



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Larbi Tébessi -Tébessa-

Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie Appliquée

MEMOIRE DE MASTER

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Option : Toxicologie Appliquée

Thème :

**Synthèse des connaissances relatives à la neurotoxicité générée
par l'Aluminium et l'effet protecteur du Curcuma**

Présenté par :

MEKAHLIA Oussama

Devant le jury :

Dr. HANNACHI Mohamed Saleh

M.C.B. Université de Tébessa

Président

Dr. AMAMRA Rima

M.C.B. Université de Tébessa

Promotrice

Dr. MESSAADIA Amira

M.C.B. Université de Tébessa

Examinatrice

Date de soutenance : 21/06/2020



République Algérienne Démocratique et Populaire



Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Larbi Tébessi -Tébessa-

Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie Appliquée

MEMOIRE DE MASTER

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Option : Toxicologie Appliquée

Thème :

**Synthèse des connaissances relatives à la neurotoxicité générée
par l'Aluminium et l'effet protecteur du Curcuma**

Présenté par :

MEKAHLIA Oussama

Devant le jury :

Dr. HANNACHI Mohamed Saleh

M.C.B. Université de Tébessa

Président

Dr. AMAMRA Rima

M.C.B. Université de Tébessa

Promotrice

Dr. MESSAADIA Amira

M.C.B. Université de Tébessa

Examinatrice

Date de soutenance : 21/06/2020

Résumé :

L'utilisation importante de l'aluminium dans différents domaines, fait que les être humain y sont de plus en plus exposés. Cependant plusieurs recherches ont mis en évidence son implication dans le déclenchement de mécanismes neurotoxiques : En effet son accumulation dans le cerveau est fortement liée à la maladie d'Alzheimer.

Le curcuma est un puissant antioxydant qui a montré une efficacité quant à la chélation et/ ou la modulation des mécanismes conduisant à la MA dans les expériences de laboratoire. Les essais cliniques, par contre, indiquent une efficacité moindre.

L'objectif de notre étude est la synthèse de quelques travaux relatifs à la neurotoxicité générée par l'Aluminium et l'effet protecteur du Curcuma : Cas de la maladie d'Alzheimer.

De nombreuses expériences effectuées sur des rats Wistar avec différentes concentrations d'aluminium montrent une dégradation des capacités cognitives, une augmentation du stress oxydatif et une inhibition des enzymes antioxydants telles que la catalase et la GPx suite à l'accumulation de ROS. Aussi, la présence d'agrégats bêta amyloïdes, un biomarqueur majeur de la MA est relevée.

La supplémentation en curcumine a stimulé les réflexes, la mémoire et les capacités cognitives ainsi que les défenses antioxydantes via l'induction des enzymes antioxydants et la diminution de la peroxydation lipidique ce qui a empêché les dommages neurologiques, notamment, l'agrégation des amyloïdes β causés par l'aluminium.

Les recherches cliniques mettent en évidence des résultats d'efficacité moindre. Les plus récentes sont plus satisfaisantes.

Mots clés : Aluminium, Curcuma, Neurotoxicité, Maladie d'Alzheimer, Atténuation.

Abstract:

The significant use of aluminum in different shows that humans are more and more exposed to this compound. However, several researches have highlighted its application in the triggering of neurotoxic mechanisms: In fact, its accumulation in the brain is strongly linked to Alzheimer's disease.

Curcuma is a powerful antioxidant that has shown efficacy in chelating and/or modulating the mechanisms leading to AD in laboratory experiments. Clinical trials, on the other hand, indicate lower efficacy.

The objective of our study is the synthesis of some works relating to the neurotoxicity generated by Aluminum and the protective effect of Curcuma: Case of Alzheimer's disease.

Numerous experiments carried out on Wistar rats with different doses of aluminum show a deterioration in cognitive capacity and an increase in oxidative stress and an inhibition of antioxidant enzymes such as catalase following the accumulation of ROS, and beta-amyloid aggregates, a major AD biomarker.

Curcumin stimulates reflexes, memory, and cognitive capacities as well as antioxidant defenses via the induction of antioxidant enzymes and the reduction of lipid peroxidation, which prevented neurological damage, in particular the aggregation of β amyloids caused by Aluminum.

Clinical research shows less effective results. The most recent are more satisfactory.

Keywords: Aluminum, Curcuma, Neurotoxicity, Alzheimer's disease, Attenuation

خلاصة:

يظهر الاستخدام الكبير للألمنيوم في مختلف الأشكال أن البشر أكثر عرضة لهذا المركب. ومع ذلك، فقد أبرزت العديد من الأبحاث تحفيزه آليات السمية العصبية: في الواقع، يرتبط تراكمه في الدماغ ارتباطاً وثيقاً بمرض الزهايمر.

الكركم هو أحد مضادات الأكسدة القوية التي أثبتت فعاليتها في استقلاب و/أو تعديل الآليات التي تؤدي إلى مرض الزهايمر في التجارب المخبرية. التجارب السريرية، من ناحية أخرى، تشير إلى فعالية أقل.

الهدف من دراستنا هو توليف بعض الأعمال المتعلقة بالسمية العصبية الناتجة عن الألومنيوم والتأثير الوفاة للكركم: حالة مرض الزهايمر.

تظهر العديد من التجارب التي أجريت على جردان Wistar مع جرعات مختلفة من الألمنيوم تدهوراً في القدرات المعرفية وزيادة في الإجهاد التأكسدي وتنشيط الإنزيمات المضادة للأكسدة مثل الكاتالاز بعد تراكم مركبات الأكسجين التفاعلية، وتجميع بيتا أميلويد، وهو مؤشر حيوي رئيسي لمرض الزهايمر.

يحفز الكركمين ردود الفعل والذاكرة والقدرات المعرفية بالإضافة إلى الدفاعات المضادة للأكسدة عن طريق تحريض الإنزيمات المضادة للأكسدة وتقليل أكسدة الدهون، مما يمنع الضرر العصبي، ولا سيما تجمع الأميلويد التي يسببها الألومنيوم.

تظهر الأبحاث السريرية نتائج أقل فعالية. التجارب الأحدث مرضية أكثر.

الكلمات المفتاحية: ألمنيوم، كركم، سمية عصبية، مرض الزهايمر، تخفيف.



Remerciements

Louange et Gloire à Dieu, Le Tout Puissant pour nous avoir donné la volonté, la santé et le pouvoir de réaliser et de nous avoir guider durant toutes ces années.

Seigneur, veuillez toujours diriger nos pas.

Il est difficile d'exprimer, en quelques lignes, nos remerciements aux personnes qui, de près ou de loin, ont contribué d'une façon ou d'une autre à l'aboutissement de ce travail...

Nos remerciement vont d'abord à :

Dr. HANNACHI Mohammed Saleh pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider ce jury. Ses conseils nous seront d'un grand apport.

Nous remercions, particulièrement, notre encadreur **Dr. AMAMRA Rima** qui nous a fait le privilège de diriger et orienter ce travail. Nous avons pu apprécier ses qualités et ses valeurs, nous la remercions vivement pour son soutien, ses conseils précieux, ses encouragements et ses critiques qui nous ont beaucoup aidés.

Nous remercions vivement **Dr. MESSAADIA Amira** pour nous avoir fait l'honneur d'examiner ce travail. Ses remarques et ses critiques valoriseront ce travail.

On remercie chaleureusement tous nos enseignants, pour leurs soutiens et pour la formation dispensée pendant toutes ces années.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements, également, à **Mr. GASMI Salim, Mme. DJELAB Sihem, Mr. Hannachi, Mr. BOUAZDIA et Mr. Mihi** pour leur disponibilité mais surtout pour leur conseils et orientations. Qu'ils trouvent ici l'expression de notre profond respect.

Un très profond remerciement à notre famille et à nos amis pour leurs innombrables sacrifices, soutien et encouragements

À tous ceux qui ont contribué à notre réussite

Table des matières

Titre	Page
Résumé	
Remerciements	
Introduction	01
Introduction générale	
1. Aluminium.	02
1.1. Origine.	02
1.2. Sources d'exposition.	03
1.3. Pharmacocinétique.	03
1.3.1. Absorption et biodisponibilité.	04
1.3.2. Métabolisme.	04
1.3.3. Élimination.	04
1.4. Toxicité.	05
2. Curcuma.	07
2.1. Composition et Structure chimique.	07
2.2. Pouvoir antioxydant du curcuma.	09
Synthèse des connaissances relatives à la neurotoxicité générée par l'Aluminium et l'effet protecteur du Curcuma: Cas de la maladie d'Alzheimer	
Synthèse des connaissances relatives à la neurotoxicité générée par l'Aluminium et l'effet protecteur du Curcuma: Cas de la maladie d'Alzheimer.	11
Conclusion et Perspectives	21
Références bibliographiques	
Annexes	
Glossaire	

Liste des figures

Figure N°	Titre des figures	Page
01	Roche de bauxite	03
02	Les Composants de l'huile essentielle de <i>Curcuma longa</i>	08
03	Les curcuminoïdes	08
04	Métabolisme de la curcumine	10
05	Implication de l'aluminium dans les pathologies neurotoxiques et dans la maladie d'Alzheimer	18
06	Rôle des radicaux libres dans la génération de la maladie d'Alzheimer	19
07	Comparaison entre les neurones d'un sujet atteint de la maladie d'Alzheimer et ceux d'un sujet sain : Présence de plaques séniles chez le premier	19
08	Cascade amyloïde dans la maladie d'Alzheimer	20

Liste des tableaux

Tableau N°	Titre tes tableaux	page
01	Classification de <i>Curcuma longa</i> .	07

List des abréviations

Abréviation	Signification
AD	Alzheimer's Disease
ADN	Acide Désoxyribonucléique
Al	Aluminium
APE1	Endonucléase Apurinique/apyrimidinique (AP)
Aβ	Amyloïde bêta
Ca	Calcium
CAT	Catalase
Cu	Curcuma
DOPAC	Acide 3,4-dihydroxyphénylacétique
Fe	Fer
GPx	Glutathion peroxydase
GSH	Glutathion
GST	Glutathion S-transférase
MA	Maladie d'Alzheimer
MAO	Monoamine Oxydase
MDA	Malondialdehyde
RNS	Espèces azotées réactives
ROS	Espèces Réactives de l'oxygène
SH	Sulfhydryle (Thiol)
SOD	Superoxydes Dismutases

Introduction

L'aluminium est un métal très utilisé dans la vie quotidienne et est disponible dans l'eau, les aliments, les vaccins et les produits cosmétiques... Ces dernières décennies, la neurotoxicité de l'aluminium est démontrée dans de nombreux articles et travaux. En effet, il est lié à de nombreuses maladies neurologiques telles que la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson. [1]

Le curcuma est une plante médicinale utilisée dans de nombreuses cultures anciennes. Sa puissante capacité antioxydante est démontrée dans de nombreuses recherches y compris dans celle impliquant l'atténuation de la toxicité de l'aluminium. Cependant, les résultats *in vivo* et *in vitro* étaient contradictoires. Cela suscite de nombreuses interrogations, notamment sur la divergence des résultats. [2]

Dans ce contexte, notre étude a pour objectif d'analyser certains travaux mettant l'accent sur la neurotoxicité générée par l'Aluminium et l'effet protecteur du Curcuma, particulièrement concernant la maladie d'Alzheimer.

Introduction Générale

Synthèse Bibliographique

1. Aluminium :

L'aluminium est un élément naturellement existant dans la croûte terrestre, c'est le métal le plus abondant et le plus utilisé dans les différents domaines et industries. [1]

Notre siècle est appelé " l'âge de l'aluminium". En effet, il est introduit dans notre vie quotidienne via la nourriture, l'eau, les vaccins, les cosmétiques, la menuiserie, la construction aéronautique, ect... De ce fait, l'Homme se retrouve exposé à ce composant par différentes voies, notamment, cutanée, digestive et respiratoire. [1]

Cette exposition à l'aluminium est toxique pour la santé et est lié à de nombreuses maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson. Sa toxicité est liée à la détérioration de notre système nerveux central et à l'augmentation du stress oxydatif dû à l'accumulation de radicaux libres et d'espèces réactives à l'oxygène dans le tissu cérébral. [1]

1.1. Origine :

L'aluminium forme environ 8% de la croûte terrestre. On le trouve naturellement sous forme de roche de bauxite qui est composée à environ 60% d'oxyde d'alumine et le reste est un mélange de silice et d'autres métaux. [3][4]

L'alumine est extraite de la roche de Bauxite via le procédé Bayer puis transformée en aluminium via une réduction électrolytique. [3][4]

C'est un métal qui possède de nombreuses propriétés physicochimiques. Parmi les isotopes de l'aluminium, seul l' ^{27}Al est stable, tous les autres isotopes de l'aluminium sont radioactifs. L'atome d'aluminium a 13 électrons et peut relativement facilement céder ses trois électrons ultrapériphériques dans de nombreuses réactions chimiques. [3][4]

Il est léger, son poids moléculaire est de 26,981538 g/mol, son point de fusion est de 660,32 °C. Quant à sa production mondiale, elle est d'environ 327 156 en seulement 2 ans (2015-2017). [3] [4]

Synthèse Bibliographique



Figure 01 : Roche de bauxite [5]

1.2. Sources d'exposition :

L'exposition quotidienne à l'aluminium via les aliments, l'eau et les produits cosmétiques est estimée à 9 mg. [6]

C'est un contaminant qui se trouve dans la viande et les légumes en petites quantités (0,1 mg/poids sec) et à un taux plus élevé dans l'eau (0,2 à 0,4 mg) et le fromage fondu (5 à 15 mg/tranche). Le taux en aluminium le plus inquiétant est enregistré dans certains médicaments tels que les antiacides et les antidiarrhéiques (104–208 mg/comprimé). [6]

L'absorption de l'aluminium présent dans l'air varie de (0,005 à 8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) selon la zone pollution atmosphérique. Quant à son absorption par contact cutané via les cosmétiques ou les ustensiles de cuisine, elle est estimée à (2,6-4,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$). [6]

Comme cité plus haut et étant très abondant, ce métal est très utilisé en industrie, en médecine, en cosmétique et en agroalimentaire. [6]

1.3. Pharmacocinétique :

L'aluminium a une très faible biodisponibilité : moins de 1% est absorbé par les intestins, une très petite quantité peut atteindre le cerveau à travers la barrière hémato-encéphalique. En outre, certains acides comme l'acide citrique peuvent augmenter cette biodisponibilité. [7][8]

Seule l' Al^{3+} est capable d'interagir avec l'organisme humain à cause de ces propriétés similaires à l' Fe^{3+} (capable de franchir la barrière hémato-encéphalique). [7][8]

Synthèse Bibliographique

Une importante concentration d'aluminium contenu dans les aliments, l'eau et les médicaments est éliminée rapidement du corps, après pénétration, via les selles et les urines. La concentration restante peut s'accumuler dans le tissu cérébral. [7] [8]

1.3.1. Absorption et biodisponibilité :

L'aluminium est absorbé par l'intestin via, principalement, la voie paracellulaire. Son absorption est augmentée par les éléments organiques. [9]

Certains éléments, en particulier, le fer et le calcium semblent diminuer l'absorption de l'aluminium grâce au phénomène de compétition. Dans le plasma, ce métal est lié, préférentiellement, à la transferrine (protéine de transport du fer et de liaison de l' Fe^{3+}), lui permettant le passage à travers la barrière hémato-encéphalique mais aussi à l'albumine via les sites S2 et S1 avec lequel il a une très grande affinité. Sa concentration la plus élevée est retrouvée dans les os car il a une affinité pour les sites de fixation du calcium.[9] [10] [11]

L'absorption peut, également, se faire par voies orale et cutanée : passage de faibles concentrations (<0,1 mg), rapidement éliminées dans l'urine et la sueur. Dans ce cas, la biodisponibilité est négligeable et il n'existe pas suffisamment d'informations quant à la clairance. [1][3][9][12]

1.3.2. Métabolisme :

L'aluminium peut former des complexes stables de faible poids moléculaire avec les acides organiques, les acides aminés, les nucléotides, les phosphates et les glucides. Les complexes non polaires sont métaboliquement actifs. De plus, il a une très forte affinité pour les protéines, les polynucléotides et les glycosaminoglycanes, ces complexes macromoléculaires sont beaucoup moins actifs métaboliquement que les complexes de faible poids moléculaire. [13]

L'aluminium peut également former des complexes avec le noyau et la chromatine, ce qui peut probablement entraîner des mutations génétiques. [13]

1.3.3. Élimination :

L'excrétion de l'aluminium se fait principalement par le rein mais aussi et en faible proportion par la bile. La fraction non absorbée est éliminée par le tube digestif dans les selles. Le temps de d'élimination varie de quelques heures à quelques jours, voire des années, pour éliminer complètement l'aluminium des tissus, ce qui suggère qu'il y a plus d'un compartiment de stockage de ce toxique. Peu d'informations sont disponibles. [14]

Synthèse Bibliographique

1.4. Toxicité :

Le mécanisme exact de la toxicité de l'aluminium n'est pas encore connu, bien qu'il existe de nombreuses recherches suggérant que sa toxicité est directement liée à la survenue de nombreuses maladies telles que la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, ou encore, au cancer. Elle reste liée à la dose qui est inférieure à 10 µg/l chez les individus normaux. L'accumulation se fait lorsque les niveaux plasmatiques dépassent les 200 µg/l. [8][15]

Ces chiffres sont liés à beaucoup de variables telles que le taux de clairance, l'accumulation, le temps de demi-vie, l'efficacité du système de détoxification et à la source d'exposition. [8][15]

Des études ont mis en évidence l'effet de l'aluminium sur l'ADN. En effet, dans une étude basée sur le test des comètes, les résultats ont montré une augmentation de la génération d'espèces réactives de l'oxygène, induction des ruptures chromosomiques, mais aussi, une minimisation de la réparation de l'ADN par inhibition de l'Endonucléase Apurinique Humaine 1 (APE1). [16][17]

L'APE1 est une protéine multifonctionnelle impliquée dans la mort cellulaire programmée participant à la réparation des lésions de l'ADN et est constitutive dans les neurones. Dans certaines recherches, de fortes concentrations ont été administrées et les résultats ont montré une diminution significative des niveaux neuronaux d'APE1. [16][17][6]

Par ailleurs, l'aluminium augmente le stress oxydatif dans le cerveau, l'organe le plus vulnérable, à cause de sa teneur élevée en lipides et de sa grande consommation d'oxygène : Les ions superoxydes sont convertis en H₂O₂ mais ne seront pas dégradés en H₂O et O₂ car la catalase est inhibée. La production de radicaux hydroxyles et de peroxydation lipidique est aussi augmentée. [18][1]

Il en résulte de nombreuses maladies neurodégénératives, principalement la maladie d'Alzheimer et celle de Parkinson. Concrètement, de nombreux articles et recherches ont contribué à établir une relation entre l'aluminium et la neurotoxicité ; l'aluminium agrège en quelque sorte les Amyloïde-bêta, soit par un mécanisme direct inconnu, soit par le fait qu'il diminue l'expression de la cathepsine D, une protéine protéolytique qui dégrade l'amyloïde bêta. L'Amyloïde-bêta sont neurotoxiques et forment des plaques séniles dans le cerveau : hypothétiquement ; ils forment des canaux ioniques permettant au calcium de pénétrer dans les neurones à un niveau élevé provoquant, ainsi, une perturbation de son homéostasie et conduisant à l'apoptose. [19]

Synthèse Bibliographique

D'autres travaux ont établi une relation entre l'aluminium et l'induction de l'activité de l'Acétylcholine estérase qui dégrade l'acétylcholine, ou encore, entre l'aluminium et l'affectation des récepteurs de la sérotonine 5-HT en induisant l'activité de la monoamine oxydase MAO. Il en résulte une cascade de réactions conduisant, entre autre, à la diminution de 5-HT qui sont, également, des récepteurs dopaminergiques : minimiser leurs niveaux conduit à de faibles niveaux de dopamine et à des niveaux de DOPAC élevés qui est un métabolite de la dopamine. [19]

L'ensemble de ces facteurs conduit à l'augmentation des niveaux de ROS et des dommages à l'ADN ce qui aggrave les maladies qui y sont associées. [1] [19]

Synthèse Bibliographique

2. Curcuma :

Curcuma longa L, également connu sous le nom de Turmeric est une plante médicinale qui appartient à la famille des zingibéracées (Tab1). Il a de nombreux effets pharmacologiques, notamment, des propriétés anti-inflammatoires, antifongiques, antibactériennes, antioxydantes et les résultats des recherches dans la lutte contre le cancer sont prometteurs. [20]

Tableau 01: Classification de *Curcuma longa*. [21]

Classe	Liliopsida
Sous-classe	Commelinids
Ordre	Zingibérales
Famille	Zingiberaceae
Genre	<i>Curcuma</i>
Espèce	<i>Curcuma longa</i>

Le curcuma, le safran indien, la déesse dorée, sont supposés provenir de Chine, et la migration les a amenés en Inde. Le curcuma est maintenant cultivé dans les pays asiatiques et dans certaines parties de l'Amérique du Sud, l'Inde reste, cependant, le plus grand producteur, consommateur et exportateur de la plante.

Ses fleurs jaunes et mesure environ 1 m de haut. Son rhizome est jaunâtre et est composé de deux parties principales : Le rhizome principal et les longs rhizomes cylindriques, ramifiés primaires, secondaires et même tertiaires. [22]

2.1. Composition et Structure chimique :

Les analyses chimiques de *Curcuma longa* montrent qu'il est constitué de 83% de substances organiques (<8% de curcuminoïde, <7% d'huile essentielle, 8% de protéines, 10% de lipides, 55% de glucides, <1% de vitamines) et de 17% de composés inorganiques (11% d'eau et 6% de minéraux). [21]

Synthèse Bibliographique

Les curcuminoïdes sont composés de : curcumine, principal composé, de déméthoxycurcumine et de bisdéméthoxycurcumine. [21]

L'huile essentielle contient : eugénoïles, caryophyllènes, curcumènes, α -zingibérènes, β -sesquiphellandrénes, ar-turmérone, turmérone (le principal composé) et curlone. [21] [22] [23]

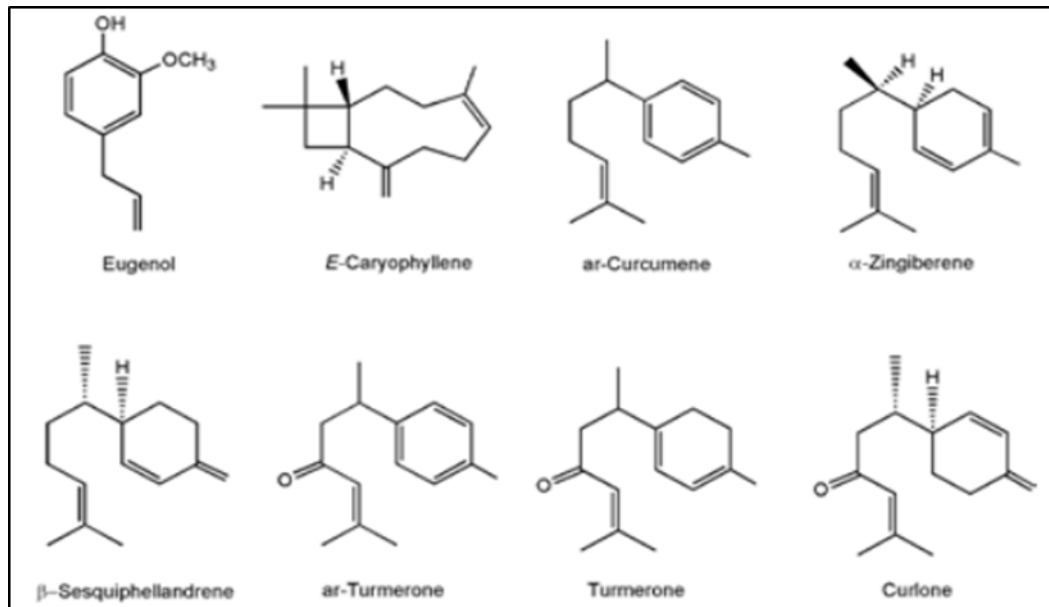


Figure 02: Les Composants de l'huile essentielle de *Curcuma longa* [23]

Synthèse Bibliographique

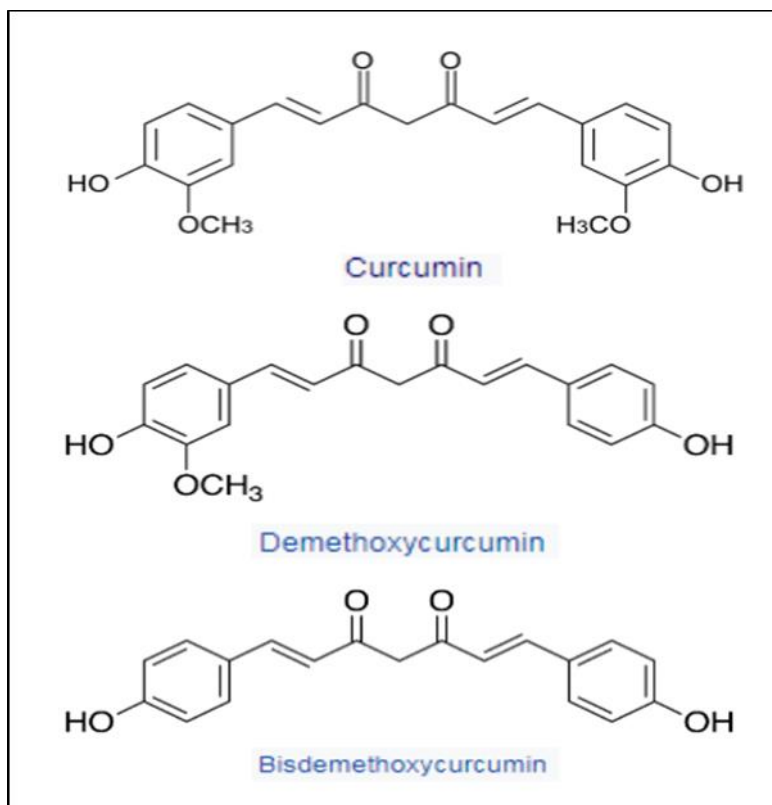


Figure 03 : Les curcuminoïdes [23]

2.2. Pouvoir antioxydant du curcuma :

Le curcuma a de nombreuses activités bénéfiques, notamment: activité anti-inflammatoire, activité antioxydante, activité de cicatrisation des plaies, activité anticoagulante, activité antifongique, effet antidiabétique, effets anticarcinogènes, effets antimicrobiens, effets cardiovasculaires, effets gastro-intestinaux et effet sur la maladie d'Alzheimer.[21]

La curcumine, est le composant le plus bénéfique des curcuminoïdes, il agit comme un piègeur de ROS et inhibe la peroxydation lipidique ainsi que les dommages à l'ADN, elle induit également des enzymes antioxydants telles que la catalase, la GST et la GPx. [24][25]

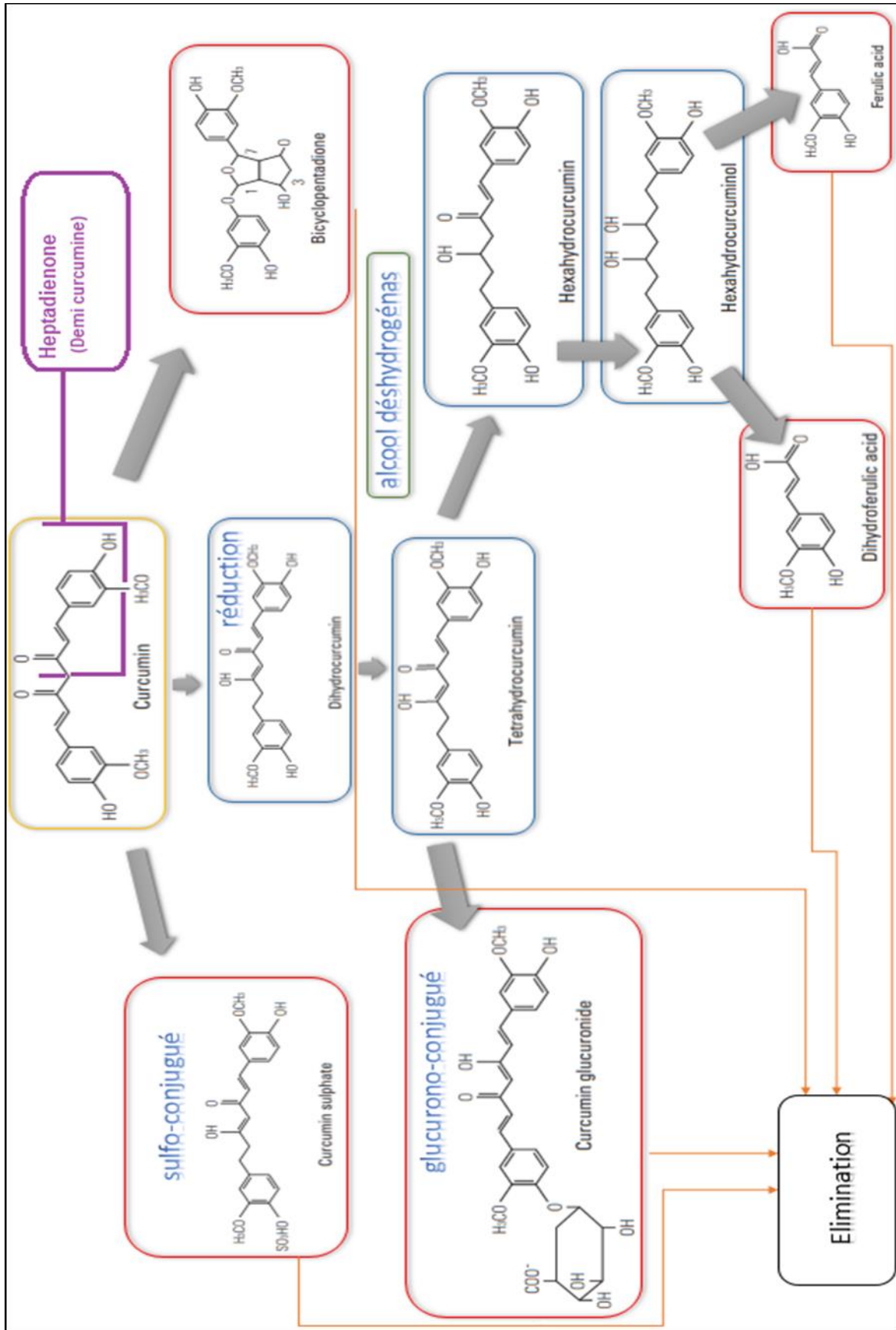


Figure 04 : Métabolisme de la curcumine [24] [23]

*Synthèse des connaissances relatives à la
neurotoxicité générée par l'Aluminium et l'effet
protecteur du Curcuma: Cas de la maladie
d'Alzheimer*

Synthèse des connaissances relatives à la neurotoxicité générée par l'Aluminium et l'effet protecteur du Curcuma (Cas de la maladie d'Alzheimer)

Les polluants environnementaux tels que les métaux lourds sont connus pour leur capacité à induire un large éventail de déséquilibres et d'effets toxiques y compris des dysfonctionnements biochimiques, enzymatiques, cellulaires et métaboliques conduisant à des maladies graves, voire, fatales.

L'aluminium est impliqué dans la survenue de maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, de Parkinson, ou encore, les accidents vasculo-cérébraux [26].

Les antioxydants biologiques peuvent prévenir les dégâts pouvant être occasionné en rompant la chaîne d'oxydation et en empêchant la formation ou l'accumulation de molécules toxiques pour les cellules ce qui peut stopper, corriger ou atténuer un processus physiopathologique.

Etant donné ses propriétés neuroprotectrice, anti-inflammatoires, anti-agrégats protéiques et anti-oxydantes, de plus en plus de travaux s'intéressent à la capacité du curcuma à moduler ou à atténuer les mécanismes neurotoxiques des xénobiotiques comme l'aluminium [26]. C'est dans cet axe que s'inscrit notre recherche qui vise à faire une synthèse des connaissances relatives à la neurotoxicité générée par l'Aluminium et l'effet protecteur du Curcuma : Cas de la maladie d'Alzheimer.

En effet, bien que la maladie d'Alzheimer soit une maladie multifactorielle, son induction par l'aluminium après accumulation dans le cerveau est bien établie, en particulier, chez les professionnels et les personnes sensibles (insuffisants rénaux dialysés) [27].

Les investigations attestent que l'aluminium est susceptible de réduire le métabolisme de la tétrahydrobioptérine, molécule endogène clé dans la synthèse de plusieurs neurotransmetteurs. Il est admis, aussi, que le métabolisme de cette molécule est ralenti dans la maladie en question [28].

De plus, la toxicité de l'aluminium dans le cerveau pourrait comporter, au moins en partie, la rupture de l'homéostasie normale du fer et les processus cellulaires fer-dépendants étant donné sa grande affinité avec la transferrine. En outre, l'aluminium peut interférer sur la liaison du fer au ferritine, une protéine de stockage du fer [29].

Synthèse des connaissances relatives à la neurotoxicité générée par l'Aluminium et l'effet protecteur du Curcuma (Cas de la maladie d'Alzheimer)

De même, des marqueurs quantitatifs de stress oxydatif dans le cerveau des patients atteints de la MA sont observés, notamment, l'augmentation de la production de ROS et de RNS, la baisse des capacités antioxydantes, la génération de protéines amyloïde β ($A\beta$) (incriminées dans les neuropathologies), la perturbation du métabolisme énergétique. Sachant que le cerveau est l'organe qui consomme le plus d'oxygène et d'énergie, ce qui le rend particulièrement sensible aux dommages oxydatifs comme la peroxydation lipidique d'autant plus qu'il est enrichi en lipides, enfin, la carbonylation des protéines et l'oxydation des acides nucléiques. En somme, l'homéostasie oxydante est perturbée [30] [31].

Dans un premier temps, on s'est intéressé aux travaux évaluant le comportement et les capacités cognitives tant la maladie d'Alzheimer est associée aux affaiblissements progressifs de la mémoire et de la connaissance et aux dysfonctions/nécroses des sous-ensembles spécifiques de neurones dans certains compartiments du cerveau [29].

D'abord, ceux de Zerrok k, (2011) [28] dans lesquels elle a administré 100 mg/kg de chlorure d'aluminium et 45 mg/kg;p.o. de curcuma à des souris. Elle a utilisé plusieurs tests comme : le test de la locomotion, le test d'anxiété, le test de labyrinthe (pour évaluer la capacité de mémoire spatiale) et le test de la nage forcée (Voir annexe). Les comparaisons sont faites entre un lot témoin dans lequel les souris n'ont reçu aucun traitement, un lot traité par l'aluminium seul, un lot traité par le curcuma seul et un lot dans lequel les souris ont reçu un traitement combiné entre l'aluminium et le curcuma. Les résultats ont mis en évidence que les souris intoxiquées par l'aluminium étaient moins actives, plus stressées et passaient plus de temps dans les compartiments éclairés. Elle avait un faible pourcentage de mémorisation et d'apprentissage, des performances limitées, de même qu'un temps d'immobilité relativement court comparativement à celui enregistré par les souris témoins, traitées par le curcuma ou par la combinaison aluminium/curcuma. L'ensemble des résultats trouvés concorde avec ceux de kumar, 2009; Djebli et al.,2008; David et al.,2006; Santucci et al., 2004; Gardier et Bourin.,2001 [28].

Synthèse des connaissances relatives à la neurotoxicité générée par l'Aluminium et l'effet protecteur du Curcuma (Cas de la maladie d'Alzheimer)

les travaux de Zaky et al., (2017); Kumar et al., (2009) et Sethi et al., (2009), se sont, également, intéressés à l'effet neurotoxique de l'aluminium et à l'effet antioxydant du curcuma. En effet, se sont tous interrogés sur les éventuelles interactions pouvant existées entre ces molécules chez les rats Wistar comme modèle biologique. Pour la détermination des capacités cognitives et d'apprentissage, les chercheurs ont utilisé le labyrinthe aquatique de Morris : Une piscine remplie d'eau avec une surface cachée, l'idée est que le rat puisse trouver cette surface sans aucune audition, indices visuels ou olfactifs, et donc, en faisant appel uniquement à sa capacité de reconnaissance spatiale. L'expérience est enregistrée sur vidéo afin de faciliter la collecte et l'analyse des données telles que le temps consommé par l'animal pour trouver la surface. [32]

Bien que les concentrations en aluminium et en curcumine variaient dans les trois expérimentations (25-150 mg/kg Al / 200 mg /kg Cu ; Zaky, 100 mg/kg Al / 30-60 mg/kg Cu ; Kumar, 50 mg/kg Al / 30 mg/kg Cu ; Sethi). De même que les durées d'exposition (4 semaines ; Zaky, 6 semaines ; Kumar, 6 mois ; Sethi). Le protocole expérimental été presque le même et reposait sur la comparaison des réponses comportementales (et biochimiques, dans un second temps) chez des rats témoins, des rats traités par l'aluminium seul, d'autres traités par la curcumine seule, et enfin, un groupe traité par une combinaison aluminium/curcumine. (Seule exception dans le test de Morris : dans l'expérience de Kumar et al., (2009), les rats été formés pour nager dans une plate-forme cachée sans utiliser d'indices visibles alors que dans celle de Sethi et al., (2009), les rats avaient des indications de repères visibles pour trouver la plate-forme cachée.). La comparaison des résultats obtenus révèle des similitudes caractérisées par une amélioration de la latence d'échappement (le temps consommé par les rats pour atteindre la plate-forme cachée à partir de différents points de départ en utilisant la mémoire spatiale et l'auto-navigation) chez les animaux qui ont reçu la curcumine comparativement avec ceux qui ont reçu de l'aluminium seul. Elle reste, néanmoins, moindre en comparaison à celle des rats témoins. En ce qui est des rats exposés à l'aluminium seul, une augmentation de la latence d'échappement est observée, ils ont mis plus de temps à trouver la plate-forme cachée ce qui indique l'implication du xénobiotique dans l'altération de l'apprentissage spécial et de la navigation. Les résultats mettent en évidence la capacité de protection de la curcumine contre la neurotoxicité de l'aluminium et l'altération de la navigation spatiale [16] [21].

Dans un second temps, on s'est intéressé au travaux utilisant le suivi des biomarqueurs du stress oxydatif, à l'instar du malondialdéhyde, indice de peroxydation lipidique, du glutathion et des

Synthèse des connaissances relatives à la neurotoxicité générée par l'Aluminium et l'effet protecteur du Curcuma (Cas de la maladie d'Alzheimer)

activités glutathion-S-transférase, catalase et superoxyde dismutase après exposition des rats à l'aluminium et à la curcumine, curcuminoïde présent dans le curcuma afin d'y mettre un quelconque lien entre la neurotoxicité/ L'aluminium et le curcuma.

Les résultats relatifs au suivi des biomarqueurs du stress oxydatif dans les études de Zaky et al., (2017); Kumar et al., (2009) et Sethi et al., (2009), ont consolidé ceux obtenus dans les tests de comportement.

En ce qui est du taux de GSH, une diminution est notée (21-27%) chez les groupes traités par les différentes concentrations d'aluminium par rapport à ceux témoins. Chez les groupes traités par la curcumine ou l'aluminium combiné à la curcumine, les taux de GSH se sont nettement améliorés comparativement aux taux enregistrés chez les groupes traités par l'aluminium seul. Notons que le GSH qui joue un rôle clé dans la défense cellulaire contre la toxicité des xénobiotiques. La déplétion des groupes sulfhydryle intracellulaires (groupes -SH) est une des conséquences d'une toxicité par les métaux lourds, et est essentiellement due à la production excessive des ROS. L'administration de la curcumine a rétabli le taux de GSH ce qui témoigne d'une meilleure adaptation et/ ou défense contre le stress oxydatif et d'une production contrôlée de ROS [21].

On peut supposer que l'antioxydant utilisé a permis le maintien du GSH à des taux satisfaisant ce qui a aidé à maintenir indirectement le Ca^{++} intracellulaire en équilibre, prenant en compte, que la signalisation calcique, la production de ROS et concentration en aluminium sont étroitement liées. [33]

De plus, les résultats obtenus dans ces mêmes travaux montrent que la mesure des activités SOD, CAT et GPx sont inhibés chez les rats traités par le chlorure d'aluminium comparé à celles mesurées chez les rats témoins rendant compte de la survenue d'une neurotoxicité due à un stress oxydatif important. En revanche, ces mêmes activités enzymatiques se sont intensifiées chez les rats traités par la curcumine et par la combinaison aluminium/curcumine. L'intensification des activités enzymatiques indique une mise en place du système de défense antioxydant pour neutraliser l'excès

Synthèse des connaissances relatives à la neurotoxicité générée par l'Aluminium et l'effet protecteur du Curcuma (Cas de la maladie d'Alzheimer)

de ROS générées. En présence de curcumine, elles sont modulées de sorte à réduire l'accumulation des radicaux libres produits. [17][21]

La curcumine a eu un effet préventif sur les dommages cellulaires et tissulaires occasionnés en agissant comme un agent protecteur indirectement par l'augmentation de l'effet des activités GPx, SOD et CAT et la chélation des agents toxiques par, peut être la formation de complexes de grande stabilité.

Concernant le malondialdéhyde, marqueur majeur de peroxydation lipidiques, les travaux de Zaky et al., (2017) et Kumar et al., (2009), montrent que les rats traités par l'aluminium seul, ont des niveaux 3 fois plus élevés que ceux enregistrés chez les rats témoins indiquant une dégradation membranaire des cellules nerveuses, et donc, une mort cellulaire ou neuronale. Chez les rats traités par, à la fois, la curcumine et l'aluminium, les taux de MDA étaient faibles, ce qui peut être expliqué soit par une diminution de la formation de ROS et / ou leur clivage suite à un accroissement des activités antioxydantes. Les chercheurs expliquent que quand l'activité antioxydante est renforcée, la dégradation membranaire réduit considérablement ce qui a un effet positif sur l'ensemble de l'organe ou l'organisme. Il est important de noter, aussi, que chacun des constituants du système antioxydant a, à une certaine concentration, une activité spécifique. Cependant ils travaillent en synergie pour améliorer la capacité antioxydante globale de l'organisme. Les antioxydants favorisent la protection des cellules exposées à un stress, préservent la stabilité membranaires et bloquent la cascade des voies de signalisation impliquées dans l'apoptose [34].

Les trois expériences menées par (Zaky et al., 2017), (Kumar et al., 2009)et (Sethi et al., 2009) indiquent que l'aluminium augmente le stress oxydatif conduisant à des niveaux élevés de peroxydation lipidique et à une altération de la mémoire spatiale et que la curcumine est un puissant antioxydant qui stimule les enzymes antioxydants, réduisant ainsi, la neurotoxicité de l'aluminium in vivo. Celle-ci reste liée à la dose et est soumise à de nombreux facteurs tels que son absorption et son accumulation. Le curcuma, quant à lui, est un puissant antioxydant et neuroprotecteur dont les résultats in vivo sont prometteurs et prêt pour les expériences cliniques.

le rôle de messager secondaire intracellulaire du Ca^{++} et son implication dans les processus cellulaires et les fonctions neuronale comme la conduction et la transmission nerveuse, les

Synthèse des connaissances relatives à la neurotoxicité générée par l'Aluminium et l'effet protecteur du Curcuma (Cas de la maladie d'Alzheimer)

chercheurs menant des investigations sur les maladies dégénératives dues à une exposition à l'aluminium et le potentiel pouvoir correcteur des antioxydants s'intéressent de plus en plus à la relation Aluminium/ Calcium/ Calmoduline/ Protéines causant des maladies neurodégénératives telles que la MA/ Régulation via les antioxydants. En effet, les niveaux de calcium jouent un rôle primordial dans la mort des neurones. O'Day et Myre ont émis l'hypothèse que 60 à 80 % des protéines principales impliquées dans la maladie d'Alzheimer sont contrôlées par la production élevée de calmoduline. Cependant un apport suffisant en calcium est nécessaire pour le bon fonctionnement des neurones. Dans leur étude, Xuan Li et al.,(2011) suggèrent que l'aluminium peut arrêter la capacité du corps à assimiler et à faire usage du calcium. En effet, ils ont établi que le taux de calcémie chez les souris traitées par l'aluminium seul était inférieur à celui des souris témoins, de celle traitée par le curcuma et de celles traitées par la combinaison aluminium-curcuma (les mécanismes sont en cours d'étude).

Par ailleurs, il est judicieux de souligner que dans certains essais cliniques, la curcumine n'a pas montré les mêmes résultats prometteurs qu'in vivo concernant l'effet protecteur contre la maladie d'Alzheimer. Citons les essais cliniques réalisés par Baum et al., 2008 sur des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer âgés de 69 à 74 ans: sur les 34 malades, seulement 27 ont pu terminer les essais. il y avait 3 groupes ; le premier composé de 8 sujets qui ont reçu 0 g de curcumine, le second composé également de 8 sujets qui ont reçu 1 g de curcumine, et le troisième groupe composé de 11 sujets recevant chacun 4 g de curcumine. Des échantillons sont prélevés à 0,1 et 6 mois pour analyser les niveaux d'amyloïde-bêta, biomarqueur de la MA, d'isoprostanés, un biomarqueur de peroxydation lipidique, ainsi que celui de curcumine. Après 6 mois, les résultats cliniques ont démontré une faible biodisponibilité de la curcumine dans le sang : le pic dans le sérum plasmatique était de 270 nM. Les taux des amyloïde bêta n'ont pas changé mais ont continué d'augmenter avec le temps, ce qui indique que la curcumine n'a pas eu d'effet sur leur agrégation [35].

En revanche, D'autres essais plus récents, attestent que le curcuma présente des effets neuroprotecteurs chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. En effet, les résultats montrent que la curcumine est dotée de propriétés anti-amyloïdes et peut se lier directement au petit oligomère A β pour empêcher l'agrégation de A β , la formation de plaque et la toxicité de l'oligomère A β , ce qui est possible parce que la curcumine a la capacité de traverser directement la barrière du

Synthèse des connaissances relatives à la neurotoxicité générée par l'Aluminium et l'effet protecteur du Curcuma (Cas de la maladie d'Alzheimer)

cerveau. De plus, la curcumine joue un rôle important dans l'inhibition de la phosphorylation de la protéine tau, une des principales causes de la MA, car elle peut réduire les dommages oxydatifs et les inflammations qui peuvent induire une activation microgliale : Dans la maladie d'Alzheimer, des protéines tau ne se détachent pas et s'agrègent, elles forment des neurofibrilles qui bloquent le fonctionnement du neurone et conduisent progressivement à sa mort. Les protéines Tau retrouvées dans le cerveau des malades sont hyperphosphorylées. Alors qu'une protéine Tau normale compte 2 ou 3 groupements phosphate, celles des malades d'Alzheimer en ont 5 à 9 [36]. Le curcuminoïde peut également contribuer à l'amélioration de la survie neuronale en inhibant l'apoptose, et par conséquent, ralentir la progression de la MA [37].

Synthèse des connaissances relatives à la neurotoxicité générée par l'Aluminium et l'effet protecteur du Curcuma (Cas de la maladie d'Alzheimer)

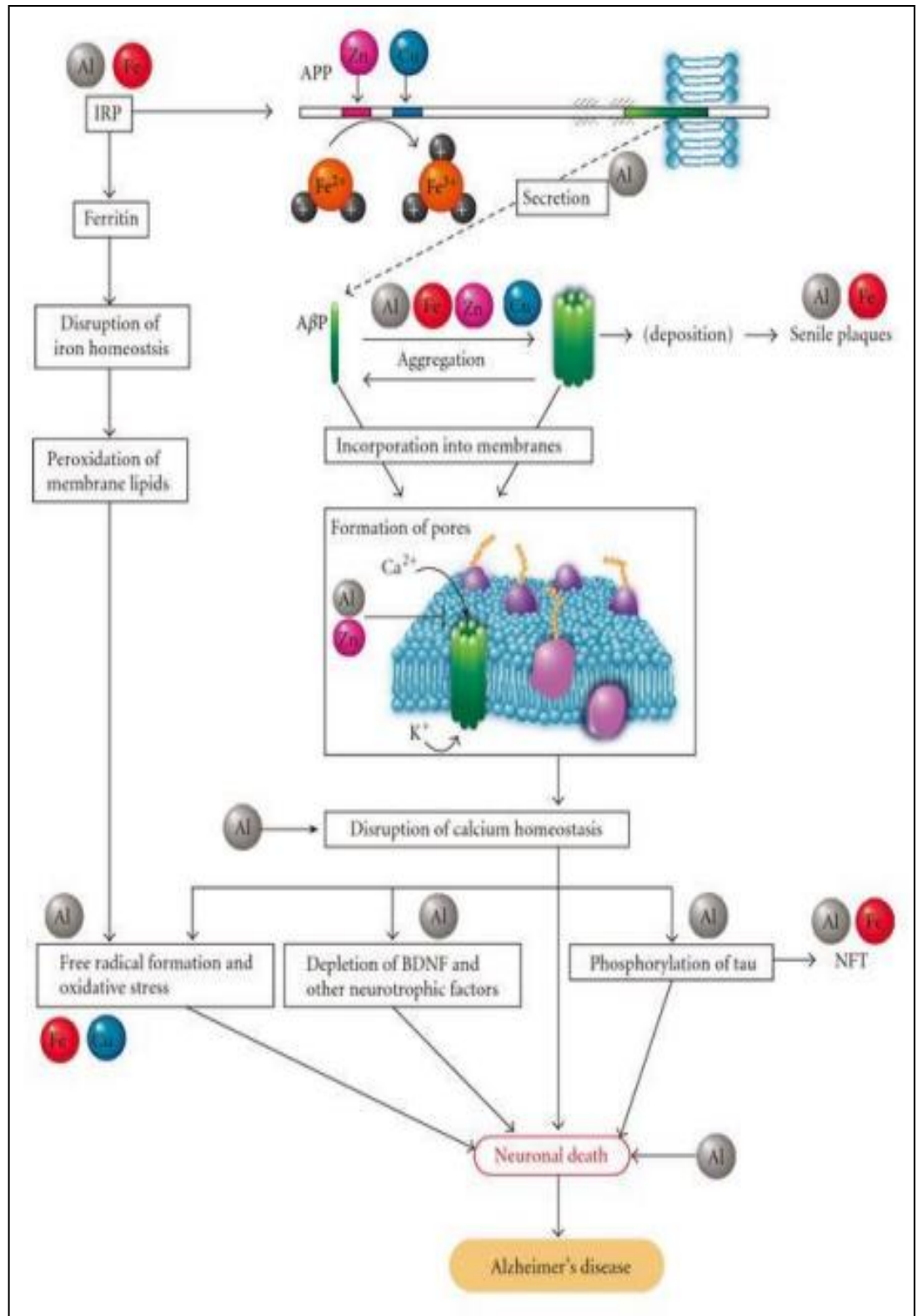


Figure 05 : Implication de l'aluminium dans les pathologies neurotoxiques et dans la maladie d'Alzheimer [29] [38].

Synthèse des connaissances relatives à la neurotoxicité générée par l'Aluminium et l'effet protecteur du Curcuma (Cas de la maladie d'Alzheimer)

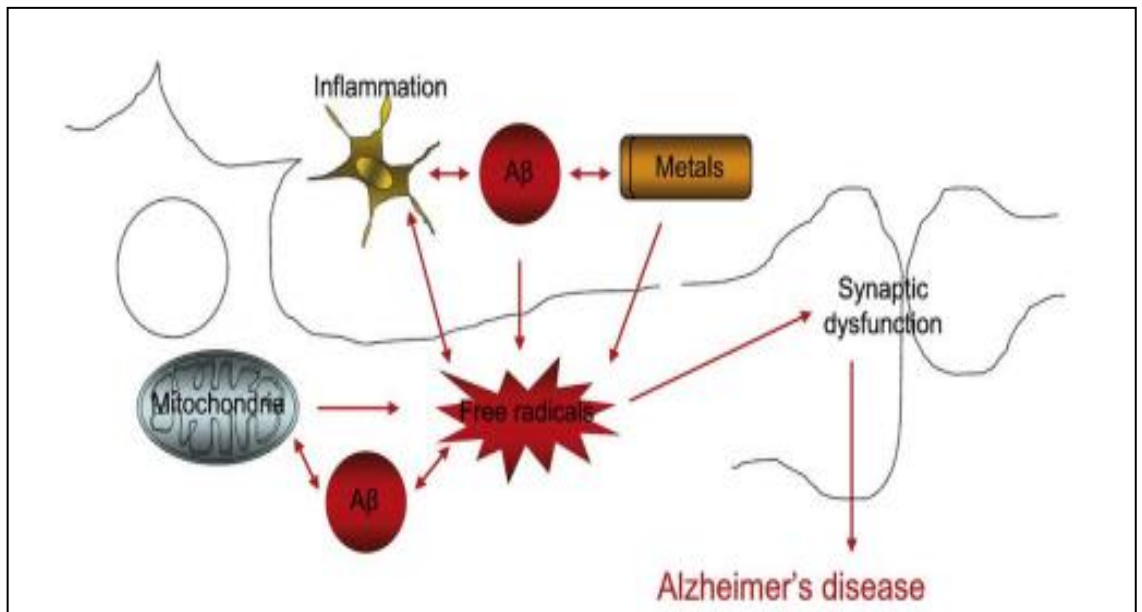


Figure 6 : Rôle des radicaux libres dans la génération de la maladie d'Alzheimer [39]

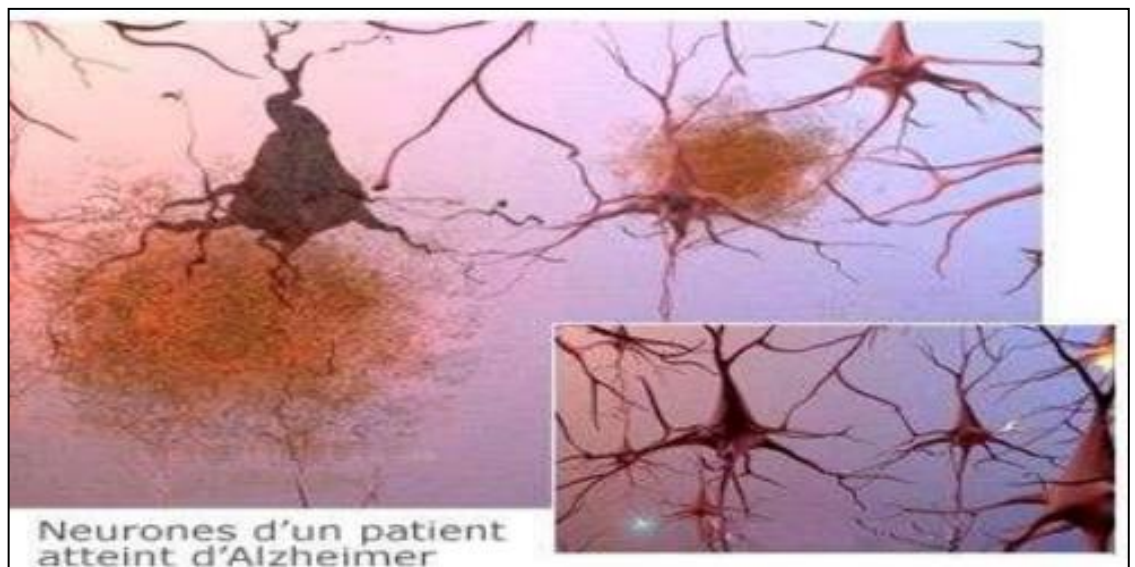


Figure 7 : Comparaison entre les neurones d'un sujet atteint de la maladie d'Alzheimer et ceux d'un sujet sain : Présence de plaques séniles chez le premier [40]

Synthèse des connaissances relatives à la neurotoxicité générée par l'Aluminium et l'effet protecteur du Curcuma (Cas de la maladie d'Alzheimer)

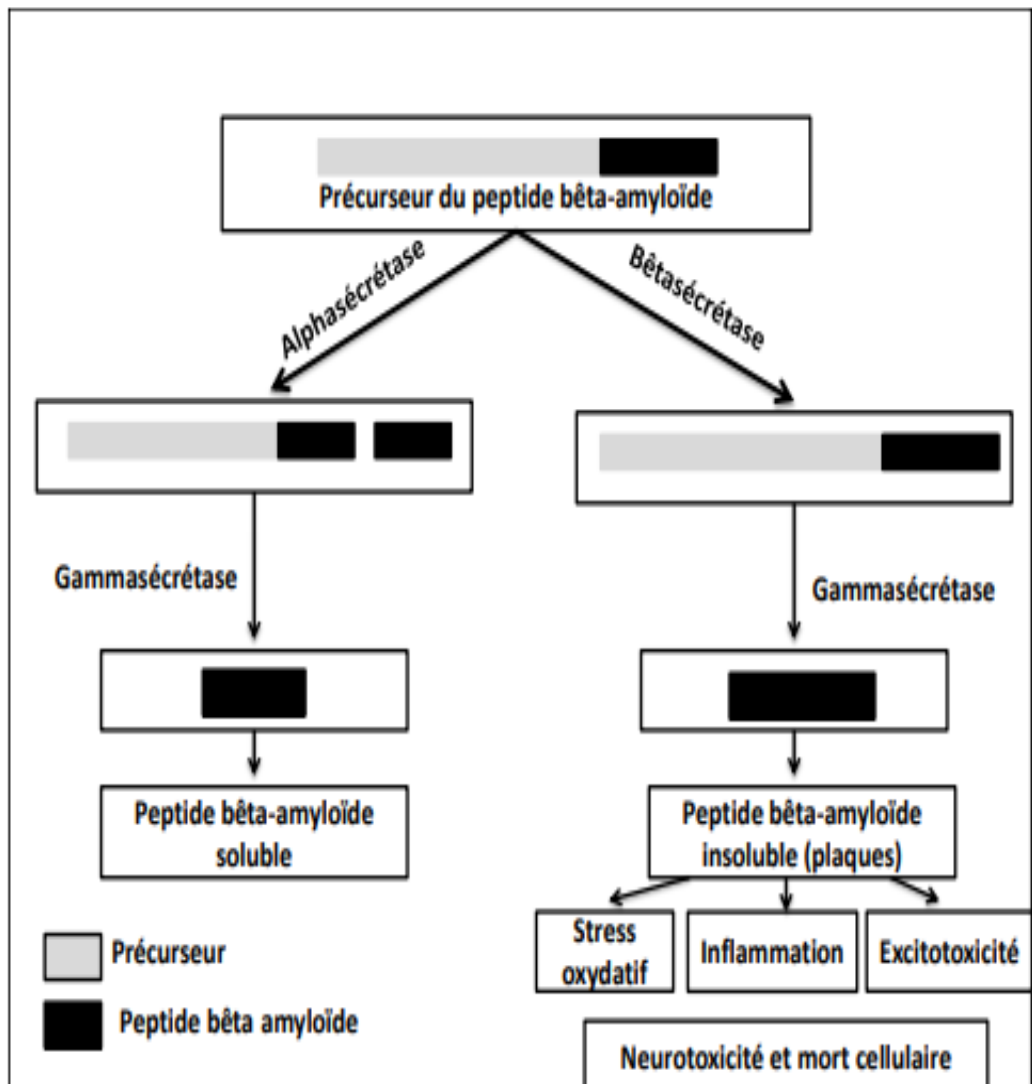


Figure 8 : Cascade amyloïde dans la maladie d'Alzheimer [41]

Conclusion et perspectives

En conclusion, il est évident que l'accumulation de l'aluminium dans le cerveau est directement ou indirectement impliquée dans le déclenchement de mécanismes neurodégénératifs comme c'est le cas dans la maladie d'Alzheimer. Les recherches mettent en évidence que le curcuma présente des propriétés antioxydante, anti-inflammatoire et antiagrégants pouvant potentiellement prévenir la pathogenèse de la maladie via l'inhibition du stress oxydatif, l'accumulation des amyloïdes β et la formation des plaques séniles. Cela se reflète considérablement sur les fonctions cognitives et prévient la mort neuronale.

Notre travail reste préliminaire et doit être approfondie, notamment en :

- Faisant une étude bibliographique plus exhaustive
- Plus de recherche pour augmenter la biodisponibilité de curcumine
- Identifier les mécanismes d'action de chaque composé chimique dans *Curcuma longa*.

Les références bibliographiques

- 1 : Niu, Qiao. Neurotoxicité de l'aluminium. Springer Singapour :, 2018.
- 2 : Nelson, Kathryn M. et al. "La chimie médicinale essentielle de la curcumine : mini-perspective." *Journal de chimie médicinale* 60,5 (2017) : 1620-1637.
- 3 : ATSDR, Thallium. "ATSDR (Agence pour les substances toxiques et le registre des maladies)." Préparé par Clement International Corp., sous contrat 205 (2000) : 88-0608
- 4 : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Aluminum>
- 5 : <https://geology.com/minerals/bauxite.shtml>
- 6 : Stephens, Brian R. et James S. Jolliff. "Aluminium et maladie d'Alzheimer." *Régime alimentaire et nutrition dans la démence et déclin cognitif*. Academic Press, 2015. 553-562.
- 7 : Exley, Christopher. "Darwin, la sélection naturelle et l'essentialité biologique de l'aluminium et du silicium." *Tendances des sciences biochimiques* 34.12 (2009): 589-593
- 8 : Département américain de la santé et des services sociaux. «Agence pour le registre des substances toxiques et des maladies, Division de toxicologie et de médecine environnementale.» *Grappes de maladies : un aperçu*.
- 9 : Cunat, Lisiane et al. "Biodisponibilité et absorption intestinale de l'aluminium chez le rat." *Recherche sur les éléments traces biologiques* 76.1 (2000) : 31-55.
- 10 : Zatta, Paolo, Lisa Dalla Via et Vito Di Noto. "Études de liaison sur l'interaction aluminium (III)-albumine." *Archives de biochimie et de biophysique* 417.1 (2003) : 59-64.
- 11 : Fatemi, S. J., Fahmi HA Kadir et Geoffrey R. Moore. «Transport de l'aluminium dans le sérum sanguin. Liaison de l'aluminium par la transferrine humaine en présence d'albumine humaine et de citrate. » *Biochemical Journal* 280.2 (1991) : 527-532.
- 12 : Barberger - Gateau, Pascale et al. «Déficience fonctionnelle dans les activités instrumentales de la vie quotidienne : un signe clinique précoce de démence?» *Journal de l'American Geriatrics Society* 47.4 (1999) : 456-462.
- 13 : Keith, S. «Profil toxicologique : aluminium. Département américain de la santé et des services sociaux. » *Service de santé publique. Agence pour l'enregistrement des substances toxiques et des maladies* (2008).
- 14 : Bondy, Stephen C. «Une exposition prolongée à de faibles niveaux d'aluminium entraîne des changements associés au vieillissement du cerveau et à la neurodégénérescence.» *Toxicologie* 315 (2014) : 1-7

Les références bibliographiques

- 15 : Cecil, Russell La Fayette, Lee Goldman et Andrew I. Schafer. Goldman's Cecil Medicine, Expert Consult Premium Edition - Enhanced Online Features and Print, Single Volume, 24: Goldman's Cecil Medicine. Vol. 1. Elsevier Health Sciences, 2012
- 16 : Zaky, Amira et al. "L'endonucléase apurinique / apyrimidinique 1 est un modulateur clé de la neuroinflammation induite par l'aluminium." *BMC neuroscience* 14.1 (2013) : 26.
- 17 : Lankoff, Anna et al. "Une étude sur les comètes révèle que l'aluminium induit des dommages à l'ADN et inhibe la réparation des lésions radio-induites dans les lymphocytes du sang périphérique humain." *Lettres toxicologiques* 161.1 (2006) : 27-36.
- 18 : Kumar, Vijay et Kiran Dip Gill. "Le stress oxydatif et le dysfonctionnement mitochondrial dans la neurotoxicité de l'aluminium et son amélioration : une revue." *Neurotoxicology* 41 (2014) : 154-166.
- 19 : Sakamoto, Takashi et al. «L'aluminium inhibe la dégradation protéolytique du peptide β amyloïde par la cathepsine D : un lien potentiel entre l'accumulation d'aluminium et le dépôt de plaque neuritique.» *Lettres FEBS* 580.28-29 (2006) : 6543-6549.
- 20 : Chatzinasiou, Loukiani et al. "Produits de curcuma (*Curcuma longa* L.) : Quelles différences de qualité existe-t-il ?" *Journal of Herbal Medicine* 17 (2019): 100281.
- 21 : Kumar, Anil, Jyotsna Dora et Anup Singh. "A Review on Spice of Life *Curcuma longa* (curcuma)." *Int. J. Appl. Biol. Pharmaceut. Tech* 2 (2011) : 371-379.
- 22 : Stanojević, Jelena S., et al. "Composition chimique, activité antioxydante et antimicrobienne de l'huile essentielle de curcuma (*Curcuma longa* L.)." *Technologies avancées* 4.2 (2015): 19-25.
- 23 : Rahmani, Fatima Zohra et Rafika Zenasni. *Curcuma longa* L. Diss. 2013.
- 24 : Prasad, Sahdeo, Amit K. Tyagi et Bharat B. Aggarwal. "Développements récents dans la livraison, la biodisponibilité, l'absorption et le métabolisme de la curcumine : le pigment doré des épices dorées." *Recherche et traitement contre le cancer : journal officiel de la Korean Cancer Association* 46.1 (2014) : 2.
- 25: Jovanovic, S.V., Steenken, S., Boone, C.W. et Simic, M.G., 1999. Le transfert d'atomes H est un mécanisme antioxydant préféré de la curcumine. *Journal de l'American Chemical Society*, 121 (41), pp.9677-9681.
- 26 : R.A. Mashelkar, Les cibles moléculaires et les utilisations thérapeutiques de la curcumine dans la santé et la maladie. 19 octobre 2006 FRS Directeur général Conseil de la recherche scientifique et industrielle, New Delhi, Inde
- 27 : Pricilla Costa Ferreira, Kamila de Almeida Piai, Angela Maria Magosso Takayanagui, Susana Inés Segura-Muñoz 2008 *Rev Latino-am Enfermagem* 16 (1) : 151-7

Les références bibliographiques

- 28 : KHAYRA, ZERROUKI. La neurotoxicité de l'aluminium, interaction maladie d'Alzheimer-contribution à un traitement par le curcumin (étude expérimentale chez la souris). 2011
- 29 : Masahiro Kawahara¹ et Midori Kato-Negishi² ; Lien entre l'aluminium et la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer : l'intégration des hypothèses de l'aluminium et de la cascade amyloïde ; International Journal of Alzheimer's Disease Volume 2011 (2011), Article ID 276393, 17 pages doi : 10.4061 / 2011/276393.
- 30 : George Perry^a, Akihiko Nunomura^a, Keisuke Hiraib, Atsushi Takeda^a, Gjumrakch Alieva, Mark A Smith^a, Dommages oxydatifs dans la maladie d'Alzheimer : la dimension métabolique ; International Journal of Developmental Neurosciences Volume 18, Numéros 4-5, 1er juillet 2000, Pages 417-421 ; doi : 10.1016 / S0736-5748 (00) 00006-X
- 31 : J. ROBIN HARRIS, Alzheimer's Disease Cellular and Molecular Aspects of Amyloid p Subcellular Biochemistry Volume 38 ;; 2005 Springer Science-f Business Media, Inc.; ISSN 0306-0225 ISBN 0-387-23225-7 eISBN 0-387-23226-5
- 32 : D'Hooge, R., & De Deyn, P. P. (2001). Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. Brain research reviews, 36(1), 60-90.
- 33 : Feno, S., Butera, G., Vecellio Reane, D., Rizzuto, R., et Raffaello, A. (2019). Diaphonie entre calcium et ROS dans des conditions physiopathologiques. Médecine oxydative et longévité cellulaire, 2019.
- 34: Amamra, R., Djebar, M. R., Grara, N., Moumeni, O., Otmani, H., Alayat, A., et Berrebbah, H. (2015). La cyperméthrine induit un stress oxydatif pour le modèle cilié d'eau douce : Paramecium tetraurelia. Recherche et revue annuelles en biologie, 385-399.
- 35 : BAUM, Larry, LAM, Christopher Wai Kei, CHEUNG, Stanley Kwok-Kuen, et al. Six-month randomized, placebo-controlled, double-blind, pilot clinical trial of curcumin in patients with Alzheimer disease. Journal of clinical psychopharmacology, 2008, vol. 28, no 1, p. 110-113.
- 36 : Wang, Y.J .; Thomas, P.; Zhong, J.H .; Bi, F.-F .; Kosaraju, S .; Pol-lard, A .; Fenech, M .; Zhou, X.F. La consommation d'extrait de pépins de raisin empêche le dépôt d'amyloïdes β et atténue l'inflammation dans le cerveau d'une souris atteinte de la maladie d'Alzheimer. Neurotox. Res., 2009 ; 15 (1), 3-14.
- 37 : Ahmed, T .; Gilani, A.H. Potentiel thérapeutique du curcuma dans la maladie d'Alzheimer: curcumine ou curcuminoïdes? Phytother. Res., 2014, 28 (4), 517-525.
- 38 : S. K. Abd-Elghaffar, G. H. El-Sokkary et A. A. Sharkawy, «Neurotoxicité induite par l'aluminium et dommages oxydatifs chez le lapin : effet protecteur de la mélatonine», Neuroendocrinology Letters, vol. 26, non. 5, p. 609–616, 2005.

Les références bibliographiques

39 : Magali Dumont *, M. Flint Beal,; Stratégies neuroprotectrices impliquant les ROS dans la maladie d'Alzheimer; Free Radical Biology & Medicine xxx (2010) xxx – xxx ,, FRB10444;
Nombre de pages: 13; 4C: 2, 3, 7, 8

40 : Jacquier, M.C. La maladie d'Alzheimer : décryptage, Futura-Sciences, 2009.

41 : Massoud, F. La maladie d'Alzheimer, Le Médecin du Québec, 2009 ; vol 44, n 4.

Annexe

Le labyrinthe aquatique de Morris :

Les rats sont placés dans un grand bassin d'eau circulaire d'où ils peuvent s'échapper sur une plate-forme cachée. La plate-forme est cachée, premièrement en disposant que sa surface supérieure juste sous la surface de l'eau, et deuxièmement en rendant l'eau opaque de sorte que la plate-forme soit invisible.

Ainsi, la plate-forme n'offre aucun indice local pour guider le comportement d'échappement. En principe, les rats pourraient s'échapper de la plaquette en nageant au hasard ou dans des chemins de recherche non systématiques dans toute la piscine; mais en pratique, les rats normaux apprennent très rapidement à nager directement vers la plate-forme à partir de n'importe quelle position de départ à la circonférence de la piscine.

La direction précise de leur comportement d'évasion (et d'autres mesures de performance) prouve que les rats s'échappent en apprenant la position spatiale de la plate-forme par rapport aux signaux distaux. La comparaison des performances de rats normaux et cérébraux endommagés et de rats ayant reçu des médicaments ou des neurotoxines cérébrales offre une nouvelle façon d'examiner la neurobiologie de l'apprentissage spatial.

Les animaux n'ont pas besoin d'être privés de nourriture pour motiver l'apprentissage, ni de recevoir une formation préalable approfondie. L'utilisation d'un choc électrique pour motiver le comportement d'évasion est évitée. Les rats sont des nageurs naturels et s'acquittent facilement des tâches d'évacuation de l'eau, même s'ils ont subi des lésions cérébrales télencéphaliques de toutes sortes. L'eau fournit un environnement intralabyrinthe qui contrôle les indices olfactifs et, permet une variété de procédures de formation pour dissocier les effets d'apprentissage et de performance.

Le test de la locomotion et l'anxiété :

Les animaux tels que les rats et les souris manifestent une aversion naturelle pour les zones ouvertes fortement éclairées. Cependant, ils ont également un désir d'explorer un stimulus menaçant perçu. Une baisse du niveau d'anxiété entraîne une augmentation du comportement exploratoire. Une anxiété accrue se traduira par moins de locomotion et une préférence pour rester près des murs du champ.

Le champ ouvert est une arène avec des murs pour empêcher toute fuite. Généralement, le champ est marqué d'une grille et de passages carrés. Le centre du champ est marqué d'une couleur différente pour se différencier des autres carrés. Dans l'appareil moderne en plein champ, des faisceaux infrarouges ou des caméras vidéo avec un logiciel associé peuvent être utilisés pour automatiser le processus d'évaluation.

Annexe

Les modèles de comportement mesurés dans le test en champ ouvert incluent les croisements de lignes - Fréquence à laquelle le rongeur traverse les lignes de quadrillage avec les quatre pattes (une mesure de l'activité locomotrice), parfois divisée en activité près du mur et activité au centre, entrées carrées centrales - fréquence avec laquelle le rongeur pénètre dans le carré central avec les quatre pattes Durée du carré central - Durée du temps passé dans le carré central, Élevage - Fréquence avec laquelle le rongeur se tient sur ses pattes arrière dans le champ. Comportement d'élevage dans lequel les pattes antérieures de l'animal ne sont pas prises en charge et le comportement similaire dans lequel les pattes avant reposent contre les parois de l'enceinte ont différents mécanismes génétiques et neuronaux sous-jacents et l'élevage non pris en charge pourrait être une mesure plus directe de l'anxiété. - Fréquence à laquelle le rongeur a démontré un allongement vers l'avant de la tête et des épaules suivi d'une rétraction à sa position d'origine. Une fréquence élevée indique des niveaux élevés d'anxiété, de défécation et de miction - La fréquence de défécation et de miction est controversée. Certains scientifiques soutiennent qu'une augmentation de la défécation montre une anxiété accrue. D'autres scientifiques sont en désaccord et affirment que la défécation et la miction montrent des signes d'émotivité mais ne peuvent pas être considérées comme de l'anxiété.

Glossaire

Glossaire :

La réduction électrolytique : est un type d'électrolyse. Les oxydes, l'hydroxyde et les chlorures de métaux à l'état fondu sont réduits électriquement en utilisant cette méthode. Les métaux sont extraits à la cathode.

Le transport paracellulaire : fait référence au transfert de substances à travers un épithélium en passant par l'espace intercellulaire entre les cellules.

Biodisponibilité : est une sous-catégorie d'absorption et est la fraction (%) d'un médicament administré qui atteint la circulation systémique.

La neurodégénérescence : est la perte progressive de structure ou de fonction des neurones, y compris la mort des neurones.

La ferritine : est une protéine qui se trouve à l'intérieur des cellules et se lie au fer, de sorte à ce qu'il soit disponible en cas de besoin.

La carbonylation : fait référence à l'oxydation des chaînes latérales des protéines.

La locomotion animale : est l'une des diverses méthodes utilisées par les animaux pour se déplacer d'un endroit à un autre.

Reconnaissance spatiale : la capacité de comprendre et de se souvenir des relations spatiales entre les objets.

Un biomarqueur : est une caractéristique biologique mesurable liée à un processus normal ou non.

Le malondialdéhyde : est présent naturellement dans les tissus, où il est une manifestation du stress oxydant notamment peroxydation lipidiques.