



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Echahid Chiekh Larbi Tébessi –Tébessa
Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Appliquée



Mémoire

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de **Master**
En : Sciences Biologiques
Option : Pharmacotoxicologie

Par :

M^{elle}. Helimi Chaima

M^{elle}. Hadfi Ouissal

M. Saadi Soufian

Intitulé

**Identification de nouveaux agents thérapeutiques contre
la maladie d'Alzheimer : Étude *in silico***

Devant le jury :

M. Gasmi Salim	MCA	Université de Echahid Chiekh Larbi Tébessi –Tébessa	Président
M. Benlakhel Ammar	MCB	Université de Echahid Chiekh Larbi Tébessi –Tébessa	Examineur
M. Benaïcha Brahim	MCB	Université de Echahid Chiekh Larbi Tébessi –Tébessa	Rapporteur

Date de soutenance : 02/06/2024

Remerciements

C'est avec un grand plaisir que nous réservons ces quelques lignes en signe de gratitude et de profonde reconnaissance à tous ceux qui de près ou de loin, ont contribué à la réalisation et l'aboutissement de ce travail.

*Tout d'abord, nous tenons à remercier **Allah** tout puissant, de nous a permis de mener à bien ce mémoire, et de nous a orienté au chemin du savoir.*

*Ensuite, Nous remercions sincèrement Dr. **Ben Aicha Brahim**, Maitre de conférences au sein du département biologie appliqué de la faculté des sciences exactes et sciences de la nature et de la vie à l'université de Tébessa, pour son encadrement, son assistance, son soutien, sa disponibilité et ses précieux conseils.*

*Nous tenons aussi à remercier Dr. **Benlakhel Ammar**, Maitre de conférences au sein du département biologie appliqué et Dr. **Gasmi Salim**, Maitre de conférences au sein du département biologie appliqué de la faculté des sciences exactes et sciences de la nature et de la vie à l'université de Tébessa, pour l'honneur qu'il nous a accordé en acceptant de juger notre travail.*

Enfin, nous adressons nos chaleureux remerciements à nos enseignants pour la qualité de l'enseignement qu'ils ont bien voulu nous prodiguer durant nos études afin de nous fournir une formation efficiente.

Merci à toutes et tous.

Dédicace

À celui que Dieu a couronné de prestige et de respect, à celui dont je porte le nom avec fierté, mon cher père Khediri.

À mon ange de la vie, au sens de l'amour et de la tendresse, au sourire de la vie et au secret de l'existence, ma source de force, merci pour tout, ô merveilleuse mère, la plus chère des êtres chers, ma chère maman Zohra, que Dieu la garde en bonne santé.

À ma source de force, à ceux qui ont tendu leurs mains dans les moments de faiblesse, à ceux qui ont parié sur ma survie et qui me rappellent à quel point je suis forte et capable, toujours derrière moi comme une ombre, peu importe mes trébuchements (mes frères Fares, Abbes, Amdjad, Roumais).

À ma tante et seconde mère, à celle qui me donnait de la force dans les moments de faiblesse, à celle qui était mon soutien et mon appui à chaque pas, à ma tante Amal.

À mon grand-père et ma grand-mère, que Dieu ait leur âme, à toute ma famille et mes proches.

Et je n'oublie pas les compagnons de l'âme qui ont partagé avec moi les étapes de ce chemin, à mes compagnons de toujours, je vous suis reconnaissante (Wissal, Dhikra, Shahd).

À Dr. Ben Aicha brahim, l'encadreur de cette recherche, qui nous a soutenus et encouragés, merci pour vos efforts, merci pour votre dévouement.

Helimi Chaima

Dédicace

À celui que Dieu a couronné de prestige et de respect, à celui dont je porte le nom avec fierté, mon cher père Lamine.

À mon ange de la vie, au sens de l'amour et de la tendresse, au sourire de la vie et au secret de l'existence, ma source de force, merci pour tout, ô merveilleuse mère, la plus chère des êtres chers, ma chère maman Hamida , que Dieu la garde en bonne santé.

À ma source de force, à ceux qui ont tendu leurs mains dans les moments de faiblesse, à ceux qui ont parié sur ma survie et qui me rappellent à quel point je suis forte et capable, toujours derrière moi comme une ombre, peu importe mes trébuchements (mes frères Wael et Wala).

À ceux qui m'ont soutenu dans les moments difficiles, merci (Houda , Samia).

À mon grand-père et ma grand-mère, que Dieu ait leur âme, à toute ma famille et mes proches.

Et je n'oublie pas les compagnons de l'âme qui ont partagé avec moi les étapes de ce chemin, à mes compagnons de toujours, je vous suis reconnaissante (Chaima , Abire , Roumaïssa, Aya).

À Dr. Ben Aïcha Ibrahim, l'encadreur de cette recherche, qui nous a soutenus et encouragés, merci pour vos efforts, merci pour votre dévouement.

Hadfi Ouissal

Dédicace

À ma source de chaleur et d'amour, à mon soutien tout au long de ce voyage et aussi longtemps que je vivrai, à ma mère et à mon père, je vous dédie le fruit de cette récolte, sans votre présence je n'aurais pas atteint ce jour, je prie Dieu de vous protéger et de vous bénir toujours.

*Au mentor, au correcteur, au modèle de sacrifice et de créativité. Grande sœur
Merci pour votre sagesse et vos conseils.*

À mon petit robert, mon professeur qui m'a enseigné à domicile, et qui m'a donné des cours, expliqué, clarifié et motivé pour que je sois un exemple de connaissance et de dévouement. Ma sœur N.

Mon futur doctorant qui m'a accompagné matin et soir à l'école primaire, merci d'être un exemple vivant de détermination et de persévérance, je te souhaite beaucoup de succès et d'éclat dans ta future carrière, Ma frangine K.

Le chimiste humoriste à blagues, ma petite sœur, merci pour ton humour.

Mon petit frère Ayoub, merci pour tous tes efforts, merci de m'apporter de la joie, je ne peux qu'apprécier tous tes efforts pour atteindre l'excellence, tu es une source de fierté, que Dieu guide tes pas.

A tous mes amis Farek, Iskandar, Mohammed, Abd el Rahman, Abd el Razzaq, Achraf, merci pour les moments heureux que nous avons partagés, merci pour chaque moment d'aide.

Un remerciement spécial à mon professeur et mentor Brahim Ben aicha pour ses efforts, merci pour toutes tes motivations, tous tes conseils, tu es une référence et un exemple vivant de science et de sincérité, que Dieu te bénisse.

Merci à mes professeurs, à ceux qui m'éclairent par des mots de connaissance et d'encouragement, à vous tous qui travaillez sincèrement, que Dieu vous protège et vous aide tous.

Saadi Soufian

Résumé

La maladie d'Alzheimer est une détérioration progressive de la mémoire, de la capacité de penser et des compétences comportementales et sociales. Les premiers signes de la maladie incluent l'oubli des événements et des conversations récentes. Au fil du temps, elle évolue en provoquant des problèmes graves de mémoire et la perte de la capacité à accomplir les tâches quotidiennes. Il n'existe pas de remède pour la maladie d'Alzheimer, mais les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase peuvent améliorer temporairement les symptômes ou ralentir leur progression. Cela nous a incités à rechercher des inhibiteurs plus efficaces pour ralentir la progression de la maladie.

Pour rechercher de nouveaux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, nous avons utilisé la technique de docking moléculaire. Cette technique, avec l'aide du logiciel MOE, a permis de comprendre comment 90 molécules phytochimiques interagissent avec le récepteur de l'acétylcholinestérase.

Les résultats du docking moléculaire montrent que 11 ligands se démarquent comme les meilleurs complexes sélectionnés, présentant des valeurs énergétiques inférieures à celles du ligand de référence (donepezil), dont le score est de -8,1263 kcal/mol. Les propriétés pharmacocinétiques et la toxicité de ces liaisons ont été prédites et analysées en utilisant les outils SwissADME et Protox III.

Selon les résultats du docking moléculaire, les propriétés ADME et les prédictions de toxicité, nous pouvons conclure que (Tangeritin) est le meilleur candidat en tant qu'inhibiteur pour traiter les symptômes de la maladie d'Alzheimer et ralentir son évolution.

Mots Clés: Maladie d'Alzheimer, Acétylcholinestérase ,Docking moléculaire , Environnement opérationnel moléculaire , ADME , Tangeritin.

Abstract

Alzheimer's disease is a progressive deterioration of memory, thinking ability, and behavioral and social skills. The early signs of the disease include forgetting recent events and conversations. Over time, it progresses, causing serious memory problems and the loss of the ability to perform daily tasks. There is no cure for Alzheimer's disease, but acetylcholinesterase inhibitors can temporarily improve symptoms or slow their progression. This has prompted us to search for more effective inhibitors to slow the progression of the disease.

To search for new acetylcholinesterase inhibitors, we used molecular docking technology. This technique, with the help of MOE software, made it possible to understand how 90 phytochemical molecules interact with the acetylcholinesterase receptor.

The results of the molecular docking show that 11 ligands stand out as the best selected complexes, presenting energy values lower than those of the reference ligand (donepezil), which has a score of -8.1263 kcal/mol. The pharmacokinetic properties and toxicity of these ligands were predicted and analyzed using the SwissADME and Protox III tools.

According to the results of the molecular docking, ADME properties, and toxicity predictions, we can conclude (Tangeritin) is the best candidate as an inhibitor to treat the symptoms of Alzheimer's disease and slow its progression.

Keys words: Alzheimer's disease , Acetylcholinesterase , Molecular docking , Molecular Operating Environment , ADME , Tangeritin.

الملخص

مرض الزهايمر هو تدهور تدريجي في الذاكرة والقدرة على التفكير والمهارات السلوكية والاجتماعية. العلامات الأولى للمرض تشمل نسيان الأحداث والمحدثات الأخيرة. مع مرور الوقت، يتطور ليسبب مشاكل خطيرة في الذاكرة وفقدان القدرة على أداء المهام اليومية. لا يوجد علاج لمرض الزهايمر، ولكن مثبطات الأسيتيل كولينستراز قد تحسن الأعراض مؤقتاً أو تبطئ تطورها. دفعنا هذا إلى البحث عن مثبطات أكثر فعالية لإبطاء تطور المرض.

للبحث عن مثبطات جديدة لأستيل كولينستراز، استخدمنا تقنية الالتحام الجزيئي. أتاحت هذه التقنية، بمساعدة برنامج MOE، فهم كيفية تفاعل 90 جزيئاً كيميائياً نباتياً مع مستقبل الأستيل كولينستراز .

تظهر نتائج الالتحام الجزيئي أن 11 رابطة تبرز كأفضل المجمعات المختارة، حيث تظهر قيم طاقة أقل من المركب المرجعي (دونيبزيل)، الذي تبلغ درجته 8.1263 - كيلو كالوري/مول. تم التنبؤ بالخصائص الحركية الدوائية وسمية هذه الروابط وتحليلها باستخدام أدوات SwissADME و III و Protocx .

وفقاً لنتائج الالتحام الجزيئي وخصائص ADME وتوقعات السمية، يمكننا أن نستنتج أن (Tangeritin) هو المرشح الأفضل كمثبط لعلاج أعراض مرض الزهايمر وإبطاء تطوره.

الكلمات المفتاحية: مرض الزهايمر , الأستيل كولينستراز , الارساء الجزيئي , بيئة التشغيل الجزيئية , Tangeritin , ADME.

Liste des abréviations

18F FDG-PET : [18]Fluor-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography .

2D: Deux Dimensions.

3D: Trois dimensions.

Å: Ångström.

ABCA 7 : ATP Binding Cassette Subfamily A Member 7.

Abs.GI: Absorption gastro-intestinale.

ACH : Acétylcholine.

ACHE : Acétylcholinestérase.

ADME: Absorption, Distribution, Métabolisation , Excrétion.

ADRDA: Alzheimer Disease and Related Disorders Association .

ANS : Année .

AOP: Adverse Outcome Pathway.

APOE : Apolipoprotéine E .

APP : protéine précurseur de l'amyloïde.

A β : Peptide Amyloïde Bêta.

BACE 1 : beta-site APP cleaving enzyme 1.

BBB: Blood Brain Barrier.

CAS : Catalytic Anionic site.

CSp3: Fraction CSp3.

Cyp: Cytochrome P450.

CYS 537 : Cystéine.

DL50: Dose létale 50.

DNF : Dégénérescence Neurofibrillaire.

DSM: Diagnostic and Statistical Manual .

DV : Démence Vasculaire .

Glu: Acide glutamique .

HBA: Number of Hydrogen Bond Acceptors.

HBD: Number of Hydrogen Bond Donors .

His: Histidine.

IGAP : International Genomics of Alzheimer's Project.

IRM : Imagerie par résonance magnétique.

Kcal: kilocalorie.

LogKp: Human Skin Permeability Coefficient.

LogP: Coefficient de partage octanol/eau.

LogS: Topological method implemented from Delaney.

MA : Maladie d'Alzheimer .

MMSE : Mini-Mental State Examination .

MOE: Molecular Operating Environment.

MR: Molar Refractivity .

MW: Molecular Weight.

NCBI: National Center for Biotechnology Information.

NEP : nuclear export protein .

NINCDS: National Institute of Neurological Disorders and Stroke Association .

NMDA : N-méthyl-D-aspartique.

NROT: Number of Rotatable Bonds .

PAS :Peripheral Anionic site.

PDB: Protein Data Bank.

P-Gp: P-glycoprotéine .

Phe: Phénylalanine.

Protox: Prediction Of Toxicity Of Chemicals.

RMN: Résonance Magnétique Nucléaire.

RMSD: Root-mean-square deviation.

ROS : Espèces réactives de l'oxygène.

Ser: Sérine.

SORL 1 : Sortilin-related receptor.

Tc ACHE : Catalytic Triad Acétylcholinestérase.

TEP : Tomographie par émission .

TPSA: Topological polar surface Area.

TREM 2 : Triggering Receptor Expressed On Myeloid Cells 2.

Trp: Tryptophane.

Tyr: Tyrosine.

α : Alpha.

β : Bêta.

Liste des Figures

N° de figure	Titre de Figure	page
01	Auguste Deter (à gauche) et Dr Alois Alzheimer (à droite).	06
02	Coupe coronale du cerveau d'une personne normale et une personne atteinte de la maladie d'Alzheimer.	07
03	Prévalence et incidence des démences, de la maladie d'Alzheimer et Des démences vasculaires selon l'âge et le sexe. La prévalence (A) est exprimée en % de la population, l'incidence (B) en nouveaux cas pour 1000 personnes et par an. PA : personnes-années ; MA : maladie d'Alzheimer ; DV : démences vasculaires.	10
04	Imagerie radio magnétique de qui représente les parties touchées par l'Alzheimer dans le cerveau.	13
05	Schéma représentant les types et les sous types de mémoire.	14
06	Coupe coronale de cerveau	16
07	Schéma représentant la manifestation des plaques amyloïdes.	16
08	La dégénérescence neurofibrillaire (DNF) est associée à une hyperphosphorylation ainsi qu'à de nouveaux sites de phosphorylation de la protéine tau.	17
09	IRM T1 en coupe axiale (images de gauche et du centre) et sagittale (image de droite). Comparaison d'un sujet âgé sain avec un sujet atteint de la maladie d'Alzheimer : atrophie corticale au niveau du cortex pariétal (flèches).	18
10	Image trans axiale 18F FDG-PET d'un patient normal et atteint de la maladie d'Alzheimer. Les couleurs chaudes indiquent une activité métabolique normale et les couleurs froides indiquent une activité métabolique réduite.	19
11	Réaction catalytique de l'acétylcholine avec l'acétylcholinestérase.	22
12	Structure tridimensionnelle de l'acétylcholinestérase.	23
13	Illustration schématique de l'AChE	24
14	Représentation schématique du Docking.	29
15	Comparaison des programmes de Docking les plus cités.	31
16	Protocole générale de calcul	34
17	La fenêtre de logiciel MOE	35

18	L'interface graphique du site web de base de données PDB	36
19	L'interface graphique du site web de PubChem	36
20	Page d'accueil du serveur SwissADME.	37
21	Page d'accueil de serveur ProTox-III	37
22	La structure 3D de l'Ache.	38
23	Les interactions de Curcumin dans le site actif.	47
24	Les interactions de Etoposide dans le site actif.	47
25	Les interactions de Ginkgetin dans le site actif	48
26	Les interactions de Silibinin dans le site actif.	48
27	Les interactions de Tetrandrine dans le site actif.	49
28	Les interactions de Yuanhuanin dans le site actif	49
29	Les interactions de Alpha carotène dans le site actif.	50
30	Les interactions de Astaxanthin dans le site actif.	50
31	Les interactions de Canthaxanthin dans le site actif.	51
32	Les interactions de Lutein dans le site actif.	51
33	Les interactions de Tangeritin dans le site actif.	52

Liste des Tableaux

N° de Tableau	Titre de Tableau	page
01	Incidence des démences, de la maladie d'Alzheimer et des démences vasculaires selon le sexe et l'âge (taux pour 1 000 personnes-années PA). * Incluant la maladie d'Alzheimer. Étude coopérative européenne.	09
02	Prévalence des démences, de la maladie d'Alzheimer et des démences vasculaires selon le sexe et l'âge. * Incluant la maladie d'Alzheimer. Étude coopérative européenne.	09
03	Les inhibiteurs irréversibles de l'Ache.	26
04	Les inhibiteurs réversibles de l'Ache.	27
05	Adresses des principaux programmes de Docking moléculaire.	31
06	Les micro-ordinateurs utilisés et leurs caractéristiques	35
07	Les quatre-vingt-dix ligands préparés.	39
08	Les résultats de Docking.	43
09	Propriétés physicochimiques des ligands et la molécule de référence.	53
10	Biodisponibilité des ligands et la molécule de référence.	54
11	Résultats pharmacocinétique des ligands et molécule de référence.	55
12	Les résultats de Prédiction de toxicité.	56

Remerciements

Dédicace

Résumé

Abstract

المخلص

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des Tableaux

Table de matière

Introduction

Partie bibliographique

Chapitre I : La maladie d'Alzheimer	05
1. Historique	06
2. Définition	07
3. Epidémiologie et facteurs de risque	08
3.1. Incidence et Prévalence	08
3.2. Facteurs de Risque Génétiques et Environnementaux	10
4. Symptômes de la maladie d'Alzheimer	12
4.1. Trouble de mémoire	12
4.2. Trouble de langage et de compréhension	13
4.3. Trouble de reconnaissance	14
4.4. Symptôme neuro psychique	15
5. Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer	15
6. Diagnostique de l'Alzheimer	17
7. Traitement	19
7.1. Prise en charge médicamenteuse	19
7.2. Prise en charge non médicamenteuse	20

Chapitre II: Cible d'intérêt (L'acétylcholinestérase et ses inhibiteurs)

1. Introduction	22
2. Rôle physiologique	22
3. Structure de l'acétylcholinestérase	23
4. Le site actif de l'AChE	24
5. Implication de l'AChE dans la maladie d'Alzheimer	25
6. Les inhibiteurs d'AChE	25
6.1. Inhibiteur irréversible	26
6.2. Inhibiteur réversible	27

Chapitre III : docking moléculaire

1. Définition	29
2. Intérêt de Docking moléculaire	29
3. Les outils de Docking moléculaire	30
3.1. Ligands	30
3.2. Récepteur	30
3.3. Le Docking Ligands-Protéine	30
4. Les programmes du Docking moléculaire	31

Partie pratique

Matériels et méthodes

I. Matériels et méthodes	34
1. Introduction	34
2. Matériels	35
2.1. Micro-ordinateur	35
2.2. Logiciels utilisés	35
3. Méthodologie de calcul	38
3.1. Préparation de protéine	38

3.2. Préparations des ligands	38
3.3. Le Docking Moléculaire	41
Résultats et discussion	
II. Résultats et discussion	43
1. Résultat de Docking	43
2. Les interactions de 2D des ligands dans le site actif	47
2.1. Curcumin	47
2.2. Etoposide	47
2.3. Ginkgetin	48
2.4. Silibinin	48
2.5. Tetrandrine	49
2.6. Yuanhuanin	49
2.7. Alpha carotène	50
2.8. Astaxanthin	50
2.9. Canthaxanthin	51
2.10. Lutein	51
2.11. Tangeritin	52
3. Filtrage ADME	52
4. Prédiction de toxicité	56
Conclusion perspectives	59
Références	61

Introduction générale

Les maladies neurodégénératives représentent un enjeu sociétal majeur car elles affectent le système nerveux, notamment les neurones, de manière progressive conduisant à leur mort par apoptose. Les maladies neurodégénératives comprennent de nombreuses maladies, notamment la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie de Huntington et bien d'autres, qui provoquent une modification progressive, souvent irréversible, de la fonction neurologique, pouvant entraîner la mort. Elle affecte le système nerveux central, le système nerveux périphérique ou encore le système nerveux volontaire, et selon les zones du système nerveux touchées par la maladie, elle peut affecter la motricité, le langage, la mémoire et la cognition (**Pierre , 2014 ; Namsi , 2019**).

Parmi les maladies neurodégénératives, citons la maladie d'Alzheimer, qui fait l'objet de notre mémoire . Elle est la principale cause de démence dans le monde, Sa prévalence en continue augmentation et l'absence de traitement curatif en font un enjeu majeur de santé publique (**Levy , 2020**) . La principale raison de l'apparition de cette maladie est la dégradation rapide de l'acétylcholine (Ach) , responsable de la transmission des messages nerveux, et son déclin entraîne une perte de la capacité de penser et une perte de mémoire, qui sont des symptômes de la maladie d'Alzheimer. La cause de sa diminution est l'enzyme acétylcholinestérase (AchE) , qui décompose l'acétylcholine (Ach) et perturbe le processus de transmission des messages nerveux.

L'objectif de nos travaux est de contribuer à la découverte de nouveaux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (AchE) grâce au programme du MOE qui permet d'étudier par docking moléculaire. Les méthodes *Silico* permettent de rechercher la meilleure façon dont un composé interagit au sein du récepteur (cible thérapeutique), ce qui permet de prédire quelles molécules répondent aux conditions médicamenteuses et de réduire le risque d'effets secondaires.

Notre présentation générale est divisée en deux parties : bibliographique et pratique où l'on retrouve : La partie bibliographique contient trois chapitres :

- Dans le premier chapitre, nous avons présenté une définition de la maladie d'Alzheimer et un aperçu de son histoire et de ses facteurs de risque, ainsi que de ses symptômes, de son diagnostic et de ses méthodes de traitement.

- Dans le deuxième chapitre, nous avons parlé de l'enzyme acétylcholinestérase, de son rôle dans l'organisme, de sa structure et de son site actif, en mentionnant ses inhibiteurs disponibles sur le marché .
- Dans le troisième chapitre, nous avons fourni un aperçu bibliographique de Docking moléculaire

La partie pratique est divisée en deux parties, comme nous l'avons mentionné dans la première partie les différents matériaux et méthodes utilisés dans cette étude. Dans la deuxième partie , nous avons présenté et discuté les résultats obtenus . Enfin, la conclusion générale résume l'ensemble du travail réalisé .

Partie
Bibliographique

Chapitre I :
La maladie
d'Alzheimer

1. Historique

La maladie d'Alzheimer tire son nom du psychiatre et neurologue allemand Aloïs Alzheimer (1864-1915). En 1906, il a associé les symptômes du déclin progressif des fonctions cognitives à des lésions cérébrales spécifiques, telles que les plaques amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires, grâce à l'étude d'une patiente nommée Augusta Deter (figure01). Depuis lors, d'autres chercheurs ont confirmé ses découvertes, et un deuxième cas similaire en 1911 a validé sa théorie (**Brion, 2020**).

Pendant plus de cinquante ans, la recherche sur la maladie d'Alzheimer est restée en suspens. Cependant, à partir des années 1970-1980, une nouvelle dynamique est apparue grâce aux progrès de la médecine et à l'augmentation des cas liés au vieillissement de la population. Dans les années 1980, les formations biologiques responsables des plaques (la protéine bêta-amyloïde) et des dégénérescences neurofibrillaires (la protéine Tau hyperphosphorylée) ont été identifiées. Ces découvertes jouent toujours un rôle crucial dans la recherche de traitements pharmacologiques contre la maladie d'Alzheimer. Enfin, dans les années 1990, les progrès en génétique ont permis d'identifier plusieurs gènes liés à l'apparition de la maladie (**Brion, 2020**).



Figure 01: Auguste Deter (à gauche) et Dr Alois Alzheimer (à droite) (**Brion, 2020**)

2. Définition

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative progressive responsable de troubles cognitifs et comportementaux qui affectent l'autonomie d'une personne, définissant ainsi la démence. Initialement décrite dans Présenium, sa définition a été élargie en 1980 pour inclure désormais ce qu'on appelle la démence sénile (**Dubois et al , 2015**).

C'est la démence la plus fréquente, représentant plus de 70% des cas. Le nombre de patients en Algérie est aujourd'hui estimé à plus de 200 mille (**Mounia , 2021**).

Cliniquement, son apparition se fait le plus souvent par des troubles de la mémoire épisodique, associés à des atteintes précoces des structures temporales internes, notamment de l'hippocampe, qui sont rapidement associées à des troubles cognitifs (langage, gestuelles, fonctions exécutives et visuospatiales) et à des changements comportementaux (apathie, délires) qui vont se chevaucher. Elle augmente progressivement avec les activités de la vie quotidienne et se traduit par un état de dépendance associé à une perte d'autonomie, révélateur d'un syndrome de démence. Il n'existe pas de traitement curatif de la maladie d'Alzheimer. Les inhibiteurs des cholinestérases ont un effet limité et les médicaments physiopathologiques n'ont pas prouvé leur efficacité, du moins sur les critères cliniques. Des agents psychotropes peuvent être utilisés (thymorégulateur, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine) légèrement en cas de troubles du comportement ou de syndrome neuropsychiatrique (figure 02) (**Dubois et al , 2015**).

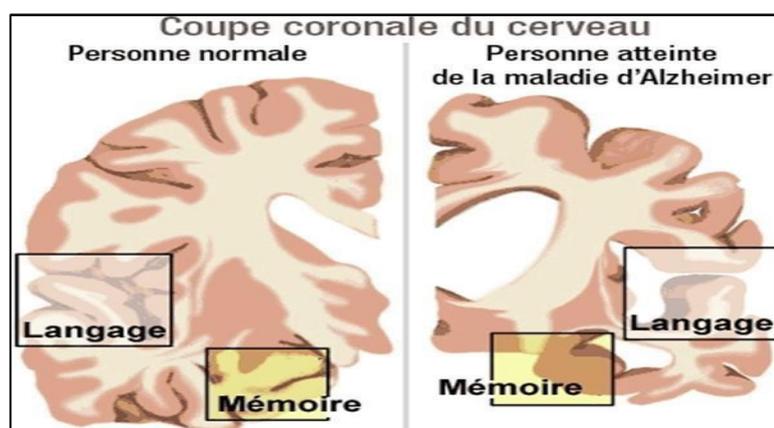


Figure 02 : Coupe coronale du cerveau d'une personne normale et d'une personne atteinte de la maladie d'Alzheimer (**Idir & Ouyougoute, 2015-2016**).

3. Epidémiologie et facteurs de risque

3.1. Incidence et prévalence

L'étude européenne a analysé l'incidence de la démence et de la maladie d'Alzheimer chez plus de 65 ans, sur 8 groupes de personnes. En moyenne, 19,4 personnes sur 1 000 sont touchées par la démence chaque année. Ce chiffre augmente avec l'âge, passant de 2,4 sur 1 000 entre 65 et 69 ans à 70,2 sur 1 000 après 90 ans. Pour la maladie d'Alzheimer, l'incidence varie de 1,2 à 53,5 sur 1 000 personnes-années, et pour les démences vasculaires et mixtes, elle va de 0,7 à 8,1 sur 1 000 personnes-années. Les données d'incidence selon le sexe et l'âge sont présentées dans le (Tableau 01). Les femmes ont une incidence plus élevée de démence et de maladie d'Alzheimer après 75 ans. En 1999, on estime qu'il y avait 625 000 cas de démence en France, dont 430 000 cas de maladie d'Alzheimer. Chaque année, environ 140 000 nouveaux cas de démence, dont 100 000 de maladie d'Alzheimer, sont diagnostiqués en France. Si aucune avancée n'est réalisée dans la prévention de la maladie, on estime qu'en 2010, il pourrait y avoir 800 000 personnes atteintes de démence en France, dont 550 000 atteintes de la maladie d'Alzheimer (**Dartigues et al, 2002**).

Des études ont été menées pour étudier la prévalence et l'incidence de la démence et de la maladie d'Alzheimer. Une étude européenne coopérative a regroupé les données de 11 cohortes de personnes âgées de plus de 65 ans. Les critères DSM-III-R pour la démence et les critères NINCDS-ADRDA pour la maladie d'Alzheimer ont été utilisés. Sur un total de 2346 cas de démence de gravité variable, la prévalence standardisée sur l'âge était de 6,4 % pour toutes les causes de démence, 4,4 % pour la maladie d'Alzheimer, 1,6 % pour les démences vasculaires ou mixtes et 0,4 % pour les autres démences. La prévalence de la démence augmente avec l'âge, passant de 1,2 % entre 65 et 69 ans à 28,5 % après 90 ans. Pour la maladie d'Alzheimer, la prévalence passe de 0,6 % à 22,2 %, et pour les démences vasculaires et mixtes, de 0,3 % à 5,2 %, Les données de prévalences selon le sexe et l'âge sont présentées dans le (Tableau02). Les femmes ont une prévalence plus élevée que les hommes, notamment après 80 ans pour la démence, 70 ans pour la maladie d'Alzheimer et 85 ans pour les démences vasculaires ou mixtes (figure03) (**Dartigues et al, 2002**).

Tableau 01 : Incidence des démences, de la maladie d'Alzheimer et des démences vasculaires selon le sexe et l'âge (taux pour 1 000 personnes-années PA). * Incluant la maladie d'Alzheimer. Étude coopérative européenne (**Dartigues et al, 2002**) .

Age	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90+
Démences*						
Hommes (pour 1000 PA)	2.4	6.4	13.7	27.6	38.8	40.1
Femmes (pour 1000 PA)	2.5	4.7	17.5	34.1	53.8	81.7
Maladie d'Alzheimer						
Hommes (pour 1000 PA)	0.9	3.0	6.9	14.8	24.2	20.0
Femmes (pour 1000 PA)	2.2	3.8	10.3	27.3	41.5	69.7
Démences vasculaires , mixtes						
Hommes (pour 1000 PA)	1.2	1.6	3.9	8.3	6.2	10.9
Femmes (pour 1000 PA)	0.3	0.8	3.2	4.5	6.1	7.0

Tableau 02 : Prévalence des démences, de la maladie d'Alzheimer et des démences vasculaires selon le sexe et l'âge. * Incluant la maladie d'Alzheimer. Étude coopérative européenne (**Dartigues et al, 2002**).

Age	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90+
Démences*						
Hommes (%)	1.6	2.9	5.6	11.0	12.8	22.1
Femmes (%)	1.0	3.1	6.0	12.6	20.2	30.8
Maladie d'Alzheimer						
Hommes (%)	0.6	1.5	1.8	6.3	8.8	17.7
Femmes (%)	0.7	2.3	4.3	8.4	14.2	23.6
Démences vasculaires , mixtes						
Hommes (%)	0.5	0.8	1.9	2.4	2.4	3.6
Femmes (%)	0.1	0.6	0.9	2.3	3.5	5.8

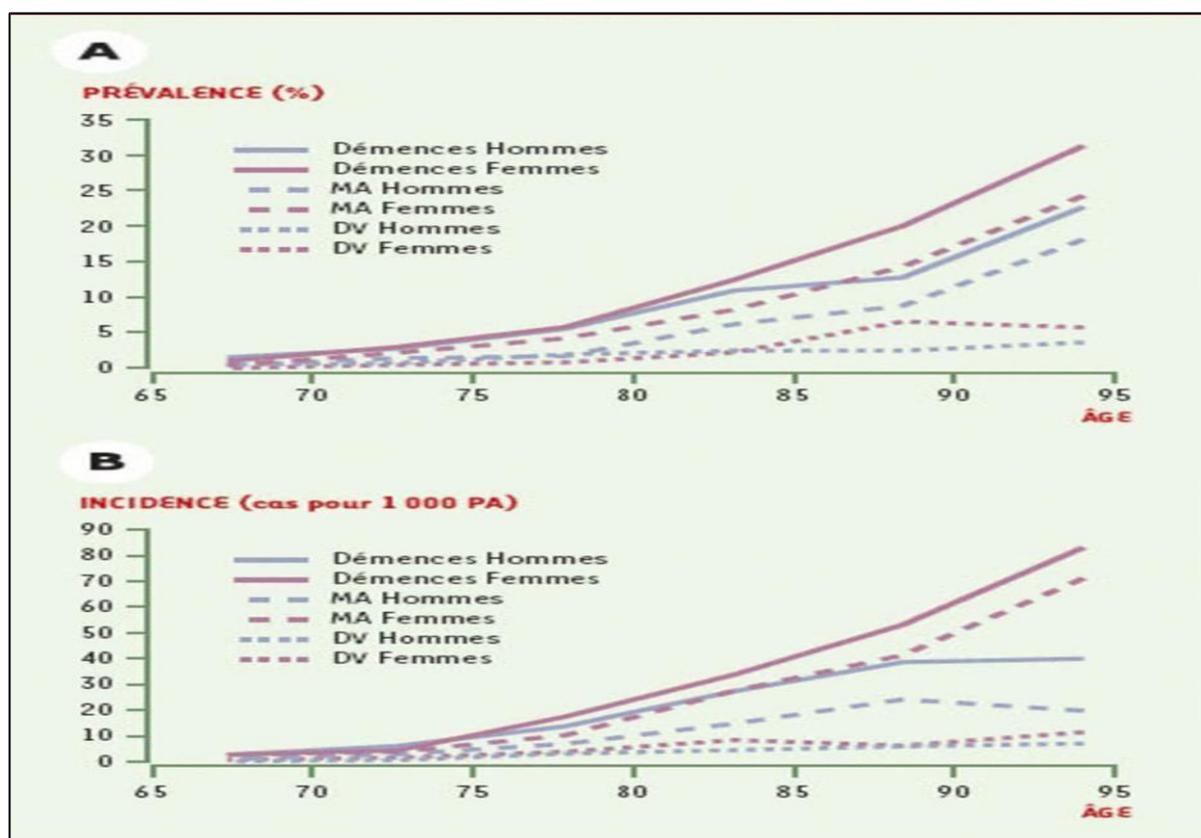


Figure 03 : Prévalence et incidence des démences, de la maladie d'Alzheimer et Des démences vasculaires selon l'âge et le sexe. La prévalence (A) est exprimée en % de la population, l'incidence (B) en nouveaux cas pour 1000 personnes et par an. PA : personnes-années ; MA : maladie d'Alzheimer ; DV : démences vasculaires (**Dartigues et al, 2002**).

3.2. Facteurs génétiques et environnementaux

Dans de très rares cas (moins de 1%), la maladie d'Alzheimer peut être héréditaire et liée à un gène muté. Jusqu'à présent, trois gènes différents ont été identifiés. Cependant, dans environ 99% des cas, la maladie n'est pas strictement héréditaire. Néanmoins, le terrain génétique individuel peut jouer un rôle dans son apparition, ce qu'on appelle la susceptibilité génétique. Par exemple, si un parent du premier degré (parent ou frère/soeur) est atteint, le risque de développer la maladie est en moyenne multiplié par 1,5. Ce risque est multiplié par 2 si au moins deux parents du premier degré sont atteints (**Grosman & Picot, 2009**).

Actuellement, plusieurs gènes, tels que APOE4, SORL1, TREM2 ou ABCA7, ont été identifiés comme étant associés à un risque élevé de développer la maladie d'Alzheimer. Les chercheurs mènent de nombreuses études pour comprendre leur impact. Par exemple, en avril 2022, une équipe de chercheurs germano-suisse a révélé le rôle de la protéine APOE4 dans l'apparition de la maladie. Il semble que cette protéine altère le transport des lipides dans le

cerveau, ce qui entraîne une moins bonne élimination des lipides toxiques (**Grosman & Picot, 2009**).

Environ 80 gènes de susceptibilité ont été identifiés par un consortium international appelé l'IGAP (International Genomics of Alzheimer's Project), dirigé par la France. Les chercheurs estiment qu'il reste encore la moitié des gènes à découvrir. Certains de ces gènes augmentent le risque de développer la maladie, tandis que d'autres semblent offrir une certaine protection. Cependant, aucun de ces gènes n'est suffisant pour déterminer si quelqu'un développera la maladie. La susceptibilité génétique individuelle à la maladie est le résultat d'une combinaison unique de ces différents gènes (**Grosman & Picot, 2009**).

De nombreuses études sont en cours pour comprendre le rôle de ces gènes dans la maladie d'Alzheimer. Ces recherches pourraient nous aider à mieux comprendre comment la maladie se développe et à trouver de nouvelles pistes pour le traitement. Les résultats actuels montrent que les protéines produites par ces gènes jouent un rôle dans différents aspects de la maladie, tels que la formation des lésions cérébrales, l'élimination des déchets du cerveau vers le sang, la régulation de la plasticité synaptique (la capacité du cerveau à former de nouvelles connexions neuronales ou à éliminer celles qui ne sont plus nécessaires) et la neuro-inflammation (les réactions inflammatoires autour des neurones) (**Grosman & Picot, 2009**).

Il est important de noter que seulement 1% des cas de la maladie d'Alzheimer sont strictement héréditaires (**Grosman & Picot, 2009**).

De nombreuses études ont examiné comment les facteurs environnementaux peuvent influencer le développement de la maladie d'Alzheimer. Par exemple, ce que nous respirons, mangeons et buvons ainsi que les traumatismes physiques ou psychologiques peuvent jouer un rôle dans le déclenchement de maladies. Elle a expliqué que l'exposition aux polluants atmosphériques tels que les oxydes d'azote, le dioxyde de carbone, l'oxygène et la fumée de cigarette peut augmenter le risque de développer la maladie d'Alzheimer. De plus, une mauvaise alimentation, comme l'obésité, les carences en vitamines, les problèmes de métabolisme des graisses et le diabète, peut être liée à la maladie d'Alzheimer. La recherche a établi des liens entre la taille du lobe temporal médial, l'indice de masse corporelle et la maladie d'Alzheimer. En ce qui concerne le diabète, il peut provoquer un stress oxydatif, une perturbation du métabolisme des graisses, une inflammation et une augmentation des taux d'A β dans le cerveau. Il est important de continuer à étudier ces facteurs environnementaux pour mieux comprendre et prévenir la maladie d'Alzheimer (**Audrey, 2020**).

De nombreuses recherches ont montré que le déséquilibre lipidique peut entraîner des modifications des taux de cholestérol, de sphingolipides et d'acides gras saturés et trans. Ces changements peuvent affecter l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique, provoquer une réponse inflammatoire et affecter le clivage de l'APP, accélérant ainsi la progression de l'état pathologique. De plus, l'ingestion de métaux ou de pesticides peut entraîner une toxicité neuronale, une augmentation de la production de ROS et d'A β en modifiant l'expression de la protéine APP/BACE1 ou en réduisant l'activité de la NEP. Concernant la consommation de vin et de café, certaines molécules comme les polyphénols et la caféine pourraient avoir des effets bénéfiques sur la maladie d'Alzheimer. Les polyphénols ont des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires, tandis que la caféine peut activer les microglies, protéger la barrière hémato-encéphalique et réduire les déficits cognitifs en réduisant la production de peptide amyloïde (**Audrey ,2020**).

4. Symptôme de la maladie d'Alzheimer

La démence de type Alzheimer caractérise par des troubles de mémoire, des troubles cognitives et/ou de comportement qui comporte impact significatif sur vie quotidienne des patients et de leur entourage.

4.1. Trouble de mémoire

Les troubles cognitives touchent principalement la mémoire épisodique (**Savard, 2021**). Ce qui apparait par une amnésie antérograde traduite par difficulté à apprendre et à se souvenir de nouvelles informations selon la loi de Ribaud « on perd en premier ce que l'on a acquis en dernier » due à une inefficacité d'encodage des informations en mémoire à long terme, c'est à dire le déclin de mémoire épisodique (**Savard , 2021**) .

Jusqu'à maintenant les études montrées reprises l'implication des structures cérébrales comprises dans le lobe temporal médians dans la mémoire épisodique, exactement l'hippocampe, le cortex entorhinal, le cortex périrhinal, et le cortex parahippocampique, ces structures par un réseau aide la mémoire épisodique à la consolidation et l'encodage des information. Même la région de cortex préfrontal intervient dans la récupération des souvenirs et l'apprentissage et son activité liée au cortex pariétal. Lors de récupération des information l'hippocampe serait présenter mais également le cortex parahippocampique, le gyrus angulaire, le cortex préfrontal médian et le cortex cingulaire postérieur/cortex rétrosplénial (**Savard L, 2021**). Nous nous souvenons du cas du patient H.M., qui a subi une intervention

chirurgicale visant à contrôler ses crises épileptiques. Après avoir eu une grande de l'hippocampe retirée, le patient a perdu la capacité de former de nouveaux souvenirs (amnésie antérograde) et de se rappeler de souvenirs anciens (amnésie rétrograde) (Chapleau M, 2019).

Dans une étude prospective Le déclin progressif de la mémoire épisodique observer 7 ans avant le diagnostic de maladie (Cloutier S, 2019). Est commencé dans l'hippocampe et affecte ensuite les parties précédemment mentionnées, à ce point la personne oublie le nom de son conjoint ou de ses enfants.

Finalement, il est indéniable que l'atrophie particulière de l'hippocampe est la cause d'une amnésie antérograde (figure 04).

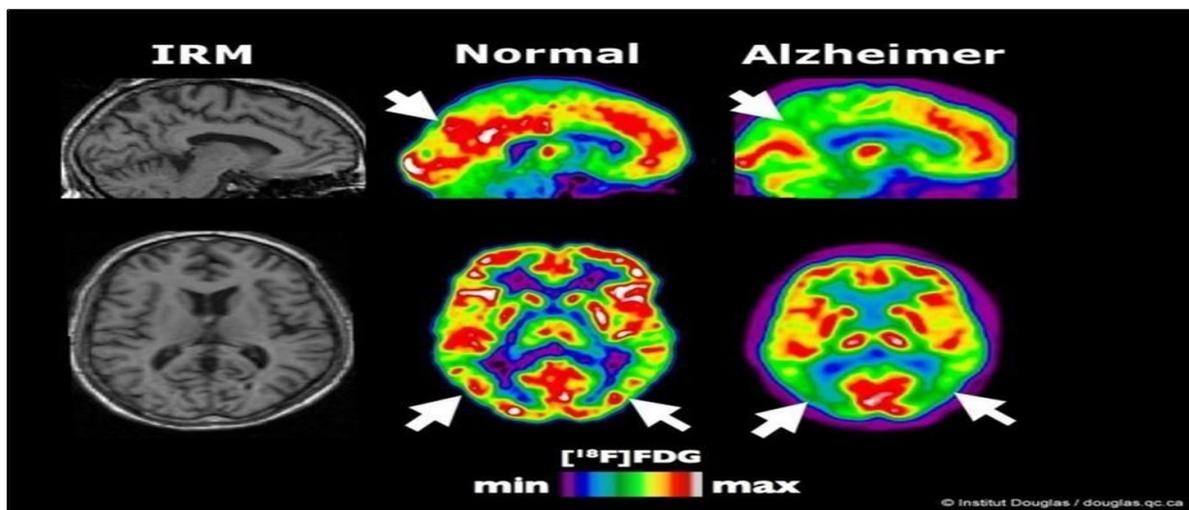


Figure 04 : Imagerie radio magnétique de qui représente les parties touchées par l'Alzheimer dans le cerveau (Douglas, 2024).

4.2. Trouble de langage et de compréhension

La démence de type Alzheimer affecte la mémoire sémantique qui est selon Tulving responsable à la connaissance du monde et du langage, la mémoire des mots, des idées des concepts indépendants du contexte temporo-spatial. Dans cette mémoire, on trouve les connaissances des objets, les faits, les concepts et même les mots avec leur signification, est considérée le premier signe de l'Alzheimer (Goldstern R, 2007).

Les personnes qui souffrent de la maladie, leur langage se modifie. Dans une première période il devient imprécis ; pour combler ce déficit, la personne fait des stratégies de sous-entendus, de périphrases, ou de phrases dont certaines parties sont omises. Au début de la

maladie, les aptitudes lexicales et sémantiques semblent plus fragiles, alors que les aptitudes syntaxiques et phonologiques semblent mieux préservées, les troubles de langage due par une paraphasie ou des troubles de compréhension alors que la répétition et la lecture à voix haute restent bonne (Lücker et al, 2003 ; Rousseau, 2009).

Au stade d'aphasie le malade parle moins. Il a une difficulté de nommer les objets usuels, avec des problèmes de compréhension et la personne ne suivre pas des discussions, en parallèle le langage écrit se dégrade par ces troubles, et le patient devient isolé car son langage lui cause un embarras et aussi devient agressives en cas de son besoin ne réponde pas. D'autre personnes parlent sans arrêt, mais de façon plus ou moins compréhensible (Lücker et al, 2003).

En résumé que les troubles de langage et de compréhension liée à des dégénérescences dans la partie postérieure du lobe frontal gauche de cerveau (figure 05).

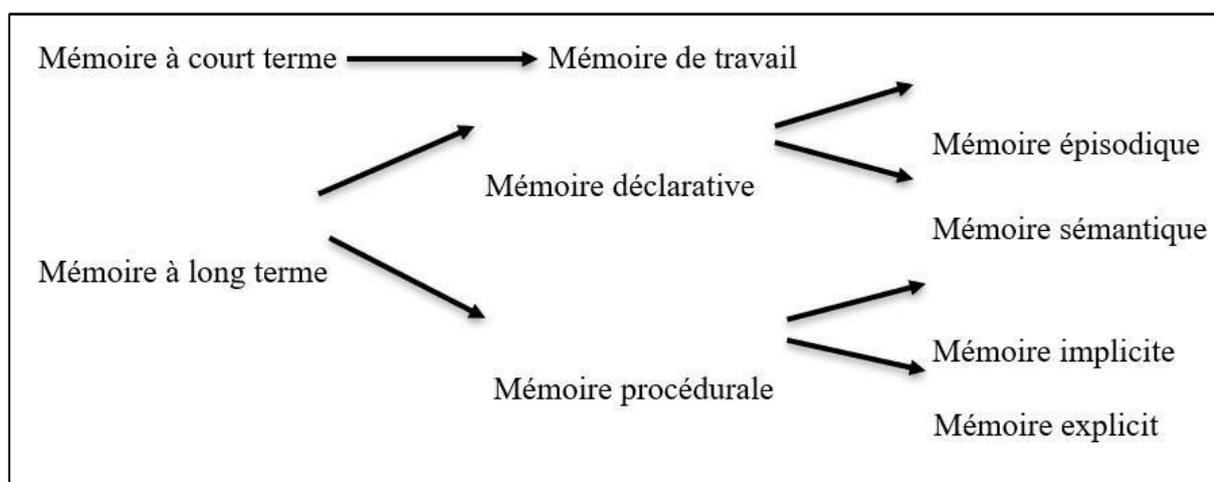


Figure 05 : Schéma représentant les types et les sous types de mémoire (Goldstern, 2007).

4.3. Trouble de reconnaissance

Quand le malade arrive au stade d'agnosie, il devient incapable de reconnaître les choses simples comme les feux de circulation, malgré que les sens fonctionnent. L'agnosie traduite par une difficulté dans le cerveau à traite l'information auditives, visuelle, olfactives etc. également la paragnosie se manifeste comme un déficit de reconnaître le visage de son proche et même leur visage, il perçoit les contours d'un objet/ visage, mais ne peut lui donner aucune signification et ça comporte des problèmes de sécurité à la personne (Rigaud, 2001 ; Lücker et al, 2003).

4.4. Symptôme neuro psychique

Les symptômes mentionnés sont des symptômes neurologiques et psychiques fréquemment observés dans les troubles cognitifs et les démences, notamment dans le contexte de la maladie d'Alzheimer. Ils reflètent une altération du fonctionnement du cerveau et peuvent affecter le comportement, les émotions, et les capacités cognitives des individus atteints. Ces symptômes comprennent l'indifférence affective, l'apraxie avec un manque d'initiative, le désintérêt, l'absence de plaisir et d'émotion, le repli sur soi, l'agitation (qu'elle soit verbale, vocale ou motrice) et parfois l'agressivité verbale ou physique. Les hallucinations visuelles ou auditives, les manifestations de dépression, l'incontinence émotionnelle, les symptômes anxieux, ainsi que les épisodes d'exaltation de l'humeur avec euphorie font également partie des symptômes neurologiques et psychiques couramment associés à la maladie d'Alzheimer et aux démences apparentées (**Rigaud, 2001**).

5. Physiopathologie de maladie d'Alzheimer

- **Neuropathologie de la maladie d'Alzheimer**

Il existe 3 lésions macroscopiques et microscopiques découvertes après le diagnostic final de la maladie d'Alzheimer à l'examen anatomopathologique du cerveau (l'atrophie cérébrale, les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires) décrites pour la première fois par Alois Alzheimer en 1907 (**Alzheimer et al , 1995**)

- **Atrophie cérébrale**

L'atrophie cérébrale est une diminution du volume cérébral qui affecte une partie ou la totalité du cerveau et peut provoquer des troubles neurologiques dus à des lésions synaptiques et neuronales. Il s'agit de la matière grise, formée par les corps cellulaires des neurones - de la matière blanche, formée par les extensions neuronales, les dendrites et les axones. Elle est corticale et sous-corticale et concerne les régions temporale, entorhinale (y compris l'hippocampe), pariétale, frontale et, dans de rares cas, occipitale, à l'exception des cas d'atrophie corticale postérieure, forme atypique de la maladie d'Alzheimer. Par rapport à une personne en bonne santé du même âge, le poids du cerveau d'un patient atteint d'Alzheimer est réduit d'un tiers à l'examen pathologique (figure 06) (**Anne & CARRET, 2014 ; Dubois & Epelbaum,2015 ; Chapleau, 2020**) .

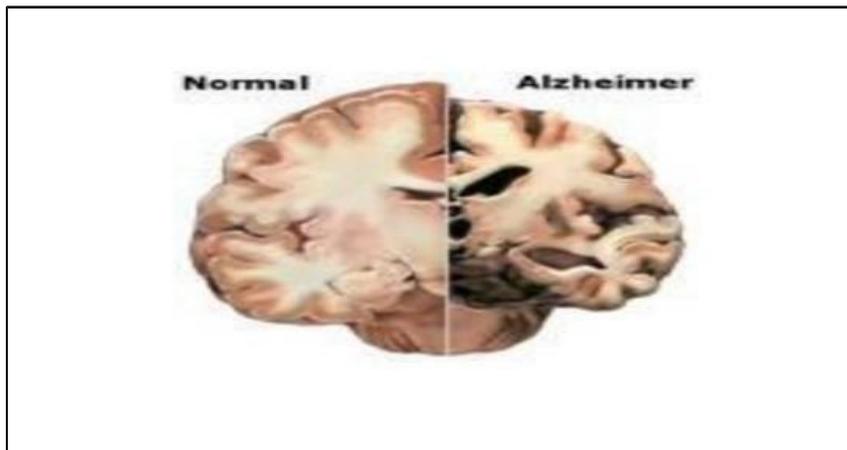


Figure 06: Coupe coronale de cerveau (Anne & CARRET, 2014).

➤ **Les dépôts amyloïdes**

La bêta-amyloïde AB est produite à partir de morceaux d'une protéine plus grosse appelée APP présente dans les cellules nerveuses. Dans la maladie d'Alzheimer, un changement de forme de la protéine entraîne une accumulation de bêta-amyloïde dans le cerveau. Cette protéine accumulée n'est pas éliminée correctement, entraînant la formation de dépôts amyloïdes appelés (plaques séniles) (figure07), qui créent un environnement défavorable pour la communication neuronale et contribue à créer un environnement toxique (Checler et al , 2023).

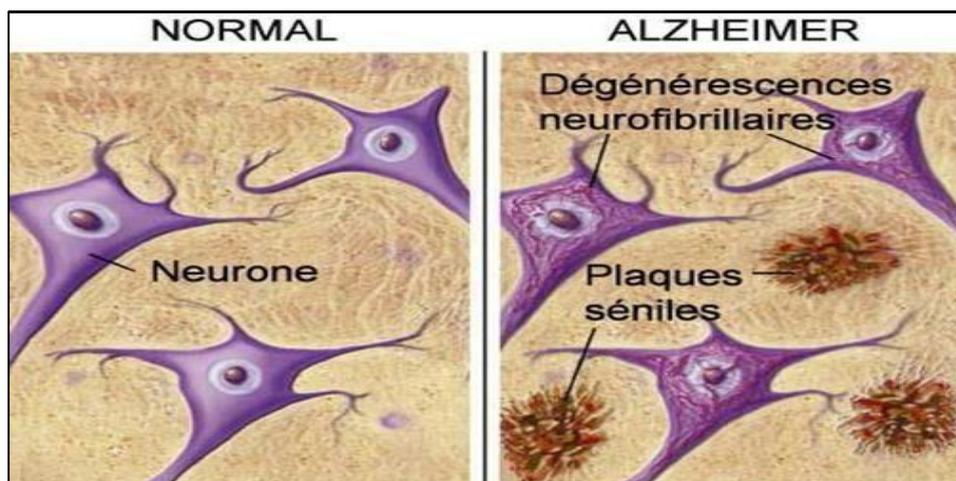


Figure 07 : Schéma représentant la manifestation des plaques amyloïdes (Kesmia & Mebarki , 2022).

➤ Les dégénérescences neurofibrillaires

Les enchevêtrements neurofibrillaires résultent d'une modification chimique anormale de la protéine tau. En temps normal, cette protéine est présente dans les cellules nerveuses et participe au maintien de leur squelette, en plus de participer à la régulation du transport axonal. L'observation au microscope électronique des enchevêtrements neurofibrillaires a montré qu'ils sont constitués de dépôts intracellulaires de paires de filaments hélicoïdaux composés de protéine tau hyperphosphorylée. Ainsi, ces dernières s'accumulent au niveau du corps cellulaire des neurones, formant des enchevêtrements neurofibrillaires, mais également à l'extérieur du corps cellulaire au niveau des dendrites sous forme de fibres en zigzag (figure 08) (Kidd , 1963 ; BrionJP et all , 1985 ; Braak et all , 1986 ;Brion , 2006 ; Checler et al ., 2023).

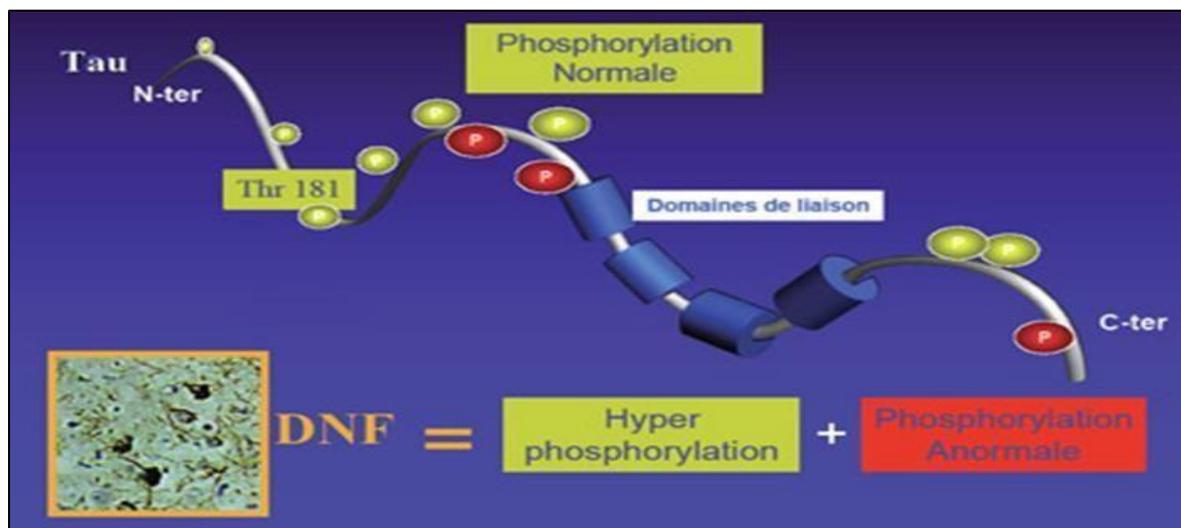


Figure 08 : La dégénérescence neurofibrillaire (DNF) est associée à une hyperphosphorylation ainsi qu'à de nouveaux sites de phosphorylation de la protéine tau (Medeiros et al ,2011)

6. Diagnostic de maladie d'Alzheimer

Il y a deux étapes pour diagnostiquer la maladie d'Alzheimer à l'aide d'un ensemble de tests : Où l'on trouve :

a. Les tests cliniques

Les tests cliniques comprennent : des tests de mémoire et des tests neuropsychologiques réalisés par un neurologue et un psychiatre. Ces tests permettent de détecter précocement les premiers troubles de la mémoire de la maladie d'Alzheimer (Saint-Aubert et al , 2012).

Le test le plus courant est le (MMSE).

- **MMSE** : On l'appelle aussi test de Folstein, et c'est un test qui permet d'évaluer les fonctions cognitives du patient en cas de suspicion de démence. Ce test est composé de 30 questions, basées sur l'évaluation de : la mémoire directe, l'attention, l'arithmétique, le langage, orientation spatiale et temporelle (**Saint-Aubert et al,2012**).

b. Les tests paracliniques

Ces tests ont été ajoutés depuis 2013 pour diagnostiquer la maladie d'Alzheimer et identifier les signes spécifiques de la maladie.

- **IRM** : (Imagerie par résonance magnétique) • Il s'agit d'une imagerie structurale qui permet de voir le cerveau et de détecter une atrophie corticale, notamment l'atrophie de l'hippocampe, qui est la zone de conservation de l'atrophie du lobe temporal (un des signes du développement de la maladie d'Alzheimer), et l'amygdale, qui est une zone essentielle pour ressentir et percevoir certaines émotions (figure 09) (**Kuhn et al, 2023**).

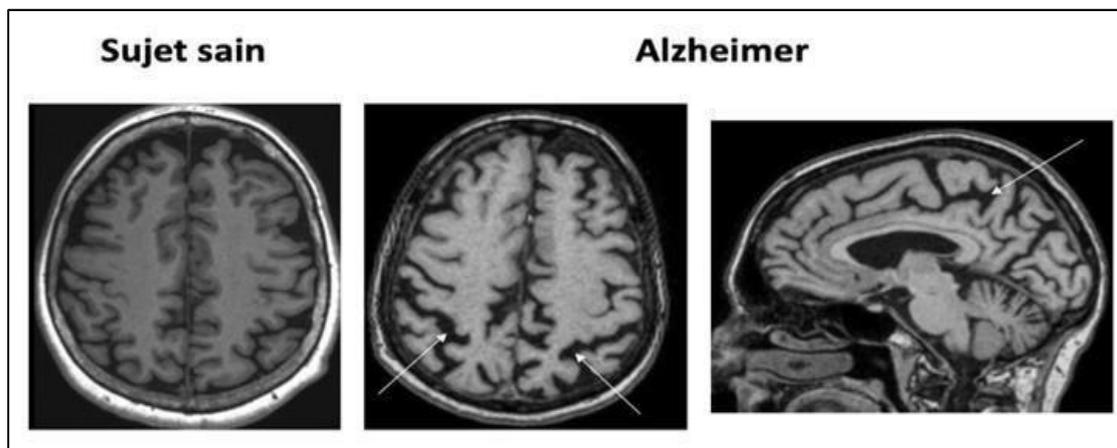


Figure 09 : IRM T1 en coupe axiale (images de gauche et du centre) et sagittale (image de droite). Comparaison d'un sujet âgé sain avec un sujet atteint de la maladie d'Alzheimer : atrophie corticale au niveau du cortex pariétal (flèches)

- **TEP** : Cette technologie permet l'imagerie des plaques dans le cerveau, qui sont considérées comme les principaux suspects des lésions des cellules nerveuses dans la maladie d'Alzheimer, car le TEP fait « s'allumer » l'amyloïde lors d'une tomographie par émission de positons du cerveau. Avant l'avènement de cette technologie, les plaques ne seraient détectés qu'après une autopsie (figure10) (**Kuhn et al, 2023**).

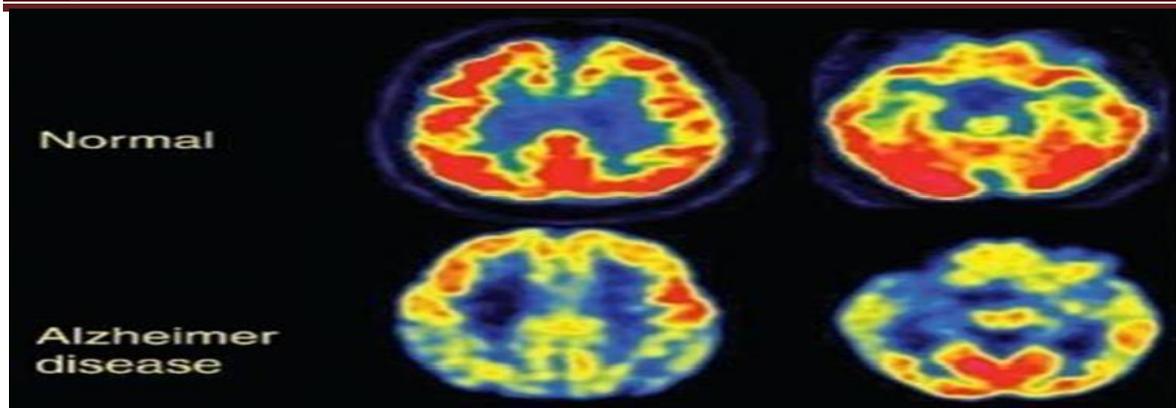


Figure 10 : Image trans axiale 18F FDG-PET d'un patient normal et atteint de la maladie d'Alzheimer. Les couleurs chaudes indiquent une activité métabolique normale et les couleurs froides indiquent une activité métabolique réduite (K.A. Johnson et al , 2012).

7. Traitement de maladie d'Alzheimer

7.1. Pris en charge médicamenteuse

Il n'existe à ce jour aucun traitement capable de guérir la maladie d'Alzheimer ou de ralentir sa progression dans le cerveau, mais quatre médicaments sont actuellement disponibles sur le marché :

- Donépézil (Aricept)
- Rivastigmine (Exelon)
- Galantamine (Réminyl)
- Mémantine (Epexa)
- Le but de ces médicaments est de traiter les symptômes cognitifs de la personne malade et n'empêche pas la propagation de la maladie dans le cerveau, mais ils sont efficaces d'un point de vue purement clinique (Kuhn et al, 2023)
- a) Le donépézil (Aricept), la rivastigmine (Exelon) et la galantamine (Reminyl) : sont des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase. L'acétylcholinestérase est l'enzyme qui décompose le neurotransmetteur acétylcholine. Ils travaillent en augmentant la concentration d'acétylcholine dans la synapse, ce qui peut aider à atténuer les symptômes de la maladie d'Alzheimer en améliorant la transmission des signaux nerveux.
- (Ebixa) : agit en bloquant les récepteurs NMDA, ce qui contribue à réguler l'excitotoxicité causée par une suractivité du neurotransmetteur glutamate. Cela est particulièrement important dans le contexte de la maladie d'Alzheimer, où la protection des récepteurs NMDA peut aider à prévenir la neurotoxicité et la dégénérescence neuronale associées à une stimulation excessive du glutamate (Kuhn et al, 2023)

7.2. Pris en charge non médicamenteuse

Les interventions non pharmacologiques ont une place importante dans le traitement de la maladie d'Alzheimer, et avec la suppression des médicaments anti-Alzheimer, ce traitement est devenu celui qui se pratique aujourd'hui, même si son efficacité n'est pas encore prouvée. Divers aspects de la maladie à travers différentes formes d'interventions, qui sont : la stimulation cognitive, la thérapie, avec l'art, la musicothérapie, l'aromathérapie, la luminothérapie, etc (**Cédric Barone ,2021**).

- ✓ **La stimulation cognitive** : vise à renforcer les compétences utiles pour les activités quotidiennes des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, en exploitant la plasticité neuronale. Elle peut prendre diverses formes, telles que des exercices d'association de mots pour la mémoire, des ateliers de dessin pour la praxie, des ateliers de photos pour la gnosie, et des activités spécifiques pour le langage, la vue, les fonctions exécutives et la désorientation spatio-temporelle (**Cédric Barone ,2021**).
- ✓ **L'art-thérapie** : est une approche psychothérapeutique utilisant des expressions artistiques telles que la peinture, la poterie et le dessin pour renforcer l'estime de soi des malades, valoriser leurs réalisations et atténuer l'anxiété des malades d'Alzheimer (**Chancellor et al , 2014**).
- ✓ **La musicothérapie** : est une approche thérapeutique qui utilise la médiation sonore pour favoriser la communication et l'expression chez les patients. facilitant l'expression d'émotions souvent non verbalisées. De plus, la musicothérapie peut contribuer à apaiser les angoisses du patient (**Fang R et al, 2017**).
- ✓ **L'aromathérapie** : est une approche qui stimule la mémoire olfactive en introduisant progressivement de nouvelles odeurs, favorisant ainsi les connexions neuronales chez les patients (**Jimbo D et al , 2009**).
- ✓ **La luminothérapie** : est une approche prometteuse pour traiter les troubles du sommeil chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, en rétablissant leur rythme circadien perturbé (**Neuromedia , 2017**).

Chapitre II :
Cible d'intérêt
(L'acétylcholinestérase et ses
inhibiteurs)

1. Introduction

Les molécules d'acétylcholines sont essentielles pour l'apprentissage et la formation des souvenirs. Ils participent à la transmission d'un influx nerveux. Ils dégradent rapidement en quelque milliseconde par l'acétylcholinestérase pour l'excitabilité neuronale, ainsi la transmission de signal suivant, également le butyrylcholinestérase intervient à la décomposition d'acétylcholine. Dans la démence sénile de type Alzheimer on observe dégénérescence des neurotransmetteurs cholinergique de cerveau précisément au niveau de l'hippocampe, cortex pariétaux et temporelle ce qui explique la perte de la fonction cognitive. Pour ces raisons, la recherche focalise sur les inhibiteurs réversibles de l'acétylcholinestérase (Colletier et al, 2006).

2. Rôle physiologique

L'acétylcholine doit être dégradé pour terminer l'activation des récepteurs dans les transmissions cholinergiques, les terminaisons parasympathiques, les jonctions neuromusculaires et les synapses cholinergiques du système nerveux central et permettre aux neurones cholinergiques à retourner dans l'état de repos après son activation. Dans ce mécanisme, il intervient l'acétylcholinestérase est hydrolyser l'acétylcholine en choline et acide acétique (figure 11) (Bocquené & Galgani, 2004).

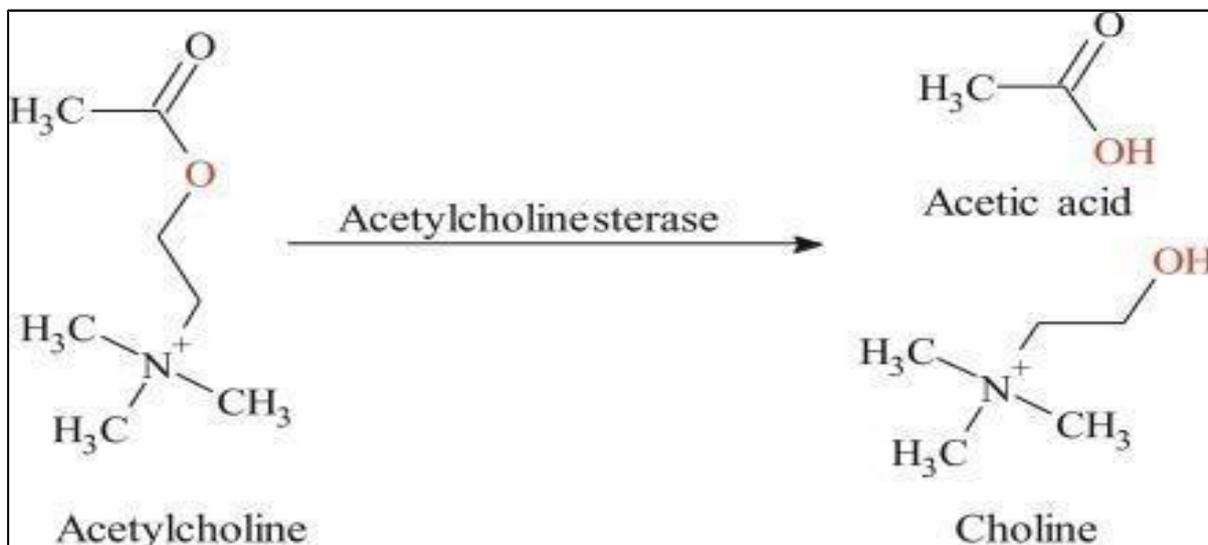


Figure 11 : Réaction catalytique de l'acétylcholine avec l'acétylcholinestérase (Bocquené & Galgani, 2004).

3. Structure de l'acétylcholinestérase

Les premiers cristaux d'AChE ont été obtenus à partir d'un poisson électrique (*Torpedo californica*) à la fin des années 1980, et cette structure a été résolue peu de temps après (1991). La raison pour laquelle cet organisme a été choisi est que son organe électrique est constitué d'un muscle modifié contenant de multiples connexions neuromusculaires (Gianluca, 2015) . Tous les monomères sont repliés dans un pli hydrolase α/β , où le monomère est constitué de 11 feuillets β et de 15 hélices α ainsi que d'une courte partie du feuillet β à l'extrémité N, qui ne participe à aucune réaction. Les deux monomères sont liés entre eux par un faisceau de 4 hélices α , issues de chaque monomère 2 α , y compris l'hélice C-terminale (Cys 537), qui crée un pont disulfure entre les chaînes pour les stabiliser (figure 12) (Colletier, 2006 ; Sanson, 2009).

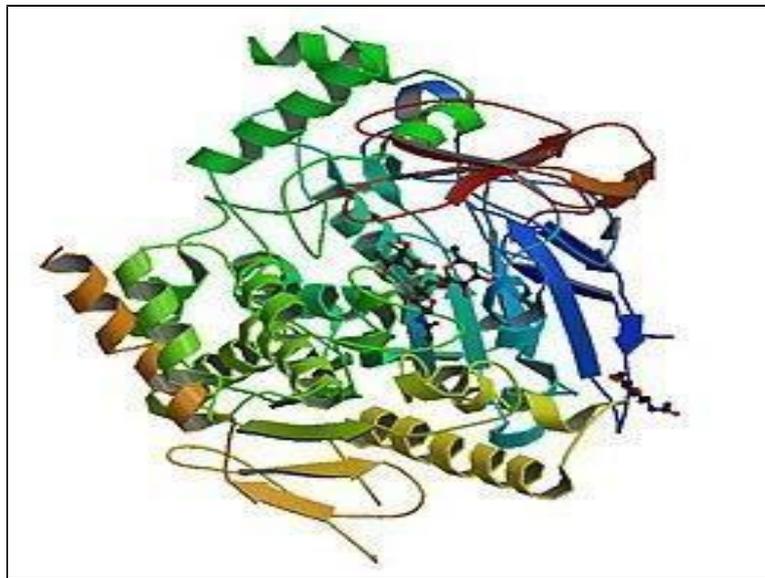


Figure 12 : Structure tridimensionnelle de l'acétylcholinestérase (Kryger et al , 2000)

4. Le site actif

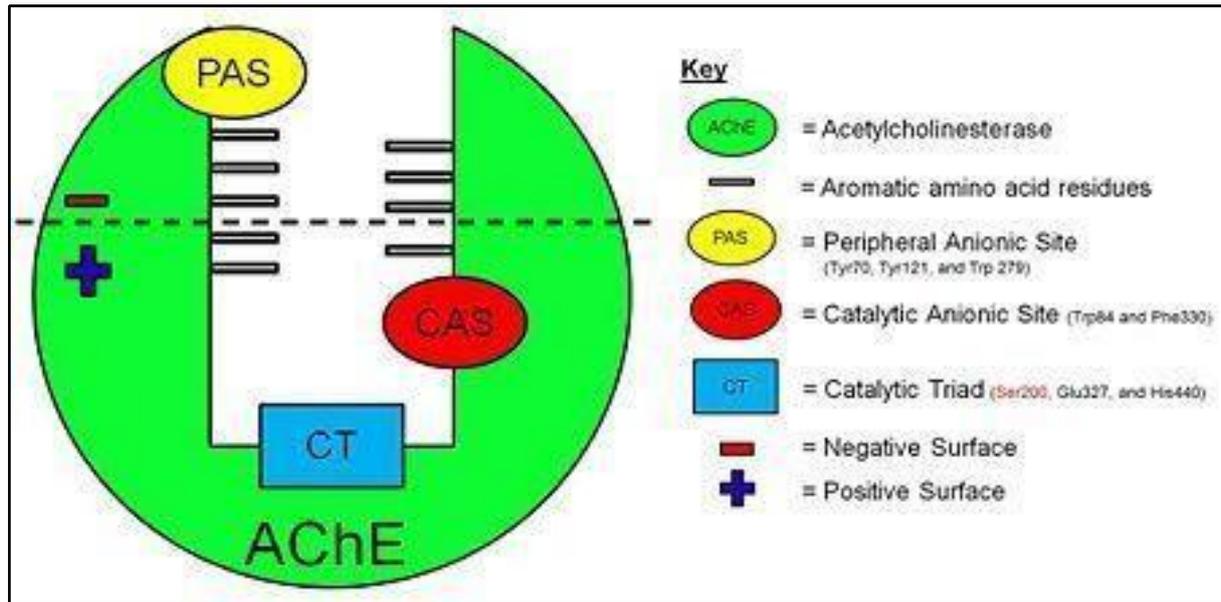


Figure 13 : Illustration schématique de l'AChE (Sanson, 2009).

- La protéine Tc AChE contient 537 acides aminés et forme un repli hydrolase α/β . Le neurotransmetteur ACh est constitué d'un groupe acyloxy, d'un groupe éthylène et d'un ion ammonium quaternaire chargé positivement.
- Les 14 résidus aromatiques qui bordent la gorge du site actif sont Tyr70, Trp84, Trp120, Tyr121, Tyr130, Trp233, Trp279, Phe288, Phe290, Phe330, Phe331, Tyr334, Trp432 et Tyr442. Ces résidus aromatiques interagissent avec l'ion ammonium quaternaire chargé positivement de l'ACh en vertu d'interactions cation- π pour le filtrer dans la gorge du site actif jusqu'à la triade catalytique.
- Le PAS comprend les résidus Tyr70, Tyr121 et Trp279. Initialement, l'ion ammonium quaternaire chargé positivement de l'ACh est attiré et se lie au PAS de l'AChE, surligné en jaune.
- Le site anionique catalytique (CAS) comprend les résidus Trp84 et Phe330.
- Le CAS, surligné en rouge, maintient l'ACh dans la position optimale pour l'hydrolyse en interagissant avec l'ion ammonium quaternaire de l'ACh.
- Le site actif AChE comprend trois résidus qui forment une triade catalytique : Ser200, Glu327 et His440. La triade catalytique, surlignée en bleu, est responsable de l'hydrolyse de l'ACh en acétate et choline (Sanson, 2009).

5. Implication de l'AChE dans la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer, principale cause de démence sénile de nos jours, se caractérise par la dégradation des cellules nerveuses qui produisent de l'Acétylcholine, un neurotransmetteur essentiel pour la communication entre les cellules cérébrales. Les patients souffrant de ce déficit en Acétylcholine voient leur état empirer en raison de l'action de l'Acétylcholinestérase (AChE), une enzyme qui décompose rapidement l'Acétylcholine. Les médicaments comme la Rivastigmine, la Tacrine et le Donépézil sont conçus pour inhiber l'AChE sur une période prolongée, permettant ainsi à la concentration d'Acétylcholine de se rétablir (**Meraihia & Zermane, 2020**).

6. Les inhibiteurs d'AChE

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sont des substances qui bloquent l'enzyme de façon réversible ou irréversible, ce qui augmente la quantité et la durée d'action de l'acétylcholine. Cela entraîne une stimulation intense et prolongée des récepteurs muscariniques parasympathiques et nicotiniques, ce qui peut perturber la transmission des signaux nerveux (**Rioux, 2003**).

6.1. Inhibiteur irréversible

Tableau 03 : Les inhibiteurs irréversibles de l'AchE.

L'inhibiteur	Formule chimique	Mécanisme d'action
Atropine	$C_{17}H_{23}NO_3$	L'atropine, elle bloque les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine dans le système nerveux central et périphérique, empêchant ainsi les actions de ce neurotransmetteur. Les effets incluent l'arrêt de certaines sécrétions, l'inhibition du nerf vague, le relâchement des muscles lisses, et des effets tels que l'excitation, les délires et la dépression. À fortes doses, l'atropine peut d'abord exciter le système nerveux central avant de le paralyser (Fonteneau , 2023).
Pralidoxime	$C_7H_9N_2O^+$	La pralidoxime, c'est un antidote pour les poisons organophosphorés qui affectent le système nerveux en désactivant certaines enzymes. Elle se fixe sur ces enzymes et les libère de la substance qui les bloque, ce qui permet de les régénérer (Calas et al, 2020).

6.2. Inhibiteur réversible

Taleau 04 : Les inhibiteurs réversibles de l'AchE.

L'inhibiteur	Formule chimique	Mécanisme d'action
Donépézil	$C_{24}H_{29}NO_3$	Le donépézil, en bloquant l'action de l'acétylcholinestérase, augmente la libération d'acétylcholine. Cela entraîne une concentration plus élevée d'acétylcholine dans la fente synaptique, ce qui favorise la transmission cholinergique. (Bélanger-Richard, 2015).
Galantamine	$C_{17}H_{21}NO_3$	La galantamine, en tant qu'inhibiteur compétitif et réversible de l'acétylcholinestérase, augmente l'activité du système cholinergique en potentialisant l'action de l'acétylcholine sur les récepteurs nicotiniques. Cela peut améliorer les fonctions cognitives chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Orgogozo et al,2004).
Rivastigmine	$C_{14}H_{22}N_2O_2$	La rivastigmine, en tant qu'inhibiteur de l'acétyl et de la butyrylcholinestérase de type carbamate, aide à la neurotransmission cholinergique en ralentissant la dégradation de l'acétylcholine libérée par les neurones cholinergiques. Cela peut avoir un impact positif sur les déficits cognitifs liés à la maladie d'Alzheimer et à la démence associée à la maladie de Parkinson (Nguyen et al,2021).

Chapitre III : Docking moléculaire

1. Définition

Docking moléculaire, également connu sous le nom (amarrage moléculaire) , est une méthode de visualisation utilisée pour déterminer ou prédire l'affinité de liaison et donc la position d'interaction appropriée entre le ligand du récepteur pour activer ou inhiber la cible d'intérêt. Elle est considérée comme l'une des méthodes de modélisation, car cette technologie utilise tous les principes utilisés dans d'autres méthodes de modélisation, sauf qu'elle se caractérise par la combinaison de deux ou plusieurs molécules en même temps. Pour cette raison, des méthodes et des algorithmes ont été développés pour développer cette méthode technologie. L'amarrage moléculaire se déroule en deux étapes distinctes :

- La première étape consiste à placer le ligand au site choisi de la protéine.
- La deuxième étape consiste à évaluer les interactions actives potentielles entre le ligand et la protéine.

Ces deux étapes diffèrent selon le programme d'accueil utilisé (figure 14) (**Bouchagra, 2018 ; Cappelletti et al, 2022**).

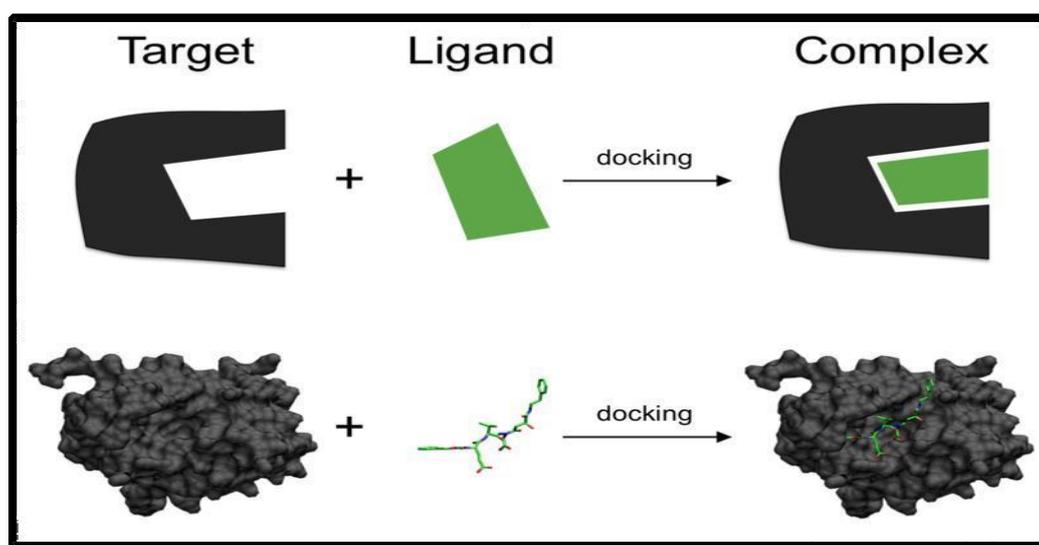


Figure 14 : Représentation schématique du Docking (Tifourak , 2019) .

2. l'intérêt de Docking moléculaire

L'objectif du Docking moléculaire est de pouvoir prédire l'effet biologique d'un grand nombre de molécules dans un temps raisonnable, puis de proposer une plus petite série de molécules à cibler ou à tester pour une cible spécifique. Le Docking est donc un outil très utile dans biologie, médecine et pharmacologie car la plupart des principes actifs sont de

petites molécules (ligand) qui interagissent avec des cibles biologiques d'importance thérapeutique (à médiation thérapeutique). Son rôle principal est d'étudier la prédiction des interactions entre le ligand et les acides aminés qui forment la structure de la cible et d'améliorer la possibilité de la conformation la plus appropriée du ligand au sein de son récepteur (Sayeh meddour & Benmaghsoula , 2020 ; Kadri et al, 2021).

3. Les outils de Docking moléculaire

3.1. Ligands

En Docking moléculaire la sélection du ligand est une action importante selon le site actif. Ce ligand va se lier par un récepteur ou un acide nucléique de façon réversible et peut catalyser, moduler une activité enzymatique, transmettre un signal et inhiber une activité enzymatique comme dans notre travail. On télécharge le ligand sous forme 3D depuis le site PDB (Protein Data Bank) (Haridi & Naili, 2019 ; Sayeh meddour & Benmaghsoula, 2020 ; Dahmani & Ramdani, 2022).

3.2. Récepteur

Un récepteur est habituellement de nature protéique et la détermination de leur structure 3d à travers la plateforme mondiale des structures tridimensionnelles des molécules biologiques PDB représente une phase initiale dans l'amarrage moléculaire, cette structure définit par résonance magnétique nucléaire (RMN), la microscopie électronique et la cristallographie par rayons X (Haridi & Naili, 2019 ; Sayeh meddour & Benmaghsoula, 2020).

3.3. Le Docking ligands- protéine

L'amarrage moléculaire ligand-protéine l'un de méthode de découverte des nouveaux molécules thérapeutiques in silico basée sur la structure du site actif, par des calculs comme RMSD (root mean-square deviation) et la faible énergie permettant la prédiction de mode de liaison et l'affinité entre ligand et le cible. Il conforme l'état de clé dans la serrure lors du ligand amarré à la protéine (Chen & al , 2007 ; Sousa & al , 2013 ; Tifourak , 2019).

4. Les programmes du Docking moléculaire

Plus de 30 logiciels de Docking sont actuellement disponibles. Parmi ceux-ci, on peut citer des logiciels comme AUTODOCK, FLEXX, HADDOCK, GASDOCK, GOLD, etc. Ils se distinguent par la façon dont ils représentent le système moléculaire et comment ils calculent le score de Docking (fonction de score) (figure 15) (Eddy Thiriot, 2018 ; Makhloufi & Lazreg, 2019).

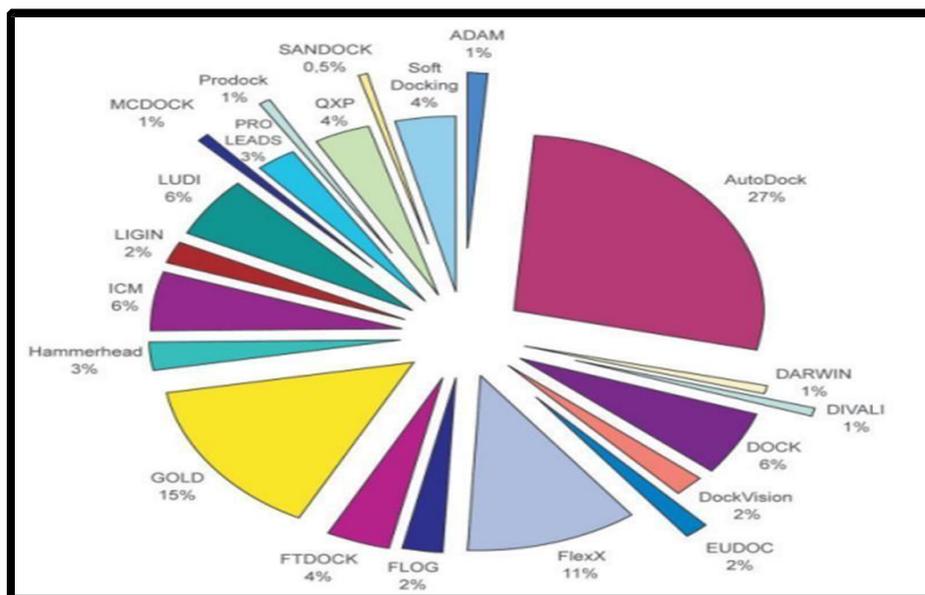


Figure 15 : Comparaison des programmes de Docking les plus cités (Sousa & all , 2006).

Tableau 05 : Adresses des principaux programmes de Docking moléculaire (Ghadhab & Soufi, 2020).

Nom	Editeur	Site Internet
AutoDock	Scripps	http://www.scripps.edu/mb/olson/doc/autodock/
Dock	UCSF	http://dock.compbio.ucsf.edu/
FlexX	BioSolveIT	http://www.biosolveit.de/FlexX/
Fred	OpenEyes	http://www.eyesopen.com/products/applications/fred.html
Glide	Schrödinger	http://www.schrodinger.com/Products/glide.html
Gold	CCDC	http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/life_sciences/gold/
ICM	Molsoft	http://www.molsoft.com/products.html

Partie Pratique

Matériels et méthodes

I. Matériels et Méthodes

1. Introduction

Le processus de docking, une étape fondamentale dans la conception de médicaments, implique l'interaction entre un ligand et un récepteur, souvent une protéine. L'avantage principal des méthodes de docking protéine-ligand réside dans leur capacité à formuler des hypothèses structurales sur la manière dont une petite molécule peut interagir avec sa cible, à savoir la macromolécule (Bouchagra , 2018).Le Docking moléculaire se déroule en plusieurs étapes :

- Préparation des ligands.
- Préparation de protéine.
- Positionner le ligand dans le site actif choisi de la protéine.
- Évaluation des interactions entre le ligand et la protéine.

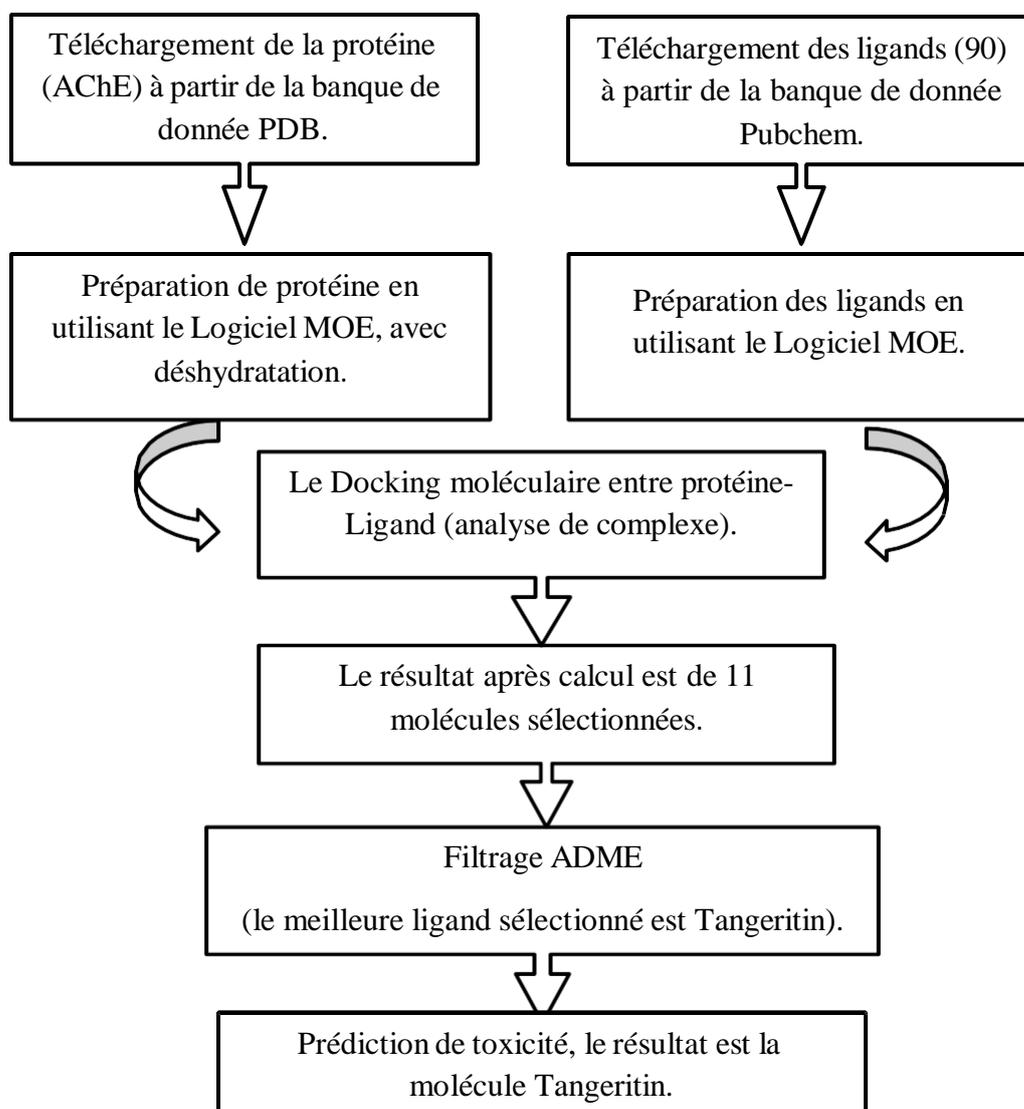


Figure 16 : Protocole générale de calcul .

2. Matériels :

2.1. Microordinateur

Deux types de micro-ordinateurs ont été utilisés dans cette étude , ils sont de la marque (Lenovo, HP) ; ayant les caractéristiques suivantes :

Tableau 06 : les micro-ordinateurs utilisés et leurs caractéristiques

	Micro-ordinateur 1 (Lenovo)			Micro-ordinateur 2 (Hp)		
Mémoire (RAM)	4.00 Go			8.00 Go		
Type de système	Système d'exploitation 64 bits			Système d'exploitation 64 bits		
Processeur	Intel(R) Celeron (R) N4000 CPu @1.10GHz			Intel(R) Celeron (R) CPU3855U @1.60Hz		
Système d'exploitation	Microsoft professionnel	Windows	10	Microsoft professionnel	Windows	10

2.2. Logiciel utilisé

- MOE

Molecular Operating Environment (MOE) Il s'agit d'une plateforme logicielle de découverte de médicaments qui intègre la visualisation, la modélisation, la simulation ainsi que le développement de méthodologies dans un seul package. L'utilisation scientifique de l'environnement opérationnel moléculaire est réalisée par des biologistes, des chimistes et des informaticiens dans les domaines de la pharmacie, de la biotechnologie et de la recherche universitaire. MOE fonctionne sous Windows, Linux, Unix et macOS (**Reynolds CH et al , 2010**).



Figure 17 : la fenêtre de logiciel MOE

- Les banques de données
 - ✓ La banque de données protéique PDB (Protein Data Bank)

La Protein Data Bank (PDB ; <http://www.rcsb.org/pdb/>) est la seule archive mondiale de données structurales de molécules biologiques. Il s'agit d'une base de données mondiale sur la structure tridimensionnelle des grosses molécules biologiques (protéines basiques et acides nucléiques). Ces formes sont identifiées par cristallographie aux rayons X ou par spectroscopie RMN (**Berman et al , 2000 ; Takouche et Yakhlef , 2022**).

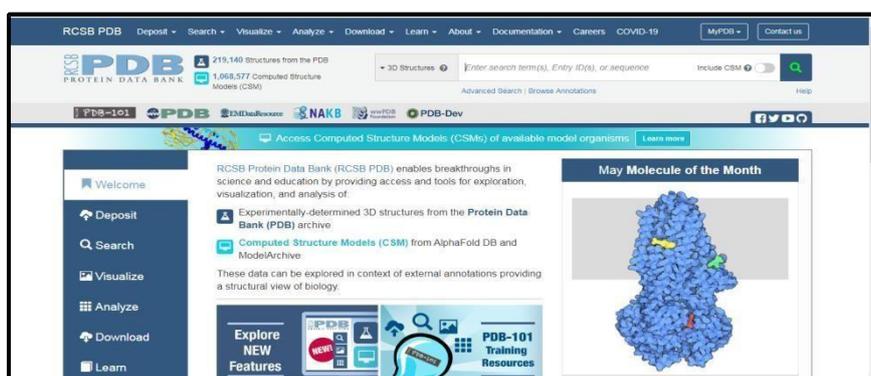


Figure 18 : l'interface graphique du site web de base de données PDB

- ✓ Pubchem

PubChem est une base de données créée par le National Center for Biotechnology Information (NCBI), qui offre une mine d'informations sur les structures chimiques, les identifiants, les propriétés physiques et chimiques, les activités biologiques, les tests biologiques, les brevets, la toxicité, et bien d'autres aspects encore. Elle couvre un large éventail de composés, des médicaments aux nucléotides en passant par les peptides, ainsi que des macromolécules telles que les protéines et les acides nucléiques (**Salhi et Salhi , 2023**).

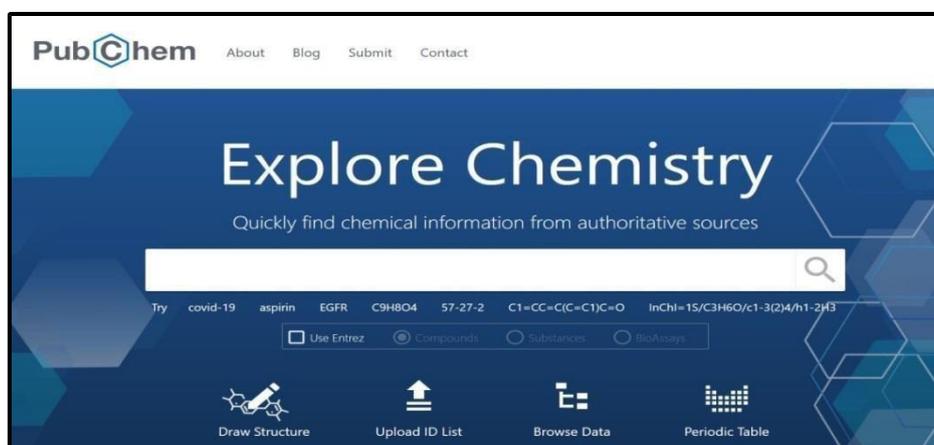


Figure 19 : l'interface graphique du site web de pubchem

- Les serveurs en ligne
 - ✓ Suisse ADME

Il s'agit d'un outil en ligne qui fournit un accès gratuit et rapide à un ensemble de modèles prédictifs des propriétés physiques, chimiques et pharmacocinétiques des composés. Vous pouvez consulter ce serveur via le lien : <http://www.swissadme.ch/> (Hamlaoui et Bouaiche, 2020).

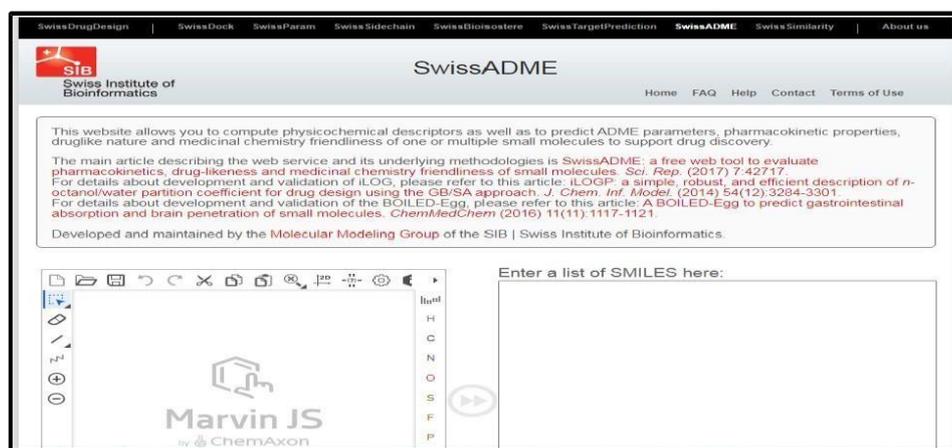


Figure 20 : Page d'accueil du serveur SwissADME.

- ✓ ProTox-III

Il s'agit d'un serveur Web pour la prévision de la toxicité chimique qui offre de nombreux avantages par rapport aux modèles informatiques actuels. Une nouvelle fonctionnalité du serveur Web ProTox-III est la classification du schéma de prédiction en différents niveaux de toxicité tels que la toxicité orale, la toxicité organique (hépatotoxicité), les paramètres toxicologiques (tels que la mutagénicité, la cancérogénicité, la cytotoxicité, l'immunotoxicité) et les voies toxicologiques (AOP) et les cibles de toxicité, fournissant ainsi un aperçu du mécanisme moléculaire potentiel derrière une telle réponse toxique (Karoui, 2023).

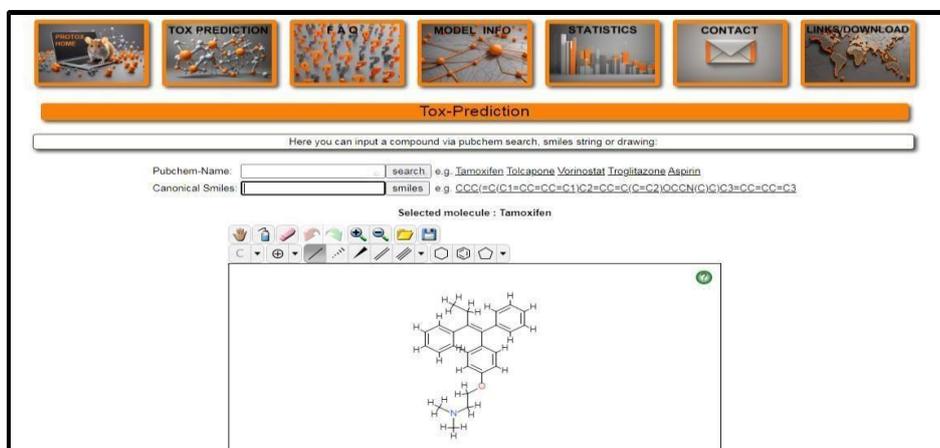


Figure 21 : Page d'accueil de serveur ProTox-III

3. méthodologie de calcul

3.1. préparations de protéine

L'Ache c'est le protéine cible qui va se lier avec le ligand et accomplir le processus de Docking. Dans notre travail nous avons téléchargé la protéine à partir du code 4EY7 de cite PDB (Protein Data Bank), inauguration la protéine dans le logiciel MOE et commencer leur préparation sous les étapes suivantes :

- On supprime les chaînes A, C, D, et laisse la chaîne B liée à la molécule de référence E20.
- Ajouter les bandes d'hydrogènes.
- Corriger les bandes et les atomes cassée.
- Fixer l'énergie partielle des atomes et des bandes.
- Après la préparation de la protéine. On **Isole les acides aminés lié au ligand (ligand pocket)**.

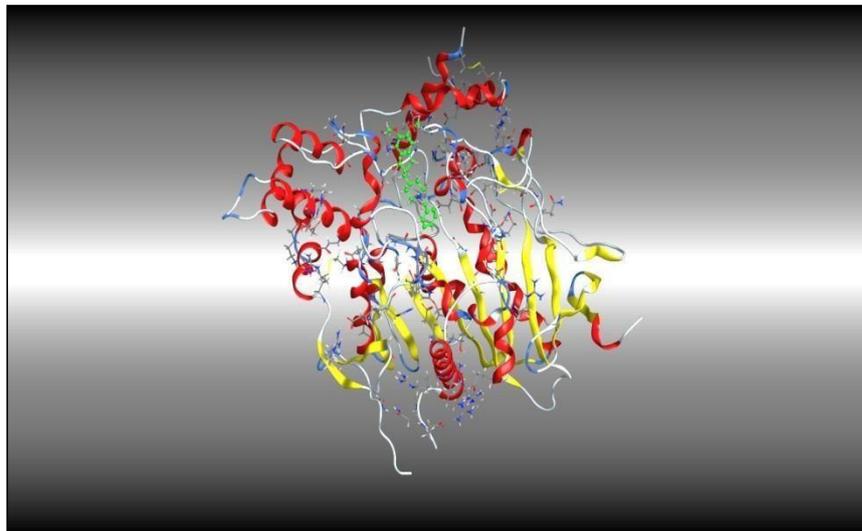


Figure 22 : la structure 3D de ligand pocket

3.2. préparations de ligand

Pour notre étude on a collecté 90 composés de source végétale à base des littératures précédentes (Alam, A et al, 2018 ; Mendie, L. E., & Hemalatha, S, 2022) . Les étapes de préparation des ligands sont comme suit :

- Ajouter les molécules d'hydrogène.
- Correction de la charge partielle des atomes.
- Minimiser l'énergie de ligand.

Après ces étapes de préparation, les ligands sont prêts pour le processus de Docking.

Tableau 07 : les quatre-vingt-dix ligands préparés

N° des ligands	Ligands	N° des ligands	Ligands
1	6-Shogaol	24	Fisetin
2	α -Zingiberene	25	Genkwanin
3	Andrographolide	26	Ginkgetin
4	Apigenin	27	Isorhamnetin
5	Bassic acid	28	Kaempferol
6	Linoleic acid	29	Licochalcone A
7	Berberine	30	Luteolin
8	Chlorogenic acid	31	Hispidulin
9	Chrysin	32	Nectandrin B
10	Colchicine	33	Niaziminin
11	Corydine	34	Nimbolide
12	Crocetin	35	Oleanolic acid
13	Curcumin	36	Panaxadiol
14	Curdione	37	Panaxatriol
15	Cyanidin	38	Plumbagin
16	Decursinol	39	Podophyllotoxin
17	Ellagic acid	40	Quercetin
18	Emodin	41	Salvicine
19	Epicatechin	42	Silibinin
20	Epigallocatechin	43	Tetrandrine
21	Eriodyctiol	44	Theaflavin
22	Etoposide	45	Tylophorine
23	Eugenol	46	Ursolic acid

47	Withaferin A	69	Beta carotene
48	Yuanhuanin	70	Canthaxanthin
49	Hecogenin	71	Lutein
50	Gallic acid	72	Lycopene
51	Naringin	73	Zeaxanthin
52	Capsaicin	74	Tangeritin
53	Psychotrine	75	Myricetin
54	Plicamine	76	Hesperetin
55	Narciclasine	77	Gallocatechin
56	Catechin	78	Daidzein
57	Lycoricidine	79	Ganistein
58	caffeic ac	80	Glycitein
59	coumaric ac	81	Resveratrol
60	menthol	82	Pterostilbene
61	ferulic ac	83	Delphinidin
62	rosmarinic ac	84	Malvidin
63	sinapic ac	85	Pelargonidin
64	Vitamin C	86	Peonidin
65	Vitamin E	87	Petunidin
66	Melatonin	88	Cichoric acid
67	Alpha carotene	89	Cinnamic acid
68	Astaxanthin	90	Salicylic acid

3.3. Le Docking Moléculaire

Le processus de Docking est l'une des choses les plus courantes dans la fabrication de médicaments il facilite les essais expérimentaux, Le Docking moléculaire a été réalisé en utilisant le logiciel MOE qui permet d'avoir la meilleure position de chaque ligand dans le site actif étudié classés par leur score d'affinité, RMSD et les acides aminés clés associés à la cible, il y a 2 étapes de Docking :

- Nous devons d'abord docker la molécule de référence pour la prendre comme référence.
- Docker les 90 ligands dans le site actif (ligand Pocket) : le Docking moléculaire, nous permet de générer la meilleure position de chaque ligand étudié au sein du site actif, selon leur (RMSD, score, et les interactions avec acides aminés clés). Une fois que le complexe ligand- récepteur est formé, celui-ci va adapter la conformation la plus stable, c'est-à-dire avec le niveau énergétique le plus faible. Les résultats dans le tableau 08.

Résultats et Discussion

II. Résultats et discussion

1. Résultat de Docking

Après avoir réalisé le docking moléculaire de 90 molécules, nous avons identifié 11 molécules qui se distinguent particulièrement en termes de score, de RMSD et d'interactions avec les acides aminés clés.

Tableau 08 : les résultats de docking.

N°	Ligands	Score(Kcal/mol)	RMSD
/	Molécule de référence	-8.12	0.84
1	6-Shogaol	-7.25	1.06
2	α -Zingiberene	-5.98	0.76
3	Andrographolide	-6.55	0.66
4	Apigenin	-5.92	0.89
5	Bassic acid	-5.30	2.54
6	Linoleic acid	-7.12	1.34
7	Berberine	-7.56	0.89
8	Chlorogenic acid	-6.87	1.08
9	Chrysin	-5.97	2.47
10	Colchicine	-7.68	1.07
11	Corydine	-7.54	1.43
12	Crocetin	-6.95	2.35
13	Curcumin	-8.41	2.12
14	Curdione	-6.14	0.77
15	Cyanidin	-5.96	1.72
16	Decursinol	-5.69	2.63
17	Ellagic acid	-6.05	0.71

18	Emodin	-6.08	0.98
19	Epicatechin	-6.49	1.95
20	Epigallocatechin	-5.88	1.08
21	Eriodyctiol	-6.47	2.59
22	Etoposide	-9.84	1.81
23	Eugenol	-5.13	1.04
24	Fisetin	-6.29	0.69
25	Genkwanin	-6.04	1.03
26	Ginkgetin	-8.54	2.35
27	Isorhamnetin	-6.43	1.59
28	Kaempferol	-5.93	1.34
29	Licochalcone A	-7.53	1.19
30	Luteolin	-6.05	0.99
31	Hispidulin	-6.09	0.63
32	Nectandrin B	-7.34	1.89
33	Niaziminin	-7.78	2.95
34	Nimbolide	-7.65	1.31
35	Oleanolic acid	-5.76	1.44
36	Panaxadiol	- 4.72	1.17
37	Panaxatriol	-5.69	1.28
38	Plumbagin	-4.86	1.48
39	Podophyllotoxin	-7.49	1.33
40	Quercetin	-5.92	1.89
41	Salvicine	-7.32	3.89
42	Silibinin	-8.36	1.58

43	Tetrandrine	-8.22	2.00
44	Theaflavin	-7.62	1.94
45	Tylophorine	-7.53	0.65
46	Ursolic acid	-4.34	5.53
47	Withaferin A	-7.08	1.25
48	Yuanhuanin	-8.19	1.95
49	Hecogenin	-5.80	1.42
50	Gallic acid	-4.13	1.19
51	Naringin	-8.00	1.66
52	Capsaicin	-8.06	0.89
53	Psychotrine	-7.36	2.12
54	Plicamine	-7.60	1.11
55	Narciclasine	-6.68	1.83
56	Catechin	-6.34	1.65
57	Lycoricidine	-7.03	1.41
58	caffeic ac	-4.72	3.30
59	coumaric ac	-4.16	1.65
60	menthol	-5.14	0.75
61	ferulic ac	-5.11	0.95
62	rosmarinic ac	-7.04	1.51
63	sinapic ac	-5.17	0.57
64	Vitamin C	-4.91	3.87
65	Vitamin E	-8.06	1.18
66	Melatonin	-6.35	2.30
67	Alpha carotene	-8.81	1.42

68	Astaxanthin	-9.20	2.65
69	Beta carotene	-8.94	1.50
70	Canthaxanthin	-8.85	1.45
71	Lutein	-9.53	2.78
72	Lycopene	-9.23	2.15
73	Zeaxanthin	-8.74	2.35
74	Tangeritin	-8.09	1.02
75	Myricetin	-6.11	1.22
76	Hesperetin	-6.69	0.79
77	Gallocatechin	-6.94	1.46
78	Daidzein	-6.08	1.00
79	Ganistein	-5.84	3.46
80	Glycitein	-6.13	1.78
81	Resveratrol	-5.56	0.76
82	Pterostilbene	-6.41	1.29
83	Delphinidin	-6.55	1.75
84	Malvidin	-6.70	2.26
85	Pelargonidin	-6.07	1.89
86	Peonidin	-5.95	2.99
87	Petunidin	-6.47	0.70
88	Cichoric acid	-7.29	1.46
89	Cinnamic acid	-4.52	0.79
90	Salicylic acid	-4.13	1.38

Nous avons sélectionné 11 molécules qui présentent l'énergie de score et la valeur RMSD les plus bas par rapport aux autres ligands et le ligand de référence, avec interactions aux les

acides aminés clés (Tyr341, Phe295, Trp86, Trp286), ceci montre que ces complexes sont plus stables.

2. Les interactions de 2D des ligands dans le site actif

2.1. Curcumin

Numéro 13, Score : -8.41(Kcal/mol), RMSD : 2.12.

Interaction de ligand : Trp 86, Tyr 341, Glu 202.

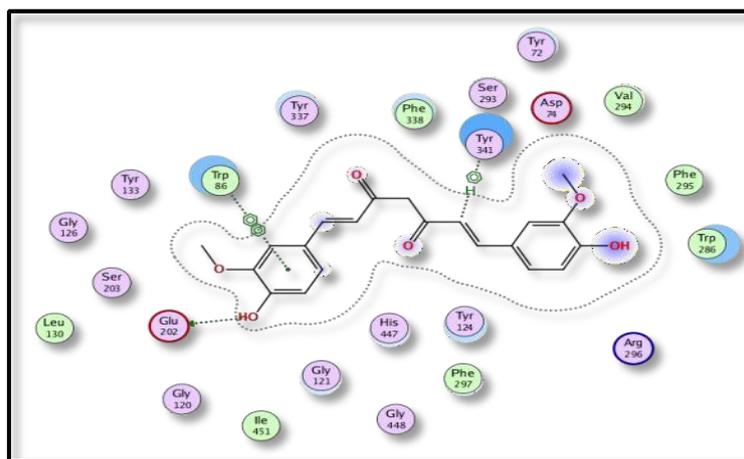


Figure 23 : les interactions de Curcumin dans le site actif

2.2. Etoposide

Numéro 22, Score : -9.84 (Kcal/mol), RMSD : 1.81.

Interaction de ligand : Phe295, Trp86.

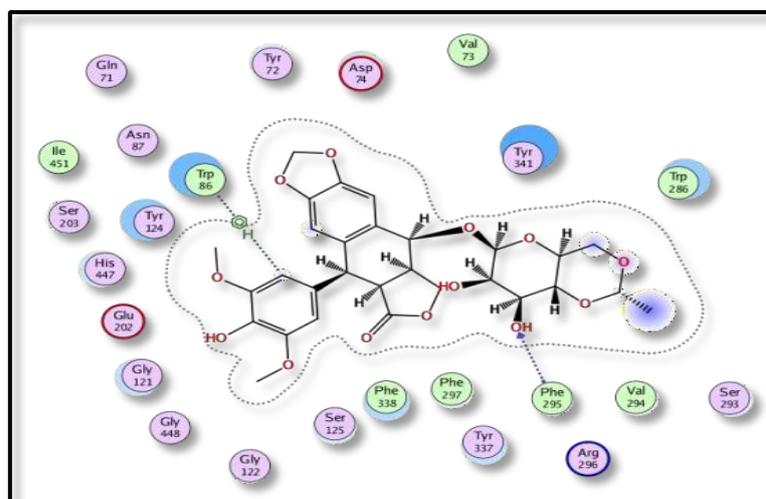


Figure 24 : les interactions de Etoposide dans le site actif

2.5. Tetrandrine

Numéro 43 , Score : -8.22 (Kcal/mol) , RMSD : 2.00.

Interaction de ligand : Trp286.

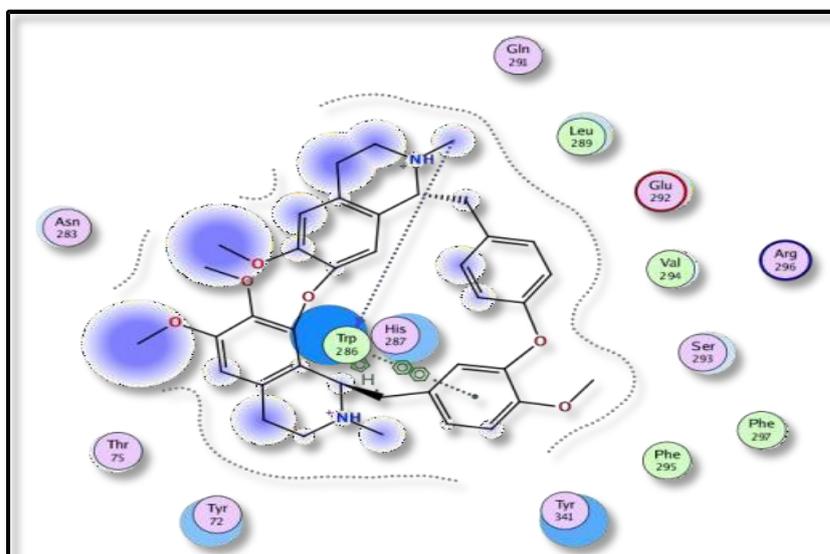


Figure 27 : les interaction de Tetrandrine dans le site actif .

2.6. Yuanhuanin

Numéro 48 , Score : -8.19 (Kcal/mol) , RMSD : 1.95.

Interaction de ligand : Tyr341.

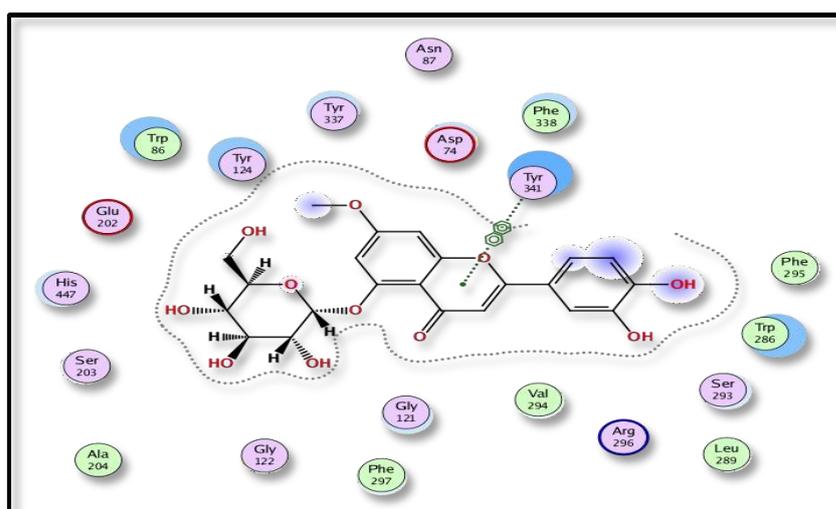


Figure 28 : les interaction de Yuanhuanin dans le site actif .

2.7. Alpha carotene

Numéro 67 , Score : -8.81(Kcal/mol) , RMSD : 1.42.

Interaction de ligand : Trp86.

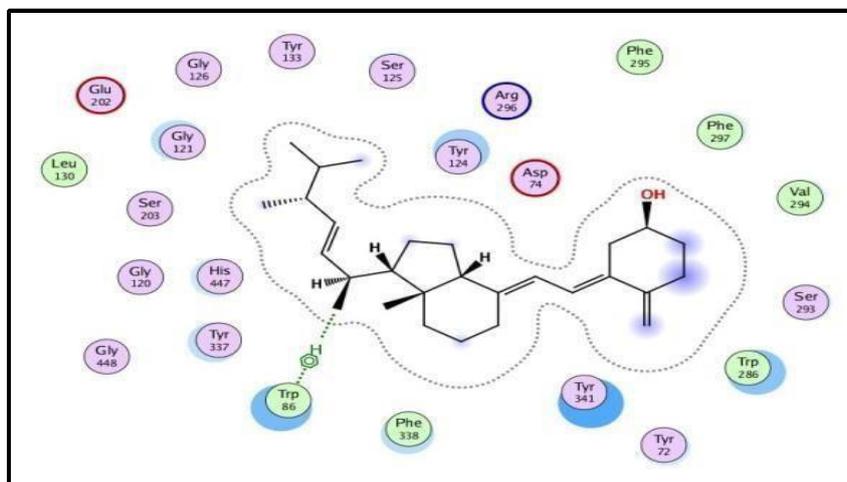


Figure 29 : les interaction de Alpha carotene dans le site actif .

2.8. Astaxanthin

Numéro 68 , Score : -9.20 (Kcal/mol) , RMSD : 2.65.

Interaction de ligand : Trp286.

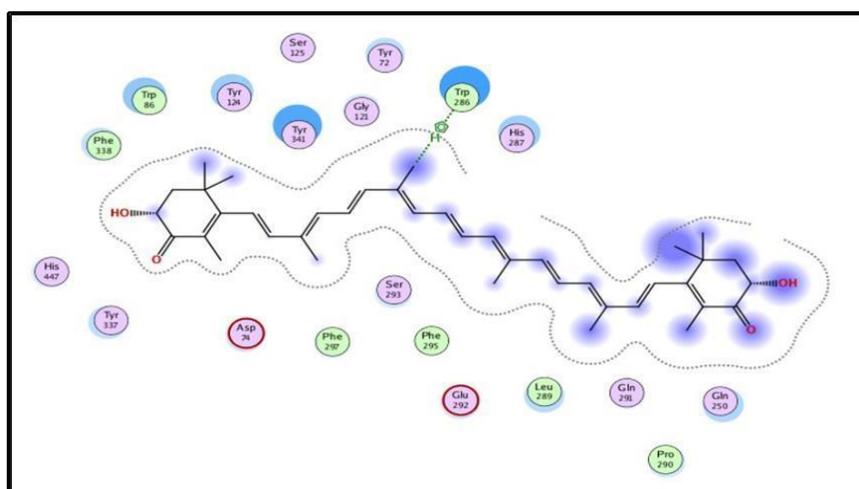


Figure 30 : les interactions de Astaxanthin dans le site actif.

2.9. Canthaxanthin

Numéro 70 , Score : -8.85 (Kcal/mol) , RMSD : 1.45.

Interaction de ligand : Trp86.

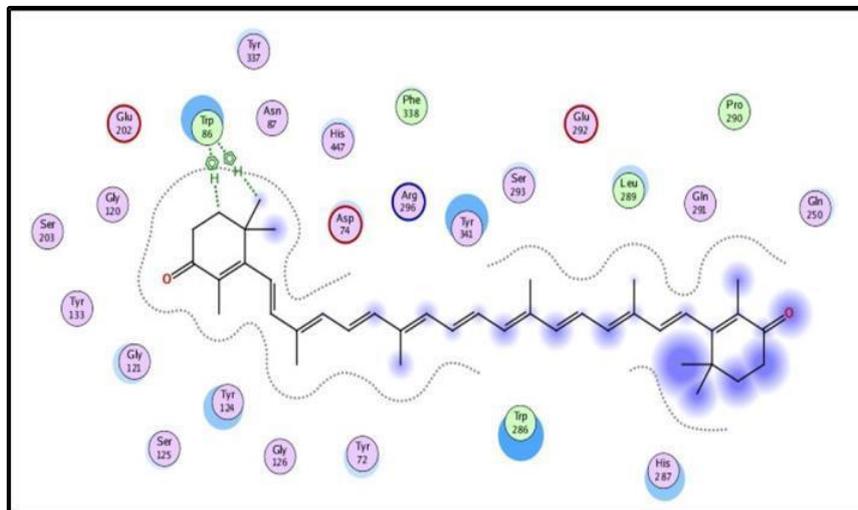


Figure 31 : les interactions de Canthaxanthin dans le site actif.

2.10. Lutein

Numéro 71 , Score : -9.53 (Kcal/mol) , RMSD : 2.78.

Interaction de ligand : Trp86, Pro290, Glu202.

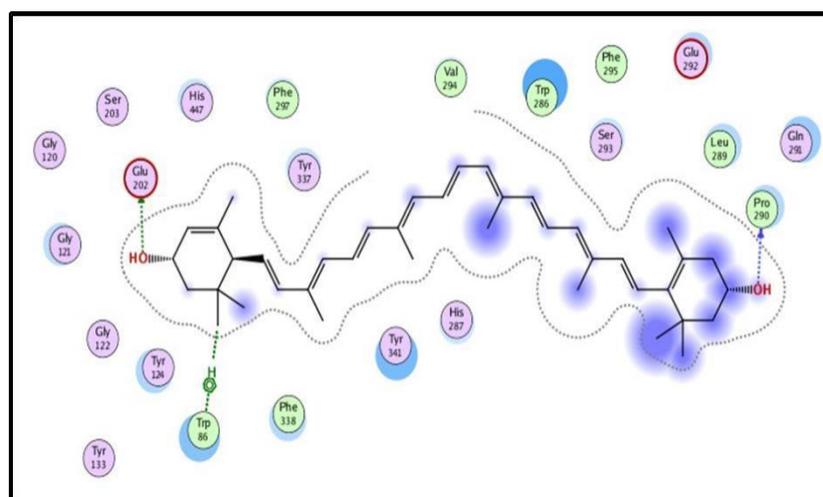


Figure 32 : les interactions de Lutein dans le site actif.

2.11. Tangeritin

Numéro 74 , Score : -8.09 (Kcal/mol) , RMSD : 1.02.

Interaction de ligand : Tyr341, Phe295.

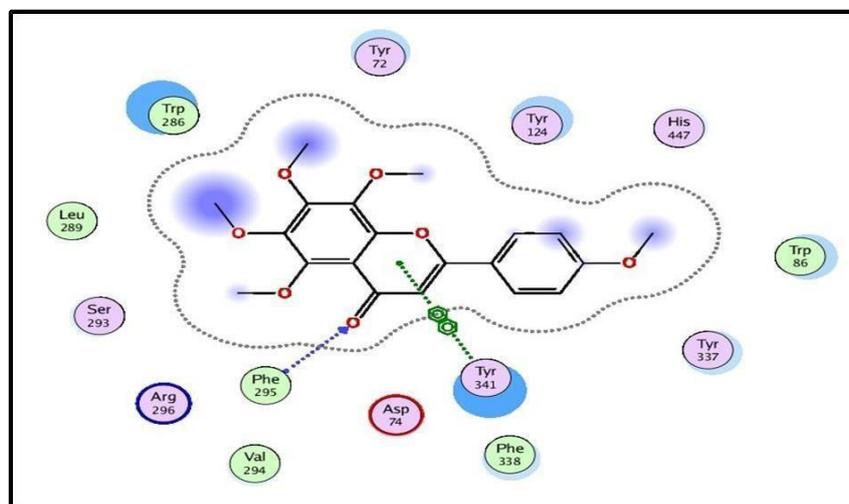


Figure 33 : les interactions de Tangeritin dans le site actif.

3. Filtrage ADME

Les propriétés physicochimiques telles que la solubilité et la saturation lipidique jouent un rôle clé dans le développement d'un médicament en un candidat médicament efficace, et ces calculs ont été effectués à l'aide du site Web SwissADME. Les paramètres pris en compte pour mesurer le résultat sont la lipophile ($X \text{ Log } p \leq 5$), le poids moléculaire (MW) ($MW \leq 500 \text{ g/mol}$), polarité ($TPSA < 130$), solubilité ($0,7 < 0 < \log S < -6$), la saturation ($0,25 < \text{fraction Csp3} < 1$) et la flexibilité ($NROT < 15$). Le tableau 09 présente les propriétés physicochimiques des 11 ligands et de molécule de référence.

Tableau 09 : Propriétés physico-chimiques des ligands et la molécule de référence.

Ligands	MW	HBA	HBD	NROT	Log P	MR	Log S	TPSA	CSp ₃
Molécule de référence	379.49	4	0	6	4.28	115.31	-4.81	38.77	0.46
L 13	368.38	6	2	8	3.20	102.80	-3.94	93.06	0.14
L 22	588.56	13	3	5	0.60	139.11	-3.75	160.83	0.55
L 26	566.51	10	4	5	5.69	155.91	-7.17	159.80	0.06
L 42	482.44	10	5	4	1.90	120.55	-4.14	155.14	0.24
L 43	622.75	8	0	4	6.66	186.07	-8.02	61.86	0.37
L 48	462.40	11	6	5	1.23	112.60	-3.51	179.28	0.32
L 67	536.87	0	0	10	13.65	184.43	-11.11	0.00	0.45
L 68	596.84	4	2	10	10.27	187.16	-9.35	74.60	0.40
L 70	564.84	2	0	10	11.38	184.83	-9.85	34.14	0.40
L 71	568.87	2	2	10	11.01	186.76	-9.64	40.46	0.45
L 74	372.37	7	0	6	3.04	100.38	-4.11	76.36	0.25

MW : molecular weight

HBA : Num. H-bond acceptors

HBD: Num. H-bond donors

NROT: Num. rotatable bonds

LogP: Log Po/w (XLOGP3)

TPSA: Topological polar surface Area

MR: Molar Refractivity

CSp₃: Fraction Csp₃

Log S : topological method implemented from Delaney

- A travers de (tableau 09) les ligands L13(curcumin) ;L22(Etoposide) ; L42 (Silibinin) ; L48(Yuanhuanin) ; L74(Tangeritin) ont des valeurs de logP inférieurs à 5 donc ils ont une bonne solubilité dans l'eau , une élimination efficace par les reins et une bonne perméabilité à travers la membrane cellulaire , et les restes ligands est supérieur à 5 .

- Le poids moléculaire des molécule L13 (Curcumine) ; L42 (Silibinine) ; L48 (Yuanhuanin) ; L74 (Tangerétine) est inférieur à 500 g/mol, ils traversent donc facilement les membranes cellulaires, tandis que les molécules restants ont un poids moléculaire supérieur à 500 g/mol.
- D'après les résultats obtenus, on constate que tous les ligands sauf L22 (Etoposide) ; L26 (Ginkgetin) ; L42 (Silibinin) ; L48 (Yuanhuanin) ont des valeurs TPSA supérieures à 130 Å², ce qui indique une bonne prédiction de la biodisponibilité orale et du transport à travers les membranes . Les valeurs du nombre de liaisons rotatives pour tous les ligand sont inférieures à 15, et ces molécule sont donc capables de montrer une activité biologique sans rencontrer de problèmes d'absorption orale.

Tableau 10 : Propriétés médicamenteuses des ligands et la molécule de référence.

Composants	Lipinski	Ghose	Veber	Egan	Muegge	Biodisponibilité score
Molécule de référence	0	0	0	0	0	0.55
L 13	0	0	0	0	0	0.55
L 22	2	3	1	1	2	0.17
L 26	1	3	1	1	2	0.55
L 42	0	1	1	1	1	0.55
L 43	1	4	0	0	2	0.55
L 48	2	0	1	1	3	0.17
L 67	2	4	0	1	2	0.17
L 68	2	4	0	1	1	0.17
L 70	2	4	0	1	1	0.17
L 71	2	4	0	1	1	0.17
L 74	0	0	0	0	0	0.55

Dans le score biodisponibilité les composants L22 (Etoposide) ; L48(Yuanhuanin) ; L67 (Alpha carotene) ; L68 (Astaxanthin) ; L70 (Canthaxanthin) et L71(Lutein) ont la même valeur (0.17) sauf que les composants Ginkgetin, Silibinin et Tetrandrine ayant une valeur de (0.55). Par ailleurs on peut observer que les composants L13 (Curcumin) et L74 (Tangeritin) possèdent une valeur de (0.55) et respectent la règle de Lipinski et ainsi que les règles de Veber, Muegge, Ghose et enfin la règle de l'Egan .

Ces résultats indiquent que les molécules L74 (Tangeritin) et L13 (curcumin) ont une bonne Propriétés médicamenteuse.

Tableau 11 : Résultats de pharmacocinétique des ligands et molécule de référence .

Ligands	Abs GI	BBB Permé ant	P-gp substrat	CYP1 A2 Inhibi tor	CYP2 C19 inhibit or	CYP2 C9 Inhibi tor	CYP2 D6 inhibit or	CYP3 A4 Inhibi tor	log Kp (cm/s)
Molécule de référence	Haute	Yes	Yes	No	No	No	Yes	Yes	-5.58
L 13	Haute	No	No	No	No	Yes	No	Yes	-6.28
L 22	Faible	No	Yes	No	No	No	Yes	No	-9.46
L 26	Faible	No	No	No	No	Yes	No	No	-5.72
L 42	Faible	No	No	No	No	No	No	Yes	-7.89
L 43	Haute	No	No	No	No	No	No	No	-5.37
L 48	Faible	No	Yes	No	No	No	No	Yes	-8.25
L 67	Faible	No	Yes	No	No	No	No	No	0.12
L 68	Faible	No	Yes	No	No	No	No	No	-2.65
L 70	Faible	No	Yes	No	No	No	No	No	-1.67
L 71	Faible	No	Yes	No	No	No	No	No	-1.95
L 74	Haute	Yes	No	No	No	Yes	No	Yes	-6.41

Lorsque le médicament est absorbé par le système, il rencontre plusieurs barrières membranaires telles que des cellules épithéliales, gastro-intestinales, membrane hépatocytaire, paroi capillaire sanguine, organe restrictif barrières (par exemple, barrière hémato-encéphalique), glomérule et cible cellule. Une molécule est dite moins de peau permanent si la valeur de log Kp est plus négatif.

- D'après les résultats ADME (Tableau11), tous les composés sont moins pénétrant dans la peau sauf le ligand L67 (alpha-Carotene) L'absorption de la molécule dans l'intestin s'explique par le paramètre gastro-intestinal (GI), elle est élevée ce qui signifie que les ligands L13 (Curcumin) ; L43 (Tetrandrine) ; L74 (Tangeritin) sont fortement absorbés dans l'intestin HIA.
- Tous les ligands(sauf le molécule de référence et L74) montrent une réponse négative pour Blood Brain Barrier (BBB).

- La P-glycoprotéine (P-gp) est un transporteur membranaire impliqué dans la cinétique de nombreux xénobiotiques. Cette protéine permettant l'efflux des xénobiotiques est présente au sein des différents organes responsables de l'absorption et de l'excrétion des médicaments. Tous les ligands sauf L13 (Curcumin) ; L26 (Ginkgetin) ; L42 (Silibinin) ; L43 (Tetrandrine) ; L74 (Tangeritin) sont des substrats de P-gp.
- Dans la famille des enzymes CYP, le CYP3A4 était le plus importante en raison de la métabolisation de 50% de tous médicaments et l'enzyme CYP2C9 métabolise principalement plusieurs médicaments utilisés en clinique.

Donc dans les résultats des propriétés de ADME le ligand L74 (Tangeritin) ont donné de bon résultats.

4. Prédiction de toxicité

Après avoir prédit la toxicité de 11 molécules ayant réussi les tests ADME, nous avons sélectionné la molécule numéro 74 **Tangeritin**, car la DL50 de ce molécule par rapport à la molécule de référence est élevée, qui est de 505, et comme on sait que plus la DL50 est élevée moins il y a de toxicité et vice-versa. Deuxièmement, cette molécule ne provoque aucune sorte de toxicité (Hépatotoxicité, Cancérogénicité, Immunotoxicité, Mutagénicité, Cytotoxicité, Neurotoxicité).

Tableau 12 : les résultats de Prédiction de toxicité .

N°	Ligand	Classe	DL50	Hépatotoxicité	Carcinogénicité	Immunotoxicité	Mutagénicité	Cytotoxicité	Neurotoxicité
13	Curcumin	4	2000	Inactive	Inactive	Active	Inactive	Inactive	Inactive
22	Etoposide	3	215	Inactive	Inactive	Active	Inactive	Inactive	Inactive
26	Ginkgetin	5	4000	Inactive	Inactive	Active	Inactive	Inactive	Inactive
42	Silibinin	4	2000	Inactive	Inactive	Active	Inactive	Inactive	Inactive
43	Tetrandrine	4	1700	Inactive	Active	Active	Active	Inactive	Active
48	Yuanhuanin	5	5000	Inactive	Inactive	Active	Inactive	Inactive	Inactive
67	Alpha carotene	4	1510	Inactive	Inactive	Inactive	Active	Inactive	Active
68	Astaxanthin	5	4600	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive
70	Canthaxanthin	6	10000	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive

71	Lutein	2	10	Inactive	Inactive	Active	Inactive	Inactive	Inactive
74	Tangeritin	5	5000	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive	Inactive
MR		4	505	Inactive	Active	Active	Inactive	Active	Active

DL50 : mg/kg

Conclusion et Perspectives

La démence d'Alzheimer est l'une de maladie complexe et Mystérieuse du siècle qui représente un défi majeur pour les individus, les familles et la société. Les efforts des chercheurs sans cesse pour découvrir un traitement radical de cette maladie.

Dans notre étude *in silico*, nous avons réalisé plusieurs essais sur le récepteur Ache en simulation du programme MOE. Notre but est de découvrir nouveau agent thérapeutique à base bio pour inhiber l'Ache qui est responsable à la dégradation rapide de l'Ach qui traduit par l'empêchement du signale nerveux.

Dans un premier temps, nous avons appliqué le Docking moléculaire de 90 ligands en utilisant de programme MOE. Nous choisissons les résultats obtenus selon le Score, RMSD et l'interaction des acides aminés clés au site actif. Les résultats indiquent qu'il onze ligands en adéquation avec les conditions requises en termes de score, RMSD et l'interaction avec les acides aminés clés.

La phase qui suit consiste à voir les Propriétés physico-chimiques, les propriétés médicamenteuse des ligands ainsi que la pharmacocinétique et prédire la toxicité des ligands aussi . Le résultat final indique que le Tangeritin se positionne comme un inhibiteur prometteur de l'Ache.

Dans les perspectives futures et dans la poursuite de cette recherche, il serait approprié d'explorer l'activité biologique du Tangeritin inhibiteur, tel que proposé récemment, à travers des études expérimentales *in vitro* et/ou *in vivo*. Ceci permettrait de valider les résultats théoriques obtenus *in silico*.

Références

A

- Alam A., Tamkeen N., Imam N., Farooqui A., Ahmed M. M., Tazyeen S., Ishrat R. 2018. Pharmacokinetic and molecular docking studies of plant-derived natural compounds to exploring potential anti-Alzheimer activity. In *Silico Approach for Sustainable Agriculture*. 217-238.
- Alzheimer A, Stelzmann RA, Schnitzlein HN, Murtagh FR. An English translation of Alzheimer's 1907 paper, "Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde". *Clin Anat*. 1995.
- Anne S, Carret R. 2014. Contrôle de la neuroinflammation par la kinase PKR dans les processus pathologiques de la maladie d'Alzheimer. Thèse de doctorat de l'Université Pierre et Marie Curie. P 07.
- Audrey V.2020. Influences biochimiques, anatomiques et cognitives de la troncation exopeptidasique N-terminale du peptide A β . *Biologie moléculaire*. Université Côte d'Azur, Français.

B

- Bélanger R, V. 2015. Perception des aidants naturels face aux changements symptomatiques de la démence de type Alzheimer au cours d'un traitement de 14 mois au donepezil (Aricept » : une analyse qualitative.
- Benoît S .12 octobre 2009. Dynamique structurale de l'acétylcholinestérase étudiée par cristallographie aux rayons X et par une méthode spectroscopique complémentaire. Thèse Docteur de L'université JOSEPH FOURIER. P 20.
- Berman HM, Westbrook J, Feng Z, Gilliland G, Bhat TN, Weissig H, Shindyalov IN, Bourne PE.2000. The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Res*.
- Bouchagra S.2018. Modélisation des interactions protéine-petites molécules : étude de la relation structure - fonction dans le cas des lipases. Thèse de doctorat de Université Badji Mokhtar- Annaba. P (05, 61).
- Braak H; Braak E; Grundke - Iqbal L; Iqbal, K.1986. Occurrence of neuropil threads in the senile human brain and in Alzheimer's disease: a third location of paired helical filaments outside of neurofibrillary tangles and neuritic plaques. *Neuroscience Letters* .65 (3), 351-355.
- Brion J.-P.2006. Immunological demonstration of tau protein in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 9 (3 Suppl) .177-185.

- Brion J-P.2020. Maladie d'Alzheimer : aspects historiques et défis actuels de la recherche.
- Brion J-P, P. H ; Nunez J ; Flament - Durand J. 1985. Mise en évidence immunologique <https://www.carenews.com/fondation-recherche-alzheimer/news/le-credit-agricole-ile-de-france-s-engage-pour-la-recherche-sur-de-la-proteine-tau-au-niveau-des-lesions-de-degenerescence-neurofibrillaire-de-la-maladie-d-alzheimer>. Arch Biol .95, 229-35.

C

- Calas AG ; Hanak AS ; Jaffré N ; Nervo A ; Dias J ; Rousseau C ; Nachon F .2020. Évaluation de l'efficacité d'un réactivateur non chargé de l'acétylcholinestérase inhibée par le nop, basé sur un hybride tétrahydroacridine pyridine-aldoxime chez la souris par rapport au pralidoxime. Biomolécules. 10 (6), 858.
- Cappelletti L ; Heurtel P ; Lefebvre S .2022. Crise de la connaissance et connaissance de la crise.
- Cédric B.2021. La maladie d'Alzheimer : Suite au déremboursement des traitements symptomatiques, la prise en charge actuelle et les perspectives d'avenir. Thèse doctorat 45.
- Chancellor B; Duncan A; Chatterjee A .2014. Art Therapy for Alzheimer's Disease and Other Dementias. Journal of Alzheimer's Disease.; 39 (1): 1-11.
- Chapleau M . 2019. L'atrophie de l'hippocampe dans la maladie d'Alzheimer et la variante sémantique de l'aphasie primaire progressive. Thèse de doctorat en psychologie. Université de Montréal. Faculté des arts et des sciences. P 13.
- Chapleau, M. (2020). L'atrophie de l'hippocampe dans la maladie d'Alzheimer et la variante sémantique de l'aphasie primaire progressive.
- Checler F ; Paquet C ; Schneider J ; Murray M ; De Deyn P .2023. La recherche médicale spécialisée dans la maladie d'Alzheimer : État des lieux et perspectives d'espoir. Rapport, P 17.
- Chen H .M; Liu B. F; Huang H. L; Hwang, S. F; Ho S. Y. SODOCK.2007.: Swarm optimization for highly flexible protein-ligand docking. Journal of Computational Chemistry. 28(2), 612–623.
- Cloutier S.2019. Identification de marqueurs neuropsychologiques précoces dans la maladie d'Alzheimer : trajectoires des changements cognitifs et fonctionnels. Thèse de doctorat en Psychologie recherche et intervention option Neuropsychologie clinique. Université de Montréal. Faculté des Arts et Sciences. P 7.

- Colletier J-P. Le 21 juillet 2006. ÉTUDE DES RELATIONS STRUCTURE – DYNAMIQUE – FONCTION AU SEIN DE L’ACÉTYLCHOLINESTÉRASE. Thèse Doctorat de L’université JOSEPH FOURIER. P 09.

D

- Dahmani R ; Ramdani A.2022. Docking moléculaire des composés à base de sulfonamide en tant qu’inhibiteurs potentiels de l’ACE-2. Mémoire de master en Chimie Physique. Université 8 Mai 1945 Guelma. Faculté des Mathématiques et de l’Informatique et des Sciences de la Matière Guelma. P 19.
- Dartigues J.-F ; Berr C ; Helmer C ; Letenneur L. 2002. Épidémiologie de la maladie d’Alzheimer. Médecine/sciences .18(6-7), 737–743.
- Dubois B ; Michon A. (2015). Démences. Doin-John Libbey Eurotext.
- Dubois, B., Epelbaum, S. (2015). Nouvelle définition de la maladie d’Alzheimer. Démences, 137-147.

F

- Fang R, Ye S, Huangfu J, Calimag DP .25 janv 2017. Music therapy is a potential intervention for cognition of Alzheimer's Disease: a mini - review. Transnational Neurodegeneration. ; 6 (1) : 2.
- Fonteneau L. 2023. Atropine : Indications, rôle, des effets cardiaques ? Journal des femmes.

G

- G. Kryger, M. Harel, K. Giles, L. Toker, B. Velan, A. Lazar, C. Kronman, D. Barak, N. Ariel, A. Shafferman, I. Silman et J. L. Sussman,11, novembre 2000. « Structures of recombinant native and E202Q mutant human acetylcholinesterase complexed with the snake-venom toxin fasciculin-II », Acta Crystallographica. Section D, Biological Crystallography, vol. 56, no Pt, p. 1385-1394.
- Ghadhab El-Hadj T ; Soufi M .2020. Application du Docking moléculaire par SURFLEX Pour la mise en évidence des nouveaux inhibiteurs de la Kinase dépendante de la cycline 2 (CDK2). Mémoire de Master de Université des Frères Mentouri Constantine1.
- Gianluca S. 2015.Structural dynamics of acetylcholinesterase and its implications in reactivator design. Thèse Docteur de L’université de Grenoble. P 04.

Références

- Goldstern R.2007. Évaluation des connaissances sémantiques sur les objets et les personnes célèbres dans les stades débutants de la maladie d'Alzheimer. Mémoire de maîtrise en Sciences Neurologiques. Université de Montréal. Faculté de médecine Montréal. P4.
- Grosman M ; Picot A. 2009. Facteurs environnementaux impliqués dans la maladie d'Alzheimer. Le mercure dentaire, probable déterminant majeur. Médecine ; Longévité. 1(1), 12-21.

H

- Hamlaoui M ; Bouaiche R .2020. Conception in silico de nouveaux inhibiteurs de l'Histone désacétylase pour le traitement des maladies associées à une dérégulation transcriptionnelle. Mémoire de Master de Université Frères Mentouri, Constantine1 . P29.
- Haridi A ; Naili R.2019. Etude in silico de l'inhibition de la cyclooxygénase-2. Mémoire de master en Chimie physique. Université de Guelma. Faculté des mathématiques et de l'Informatique et des sciences de la matière Guelma. P 05.

I

- Idir R ; Ouyougoute S .2016. Le degré du fardeau chez l'aidant principal prenant en Charge un malade d'Alzheimer Étude de 6 cas. Thèse de doctorat de Université de Béjaïa. P 09.

J

- Jimbo D ; Kimura Y ; Taniguchi M ; Inoue M ; Urakami K .2009. Effect of aromatherapy on patients with Alzheimer's disease. Psychogeriatrics.; 9 (4): 173-9.

K

- K.A. Johnson, C. Nick, N.C. Fox, R.A. Sperling, W.E. Klunk ,2012. Brain Imaging in Alzheimer Disease.
- Kadri H; Kebir A; Kellai S; Ladjimi Ch .2021. PLACE DE LA MODELISATION MOLECULAIRE DANS LE DOMAINE PHARMACEUTIQUE, ETUDE PAR DOCKING MOLECULAIRE DE DEUX NOUVELLES SERIES ANTIFONGIQUES. Mémoire de fin d'études de L'Université Mouloud MAMMERI. P18.

Références

- Karoui mekka charifa.2023. Etude des interactions dans l'inhibition de la protéase ns3/4a du virus de l'hépatite c par Docking moléculaire. Mémoire de master d'université mohamed khider de biskra.
- Kesmia F ; Mebarki R .2022. Maladie d'Alzheimer : Etude des données récentes sur la pathologie Et sa relation avec les maladies chroniques. Mémoire de Master de Université Frères Mentouri, Constantine1. P10.
- Kidd M .1963. Paired helical filaments in electron microscopy of Alzheimer's disease. Nature. 197 (4863), 192-193.
- Kuhn E ; Perrotin A ; La Joie R ; Touron E ; Dautricourt S ; Vanhoutte M .2023. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Association of the Informant-Reported Memory Decline with Cognitive and Brain Deterioration Through the Alzheimer Clinical Continuum. Neurology. 100(24), e2454-e2465.

L

- Levy E .15 décembre 2020. Maladies neurodégénératives et stress oxydant. Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay. P 17.
- Lückner L; Hovaguimian F; Naville A; Groebli F. 2003. La maladie d'Alzheimer La maladie d'Alzheimer : parcours du combattant parcours du combattant. P : 7-11.

M

- Makhoulfi Kh ; Lazreg I. 2019.Conception in silico de nouveaux composés anticancéreux., Mémoire de Master d'Université Mohamed Khider de Biskra. P32.
- Medeiros R; Baglietto-Vargas D.2011. and LaFerla, The role of tau in alzheimer's disease and related disorders, CNS neuroscience & therapeutics. articlel.
- Mendie, L. E., & Hemalatha, S.2022. Molecular docking of phytochemicals targeting GFRs as therapeutic sites for cancer: an in-silico study. Applied biochemistry and biotechnology. 194(1), 215-231.
- Meraihia A ; Zermane C .2020. Etude in silico de nouveaux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase pour le traitement de la maladie d'Alzheimer., Memoire de Master d39 ; Université des Frères Mentouri Constantine 1. p.16.
- Mounia B.2021. Unité de Traitement d'Alzheimer de Blida ou comment apprendre à vivre avec la maladie, APS.

N

- 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 d'université neurosciences Cellulaires et Moléculaires. El manar Tunis. p22 .
- Nguyen, K., Hoffman, H., Chakkampambil, B., & Grossberg, G. T. 2021. Evaluation of rivastigmine in Alzheimer's disease. *Neurodegenerative disease management*, 11(1), 35-48.

O

- Orgogozo, J. M., Small, G. W., Hammond, G., Van Baelen, B., & Schwalen, S. 2004. Effects of galantamine in patients with mild Alzheimer's disease. *Current medical research and opinion*, 20(11), 1815-1820.

P

- Pierre, J.19 décembre 2014. Impact de l'état et de la prise en charge nutritionnels dans les maladies neurodégénératives : approche neuroépidémiologique. Thèse de doctorat DE L'UNIVERSITÉ DE LIMOGES. P12.

R

- Reynolds CH, Merz KM, Ringe D.2010. *Drug Design: Structure- and Ligand-Based Approaches* (1 ed.). Cambridge, UK : Cambridge University Press.
- Rigaud, A. S. 2001. Symptômes de la maladie d'Alzheimer : point de vue du médecin. *Gérontologie et société*, 2497(2), 139-150.
- Rioux, S. 2003. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase. *Revue médicale de la Suisse romande*, 123(7), 471-474.
- Rousseau, T. 2009. La communication dans la maladie d'Alzheimer. *Approche pragmatique et écologique. Bulletin de psychologie*, 62(5), 429.

S

- Saint-Aubert, L., Puel, M., Chollet, F., & Pariente, J. 2012. Diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer. *Revue Neurologique*, 168(11), 825-832.

- Salhi, F ; Salhi, Z.2023. Potentiel thérapeutique et mécanismes moléculaires possibles de l'action de nouveaux inhibiteurs contre SARS-CoV-2 : Amarrage moléculaire, étude de pharmacocinétique et prédiction de toxicité in silico (Doctoral dissertation, Université Echahid Chikh Larbi Tebessi-Tebessa).
- Savard L. 2021. L'impact de la charge amyloïde sur le déclin cognitif dans le vieillissement normal. Thèse de doctorat en psychologie. Université de Montréal. Faculté des Arts & des Sciences Montréal : P8, 10.
- Sayeh meddour, I; Benmaghsoula, Y .2020. Modélisation moléculaire et Docking moléculaire de l'inhibiteur double COX/LOX. Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master de L'Université Frères Mentouri – Constantine 1. P (03, 05).
- Sousa, S. F., Fernandes, P. A., & Ramos, M. J. 2006. Protein-ligand docking: Current status and future challenges. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 65(1), 15–26.
- Sousa, S. F., Ribeiro, A. J. M., Coimbra, J. T. S., Neves, R. P. P., Martins, S. A., Moorthy, N. S. H. N., Fernandes, P. A., & Ramos, M. J. 2013. Send Orders of Reprints at reprints@benthamscience.net Protein-Ligand Docking in the New Millennium-A Retrospective of 10 Years in the Field.

T

- Takouche, I ; Yakhlef, A .2022. Développement in silico de nouveaux inhibiteurs de la CSF1R par docking moléculaire pour le traitement de la maladie de L'épilepsie. Mémoire de Master de Université Frères Mentouri, Constantine1. p21.
- Thiriot, E. 2009. Modélisation de la reconnaissance et de la catalyse enzymatiques : Développements méthodologiques et détermination du mécanisme des Méthionine Sulfoxyde Réductases de classe A (Doctoral dissertation, Université Henri Poincaré-Nancy 1). P.23.
- Tifourak, D .2019. Etude par Docking Moléculaire de l'inhibition des CYP3A4 par le jus de pamplemousse. Mémoire de fin d'études Master de Université 8 Mai 1945 Guelma. P 06.

Liste des sites Web

1. Fondation Recherche Alzheimer (no date) Le Crédit agricole ile de france s'engage pour la recherche sur Alzheimer : Fondation Recherche Alzheimer, Accueil. Available at: <https://www.carenews.com/fondation-recherche-alzheimer/news/le-credit-agricole-ile-de-france-s-engage-pour-la-recherche-sur> (Accessed: 18 May 2024).
2. Luminothérapie [Internet]. Neuromedia. 2017 [cité 11 mai 2021]. Disponible sur <http://www.neuromedia.ca/la-luminotherapie/>