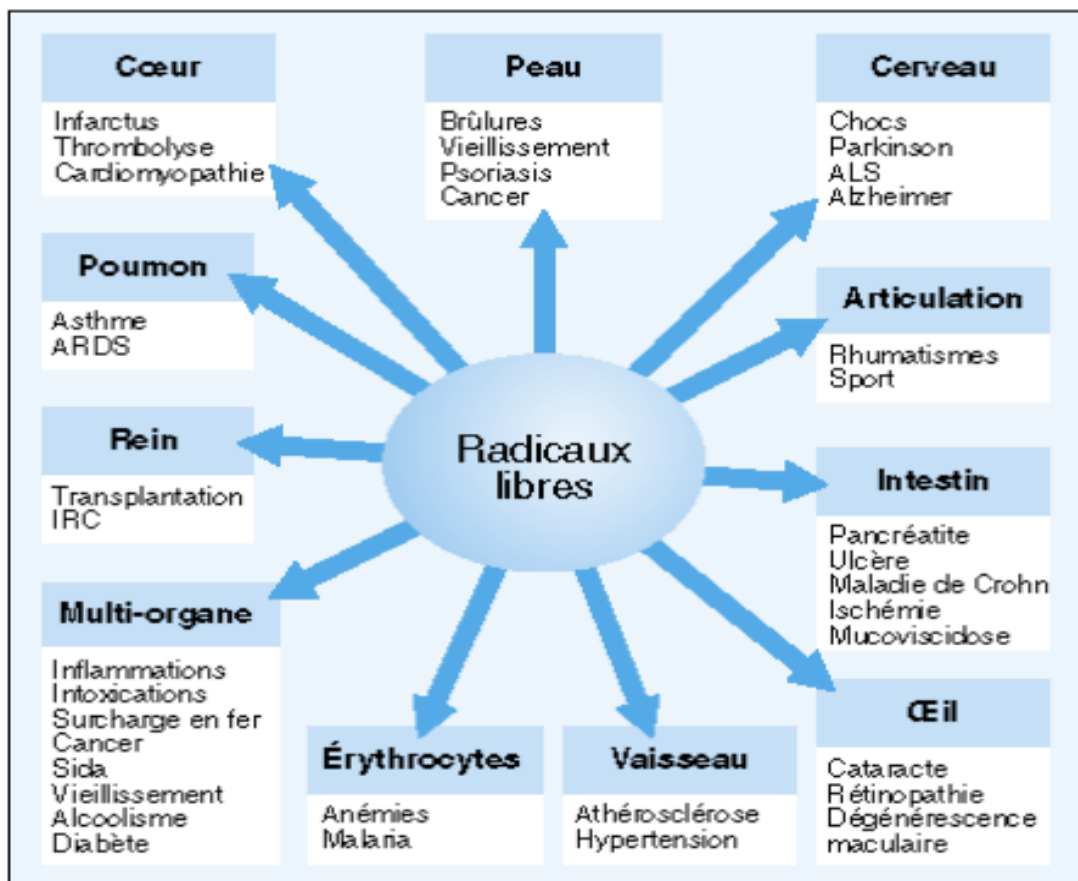


Figure 11: Pathologies associées aux stress oxydatif (Seffani et Belmahi, 2022).

Chapitre II
Les maladies
neurodégénératives

1- Rappel sur le système nerveux

Interagir en adéquation avec le monde qui nous entoure, respirer, se déplacer, sont autant de fonctions régies par le système nerveux. Présent dans toutes les régions du corps, le système nerveux représente un des plus importants moyens de communication de l'organisme. En effet de part sa précision et sa rapidité, il offre à celui-ci de grandes potentialités de réponses et d'adaptation. Il est spécialisé dans la conduction, la transmission et le traitement des informations de nature électrique qui circulent sur les cellules nerveuses à savoir les neurones (Baudin, 2021).

Le système nerveux contient des composantes centrales et périphériques. Le système nerveux central comprend le cerveau et la moelle épinière, tandis que le système nerveux périphérique contient les nerfs sensoriels et moteurs qui transmettent l'information vers et à partir de la périphérie jusqu'au système nerveux centrale. (figure12) (Gaudet, 2013).

Le système nerveux autonome (SNA) contrôle les fonctions involontaires qu'exercent les fibres musculaires lisses, les fibres musculaires cardiaques. Le système autonome est divisé en trois parties: le système nerveux sympathique, le système nerveux parasympathique et système nerveux entérique. Le système nerveux sympathique a pour rôle de préparer l'organisme à des situations de combat ou de fuite. De manière générale, le système nerveux parasympathique est opposé au rôle métabolique du système sympathique (Houle, 2012). Ce système maintient l'homéostasie en adaptant le corps aux variations des milieux externe et interne, à l'aide de l'hypothalamus (la régulation du milieu interne de l'organisme) et du bulbe rachidien (Brahim, 2017).

Le système nerveux somatique responsable des actions volontaires et ses neurones sensoriels transmettent à l'intérieur l'information reçue par les récepteurs. Ses neurones moteurs transmettent de l'information aux muscles squelettiques (Brahim, 2017). Plus de 600 troubles touchant le système nerveux sont regroupés sous le nom des maladies neurodégénératives. Elles peuvent être d'origine génétique ou héréditaire ou parfois sporadique caractérisés par une détérioration des neurones. Ces troubles souvent associés à une atrophie des systèmes nerveux centrale et des systèmes nerveux périphériques, perturbent la transmission des informations sensorielles et le contrôle des mouvements (Paquet et Garand, 2012).

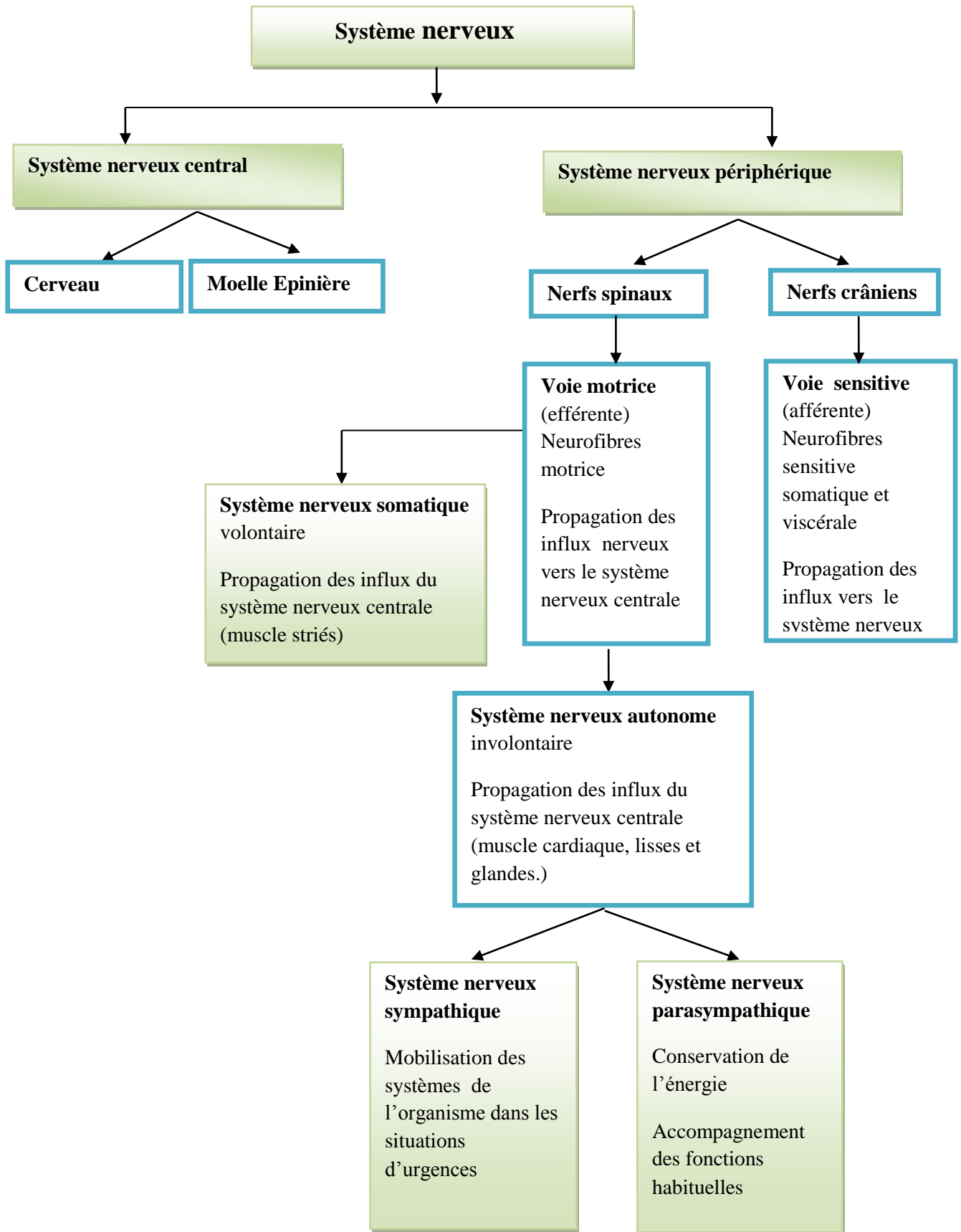


Figure 12 : Schéma de l'organisation du système nerveux. (Zayed et al., 2003)

1-1- Cerveau

Le cerveau humain constitue sans doute l'organe le plus complexe de l'organisme, tant d'un point de vue anatomique que fonctionnel.

Avec la moelle épinière, le cerveau est l'un des composants du système nerveux central. Il baigne dans le liquide céphalorachidien (LCR), maintenu par les méninges et englobé par le crâne qui le protège de l'extérieur. Il se compose de deux hémisphères, l'hémisphère gauche et l'hémisphère droit. Chaque hémisphère peut être divisé en quatre lobes (figure 13) (Medani, 2016). Il est composé de deux parties : la matière blanche (les axones myélinisés et les cellules gliales) et la matière grise (Brahim, 2017).

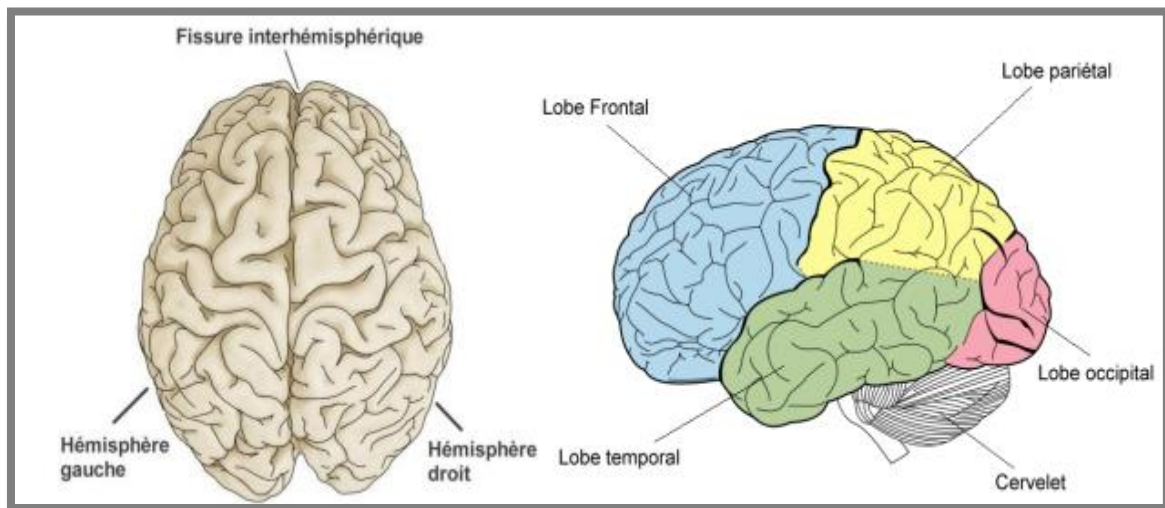


Figure 13 : Représentation externe de cerveau humaine (Medani, 2016).

1-2- Neurones

Appelé également cellule nerveuse est l'élément principal du système nerveux central. Ces cellules sont constituées d'un corps cellulaire, d'un centre trophique et d'extensions (les dendrites et l'axone) qui garantissent la configuration d'imputions nerveuses à travers les synapses qui sont les points de contact entre les neurones (figure 14) (Hababcha et Bahri, 2021). Ce sont des cellules excitables, hautement spécialisées, qui reçoivent, traitent et transmettent les influx nerveux (Chalfouh, 2020).

Ces neurones sont localisés dans la substance grise du système nerveux central et dans les ganglions nerveux du système nerveux périphérique, ainsi il existe trois type des neurones ;

- Les neurones sensoriels transportent les informations des tissus et des organes vers le système nerveux central,
- Les motoneurones transportent les signaux du système nerveux central vers les cellules effectrices,
- Les interneurones relient les neurones au sein du système nerveux central (Alegsa, 2021).

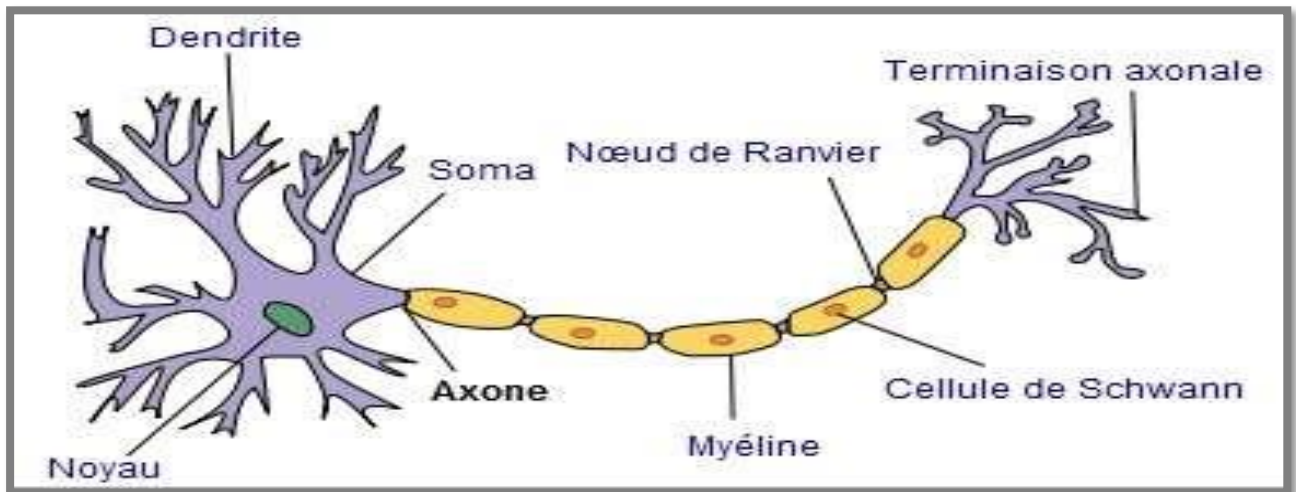


Figure 14 : Structure d'un neurone (Alegsa, 2021).

1-3- Neurotransmetteurs

Les neurotransmetteurs sont des substances chimiques qui assurent la transmission des messages d'un neurone à l'autre. La production de cette molécule agit sur plusieurs organes, parmi les principaux neurotransmetteurs, nous pouvons citer l'acétylcholine (ACh), la dopamine (DA), l'acide g-aminobutyrique (GABA) (Nessaib et Fares, 2022).

2- Maladies neurodégénératives

Les maladies neurodégénératives (MND) sont caractérisées par une neurodégénérescence, étymologiquement, ce mot est composé du préfixe « neuro- » qui désigne les cellules nerveuses, les neurones, et de radical, « dégénérescence » qui renvoie au processus biologique de perte progressive de structures ou de fonctions, dans le cas d'un organe ou d'un tissu (Burg, 2017).

Les maladies neurodégénératives se trouvent au cœur des enjeux de santé publique. Ces maladies certes très diverses sont pourtant très répandues parmi les personnes âgées. Cette maladie est une affection qui touche le cerveau et le système nerveux, et qui évolue progressivement. Ainsi, est une condition pathologique affectant les neurones en les condamnant

à une mort certaine. En pratique, ce terme recouvre un ensemble hétérogène d'affections de diverses populations de neurones du système nerveux incluant le cerveau et la moelle épinière. Plusieurs maladies apparentes entrent dans le lot des maladies neurodégénératives les plus ubiquitaires sont : la maladie de parkinson, la maladie d'Alzheimer, la maladie de sclérose latérale amyotrophique (Nessaib et Fares, 2022).

L'étiologie de ces maladies n'est pas encore établie mais plusieurs altérations y sont décrites comme le dysfonctionnement mitochondrial, l'augmentation des dommages oxydatifs, un défaut au niveau du système ubiquitaire protéasome, l'agrégation de protéines anormales, les changements du métabolisme du fer et des signes d'excitotoxicité et d'inflammation. La production de radicaux libres peut contribuer à l'initiation des mécanismes de neurodégénérescence, De plus, les espèces réactives de l'azote (ERN), peuvent également entraîner la mort neuronale. Ainsi, l'excès d'ERO et d'ERN provoque des altérations mitochondriales, conduit à une augmentation de la concentration de Ca^{2+} intracellulaire, et inhibe l'activité du protéasome qui assure normalement l'élimination des protéines oxydées et mal conformées. L'inhibition du protéasome entraîne à son tour une accumulation des protéines altérées et accroit le stress (Alsharif, 2018).

3- Maladie de l'Alzheimer

3-1- Historique

«Alois Alzheimer» est l'homme qui a donné son nom et qui a révélé la maladie de la mémoire. Diplômé en 1888 «par la Commission des examens de médecine de Würzburg» (Allemagne), Alois Alzheimer n'est pas un simple médecin, il aime le contact humain et tient à effectuer des entretiens avec les malades. C'est grâce à ces entretiens qu'il se posera des questions sur «les fondements biologiques des maladies dites mentales. Le cas d'une patiente nommée «Auguste Deter » déterminera ses recherches et sa carrière (Florine, 2016).

En 1901, le docteur Alzheimer suit le cas de sa patiente âgée de 51ans, après différente observation et conservation avec la malade, il avait remarqué des symptômes comme des troubles de la mémoire, trouble de compréhension, des désorientations et des hallucinations qui caractérise cette pathologie, elle présente ainsi des facultés cognitives et une inaptitude psychosociale (Folliot, 2021).

En 1906, August est décédée, Alzheimer a effectué une autopsie afin d'examiner son cerveau et il a retrouvé deux anomalies : la première est la dégénérescence de neurofibrille, la

deuxième est le dépôt anormal d'une protéine à l'extérieur des neurones (figure 15) (plaque sénile) (Folliot, 2021).

Emil Kraepelin a introduit la notion de démence précoce et donne en 1910, le nom de son élève Alzheimer à la démence présénile dégénérative. Ainsi, en 1912, dans son traité de psychiatrie, Kraepelin a individualisé la « maladie d'Alzheimer » comme une démence du sujet jeune, rare et dégénérative, réservant le terme de « démence sénile » aux démences vasculaires du sujet âgé (Laouar et *al.*, 2021).



Figure 15 : Première description de dégénérescence neurofibrilles des plaques amyloïde par Alois Alzheimer (Amalou, 2018).

3-2-Définition de la maladie de l'Alzheimer (MA)

Dans le monde, plus de 55 millions de personnes sont atteintes de démence dont la maladie de l'Alzheimer touche 60% dans les pays à revenu faibles, estimons 10 million de nouveau cas chaque année. En Algérie, près de 100000 de personnes âgées généralement de plus 65ans sont atteintes de cette maladie (OMS, 2023).

La maladie d'Alzheimer (MA) est une pathologie neurodégénératives caractérisée par une détérioration progressive et inexorable des fonctions cognitives (Anne et Carret, 2014). Elle peut être définie comme une affection chronique et dégénérative de cerveau, entraînant une perte neuronale, des altérations dans le système neurotransmetteurs et la formation de plaque sénile dans certaines région de cerveau (figure 16). Elle commence lentement, habituellement après 60ans due au vieillissement. Cependant il existe des formes précoces débutant vers 45ans, qui ne font pas partie de processus de vieillissement normal. Les personnes atteintes de cette maladie présente une perte progressive de leurs capacités à accomplir les tâches de la vie quotidienne (Paquet, 2012).

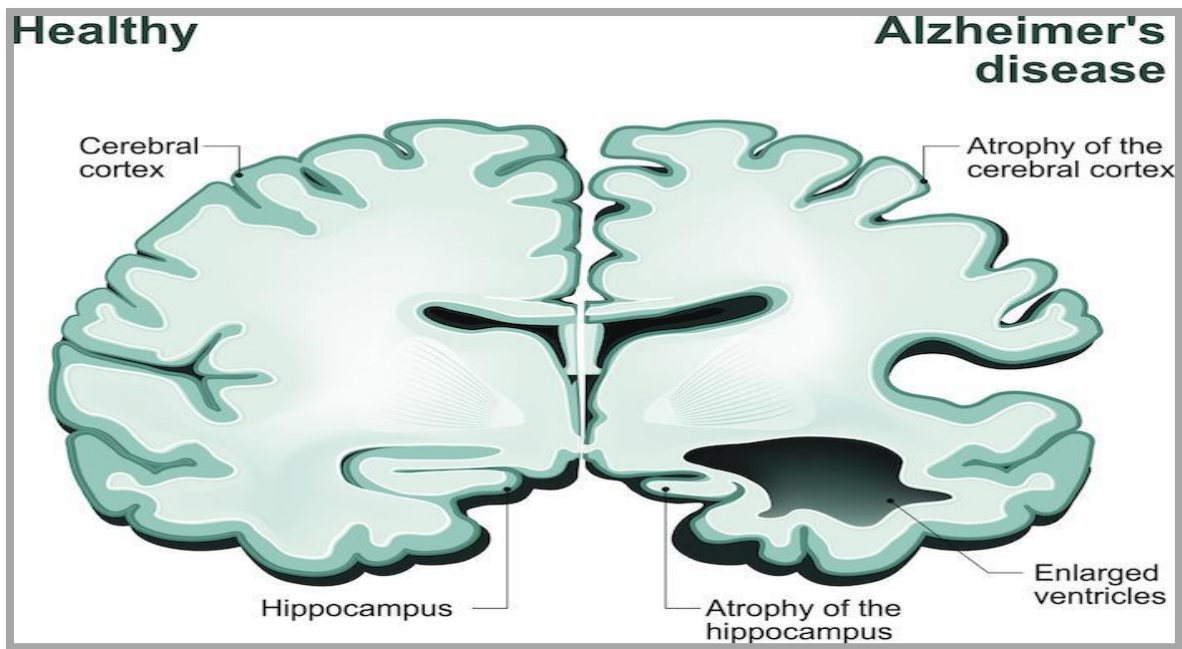


Figure 16 : Comparaison entre cerveau sain et cerveau atteint d'alzheimer (Debry, 2018).

3-3- Formes de la maladie de l'Alzheimer

Nous pouvons distinguer deux formes de la maladie de l'Alzheimer

3-3-1-Formes familiales de la MA

Les formes familiales de la MA (FAD=Familial Alzheimer's Disease) se caractérisent par le fait qu'elles sont héréditaires et que les symptômes apparaissent de façon prématurée chez le sujet jeune, entre 30 et 50 ans. Des études génétiques ont montrés que les mutations responsables de ces FAD apparaissent sur trois gènes particuliers : APP, PS1 et PS2. Les mutations sur le gène PS2 sont plus répandues que celles sur les gènes de l'APP et PS1. Les FAD ne représentent qu'entre 1 et 5% des MA mais sont encore aujourd'hui une des seules sources d'études possibles pour comprendre les 95 à 99% des cas restants (Audrain, 2016).

3-3-2-Formes sporadique de MA

Les formes sporadiques de la maladie d'Alzheimer sont les plus fréquentes (95 %), les symptômes débutent pour la majorité des patients après l'âge de 65 ans. Leur origine est plurifactorielle et encore imparfaitement connue. La recherche épidémiologique a permis de déterminer des facteurs de risque et des facteurs de protection et cherche à mettre en évidence des facteurs modifiables, qui interviendraient notamment durant la période des 40-50 ans (Anne et carret, 2014).

3-4-Symptômes de maladie de l'Alzheimer

3-4-1-Trouble de la mémoire (Trouble mnésique)

Les défaillances de la mémoire comptent parmi les premiers signes de la maladie d'Alzheimer et la plupart des autres démences, ces défaillances se manifestent d'abord par des petites perturbations de la vie quotidienne (Idir et Ouyougoute, 2016).

3-4-2- Troubles du geste (Apraxie)

Les apraxies, ou incapacité à effectuer des mouvements volontaires, ne figurent pas parmi les troubles les plus précoces dans l'évolution de la maladie. Ces troubles, lorsqu'ils surviennent, entraînent néanmoins d'importantes répercussions dans les activités de la vie quotidienne telles que s'alimenter, se déplacer, se laver ou s'habiller. Ces troubles se manifestent par des difficultés lors de la manipulation d'objets – apraxie idéatoire – de l'exécution de geste sur demande sans objet – apraxie idéomotrice (Millet, 2009).

3-4-3- Troubles du langage et de la compréhension (aphasie)

L'aphasie, conséquence d'une lésion neurologique, est une difficulté à parler, comprendre, lire ou écrire (Anglade, 2020). Les atteintes langagières chez les patients sont associées à une diminution de la fréquence des activités sociales et une diminution du plaisir de ces activités. Elles peuvent ainsi mener à un retrait social, ce qui pourrait mener à une détérioration plus importante du langage (Montembeault, 2018).

3-4-4- Troubles de la reconnaissance (agnosie)

C'est l'incapacité d'identifier certains objets de formes ou le cerveau n'arrive pas à traiter l'information visuelle, auditive, olfactive, ...etc. Autrement dit, le malade perçoit les contours d'un objet/visage, mais ne peut pas lui donner une signification (Idir et Ouyougoute, 2016).

3-4-5- Désorientation dans l'espace et le temps

La désorientation spatio-temporelle correspond à l'incapacité partielle ou totale à se repérer dans l'espace et le temps et confond les espaces et les différents temps qui ont marqué sa vie (Arnaud, 2019).

3-4-6- Errances

Ce phénomène se traduit par une déambulation ou une locomotion répétitive et aléatoire, sans but apparent ou rationnel pour l'observateur. Au cours de ce déplacement, la personne ne semble pas se préoccuper de ses besoins physiques ou de sa sécurité. La déambulation est fréquemment incongrue, comme si les règles, les limites ou les obstacles n'existaient pas (Rey, 2015).

3-4-7- Troubles de l'abstraction

Pour réaliser une activité complexe, toute personne doit être capable d'abstraction, c'est-à-dire d'imaginer l'action sans la réaliser. Cela lui permet de planifier correctement, d'identifier les différentes étapes, d'optimiser leur déroulement. L'individu atteint de démence a très vite des difficultés à ce niveau (Lücker et *al.*, 2003).

3-4-8- Objets égarés

La perte des objets est communément rapportée parmi les premiers signes de la maladie d'Alzheimer elle est observée chez 74 % des patients présentant une démence légère à modérée (Fortin et Martin, 2015).

3-4-9- Changement d'humeur (labilité émotionnelle) ou de comportement

Un malade peut changer brutalement d'humeur, passant du calme aux pleurs ou à la colère, sans raison apparente, dans des circonstances qui d'ordinaire ne provoqueraient pas une réaction pareille. Ces émotions extrêmes sont causées par la maladie, elles ne constituent pas une réaction à ce qui vient de se produire (Lücker et *al.*, 2003).

3-4-10- Changement de personnalité et manque d'enthousiasme

Le changement de personnalité les plus prononcés s'opèrent aux âges les plus avancés avec une perte de créativité, de curiosité, d'engagement intellectuel et d'intérêt pour l'esthétique. Plusieurs chercheurs considèrent que les patients d'Alzheimer conservent la plupart de leurs traits de personnalité antérieurs avec des changements de personnalité qui apparaissent avec l'évolution de la maladie, deux traits de personnalité qui ressortent beaucoup chez le patient pré-dément sont la générosité dans 80% des cas et l'autoritarisme (fort caractère) dans 60% des cas (Armougom et Dalbin, 2016).

3-4-11-Hallucinations

Les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ont parfois des hallucinations visuelles ou auditives qui sont généralement désagréables (Lücker et *al.*, 2003). Une hallucination est une perception sensorielle qui procure la même sensation immédiate de réalité qu'une perception réelle, mais en l'absence de stimulation externe de l'organe sensoriel intéressé. Il est à noter que la personne peut ou non être consciente du fait qu'elle a une hallucination (Bolduc et *al.*, 2008).

3-4-12-Délires

Les délires font partie des troubles psychotiques et sont fréquemment rencontrés au cours de la maladie d'Alzheimer. Cinq délires types sont particulièrement documentés, à savoir ;

- 1) L'idée d'être volé (exp : le patient ne se souvient plus de l'endroit où se trouve un objet et imagine que celui-ci a été dérobé),
- 2) L'idée que le domicile n'est pas le sien,
- 3) L'idée que l'aidant est un intrus (se produit lorsque l'aidant n'est plus reconnu),
- 4) Le sentiment d'abandonné,
- 5) Le sentiment d'infidélité.

Les idées délirantes se produisent le plus souvent à un stade avancé de la maladie et annonce une détérioration future rapide (Lapre, 2010).

3-4-13-Incontinence urinaire

Il n'est pas exclusivement lié à des causes physiques, mais est consécutive à d'autres problèmes comme les troubles de mémoire, la désorientation, les difficultés de communication, ou à un problème médical associé (Lücker et *al.*, 2003), comme l'incontinence urinaire est définie par toute perte involontaire d'urine par l'urètre (Poisson, 2016).

3-5- Stade de l'Alzheimer

L'évolution de la maladie de l'Alzheimer se fait selon plusieurs stades on distingue (figure 17) ;

3-5-1- Le 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'égarement 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).

3-5-2- Stade léger

Cette phase peut varier de 2 à 4 ans, lorsque les lésions cérébrales ont atteint le seuil symptomatique, les manifestations cliniques de la démence apparaissent, traduisant l'insuffisance des mécanismes compensatoires. Ainsi, les troubles de la mémoire à court terme et de celle épisodique revêtent une plus grande importance (Lapre, 2010).

Durant cette phase, la personne exprime des difficultés à retenir des informations nouvelles, à suivre des conversations, à faire de nouveaux apprentissages. Les troubles de l'attention et de la concentration, les troubles de l'orientation et le manque du mot s'aggravent. Les manifestations comportementales apparaissent également : l'anxiété, le stress, la dépression, le désintérêt, qui résultent notamment de la prise de conscience des déclin (Laouar et *al.*, 2021).

3-5-3- Stade modéré

Cette phase peut durer de 2 à 6 ans (Lapre, 2010). Au cours de cette phase, on note une détérioration plus grande des capacités mentales et physiques de la personne. Les pertes de mémoire s'aggravent et elle en vient à ne plus se souvenir de son histoire personnelle et à ne plus reconnaître sa famille et ses amis. La plus grande confusion et la perte du sens de l'orientation dans l'espace et dans le temps exigeront qu'on l'aide pour de nombreuses tâches quotidiennes comme s'habiller, se laver, aller aux toilettes. Durant cette phase, le malade peut réagir de nombreuses façons par exemple, il pourrait moins participer aux activités ou répéter continuellement les mêmes gestes ou mots (Habacha et Bahri, 2021).

3-5-4- Stade sévère

Cette phase peut durer de 2 à 6 ans pertes (Lapre, 2010). Il est aussi marqué par une détérioration grave de tous les symptômes décrits précédemment (Habacha et Bahri, 2021).

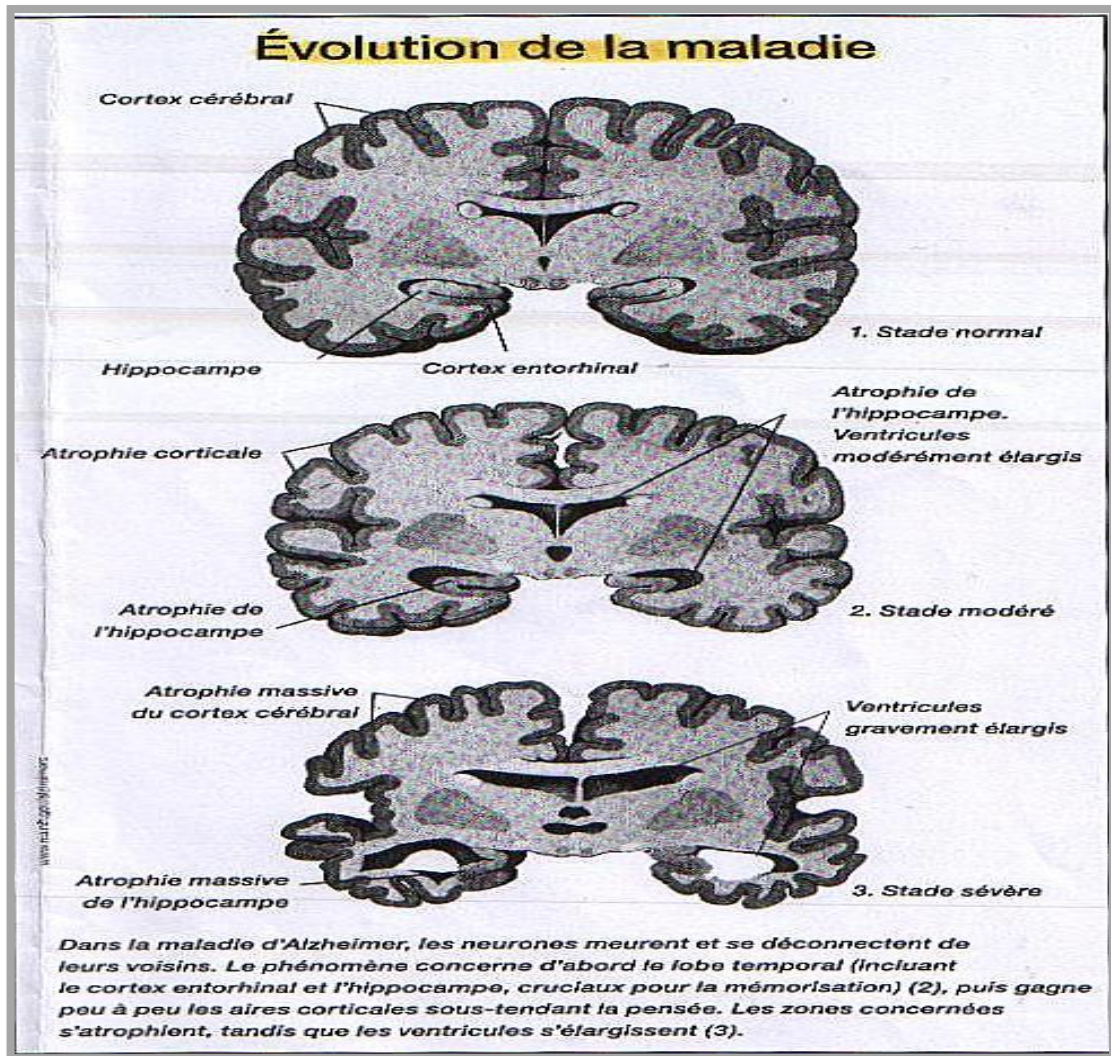


Figure 17 : Stades de l'évolution de la maladie de l'Alzheimer (TPE, 2013).

3-6- Facteurs de risque

✓ L'âge

C'est principal facteur de risque de la démence de type Alzheimer (DTA). La plupart des personnes atteintes sont diagnostiquées après l'âge de 65 ans mais le fait d'avoir une DTA à début précoce (<65 ans) est associé à une évolution plus rapide et une espérance de vie réduite (Julien, 2020).

✓ Sexe

La maladie de l'Alzheimer touche deux fois plus de femmes que d'hommes. Les changements hormonaux qui surviennent à la ménopause, particulièrement la diminution de l'œstrogène a été évoquée pour expliquer le phénomène (Hamla et Djedouani, 2020).

✓ Facteurs de risque génétique

Ces facteurs sont transmis selon un mode autosomique dominant (environ 25% des cas). Néanmoins, on trouve dans d'autres familles une haute fréquence de démence de type Alzheimer sans qu'une transmission génétique soit clairement établie. Ceci suggère l'intervention d'un ou plusieurs gènes responsables « une susceptibilité à des facteurs environnementaux » (Idir et Ouyougoute, 2016).

✓ Antécédents familiaux

Le risque, pour un individu donné, de développer une maladie d'Alzheimer est plus que double de celui de la population générale quand l'un de ses parents au premier degré est atteint. Il augmente encore si plusieurs d'entre eux sont touchés (Idir et Ouyougoute, 2016).

✓ Déséquilibre alimentaire

Comme un régime alimentaire riche en graisses pourrait augmenter les risques de développer la maladie de l'Alzheimer (Marfai, 2013).

✓ Facteurs de risque cardiovasculaires

Certaines facteurs pourraient être rattachés à la maladie d'Alzheimer comme l'hypertension artérielle non traitée, les accidents vasculaires cérébraux, l'hypercholestérolémie, le diabète, le surpoids, l'obésité (Larpe, 2010).

✓ Facteurs environnementaux

Comme le tabac, l'alcool, la pollution, certains médicaments...etc.

✓ Facteurs socio-économiques

Comme le niveau bas d'éducation (Anne et Carret, 2014).

✓ Facteurs psychosociaux

Comme la dépression (Anne et Carret, 2014).

Il est à noter que aucun de ces facteurs n'est la cause de la maladie mais aggrave la cascade d'évènements qui conduit à la dégénérescence puis mort des neurones (figure18) (Mehanni et Ouali, 2017).

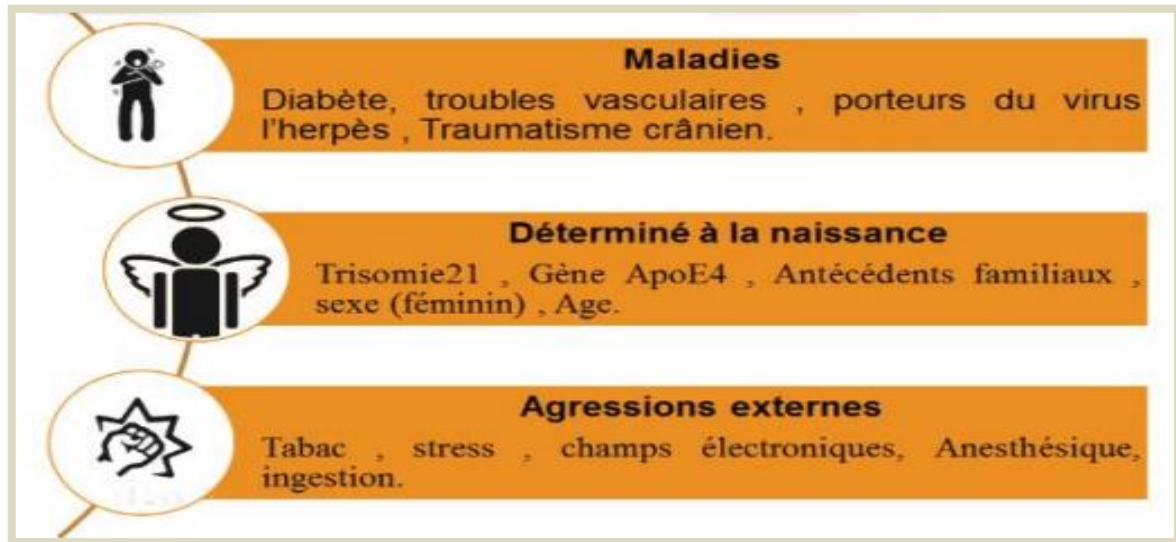


Figure 18: Facteurs qui influencent la maladie d'Alzheimer (Mehanni et Ouali, 2017).

3-8- Mécanisme de la maladie d'Alzheimer

Les causes précises de la maladie ne sont pas encore clairement identifiées, mais les travaux de recherche en cours sur le sujet permettent de mieux connaître les mécanismes biologiques de cette pathologie.

La maladie d'Alzheimer est une pathologie neurodégénérative qui affecte le cortex cérébral. Elle est la conséquence de différents phénomènes physiopathologiques (Lee, 2012). Deux types de lésions cérébrales sont observés en histologie dans la maladie d'Alzheimer :

➤ Plaques amyloïdes

Elles correspondent à l'accumulation extracellulaire anormale du peptide amyloïde- β ($A\beta$). Cette protéine résulte d'un clivage anormal par des bêta-sécrétases et gamma-sécrétases d'une glycoprotéine membranaire, l'Amyloïd Precursor Protein (APP) (figure 19). Cette forme, non pathologique, est prédominante dans la charge amyloïde libre totale retrouvée dans le cerveau. Ces plaques sont des marqueurs typiques de la MA (Saint-Aubert, 2012). L'accumulation de cette protéine β au niveau de la fente synaptique et à l'intérieur des synapses au niveau des terminaisons présynaptiques provoque des augmentations graduelles des lacunes au sein du cerveau, ce qui empêche le transfert d'information aux

niveaux de la synapse, ainsi il infère la communication neuronale aux niveaux des synapses, dans ce cas les synapses diminuent et les neurones meurent (Rolland, 2006).

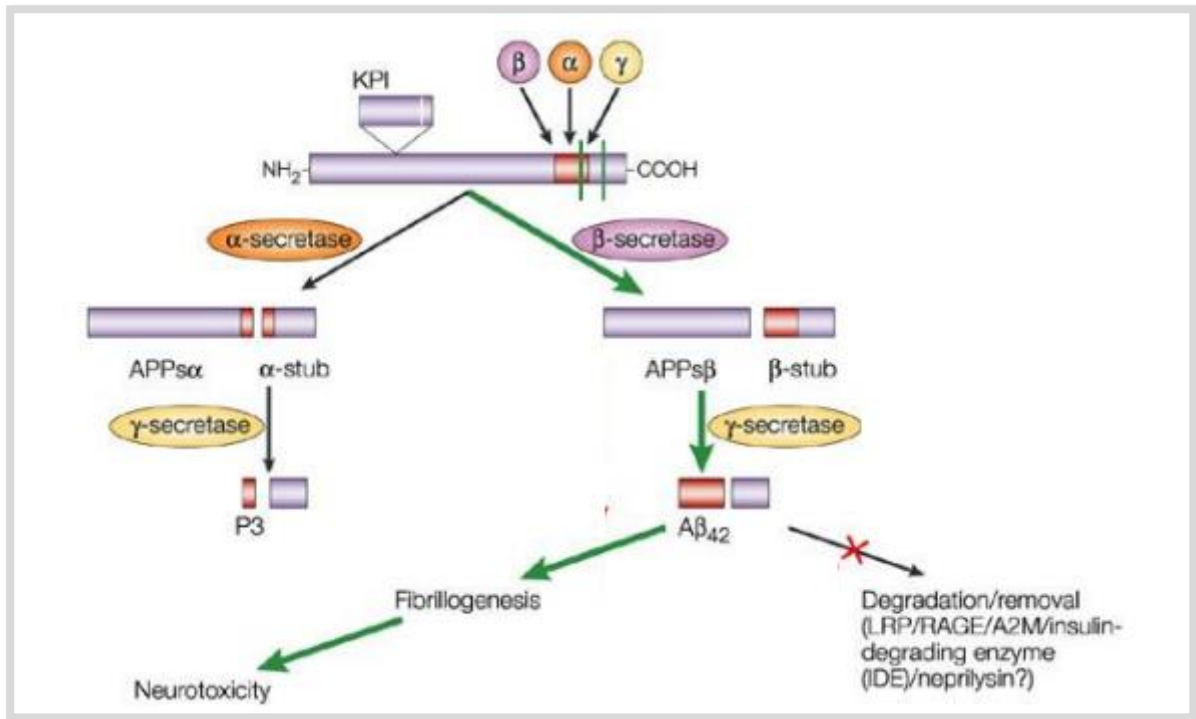


Figure 19 : Schéma représentatif du clivage de la protéine APP par trois sécrétases : α , β , γ (Saint-Aubert, 2012).

➤ Dégénérescences neurofibrillaires

Il s'agit d'enchevêtrements de fibrilles dans le corps cellulaire des neurones, le principal constituant de ces enchevêtrements est la protéine TAU (tubulin-associated-unit) dont le rôle est de stabiliser les microtubules (fibrilles permettant le transport de vésicules). Comme toute protéine elle se dégrade et se renouvelle. Dans la maladie d'Alzheimer, ces protéines TAU ne se détachent pas et s'agrègent, forment des neurofibrilles qui bloquent le fonctionnement du neurone et conduisent progressivement à sa mort (Kahlouche et Ziouane, 2018).

3-9-Diagnostic de la maladie de l'Alzheimer

Les personnes atteintes par cette maladie sont prises en charge par différents types de spécialistes, en fonction des symptômes présentés. Ainsi, les neurologues, les gériatres, les internistes et les psychiatres sont à même de poser le diagnostic de cette affection, de traiter le patient, et de l'orienter vers différentes structures d'aides.

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer se base essentiellement sur un statut neurologique complet, explorant les troubles cognitifs, comportementaux et fonctionnels. Pour compléter ces examens cliniques, diverses investigations para-cliniques sont effectuées comme scanner et IRM (L'imagerie par résonance magnétique), à la recherche d'une atrophie corticale grossière, ainsi qu'un bilan biologique afin d'orienter le diagnostic parmi les différents types de démence. Le diagnostic définitif reste néanmoins l'autopsie, qui révèle les changements morphologiques caractéristiques de la maladie, tels que les dépôts de plaques β -amyloïde ou les amas neurofibrillaires (Julien, 2020).

3-10- Maladie de l'Alzheimer et stress oxydatif

Le stress oxydatif pourrait agir à tous les stades du développement de la maladie (Laouar et *al.*, 2021). Il provoque la peroxydation lipidique, altération de l'ADN Mitochondrial, oxydation de l'APP (amyloïde précurseur protéine), dépôts de plaques Amyloïdes « Séniles », dysfonctionnement et mort des neurones (Boucelha et Djabbar, 2014).

Les ERO peuvent également activer certaines kinases comme les kinases JNK et p38 qui stimulent la phosphorylation des protéines TAU directement ou indirectement. L'activation de JNK et p38 peut aussi stimuler l'enzyme BACE1 responsable du clivage du précurseur de la protéine amyloïde, conduisant à l'accumulation du peptide amyloïde β . Celui-ci, à son tour, peut activer la NADPH oxydase pour produire l'anion superoxyde très neurotoxique (Alsharif, 2018).

3-11- Traitement

La diminution des activités neuronales en relation avec un neurotransmetteur appelé l'acétylcholine a conduit à chercher à bloquer les mécanismes de dégradation de cette molécule et à mettre au point des anti-cholinestérasiques (Girard et Canestri, 2000).

Actuellement, le traitement médicamenteux spécifique de la maladie d'Alzheimer se repose sur trois inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (donépézil, galanthamine et rivastigmine) et plus récemment un antagoniste des récepteurs glutamatergiques (mémantine). Ce sont des

médicaments à visé symptomatique (Ouyougoute et Idir, 2016). Ils agissent sur les conséquences de la maladie et non sur la cause elle-même qui est inconnue dans plus de 99% des cas. Elles vont stabiliser les fonctions cognitives et contrôler les troubles du comportement. En aucun cas ces traitements ne peuvent guérir la maladie (Panier, 2021).

Cependant, il existe des traitements non médicamenteux de la maladie d'Alzheimer qui ont pour but de retarder l'institutionnalisation et viennent compléter le traitement médicamenteux en visant à stimuler les capacités restantes du malade. La stimulation de mémoire permet de développer, à partir des capacités restantes, des stratégies pour pallier les difficultés et maintenir l'autonomie du patient.

Il s'agit de :

- ✓ La stimulation neurocognitive des fonctions intellectuelles,
- ✓ Mémoire des évènements et des faits, exercices de raisonnements, exercices de reconnaissance des objets et des personnes),
- ✓ L'orientation dans la réalité (pense-bête, aide aux souvenirs),
- ✓ La rééducation orthophonique et psychomotrice,
- ✓ La kinésithérapie,
- ✓ le développement des facultés d'adaptation, de l'autonomie et des capacités relationnelles. (ouyougoute et idir, 2016)

3-7- Prévention de la maladie d'Alzheimer

- ✓ Le régime alimentaire méditerranéen (Anne et Carret, 2014).
- ✓ La pratique d'une activité physique régulière (Anne et Carret, 2014).
- ✓ L'entretien d'un riche réseau social et d'activités de loisirs (Anne et Carret, 2014).
- ✓ Le traitement au long cours par anti-inflammatoires non stéroïdiens (traitement pris pendant au moins 2 ans dans l'indication d'une pathologie inflammatoire chronique) (Anne et Carret, 2014).
- ✓ Un niveau d'éducation élevé serait lié à une plus grande résistance à la démence (Larpe, 2010).

4- Maladie de Parkinson

4-1-Historique

L'histoire de la maladie de Parkinson débute en 1817, par la publication d'un ouvrage intitulé "An Essay on the Shaking Palsy" (un essai sur la paralysie agitante) sous la signature de Dr James Parkinson, d'où cette maladie doit son nom à cet auteur, il a identifié six cas dont trois d'entre eux ont été examinés et les trois autres ont été observés dans les rues de Londres (Jankovic, 2008).

Parkinson décrit aussi minutieusement dans son ouvrage les symptômes qu'il avait observés tant chez ses propres malades que chez de simples gens rencontrés dans la rue (les difficultés de l'écriture, de l'alimentation, et de la parole qui finit par devenir incompréhensible) comme mouvement trémulant involontaire, associé à une diminution de la force musculaire, survenant dans les parties du corps au repos et même soutenues, avec une propension à courber le tronc en avant et à passer de la marche au pas de course, les sens et l'intellect restant intacts (Gudrun, 2004).

En 1868, c'est avec les médecins "Armand Trousseau" et "Alfred Vulpianque", que "Jean-Martin Charcot" formalise la triade classique des symptômes de la maladie : la rigidité musculaire, le tremblement de repos, la rareté et la lenteur des mouvements (bradykinésie) (Ben Romdhan, 2019).

En 1877, "Charcot" a critiqué le terme de paralysie qu'il trouvait inapproprié et a proposé l'appellation de « maladie de Parkinson» (Ben Romdhan, 2019).

En 1919, il a été reconnu que les patients atteints de MP perdent des cellules dans la substance noire (Jankovic, 2008). James Parkinson avait l'intuition que la maladie était causée par un dérèglement dans le cerveau, grâce à l'examen minutieux de cerveaux de parkinsoniens décédés (Gudrun, 2004).

Il soupçonnait qu'à l'origine des différents symptômes de la maladie, il n'y avait qu'une seule et unique cause, siégeant dans le système nerveux. Il fut hélas incapable de proposer un traitement susceptible d'aider un tant soit peu les malades (Gudrun, 2004).

Ce n'est qu'après la seconde guerre mondiale que d'autres produits ont été synthétisés dont les effets étaient semblables à ceux de l'atropine, à savoir les anticholinergiques. D'autres

découvertes thérapeutiques ont suivi au cours des années, dont la plus spectaculaire fut certainement la L-dopa, puis les agonistes dopaminergiques, c'est-à-dire de la dopamine (Gudrun, 2004).

En 1957, Carlsson et ses collègues de la Suède, ont identifié la dopamine en tant que neurotransmetteur putatif dans la MP (Benarab et Bernou, 2018).

La découverte par Ehringer et Hornykiewicz en 1960, que les concentrations de la dopamine sont nettement diminuées dans le striatum des patients atteints de MP, ouvrit la voie aux premiers essais de la lévodopa chez des patients de la MP l'année suivante, et attribua la récompense de Carlsson par un prix Nobel de médecine en 2000 (Benarab et Bernou, 2018).

4-2-Définition de la maladie

La maladie de Parkinson (MP) correspond à une atteinte inconnue des neurones dopaminergiques. Cette maladie, est la plus fréquente après la maladie de l'Alzheimer (Charii, 2018). Elle est aussi la 2^{ème} cause d'handicap moteur d'origine neurologique chez les personnes âgées.

MP est considérée comme une interaction entre influences environnementales et génétiques. Le facteur de risque principal est l'âge avec un âge moyen du diagnostic de 58 ans. Les hommes sont 1.5 fois plus atteints que les femmes (Delpey, 2020).

La prévalence de la maladie de Parkinson augmente avec l'âge et touchant 1%, à peu près 6,5 millions de personnes dans le monde souffrent de cette maladie à l'âge de 60 ans. En Algérie elle devient de plus en plus répandue, mais très peu de travaux sont réalisés pour l'étudier, En 2013, l'office national des statistiques a estimé que les individus âgés de plus de 60 ans représentent 8 % de la population algérienne, et ce chiffre est en progression constante et synchrone avec l'augmentation de la prévalence de la MP (Benarab et Bernou, 2018).

4-3- Causes de la maladie de Parkinson

Durant les dernières décennies les études dérivant d'autopsies sur les malades atteints cette maladie ont impliqué un nombre très large de facteurs pouvant causer la mort des neurones dans la MP. Il s'agit du stress oxydant, du dysfonctionnement mitochondrial, de l'apoptose ainsi que l'inflammation. Avec les études, il est devenu clair que la situation était plus complexe que les hypothèses initialement établies (Bournival, 2009).

Le facteur de risque principal de cette pathologie est l'âge. Les facteurs environnementaux incluent l'exposition aux agents phytosanitaires (pesticides, herbicides, insecticides) et aux solvants, un antécédent de traumatisme crânien, un traitement par bêtabloquants, un lieu de vie rural ou un travail agricole.

L'influence génétique dans la MP n'est pas négligeable. Des mutations sont responsables d'environ 15% des cas, dont la moitié subit un début précoce de la maladie avant 40 ans. Parmi les gènes reconnus les plus communs, on distingue :

- Les mutations / duplications / triplications génétiques à haute pénétrance de gènes dominants (*snca*, *vps35*) ou récessifs (*park2*, *pink1*, *dj1*) qui placent leurs porteurs à très haut risque de MP ;
- Les facteurs génétiques de force intermédiaire (mutations des gènes *GBA1* et *LRRK2*) dont la transmission (Delpy, 2020).

4-4-Symptômes de la maladie de Parkinson

4-4-1- Symptômes moteurs

➤ **Trouble de mouvement**

- **L'akinésie**, est la difficulté d'initiation des mouvements volontaires mesurée par un temps de réaction. Dans la MP, l'akinésie se combine au ralentissement des mouvements (bradykinésie) et à la réduction de la mobilité automatique et volontaire (hypokinésie) (Ben Romdhan, 2019). les bradykinésies affectent 80 à 90% des patients atteints de la MP (Bournival, 2009).
 - **Le dyskinésie**, touchant le plus souvent les jambes pendant la marche, mais les bras et les paupières peuvent aussi être impliqués. Elle se manifeste généralement comme une incapacité de bouger de façon soudaine et transitoire (habituellement 10 s) (Ben Romdhan, 2019).
 - **L'hypokinésie**, est la pauvreté du mouvement, à mesure que la maladie progresse, les bras cessent de se balancer en marchant. En raison de l'activité réduite dans les muscles du visage, le visage devient de plus en plus semblable à un masque (Benarab et Bernou, 2018).
- **Le tremblement de repos** dans 60 à 70% des cas, le signe initial de la MP est le tremblement de repos qui est initialement ressenti comme une sensation de vibration

interne due au stress, de fatigue, ou d'une concentration mentale forte (calcul mental)...etc. Il peut apparaître au niveau du pied ou de la tête, lèvres, mâchoire, langue...etc (Ben Romdhan, 2019).

- **La rigidité musculaire (hypertonie)**, est un symptôme à part entière présent chez plus de 90% des patients et qui contribue au ralentissement du mouvement. En définitive, la rigidité musculaire peut mener à la perte d'expression faciale (Bournival, 2009).
- **L'instabilité posturale**, qui peut survenir tardivement dans l'évolution de la maladie. Elle peut être due à la perte des réflexes posturaux, et représente la cause la plus fréquente de chutes et contribue de manière significative au risque des facteurs (Benarab et Bernou, 2018). lorsque les symptômes moteurs sont visibles en clinique, plus de 80 % de la dopamine striatale est absente et 50 % des neurones de la substance noire ont déjà été détruits (Lebel, 2010).

4-4-2- Symptômes non moteurs

- **Les signes dysautonomiques**

Il s'agit du dysfonctionnement du système nerveux autonome, ce qui provoque:

- Troubles cardio-vasculaires et respiratoires : à sévérité variable,
- Troubles digestifs et génito-urinaires : constipation et troubles de la vessie,
- Anomalies de la thermorégulation et de la sudation (hyper ou hypohidrose).

- **Troubles sensitifs**

C'est les manifestations douloureuses qui surviennent tardivement dans la maladie de Parkinson sont multiples comme musculosquelettiques (douleurs des muscles paravertébraux), akathisie (incapacité de rester immobile)...etc. (Brefel-Courbon et Ory-Magne, 2010).

- **Troubles neuropsychiatriques et cognitifs**, nous citons:

- **Démence:** dysfonctionnement cognitif lent et progressif (apparaît 10 à 15 ans après la manifestation de la maladie) touchant le système mnésique, la pensée, le jugement et l'apprentissage. Elle est associée à l'anxiété, l'apathie, et également à des hallucinations.

- Syndrome dépressif,
- Baisse de capacités de mémoire et ralentissement de la pensée,
- Sommeil perturbé : insomnie et réveils multiples (Benarab et Bernou, 2018).

4-5-Diagnostic de la MP

Actuellement, le diagnostic certain de la MP nécessite un examen anatomopathologique post mortem recherchant la présence de corps de Lewy dans le cerveau. En pratique un diagnostic probable peut être posé à la suite d'un examen clinique. Ce critère diagnostique se fait en 3 étapes. La première sert à établir la présence d'un syndrome parkinsonien (défini par la présence de bradykinésie associée à une rigidité, des tremblements au repos...etc.). La deuxième étape consiste à chercher des critères d'exclusion (qui seraient en faveur d'un syndrome parkinsonien atypique ou secondaire ou révéleraient des antécédents neurologiques). La troisième consiste à rechercher des éléments spécifiques à la MP (évolution lente et progressive des symptômes, asymétrie, bonne réponse à la L-DOPA..). Ce critère diagnostique permet de détecter MP avec 82% de réussite par rapport au diagnostic certain posé après autopsie (Jeancolas, 2020).

4-6-Physiopathologie de la maladie de parkinson

La principale caractéristique biochimique associée à l'apparition de La MP est la dégénérescence progressive ou massive des cellules de cerveau ou bien se traduit par une atteinte du système des noyaux gris centraux (ou ganglions de la base), engendrant à des troubles moteurs extrapyramidaux. Cette pathologie implique une perte neuronale au niveau du locus niger (ou substance noire). (Figure 20) (Bembinski et Yon, 2012).

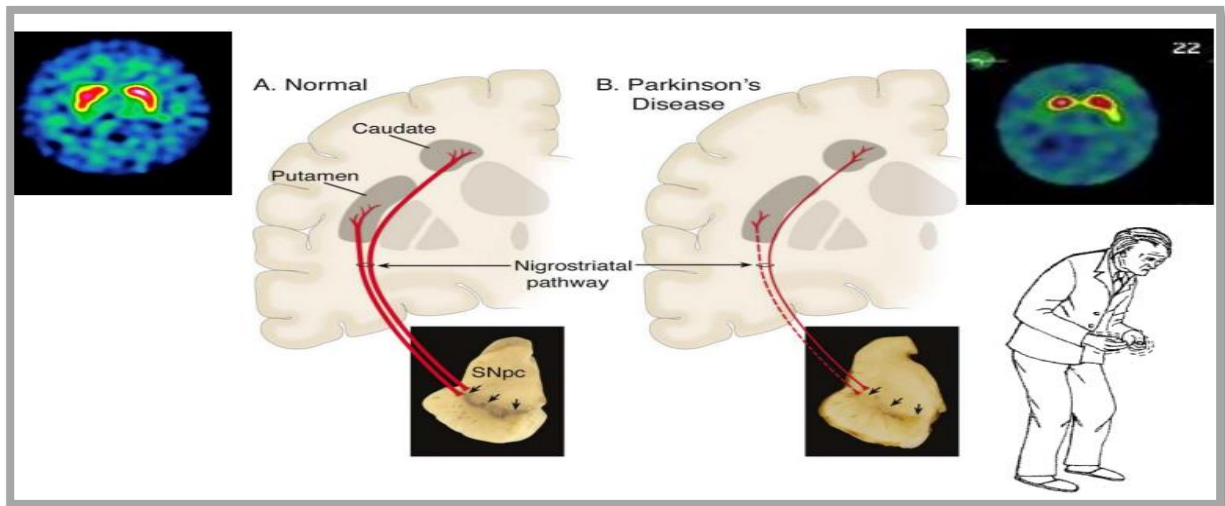


Figure 20 : Mort des neurones dopaminergiques (Dauer et Przedborski, 2003).

La perte neuronale dans la maladie de Parkinson touche essentiellement le système dopaminergique et plus particulièrement la partie caudale et ventro-latérale de la substance noire compacte. Comme les neurones de cette région du cerveau, produisant la dopamine, projettent vers le striatum, il en résulte donc une diminution importante des niveaux de dopamine dans le caudé et le putamen. Conséquemment, les patients parkinsoniens sont aux prises avec une perte progressive de la capacité à initier et à exécuter des mouvements moteurs volontaires puisque la dopamine est responsable de l'intégration des informations reçues au striatum via les aires motrices, sensitives et frontales du cortex et est également à la base de l'exécution de comportements moteurs appropriés (Lebel, 2010).

La perte de dopamine dans le striatum des patients parkinsoniens entraîne une activité accrue dans les circuits GPi (Le glycosylphosphatidylinositol) /SNpr (Substance noire pars reticulata) et un dysfonctionnement subséquent de l'acide gamma- aminobutyrique (GABA), conduisant à une inhibition du thalamus, ce qui réduit sa capacité à activer le cortex frontal, entraînant une diminution de l'activité motrice caractéristique de la maladie de Parkinson. De plus, la baisse du taux de la dopamine entraîne non seulement l'activité réduite du thalamus mais aussi une augmentation de l'activité cholinergique due à la perte de l'influence inhibitrice normale de la dopamine. (Figure 21) (Moualek et Lamari, 2021).

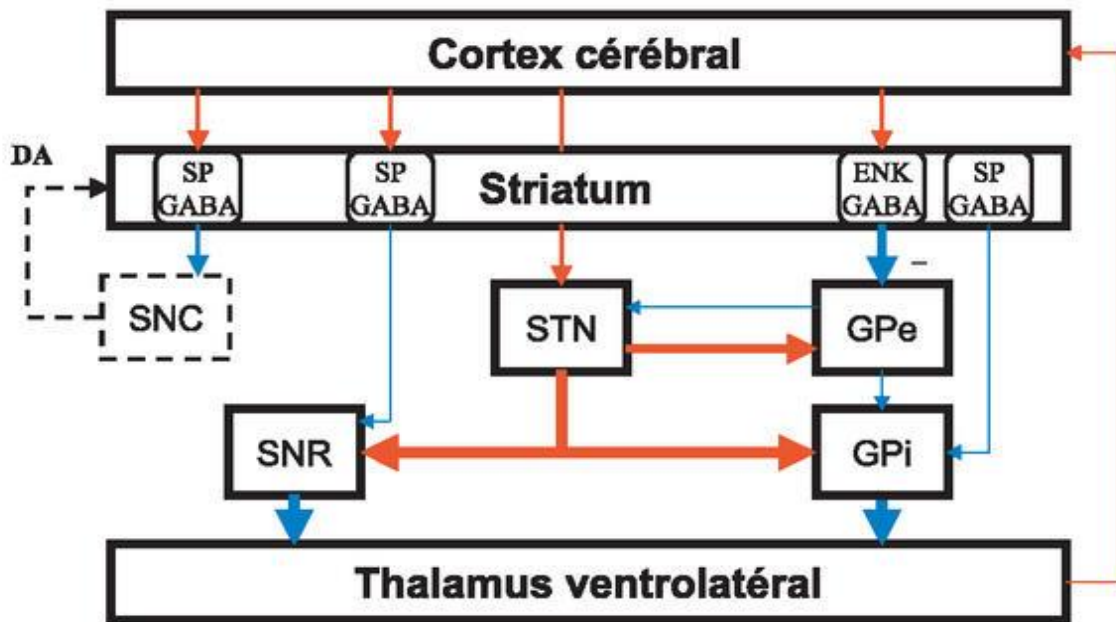


Figure 21 : Mécanisme de la perte de la dopamine (Wider et *al.*, 2006).

SNC : Substance noire compacte


SNR : Substance noire réticulaire

GPe : Pallidum externe

GPi : Pallidum interne

STN : Noyau sous thalamique

Inhibiteur 

Excitateur 

Cette dépigmentation s'accompagne également d'une apparition de corps de Lewy au sein des neurones qui survient, dont la présence est indispensable au diagnostic neuropathologique de MP (Bordes, 2011). Ainsi sa présence est la cause directe de la dégénérescence neuronale lors de la MP (Bournival, 2009).

4-7- Maladie de parkinson et stress oxydatif

Le stress oxydant est impliqué majoritairement dans la pathogénèse de la MP. En effet, le stress oxydant joue un rôle important dans la mort des neurones dopaminergiques de la substance noire et dans plusieurs autres maladies neurodégénératives. Cet état de stress résulte d'une surproduction des ERO ou radicaux libres (RL), et d'une diminution des défenses antioxydantes de l'organisme (Bournival, 2009). Ainsi, il joue un rôle dans la perte neuronale (auto-oxydation de la dopamine) et l'apoptose lors de la MP (Laouar et *al.*, 2021).

Chez les parkinsoniens, il existe également un défaut de l'oxydation phosphorylante mitochondriale (dysfonctionnement mitochondrial) à travers la diminution de l'activité de complexe I. Cette diminution est limitée aux neurones nigro-striés atteints. La diminution d'activité du complexe I a de graves conséquences concernant l'intégrité du neurone :

- La production d'énergie décroît, ce qui affecte les fonctions ATP dépendantes dont celles de la pompe Na^+/K^+ ATPase qui entraîne une dépolarisation membranaire des neurones nigrostriés.
- Une diminution du nombre d'électrons pris en charge par la chaîne respiratoire ce qui favorise la formation de RL et augmente l'état de stress oxydatif du neurone.
- La diminution de la différence de potentiel qui en résulte, conjuguée à l'augmentation de la concentration en Ca^{2+} mitochondriale, entraîne l'ouverture des pores de transition et la libération de molécules (comme le Cyt C) capables d'activer les caspases et la cascade de réactions apoptotiques (Mebarki et *al.*, 2016).

Comme il est responsable de l'altération de l'ADN mitochondrial et ces anomalies de l'AND atteint les capacités énergétiques mitochondrial influencent la production des ERO éventuellement à l'apoptose des cellules (Mebarki et *al.*, 2016).

De plus, la déplétion du glutathion (GSH) est connue comme un biomarqueur précoce de MP. L'analyse du tissu cérébral post mortem des patients atteints de MP a montré une diminution de la quantité de GSH dans la SNpc par rapport aux sujets témoins (40% par rapport aux sujets témoins) ce qui provoque une modification du rapport (GSH/GSSG) offrant une protection insuffisante contre la cytotoxicité et conduisant éventuellement à la mort des cellules. La réduction des taux du GSH semble parallèle à la gravité de la MP. En effet, aux stades avancés de la maladie, le GSH est indétectable dans la substance noire. Des mesures des niveaux de GSH chez des sujets parkinsoniens dans les deux stades précoce et tardif présentent des valeurs significativement plus faibles chez les patients en stade tardif que chez les patients en stade précoce de la maladie (Abdi et Nouar, 2020).

Cependant, la neuroinflammation pourrait jouer un rôle important dans le déclenchement de la MP. Même si la neuroinflammation et le stress oxydatif semblent deux sujets très distincts, ils sont pourtant intimement reliés dans la MP. En effet, au cours du processus de neuroinflammation, diverses cytokines et radicaux libres sont produits et peuvent causer la mort neuronale par apoptose. En effet, les radicaux libres produits par la microglie activée peuvent augmenter l'état de stress oxydatif et causer l'apoptose des cellules neuronales. Les cytokines

enclenchent aussi la mort neuronale via le processus de mort apoptotique, puisqu'ils lient les récepteurs de mort cellulaire (Bureau, 2006).

Le stress oxydatif dans la MP est associé à l'oxydation accrue des lipides, de l'ADN et des protéines qui conduit à l'apoptose cellulaire à travers l'activation de caspase (Mebarki et al., 2016).

4-8-Traitement de la maladie de Parkinson

Les recherches ne cessent de progresser pour traiter au mieux la MP et soulager le quotidien des patients. Actuellement, les traitements restent symptomatiques et peuvent se présenter sous forme de médicaments et/ou de chirurgie. La prise en charge multidisciplinaire s'associe généralement à ces traitements (Dembinski et Yon, 2012), elle se fait généralement en fonction de l'âge du patient, de la durée d'évolution de la maladie et du degré de gêne fonctionnelle aussi en fonction du stade d'évolution de cette dernière (HAS, 2007).

➤ Traitement médicamenteux

Il vise à compenser le déficit en dopamine. Ce traitement repose essentiellement sur deux types de substances:

La Lévodopa (L-Dihydroxyphenylalanine ou L-Dopa) intraveineuse. Elle est fortement efficace dans l'amélioration des symptômes surtout moteurs de la maladie et reste le médicament de référence (Bibi, 2015), et les agonistes dopaminergiques qui agissent, quant à eux, directement sur les récepteurs dopaminergiques. Ils sont plus actifs sur le syndrome akinéto-hypertonique que sur le tremblement (Dembinski et Yon, 2012).

➤ Traitement non médicamenteux (chirurgical)

Selon Defebvre (2005), la stimulation cérébrale profonde, ou stimulation subthalamique, est une technique de neurochirurgie fonctionnelle au cours de laquelle des électrodes sont implantées dans les noyaux subthalamiques ce qu'on appelle «La neurostimulation». Cette chirurgie est proposée aux patients de moins de 70 ans, pour lesquels la L-dopa n'est plus efficace.

De nombreuses études ont montré que la stimulation subthalamique améliorait très nettement la triade parkinsonienne ainsi que les troubles de la marche. Elle réduit la fréquence des périodes de blocages (périodes « OFF ») et les mouvements involontaires. La qualité de vie des

patients est alors grandement améliorée. Néanmoins, il semble que la parole et l'intelligibilité se dégradent progressivement chez les patients neurostimulés (Pons et Portella, 2009).

4-9-Prévention de la maladie de parkinson

➤ Boire des boissons caféines

La consommation quotidienne de café réduirait le risque de MP. La caféine reconnue pour ses propriétés protectrices, préviendrait la perte de cellules dopaminergiques et élèverait la concentration en dopamine. Une tendance similaire a ainsi été observée pour la consommation de thé, contenant de la caféine. Les recommandations établissent une dose quotidienne de café à ne pas dépasser de 400 mg/J (Delpy, 2020.)

➤ Soigner son alimentation

L'alimentation aurait également un rôle important à jouer dans la prévention de la maladie de Parkinson. Il est conseillé de :

- Adopter un régime alimentaire riche en oméga 3 (les huiles de colza, de lin et de chanvre) et relativement pauvre en oméga 6. Des études ont démontré la capacité des omégas 3 à prévenir la maladie de Parkinson grâce à la présence du DHA (acide docosahexaénoïque).
- Consommer des fruits rouges (mûre, framboise, myrtille, fraise, cassis). Ces aliments sont riches en anthocyanes, des antioxydants ayant prouvé leur efficacité dans la prévention de la maladie. Par ailleurs, tous les flavonoïdes seraient bénéfiques.
- Les aliments riches en vitamine B6 (noix, noisette, banane, avocat, pistache, ail) sont également réputés pour la synthèse de la dopamine. Une étude a prouvé que des apports alimentaires élevés en vitamine B6 étaient associés à un risque 35% plus faible de maladie de Parkinson.
- Manger des aliments riches en tyrosine, un acide aminé permettant la synthèse de la dopamine (œufs, fromages, graines de courge et de tournesol, cacahuètes, pois chiches, avoine, menthe verte, ciboulette, graines de carvi et de fenugrec..).
- Limiter sa consommation de calcium. La présence en excès dans le cerveau de calcium serait un facteur de risque de développement de la maladie de Parkinson.

- Consommer des fibres et boire beaucoup d'eau. La constipation est un facteur de risque de la maladie de Parkinson (David, 2019).

➤ **Faire du sport**

L'activité physique est une activité entraînant une augmentation des rythmes respiratoires ou cardiaque ou une transpiration. Celle-ci diminue le risque de développer la MP, il augmente la neuroplasticité dans le système dopaminergique en stimulant les facteurs neurotrophiques, ainsi il augmente la sécrétion de la dopamine et la détente de sérotonine (Delpy, 2020).

➤ **Eviter l'exposition aux toxines et aux métaux lourds**

L'exposition prolongée à certains solvants organiques, métaux lourds et toxines non-métalliques et aux pesticides contribue à l'apparition d'un syndrome Parkinsonienne (Moisan, 2011).

➤ **Vérifier son taux de vitamine D**

Pour augmenter son taux de vitamine D, il est conseillé de s'exposer au moins 10 minutes par jour au soleil ; de consommer des poissons gras (sardine, saumon...etc.), des abats, des œufs, du fromage et du beurre ...etc (David, 2019).

Conclusion et recommandations

Conclusion et recommandations

Le stress oxydatif ou stress oxydant correspond à une agression des cellules par des radicaux libres, aussi appelés « espèces réactives de l'oxygène » (ERO), qui peuvent conduire à des pertes de fonction.

L'objectif de cette étude est d'étudier le stress oxydatif ainsi que son implication dans les maladies neurodégénératives.

Le stress oxydatif accélère le vieillissement de nos cellule et cause des dommages irréversibles à nos organe et à notre ADN, qu'est l'origine de nombreuses pathologies comme les maladies neurodégénératives comme l'Alzheimer et Parkinson.

Ce phénomène pourrait agir à tous stade de la maladie d'Alzheimer, il est caractérisé par la perte de neurone de cerveau, la perte de la mémoire, peroxydation lipidique, altération de l'ADN mitochondriale, oxydation de l'APP et dépôt des plaques séniles.

Ainsi, lors de la maladie de Parkinson provoquene détérioration du fonctionnement des cellules nerveuses (neurones), la diminution de la quantité de GSH, lésions sur l'ADN et dysfonctionnement mitochondriale ce qui mène à une dégénérescence et fini par la mort du patient.

A la lumière de cette étude, nous pouvons dire que pour prévenir la dégénérescence du cerveau,il convient que la personne âgée pratiqueuneactivité physique régulière pour augmenter l'apport de sang et l'oxygène dans le cerveau,ainsi de suivre un régime alimentaire sein riche en fruits et légumes, et éviter tous ce qu'est tabac,alcool, exposition solaire,cela joue un rôle important dans la réduction des risques des espèces réactives de l'oxygène.

A ce jour-là, il n'existe pas un facteur qui cause directement ces maladies ou un traitement qui guérit ces maladies.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- **Abdé, A., Nouar, R. (2020).** Implication de stress oxydatif dans la pathogénèse de la maladie de Parkinson : rôle des antioxydants comme agents thérapeutique potentiels. [Mémoire de master], Université Mohammed Seddik Ben Yahia, Jijel, Algérie, 77p.
- **Adjélé, W., Leyli, S. (2003).** Les radicaux libres : une question d'équilibre. Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, France DESS IST.
- **Alegsa, L. (2021).** Neurone <https://fr.alegsaonline.com/art/69359> consulté le 16/06/2023.
- **Alsharif, I. (2018).** Etude in vitro et in vivo de l'effet neuroprotecteur d'un peptide dérivé de la sélénoprotéine T. le Pselt , dans un modèle de la maladie de parkinson. [Thèse de doctorat], Université de Rouen, France, 157p.
- **Amalou, S. (2018).** Epidémiologie de la maladie de l'Alzheimer dans la région de Blida difficulté de diagnostiques et propositions pour améliorer la qualité de la prise en charge. [Thèse de doctorat], Universités Saad Dahlab, Blida, Algérie, 200p.
- **Anglade, C. (2020).** Comprendre la situation d'interaction entre les personnes vivant avec de l'aphasie et les interlocuteurs non familiers de leur communauté. [Thèse de doctorat], Université Montréal, Canada, 189p.
- **Anne, S., Carret, R. (2014).** Contrôle la neuroinflammation par la kinase PKR dans les processus pathologiques de la maladie de l'Alzheimer. [Thèse de doctorat], Université Pierre et Marie Curie, France, 165p.
- **Armougom, C., Dalbin, A. (2016).** Maladie d'Alzheimer, personnalité, communication : liens et incidences. [Mémoire], Université Paris Pierre et Marie Curie, France, 83p.
- **Arnaud, S. (2019).** La désorientation spatio-temporelle chez la personne âgée ayant la maladie de l'Alzheimer : L'apport de psychomotricité dans la prise en charge des troubles psycho-comportementaux. [Mémoire], Université de Bordeaux, France, 124p.
- **Audrin, M. (2016).** Modélisation des phrases précoces de la maladie de l'Alzheimer par transfert de gène. [Thèse de doctorat], Université Paris Descartes, France, 194p.
- **Baudin, S. (2021).** Récapitulatif de l'anatomie et de l'ontogénèse de l'encéphale. Institut français de l'éducation.

Références bibliographiques

- **Bayrasy, C. (2013).** Influence de la lipophilisation de l'acide rosmarinique sur ses propriétés antioxydantes. [Thèse de doctorat], Université de Montpellier2, France, 197p.
- **Beghellout, M., Amara, T. (2015).** Les effets protecteurs des plantes médicinales contre le stress oxydant. [Mémoire de master], Université des Frères Mentouri Constantine, Algérie, 103p.
- **Belafrites, R., Benhabiles, N. (2008).** La cytométrie en flux : application dans le cas de stress oxydatif et de l'apoptose. [Mémoire de master], Université Jijel, Algérie, 97p.
- **Bellon, S. (2003).** Lésions pontées radio-induites de l'ADN : synthèse, mesure et incorporation dans des oligonucléotides pour l'étude de leur réplication et de leur réparation. [Thèse de doctorat], université Joseph Fourier-Genoble1, France, 208p.
- **Ben Romdhan, S. (2019).** Etude génétique et corrélation génotype-phénotype de la maladie de Parkinson dans la population Tunisienne. [Thèse de doctorat], Université de recherche Paris Sciences et Lettres, France, 224p.
- **Benarab, O., Bernou, A. (2018).** Étude statistique descriptive de la maladie de Parkinson dans la région de l'Est algérien.[Mémoire de master], Université de Constantine, Algérie, P71.
- **Bencheikh, F., Faradj, M. (2020).** Etude phytochimique et évaluation de l'activité antioxydante des graines de chia *SalviaHispanica*. [Mémoire de master], université Abou BekrBelkaid-telmcen, Algérie, 85p.
- **Benmechaia, K. (2019).**Etude des propriétés antioxydantes du poireau sauvage *Allium sp* : partie verte. [Mémoire de master], Université Mohamed El Bachir El Ibrahimy, Bordj Bou Arreridj, Algérie, 39p.
- **Benourad, Dj. (2018).** Influence de différente méthode d'extraction sur le rendement, la composition chimique et l'activité antioxydante des extraits des zingiber officinale (formes fraîche et sèche). [Mémoire de master], université Abdelhamid Ibn Badis, Mostaganem, Algérie, 76p.
- **Bensakhria, A. (2018).** Toxicologie générale –stress oxydatif. Université John Moores Liverpool, 18p.

Références bibliographiques

- **Bibi, C. (2015).** Maladie de Parkinson et thérapies innovantes : perspectives d'avenir ? 120p.
- **Boulduc, D., Brissette, L., Lefebvre, G., Huang, Y., Leroux, T. (2008).** Les hallucinations et pertes sensoriels. Programme Surdicécité, Institut Raymond-Dewar.
- **Bordes, V. (2011).** Les troubles cognitifs du patient parkinsonien : évaluation à partir d'une batterie de tests. [Mémoire], université Nice Sophia-Antipolis, France, 181p.
- **Boucelha, L., Djabbar, R. (2014).** Les espèces réactives d'oxygène (ROS) : Dr Jekky and mister Hyde ou comment l'oxygène peut 'il devenir toxique. [Conférence], université Houari Boumdienne, Algérie, 17p.
- **Boufenghour, F., Kamah, A. (2020).** Les ouvreurs des canaux potassiques et activité antioxydante. [Mémoire de master], Université Mohamed Seddik Ben Yahia Jijel, Algérie, 73p.
- **Bournival, J. (2009).** Mécanismes d'action anti-apoptique de deux polyphénols naturels, le résvératrol et la quercétine, sur des cellules neuronales en cultures. [Mémoire en biologie], Université Quebec à Trois –Rivières, Canada, 134p.
- **Brahim, A. (2017).** Cours de physiologie des grandes fonctions. Université d'Oran des Sciences et de la Technologie Mohamed Boudiaf, Algérie, 104p.
- **Brefel-Courbon, C., et Ory-Magne, F. (2010).** La douleur dans la maladie de Parkinson. Neurologie : 31–33.
- **Bureau, G. (2006).** Deux phyto-estrogènes, le resvératrol et la quercétine, réduisent la mort neuronal induit par le stress oxydant et inflammation. [Mémoire], Université du Québec à Trois-Rivières, Canada, 108p.
- **Burg, (2017).** Les maladies neurodégénératives. Plante/Vie [.https://planet-vie.ens.fr/thematiques/sante/pathologies/les-maladies-neurodegeneratives](https://planet-vie.ens.fr/thematiques/sante/pathologies/les-maladies-neurodegeneratives). Consulté le 20/05/2023.
- **Chalfouh, CH. (2020).** Effet de la stimulation répétitive trans-spinale comme thérapie non invasive dans le cadre des lésions médullaire. [Thèse de doctorat], France, Université de Rouen Normandie, 267p.

Références bibliographiques

- **Charii, S. (2018).** Le traitement chirurgical de la maladie de Parkinson expérience préliminaire et revue de la littérature au CHU Mohammed VI à Marrakech. Thèse de doctorat, Université Cadi Ayyad, Marrakech, Maroc, 199p.
- **Chiha, F., Benkara, Y., Sellami, A., Karouche, S. (2016).** Stress oxydant : Influence d'une complémentation nutritionnelle en antioxydant set adaptation a l'exercice physique.12p.
- **Cillard, J. (2011).** Physiopathologie du stress oxydatif. Université Rennes, France, 63p.
- **Coriat, R. (2012).** Application d'une modulation pharmacologique des dérives, des formes réactives de l'oxygène pour une optimisation thérapeutique des patients traités par chimiothérapie. [Thèse de doctorat], Université Paris5, 208p.
- **David, B. (2019).** Peut-on prévenir la maladie de Parkinson ? <https://www.doctissimo.fr/html/dossiers/parkinson/13369-prevenir-maladie-parkinson.htm>
[Consulter sur le 05/05/2023.](#)
- **Dauer, W., Przedborski, S. (2003).** Parkinson's Disease: Review Mechanisms and Models. Neuron 39: 889-909.
- **Debry, M. (2018).** Alzheimer : la maladie s'installe chez les patients beaucoup plus tôt que ce que l'on pensait <https://www.pourquoidocteur.fr/Articles/Question-d-actu/25485-Alzheimer-maladie-s-installe-patients-tot-que-l-on-pensait> consulté le 25/06/2023.
- **Defebvre, L. (2005).** La maladie de Parkinson. In C. Ozsancak& P. Auzou (Eds), Les troubles de la parole et de la déglutition dans la maladie de Parkinson .Marseille : Solal. (pp.9-28).
- **Delphey, J. (2020).** Signes précurseurs de la maladie de Parkinson. Etat des connaissances. [Thèse de doctorat], Université de Marseille, France, 102p.
- **Dembinski, C., Yon, S. (2012).** La dysarthrie parkinsonienne : impact d'une rééducation vocale intensive sur le ressenti du handicap vocal par le couple lorsque l'un des conjoints présente des difficultés d'expression. [Mémoire], Université Claude Bernard Lyon1, France, 118p.

Références bibliographiques

- **Desmeir, Th. (2016).** Les antioxydants de nos jours : définition et applications. [Thèse de doctorat], Université de Limoges, France, 88p.
- **Dib, Z., Rachid, R. (2014).** Purification partielle et activité de la catalase. [Mémoire de master], Université Abderrahmane Mira, Béjaia, Algérie, 62p.
- **Dumont, A. (2020).** Revue de la littérature Prise en charge de l'état dépressif dans la maladie de Parkinson : mise au point. [Thèse de doctorat], université Caen Normandie, France, 80p.
- **Favier, A. (2003).** Le stress oxydant: Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique Review .l'actualité chimique, novembre, pp : 108-115
- **Florine, P. (2016).** L'entourage et la maladie d'Alzheimer, une histoire d'amor. [Mémoire], IUT Paris Descartes, France, 62p.
- **Folliot, C (2021).** La maladie de l'Alzheimer au fil des siècles, Revue de Biologie Médicale, N° 363 -novembre –décembre, 8p.
- **Fortin, C., Martin E (2015).** La perte d'objectifs chez les patients de l'Alzheimer, quelle réhabilitation. Université Toulouse 3, 3p.
- **Garait, B. (2006).** Le stress oxydant induit par voie métabolique (régimes alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de la GliSODin. [Thèse de doctorat], Université Joseph Fourier-Grenoble1, France, 196p.
- **Gaudet, J (2013).** Le système nerveux autonome et les fonctions cognitives comme médiateurs potentiels de l'association entre la maladie cardiovasculaire et la performance de conduite. [Mémoire], Université Sherbrooke, Canada, 169p.
- **Girard, J.-F., Canestri, A. (2020).** La maladie de l'Alzheimer. 47p.
- **Gudrun, U. (2004).** Aperçu historique sur la maladie de parkinson <https://www.parkinsonasbl.be/apercu-historique> consulté 11/06/2023.
- **Hababcha, S., Bahri, D (2021).** Les alcaloïdes et l'Alzheimer. [Mémoire de master], Université Larbi Ben Mhidi Oum El Bouaghi, Algérie, 76p.

Références bibliographiques

- **Habila, Ch., Laziz, S. (2015).** Le stress oxydatif induit par les pesticides organophosphorés et l'influence sur la santé. [Mémoire de master], Université des Frères Mentouri Constantine 1, Algérie, 85p.
- **Haleng, J., Pincemail, J., Defraigne, J.O., Charlier, C., Chapelle, J.P. (2017).** Le stress oxydant. 628-638p.
- **Hamla, A., Djedouani, A. (2020).** Alzheimer disease and denetia in Tébessa: risk factors. [Mémoire de master], Université Larbi Tebessi- Tébessa, Algérie, 88p.
- **Haute Autorité de Santé 2007,** autorité publique indépendante à caractère scientifique créée en 2004. (2007). La prise en charge de votre maladie de parkinson, P8. https://www.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/200809/gp_parkinson_10818_001_008.pdf. consulté le 10/05/2023.
- **Houle, S. (2012).** Plasticité des reflexes somato-rénaux par la douleur vertébrale chronique. [Mémoire], Université Québec, Canada, 94p.
- **Idir, R., Ouyougoute, S. (2016).** Les degrés du fardeau chez l'aidant principal prenant en charge un malade d'Alzheimer étudie 6 cas. [Mémoire de master], Université Abederahmane Mira, Bejaia, Algérie, 99p.
- **Jankovic, J. (2008).** Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. Journal de Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 79:368–376.
- **Jeancolas, L. (2020).** Détection précoce de la maladie de Parkinson par l'analyse de la voix et corrélations avec la neuroimagerie. [Thèse de doctorat], Université de Paris Sclay, France, 192p.
- **Julien, J. (2020).** Identifications des fractures de risque de développer une démence de type Alzheimer à la suite d'un traumatisme craniocérébrale et caractérisation des profils neuropsychologique. [Thèse de doctorat], Université Montréal, 236p.
- **Kahlouche, A., Ziouane, N. (2018).** Maladie de l'Alzheimer et antioxydants naturels. [Mémoire de master], Universités des Frères Mentouri Constantine, Algérie, 94p.
- **Kehili, N. (2018).** L'effet d'un antioxydant naturel contre le stress oxydatif induit par le chlorure de cadmium. Thèse de doctorat en biologie, université Badji Mokhtar Annaba, Algérie, 182p.

Références bibliographiques

- **Khaled, M., Kenana , N. (2022).** Etude comparative des activités biologique des dérivés de chroméne synthétisé. [Mémoire de master], Univrsité Abedlhafid Boussouf, Mila, Algérie, 73p.
- **Laouar, I., Lakhal, KH., Boulasbeh, M (2021).** L'impact de stress oxydatif sur la maladie de l'Alzheimer. [Mémoire de master], Université des Frères Mentouri Constantine, Algérie, 88p.
- **Laplante, M.A. (2007).** La production de l'anion superoxyde par l'angiotensine, l'endothéline et les voies de signalisation dépendantes de l'acide arachidonique dans les tissus vasculaire dans le développement de l'hypertension.[Thèse de doctorat], Université de Montréal, Canada, 364p.
- **Lapre, E. (2010).** Maladie d'Alzheimer thérapies non médicamenteuses : évaluation de la stimulation cognitive et de l'activité physique sur le fonctionnement exécutif. [Thèse de doctorat], université bordeaux, France, 282p.
- **Layoufi, Ch., Manseur, Dj.(2021).** Effet préventif de la vitamine c contre le stress oxydatif. [Mémoire de master], Université Abdel Hafid Boussouf Mila, Algérie, 102p.
- **Lebcir, A., Bourezgue, S. (2016).** Evaluation de l'activité antioxydante des huiles des grains de NigellaSativa. [Mémoire de master], Université des Frères Mentouri Constantine, Algérie, 67p.
- **Lebel, M. (2010).** Rôle des protéines responsables du maintien du cytosquelette neuronal dans la maladie de parkinson et les dyskinésies induites par la L-DOPA.[Thèse de doctorat], Université Quebec à Trois –Rivières, Canada, 250p.
- **Lee, H. (2012).**Language et maladie de l'Alzheimer : analyse multidimensionnelle d'un discours pathologique. [Thèse], Université Paul-Valéry Montpellier 3, France, 799p.
- **Luker, L., Hevaguimian,F., Navile,A ., Groebli, F. (2023).** La maladie de l'Alzheimer: parcours de combattant, 71p.
- **M'CILI, M ., MELGHID, I. (2020).** Le rôle des plantes médicinales dans la prévention contre les dommages oxydatifs. [Mémoire de master], Université des Frères Mentouri Constantine, Algérie ,111p.

Références bibliographiques

- **Marfai, L. (2013).** Les difficultés rencontrées lors du développement de nouvelles molécules thérapeutique dans l'identification de la maladie de l'Alzheimer. [Thèse de doctorat], Université de lorraine, France, 151p.
- **Matou, M. (2019).** Composition et propriétés biologique d'extraits de phyllanthus amarusschumacher&Thinning (1827) utilisé en médecine traditionnelles aux antilles. [Thèse de doctorat], Université des Antilles, France, 212p.
- **Mebarki, Kh., Derbal, N., Serrab, B. (2016).** Implication de stress oxydatif dans la maladie de Parkinson. [Mémoire de master], Université des Frères Mentouri Constantine, Algérie, 95p.
- **Medani, T. (2016).** Contribution à l'amélioration du modèle de source dans la méthode des éléments finis pour la résolution du problème direct en électroencéphalographie. [Thèse de doctorat], Université Pierre et Marie Curie, France, 207p.
- **Mehanni, A., Ouali, H. (2017).** Structure d'accueil et de recherche spécialisée en maladie d'Alzheimer : application de l'effet placebo. [Mémoire de master]. Université Abdelhamid IbenBadis de Mostaganem, Algérie, 100p.
- **Migdal, C., Serres, M. (2011).** Les espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. Médecine/science. 27(4) : 405-412.
- **Millet, X. (2009).** Capacités cognitives résiduelles et facteurs d'optimisation des performances de mémoires dans la maladie de l'Alzheimer. [Thèse de doctorat], Université bordeaux 2, France, 124p.
- **Moisan, F. (2011).** Prévalence et Facteurs de risque professionnels de la maladie de parkinson parmi les affiliés à la mutualité sociale agricole. [Thèse de doctorat], Université Paris, France, 252p.
- **Montembeault, M. (2018).** La maladie de l'Alzheimer comme syndrome de déconnexion et son impact sur le système de langage. [Thèse de doctorat], Université Montréal, Canada, 250p.
- **Moualek, F., Lamari, Z. (2021).** Étude descriptive et enquête épidémiologique de la maladie de Parkinson au niveau du centre hospitalo - universitaire de Tizi Ouzou. [Mémoire de master], UMMTO, Algérie, 57p.

Références bibliographiques

- **Namsi, A. (2019).** Etude des mécanismes moléculaires associés aux effets neurotrophiques l'ODN et des polyphénols « Resvératrol et Apigénine » sur les cellules nerveuses. [Thèse de doctorat], Université El Manar, Tunis, 196p.
- **Nesaib, A., Fares A (2020).** Evaluation de la relation entre l'utilisation des pesticides et l'apparition des maladies neurodégénératives dans la wilaya de Tébessa. [Mémoire de master], Université de LarebiTebessi-Tébessa, Algérie, 125p.
- **Noichri, Y. (2016).** Stress oxydatif et infarctus du myocarde. [Thèse de doctorat], université Paris-Saclay et université Monastir préparé a l'université Paris sud, France, 126P.
- **OMS, (2023).** Démence <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dementia> consulté le 12/05/2023.
- **Panier, M. (2021).** Impact de déremboursement de maladies prescrites chez le patient/ atteint la maladie de l'Alzheimer : essor des stratégies non médicamenteuses. [Thèse de doctorat], Université de Poitiers, France, 84p.
- **Paquet,M., Garand, GH. (2012).** Les maladies neurodégénératives.28p.
- **Pastre, J. (2005).** Intérêt de la supplementation en antioxydants dans l'alimentation des carnivores domestiques. [Thèse de doctorat], Université de Toulouse, France, 120p.
- **Phan, T. (2014).** Utilisation des caroténoïdes naturels de Momordicacochinchinensis (gac) comme composés santé: extraction et bioactivité en fonction de l'origine et du procédé. Thèse de doctorat en biochimie et procédés alimentaire, Université de Bourgogne, 182p.
- **Poison, G. (2016).** Prise en charge de la connaissance urinaire ante-partum : étude descriptive auprès des sages-femmes. [Mémoire], Université Catholique de Lile, France, 46p.
- **Pons, C., Portella, E. (2009).** Effets de la stimulation subthalamique sur la dysarthrie parkinsonienne : étude pré et post-opératoire. Lyon : mémoire d'orthophonie n°1479.
- **Rabihi, H., Bchiri, KH. (2016).** Etude de l'activité antioxydante in vitro extraites à partir des plantes : Punicagranatum, Oleaeuropaea , ficus carica. [Mémoire de master], université des Frères Mentouri Constantine, Algérie, 128p.

Références bibliographiques

- **Redjimi, R.,Guerari A.,Delimi, R. (2022).** Rôle de sélénium dans l'atténuation du stress oxydant. [Mémoire de master], Université des Frères Mentouri Constantine1, Algérie, 84p.
- **Rey, S (2015).** Gestion optimale des symptômes comportementaux et psychologique de la démence chez les aînés vivant en centre de soins de longue durée .université de Montréal, Mc Gill, Université Laval, Université Sherbrooke, Canada, 55p.
- **Ray, M (2023).** Stress oxydatif : qu'est-ce que c'est ? <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-stress-oxydatif-15156/> consulté le 10/06/2023.
- **Rolland, M (2006).** Maladie de l'Alzheimer impact extracellulaire et intracellulaire de peptide β -amyloïde sur la transmission synaptique glutanalgique. [Thèse de doctorat], Université de Grenoble Alpes, France, 142p.
- **Rondeau, ph. (2003).** Stress oxydant et glycation : relation structure et activités biologiques de l'albumine in vitro et in vivo dans le cadre de la pathologie diabétique. [Thèse de doctorat], Université de la Réunion, France, 285p.
- **Rouaki, F. (2016).** Effets de l'ingestion de l'huile de tournesol oxydée et de la supplimentation en alpha-tocopherol sur certains paramètres structuraux et fonctionnels du tissu cardiaque chez le rat en croissance. [Thèse doctorat], école supérieurs El-Harrach, Algérie, 151p.
- **Saint-Aubert, L. (2012).** Etude multimodale de la maladie de l'Alzheimer : forme sporadique, forme génétique et altération de traitement visuel. [Thèse de doctorat], Université Toulouse 3 Paul Sabatier, France, 288p.
- **Seffani, Y., Belmahi, H. (2022).** Obésité, stress et trouble métallique chez l'adulte. [Mémoire], Université Abou BekrBelkaid-Telmcen, Algérie, 74p.
- **Sid, M., Khelifi, E. (2021).** L'importance des nutriments comme des antioxydants pour lutter contre le stress oxydatif. [Mémoire de master], Université Frères Mentouri Constantine1, Algérie, 110p.
- **Silerme, S. (2014).** Etude des dommages de l'ADN impliquant des pontages ADN-protéines et ADN-poluamines. [Thèse de doctorat], Université de Grenoble, France, 273p.

Références bibliographiques

- **Simonetti, P. (2020).** La maladie de Parkinson : état de l'art et perspectives. L'apport de l'imagerie moléculaire dans la recherche de l'amélioration de la thérapie. [Thèse de doctorat], Université Bordeaux, France, 105p.
- **Sjöberg, B. (2013).** Oxydation des protéines par les espèces réactives de l'oxygène : l'importance de l'environnement protéique. [Thèse de doctorat], Université de Franche-Comté, France, 168p.
- **Tolba, I. (2016).** Détermination d'un méta-paramètre pour l'estimation de la capacité antioxydante globale des thés, tisanes et jus. [Mémoire]. Trois-Rivières, Université du Québec à Trois-Rivières, Canada, 103 p.
- **Travaux Personnels Encadrés, (2013).** Alzheimer <https://tpe-alzheimer-ism.webnode.fr/> consulté le 20/07/2023.
- **Wider, C., Vingerhoets, F., Sajadi, A., Burkhard, P. (2006).** Dégénérescence, régénérescence: un espoir thérapeutique pour la maladie de Parkinson. Revue médicale Suisse.
- **Zayed, J., Panisset, M., Melgler, D. (2003).** Système nerveux environnementaux et santé public.15p.
- **Zeghib, N. (2016).** Synthèse de nouveaux inducteurs chimiques de la maladie de Parkinson Etude relation structure-activité. [Thèse de doctorat], Université Paris Est, France, 341p.

Résumé

Les radicaux libres sont produits par divers mécanismes ou sous l'influence de facteurs environnementaux, ils sont des molécules instables qui peuvent endommager les cellules, ils recherchent d'autres atomes ou molécules auxquels se lier et lancent un processus en chaîne appelé stress oxydatif. Ce travail a pour objectif d'expliquer le stress oxydatif et les maladies neurodégénératives, et d'identifier lien entre eux. Le stress oxydatif résulte d'une production accrue des espèces réactives de l'oxygène et un déficit des antioxydants, cette accumulation entraînant des pathologies dont les maladies neurodégénératives et provoque la mort cellulaire. La maladie de l'Alzheimer et la maladie de parkinson sont les plus fréquents des affections. La maladie de l'Alzheimer due à une accumulation de protéines anormales dans le cerveau : la protéine bêta-amyloïde et la protéine Tau. Quand la maladie de Parkinson, elle est du suite à un déficit en dopamine qui découle de la destruction de neurones dopaminergiques dans la substance noire du mésencéphale.

Mots clés : Stress oxydatif, maladies neurodégénératives, maladie de l'Alzheimer, maladie de Parkinson, Radicaux libres.

Abstract

Free radicals are produced by various mechanisms or under the influence of environmental factors, they are unstable molecules that can damage cells, seek out other atoms or molecules to bind to and start a chain process known as oxidative stress. This aim work is to explain oxidative stress and neurodegenerative diseases, and to identify the links between them. Oxidative stress results from an increased production of reactive oxygen species and a deficit of antioxidants, this accumulation leads to pathologies such as neurodegenerative diseases and causes cell death. Alzheimer's disease and Parkinson's disease are the most common conditions. Alzheimer's disease is due to an accumulation of abnormal proteins in the brain: beta-amyloid protein and Tau protein. Parkinson's disease, is caused by a dopamine deficiency resulting from the destruction of dopaminergic neurons in the substantia nigra of the midbrain.

Keywords: Oxidative stress, neurodegenerative diseases, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Free radicals.

ملخص

يتم إنتاج الجذور الحرة بواسطة آليات مختلفة أو تحت تأثير العوامل البيئية، فهي جزيئات غير مستقرة يمكن أن تلحق الضرر بالخلايا، فهي تبحث عن ذرات أو جزيئات أخرى لترتبط بها وتبدأ عملية متسلسلة تسمى الإجهاد التأكسدي. يهدف هذا العمل إلى شرح الإجهاد التأكسدي والأمراض التنكسية العصبية، وتحديد العلاقة بينهما. ينتج الإجهاد التأكسدي عن زيادة إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية ونقص مضادات الأكسدة، ويؤدي هذا التراكم إلى أمراض بما في ذلك أمراض التنكس العصبي ويسبب موت الخلايا. يعد مرض الزهايمر ومرض باركنسون من أكثر الحالات شيوعاً. مرض الزهايمر بسبب تراكم البروتينات غير الطبيعية في الدماغ: بروتين بيتا أميلويد وبروتين تاو. عندما يكون مرض باركنسون سببه نقص الدوبامين الذي ينتج عن تدمير الخلايا العصبية الدوبامينية في المادة السوداء في الدماغ المتوسط.

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