

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد الصديق بن يحيى جيجل

Faculté des Science de la Nature et de la
Vie

Département : Biologie Moléculaire et
Cellulaire



كلية العلوم الطبيعية و الحياة
قسم: البيولوجيا الجزئية و
الخلوية

Mémoire de Master

En vue d'obtention du diplôme: Master Académique en Biologie

Option : Sciences Pharmacologiques

Thème

Implication du stress oxydant dans la pathogénèse de la maladie d'Alzheimé et Rôle potentiel des molécules «1,4-dihydropyridines» comme agents thérapeutiques.

Membres de Jury

Présidente : Dr. Kbsa Widad

Examinatrice : Dr. Lebsir Dalila

Encadrant : Dr. Lahouel Asma

Présenté par :

Biout Abd Elmoumen

Boumimiz Nadia

Année Universitaire 2019-2020

Numéro d'ordre (bibliothèque) :.....



Dédicace

Je dédie ce modeste travail à :

Ma chère mère

Quoi je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit, ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

Mon chère père

Tu a toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager pour que je puisse atteindre mes objectifs.

Mes belles sœurs surtout Fatima

Mon très chères frères surtout Khir Adinné

Abd Elmoumen pour son entente et son sympathie.

Mes chères Selman, Amine, Radia et Roufayda

pour leurs indéfectibles soutiens et leurs patiences infinies.

Mes chères ami(e)s

Sarah, Fatima, Imen, Selma et Sabah

Toute ma famille

Tous ceux que j'aime et ceux qui m'aiment

Merci !

Nadia





Dédicace

Je dédie ce modeste travail à :

Ma chère mère

Quoi je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit, ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

Mon chère père

Tu a toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager pour que je puisse atteindre mes objectifs.

Ma belle sœur Oumnia

Mon chère frère Islamé

Nadia pour sa entente et sa sympathie.

Mes chères Selma et Ahmed

pour leurs indéfectibles soutiens et leurs patiences infinies.

Mes chères ami(e)s

Ahmed, Omar Et tout le groupe

Toute ma famille

Tous ceux que j'aime et ceux qui m'aiment

**Merci !*

Abd Elmoumen





Remercîments

*Nous remercions toujours notre **Dieu** qu'il nous donné la capacité de faire ce travail.*

*Nous exprimons nos sincères remerciements à notre encadrant **Dr Lahouel**, qui a dirigé et suivi l'avancement et la mise en œuvre de ce travail de recherche, nous a fourni toute l'assistance possible et nous a consacré son temps précieux. Merci pour votre compréhension, votre présence et votre supervision.*

*Nous sommes très heureux de remercier **Dr. Kebsa et Dr. Lebsir** pour leur acceptation de juger notre travail. Ici elles trouvent notre profonde gratitude.*

*Nous remercions également tous **les enseignants du Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire** qu'ils ont assuré notre formation universitaire.*

*Sans oublier nos **parents** qui ont souffert et nous ont encouragés à continuer la marche de la science et du succès et à achever notre formation universitaire. Grâce à eux, après la vertu de Dieu, nous avons atteint notre but.*

*Enfin, nous remercions **toutes les personnes** qui nous ont apporté un soutien moral en faisant ce travail de près ou de loin.*

*« **Nadia** » et « **Abd Elmoumen** »*

| | |
|--|-----------|
| Liste des abréviations | i |
| Liste des figures | ii |
| I. Introduction | 2 |
| II. Synthèse bibliographie | |
| Chapitre 1: Généralité sur le stress oxydant | |
| 1. Stress oxydant | 3 |
| 1.1. Radicaux libres | 4 |
| 1.2. Sources de production des radicaux libres | 4 |
| 1.3. Système antioxydant | 6 |
| 1.4. Cibles des radicaux libres..... | 9 |
| 1.5. Implication du stress oxydant dans les pathologies | 9 |
| Chapitre 2: Implication de stress oxydant dans la pathogénèse de la maladie d'Alzheimer | |
| 1. Historique | 10 |
| 2. Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer..... | 10 |
| 2.1. Amyloïdegénèse | 13 |
| 2.2. Dégénérescence neurofibrillaire..... | 16 |
| 3. Inflammation dans la maladie d'Alzheimer | 18 |
| 4. Rôle du stress oxydant dans la pathogénèse de la maladie d'Alzheimer | 18 |
| 4.1. Biomarqueurs de stress oxydant dans la maladie d'Alzheimer..... | 19 |
| 4.2. Dysfonctionnement mitochondrial dans la maladie d'Alzheimer | 20 |
| 4.3. Stress oxydant et hyperphosphorylation de la protéine Tau..... | 21 |
| 4.4. Rôle du fer dans la maladie d'Alzheimer..... | 25 |
| 4.5. Stress oxydant et perturbation du métabolisme dans le cerveau le cas de la résistance à l'insuline cérébrale..... | 28 |
| Chapitre 3 : Effet caractéristique des 1, 4-dihydropyridines sur la pathogénèse de la maladie d'Alzheimer | |
| 1. Caractéristiques pharmacologiques de 1, 4-dihydropyridines | 30 |
| 2. Traitement de la maladie d'Alzheimer par les 1,4-dihydropyridines | 32 |
| 3. Effet antioxydant de 1,4-dihydropyridine sur la maladie d'Alzheimer | 35 |
| Conclusion | 36 |
| Références bibliographiques | 59 |
| Résumé | |

A β : amyloïde-bêta

AChE : Acétylcholinestérase

ACHEI : Acétylcholinestérase Inhibitors

ADNmt : ADN mitochondrial

ADNn : ADN nucléaire

AGE : Advanced Glycation End Products

AGPI : Acides Gras Polyinsaturés

Aph-1 : Anterior Pharynx-defective 1

ApoE : Apolipoprotéine E

APP : amyloid precursor protein

BHE : Barrière Hématoencéphalique

CAT : Catalase

cdk5 : Cyclin-dependent kinase 5

COX-2 : Cyclooxygénase-2

1, 4-DHP : 1, 4-dihydropyridine

DNF : Dégénérescence Neurofibrillaire

GPx : Glutathion peroxydase

GSH : Glutathion réduit

GSK-3 β : glycogène synthase kinase 3 bêta

GSSG : Glutathion oxydé

4-HNE : 4-hydroxynonéal

IKK β : Inhibiteur de bêta - unité de kinase kappa-B facteur nucléaire

IL : Interleukine

iNOS : Oxyde nitrique synthase inductible

IR : Insulinorésistance

IRE : Iron Responsive Element

IRP : Iron Regulatory Protein

IRS-1: Insulin receptor substrat-1

JNK : C-Jun N-terminal Kinase

MA : Maladie d'Alzheimer

MP : Maladie de Parkinson

NF- κ B : Nuclear Factor-Kappa B

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

ERN : Espèces réactives d'azote

NOX : Nicotinamide adénine dinucléotides phosphate oxydase

NFT : Neurofibrillary Tangles

8-OH-dG : 8-hydroxy-2'-déoxyguanosine 8

PA : Plaque amyloïde

PI3K: Phosphatidyl-Inositol 3 Kinase

PKA : Protéine kinase dépendante de l'AMPc

PP2A : Protéine phosphatase 2A

RL : Radical libre

ERO : Espèces réactives de l'oxygène

SO : Stress oxydant

SOD : Superoxyde Dismutase

SNC : Système Nerveux Central

Tau : Tubulin associated unit

TNF α : Tumor Necrosis Factors Alpha

XO: Xanthine Oxydase

PHF : Paired Helical Filament

| Figures | Titre | Page |
|------------------|--|-------------|
| Figure 01 | La balance radicaux libre/ antioxydants. | 3 |
| Figure 02 | Sites de production intracellulaire des radicaux libres. | 4 |
| Figure 03 | Synthèse enzymatique du glutathion d'après. | 5 |
| Figure 04 | Illustre les différents dommages de l'ADN. | 7 |
| Figure 05 | Nature de quelques modifications des chaînes latérales d'acides aminés des protéines après attaque radicalaire. | 8 |
| Figure 06 | Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des Produits terminaux formés. | 9 |
| Figure 07 | Marquage à l'imprégnation argentique d'une coupe de cortex humain. | 11 |
| Figure 08 | Métabolisme de la protéine précurseur du peptide amyloïde- β . | 13 |
| Figure 09 | Illustration d'un marqueur histopathologique de la MA : les DNF révélées ici avec un marquage à l'imprégnation argentique sur une coupe de cerveau d'une personne atteinte de la MA. | 13 |
| Figure 10 | Représentation schématique des six isoformes de la protéine Tau. | 14 |
| Figure 11 | Phosphorylation de Tau et dynamique microtubulaire. | 14 |
| Figure 12 | Phosphorylation de Tau. | 16 |
| Figure 13 | Dégâts mitochondriaux dans la maladie d'Alzheimer. | 20 |
| Figure 14 | Participation du fer au dépôt des plaques A β et des enchevêtrements Tau. | 23 |
| Figure 15 | Rôle du fer, du glutathion et de la peroxydation lipidique dans la ferroptose. | 24 |
| Figure 16 | Perturbations métaboliques de la résistance périphérique à l'insuline comme source de stress oxydatant cérébral. | 26 |
| Figure 17 | Diaphonie entre céramide, stress oxydant et résistance cérébrale à l'insuline. | 27 |
| Figure 18 | 1-4 dihydropyridines. | 29 |
| Figure 19 | Trois composés de la série de Vijesha qu'on une activité antioxydante. | 33 |
| Figure 20 | Schéma récapitulatif des effets des 1,4-dihydropyridines sur la maladie d'Alzheimer | 35 |

I. Introduction

Dans les années précédentes le mode de vie humain a énormément changé. Nos choix ont changé et nos habitudes en matière de santé et de nutrition ont changé également. Mais tant que ce développement a son côté positif, ses aspects négatifs sont devenus évidents, notamment l'amplification de la prévalence des pathologies liées au vieillissement tel que le cancer, le diabète et les maladies neurodégénératives. Le stress oxydant (SO) est considéré comme un facteur commun de pathogenèse et complications de ces maladies. Les êtres humains sont exposés quotidiennement à divers facteurs de SO omniprésent dans l'environnement, y compris les rayons ultra-violet, les allergènes et divers polluants tels que, la fumée de cigarette et des hydrocarbures aromatiques polycyclique, qui peuvent amplifier la production des radicaux libres (RL) (**Bouayed et Bohn, 2010**).

Le SO est défini comme un déséquilibre entre la génération des espèces réactives de l'oxygène (ERO) et les défenses antioxydantes de l'organisme, en faveur des premières (**Halenget al., 2007**). Les ERO, le SO et les antioxydants sont devenus des termes couramment utilisés dans les discussions modernes des mécanismes de plusieurs maladies (**Pincemail et Defraigne, 2004**). Cependant, la question reste à savoir comment le SO est impliqué dans ces maladies. Soit des pathologies neurodégénératives, cardiovasculaires ou métaboliques, le SO est un des acteurs principaux qu'on ne peut pas le négliger.

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative chronique caractérisée par une perte de mémoire progressive et un dysfonctionnement cognitif. Actuellement, 46,8 millions de personnes souffrent de la MA et sa prévalence devrait augmenter à 152 millions d'ici à 2050. L'organisation mondiale de la santé considère la MA comme la pandémie de ce siècle, étant un problème sanitaire et socio-économique majeur en raison de sa chronicité et du fardeau énorme qu'elle impose aux soignant (**Michalska et al., 2020**). Au cours du vieillissement, qui est un principal facteur de risque de la MA, il existe un état chronique du SO, une privation d'énergie et un déclin des systèmes de défense antioxydants qui, dans certaines conditions, ont été signalés comme des déclencheurs potentiels de la MA (**Grimm et Eckert, 2017**).

Bien que cela ne soit pas prouvé au niveau clinique, théoriquement et même expérimentalement les antioxydants ont un effet sur la MA par le piégeage général des RL aussi par la suppression des gènes pro-inflammatoires, atténuation de la neuroinflammation, la chélation du fer, du cuivre et du zinc, et la suppression du peptide amyloïde-bêta (A β). Mais malgré l'efficacité des antioxydants sur les mécanismes de MA cette approche thérapeutique reste incapable de ralentir la progression de la maladie dans les essais cliniques (**Monacelli et al., 2017; Lloret et al., 2019**).

Les 1,4-dihydropyridines (1,4-DHP), une classe des molécules, possèdent une grande variété d'actions pharmacologiques parmi ces actions on trouve des propriétés neuroprotectives (**AKhedkar et Auti, 2014**). L'activité antioxydante de 1,4-DHP a été étudiée et leur efficacité a été démontrée dans plusieurs études (**Vijesh et al., 2011; Mehta et Verma, 2012; Olejníková et al., 2014**).

Cette analyse bibliographique vise à analyser les mécanismes par les quels le SO est impliqué dans la pathogénèse de la MA et à discuter le rôle des 1,4-DHP comme agents thérapeutiques potentiels.

II. Synthèse Bibliographique

Chapitre 1
Généralités sur le stress oxydant

1. Stress oxydant

Le stress oxydant (SO) correspond à un déséquilibre entre la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et les défenses antioxydants de l'organisme, en faveur des premières. L'augmentation anormale de la production des ERO dans notre organisme est liée de façon étroite à notre mode de vie et aussi à nos mauvaises habitudes alimentaires (**Figure 1**) (**Haleng et al., 2007**).

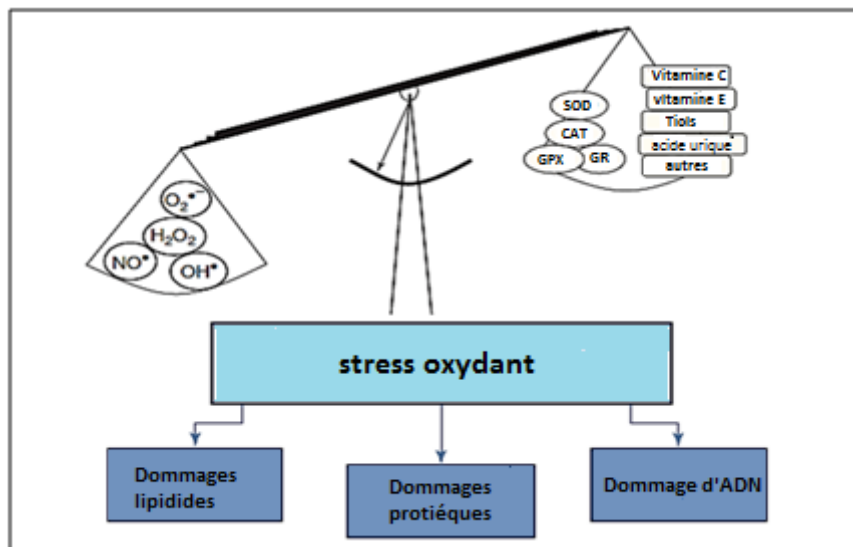
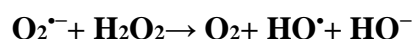


Figure 1 La balance radicaux libre/ antioxydants (**Đurackova et Gvozdjakova, 2008**).

1.1. Radicaux libres

Un radical libre (RL) est un atome ou une molécule qui porte sur sa couche électronique périphérique un ou plusieurs électrons non appariés (**Rochette, 2008; Lerverve, 2009**). Qui en font des molécules instables à la recherche d'électrons des molécules voisines (**Picón-Pagès et al., 2019**). Ils peuvent être dérivés de l'oxygène (espèces réactives de l'oxygène, ERO) ou d'autres atomes comme l'azote (espèces réactives d'azote, ERN) (**Delattre et al., 2005a**).

L'anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$) est un des produits de la chaîne de transport d'électron de la mitochondrie (**Gardès-Albert et al., 2003**). Ce radical est à l'origine de la formation de radicaux plus réactifs tel que le radical hydroxyle (OH^{\bullet}) lorsqu'il réagit avec le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) suivant la réaction d'Haber-Weiss (**Migda et Serres, 2011**):



Le H_2O_2 peut également générer des HO^{\bullet} en présence de Fe^{2+} (réaction de Fenton), ou de Cu^+ (**Kehili, 2018**):



Il est à noter que le H_2O_2 lui-même n'est pas un RL car il ne possède pas un électron libre (Barouki, 2006). L'oxygène singulet ($1O_2$) est également une espèce non radicalaire précurseur d' $O_2^{\bullet-}$ (Gardès-Albert et al., 2003).

1.2. Sources de production des radicaux libres

Les ERO ont des sources exogènes physiques et chimique (ex: radiations X ou gamma, radiolyse de l'eau, réactions photochimiques...) (Belkheiri, 2010) et endogènes, essentiellement d'origine enzymatique (Beaudeau et al., 2006). Tels Les NADPH oxydases (NOX) qui génèrent l' $O_2^{\bullet-}$ en utilisant le NADH ou NADPH comme substrat. Ainsi la xanthine oxydase (XO) joue un rôle important dans la production du $O_2^{\bullet-}$ et du H_2O_2 pendant l'ischémie / reperfusion. La mitochondrie reste la source principale de production des ERO où l'oxygène est réduit à 95 % par voie enzymatique en eau, le reste peut subir une réduction monoélectronique à travers la chaîne respiratoire et forme l' $O_2^{\bullet-}$ (Figure 2) (Mabile et al., 1997).

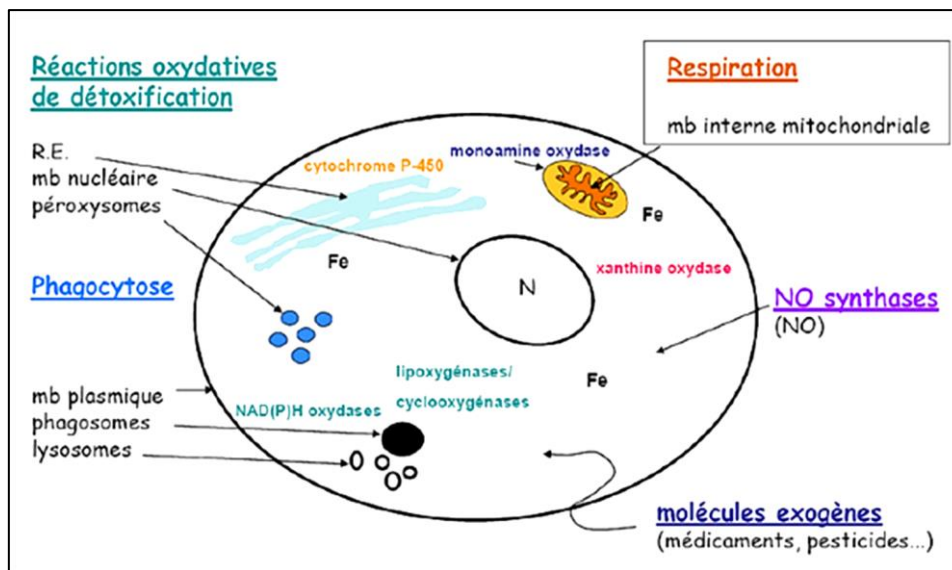


Figure 2 Sites de production intracellulaire des radicaux libres (Sertejn et al., 2003).

1.3. Système antioxydant

L'organisme est capable, dans une certaine mesure, de limiter les dommages dus aux RL, grâce à des mécanismes de défense enzymatiques et non enzymatiques endogènes ou exogènes (Hennebell, 2006).

Système enzymatique :

Les principaux systèmes enzymatiques antioxydants les plus efficaces chez les mammifères ainsi que chez les plantes sont la superoxyde dismutase (SOD), la catalase

(CAT) et le glutathion peroxydase (GPx) (Sharma *et al.*, 2012). Le rôle majeur de (SOD) est de catalyser la dismutation de l' $O_2^{\bullet-}$ en H_2O_2 (Delattre *et al.*, 2005a; Haleng *et al.*, 2007). La CAT, essentiellement présente dans les peroxysomes et dans les érythrocytes, est capable de convertir H_2O_2 en eau et en oxygène moléculaire (Delattre *et al.*, 2005a). Les GPx catalysent la décomposition de l' H_2O_2 en couplant sa réduction en eau avec l'oxydation du glutathion réduit (GSH) en bisulfure de glutathion (GSSG) (Bennamara, 2017).

Système non enzymatique

Les antioxydants sont des agents redox qui réagissent (effet scavenger) avec les oxydants et soit stoppent, soit ralentissent les processus d'oxydation (Leopoldini *et al.*, 2011).

La vitamine C est un antioxydant hydrosoluble présent dans les fluides intra/extracellulaires. Il agit principalement en piégeant directement les ERO. Il est également capable de recycler l' α -tocophérol pour agir en synergie avec ce dernier dans la prévention de la peroxydation lipidique (Bennamara, 2017). La bilirubine est capable de piéger le ROO^{\bullet} et de l' $1O_2$. Ainsi, il protège l'albumine et les acides gras liés à l'albumine des attaques de RL (Haleng *et al.*, 2007). Le sélénium n'est pas un antioxydant en tant que lui-même, car il ne peut piéger les RL, mais il joue un rôle primordial comme cofacteur de la GPx (Haleng *et al.*, 2007).

Glutathion

Le glutathion (GSH) est un tripeptide (acide glutamique-cystéine-glycine) avec un groupement thiol, il est majoritaire au niveau intracellulaire où il est présent essentiellement sous forme réduite (GSH) (Haleng *et al.*, 2007; Anjum *et al.*, 2012). La biosynthèse du GSH implique deux réactions enzymatiques par glutathion synthétase et glutamate-cystéine ligase en présence de l'ATP (Figure 3) (Cadet *et al.*, 2002).

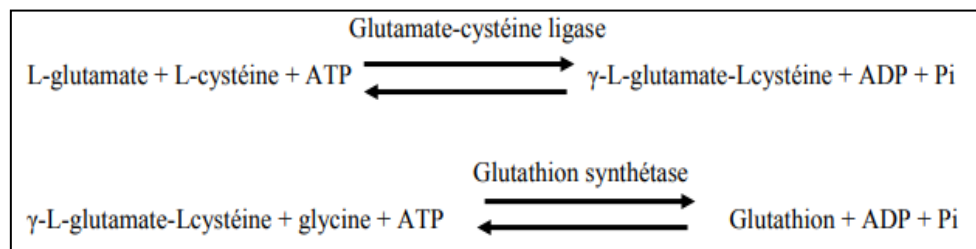


Figure 3 Synthèse enzymatique du glutathion d'après (Dickinson et Forman, 2002).

La liaison γ -glutamyl ainsi que la fonction thiol du GSH lui confèrent un grand nombre de fonctions: le transport des acides aminés, la synthèse de nucléotides d'ADN par la synthèse

des œstrogènes, des prostaglandines et des leucotriènes et majoritairement la détoxification des métaux lourds et autres xénobiotiques par action directe ou indirecte (**Kubrak et al., 2012**). Dans des conditions physiologiques, sa forme oxydée (GSSG) est en concentration très faible. Ainsi le rapport GSH/GSSG est considéré comme un excellent marqueur du SO et d'objectiver le statut redox d'un tissu ou organisme (**Haleng et al., 2007**).

Dans le cerveau, le GSH joue un rôle particulier comme neurotransmetteur avec ces propres récepteurs, un neuromodulateur par le déplacement des ligands du récepteur du glutamate ionotrope de leurs sites de liaison et régule l'influx du calcium (Ca^{2+}) par les ionophores régis par les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) (Oja et al., 2000), comme fournisseur de glutamate par son cycle de synthèse (Sedlak et al., 2019). La carence en GSH a été noté et est considérée de plus en plus un biomarqueur dans plusieurs maladies neurodégénératives telles que la MA et la maladie de Parkinson (MP) (**Sajadi et Vingerhoets, 2006**).

1.4. Cibles des radicaux libres

Lors d'un SO, les RL non détoxiquées par le système antioxydant attaquent et endommagent les macromolécules contenues dans les cellules, notamment les lipides, les protéines et l'ADN (**Menon, 2014**).

Dommages de l'ADN

Bien que l'ADN soit la mémoire de toute la composition biochimique des êtres vivants, il s'agit d'une molécule très sensible à l'attaque par les ERO. cinq classes principales de dommages oxydatifs médiés par OH^\bullet peuvent être générées: les bases oxydées, les sites abasiques, les adduits intra-caténaires, les cassures de brins et les pontages d'ADN protéines (**Cadet et al., 2002**). On prend les bases azotées de l'ADN, la guanine par exemple, peut réagir avec OH^\bullet pour former la 8-hydroxy-2'-déoxyguanosine (8-OH-dG) qui, au lieu de s'apparier avec la cytosine, s'associera avec l'adénine, entraînant des mutations au sein de l'ADN et conduisant à des altérations du message génétique impliquées dans le déclenchement du cancer par exemple (**Figure 4**) (**Haleng et al., 2007**).

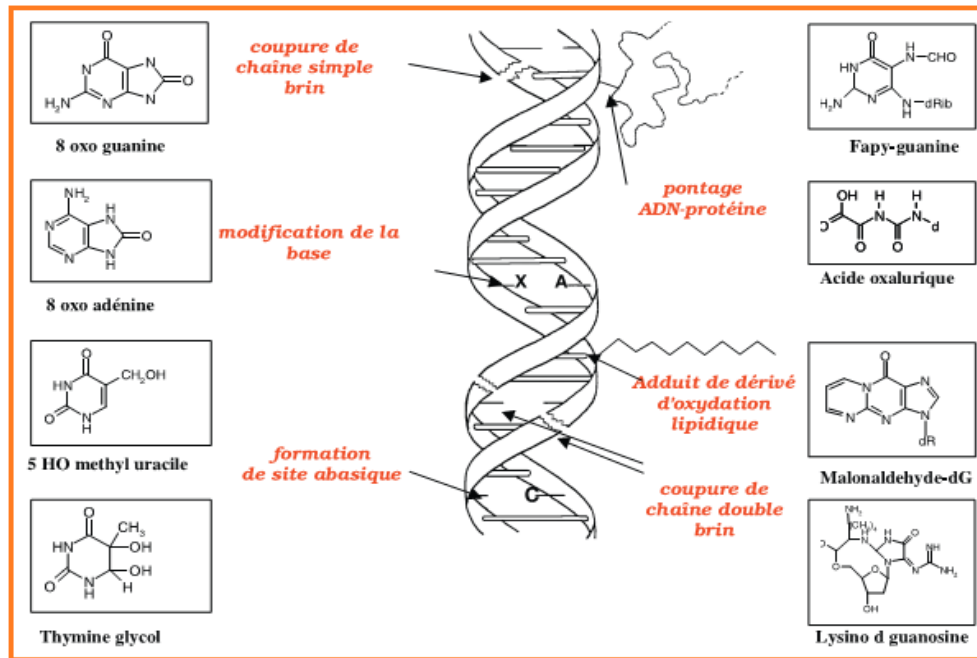


Figure 4 Illustre les différents dommages de l'ADN (Favier, 2003).

Oxydation des protéines

Les protéines sont les composant cellulaires les plus abondants et sont par conséquent des cibles privilégiés des ERO (Hunt et Wolff, 1991; Thannickal et Fanburg, 2000). L'oxydation des acides aminés, surtout qui sont soufrés et aromatiques, entraîne des modifications structurales des protéines (Squier, 2001). Les protéines peuvent alors soit subir des réticulations par formation notamment de ponts bi-tyrosine, soit subir des coupures en cas d'agression forte, ou des modifications de certains acides aminés en cas d'agressions modérées (Figure 5). Les protéines oxydées perdent leurs rôles biologiques et acquièrent de nouvelles propriétés physicochimiques ce qui provoque plusieurs dysfonctionnements dans l'organisme (Favier, 2003).

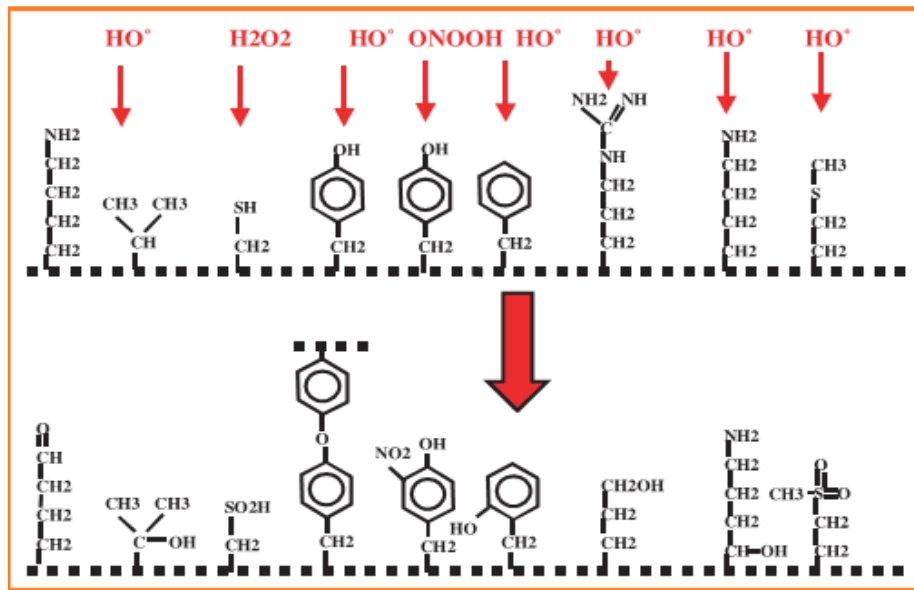


Figure 5 Nature de quelques modifications des chaînes latérales d'acides aminés des protéines après attaque radicalaire (Favier, 2003).

Peroxydation lipidique

Les lipides et principalement leurs acides gras polyinsaturés (AGPI) sont la cible privilégiée d'attaque de radical OH^\bullet capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons, pour former un radical diène conjugué, qui en présence d'oxygène va être oxydé en radical RO_2^\bullet . Cette réaction appelée peroxydation lipidique forme une réaction en chaîne car le radical RO_2^\bullet se transforme en ROOH au contact d'un autre acide gras qui forme un nouveau radical diène conjugué. Les hydroperoxydes peuvent subir plusieurs modes d'évolution: être réduits et neutralisés par le GPx ou continuer à s'oxyder et à se fragmenter en aldéhydes et en alcanes. (Esterbauer et al., 1992). Un unique événement oxydatif peut altérer de nombreuses molécules lipidiques et induire la peroxydation lipidique dans les membranes ce qui réduira leur fluidité ainsi que l'activité des protéines transmembranaires (Figure4) (Valko et al, 2006).

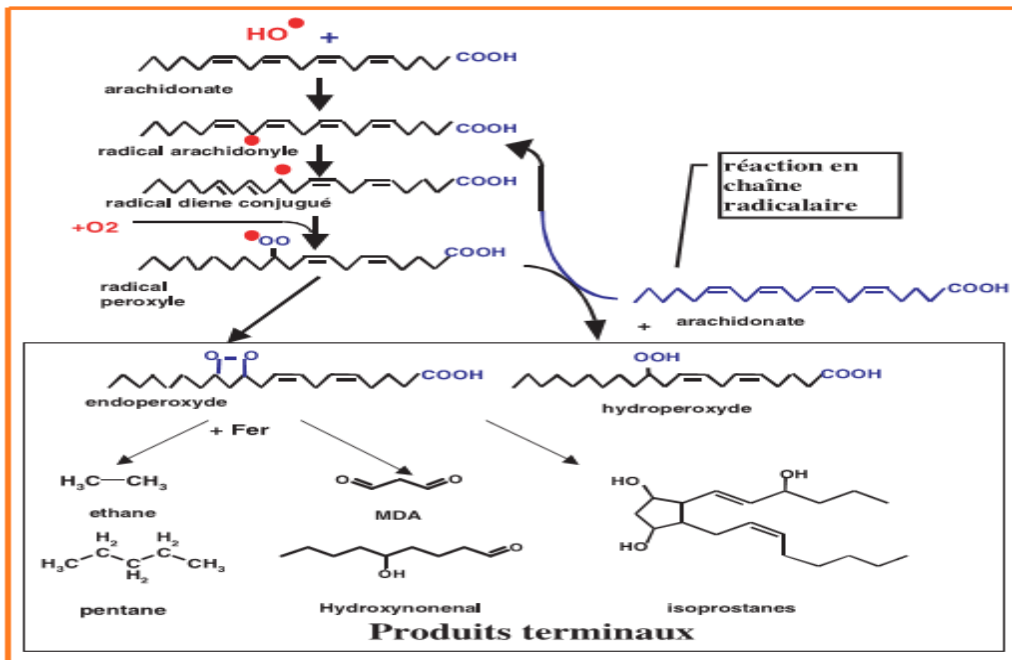


Figure 6 Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux formés (Favier, 2003).

1.6. Implication du stress oxydant dans les pathologies

Un grand nombre de fonctions physiologiques sont sous le contrôle des RL et de leurs effets régulateurs dans les voies de signalisation (Droge, 2002). Le SO est potentiellement impliqué dans de nombreuses maladies comme facteur déclenchant, ou associé à des complications lors de leur évolution. La multiplicité des conséquences médicales de SO vient du fait que de nombreux organes ou tissus peuvent devenir la cible d'un SO (Bonfont-Rousselot *et al.*, 2001; Sohal *et al.*, 2002; Delattre *et al.*, 2005b). Il admet que le SO est un facteur potentialisant l'apparition de maladies multifactorielles comme les maladies cardiovasculaires, le diabète et les maladies neurodégénératives comme la MA (Holzenberger *et al.*, 2003; Delattre *et al.*, 2005b).

Chapitre 2

Implication de stress oxydant dans la pathogénèse de la maladie d'Alzheimer

1. Historique

Au début du XIX^{ème} siècle, la démence était considérée par la majorité des psychiatres comme habituelle et liée à l'usure normale du cerveau par le temps. Cependant à la fin du XX^{ème} siècle, la neurologie permettait de grands progrès notamment dans le domaine de la connaissance des démences. En effet, quelques médecins décidaient d'étudier de façon plus approfondie l'histologie du cerveau dans les maladies mentales afin de mieux les comprendre (**Pasteur,2013**). En 1906, lors d'une réunion de psychiatres Allemands, le docteur Aloïs Alzheimer (1864–1915) a décrit pour la première fois les symptômes d'une patiente âgée de 51 ans, Auguste D, montrant des signes de démence. Elle présenta une symptomatologie variée associant une dégradation progressive de ses facultés cognitives (des difficultés de mémoire et de compréhension) allant jusqu'à l'aphasie, une désorientation spatio-temporelle, des comportements incohérents et imprévisibles, des hallucinations, une confusion mentale et une inaptitude psychosociale. Après sa mort, il a pratiqué une autopsie de son cerveau et décrit alors des dépôts protéiques denses à l'extérieur des cellules nerveuse (plaques amyloïdes (PA); il a retrouvé également des enchevêtrements neurofibrillaires (NFT) et une perte neuronale, en particulier dans le cortex cérébral et l'hippocampe (zone-pivot impliquée dans la gestion de la mémoire). Cette maladie, inconnue jusque-là, était nommée «maladie particulière du cortex cérébral» par Dr. Alzheimer. Cependant, après son décès le 15 décembre 1915 et pour rendre hommage à ce grand chercheur, cette maladie a pris le nom de MA. Il est à noter que cette description histologique initiale de la MA n'est guère différente de la description actuelle (**Touchet et Portet, 2004**).

2. Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer

La MA est une maladie neurodégénérative qui résulte de l'installation progressive et irréversible de deux processus dégénératifs distincts, l'amyloïdogénèse et la dégénérescence neurofibrillaire (DNF). Celles-ci sont à l'origine de deux types de lésions cérébrales : les PA et les neurones en DNF. Elles ont pu être identifiées au début du siècle grâce aux techniques histologiques d'imprégnation argentique. Ces lésions sont présentes dans l'ensemble du cortex cérébral et participent à une lésion plus globale du cerveau : l'atrophie corticale (**Pasteur,2013**).

2.1. Amyloïdogénèse

Le premier type de lésion correspond aux PA qui sont des formations extraneuronales constituées d'un dépôt central d'une substance appelée «substance amyloïde». Cette substance

Chapitre 2

contient un polymère d'un fragment protéique : le peptide amyloïde ($A\beta$) qui est entouré d'une couronne de débris de prolongements neuronaux. Ces plaques s'accumulent dans la substance grise du cortex cérébral et de l'hippocampe. Elles peuvent être mises en évidence par des colorants tels que le rouge Congo, la thioflavine ou par imprégnation argentique (**Figure 7**) (**Pasteur, 2013**).

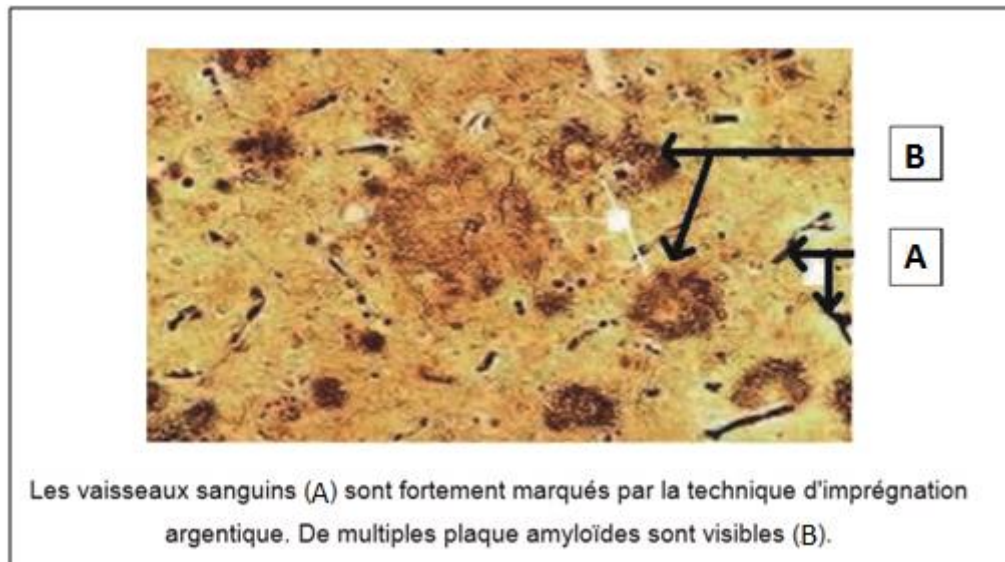


Figure 7 Marquage à l'imprégnation argentique d'une coupe de cortex humain. (**Pasteur, 2013**).

Le précurseur du peptide amyloïde (APP) est une protéine transmembranaire ubiquitaire et est retrouvée chez toutes les espèces animales et dans tous les types cellulaires, principalement elle joue un rôle dans le maintien de la structure cellulaire. Ces protéines APP sont dégradées par des protéases appelées sécrétases (**Selkoe, 2001**). L'APP est coupée dans un premier temps par l' α - ou la β -sécrétase. Dans la voie non amyloïde, l' α -sécrétase coupe près du domaine transmembranaire, au milieu de la région $A\beta$ de l'APP, pour générer un large ectodomaine soluble (α -APPs) et laisse un fragment de 83 acides aminés (C83) dans la membrane. La voie amyloïdogénique fait intervenir la β -sécrétase, qui coupe plus loin de la membrane, produisant l'ectodomaine soluble β -APPs et un fragment C-terminal de 99 résidus (C99) contenant l' $A\beta$ en partie N-terminale. C83 et C99 sont tous deux substrats d'une troisième protéase, la γ -sécrétase. Cette enzyme est constituée d'un complexe multi-protéique, comprenant la préséniline, la nicastrine, préséniline enhancer 2 et pharynx antérieur défectueux 1 (Aph-1) (**De Strooper, 2003**) et catalyse une hydrolyse inhabituelle au sein de la région transmembranaire. La protéolyse de C99 par la γ -sécrétase produit l' $A\beta$, alors que C83 est clivé pour donner peptide 3, une forme d' $A\beta$ tronquée au niveau de la partie

Chapitre 2

N-terminale (A β 17–40/42) (**Figure 8**) (**Guilloreau, 2006**).

Les mutations des gènes codant pour l'APP, la préséniline 1 et 2 augmentent non seulement la production et la sécrétion de l'A β mais favorisent également la production de peptide « pathogène » A β 42, qui est plus amyloïdogénique qu'A β 40 (**Murayama et al., 1999 ; Selkoe, 2001; Walker et al., 2005**). Cela favorise la théorie qui implique amyloïdogénèse dans le centre de la pathogénèse de la MA. Mais d'un autre côté cette théorie n'explique qu'en partie les cas génétiques de la MA (**Guilloreau, 2006; Dorszewska et al., 2016**). L'étiologie de la MA sporadique reste controversée. La MA familiale est liée aux mutations mentionnées ci-dessus. Ces mutations sont articulées l'hypothèse de la cascade amyloïde de la pathogénèse de la MA (**Goldman et al., 2011 ; Guerreiro et al., 2012; Cacace et al., 2016**). Mais n'ont pas été impliquées dans la forme sporadique dont le vieillissement reste le principal facteur de risque. Cela indique que les théories radicalaires et mitochondriales du vieillissement sont cohérentes avec l'hypothèse d'une implication précoce du dysfonctionnement mitochondrial et du SO dans la pathogénèse de la MA (**Swerdlow et al., 2010**).

Dans la MA, l'A β soluble s'accumule principalement en dehors des cellules et échappe aux divers systèmes biologiques d'éliminations enzymatiques ou cellulaires. En 2010, une équipe scientifique a pu isoler des particules d'oligomères A β , les marquer avec des nanoparticules et observer leur action sur les neurones d'hippocampe de souris. Grâce à ce marquage les chercheurs ont pu étudier des phénomènes qui se passent à l'échelle microscopique. Ils ont montré que les oligomères A β fixés à la membrane se déplacent librement à la surface des neurones. Par la suite, leur diffusion latérale est nettement freinée en raison de leur accumulation au niveau des synapses excitatrices : des agrégats amyloïdes se forment, grossissent avec le temps, s'agrègent de plus en plus (polymères, protofilaments, filaments, fibrilles) et forment les PA (**figure 8**). Ces PA envahissent les neurones du cortex cérébral puis s'attaquent à ceux de l'hippocampe induisant leurs dégénération (**Renner et al., 2010**).

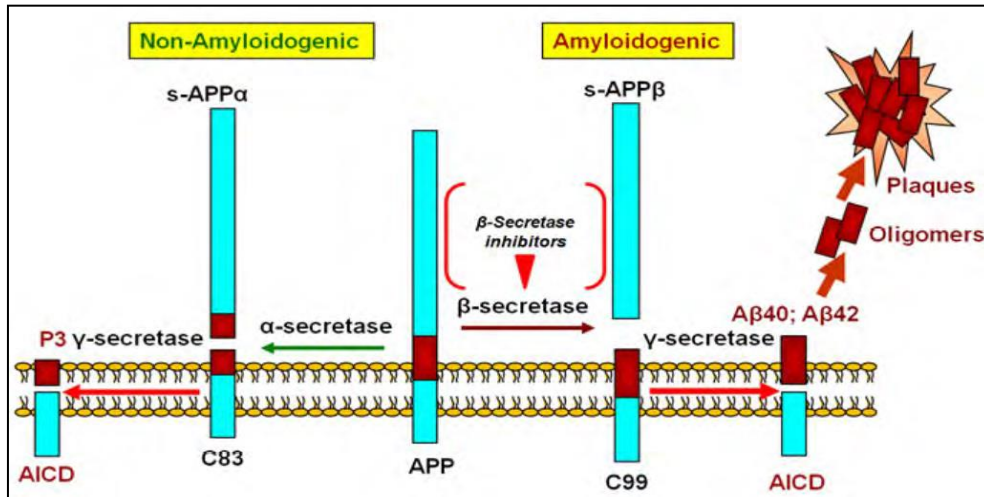


Figure 8 Métabolisme de la protéine précurseur du peptide amyloïde- β (Zhang, 2012).

2.2. Dégénérescence neurofibrillaire (DNF)

La seconde lésion histopathologique retrouvée dans le cerveau des patients MA est la DNF (Buée et Delacourte, 2006). Elle correspond à une accumulation de protéine Tubulin associated unit (Tau) interneuronale sous la forme de filaments appariés en hélice, les PHF formant des NFT (Figure 9) (Iqbal, 1998).

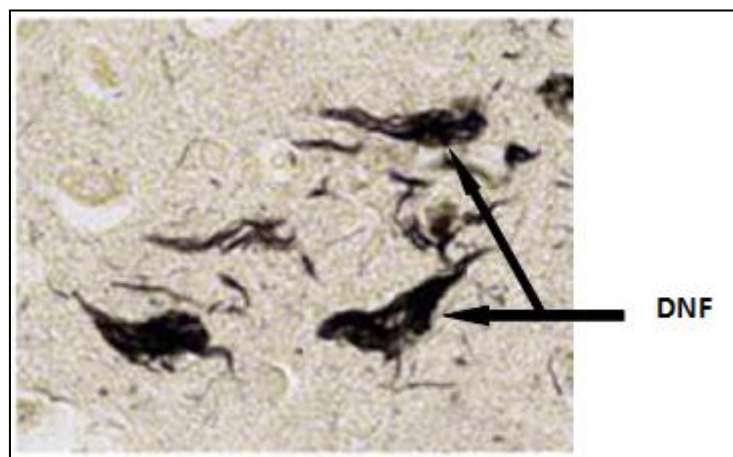


Figure 9 Illustration d'un marqueur histopathologique de la MA : les DNF révélées ici avec un marquage à l'imprégnation argentique sur une coupe de cerveau d'une personne atteinte de la MA (M Niedowicz et al., 2011).

La protéine Tau est codée par un seul gène situé sur le chromosome 17. Il contient 16 exons et peut former six isoformes Tau différents par épissage alternatif des exons 2, 3 et 10 (Arendt et al., 2016; Buée, et al., 2010). Les six isoformes varient de 352 à 441 acides

Chapitre 2

aminés (Buée *et al.*, 2000). Tau se définit par 4 régions : une région dite de projection à l'extrémité N-terminale, un domaine central riche en prolines, un domaine de liaison aux microtubules et enfin, une région carboxy-terminale constituée de 3 à 4 sous-domaines de répétitions selon les isoformes (Tau 3R ou Tau 4R) (Figure 10) (Buée *et al.*, 2000).

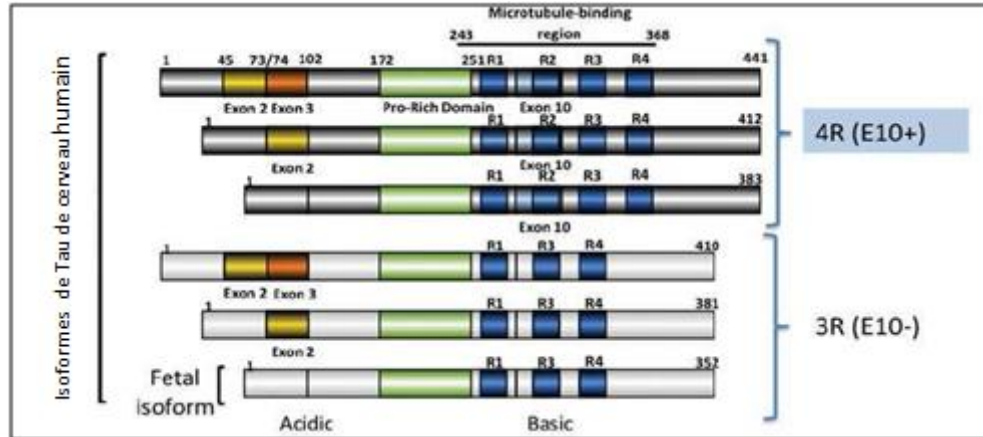


Figure 10 Représentation schématique des six isoformes de la protéine Tau. (Buée *et al.*, 2010).

Cette protéine subit également des modifications post-traductionnelles comme des phosphorylations (Wang *et Liu*, 2008). Dans le cas normal, Tau stabilise les microtubules à travers quatre domaines de liaison à la tubuline. La liaison de Tau aux microtubules est maintenue en équilibre par des actions coordonnées des kinases et des phosphatases, dont sa phosphorylation régule son activité pour se lier aux microtubules. Cette liaison peut affecter la structure et le transport axonal (figure 11) (Kolarova *et al.*, 2012).

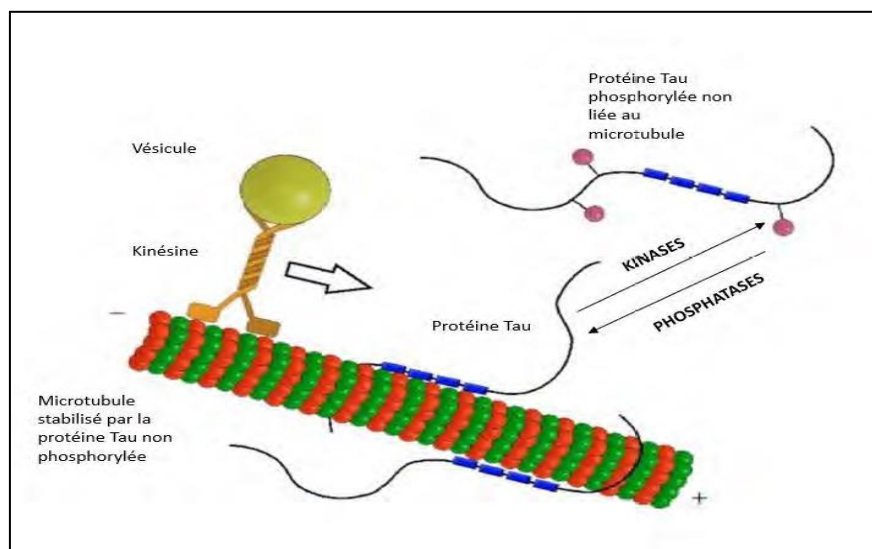


Figure 11 Phosphorylation de Tau et dynamique microtubulaire (Kolarova *et al.*, 2012).

Chapitre 2

Généralement, un degré approprié de phosphorylation est nécessaire pour la réalisation des fonctions physiologiques du Tau, tandis que l'état hyperphosphorylé réduit son activité biologique (Gao et al., 2018). En ce qui concerne la propension potentielle de la protéine Tau à être phosphorylée, il a été signalé que la variante la plus longue de Tau (441 acides aminés) contient environ 80 sites potentiels de phosphorylation de sérine ou thréonine (Sergent et al., 2005). Dans la MA, la phosphorylation anormale de Tau pourrait être, mais ne s'exclut pas mutuellement, le résultat d'une régulation positive de la ou des tau kinase ou d'une régulation négative de la ou des tau phosphatases (Trojanowski et al., 1995 ; Buée et al., 2000).

Un certain nombre de ces enzymes ont été évaluées, les kinases qui sont censées jouer le rôle le plus important dans la phosphorylation de Tau dans le cerveau comprennent Glycogen synthase kinase 3 β (GSK-3 β), la kinase dépendante de la cycline 5 (cdk5), la protéine kinase dépendante de l'AMPc (PKA) et kinase II dépendante du calcium / calmoduline (Gong et Iqbal, 2008). GSK-3 β peut jouer un rôle majeur dans la régulation de la phosphorylation de Tau dans des conditions physiologiques et pathologiques. GSK-3 β peut phosphoryler Tau sur Ser¹⁹⁹, Thr²³¹, Ser³⁹⁶, Ser⁴⁰⁰, Ser⁴⁰⁴ et Ser⁴¹³ *in vivo* et *in vitro*, résidus qui sont principalement phosphorylés dans PHF-tau (Liu et al., 2002). Particulièrement, La phosphorylation à Thr²³¹ provoque un changement de conformation local qui permet l'accès de GSK-3 β ou d'autres kinases pour phosphoryler davantage Tau. D'un autre côté, un effet complémentaire et opposé est pour les phosphatase PP1, PP2A, PP2B et PP2C qui peuvent déphosphoryler tau *in vitro* (Avila et al., 2004). L'activité de PP2A s'est avérée être réduite dans certaines zones du cerveau des patients atteints de MA (Liu et al., 2005).

Dans l'ensemble, la phosphoprotéine Tau est au moins trois à quatre fois plus hyperphosphorylée dans le cerveau des patients atteints de MA que dans le cerveau des personnes âgées non démentes (Köpke et al., 1993). Il est important de noter qu'ils existent des formes tronquées de la protéine Tau retrouvées au sein des NFT. D'après plusieurs auteurs, ces formes tronquées auraient la propriété d'accélérer l'auto-agrégation de la protéine Tau et ainsi accélérer la DNF (Garcia-Sierra et al., 2003 ; Rissman et al., 2004 ; Cotman et al., 2005).

L'accumulation d'A β dans le cerveau est considérée comme le facteur déclenchant de l'hyperphosphorylation Tau. La fixation d'A β sur des récepteurs membranaires (comme celui de l'insuline) inhibe l'activité de Akt (protéine kinase B nécessaire à la survie cellulaire) et de Wnt/ β catenine qui contrôle la multiplication cellulaire, au travers de l'inhibition de phosphatidyl-inositol 3 kinase (PI3K) et induit la déphosphorylation de GSK-3 β entraînant

Chapitre 2

son activation et par conséquent l'hyperphosphorylation de Tau avec le dépôt de neurofibrilles intracellulaires (**Figure12**) (**Maitre et al., 2017**). Ceci est cohérent avec l'hypothèse de la cascade amyloïde. Mais depuis les années 2000 plusieurs données (par exemple l'incapacité des Anti-A β de traiter la maladie définitivement) sont venues fragiliser cette hypothèse et suggèrent que l'hyperphosphorylation Tau est une altération précoce de la MA et fonctionne en synergie avec l'A β (**Cotman et al., 2005; Busche et Hyman, 2020**). En ensemble, on dit qu'il y a un débat entre les scientifiques sur ce sujet et qu'il a importance cruciale pour élucider la pathogenèse de la maladie et la conception d'essais thérapeutiques de nouvelle génération de médicaments contre la MA (**Busche et Hyman, 2020**).

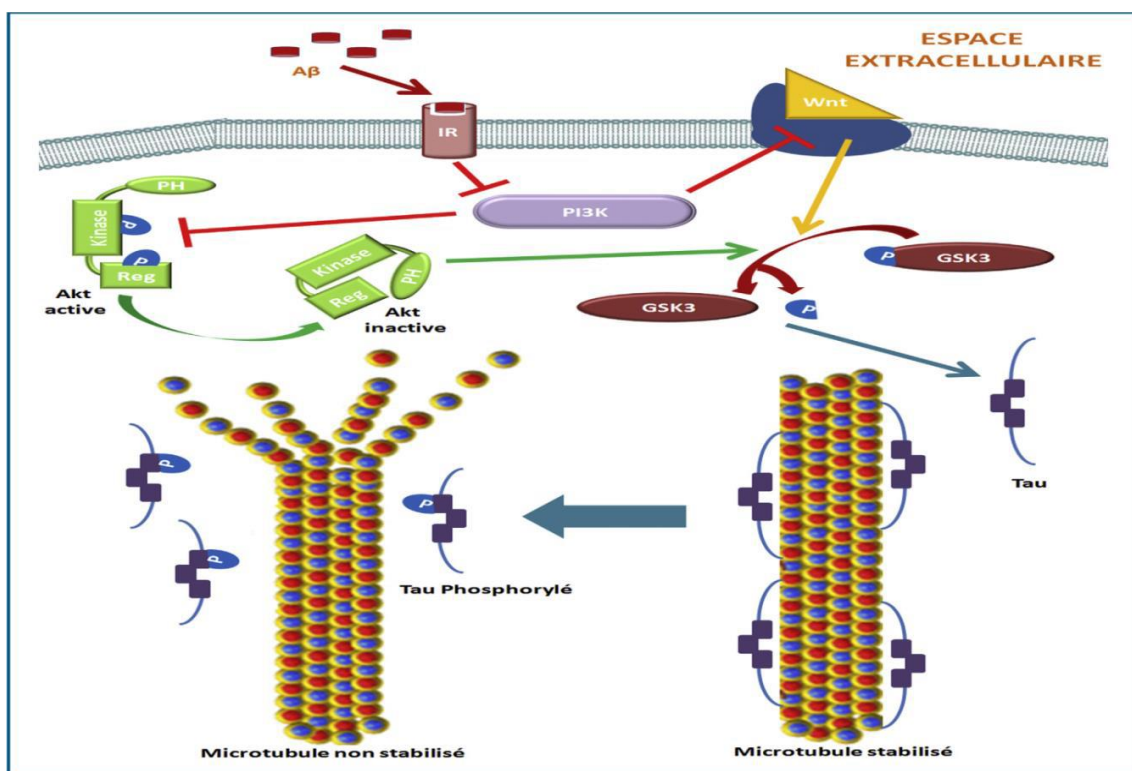


Figure 12 Phosphorylation de Tau (**Maitre et al., 2017**).

D'autres changements moléculaires et neurochimiques critiques se produisent également, tels que le dysfonctionnement cholinergique connu sous le nom d'hypothèse cholinergique de la MA (**Pákási et Kálmán, 2008**). Cette hypothèse est centrée sur la perte progressive des neurones cholinergiques limbiques et néocorticaux. Jusqu'à présent il n'y a pas un mécanisme bien déterminé qui explique cette perte sélective (**Hampel et al., 2018**). Cependant, L'hypothèse cholinergique de la MA est largement utilisée pour le développement des médicament inhibiteurs de acétylcholinestérase (ACHEI) pour le traitement de MA (**Hommet et al., 2016 ; Mejías-Trueba et al., 2018**).

3. Inflammation dans la maladie d'Alzheimer

L'inflammation est une réponse immunitaire systématique et compliquée pour éliminer un agent pathogène envahissant, un événement traumatique ou, en général, un agent nuisible. L'agent peut provenir de l'organisme lui-même (comme une cellule nécrotique) ou être étranger, par exemple, des virus et des bactéries. La réaction inflammatoire est impliquée dans la plupart des maladies neurodégénératives (**Craft et al., 2006; Pizza et al., 2011; Varnum et Ikezu, 2012; Liu et al., 2013**), et souvent appelée «neuroinflammation».

Les microglies, qui sont censées être les macrophages résidents du cerveau, et les astrocytes sont les principales cellules impliquées dans ce processus. Les microglies constituent environ 10% des cellules du système nerveux (**Chan et al., 2007 ; Benarroch, 2013**). Elles sont des cellules cérébrales résidentes, dérivées de cellule précurseur de monocytes pendant l'embryogenèse, et sont capables de fournir la réponse initiale contre toute lésion qui se produit dans le système nerveux central (SNC). Les microglies sont inactives dans des conditions physiologiques. Cependant, elles peuvent être stimulées par de nombreux facteurs, dont l'A β (**Town et al., 2005**). Dans le cerveau des individus MA et des modèles animaux transgéniques, il a été constaté que les PA sont entourées par les cellules gliales activées (**Bauer et al., 1991; Fillit et al., 1991; Cagnin et al., 2001; Varnum et Ikezu, 2012; Liu et al., 2013**).

Dans la MA, la microglie activée et les astrocytes sécrètent fortement des composants inflammatoires tels que les cytokines pro-inflammatoires, les chimiokines, le complément, les protéines inflammatoires des macrophages, les protéines chimioattractantes des monocytes, les ERO, les prostaglandines NO, les leucotriènes, les thromboxanes, etc (**Mrak et al., 1995; Griffin et al., 1998; Akiyama et al., 2000; Town et al., 2005; Tuppo et Arias, 2005**). Les molécules inflammatoires libérées, en particulier certaines cytokines telles que l'interleukine (IL) -18, l'IL-1 β et le facteur de nécrose tumorale (TNF- α), altèrent l'équilibre de l'état neurophysiologique normal qui est en corrélation avec la cognition, l'apprentissage et la mémoire (**Fillit et al., 1991; Jankowsky et Patterson, 1999; Gemma et Bickford, 2007; Varnum et Ikezu, 2012; Liu et al., 2013**). Ces médiateurs inflammatoires sécrétés, à leur tour, activent davantage de microglies et d'astrocytes pour produire des molécules inflammatoires.

Il a été rapporté que, lorsque les microglies étaient modérément stimulées par de faibles niveaux d'A β , elles avaient une forte capacité à éliminer l'A β par phagocytose. Cependant, si les microglies étaient fortement activées par une concentration élevée d'A β , elles avaient tendance à être hyperactives, entraînant des lésions neuronales et une capacité de clairance

d'A β (Liu et Chan, 2014). Par conséquent, il semble que la microglie dans la MA est comme une épée à double tranchant. Cela peut être bénéfique ou nuisible, mais pas les deux à la fois (Zhang et al., 2015).

Les astrocytes sont les cellules gliales les plus abondantes présentes dans le SNC et ont des fonctions importantes dans l'organisation et la maintenance du cerveau (Sofroniew et Vinters, 2010). Dans la MA, il a été démontré que les astrocytes sont activées et peuvent encercler les PA et former une barrière cellulaire entre les plaques et les neurones sains (Sofroniew et Vinters, 2010) en jouant ainsi un rôle protecteur des neurones. Cependant, ce rôle bénéfique serait en question. Les astrocytes réactives surexpriment un certain nombre de facteurs inflammatoires dont l'NO synthase inducible (iNOS) et l'NO (White et al., 2005). Encore, plusieurs rapports suggèrent que les astrocytes pourraient être un producteur de faible quantité d'A β à côté des neurones (Liu et Chan, 2014).

En outre, les cellules immunitaires, y compris, les cellules T, les cellules B et les monocytes se trouvent à migrer de la périphérie à travers la barrière hématoencéphalique (BHE) et présentent dans le cerveau des individus MA (Savarin-Vuillat et Ransohoff, 2007; Conductier et al., 2010; Ruan et al., 2010) suggérant un rôle potentiel de l'inflammation périphérique dans la pathogenèse de la MA.

4. Rôle du stress oxydant dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer

La théorie du SO englobe de près ou de loin toutes les hypothèses communément admises pour expliquer la perte neuronale dans la MA (Coyle et Puttfarcken, 1993; Gilbert et al., 2013). Elle implique le dysfonctionnement mitochondrial (Wallace, 1992), Le déséquilibre des catalyseurs métalliques (Huang et al., 2004), l'A β , l'hyperphosphorylation Tau, IR cérébrale et bien d'autres mécanismes (Allan Butterfield, 2002; Taylor, 2012; Mondragón-Rodríguez et al., 2013). Le cerveau est particulièrement riche en métaux de transition et en AGPI potentiellement péroxydables (Lovell et Markesbery, 2007a; Dumont et Beal, 2011) en plus le cerveau est l'organe qui consomme le plus d'énergie dans l'organisme (20 %) (Girard et Roi, 2013) et sa concentration relativement faible en enzymes antioxydantes le rend particulièrement vulnérable au SO. De nombreuses études convergent pour faire du SO un mécanisme précoce voire inaugural de la MA, ce qui ouvre le champ pour l'élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques (Lovell et Markesbery, 2007b; Dumont et Beal, 2011).

4.1. Biomarqueurs du stress oxydant dans la maladie d'Alzheimer

Les ERO ont des propriétés toxiques importantes et diversifiées sur les macromolécules

ce qui favorise l'apparition de la MA. La peroxydation lipidique par exemple semble jouer un rôle clé dans les détériorations de la membrane phospholipidique neuronale constatées dans la MA, responsables de modifications de sa fluidité et d'une inactivation de récepteurs ou d'enzymes membranaires (β -sécrétase et prénésiline 1-2) (Lovell et Markesbery, 2007a). Une étude *post mortem* sur des cerveaux des patients atteints de MA et des témoins montre que le 4-hydroxynonéal (HNE), un aldéhyde produit de la peroxydation lipidique est présent en excès dans plusieurs régions du cerveau de MA (Markesbery et Lovell, 1998). La glycation et l'oxydation protéique aussi est impliquée dans la formation des PA en favorisant l'agrégation des A β et Tau. A β peut à son tour provoquer un dysfonctionnement mitochondrial en produisant des ERO et des dégâts mitochondriaux et même l'apoptose. Une étude *post mortem* sur des patients de la MA et des témoins montre une augmentation des marqueurs d'oxydation de protéine dans les cerveaux de la MA (Hensley et al., 1995). De plus, la présence de l'allèle ϵ 4 de l'apolipoprotéine E (ApoE ϵ 4) qui est un variant génétique impliqué dans la prédisposition à la MA augmente le risque de l'oxydation des protéines dans la MA car l'isomère ϵ 4 de la protéine ApoE est dépourvu des résidus cystéine qui piège le HNE et l'empêche d'endommager d'autres protéines (Butterfield et al., 2001).

Les bases nucléiques sont susceptibles d'être oxydées, ce qui serait à l'origine de mutations génétiques ou de défauts de transcription. Ce qui pourrait atteindre la formation des protéines et contribuer à la dysfonction et à la mort cellulaire (Lovell et Markesbery, 2007a).

4.2. Dysfonctionnement mitochondrial dans la maladie d'Alzheimer

Le dysfonctionnement mitochondrial dans les neurones est l'une des causes importantes et un des événements précoces de la MA (Blass et al., 2000; Zhu et al., 2005; Bubber et al., 2005; Islam et al., 2017). Précisément, les analyses de microscopie électronique ont mis en évidence une morphologie mitochondriale altérée dans le cerveau des patients atteints de la MA (Baloyannis, 2006; Zhang et al., 2016). Aussi la présence d'une réduction du métabolisme du glucose et de l'oxygène dans le cerveau des patients sont des caractéristiques très répandues de la MA (Compagnoni et al., 2020).

Les mitochondries ne sont seulement la source majeure des ERO impliqués dans le vieillissement, elles sont aussi leur première cible (Fontaine, 2007). L'ADN mitochondrial (ADNmt) est à proximité directe de la source de production, du fait qu'il est fixé à la membrane interne. L'ADNmt est fragile car il est dépourvu d'histones et ne semble pas avoir des systèmes de réparation aussi efficaces que celui de l'ADN nucléaire (ADNn). Les sous-unités des complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale sont codées en partie par

Chapitre 2

l'ADNn et par l'ADNmt. Une altération de l'ADNmt pourrait donc altérer le fonctionnement de la chaîne respiratoire et déclencher un cercle vicieux augmentant la production d'ERO et les dégâts oxydatifs mitochondriaux (Servais, 2004). L'enzyme mitochondriale la plus remarquablement affectée est le cytochrome oxydase (complexe IV de la chaîne respiratoire), ce qui explique la réduction du taux d'ATP enregistrée dans les cerveaux des patients de la MA (Cardoso et al., 2004). Dans ce contexte, une étude réalisée sur les cerveaux *post mortem* de 19 patients et 30 témoins, a détecté une réduction significative de l'activité du cytochrome oxydase dans les cortex frontal et temporal (Kish et al., 1992). De plus, diverses études ont suggéré que les dépôts d'amyloïde et de Tau pourraient être la conséquence d'un dysfonctionnement mitochondrial. Dans une étude *in vitro*, l'administration d'un inhibiteur du complexe I, l'annonacine, à des cultures des neurones striataux de rat, était suivie d'une redistribution de tau des axones vers les corps cellulaires, de la mort cellulaire, de la réduction du taux d'ATP et du transport rétrograde des mitochondries (Escobar-Khondiker et al., 2007). La fusion des cellules appauvries des mitochondries avec des mitochondries dérivées des plaquettes des sujets atteints de la MA (le modèle des « cybrides » MA) a conduit à une activité réduite du complexe IV, à une augmentation de la production des ERO (Sheehan et al., 1997 ; Swerdlow, 1997) et à une sécrétion accrue de A β 40 et A β 42 accompagné d'une augmentation du niveau intracellulaire d'A β 40 (Figure 13) (Khan et al., 2000).

D'un autre côté, l'A β affecte la fonction mitochondriale de plusieurs manières : inhibition de la chaîne respiratoire (complexes I, III et, surtout, IV), dépolarisation de la membrane mitochondriale et diminution de la consommation d'oxygène (Figure 13) (Pereira et al., 1998).

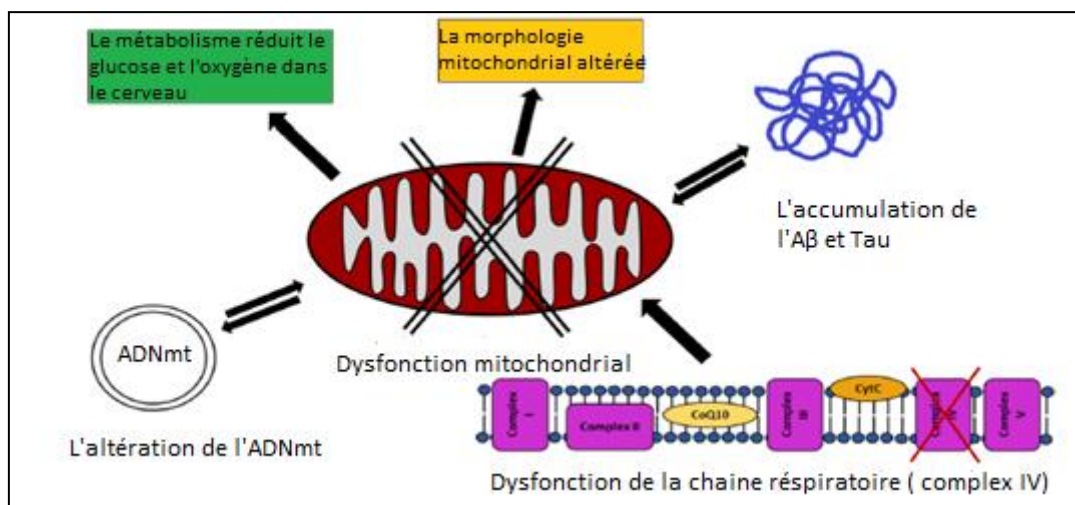


Figure 13 Dégâts mitochondriaux dans la maladie d'Alzheimer
(Compagnoni et al., 2020).

4.3. Stress oxydant et hyperphosphorylation de la protéine Tau

De fortes preuves indiquent que le SO contribue à l'hyperphosphorylation de Tau et à la formation de NFT dans la MA (**Mondragón-Rodríguez et al., 2013**). Une étude *in vitro* a montré via l'inhibition de la synthèse du GSH avec la buthioninesulfoximine que le SO chronique augmente les niveaux de phosphorylation tau en positions (sérine 399/404) (**Su et al., 2010**). Le rôle de SO dans l'hyperphosphorylation Tau peut être induit via l'altération de l'activation des protéines kinases telle que GSK-3 β et la suppression de l'activité des phosphatases telle que la PP2A. Une étude *in vitro* a indiqué que l'activité GSK-3 β est augmentée sous des conditions de SO. Dans les cellules rénales embryonnaires humaines, l' H_2O_2 a augmenté l'activité de GSK-3 β avec une hyperphosphorylation Tau en Ser³⁹⁶, Ser⁴⁰⁴ et Thr²³¹ (**Feng et al., 2013**).

Des études ont également porté sur le lien entre PP2A et le SO. Une étude *in vitro* montre que les neurones corticaux de rat traités avec de l'acide okadaïque ont présenté une activité réduite de PP2A, entraînant une augmentation anormale du ERO mitochondrial et de la fission mitochondriale (**Cho et al., 2012**).

4.4. Rôle du fer dans la maladie d'Alzheimer

Augmentation du fer dans le cerveau MA

Le fer est important pour maintenir les besoins énergétiques et métaboliques élevés des tissus neuronaux dans le cerveau grâce à son implication dans la synthèse de la myéline, la synthèse des neurotransmetteurs et pour le métabolisme (**Belaidi et Bush, 2016**). Une teneur accrue en fer dans les zones affectées du cerveau est observée dans un nombre croissant de troubles neurodégénératifs, notamment la MP, la maladie de Huntington et la MA (**Ayton et Lei, 2014a; Ayton et al., 2014; Belaidi et Bush, 2016**). Dans le cas de la MA, une augmentation des niveaux du fer cérébral a été mise en évidence pour la première fois en 1953, et demeure une découverte largement et systématiquement rapportée (**GOODMAN, 1953; Connor et al., 1992; Smith et al., 1997; Meadowcroft et al., 2009; Collingwood et al., 2008; Duce et al., 2010; Baltes et al., 2011**). Dans la MA, la charge élevée en A β prédit le déclin cognitif (**Pietrzak et al., 2015**), mais la grande variabilité entre les individus dans le taux de ce déclin cognitif indique la contribution d'autres altérations qui se combinent en synergie avec l'A β pour accélérer la détérioration clinique (**Ayton et al., 2017a**). L'accumulation du fer cérébrale, qui est une caractéristique pathologique de la MA (**Ayton et al., 2015a**), a le potentiel de favoriser la neurodégénérescence par des dommages oxydatifs dans les compartiments subcellulaires sensibles. Dans ce contexte, l'augmentation des

Chapitre 2

concentrations de la ferritine du liquide céphalorachidien prédit une réduction de cognition et augmente le risque de développer la MA (Ayton et al., 2017a; Ayton et al., 2017b). Cette convergence suggère qu'une augmentation du fer cérébral pourrait se combiner avec une augmentation de la toxicité d'A β , ou tau, pour augmenter le taux de progression de la MA (Ayton et al., 2015b).

Le fer favorise la production et l'oligomérisation d'A β

En raison de la capacité du fer à favoriser le SO, les niveaux et le trafic du fer cellulaire sont étroitement contrôlés (Hentze et Kuhn, 1996; Muckenthaler et al., 2008). Plus précisément, le système de protéine sensible au fer (IRP 1-2) et d'élément sensible au fer (IRE) sont responsables de ce mode de régulation et permettent des changements rapides dans la traduction des protéines clés du métabolisme du fer en réponse à l'évolution des niveaux intracellulaires de fer. En carence de fer, Les IRP viennent se fixer sur les IRE présents sur les ARNm des protéines de stockage du fer comme la ferritine. Si un IRE est attaché à la partie 5'-UTR d'un ARNm, la fixation d'un IRP sur cet IRE empêche la fixation d'un complexe d'initiation de la traduction de l'ARNm de l'APP, ferritine et la ferroprotéine qui ont tous un rôle important dans le métabolisme de fer (Muckenthaler et al., 2008; Hentze et al., 2010).

Ainsi, le fer augmente la traduction d'APP (connue pour avoir un rôle fonctionnel dans l'homéostasie du fer en stabilisant la ferroportine) grâce à l'élément sensible au fer (IRE) dans le 5'-UTR de son ARNm (Rogers et al., 2002; Tsatsanis et al., 2019). Ce mécanisme est essentiellement le même mécanisme par lequel le fer augmente l'expression de la ferritine et de la ferroportine, qui possèdent toutes deux des IRE dans le 5'-UTR de leur ARNm (le système (IRP) et (IRE) ce que nous avons mentionné plus tôt). Ainsi, comme pour la ferritine et la ferroportine, la traduction de APP, qui est réprimée par les protéines sensibles au fer dans des conditions de faible teneur en fer, sera dé-réprimée dans des conditions où les concentrations de fer cellulaire sont élevées (comme dans la MA), conduisant à une traduction accrue (Figure 14) (Cho et al., 2010).

D'un autre côté, des niveaux élevés du fer peuvent augmenter le traitement amyloïdogénique de l'APP, qui se produit par l'action de la liaison de la chaîne légère de la ferritine au préséniline enhancer 2, un composant de la γ -sécrétase en augmentant son activité (Li et al., 2013). La surcharge chronique en fer augmente le traitement amyloïdogène d'APP, accélérant la production d'A β et la neurodégénérescence dans un modèle murin de la MA (Becerril-Ortega et al., 2014). De plus, l'A β est capable de se lier aux métaux de transition

(par exemple, le cuivre, le zinc et le fer) (Atwood *et al.*, 1998; Atwood *et al.*, 2000). De façon critique, les agrégats d'A β stimulés par le fer démontrent également une cytotoxicité potentialisée *in vitro* (Rottkamp *et al.*, 2001; Kuperstein *et al.*, 2003; Liu *et al.*, 2011), suggérant encore que le fer et l'A β élevés peuvent se combiner en synergie pour favoriser la neuropathologie de la MA (Figure 14) (Lane *et al.*, 2018).

Le fer favorise l'hyperphosphorylation de tau et les enchevêtrements neurofibrillaires

Tau est capable également de se lier au fer (de Ancos *et al.*, 1993; Ledesma *et al.*, 1995), en formant d'enchevêtrements riches en fer dans les cerveaux de la MA (Yamamoto *et al.*, 2002 ; Smith *et al.*, 1997). Pour soutenir davantage le rôle potentialisateur du fer dans le dysfonctionnement du Tau, le traitement des neurones en culture par le fer a augmenté la phosphorylation du Tau (Lovell *et al.*, 2004; Chan *et al.*, 2006; Huang *et al.*, 2007), probablement en raison des changements structuraux de Tau, de l'augmentation de l'activité GSK-3 β et / ou cdk5, ou de perte de l'activité de la principale phosphatase PP2A ce qui peut survenir dans des conditions de SO accrues (Figure 14) (Jung *et al.*, 2013).

Conformément à l'importance du fer dans le dysfonctionnement de tau, la déféroxamine (Chélateur de fer) administrée par voie intranasale a diminué l'activité de GSK-3 β *in vivo* dans le modèle de souris transgéniques APP / PS1 de la MA. Ce qui est en corrélation avec l'amélioration de la mémoire de référence et de travail, et la diminution de SO chez les rats traités par la déféroxamine par rapport au control (Fine *et al.*, 2015).

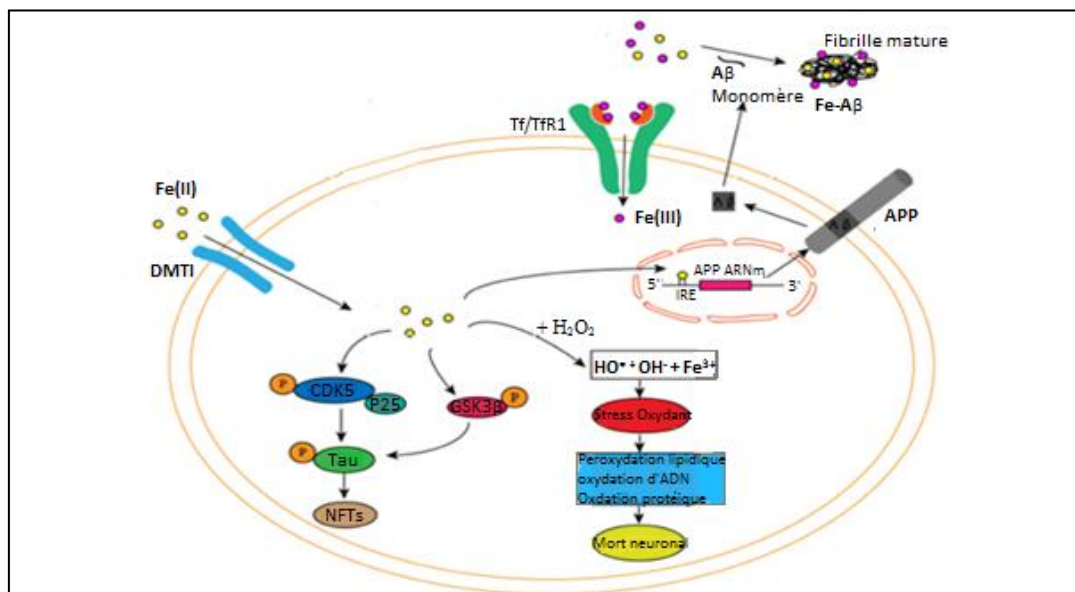


Figure 14 La participation du fer au dépôt des plaques amyloïdes et des enchevêtrements Tau (Après Liu *et al.*, 2018).

Chapitre 2

Le rôle émergent de la ferroptose dans la neurodégénérescence

La mort cellulaire joue un rôle important dans le développement, la croissance et l'homéostasie des organismes et des tissus. Des études ont montré que la mort cellulaire est dérégulée dans la MA (Yang et Stockwell, 2016). Sur la base de l'état pathologique unique causé par la surcharge en fer, les chercheurs ont proposé un quatrième mode de mort cellulaire qui diffère de l'apoptose, de la nécrose et de l'autophagie, à savoir la ferroptose (Dixon et al., 2012).

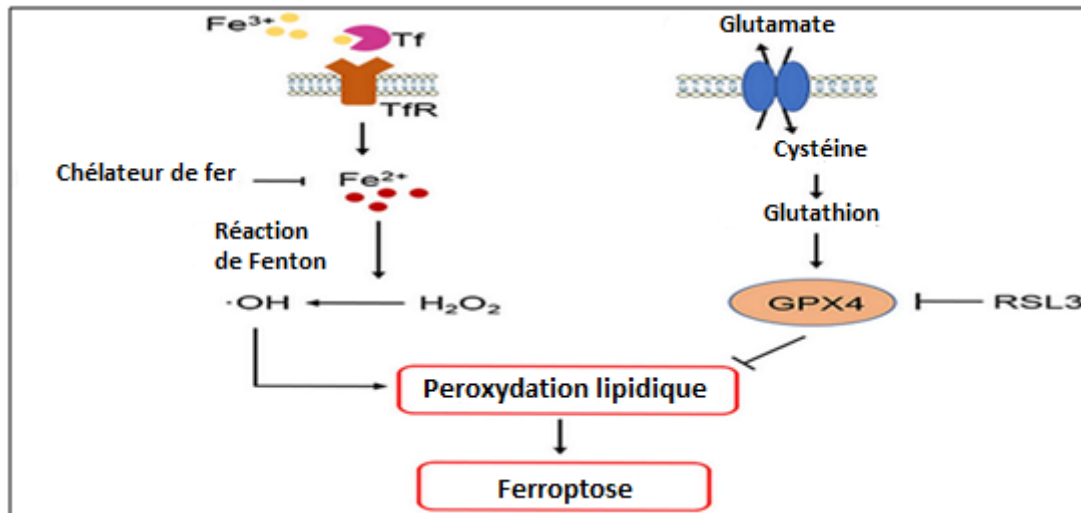


Figure 15 Rôle du fer, du glutathion et de la peroxydation lipidique dans la ferroptose. (Dixon et al., 2012).

La ferroptose fait référence à la mort cellulaire induite par la peroxydation lipidique dépendante du fer qui dépend de la production de ERO et de la disponibilité du fer, avec une peroxydation lipidique sévère (Dixon, 2017). L'une des caractéristiques de la ferroptose est l'accumulation de la peroxydation lipidique dépendantes du fer, une forme de mort qui dépend du fer intracellulaire plutôt que d'autres métaux (Abdalkader et al., 2018). Les caractéristiques morphologiques de la ferroptose se révèlent principalement dans les mitochondries intracellulaires. Comparé aux mitochondries des cellules normales, le volume mitochondrial des cellules de ferroptose est plus petit, la densité des membranes mitochondriales est réduite, les hémorroïdes mitochondriales sont réduites ou ont disparu et l'apparition des ruptures de la membrane externe mitochondriale (Xie et al., 2016). De plus, des études ont montré que la survenue de la ferroptose consiste en une accumulation de lipides oxydés causée principalement par la carence en GSH intracellulaire. Par conséquent, la ferroptose est causée par le déséquilibre de l'homéostasie redox cellulaire (Gao et al., 2016). La GPx4, une enzyme de défense antioxydante qui répare les dommages

oxydatifs des lipides, est un suppresseur endogène central de la ferroptose (**Figure15**) (**Chen et al., 2015**). Des études ont montré que les souris knock-out du gène GPx4 impliquent à la fois trois caractéristiques apparues de la ferroptose (dérégulation du fer, peroxydation lipidique, inflammation) et des biomarqueurs de la MA, et ces changements pathologiques peuvent être améliorés ou prévenus par un inhibiteur de la ferroptose (**Seiler et al., 2008; Hambright et al., 2017**). Curieusement, l'érastine, (inhibiteur de la biosynthèse du GSH) et RSL3 (inhibiteur de la GPx4) sont des inducteurs de la ferroptose, (**Lachaier et al., 2014; Hirata et al., 2018**). A l'inverse, les chélateurs du fer et les antioxydants participent spécifiquement à la protection des cellules contre la ferroptose (**Hambright et al., 2017**). Bien que la fonction physiologique de la ferroptose ne soit pas encore claire, son rôle dans les maladies neurodégénératives liées à l'âge (y compris la MA) a été établi. Cela suggère qu'en considérant la ferroptose comme un axe pathologique central, le développement d'inhibiteurs de la ferroptose pourrait être une nouvelle stratégie pour atténuer les symptômes de la MA (**Liu et al., 2018**).

4.5. Stress oxydant et perturbation du métabolisme dans le cerveau le cas de la résistance à l'insuline cérébrale

Selon l'état actuel des connaissances, les troubles métaboliques accompagnants les IR périphériques induisent un SO neuronal. Il est bien établi que dans les tissus périphériques sensibles à l'insuline, une accumulation excessive de lipides intracellulaires (principalement le diacylglycérol et le céramide) inhibe les voies de signalisation de l'insuline conduisant à une diminution de l'utilisation du glucose (**Nagle et al., 2009; Taylor, 2012; Holloway et al., 2014; Kahn et al., 2014**). Dans ces tissus, la production de cytokines pro-inflammatoires (par exemple, IL-1 β , IL-6, TNF- α) augmente également, ce qui active plusieurs sérine-thréonine kinases (par exemple, c-Jun N-terminal kinase (JNK) et inhibiteur of nuclear factor kappa-B kinase subunit beta (IKK β)) phosphorylant les résidus sérine du substrat 1 du récepteur de l'insuline (IRS-1), qui à son tour bloque les protéines de signalisation de l'insuline (par exemple, PI3-K-Akt, GSK-3 β et AMPK) (**Aguirre et al., 2000; Osborn et Olefsky, 2012; Boucher et al, 2014; Sezer, 2017**). De plus, il a été démontré que les effets toxiques de l'hyperglycémie sont associés à l'activation de la voie polyol / protéine kinase C, à l'auto-oxydation du glucose, ainsi qu'à l'accumulation des protéines glyquées (AGE) (**Del Prato et STEFANO, 2009; Taylor, 2012; Kahn et al., 2014; Luo et al., 2016**) alors que la disponibilité excessive d'acide gras inhibe la glycolyse et altère le fonctionnement de la

chaîne respiratoire mitochondriale (Cheng *et al.*, 2010; Szendroedi *et al.*, 2012; Martin et McGee 2014; Koliaki et Roden, 2016). Tous ces facteurs entraînent l'activation de la voie Nuclear Factor-Kappa B (NFκ-β) (Cai *et al.*, 2005; Arkan *et al.*, 2005; Olefsky et Glass, 2010). Par conséquent, la lipotoxicité et la glucotoxicité sont une source importante de ERO et d'inflammation car la signalisation NFκ-β joue un rôle clé dans la régulation de la quantité de ERO / ERN dans la cellule (Morgan et Liu, 2011; Kopitar-Jerala, 2015). Considérant que le cerveau est particulièrement sensible aux fluctuations du statu redox, le SO périphérique peut affecter l'intégrité du cerveau (Figure 16). Particulièrement, ces effets sont favorisés à cause de l'augmentation de la perméabilité de la BHE dans des conditions IR / hyperglycémiques (Maciejczyk *et al.*, 2019).

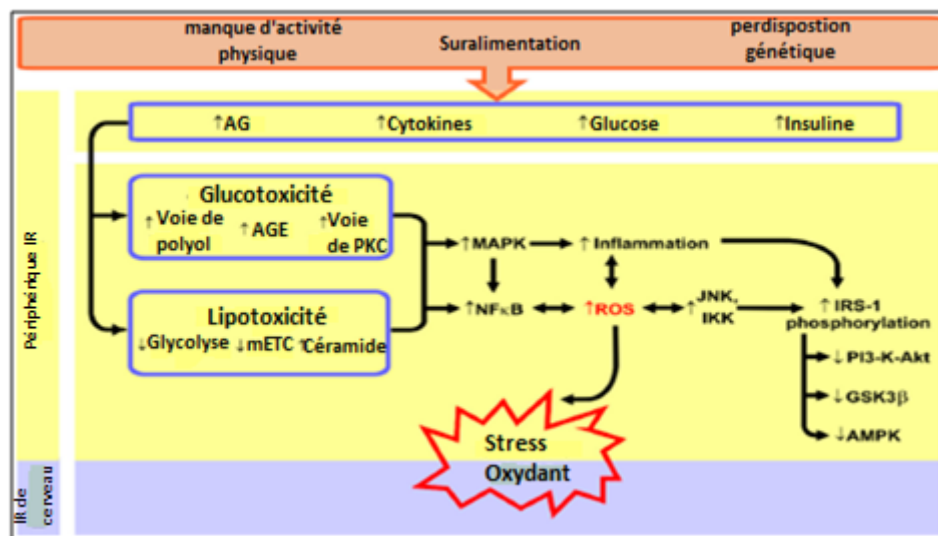


Figure 16 Perturbations métaboliques de la résistance périphérique à l'insuline comme source de stress oxydant cérébral (Maciejczyk *et al.*, 2019).

En raison du fait que le céramide médie l'IR et peut traverser la BHE, il existe une relation entre l'IR périphérique et la dégénérescence cérébrale (de la Monte *et al.*, 2009 ; Lawton *et al.*, 2009; de la Monte *et al.*, 2018).

Le céramide peut également favoriser la formation des Aβ via la stabilisation post-traductionnelle de la β-sécrétase, qui stimule les modifications protéolytiques de l'APP (Ho *et al.*, 2004; de la Monte 2012; Jazvinščak Jembrek *et al.*, 2015; Ahmad *et al.*, 2017). On outre, une augmentation des niveaux Aβ a également été rapportée chez les patients IR (De la Monte et Wands, 2008 ; Willette *et al.*, 2015). Fait intéressant, un médiateur clé des effets neurotoxiques de l'Aβ peut ne pas être directement lié à la céramide mais plutôt au SO (figure 17). L'Aβ régule fortement La NOX, générant une grande quantité d'O₂^{•-} associés à l'épuisement du GSH, aux anomalies mitochondriales et à l'oxydation des lipides, des

protéines et des acides nucléiques. En effet, une activité élevée des enzymes pro-oxydantes : NOX et XO a été enregistrée dans le cerveau IR, ce qui augmente considérablement la consommation d'oxygène, et peut donc induire davantage l'activation des cytokines dans les cellules inflammatoires de cerveau (Pepping et al., 2013; Drougard et al., 2015; Maciejczyk et al., 2018). En effet, il a été démontré que dans le cerveau IR, l'expression des cytokines (par exemple, IL-1 β , IL-6, TNF- α), des chimiokines et des enzymes pro-inflammatoires (par exemple, inhibiteurs de la Cyclooxygénase2 (COX-2) et iNOS) est considérablement augmentée dans l'hypothalamus et le cortex cérébral, mais aussi dans d'autres régions telles que le cervelet, l'amygdale et l'hippocampe (Chawla et al., 2011; Verdile et al., 2015; Biessels et Reagan, 2015; Sa-nguanmoo et al., 2016). Aussi, il a été démontré que l'IL-1 β réduit le transport du glucose dans les cellules en inhibant l'expression de l'IRS-1, le TNF- α , l'IL-6 et l'IL-1 β conduisent à l'activation de la JNK kinase et de IKK β , qui diminuent la sensibilité du cerveau à l'insuline comme était mentionné précédemment dans les tissus périphériques (Chawla et al., 2011; Cheneal., 2015; Verdile et al., 2015; Catapano, 2018). Également et comme en périphérie, il y a une accumulation des AGE qui stimulent la signalisation pro-oxydante et pro-inflammatoire (Srikanth et al., 2011; Ott et al., 2014; Verdile et al., 2015). De plus, une production accrue des ERO peut également activer les sphingomyélinases cérébrales, qui hydrolysent la sphingomyéline membranaire et augmentent encore la production de céramide dans le cerveau (de la Monte, 2012; Jazvinščak Jembrek et al., 2015; de la Monte et al., 2018). Par conséquent, le SO peut être un médiateur critique des effets neurotoxiques de céramide, ce qui explique en partie la relation entre le cerveau IR et la neurodégénération dans la MA (Maciejczyk et al., 2019).

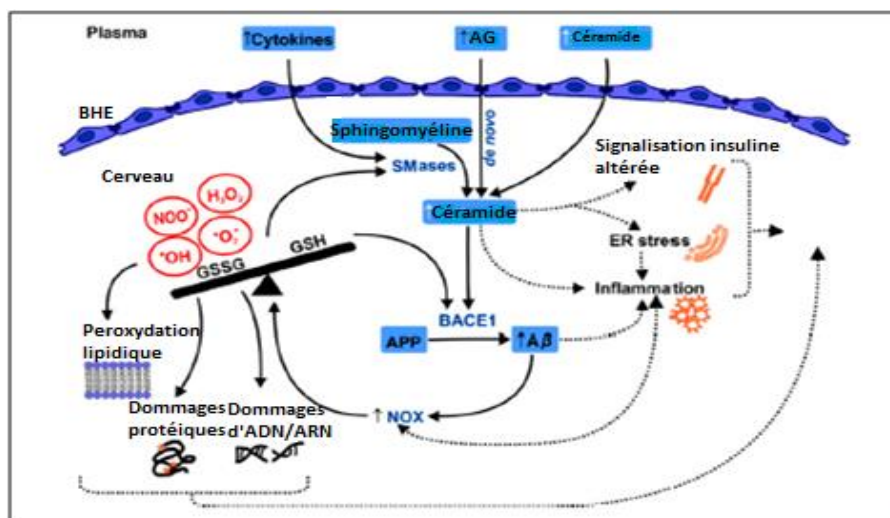


Figure 17 Diaphonie entre céramide, stress oxydant et résistance cérébrale à l'insuline (Maciejczyk et al, 2019).

Chapitre 2

Finale­ment, l'IR peut être un intermédiaire entre la cascade de l'amyloïdogénèse et taupathie via la modulation du SO et de la neuroinflammation car ces deux phénomènes jouent un rôle important dans les deux cascades amyloïdogénique et NFT (**Manolopoulos et al., 2010; Yin et al., 2013**) particulière­ment par l'intermédiaire de GSK-3 β qui lie entre les deux voies pathologiques et joue simultanément un rôle central dans la signalisation de l'insuline et l'IR (**Huang et Klein 2006; Erol, 2009; Cai et al.,2012**).

Chapitre 3

Effet caractéristique des 1-4-dihydropyridines sur la pathogénèse maladie d'Alzheimer

Actuellement, il n'existe aucun traitement curatif efficace pour la MA et la prise en charge de la maladie vise à améliorer ses symptômes. La thérapie conventionnelle de la MA repose sur la maintenance du système cholinergique par l'utilisation d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (galantamine ou rivastigmine) et des agonistes de l'acétylcholine ce qui parviennent à ralentir le déclin de la cognition chez les patients de MA. Autrement, cette stratégie thérapeutique n'est utile que pendant les stades précoces de la maladie. De nouvelles stratégies thérapeutiques ont été développées ou au cours du développement et de nombreuses molécules sont testées pour leur effet thérapeutique probable contre la MA. L'approche multi-cibles dans la conception des médicaments pour la MA est considérée comme une bonne stratégie (Rook et al., 2010) en visant à la fois plusieurs axes de pathologies. La mémantine, par exemple, un antagoniste des récepteurs NMDA, est efficace aux stades avancés de la maladie, protégeant les cellules nerveuses du cerveau du glutamate, qui est libéré en quantités excessives dans la MA (Hommet et al., 2016; Mejías-Trueba et al., 2018). Les statines sont les médicaments de choix pour le traitement de l'hypercholestérolémie. Selon des études antérieures, les patients traités avec des statines ont un risque plus faible de développer une MA (Jick et al., 2000; Wolozin et al., 2000). En outre, certaines études expérimentales ont montré que le traitement par les statines retarde la progression de la MA car elles réduisent la production d'A β (Simons et al., 1998; Fassbender et al., 2001). Plusieurs autres traitements ont été étudiés pour la MA, l'un des plus importants sont ceux qui sont à la base des 1,4-DHP.

1. Caractéristiques de 1,4-dihydropyridines

Les 1,4-DHP sont un groupe de petits composés organiques basés sur la structure de la pyridine (Eisner et Kuthan, 1972). Chimiquement, les 1,4-DHP sont des composés N-hétéroaromatiques hydrogénés synthétiques. Ils peuvent avoir divers substituants au niveau des positions 2,6-, 3,5-, 1,4- (Figure 18) (AKhedkar et Auti, 2014), ce qui en résulte de différentes activités.

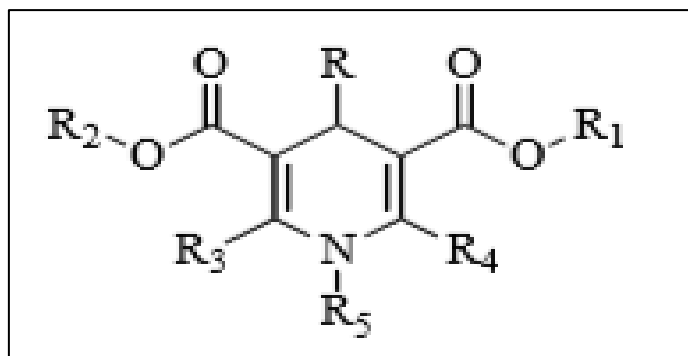


Figure 18 1,4-dihydropyridines (AKhedkar et B Auti, 2014).

De même, en fonction de leur structure chimique particulière, les 1,4-DHP possèdent une capacité donneuse d'hydrogène importante (Velena et al., 2016). Cela implique le noyau 1,4-DHP N-hétéroaromatique partiellement hydrogéné lui-même ou ses fragments, c'est-à-dire le groupe NH ou l'atome C-4 H-, en tant que donneurs d'hydrogène et / ou les groupes latéraux donneurs d'hydrogène de chaque dérivé comme les groupe esters carboxyliques et les groupes alkyle en cas d'estre de Hantzsch (Tikhonov et Zhorov, 2009). Ils peuvent également être impliqués dans la régulation redox des canaux ioniques Ca^{2+} comme antagoniste de calcium (Bogeski et al., 2011).

Les 1,4-DHP sont une classe importante de composés hétérocycliques et possèdent un large éventail d'activités et d'applications biologiques (Lu et al., 2016). Les 1,4-DHP ont été parmi les médicaments les plus qu'utilisés sur les humains (Cataldi et Bruno, 2012). Ils représentent l'un des groupes les plus importants d'agents modulateurs des canaux calciques et ont été largement utilisé dans le traitement des maladies cardiovasculaires, notamment les activités antihypertensives, vasodilatateur et antidépresseur cardiaque. Ils présentent également des propriétés antibactériennes, anticancéreuses, antiépileptiques, anticoagulantes, anticonvulsivantes, antituberculeuses, antioxydantes, antiulcéreuses, antipaludiques, des propriétés neuroprotectrices, et ils ont été utilisés pour leur propriété inhibitrice de protéase du VIH-1 (AKhedkar et B Auti, 2014).

2. Traitement de la maladie d'Alzheimer par l'1,4-dihydropyridines

Il a été démontré que la perturbation de l'homéostasie calcique est impliquée dans la pathogènes de MA, elle augmente la formation d'A β et l'hyperphosphorylation de Tau (Supnet et Bezprozvanny, 2010). La surcharge en Ca^{2+} entraîne l'activation de la cascade apoptotique et la mort cellulaire. Ainsi, le blocage de l'influx de Ca^{2+} par les inhibiteurs des canaux calciques de type L pourrait être une stratégie efficace pour prévenir la mort cellulaire (Kuchibhotla et al., 2008). Marco-Contelles et son équipe ont synthétisé et évalué *in vitro* des hybrides tacrine-1,4-dihydropyridine (Tacripyrines). Ces molécules multipotentes sont le résultat de la combinaison d'inhibiteurs d'acétylcholine estérase (AChEI) comme la tacrine et d'un 1,4-DHP comme la nimodipine (médicament inhibiteurs calciques de référence). Ces composés sont des AChEI très sélectifs et puissants et montrent un excellent profil neuroprotecteur avec des effets modérés de blocage des canaux Ca^{2+} . Par conséquent, ces molécules sont de nouveaux médicaments potentiels pour le traitement de la MA (Marco-Contelles et al., 2006). Marco-Contelles a effectué une étude ultérieure en synthétisant et

évaluant *in vitro* et avec modulation moléculaire une série des Tacripyrines. Parmi les composés synthétisés qui diffèrent par la nature et la position du substituant du cycle phényle, le dérivé p-méthoxyphényle était le plus prometteur, étant 4 fois plus puissant que la tacrine comme AChEI et 1,5 fois plus puissant que la nimodipine dans les tests neuroprotecteurs. Ces résultats intéressants ont incité la synthèse de nouveaux composés et d'effectuer des études biologiques plus ciblées. Bien que les nouveaux composés ont présenté une activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase (AChE) et de la butyrylcholinestérase, le dérivé de la p-méthoxyphényltacripyrine resté le composé le plus intéressant. Il est important de noter qu'une neurotransmission cholinergique corticale altérée peut également contribuer à la pathologie des plaques amyloïdes dans la MA en affectant l'expression et la protéolyse d'APP (Schliebs, 2005). En effet, la p-méthoxyphényltacripyrine a montré une activité AChEI qui s'étendit à l'inhibition de l'action pro-agrégative d'AChE sur l'A β et, dans une moindre mesure, à l'inhibition de l'auto-agrégation A β . Il est intéressant que des études de modélisation moléculaire aient suggéré un mécanisme d'inhibition non compétitif de l'AChE. De plus, cette molécule a présenté une bonne cinétique et pénétration de la BHE (Marco-Contelles et al., 2009).

En 2018, Chioua et son équipe ont effectué une autre étude *in vitro* dans laquelle, des dérivés de 5-amino-4-aryl-3,4,6,7,8,9-hexahydropyrimido [4,5-b] quinoléine-2 (1H) -thiones (tacripyrimidines) ont été conçus par juxtaposition de tacrine, et de 3,4-dihydropyrimidin-2 (1H) -thiones, inhibiteurs calciques efficaces. En accord avec leur conception, la grande partie des tacripyrimidines agissaient comme des médicaments inhibiteurs calciques modérés à puissants avec des activités généralement similaires ou supérieures à la nimodipine et étaient des ChEI faibles à forts. Plus intéressant encore, le dérivé p-méthoxyest apparu comme le premier agent ChEI / inhibiteurs calciques bien équilibré, sans hépatotoxicité significative vis-à-vis des cellules HepG2 et avec une bonne absorption orale prévue et perméabilité de la BEH (Chioua et al., 2018).

La protéine Tau est considérée comme un composant principal de la MA. Evans et ses collègues ont identifié quelques 1,4-DHP affectant l'accumulation de tau dans un modèle *in vitro*: les stimulateurs les plus puissants de l'accumulation de tau, ont un groupe phényle cyclique, fonctionnalisé de manière minimale, tandis que les composés avec des groupes alkyles plus petits réduisaient les niveaux de l'accumulation de tau (Evans et al., 2011).

L'enzyme de β -sécrétase est une cible validée pour le traitement de la MA en raison de son rôle distinctif dans la pathogenèse de la MA. Miri et ses collaborateurs en 2015, ont synthétisé une série de nouvelles structures 3,5-bis-N- (aryl / hétéroaryl) carbamoyl-4-aryl-

1,4-dihydropyridine en tant qu'inhibiteurs de β -sécrétase. Les analogues synthétisés de la 1,4-DHP ont présenté des activités inhibitrices faibles à fortes et certaines d'entre eux ont même présenté une activité inhibitrice significativement plus importante que celle de la molécule de référence (Miri et al., 2015).

3. Effet antioxydant de 1,4-dihydropyridine sur la maladie d'Alzheimer

Jusqu'à présent, les activités antioxydante ont été révélées pour plusieurs dérivés de 1,4-DHP y compris des médicaments déjà utilisés en cliniques (Vijesh et al., 2011; Mehta et Verma, 2012; Olejníková et al., 2014), contribuant ainsi à leurs modes d'action pléiotropes bien connus (anti-âge, neuroprotecteur, anticancéreux, antibactérien et bien d'autres) (Sepehri et al., 2015).

Il est bien connu que les donneurs d'hydrogène tels que les phénols agissent comme antioxydants, principalement en inhibant les réactions d'oxydation de diverses cibles / substrats. Les 1,4-DHP possèdent cette caractéristique ce qui les permet d'agir comme des inhibiteurs directs des réactions radicalaires. Cependant, dans certaines conditions, dépendantes principalement de la structure individuelle et de la dose appliquée, les 1,4-DHP peuvent agir comme pro-oxydants (Velena et al., 2016). D'un autre côté, certains 1,4-DHP peuvent exercer des effets synergiques lorsqu'ils sont appliqués avec d'autres types d'antioxydant (Tirzit et Dubur, 1972). A savoir, le SO, caractérisé par une augmentation significative des ROS, est étroitement lié au déséquilibre cellulaire des ions Ca^{2+} , l'activité antagoniste de Ca^{2+} des 1,4-DHP entraîne également la modulation indirecte du SO comme effet positif supplémentaire. Par conséquent, les 1,4-DHP, agissant comme antagoniste de calcium et comme antioxydants, peuvent modifier divers processus pathologiques associés au SO en influençant le potentiel de signalisation redox cellulaire. De plus, les effets biologiques multiples des 1,4-DHP atténuant le SO pourraient être importants lors des interactions médicamenteuses par une thérapie combinée utilisant des 1,4-DHP et d'autres antagonistes de calcium/ou antioxydants (Velena et al., 2016).

Ils existent plusieurs exemples d'études *in vitro* et *in vivo* qui traitent l'activité antioxydante des dérivés de 1, 4-DHP. En 2011 Vijesh et son équipe ont présenté une nouvelle série de dérivés de 1,4-DHP contenant un groupement pyrazole. Trois de ces composés ont montré un effet antioxydant important *in vitro* comme dans le test de DPPH. (Figure 19) (Vijesh et al., 2011).

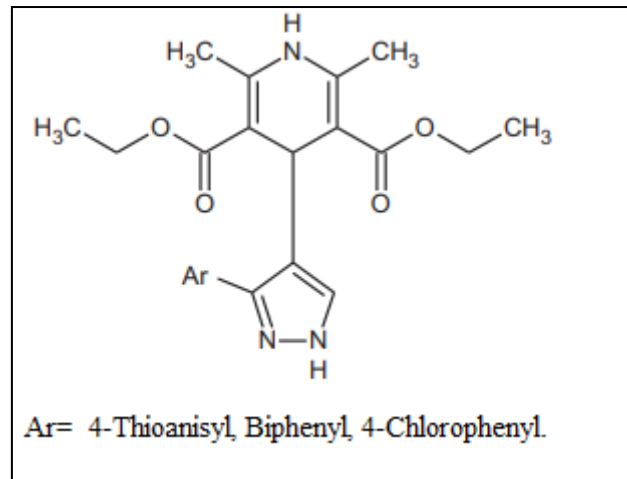


Figure 19 Trois composés de la série de Vijesh qu'ont une activité Antioxydante (Vijesh et al., 2011).

Dans le même contexte, *in vivo* et sur le modèle de rats spontanément hypertendus les CCB 1,4-DHP (nifedipine et lacidipine) ont pu réduire l'oxydation plasmatique, LDL et la formation d'épitopes spécifiques à l'oxydation et même prolongé la survie des animaux indépendamment des modifications de la pression artérielle (Napoli et al., 1999).

Il est bien établi que les antioxydants possèdent un effet positif sur les modèles expérimentaux de MA par le piégeage général des radicaux libres, aussi par la suppression des gènes pro-inflammatoires, atténuation de la neuroinflammation, la chélation du fer, du cuivre et du zinc, et la suppression d'agrégation d'A β et l'hyperphosphorylation Tau (Lloret et al., 2019; Monacelli et al., 2017). Par exemple, il a été démontré que la déméthoxycurcumine qui est un antioxydant analogue de curcumine inhibe la phosphorylation de tau en deux position pS (262) et pS (396) dans les cellules N2A du neuroblastome murin (Villaflora et al., 2012). Contrairement, cliniquement, les preuves concordent avec une efficacité limitée des antioxydants pour ralentir la progression de la démence. Les résultats sont souvent contradictoires et peu concluants. A titre d'exemple, les essais cliniques randomisés n'ont pas réussi à démontrer une quelconque association entre l'activité thérapeutique antioxydante médiée par la vitamine C et un retard dans la neurodégénérescence de la MA. Aussi la vitamine E en tant que traitement a parfois des résultats positifs sur la cognition, mais dans d'autres, ce n'est pas le cas (Lloret et al., 2019; Monacelli et al., 2017). En ensemble, on peut dire que malgré l'efficacité des antioxydants sur les mécanismes de MA cette approche thérapeutique reste incapable de ralentir la progression de la maladie cliniquement.

Dans le cas des 1,4-DHP on trouve plusieurs essais pour profiter de leur propriété antioxydante. En 2013 Tenti et ces collègues ont signalé qu'une série de 4,6-dia-ryl-1,4-dihydropyridines ne possédait pas les caractéristiques structurales nécessaires à l'activité vasculaire, mais ils ont découvert que cet ensemble de composés empêchait *in vitro* la surcharge en calcium, le SO et se comportaient comme des agents neuroprotecteurs (**Tenti et al, 2013**). Le remplacement des groupes benzofurazanyle et 2-nitrophényle par le groupe benzo [d] [1,3] dioxo- 6 -yl en tant qu'analogues isostériques de l'isradipine et de la nifédipine, respectivement, a donné des analogues de l'isradipine et la nifédipine, un de ces analogue présentait *in vivo* (rats mâles Wistar) et *in vitro* des activités anticonvulsives et antioxydantes respectivement (**Prasanthi et al, 2013**). Ressément, en 2020 Michalska et son équipe, ont obtenu une nouvelle famille de 4,7-dihydro-2 *H*- pyrazolo [3- *b*] pyridines en tant que ligands dirigés multi-cibles présentant de puissantes propriétés antioxydantes, et des propriétés anti-inflammatoires. Dans un modèle *in vitro* ces molécules présentaient une capacité à inhiber la GSK-3 β et à bloquer les canaux calciques de type L dépendant de la tension. Aussi le composé (6-amino-4- (4-bromophényl) -3-méthyl-4,7-dihydro-2 *H* -pyrazolo [3,4- *b*] pyridine-5-carbonitrile) a révoqué la mort cellulaire induite par l'hyperphosphorylation de Tau dans des slices d'hippocampe en bloquant la production des ERO (**Michalska et al., 2020**). La combinaison entre les 1,4-DHP et d'autre antioxydant est aussi utilisée pour développer des médicaments contre la MA. En 2019 Malek et son équipe ont synthétisé une série de petites 1,4-DHP multi-cibles, conçues par juxtaposition de mélatonine et de nimodipine. Leur pouvoir de blocage des canaux calciques et leur capacité antioxydante ont été étudiés *in vitro*. Ils ont trouvé que trois molécule ont une activité antioxydante plus élevée que la mélatonine et inhibiteur de canaux calciques que nimodipine. ce résultats incite une enquête plus approfondie sur des modèles de MA dont le but est de développer un traitement potentiel de la MA (**Malek et al., 2019**).

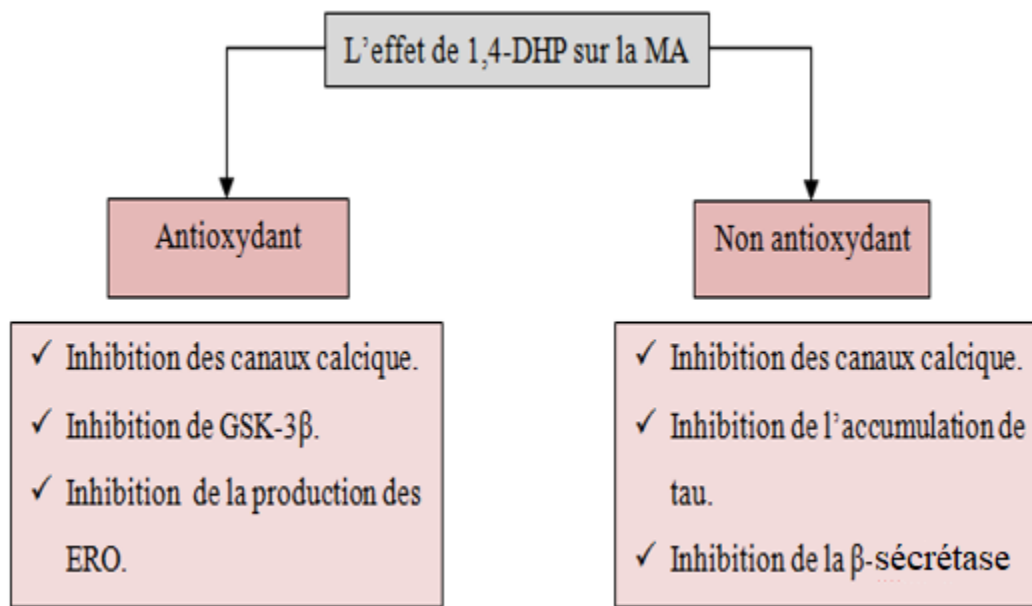


Figure 20 Schéma récapitulatif des effets des 1,4-dihydropyridines sur la maladie d'Alzheimer

Conclusion

Le SO est un facteur très important dans la MA que ce soit dans le déclenchement de la maladie ou dans sa progression. Cela se fait par intervention de SO dans plusieurs mécanismes de MA : dysfonctionnement mitochondrial, les catalyseurs métalliques, l'A β , l'hyperphosphorylation Tau et IR cérébrale. Malgré le rôle crucial de SO dans la pathogénèse de MA, l'utilisation des antioxydants comme un traitement de la maladie face au problème d'être incapable de donner des résultats positifs au niveau clinique, par contre expérimentalement les résultats sont positifs ce qui donne de l'espoir dans la possibilité de traiter la MA par un agent antioxydant.

Les 1,4-DHP sont des molécules chimiquement synthétisées qui ont une variété d'activités biologiques. Ces molécules présentent une bonne activité antioxydante et une activité antagoniste des canaux calcique qui donne à ces molécules une importance majeure dans le traitement antioxydant de MA.

Ce travail ouvre la porte à des recherches sur la possibilité d'utiliser des antioxydants comme traitement de la MA, à travers une étude plus approfondie des mécanismes par lesquels le SO affecte la maladie, ainsi qu'à travers plus des études cliniques sur l'effet des antioxydants sur les patients atteints de MA. Nous suggérons également de travailler sur les dérivées 1,4-DHP comme traitement de la MA grâce à sa propriété antioxydante.

Références Bibliographiques

(A)

Abdalkader, M., Lampinen, R., Kanninen, K. M., Malm, T. M., & Liddell, J. R. (2018). Targeting Nrf2 to suppress ferroptosis and mitochondrial dysfunction in neurodegeneration. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 466.

Aguirre, V., Uchida, T., Yenush, L., Davis, R., & White, M. F. (2000). The c-Jun NH₂-terminal kinase promotes insulin resistance during association with insulin receptor substrate-1 and phosphorylation of Ser307. *Journal of Biological Chemistry*, 275(12), 9047-9054.

Ahmad, W., Ijaz, B., Shabbiri, K., Ahmed, F., & Rehman, S. (2017). Oxidative toxicity in diabetes and Alzheimer's disease: mechanisms behind ROS/RNS generation. *Journal of biomedical science*, 24(1), 76.

A Khedkar, S., & B Auti, P. (2014). 1, 4-Dihydropyridines: a class of pharmacologically important molecules. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 14(3), 282-290.

Akiyama, H., Arai, T., Kondo, H., Tanno, E., Haga, C., & Ikeda, K. (2000). Cell mediators of inflammation in the Alzheimer disease brain. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 14(1), S47-S53.

Allan Butterfield, D. (2002). Amyloid β -peptide (1-42)-induced oxidative stress and neurotoxicity: implications for neurodegeneration in Alzheimer's disease brain. A review. *Free radical research*, 36(12), 1307-1313.

Anjum, N. A., Ahmad, I., Mohmood, I., Pacheco, M., Duarte, A. C., Pereira, E., ... & Prasad, M. N. V. (2012). Modulation of glutathione and its related enzymes in plants' responses to toxic metals and metalloids—a review. *Environmental and Experimental Botany*, 75, 307-324.

Arendt, T., Stieler, J. T., & Holzer, M. (2016). Tau and tauopathies. *Brain research bulletin*, 126, 238-292.

Arkan, M. C., Hevener, A. L., Greten, F. R., Maeda, S., Li, Z. W., Long, J. M., ... & Karin, M. (2005). IKK- β links inflammation to obesity-induced insulin resistance. *Nature medicine*, 11(2), 191-198.

Atwood, C. S., Moir, R. D., Huang, X., Scarpa, R. C., Bacarra, N. M. E., Romano, D. M., ... & Bush, A. I. (1998). Dramatic aggregation of Alzheimer A β by Cu (II) is induced by conditions representing physiological acidosis. *Journal of Biological Chemistry*, 273(21), 12817-12826.

Atwood, C. S., Scarpa, R. C., Huang, X., Moir, R. D., Jones, W. D., Fairlie, D. P., ... & Bush, A. I. (2000). Characterization of Copper Interactions with Alzheimer Amyloid β Peptides: Identification of

an Attomolar-Affinity Copper Binding Site on Amyloid β 1-42. *Journal of neurochemistry*, 75(3), 1219-1233.

Avila, J., Lucas, J. J., Perez, M. A. R., & Hernandez, F. (2004). Role of tau protein in both physiological and pathological conditions. *Physiological reviews*, 84(2), 361-384.

Ayton, S., & Lei, P. (2014a). Nigral iron elevation is an invariable feature of Parkinson's disease and is a sufficient cause of neurodegeneration. *BioMed research international*, 2014, 581256.

Ayton, S., Lei, P., Adlard, P. A., Volitakis, I., Cherny, R. A., Bush, A. I., & Finkelstein, D. I. (2014b). Iron accumulation confers neurotoxicity to a vulnerable population of nigral neurons: implications for Parkinson's disease. *Molecular neurodegeneration*, 9(1), 1-6.

Ayton, S., Lei, P., & Bush, A. I. (2015a). Biometals and their therapeutic implications in Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics*, 12(1), 109-120.

Ayton, S., Faux, N. G., & Bush, A. I. (2015b). Ferritin levels in the cerebrospinal fluid predict Alzheimer's disease outcomes and are regulated by APOE. *Nature communications*, 6(1), 1-9.

Ayton, S., Faux, N. G., & Bush, A. I. (2017b). Association of cerebrospinal fluid ferritin level with preclinical cognitive decline in APOE- ϵ 4 carriers. *JAMA neurology*, 74(1), 122-125.

Ayton, S., Fazlollahi, A., Bourgeat, P., Raniga, P., Ng, A., Lim, Y. Y., ... & Doecke, J. (2017a). Cerebral quantitative susceptibility mapping predicts amyloid- β -related cognitive decline. *Brain*, 140(8), 2112-2119.

(B)

Baloyannis, S. J. (2006). Mitochondrial alterations in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease*, 9(2), 119-126.

Baltes, C., Princz-Kranz, F., Rudin, M., & Mueggler, T. (2011). Detecting amyloid- β plaques in Alzheimer's disease. In *Magnetic Resonance Neuroimaging* (pp. 511-533). Humana Press.

Barouki, R. (2006). Stress oxydant et vieillissement. *médecine/sciences*, 22(3), 266-272.

Bauer, J., Strauss, S., Schreiter-Gasser, U., Ganter, U., Schlegel, P., Witt, I., & Berger, M. (1991). Interleukin-6 and α -2-macroglobulin indicate an acute-phase state in Alzheimer's disease cortices. *FEBS letters*, 285(1), 111-114.

Beaudeau, J. L., Peynet, J., Bonnefont-Rousselot, D., Therond, P., Delattre, J., & Legrand, A. (2006, November). Cellular sources of reactive oxygen and nitrogen species. Roles in signal transcription pathways. In *Annales Pharmaceutiques Françaises* (pp. 373-381).

Belaidi, A. A., & Bush, A. I. (2016). Iron neurochemistry in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: targets for therapeutics. *Journal of neurochemistry*, *139*, 179-197.

Belkheiri, N. (2010). *Dérivés phénoliques à activités Antiathérogènes* (Doctoral dissertation, Université de Toulouse, Université Toulouse III-Paul Sabatier).

Benarroch, E. E. (2013). Microglia: multiple roles in surveillance, circuit shaping, and response to injury. *Neurology*, *81*(12), 1079-1088.

Bennamara, F. (2017). *Stress oxydant et pathologies humaines* (Doctoral dissertation, UNIVERSITÉ MOHAMMED V-RABAT).

Biessels, G. J., & Reagan, L. P. (2015). Hippocampal insulin resistance and cognitive dysfunction. *Nature Reviews Neuroscience*, *16*(11), 660-671.

Blass, J. P., SHEU, R. K. F., & Gibson, G. E. (2000). Inherent abnormalities in energy metabolism in Alzheimer disease: interaction with cerebrovascular compromise. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *903*(1), 204-221.

Bogeski, I., Kappl, R., Kummerow, C., Gulaboski, R., Hoth, M., & Niemeyer, B. A. (2011). Redox regulation of calcium ion channels: chemical and physiological aspects. *Cell calcium*, *50*(5), 407-423.

Bonnefont-Rousselot, D., Thérond, P., Beaudoux, J. L., Peynet, J., Legrand, A., & Delattre, J. (2001, July). Vieillesse et stress oxydant. Quels marqueurs potentiels?. In *Annales de Biologie Clinique* (pp. 453-9).

Bouayed, J., & Bohn, T. (2010). Exogenous antioxidants—double-edged swords in cellular redox state: health beneficial effects at physiologic doses versus deleterious effects at high doses. *Oxidative medicine and cellular longevity*, *3*(4), 228-237.

Boucher, J., Kleinridders, A., & Kahn, C. R. (2014). Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, *6*(1), a009191.

Buée, L., Bussière, T., Buée-Scherrer, V., Delacourte, A., & Hof, P. R. (2000). Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain Research Reviews*, *33*(1), 95-130.

Buée, L., & Delacourte, A. (2006). Tauopathy and Alzheimer disease: a full degenerating process. *Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement*, *4*(4), 261-273.

Buée, L., Troquier, L., Burnouf, S., Belarbi, K., Van der Jeugd, A., Ahmed, T., ... & Barbot, B.

(2010). From tau phosphorylation to tau aggregation: what about neuronal death?. *Biochemical Society transactions*, 38(4), 967–972.

Busche, M. A., & Hyman, B. T. (2020). Synergy between amyloid- β and tau in Alzheimer's disease. *Nature Neuroscience*, 1-11.

Butterfield, D. A., Drake, J., Pocernich, C., & Castegna, A. (2001). Evidence of oxidative damage in Alzheimer's disease brain: central role for amyloid β -peptide. *Trends in molecular medicine*, 7(12), 548-554.

(C)

Cacace, R., Slegers, K., & Van Broeckhoven, C. (2016). Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. *Alzheimer's & Dementia*, 12(6), 733-748.

Cagnin, A., Brooks, D. J., Kennedy, A. M., Gunn, R. N., Myers, R., Turkheimer, F. E., ... & Banati, R. B. (2001). In-vivo measurement of activated microglia in dementia. *The Lancet*, 358(9280), 461-467.

Cadet, J., Bellon, S., Berger, M., Bourdat, A. G., Douki, T., Duarte, V., ... & Sauvaigo, S. (2002). Recent aspects of oxidative DNA damage: guanine lesions, measurement and substrate specificity of DNA repair glycosylases. *Biological chemistry*, 383(6), 933-943.

Cai, D., Yuan, M., Frantz, D. F., Melendez, P. A., Hansen, L., Lee, J., & Shoelson, S. E. (2005). Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK- β and NF- κ B. *Nature medicine*, 11(2), 183-190.

Cai, Z., Zhao, Y., & Zhao, B. (2012). Roles of glycogen synthase kinase 3 in Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 9(7), 864-879.

Cardoso, S. M., Santana, I., Swerdlow, R. H., & Oliveira, C. R. (2004). Mitochondria dysfunction of Alzheimer's disease cybrids enhances A β toxicity. *Journal of neurochemistry*, 89(6), 1417-1426.

Cavaliere, G., Viggiano, E., Trinchese, G., De Filippo, C., Messina, A., Monda, V., ... & Catapano, A. (2018). Long feeding high-fat diet induces hypothalamic oxidative stress and inflammation, and prolonged hypothalamic AMPK activation in rat animal model. *Frontiers in physiology*, 9, 818.

Collingwood, J. F., Chong, R. K., Kasama, T., Cervera-Gontard, L., Dunin-Borkowski, R. E., Perry, G., ... & Dobson, J. (2008). Three-dimensional tomographic imaging and characterization of iron compounds within Alzheimer's plaque core material. *Journal of Alzheimer's Disease*, 14(2), 235-245.

- Compagnoni, G. M., Di Fonzo, A., Corti, S., Comi, G. P., Bresolin, N., & Masliah, E. (2020).** The Role of Mitochondria in Neurodegenerative Diseases: the Lesson from Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. *Molecular Neurobiology*, 57(7), 2959–2980.
- Conductier, G., Blondeau, N., Guyon, A., Nahon, J. L., & Rovère, C. (2010).** The role of monocyte chemoattractant protein MCP1/CCL2 in neuroinflammatory diseases. *Journal of neuroimmunology*, 224(1-2), 93-100.
- Connor, J. R., Menzies, S. L., St. Martin, S. M., & Mufson, E. J. (1992).** A histochemical study of iron, transferrin, and ferritin in Alzheimer's diseased brains. *Journal of neuroscience research*, 31(1), 75-83.
- Cotman, C. W., Poon, W. W., Rissman, R. A., & Blurton-Jones, M. (2005).** The role of caspase cleavage of tau in Alzheimer disease neuropathology. *Journal of neuropathology & experimental neurology*, 64(2), 104-112.
- Chan, W. Y., Kohsaka, S., & Rezaie, P. (2007).** The origin and cell lineage of microglia—new concepts. *Brain research reviews*, 53(2), 344-354.
- Chan, A., & Shea, T. B. (2006).** Dietary and genetically-induced oxidative stress alter tau phosphorylation: influence of folate and apolipoprotein E deficiency. *Journal of Alzheimer's Disease*, 9(4), 399-405.
- Chawla, A., Nguyen, K. D., & Goh, Y. S. (2011).** Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease. *Nature Reviews Immunology*, 11(11), 738-749.
- Chen, L., Chen, R., Wang, H., & Liang, F. (2015).** Mechanisms Linking Inflammation to Insulin Resistance. *International journal of endocrinology*, 2015, 508409.
- Chen, L., Hambright, W. S., Na, R., & Ran, Q. (2015).** Ablation of the ferroptosis inhibitor glutathione peroxidase 4 in neurons results in rapid motor neuron degeneration and paralysis. *Journal of Biological Chemistry*, 290(47), 28097-28106.
- Cheng, Z., Tseng, Y., & White, M. F. (2010).** Insulin signaling meets mitochondria in metabolism. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 21(10), 589-598.
- Cho, H. H., Cahill, C. M., Vanderburg, C. R., Scherzer, C. R., Wang, B., Huang, X., & Rogers, J. T. (2010).** Selective translational control of the Alzheimer amyloid precursor protein transcript by iron regulatory protein-1. *Journal of Biological Chemistry*, 285(41), 31217-31232.
- Cho, M. H., Kim, D. H., Choi, J. E., & Chang, E. J. (2012).** Increased phosphorylation of dynamin-

related protein 1 and mitochondrial fission in okadaic acid-treated neurons. *Brain research*, 1454, 100-110.

Chioua, M., Buzzi, E., Moraleda, I., Iriepa, I., Maj, M., Wnorowski, A., ... & López-Alvarado, P. (2018). Tacripyrimidines, the first tacrine-dihydropyrimidine hybrids, as multi-target-directed ligands for Alzheimer's disease. *European journal of medicinal chemistry*, 155, 839-846.

Craft, J. M., Watterson, D. M., & Van Eldik, L. J. (2006). Human amyloid β -induced neuroinflammation is an early event in neurodegeneration. *Glia*, 53(5), 484-490.

(D)

de Ancos, J. G., Correas, I., & Avila, J. (1993). Differences in microtubule binding and self-association abilities of bovine brain tau isoforms. *Journal of Biological Chemistry*, 268(11), 7976-7982.

de la Monte, S. M., (2012). Brain insulin resistance and deficiency as therapeutic targets in Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 9(1), 35-66.

de la Monte, S. M., Longato, L., Tong, M., & Wands, J. R. (2009). Insulin resistance and neurodegeneration: roles of obesity, type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic steatohepatitis. *Current opinion in investigational drugs (London, England: 2000)*, 10(10), 1049.

de la Monte, S. M., Tong, M., & Wands, J. R. (2018). The 20-year voyage aboard the journal of Alzheimer's disease: docking at 'Type 3 Diabetes', environmental/exposure factors, pathogenic mechanisms, and potential treatments. *Journal of Alzheimer's Disease*, 62(3), 1381-1390.

de la Monte, S. M., & Wands, J. R. (2008). Alzheimer's disease is type 3 diabetes—evidence reviewed. *Journal of diabetes science and technology*, 2(6), 1101-1113.

Delattre, J., Beaudoux, J. L., & Bonnefont-Rousselot, D. (2005a). Radicaux libres et stress oxydant (aspects biologiques et pathologiques).

Delattre, J., Thérond, P., & Bonnefont-Rousselot, D. (2005b). Espèces réactives de l'oxygène, antioxydants et vieillissement. *Radicaux libres et stress oxydant. Aspects biologiques et pathologiques. Paris: Lavoisier*, 281-309.

Del Prato, S. T. E. F. A. N. O. (2009). Role of glucotoxicity and lipotoxicity in the pathophysiology of Type 2 diabetes mellitus and emerging treatment strategies. *Diabetic Medicine*, 26(12), 1185-1192.

De Strooper, B. (2003). Aph-1, Pen-2, and nicastrin with presenilin generate an active γ -secretase complex. *Neuron*, 38(1), 9-12.

Dickinson, D. A., & Forman, H. J. (2002). Cellular glutathione and thiols metabolism. *Biochemical pharmacology*, 64(5-6), 1019-1026.

Dixon, S. J. (2017). Ferroptosis: bug or feature?. *Immunological reviews*, 277(1), 150-157.

Dixon, S. J., Lemberg, K. M., Lamprecht, M. R., Skouta, R., Zaitsev, E. M., Gleason, C. E., ... & Morrison III, B. (2012). Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*, 149(5), 1060-1072.

Dorszewska, J., Prendecki, M., Oczkowska, A., Dezor, M., & Kozubski, W. (2016). Molecular basis of familial and sporadic Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 13(9), 952-963.

Droge, W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological reviews*, 82(1), 47-95.

Drougard, A., Fournel, A., Valet, P., & Knauf, C. (2015). Impact of hypothalamic reactive oxygen species in the regulation of energy metabolism and food intake. *Frontiers in neuroscience*, 9, 56.

Duce, J. A., Tsatsanis, A., Cater, M. A., James, S. A., Robb, E., Wikhe, K., ... & Cho, H. H. (2010). Iron-export ferroxidase activity of β -amyloid precursor protein is inhibited by zinc in Alzheimer's disease. *Cell*, 142(6), 857-867.

Dumont, M., & Beal, M. F. (2011). Neuroprotective strategies involving ROS in Alzheimer disease. *Free radical biology and medicine*, 51(5), 1014-1026.

Ďuračková, Z., & Gvozdjáková, A. (2008). Oxidants, antioxidants and oxidative stress. In *Mitochondrial medicine* (pp. 19-54). Springer, Dordrecht.

(E)

Eisner, U., & Kuthan, J. (1972). Chemistry of dihydropyridines. *Chemical Reviews*, 72(1), 1-42.

Erol, A. (2009). Unraveling the molecular mechanisms behind the metabolic basis of sporadic Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 17(2), 267-276.

Escobar-Khondiker, M., Höllerhage, M., Muriel, M. P., Champy, P., Bach, A., Depienne, C., ... & Hirsch, E. C. (2007). Annonacin, a natural mitochondrial complex I inhibitor, causes tau pathology in cultured neurons. *Journal of Neuroscience*, 27(29), 7827-7837.

Esterbauer, H., Gebicki, J., Puhl, H., & Jürgens, G. (1992). The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radical Biology and Medicine*, 13(4), 341-390.

Evans, C. G., Jinwal, U. K., Makley, L. N., Dickey, C. A., & Gestwicki, J. E. (2011). Identification of dihydropyridines that reduce cellular tau levels. *Chemical Communications*, 47(1), 529-531.

(F)

Fassbender, K., Simons, M., Bergmann, C., Stroick, M., Lütjohann, D., Keller, P., ... & Hennerici, M. (2001). Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease β -amyloid peptides A β 42 and A β 40 in vitro and in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(10), 5856-5861.

Favier, A. (2003). Le stress oxydant: Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *Actualité chimique*, (11/12), 108-117.

Feng, Y., Xia, Y., Yu, G., Shu, X., Ge, H., Zeng, K., ... & Wang, X. (2013). Cleavage of GSK-3 β by calpain counteracts the inhibitory effect of Ser9 phosphorylation on GSK-3 β activity induced by H₂O₂. *Journal of Neurochemistry*, 126(2), 234-242.

Fillit, H., Ding, W., Buee, L., Kalman, J., Altstiel, L., Lawlor, B., & Wolf-Klein, G. (1991). Elevated circulating tumor necrosis factor levels in Alzheimer's disease. *Neuroscience letters*, 129(2), 318-320.

Fine, J. M., Renner, D. B., Forsberg, A. C., Cameron, R. A., Galick, B. T., Le, C., ... & Hanson, L. R. (2015). Intranasal deferoxamine engages multiple pathways to decrease memory loss in the APP/PS1 model of amyloid accumulation. *Neuroscience letters*, 584, 362-367.

Fontaine, É. (2007). Radicaux libres et vieillissement. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 42(2), 110-115.

Francis, P. T., Palmer, A. M., Snape, M., & Wilcock, G. K. (1999). The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 66(2), 137-147.

(G)

Gardès-Albert, M., Bonnefont-Rousselot, D., Abedinzadeh, Z., & Jore, D. (2003). Espèces réactives de l'oxygène. *L'actualité chimique*, 91.

Garcia-Sierra, F., Ghoshal, N., Quinn, B., Berry, R. W., & Binder, L. I. (2003). Conformational changes and truncation of tau protein during tangle evolution in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 5(2), 65-77.

Gao, M., Monian, P., Pan, Q., Zhang, W., Xiang, J., & Jiang, X. (2016). Ferroptosis is an autophagic cell death process. *Cell research*, 26(9), 1021-1032.

Gao, Y. L., Wang, N., Sun, F. R., Cao, X. P., Zhang, W., & Yu, J. T. (2018). Tau in neurodegenerative disease. *Annals of translational medicine*, 6(10).

Gemma, C., & Bickford, P. C. (2007). Interleukin-1 β and Caspase-1: Players in the Regulation of Age-related Cognitive Dysfunction. *Reviews in the neurosciences*, 18(2), 137-148.

Gilbert, T., Drai, J., & Bonnefoy, M. (2013). Stress oxydant et maladie d'Alzheimer. In *Traité sur la maladie d'Alzheimer* (pp. 175-194). Springer, Paris.

Girard, T., & Roi, P. (2013). La Théorie Sensorielle: une archéologie de la perception sensorielle (Sensorial Theory: Archaeology of Sensory Perception). *Roi, Philippe et Girard, Tristan, Extrait de: 'Présentation et remerciements,' La Théorie Sensorielle. I-Les Analogies Sensorielles, First Edition Design Publishing (2013) p, 7.*

GOODMAN, L. (1953). Alzheimer's disease: a clinico-pathologic analysis of twenty-three cases with a theory on pathogenesis. *The Journal of nervous and mental disease*, 118(2), 97-130.

Goldman, JS, Hahn, SE, Catane, JW, Larusse-Eckert, S., Butson, MB, Rumbaugh, M., ... et Bird, T. (2011). Conseil et dépistage génétique de la maladie d'Alzheimer: directives de pratique conjointe de l'American College of Medical Genetics et de la National Society of Genetic Counselors. *Génétique en médecine*, 13 (6), 597-605.

Gong, C. X., & Iqbal, K. (2008). Hyperphosphorylation of microtubule-associated protein tau: a promising therapeutic target for Alzheimer disease. *Current medicinal chemistry*, 15(23), 2321-2328.

Griffin, W. S. T., Sheng, J. G., Royston, M. C., Gentleman, S. M., McKenzie, J. E., Graham, D. I., ... & Mrazek, R. E. (1998). Glial-neuronal interactions in Alzheimer's disease: the potential role of a 'cytokine cycle' in disease progression. *Brain pathology*, 8(1), 65-72.

Grimm, A., & Eckert, A. (2017). Brain aging and neurodegeneration: from a mitochondrial point of view. *Journal of neurochemistry*, 143(4), 418-431.

Guerreiro, R. J., Gustafson, D. R., & Hardy, J. (2012). The genetic architecture of Alzheimer's disease: beyond APP, PSENs and APOE. *Neurobiology of aging*, 33(3), 437-456.

Guilloreau, L. (2006). *Le complexe CuII Amyloïde-bêta lié à la Maladie d'Alzheimer: Etude structurale, thermodynamique et réactivité* (Doctoral dissertation).

(H)

Haleng, J., Pincemail, J., Defraigne, JO, Charlier, C., and Chapelle, JP (2007). Oxidative stress. *Liège medical review*, 62 (10), 628-38.

Hambright, W. S., Fonseca, R. S., Chen, L., Na, R., & Ran, Q. (2017). Ablation of ferroptosis regulator glutathione peroxidase 4 in forebrain neurons promotes cognitive impairment and

neurodegeneration. *Redox biology*, 12, 8-17.

Hampel, H., Mesulam, M. M., Cuellar, A. C., Farlow, M. R., Giacobini, E., Grossberg, G. T., ... & Khachaturian, Z. S. (2018). The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain*, 141(7), 1917-1933.

Hennebelle, T. (2006). *Investigation chimique, chimiotaxonomique et pharmacologique de Lamiales productrices d'antioxydants: Marrubium peregrinum, Ballota larendana, Ballota pseudodictamnus (Lamiacées) et Lippia alba (Verbenacées)* (Doctoral dissertation, Lille 1).

Hentze, M. W., Muckenthaler, M. U., Galy, B., & Camaschella, C. (2010). Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell*, 142(1), 24-38.

Hentze, M. W., & Kühn, L. C. (1996). Molecular control of vertebrate iron metabolism: mRNA-based regulatory circuits operated by iron, nitric oxide, and oxidative stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(16), 8175-8182.

Hensley, K., Hall, N., Subramaniam, R., Cole, P., Harris, M., Aksenov, M., ... & Lovell, M. (1995). Brain regional correspondence between Alzheimer's disease histopathology and biomarkers of protein oxidation. *Journal of neurochemistry*, 65(5), 2146-2156.

H Ferreira-Vieira, T., M Guimaraes, I., R Silva, F., & M Ribeiro, F. (2016). Alzheimer's disease: targeting the cholinergic system. *Current neuropharmacology*, 14(1), 101-115.

Hirata, Y., Yamada, C., Ito, Y., Yamamoto, S., Nagase, H., Oh-hashii, K., ... & Furuta, K. (2018). Novel oxindole derivatives prevent oxidative stress-induced cell death in mouse hippocampal HT22 cells. *Neuropharmacology*, 135, 242-252.

Ho, L., Qin, W., Pompl, P. N., Xiang, Z., Wang, J., Zhao, Z., ... & Hof, P. R. (2004). Diet-induced insulin resistance promotes amyloidosis in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *The FASEB journal*, 18(7), 902-904.

Holloway, G. P., Han, X. X., Jain, S. S., Bonen, A., & Chabowski, A. (2014). Chronic muscle stimulation improves insulin sensitivity while increasing subcellular lipid droplets and reducing selected diacylglycerol and ceramide species in obese Zucker rats. *Diabetologia*, 57(4), 832-840.

Holzenberger, M., Dupont, J., Ducos, B., Leneuve, P., Géloën, A., Even, P. C., ... & Le Bouc, Y. (2003). IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice. *Nature*, 421(6919), 182-187.

Hommet, C., Novella, J. L., Auriacombe, S., Vercelletto, M., Berrut, G., Belliard, S., ... & Ceccaldi, M. (2016). Les traitements symptomatiques dans la maladie d'Alzheimer en 2016: à partir

des Centres mémoire ressources recherche (CMRR) en France. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement*, 14(3), 274-286.

Huang, X., Dai, J., Huang, C., Zhang, Q., Bhanot, O., & Pelle, E. (2007). Deferoxamine synergistically enhances iron-mediated AP-1 activation: a showcase of the interplay between extracellular-signal-regulated kinase and tyrosine phosphatase. *Free radical research*, 41(10), 1135-1142.

Huang, H. C., & Klein, P. S. (2006). Multiple roles for glycogen synthase kinase-3 as a drug target in Alzheimer's disease. *Current drug targets*, 7(11), 1389-1397.

Huang, X., Moir, R. D., Tanzi, R. E., Bush, A. I., & Rogers, J. T. (2004). Redox-active metals, oxidative stress, and Alzheimer's disease pathology. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1012(1), 153-163.

Hunt, J. V., & Wolff, S. P. (1991). The role of histidine residues in the non-enzyme covalent attachment of glucose and ascorbic acid to protein. *Free radical research communications*, 14(4), 279-287.

(I)

Iqbal, K., Alonso, A. C., Gong, C. X., Khatoon, S., Pei, J. J., Wang, J. Z., & Grundke-Iqbal, I. (1998). Mechanisms of neurofibrillary degeneration and the formation of neurofibrillary tangles. *Journal of neural transmission. Supplementum*, 53, 169–180.

Islam, A., Saif Khandker, S., Alam, F., Khalil, I., Amjad Kamal, M., et Hua Gan, S. (2017). Maladie d'Alzheimer et produits naturels: futurs schémas thérapeutiques issus de la nature. *Thèmes actuels en chimie médicinale*, 17 (12), 1408-1428.

(J)

Jankowsky, J. L., & Patterson, P. H. (1999). Cytokine and growth factor involvement in long-term potentiation. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 14(4-5), 273-286.

Jazvinšćak Jembrek, M., Hof, P. R., & Šimić, G. (2015). Ceramides in Alzheimer's disease: key mediators of neuronal apoptosis induced by oxidative stress and A β accumulation. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2015.

Jick, H. Z. G. L., Zornberg, G. L., Jick, S. S., Seshadri, S., & Drachman, D. A. (2000). Statins and the risk of dementia. *The Lancet*, 356(9242), 1627-1631.

Jung, K. J., Kim, D. H., Lee, E. K., Song, C. W., Yu, B. P., & Chung, H. Y. (2013). Oxidative stress induces inactivation of protein phosphatase 2A, promoting proinflammatory NF- κ B in aged rat

kidney. *Free Radical Biology and Medicine*, 61, 206-217.

(K)

Kahn, S. E., Cooper, M. E., & Del Prato, S. (2014). Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *The Lancet*, 383(9922), 1068-1083.

Kehili, N. (2018). *L'effet protecteur d'un antioxydant naturel contre le stress oxydatif induit par le chlorure de cadmium* (Doctoral dissertation, UNIVERSITÉ BADJI-MOKHTAR-ANNABA).

Kish, S. J., Bergeron, C., Rajput, A., Dozic, S., Mastrogiacomo, F., Chang, L. J., ... & Nobrega, J. N. (1992). Brain cytochrome oxidase in Alzheimer's disease. *Journal of neurochemistry*, 59(2), 776-779.

Kolarova, M., García-Sierra, F., Bartos, A., Riczny, J., & Ripova, D. (2012). Structure and pathology of tau protein in Alzheimer disease. *International journal of Alzheimer's disease*, 2012, 731526.

Koliaki, C., & Roden, M. (2016). Alterations of mitochondrial function and insulin sensitivity in human obesity and diabetes mellitus. *Annual review of nutrition*, 36, 337-367.

Kopitar-Jerala, N. (2015). Innate immune response in brain, NF-kappa B signaling and cystatins. *Frontiers in molecular neuroscience*, 8, 73.

Köpke, E., Tung, Y. C., Shaikh, S., Alonso, A. D. C., Iqbal, K., & Grundke-Iqbal, I. (1993). Microtubule-associated protein tau. Abnormal phosphorylation of a non-paired helical filament pool in Alzheimer disease. *Journal of Biological Chemistry*, 268(32), 24374-24384.

Kubrak, O. I., Rovenko, B. M., Husak, V. V., Storey, J. M., Storey, K. B., & Lushchak, V. I. (2012). Nickel induces hyperglycemia and glycogenolysis and affects the antioxidant system in liver and white muscle of goldfish *Carassius auratus* L. *Ecotoxicology and environmental safety*, 80, 231-237.

Kuchibhotla, K. V., Goldman, S. T., Lattarulo, C. R., Wu, H. Y., Hyman, B. T., & Bacsikai, B. J. (2008). A β plaques lead to aberrant regulation of calcium homeostasis in vivo resulting in structural and functional disruption of neuronal networks. *Neuron*, 59(2), 214-225.

Kuperstein, F., & Yavin, E. (2003). Pro-apoptotic signaling in neuronal cells following iron and amyloid beta peptide neurotoxicity. *Journal of neurochemistry*, 86(1), 114-125.

(L)

Lachaier, E., Louandre, C., Ezzoukhry, Z., Godin, C., Mazière, J. C., Chauffert, B., & Galmiche,

- A. (2014).** La ferroptose, une nouvelle forme de mort cellulaire applicable au traitement médical des cancers. *médecine/sciences*, 30(8-9), 779-783
- Lane, D. J., Ayton, S., & Bush, A. I. (2018).** Iron and Alzheimer's disease: an update on emerging mechanisms. *Journal of Alzheimer's Disease*, 64(s1), S379-S395.
- Lawton, M., Tong, M., Silbermann, E., Longato, L., Jiao, P., Mark, P., ... & de la Monte, S. M. (2009).** Hepatic ceramide may mediate brain insulin resistance and neurodegeneration in type 2 diabetes and non-alcoholic steatohepatitis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 16(4), 715-729.
- Ledesma, M. D., Avila, J., & Correias, I. (1995).** Isolation of a phosphorylated soluble tau fraction from Alzheimer's disease brain. *Neurobiology of aging*, 16(4), 515-522.
- Leopoldini, M., Russo, N., & Toscano, M. (2011).** The molecular basis of working mechanism of natural polyphenolic antioxidants. *Food Chemistry*, 125(2), 288-306.
- Leverve, X. (2009).** Stress oxydant et antioxydants?. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 44(5), 219-224.
- Li, X., Liu, Y., Zheng, Q., Yao, G., Cheng, P., Bu, G., ... & Zhang, Y. W. (2013).** Ferritin light chain interacts with PEN-2 and affects γ -secretase activity. *Neuroscience letters*, 548, 90-94.
- Liu, L., & Chan, C. (2014).** The role of inflammasome in Alzheimer's disease. *Ageing research reviews*, 15, 6-15.
- Liu, F., Iqbal, K., Grundke-Iqbal, I., Rossie, S., & Gong, C. X. (2005).** Dephosphorylation of tau by protein phosphatase 5 impairment in Alzheimer's disease. *Journal of Biological Chemistry*, 280(3), 1790-1796.
- Liu, J. L., Fan, Y. G., Yang, Z. S., Wang, Z. Y., & Guo, C. (2018).** Iron and Alzheimer's disease: from pathogenesis to therapeutic implications. *Frontiers in neuroscience*, 12, 632.
- Liu, L., Martin, R., & Chan, C. (2013).** Palmitate-activated astrocytes via serine palmitoyltransferase increase BACE1 in primary neurons by sphingomyelinases. *Neurobiology of aging*, 34(2), 540-550.
- Liu, B., Moloney, A., Meehan, S., Morris, K., Thomas, S. E., Serpell, L. C., Hider, R., Marciniak, S. J., Lomas, D. A., & Crowther, D. C. (2011).** Iron promotes the toxicity of amyloid beta peptide by impeding its ordered aggregation. *The Journal of biological chemistry*, 286(6), 4248-4256.
- Liu, F., Zaidi, T., Iqbal, K., Grundke-Iqbal, I., Merkle, R. K., & Gong, C. X. (2002).** Role of glycosylation in hyperphosphorylation of tau in Alzheimer's disease. *FEBS letters*, 512(1-3), 101-106.

Lloret, A., Esteve, D., Monllor, P., Cervera-Ferri, A., & Lloret, A. (2019). The effectiveness of vitamin E treatment in Alzheimer's disease. *International journal of molecular sciences*, 20(4), 879.

Lovell, M. A., & Markesbery, W. R. (2007a). Oxidative damage in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Journal of neuroscience research*, 85(14), 3036-3040.

Lovell, M. A., & Markesbery, W. R. (2007b). Oxidative DNA damage in mild cognitive impairment and late-stage Alzheimer's disease. *Nucleic acids research*, 35(22), 7497-7504.

Lovell, M. A., Xiong, S., Xie, C., Davies, P., & Markesbery, W. R. (2004). Induction of hyperphosphorylated tau in primary rat cortical neuron cultures mediated by oxidative stress and glycogen synthase kinase-3. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 6(6), 659–681.

Luo, X., Wu, J., Jing, S., & Yan, L. J. (2016). Hyperglycemic stress and carbon stress in diabetic glucotoxicity. *Aging and disease*, 7(1), 90..

(M)

Mabile, L., Meilhac, O., Escargueil-Blanc, I., Troly, M., Pieraggi, M. T., Salvayre, R., & Nègre-Salvayre, A. (1997). Mitochondrial function is involved in LDL oxidation mediated by human cultured endothelial cells. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 17(8), 1575-1582.

Maciejczyk, M., Żebrowska, E., & Chabowski, A. (2019). Insulin resistance and oxidative stress in the brain: what's new?. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(4), 874.

Maciejczyk, M., Żebrowska, E., Zalewska, A., & Chabowski, A. (2018). Redox balance, antioxidant defense, and oxidative damage in the hypothalamus and cerebral cortex of rats with high fat diet-induced insulin resistance. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018, 6940515.

Malek, R., Maj, M., Wnorowski, A., Józwiak, K., Martin, H., Iriepa, I., ... & Ismaili, L. (2019). Multi-target 1, 4-dihydropyridines showing calcium channel blockade and antioxidant capacity for Alzheimer's disease therapy. *Bioorganic chemistry*, 91, 103205.

Manolopoulos, K. N., Klotz, L. O., Korsten, P., Bornstein, S. R., & Barthel, A. (2010). Linking Alzheimer's disease to insulin resistance: the FoxO response to oxidative stress. *Molecular psychiatry*, 15(11), 1046-1052.

Marco-Contelles, J., León, R., de los Ríos, C., Guglietta, A., Terencio, J., López, M. G., ... & Villarroya, M. (2006). Novel Multipotent Tacrine– Dihydropyridine Hybrids with Improved Acetylcholinesterase Inhibitory and Neuroprotective Activities as Potential Drugs for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Journal of medicinal chemistry*, 49(26), 7607-7610.

Marco-Contelles, J., León, R., de los Rios, C., Samadi, A., Bartolini, M., Andrisano, V., ... & López, B. (2009). Tacripyrines, the first tacrine– dihydropyridine hybrids, as multitarget-

directed ligands for the treatment of Alzheimer's disease. *Journal of medicinal chemistry*, 52(9), 2724-2732.

Markesbery, W. R., & Lovell, M. A. (1998). Four-hydroxynonenal, a product of lipid peroxidation, is increased in the brain in Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 19(1), 33-36.

Meadowcroft, M. D., Connor, J. R., Smith, M. B., & Yang, Q. X. (2009). MRI and histological analysis of beta-amyloid plaques in both human Alzheimer's disease and APP/PS1 transgenic mice. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 29(5), 997-1007.

Mehta, P., & Verma, P. (2013). Antimicrobial activity of some derivatives of 1, 4-dihydropyridines. *Journal of Chemistry*, 2013.

Mejías-Trueba, M., Pérez-Moreno, MA, and Fernández-Arche, M. Á. (2018). Systematic review of the efficacy of statins for the treatment of Alzheimer's disease. *Clinical Medicine*, 18 (1), 54.

Menon, R. (2014). Oxidative stress damage as a detrimental factor in preterm birth pathology. *Frontiers in immunology*, 5, 567.

Monacelli, F., Acquarone, E., Giannotti, C., Borghi, R., & Nencioni, A. (2017). Vitamin C, aging and Alzheimer's disease. *Nutrients*, 9(7), 670.

M Niedowicz, D., T Nelson, P., & Paul Murphy, M. (2011). Alzheimer's disease: pathological mechanisms and recent insights. *Current neuropharmacology*, 9(4), 674-684.

Mondragón-Rodríguez, S., Perry, G., Zhu, X., Moreira, P. I., Acevedo-Aquino, M. C., & Williams, S. (2013). Phosphorylation of tau protein as the link between oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and connectivity failure: implications for Alzheimer's disease. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2013, 940603.

Morgan, M. J., & Liu, Z. G. (2011). Crosstalk of reactive oxygen species and NF- κ B signaling. *Cell research*, 21(1), 103-115.

Michalska, P., Mayo, P., Fernández-Mendivil, C., Tenti, G., Duarte, P., Buendia, I., ... & León, R. (2020). Antioxidant, Anti-inflammatory and Neuroprotective Profiles of Novel 1, 4-Dihydropyridine Derivatives for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Antioxidants*, 9(8), 650.

Migdal, C., & Serres, M. (2011). Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. *médecine/sciences*, 27(4), 405-412.

Miri, R., Firuzi, O., Razzaghi-Asl, N., Javidnia, K., & Edraki, N. (2015). Inhibitors of Alzheimer's

BACE-1 with 3, 5-bis-N-(aryl/heteroaryl) carbamoyl-4-aryl-1, 4-dihydropyridine structure. *Archives of Pharmacal Research*, 38(4), 456-469.

Mrak, R. E., Sheng, J. G., & Griffin, W. S. T. (1995). Glial cytokines in Alzheimer's disease: review and pathogenic implications. *Human pathology*, 26(8), 816-823.

Muckenthaler, M. U., Galy, B., & Hentze, M. W. (2008). Systemic iron homeostasis and the iron-responsive element/iron-regulatory protein (IRE/IRP) regulatory network. *Annu. Rev. Nutr.*, 28, 197-213.

Murayama, O., Tomita, T., Nihonmatsu, N., Murayama, M., Sun, X., Honda, T., ... & Takashima, A. (1999). Enhancement of amyloid β 42 secretion by 28 different presenilin 1 mutations of familial Alzheimer's disease. *Neuroscience letters*, 265(1), 61-63.

(N)

Nagle, C. A., Klett, E. L., & Coleman, R. A. (2009). Hepatic triacylglycerol accumulation and insulin resistance. *Journal of lipid research*, 50(Supplement), S74-S79.

Napoli, C., Salomone, S., Godfraind, T., Palinski, W., Capuzzi, D. M., Palumbo, G., ... & Mancini, M. (1999). 1, 4-Dihydropyridine calcium channel blockers inhibit plasma and LDL oxidation and formation of oxidation-specific epitopes in the arterial wall and prolong survival in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Stroke*, 30, 1907-1914.

Nestor, P. J., Scheltens, P., & Hodges, J. R. (2004). Advances in the early detection of Alzheimer's disease. *Nature medicine*, 10(7), S34-S41.

(O)

Oja, S. S., Janáky, R., Varga, V., & Saransaari, P. (2000). Modulation of glutamate receptor functions by glutathione. *Neurochemistry international*, 37(2-3), 299-306.

Olefsky, J. M., & Glass, C. K. (2010). Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annual review of physiology*, 72, 219-246.

Olejníková, P., ŠVORC, E., Olšovská, D., Panáková, A., Vihonská, Z., Kovaryová, K., & Marchalín, Š. (2014). Antimicrobial activity of novel C2-substituted 1, 4-dihydropyridine analogues. *Scientia Pharmaceutica*, 82(2), 221-232.

Osborn, O., & Olefsky, J. M. (2012). The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nature medicine*, 18(3), 363-374.

Ott, C., Jacobs, K., Haucke, E., Santos, A. N., Grune, T., & Simm, A. (2014). Role of advanced glycation end products in cellular signaling. *Redox biology*, 2, 411-429.

(P)

Pasteur, L. (2013). *La maladie d'Alzheimer: intérêt des molécules d'origine naturelle* (Doctoral dissertation, Thèse d'exercice en Pharmacie, bibliothèque de l'UPS, Université Toulouse III-Paul Sabatier).

Pákási, M., & Kálmán, J. (2008). Interactions between the amyloid and cholinergic mechanisms in Alzheimer's disease. *Neurochemistry international*, 53(5), 103-111.

Pepping, J. K., Freeman, L. R., Gupta, S., Keller, J. N., & Bruce-Keller, A. J. (2013). NOX2 deficiency attenuates markers of adiposopathy and brain injury induced by high-fat diet. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 304(4), E392-E404.

Pereira, C., Santos, M. S., & Oliveira, C. (1998). Mitochondrial function impairment induced by amyloid β -peptide on PC12 cells. *Neuroreport*, 9(8), 1749-1755.

Picón-Pagès, P., Garcia-Buendia, J., & Muñoz, F. J. (2019). Functions and dysfunctions of nitric oxide in brain. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1865(8), 1949-1967.

Pietrzak, RH, Lim, YY, Ames, D., Harrington, K., Restrepo, C., Martins, RN, ... and Rowe, CC (2015). Trajectories of memory decline in preclinical Alzheimer's disease: results of the flagship Australian study on imaging, biomarkers and lifestyle in aging. *Neurobiology of Aging*, 36 (3), 1231-1238.

Pincemail, J., & Defraigne, J. D. (2004). Les antioxydants un vaste réseau de defenses pour lutter contre les effets toxiques de l'oxygène. *Service de Chirurgie Cardio-vasculaire, Pro biox SA. Sart Tilman, 4000.*

Pizza, V., Agresta, A., W D'Acunto, C., Festa, M., & Capasso, A. (2011). Neuroinflamm-aging and neurodegenerative diseases: an overview. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*, 10(5), 621-634.

Prasanthi, G., Prasad, K. V. S. R. G., & Bharathi, K. (2013). Design, synthesis and evaluation of dialkyl 4-(benzo [d][1, 3] dioxol-6-yl)-1, 4-dihydro-2, 6-dimethyl-1-substituted pyridine-3, 5-dicarboxylates as potential anticonvulsants and their molecular properties prediction. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 66, 516-525.

(R)

Renner, M., Lacor, P. N., Velasco, P. T., Xu, J., Contractor, A., Klein, W. L., & Triller, A. (2010). Deleterious effects of amyloid β oligomers acting as an extracellular scaffold for mGluR5. *Neuron*, 66(5), 739-754.

Rissman, R. A., Poon, W. W., Blurton-Jones, M., Oddo, S., Torp, R., Vitek, M. P., ... & Cotman, C. W. (2004). Caspase-cleavage of tau is an early event in Alzheimer disease tangle pathology. *The Journal of clinical investigation*, 114(1), 121-130.

Rochette, L. (2008). Stress oxydant et sepsis. *Réanimation*, 17(6), 1-4.

Rook, Y., Schmidtke, K. U., Gaube, F., Schepmann, D., Wünsch, B., Heilmann, J., ... & Winckler, T. (2010). Bivalent β -carbolines as potential multitarget anti-Alzheimer agents. *Journal of medicinal chemistry*, 53(9), 3611-3617.

Rogers, J. T., Bush, A. I., Cho, H. H., Smith, D. H., Thomson, A. M., Friedlich, A. L., ... & Cahill, C. M. (2008). Iron and the translation of the amyloid precursor protein (APP) and ferritin mRNAs: riboregulation against neural oxidative damage in Alzheimer's disease. *Biochemical Society Transactions*, 36(6), 1282-1287.

Rogers, J. T., Randall, J. D., Cahill, C. M., Eder, P. S., Huang, X., Gunshin, H., ... & Greig, N. H. (2002). An iron-responsive element type II in the 5'-untranslated region of the Alzheimer's amyloid precursor protein transcript. *Journal of Biological Chemistry*, 277(47), 45518-45528.

Rottkamp, C. A., Raina, A. K., Zhu, X., Gaier, E., Bush, A. I., Atwood, C. S., ... & Smith, M. A. (2001). Redox-active iron mediates amyloid- β toxicity. *Free Radical Biology and Medicine*, 30(4), 447-450.

Ruan, L., Kong, Y., Wang, J. M., & Le, Y. (2010). Chemoattractants and receptors in Alzheimer's disease. *Frontiers in Bioscience (Scholar Edition)*, 2, 504-514.

(S)

Sajadi, C. W. P. B. A., & Vingerhoets, F. J. G. (2006). Dégénérescence, régénérescence: un espoir thérapeutique pour la maladie de Parkinson. *Rev Med Suisse*, 2, 31303

Sa-nguanmoo, P., Tanajak, P., Kerdphoo, S., Satjaritanun, P., Wang, X., Liang, G., ... & Chattipakorn, S. C. (2016). FGF21 improves cognition by restored synaptic plasticity, dendritic spine density, brain mitochondrial function and cell apoptosis in obese-insulin resistant male rats. *Hormones and behavior*, 85, 86-95.

Savarin-Vuailat, C., & Ransohoff, R. M. (2007). Chemokines and chemokine receptors in neurological disease: raise, retain, or reduce?. *Neurotherapeutics*, 4(4), 590-601.

Schliebs, R. (2005). Basal forebrain cholinergic dysfunction in Alzheimer's disease—interrelationship with β -amyloid, inflammation and neurotrophin signaling. *Neurochemical research*, 30(6-7), 895-908.

Schubert, D., & Chevion, M. (1995). The role of iron in beta amyloid toxicity. *Biochemical and*

biophysical research communications, 216(2), 702-707.

Sedlak, T. W., Paul, B. D., Parker, G. M., Hester, L. D., Snowman, A. M., Taniguchi, Y., ... & Sawa, A. (2019). The glutathione cycle shapes synaptic glutamate activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(7), 2701-2706.

Sergeant, N., Delacourte, A., & Buée, L. (2005). Tau protein as a differential biomarker of tauopathies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1739(2-3), 179-197.

Seiler, A., Schneider, M., Förster, H., Roth, S., Wirth, E. K., Culmsee, C., ... & Bornkamm, G. W. (2008). Glutathione peroxidase 4 senses and translates oxidative stress into 12/15-lipoxygenase dependent-and AIF-mediated cell death. *Cell metabolism*, 8(3), 237-248.

Selkoe, D. J. (2001). Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiological reviews*.

Sepehri, S., Sanchez, H. P., & Fassihi, A. (2015). Hantzsch-type dihydropyridines and biginelli-type tetra-hydropyrimidines: a review of their chemotherapeutic activities. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 18(1), 1-52.

Serteyn, D., Grulke, S., Franck, T., Mouithys-Mickalad, A., & Deby-Dupont, G. (2003). La myéloperoxydase des neutrophiles, une enzyme de défense aux capacités oxydantes. *Ann. Méd. Vét.*, 147, 79-93.

Servais, S. (2004). *Altérations mitochondriales et stress oxydant pulmonaire en réponse à l'ozone: effets de l'âge et d'une supplémentation en oméga-3* (Doctoral dissertation).

Sezer, H. (2017). Insulin resistance, obesity and lipotoxicity. In *Obesity and Lipotoxicity* (pp. 277-304). Springer, Cham.

Sharma, P., Jha, A. B., Dubey, R. S., & Pessarakli, M. (2012). Reactive oxygen species, oxidative damage, and antioxidative defense mechanism in plants under stressful conditions. *Journal of botany*, 2012.

Sheehan, J. P., Swerdlow, R. H., Miller, S. W., Davis, R. E., Parks, J. K., Parker, W. D., & Tuttle, J. B. (1997). Calcium homeostasis and reactive oxygen species production in cells transformed by mitochondria from individuals with sporadic Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*, 17(12), 4612-4622.

Simons, M., Keller, P., De Strooper, B., Beyreuther, K., Dotti, C. G., & Simons, K. (1998). Cholesterol depletion inhibits the generation of β -amyloid in hippocampal neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(11), 6460-6464.

- Srikanth, V., Maczurek, A., Phan, T., Steele, M., Westcott, B., Juskiw, D., & Münch, G. (2011).** Advanced glycation endproducts and their receptor RAGE in Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 32(5), 763-777.
- Smith, M. A., Harris, P. L., Sayre, L. M., & Perry, G. (1997).** Iron accumulation in Alzheimer disease is a source of redox-generated free radicals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(18), 9866-9868.
- Smith, M. A., Wehr, K., Harris, P. L., Siedlak, S. L., Connor, J. R., & Perry, G. (1998).** Abnormal localization of iron regulatory protein in Alzheimer's disease. *Brain research*, 788(1-2), 232-236.
- Sohal, R. S., Mockett, R. J., & Orr, W. C. (2002).** Mechanisms of aging: an appraisal of the oxidative stress hypothesis. *Free Radical Biology and Medicine*, 33(5), 575-586.
- Sofroniew, M. V., & Vinters, H. V. (2010).** Astrocytes: biology and pathology. *Acta neuropathologica*, 119(1), 7-35.
- Squier, T. C. (2001).** Oxidative stress and protein aggregation during biological aging. *Experimental gerontology*, 36(9), 1539-1550.
- Su, B., Wang, X., Lee, HG, Tabaton, M., Perry, G., Smith, MA et Zhu, X. (2010).** Le stress oxydatif chronique provoque une augmentation de la phosphorylation du tau dans les cellules de neuroblastome M17. *Lettres de neurosciences*, 468 (3), 267-271.
- Supnet, C., & Bezprozvanny, I. (2010).** Neuronal calcium signaling, mitochondrial dysfunction, and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease*, 20(s2), S487-S498.
- Swerdlow, R. H., Burns, J. M., & Khan, S. M. (2010).** The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 20(s2), S265-S279.
- Swerdlow, R. H., Parks, J. K., Cassarino, D. S., Maguire, D. J., Maguire, R. S., Bennett, J. P., ... & Parker, W. D. (1997).** Cybrids in Alzheimer's disease: a cellular model of the disease?. *Neurology*, 49(4), 918-925.
- Szendroedi, J., Phielix, E., & Roden, M. (2012).** The role of mitochondria in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 8(2), 92-103.

(T)

- Taylor, R. (2012).** Insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetes*, 61(4), 778-779.
- Thannickal, V. J., & Fanburg, B. L. (2000). Reactive oxygen species in cell signaling. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 279(6), L1005-L1028.

Thannickal, V. J., & Fanburg, B. L. (2000). Reactive oxygen species in cell signaling. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 279(6), L1005-L1028.

Tikhonov, D. B., & Zhorov, B. S. (2009). Structural model for dihydropyridine binding to L-type calcium channels. *Journal of Biological Chemistry*, 284(28), 19006-19017.

Tirzit, G. D., & Dubur, G. Y. (1972). 1, 4-dihydropyridines as inhibitors of free-radical reactions. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 8(1), 126-127.

Touchon, J., & Portet, F. (2004). *La maladie d'Alzheimer*. Elsevier Masson.

Town, T., Nikolic, V., & Tan, J. (2005). The microglial "activation" continuum: from innate to adaptive responses. *Journal of neuroinflammation*, 2(1), 24.

Trojanowski, J. Q., & Lee, V. M. Y. (1995). Phosphorylation of paired helical filament tau in Alzheimer's disease neurofibrillary lesions: focusing on phosphatases. *The FASEB journal*, 9(15), 1570-1576.

Tsatsanis, A., Dickens, S., Kwok, J., Wong, B. X., & Duce, J. A. (2019). Post Translational Modulation of β -Amyloid Precursor Protein Trafficking to the Cell Surface Alters Neuronal Iron Homeostasis. *Neurochemical research*, 44(6), 1367–1374.

Tuppo, E. E., & Arias, H. R. (2005). The role of inflammation in Alzheimer's disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 37(2), 289-305.

Tenti, G., Egea, J., Villarroya, M., León, R., Fernández, J. C., Padín, J. F., ... & Menéndez, J. C. (2013). Identification of 4, 6-diaryl-1, 4-dihydropyridines as a new class of neuroprotective agents. *MedChemComm*, 4(3), 590-594.

(V)

Valko, M., Rhodes, C., Moncol, J., Izakovic, M. M., & Mazur, M. (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions*, 160(1), 1-40.

Varnum, M. M., & Ikezu, T. (2012). The classification of microglial activation phenotypes on neurodegeneration and regeneration in Alzheimer's disease brain. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*, 60(4), 251-266.

Varma, R. S. (1999). Solvent-free organic syntheses. using supported reagents and microwave irradiation. *Green chemistry*, 1(1), 43-55.

Velena, A., Zarkovic, N., Gall Troselj, K., Bisenieks, E., Krauze, A., Poikans, J., & Duburs, G. (2016). 1, 4-dihydropyridine derivatives: dihydronicotinamide analogues—model compounds

targeting oxidative stress. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016, 1892412.

Verdile, G., Keane, K. N., Cruzat, V. F., Medic, S., Sabale, M., Rowles, J., ... & Newsholme, P. (2015). Inflammation and oxidative stress: the molecular connectivity between insulin resistance, obesity, and Alzheimer's disease. *Mediators of inflammation*, 2015, 105828.

Vijesh, A. M., Isloor, A. M., Peethambar, S. K., Shivananda, K. N., Arulmoli, T., & Isloor, N. A. (2011). Hantzsch reaction: synthesis and characterization of some new 1, 4-dihydropyridine derivatives as potent antimicrobial and antioxidant agents. *European journal of medicinal chemistry*, 46(11), 5591-5597.

Villaflores, O. B., Chen, Y. J., Chen, C. P., Yeh, J. M., & Wu, T. Y. (2012). Effects of curcumin and demethoxycurcumin on amyloid- β precursor and tau proteins through the internal ribosome entry sites: a potential therapeutic for Alzheimer's disease. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 51(4), 554-564

(W)

Walker, E. S., Martinez, M., Brunkan, A. L., & Goate, A. (2005). Presenilin 2 familial Alzheimer's disease mutations result in partial loss of function and dramatic changes in A β 42/40 ratios. *Journal of neurochemistry*, 92(2), 294-301.

Wallace, D. C. (1992). Mitochondrial genetics: a paradigm for aging and degenerative diseases?. *Science*, 256(5057), 628-632.

Wang, J. Z., & Liu, F. (2008). Microtubule-associated protein tau in development, degeneration and protection of neurons. *Progress in neurobiology*, 85(2), 148-175.

White, J. A., Manelli, A. M., Holmberg, K. H., Van Eldik, L. J., & LaDu, M. J. (2005). Differential effects of oligomeric and fibrillar amyloid- β 1-42 on astrocyte-mediated inflammation. *Neurobiology of disease*, 18(3), 459-465.

Willette, A. A., Johnson, S. C., Birdsill, A. C., Sager, M. A., Christian, B., Baker, L. D., ... & Jonaitis, E. M. (2015). Insulin resistance predicts brain amyloid deposition in late middle-aged adults. *Alzheimer's & dementia*, 11(5), 504-510.

(X)

Xie, Y., Hou, W., Song, X., Yu, Y., Huang, J., Sun, X., ... & Tang, D. (2016). Ferroptosis: process and function. *Cell Death & Differentiation*, 23(3), 369-379.

(Y)

Yamamoto, A., Shin, R. W., Hasegawa, K., Naiki, H., Sato, H., Yoshimasu, F., & Kitamoto, T. (2002). Iron (III) induces aggregation of hyperphosphorylated tau and its reduction to iron (II) reverses

the aggregation: implications in the formation of neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *Journal of neurochemistry*, 82(5), 1137–1147.

Yang, WS et Stockwell, BR (2016). Ferroptose: mort par peroxydation lipidique. *Trends in cell biology*, 26 (3), 165-176.

Yet, L. (2018). *Privileged structures in drug discovery: medicinal chemistry and synthesis*. John Wiley & Sons.

Yin, Q. Q., Pei, J. J., Xu, S., Luo, D. Z., Dong, S. Q., Sun, M. H., ... & Liu, X. P. (2013). Pioglitazone improves cognitive function via increasing insulin sensitivity and strengthening antioxidant defense system in fructose-drinking insulin resistance rats. *PLoS One*, 8(3), e59313.

(Z)

Zhang, Z. G., Li, Y., Ng, C. T., & Song, Y. Q. (2015). Inflammation in Alzheimer's disease and molecular genetics: recent update. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*, 63(5), 333-344.

Zhang, C. (2012). Natural compounds that modulate BACE1-processing of amyloid-beta precursor protein in Alzheimer's disease. *Discovery medicine*, 14(76), 189-197.

Zhang, L., Trushin, S., Christensen, T. A., Bachmeier, B. V., Gateno, B., Schroeder, A., ... & Gylys, K. H. (2016). Altered brain energetics induces mitochondrial fission arrest in Alzheimer's Disease. *Scientific reports*, 6, 18725.

Zhu, X., Smith, M. A., Perry, G., & Aliev, G. (2004). Mitochondrial failures in Alzheimer's disease. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*, 19(6), 345–352.

Résumé

Implication du stress oxydant dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer et rôle potentiel des molécules «1,4-dihydropyridines » comme agents thérapeutiques

Résumé

L'oxygène, molécule indispensable à la vie aérobie, peut être à l'origine d'un stress oxydant (SO), résultant d'une rupture de l'équilibre entre le système pro-oxydant et le système antioxydants. La maladie d'Alzheimer (MA), la cause la plus courante de démence, est un problème de santé mondial croissant avec d'énormes implications pour les individus et la société. La MA est une maladie multifactorielle avec une pathogenèse complexe. Le SO est un facteur crucial dans le déclenchement et la progression de la MA par son intervention dans plusieurs mécanismes de MA : dysfonctionnement mitochondrial, les catalyseurs métalliques, la $A\beta$, l'hyperphosphorylation du Tau et l'insulinorésistance (IR) cérébrale. Ainsi, l'utilisation des antioxydants est une stratégie thérapeutique possible dans le traitement de la MA. Pratiquement, l'utilisation d'antioxydants sélectifs à la face au problème d'être incapable de donner des résultats positifs cliniquement, par contre expérimentalement les résultats sont positifs, d'où la nécessité d'essayer une large gamme de molécules antioxydantes avec d'autres activités combinées MA. Les 1,4-dihydropyridines (1,4-DHP) sont des molécules synthétiques et présentent une variété d'activités pharmacologiques. Ces molécules présentent particulièrement une activité antioxydante importante et un effet antagoniste du calcium. Ce dernier est un effet recherché dans les molécules potentiellement active contre la MA. Ainsi, cette analyse bibliographique vise à analyser les mécanismes par lesquels le SO est impliqué dans la pathogenèse de la MA et à discuter le rôle des 1,4-DHP comme agents thérapeutiques potentiels.

Les mots clés : Oxygène, le Stress oxydant ; les ROS ; Maladie d'Alzheimer ; 1,4-dihydropyridines ; Activité antioxydante.

Abstract

Oxygen, an essential molecule to aerobic life, can be the cause of oxidative stress (OS), resulting from an imbalance between the pro-oxidant system and the antioxidant system. Alzheimer's disease (AD), the most common cause of dementia, is a growing global health problem with enormous implications for individuals and society. AD is a multifactorial disease with a complex pathogenesis. OS is a crucial factor in the initiation and progression of AD through its intervention in several AD mechanisms: mitochondrial dysfunction, metal catalysts, $A\beta$, Tau hyperphosphorylation, and cerebral insulin resistance (IR). Thus, the use of antioxidants is a possible therapeutic strategy in the treatment of AD. Practically, the use of selective antioxidants in the face of the problem of being unable to give clinically positive results, on the other hand experimentally the results are positive, hence the need to try a wide range of antioxidant molecules with other combined AD activities. The 1,4-dihydropyridines (1,4-DHP) are synthetic molecules and exhibit a variety of pharmacological activities. These molecules have particularly important antioxidant activity and an antagonistic effect of calcium. The latter is a sought-after effect in molecules potentially active against AD. Thus, this bibliographic analysis aims to analyse the mechanisms by which the OS is involved in the pathogenesis of AD and to discuss the role of 1,4-DHP as potential therapeutic agents.

Key words: Oxygen; Oxidative stress; Alzheimer's disease; 1,4-dihydropyridines; Antioxidant activity.

المخلص

الأكسجين ، وهو جزيء أساسي للحياة الهوائية ، يمكن أن يكون مصدر الإجهاد التأكسدي (SO) الناتج عن اختلال التوازن بين النظام المؤكسد ونظام مضادات الأكسدة. مرض الزهايمر (MA) ، وهو السبب الأكثر شيوعاً للخرف ، هو مشكلة صحية عالمية متنامية لها آثار هائلة على الأفراد والمجتمع. MA هو مرض متعدد العوامل ذو إمراضية معقدة. SO هو عامل حاسم في ظهور MA وتطوره من خلال تدخله في العديد من آليات MA: اختلال وظائف الميتوكوندريا ، المحفزات المعدنية ، $A\beta$ ، فرط فسفرة Tau ، ومقاومة الأنسولين الدماغية (IR). وبالتالي، فإن استخدام مضادات الأكسدة هو إستراتيجية علاجية محتملة في علاج MA. من الناحية العملية ، فإن استخدام مضادات الأكسدة الانتقائية تواجه مشكلة عدم القدرة على إعطاء نتائج إيجابية سريرية ، ومن ناحية أخرى تكون النتائج إيجابية تجريبياً، ومن هنا تأتي الحاجة إلى تجربة مجموعة واسعة من جزيئات مضادات الأكسدة مع أنشطة أخرى مجتمعة في MA. 1,4-ديهيدروبيبريدين (DHP-1,4) عبارة عن جزيئات مصنعة تعرض مجموعة متنوعة من الأنشطة الدوائية. تظهر هذه الجزيئات على وجه الخصوص نشاطاً مضاداً للأكسدة وتأثيراً مثبطاً لقنوات الكالسيوم. هذا الأخير هو التأثير المطلوب في الجزيئات التي يحتمل أن تكون نشطة ضد MA. وبالتالي، تهدف هذه الدراسة النظرية إلى تحليل الآليات التي يشارك بها SO في التسبب في MA ومناقشة دور 1,4-DHP كعلاج محتمل.

الكلمات المفتاحية: الأكسجين؛ الإجهاد التأكسدي؛ مرض الزهايمر؛ 1,4-ديهيدروبيبريدين؛ نشاط مضاد للأكسدة.