



لجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE



التعليم
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

قسنطينة
كلية الطبيعة الحياة

Département : Biologie Animale.. : بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Toxicologie et Sante*

Intitulé :

Implication de stress oxydatif dans la maladie de Parkinson

Présenté et soutenu par : Mebarki Khadidja

Le : 05/06/2016

Derbal Nousseiba

Serrab Besma

Jury d'évaluation :

Président du jury : Amedah S (Professeur- UFM Constantine).

Rapporteur : Boukandoul R (MA- UFM Constantine).

Examineurs : Benrabbai M (MC- UFM Constantine).

Benchaabene S (MC- UFM Constantine).

*Année universitaire
2015 - 2016*

DÉDICACE

*Je remercie D.I.E.U de m 'avoir donné la force, le courage, la patience,
et un peu de sa grande sagesse pour être ce que je suis aujourd 'hui*

Je dédie ce travail

*À mes très chers parents , sources de tendresse, de nobless et
d'aggectation*

À mes frères et mes sœurs

À toute ma famille

À mon fiancé

À mes amies

« Mebarki Khadidj »

Dédicace

Avec un énorme plaisir, un cœur ouvert et une immense joie, que je dédie ce modeste travail :

À mon cher père « MOULOUD »

Vous êtes l'idole et la meilleure personne dans ma vie, grâce à vous j'arrive à ce que je suis maintenant, vous me motivez dans tout pas dans ma carrière. Je souhaite que vous soyez fier de moi. Dieu vous bénisse insha Allah.

À ma chère mère « FATIHA »

C'est toi la raison d'être sur cette vie, sans toi je ne suis rien, je souhaite que vous soyez fier de moi. Dieu vous bénisse insha Allah.

À mes chère frère et mon mari : AMAR, ACIL et CHOUAIBE.

Et mes chères sœurs : BATOUL et BESMA.

Enfin

À toute personne qui a participé à la réalisation de cette mémoire.

NOUSSEIBA .

Dédicace :

Je dédie ce mémoire à :

Mes parents pour leurs patience et encouragement contenu

A mes frères

A toute ma grande et belle famille

« Serrab Besma »

Remerciement

Avant toute chose, nous tenons à remercier « Allah » le tous puissant, pour nous avoir donné la force et la patience.

Nos remerciements à notre encadreur Mr Boukandoul Ramzy (maître assistant- UFM Constantine) pour l'orientation de notre travail.

Nous souhaiterons également remercier nos professeurs de la faculté des sciences de la nature et de la vie pendant les cinq années de notre parcours.

Nous exprimons nos profonds remerciements aux membres de jury qui vont juger notre recherche :

MADAME AMEDAH.S : (Professeur- UFM Constantine) qui nous a fait l'honneur de présider ce jury

Madame BENCHAAABANE S (MC - UFM Constantine) ainsi que Monsieur Benrabbai M (MC- UFM Constantine) qui ont bien voulu examiner ce travail.

En fin nos remerciement à tous ceux qui ont aidé à l'élaboration de ce mémoire de pré ou de loin.

En fin nos remerciement à tous ceux qui ont aidé à l'élaboration de ce mémoire de pré ou de loin.

Liste des figures

Numéro de La figure	Titre de la figure	page
01	La structure du neurone.	02
02	L'unité motrice.	02
03	Anatomie de la jonction neuromusculaire.	03
04	Structure chimique de la DA.	06
05	Le métabolisme de DA dans un neurone dopaminergique.	08
06	Les principales voies dopaminergiques.	09
07	A gauche un sujet sain, à droite chez un sujet malade (défaut de DA compensé par un apport médicamenteux).	12
08	A : substance noire normale. B : substance noire dépigmentée dans la MP.	17
09	Schéma représentatif de l'agrégation de l'a-syn.	18
10	Formation des RL.	22
11	La chaîne respiratoire mitochondriale.	25
12	Métabolisme oxydatif du neutrophile.	26
13	Les conséquences du stress oxydant.	33
14	Initiation de la peroxydation lipidique.	33
15	Produits terminaux de la peroxydation lipidique.	34
16	Nature de quelques modifications des chaînes latérales d'acides aminés des protéines après attaque radicalaire.	36
17	Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétiques des cellules.	37
18	Les pathologies associées aux ROS.	38

19	Hypothèses étiologiques de la mort neuronale dopaminergique.	40
20	Mécanisme excitotoxique suite à une agression cérébrale.	40
21	L'activation du NOSn .	41
22	Synthèse de DA dans les conditions normales et dans les neurotoxines.	42
23	La chaîne respiratoire mitochondriale.	42
24	Dysfonctionnement mitochondriale et stress oxydatif provoque la mort neuronal.	43
25	Schéma hypothétique du mécanisme d'activation du MPTP.	45
26	Schéma représentatif de l'agrégation des filaments de l'a-syn.	46
27	Effet de l'a-syn sur les vésicules synaptiques.	47
28	Cercle vicieux entre activation microgliale et neurodégénérescence dopaminergique.	49
29	Lien entre le stress oxydatif , la neuroinflammation et la neurodégénérescence.	50

Liste des tableaux

Numéro du tableau	Titre du tableau	page
01	Les récepteurs de DA et leurs localisations.	09
02	La formation des RL.	21
03	Principales sources des R L endogène et exogène.	23

Abréviation

1O₂ : Oxygène Singlet.

AADC : aromatic amino acid decarboxylase .

ADH : Alcohol Dehydrogenase .

ADN mt : ADN mitochondrial.

AG : Acide Gras.

ALDH : Aldehyde Dehydrogenase.

a-syn : Alpha synucleine.

BHE : Barrière Hemato Encéphalique.

CAT : Catalase.

CHO : Hydrates de Carbone.

CL : Corps de Lewy.

Coenzyme Q10 : L'ubiquinol.

COMT : catechol-O methyl transferase .

CRM : Chaîne Respiratoire Mitochondriale.

Cyt C: Cytochrome C

DA : Dopamine.

DA-Q : Dopamine quinone.

DOPAC : carboxylic acid 3,4-dihydroxyphenylacetic acid.

DOPA-Q : Dopaquinone.

ER : Espèces Réactives.

CTE : La Chaîne de Transport des Electrons.

FRAP : Ferric Reducing Ability of Plasma.

GMPC : Guanosine monophosphate cyclique.

Gpx : Glutathions Peroxydases.

GR : Glutathions Réductase.

GSH : Glutathion Réduit.

GSSG : Glutathion oxydé.

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène.

HO· : Radical Hydroxyle.

HVA : Acide Homovalinic.

IMM : Inner Mitochondrial Membran.

IMS : Intermembrane Space.

LRRK2 : Leucine-Rich repeat Kinase2.

MAO : monoamine oxidase .

MDA : Malondialdéhyde.

MP : Maladie de Parkinson.

NAC : Nucleus Accumbens.

NM : Non Moteurs.

NMDA : N-methyl-Daspartate.

NMDAR: N-methyl-Daspartate receptor.

NO· : Monoxyde d'azote.

NOSn : NOS neuronal.

O₂⁻ : Anion Superoxyde.

OHCl : Acide Hypochloreux.

OMM : Membrane Mitochondriale Externe.

ONOO⁻· : Peroxynitrite.

ONOOH : Nitroperoxyde.

ORAC : Oxygen Radical Absorbance Capacity.

OXPPOS : Système de la Phosphorylation Oxidative .

PC : Protéines Carbonylées.

PINK1 : PTEN- Induced Putative Kinase1.

PSC : Peroxyl Radical Scavenging Capacity of Plasma.

RCPG : Récepteurs Couplés aux Protéines G.

RNH₂Cl : Chlororamines.

RNS : Reactive Nitrogen Spesies.

RO \cdot : Radical Alkoxy.

ROO \cdot : Radicaux Peroxy.

ROS : Espèces Réactives de L'oxygène.

SN : Substance Noire.

SNC : Système Nerveux Central.

SOD : Superoxyde Dismutases.

SUP: Système Ubiquitine Protéasom

TAC : Total Antioxydant Capacity .

TAS : Total Antioxydant Status.

TEAC : Trolox Equivalent Antioxydant Capacity.

TH : Tyrosine Hydroxylase.

MPTP : 1-Méthyl-4 phényl-1, 2 ,3,6-tetrahydropyridine.

TRAP : Total Radical Antioxydant Potentiel.

VMAT2 : Monoamine Transporteur Vésiculaire 2.

VTA : Ventral Tegmental Area.

XOR : Xanthine Oxydoréductase.

SOMMAIRES

Remerciment.

Dédicace.

Liste des figures.

Liste des tableaux.

Abréviations.

Introduction.

CHAPITRE I : les cellules nerveuses et la maladie de parkinson.

I-Les cellules nerveuses	01
1-Les cellules gliales.	01
2-Les neurones et la plaque motrice	01
2-1-Les neurones.....	01
2-2-La plaque motrice.....	02
2-2-2- La neurotransmission.....	04
c.1- La dopamine.....	06
c.2- Les récepteurs de dopamine.....	08
c.3- Le circuit de DA.....	09
II- La maladie de parkinson.....	11
1- Historique.....	11
2- Épidémiologie.....	11
3- Définition.....	12
4- Les symptômes.....	13
4.1- Les symptômes moteurs.....	13
4.2- Les symptômes non moteurs.....	13
5- Etiologie	14
5.1- Les facteurs génétiques.....	14
5.1.1- Le gène de l’alpha-Synucléine	14
5.1.2- Le gène de la parkine	15

5.1.3- Le gène PINK1	15
5.1.4- Le gène DJ-1	15
5.1.5- Le gène LRRK2	15
5.2- Les facteurs environnementaux	16
5.2.1- Implication des pesticides	16
5.2.2- Implication des métaux	17
6- Physiopathologie.....	17

CHAPITRE II : Stress oxydatif.

1-Définition.....	19
2-Les espèces réactives de l'oxygène.....	19
3-Différents types des radicaux libres.....	20
4-La formation des radicaux libres.....	21
5-Importance physiologique des ROS : Le paradoxe.....	22
5-1-Destruction de microorganismes	22
5-2-Messagers cellulaires	22
5-3-Régulation du tonus vasculaire	23
6-Principales sources des radicaux libres.....	23
6-1-Les sources endogènes.....	23
6-1-1-Chaine Respiratoire Mitochondriale	24
6-1-2-La xanthine oxydoréductase.....	25
6-1-3-Les phagocytes	25
7-Les antioxydants.....	26
7-1-Les Antioxydants endogènes.....	27
7-1-1-Le glutathion réduit.....	28
7-1-2-L'acide urique.....	29
7-2-Antioxydants exogènes ou nutritionnels.....	29

7-2-1-Vitamine E.....	29
7-2-2-Vitamine A.....	30
7-2-3-Vitamine C.....	30
7-2-4-Autres antioxydants.....	31
8-Les conséquences du stress oxydant	32
8-1-L'oxydation des lipides	33
8-2-Oxydation des protéines	35
8-3-L'oxydation de l'ADN	36
9-Les maladies liées au stress oxydatif	37

CHAPITRE III : Stress oxydatif et la maladie de parkinson.

I-Stress oxydatif et maladie neurodégénérative	39
II-Pathogénèse des neurones dopaminergiques.....	39
1-L'excitotoxicité.....	40
2- L'auto-oxydation de la dopamine.....	41
3-Le dysfonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale.....	42
3-1-Altération de l'ADN mitochondrial.....	44
3-2-Toxicité des facteurs environnementaux.....	45
3-2-1-Mécanisme d'action du MPTP	45
3-2-2-Mécanisme d'action de la roténone	46
3-3-Toxicité des facteurs génétiques	46
3-3-1-a-synucleine.....	46
-Agrégation de l'a-syn	46
-Mécanisme de toxicité	47
3-3-2-Autres facteurs génétiques.....	48
4-Neuroinflammation.....	48

Conclusion.

Résumé.

Introduction

Introduction :

La première description de la maladie de parkinson a été faite en 1817 par James Parkinson (Dimitri., 2010). Elle est la seconde pathologie chronique neuro-dégénérative qui touche le système nerveux central après la maladie d'Alzheimer (Yang, Pauline., 2013), atteignant le plus souvent les individus âgés (D. Crosiers *et al.*, 2011). Elle correspond à la dégénérescence des cellules nerveuses situées dans la substance noire, il s'agit de système dopaminergique de la voie nigro-strié (Célile C., 2012). Ces neurones sont responsables de la production de dopamine, un neurotransmetteur qui intervient dans le contrôle des mouvements volontaires (Dimitri., 2010). La MP se manifeste par quatre principaux symptômes moteurs qui sont le tremblement au repos, la rigidité, troubles posturaux et Bradykinésie (Andersen., 2004) et des symptômes non moteurs comme les troubles neuropsychiatriques (Perry *et al.*, 1991).

Les causes de cette maladie restent actuellement encore mal connues et débattues, mais elle pourrait être une combinaison des facteurs génétiques (a-synuclein, parkin, PINK1, DJ-1, LRRK2) et environnementaux (MPTP, les pesticides et les métaux) (Mouradian., 2002 ; Dick., 2006). La principale caractéristique neuropathologique de la maladie de parkinson est la diminution du taux de dopamine et la présence d'inclusions intracellulaires contenant de l'alpha-synuclein appelées corps de Lewy (Wirths *et al.*, 2003; Dexter *et al.*, 2013).

Le stress oxydant correspond à un déséquilibre entre les systèmes de défense antioxydants et la production de radicaux libres, ces derniers sont produits en permanence par l'organisme, à partir d'oxygène dans la cellule, notamment au niveau de la mitochondrie, dans la chaîne respiratoire. Le rôle des ROS est très complexe car elles peuvent avoir un rôle physiologique ou un effet toxique en fonction de leur concentration. Pour se protéger les effets délétères des ROS, l'organisme dispose d'un ensemble complexe de défenses antioxydants. On distingue deux sources d'antioxydants endogènes comme les superoxydes dismutases (SOD), les glutathions peroxydases (Gpx) et exogènes comme les vitamines.

Lorsque la concentration des ROS augmente, Il entraîne des altérations des composants cellulaires par réactions chimiques avec les lipides, les protéines et les acides nucléiques. Ces altérations résultent beaucoup des maladies comme la maladie de parkinson.

Dans cette étude, on a intéressant de comprendre l'implication du stress oxydant dans cette maladie.

Les neurones et la maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative chronique, cela signifie qu'un ensemble spécifique des neurones subit une disparition prématurée, progressive puis définitive. Il s'agit des neurones dopaminergiques de la substance noire (SN), leurs fonction est de fabriquer et libérer la dopamine (DA), un neurotransmetteur indispensable au contrôle des mouvements du corps (la motricité), en particulier les mouvements volontaires.

I-Les cellules nerveuses :

Le système nerveux est constitué de deux types de cellules qui sont les neurones (qui font partie de la plaque motrice) et les cellules gliales (Sharon *et al.*, 2011).

1-Les cellules gliales :

Les cellules gliales (gliocytes ou nivroglie) (Sharon *et al.*, 2011) , sont jusqu'à dix fois plus nombreuses que les neurones (Michèle *et al.*,2009), compagnes inséparables et indispensables des neurones (Jean *et al.*, 2010), ils s'agit des cellules non excitables qui occupent près de moitié du volume du système nreveux (Dal Purves.,2005), ils fournissent soutien, nutrition et protection aux neurones (Jean *et al.* ,2011 ; Michèle al.,2009 ; Lillian.,2006 ; Christine Brooker .,2000)

Les cellules gliales conservent la capacité de se diviser.

2-Les neurones et la plaque motrice :

2-1-Les neurones :

Les neurones, ou les cellules nerveuses sont les unités structurales et fonctionnelles du système nerveux (Elaine *et al.*, 2014 ; Abraham et al.,2006). Ces cellules hautement spécialisées (Elaine *et al.*, 2014 ; Michèle Cornet *et al.* , 2009) et excitable (Abraham *et al.*, 2006). Les neurones présentent des formes et des tailles variées (Sharon *et al.*, 2011) qui, acheminant les messages sous forme d'influx nerveux entre les différentes parties du corps (Elaine ., 2014). Les neurones peuvent présenter certaines variations structurales, mais ils sont généralement formés d'un corps cellulaire dont émergent un ou plusieurs fins prolongements (les dendrites et les axones) (Elaine *et al.*, 2014).

Les chercheurs ont longuement cru que les neurones ne se divisaient pas et que, par conséquent une fois endommagés, il ne pouvait être remplacé (Elaine et al., 2014) (Sharon *et al.*, 2011).

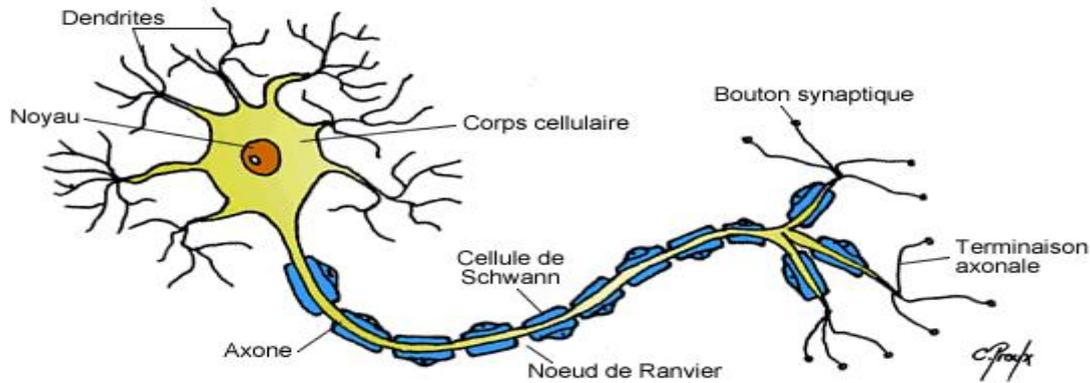


Figure 01 : la structure du neurone (Elaine *et al.*, 2014).

2-2-La plaque motrice :

L'ensemble constitué par un neurone moteur, son axone et les fibres musculaires qu'il innerve constitue une unité motrice (Lauralee Sherwood., 2006).

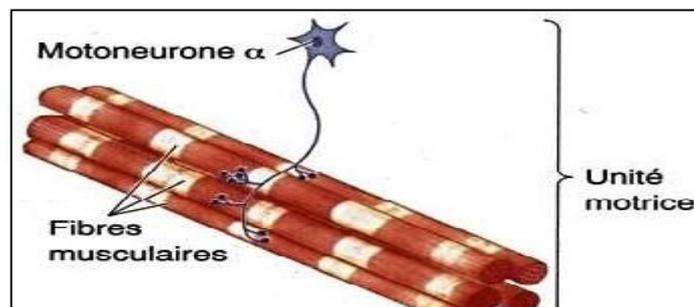


Figure 02: L'unité motrice (Lauralee Sherwood., 2006).

La jonction neuromusculaire ou plaque motrice est une structure de forme ovale dont la surface représente 0,01 à 0,5 % de la longueur de la fibre musculaire. La très grande majorité des fibres musculaires ne présente qu'une plaque motrice.

La jonction neuromusculaire est l'unité fonctionnelle où le nerf commande au muscle de se contracter (Lammens *et al.*, 2007).

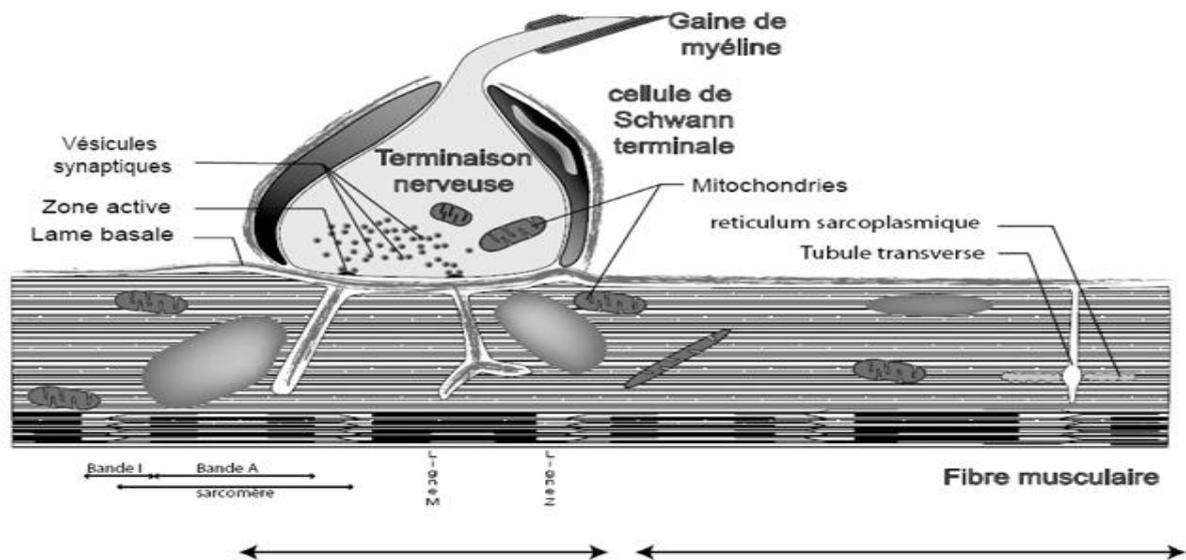


Figure 03 : Anatomie de la jonction neuromusculaire (Lammens *et al.*, 2007).

Ce schéma représente une coupe transversale du muscle passant par la jonction neuromusculaire et un domaine extra jonctionnel.

2-2-1-La synapse :

La synapse est un site essentiel pour le transfert d'information d'un neurone à l'autre et elle est constituée l'unité de base de l'organisation des circuits nerveux. La synapse est une jonction (Santelli ., 2012) où les neurones communiquent avec d'autres cellules (Alain Marchal., 2011), c'est-à-dire qui permet à un neurone passer un signal électrique ou chimique à un autre neurone ou à une cellule (Alain Marchal., 2011 ; Santelli ., 2012). Les messages qui transitent d'un neurone à l'autre sont envoyés par l'intermédiaire d'un message chimique : le neurotransmetteur qui franchit la synapse pour exciter le neurone suivant (Alain Marchal., 2011).

La synapse constituée de trois parties qui sont :

-Partie présynaptique :

La terminaison, au contact d'une fibre musculaire, de l'axone d'un motoneurone (bouton synaptique). Cet axone contient de nombreuses vésicules synaptiques contenant le

neurotransmetteur qui est le médiateur de la transmission neuromusculaire ainsi qu'un nombre élevé des mitochondries.

La membrane cellulaire comporte à ce niveau des zones actives où sont fixées des vésicules synaptiques prêtes à libérer leur contenu (Lammens *et al.*, 2007).

-La fente synaptique :

C'est un espace étroit, d'environ 50 nm, qui sépare la membrane du motoneurone de celle du muscle. La lame basale qui emballe toute la fibre musculaire présente également une régionalisation moléculaire au niveau de la fente synaptique et de ses replis (Lammens *et al.*, 2007).

-Partie postsynaptique :

Le sarcolemme de la fibre musculaire présente à ce niveau de nombreux replis augmentant la surface d'échange (appareil sous-neural). Ces replis s'ouvrent sous les zones actives. Les récepteurs sont concentrés au sommet de ces replis. Les cellules de Schwann assurent le maintien du contact nerf-muscle. La contraction musculaire dépend de la libération de calcium dans la cellule musculaire. L'organisation des tubules transverses tout au long de la fibre musculaire assure un couplage entre la membrane plasmique et le réticulum endoplasmique qui constitue le réservoir calcique (Lammens *et al.*, 2007).

2-2-2-La neurotransmission :

a-L'influx nerveux :

L'influx nerveux (ou potentiel d'action) transmis par les fibres nerveuses est une énergie électrochimique (Morgane *et al.*, 2010) et un phénomène électrique, c'est signal transmis de proche en proche, d'un neurone à l'autre pour l'atteindre finalement un organe terminal ou un élément du système nerveux central (David L *et al.*, 2009) . L'influx nerveux équivant à un déplacement d'ions (atomes qui ont perdu leur neutralité électrique par la perte ou le gain d'un électron) à travers la membrane (Morgane *et al.*, 2010).

b-Les étapes de la transmission synaptique chimique :

La transmission neuromusculaire correspond à une série d'étapes moléculaires qui assurent la transformation d'un potentiel d'action du motoneurone en un potentiel d'action au niveau de la fibre musculaire (Lammens *et al.*, 2007).

a. Une fois celui-ci amorcé, une série de potentiels d'action se déplacent le long de l'axone (Sharon Mantique Lewis *et al.*, 2011).

b. Lorsqu'un influx nerveux gagne la terminaison axonale, les vésicules fusionnent avec la membrane axonale et libèrent le neurotransmetteur dans la fente synaptique (Lammens *et al.*, 2007).

c. Grâce à une interaction chimique mettant en cause des neurotransmetteurs.

d. Cette interaction chimique génère une autre vague de potentiels d'action dans le neurone suivant.

e. Ces événements se répètent jusqu'à ce que l'influx nerveux atteigne sa destination (Sharon *et al.*, 2011)

c-Les neurotransmetteurs :

Les neurotransmetteurs constituent le langage du système nerveux, le code qui permet à chaque neurone communiquer avec les autres afin de traiter et d'envoyer des messages dans le reste de l'organisme (Elaine *et al.*, 2014). Les neurotransmetteurs sont très nombreux (plus de centaine) (Christian Moussard., 2005). Ils sont des substances chimiques libérant par un neurone au niveau d'une synapse qui modifie l'activité d'une cellule cible (Jeans *et al.*, 2011). Ils sont fabriqués et stockés dans les vésicules synaptiques (Lillian *et al.*, 2006). On peut le classer selon leur fonction ou leur structure. par exemple : neurotransmetteurs à petite molécule comme acétylcholine, glutamate et la dopamine (Christian Moussard., 2005).

Le contrôle de la motricité repose sur un équilibre entre ces trois derniers. La MP est caractérisée par un déficit en DA, ce qui crée un excédent relatif en acétylcholine et en glutamate.

c-1-La dopamine :

-Définition :

La dopamine(DA) est un neurotransmetteur appartenant au groupe des monoamines et plus particulièrement à la classe des catécholamines (Ardouin C., 2009) ; c'est le précurseur direct de la noradrénaline (Elaine *et al.*, 2014).

La DA ne traverse pas la Barrière Hemato Encéphalique (BHE), elle est synthétisée de novo dans le cerveau à partir d'un acide aminé précurseur d'origine alimentaire, la tyrosine (Ardouin C., 2009).

La DA est surtout présente dans la substance noire(SN) qui la libère dans les ganglions de la base et intervient pour contrôler les mouvements du corps et d'autre fonction (Elaine *et al.*, 2014).

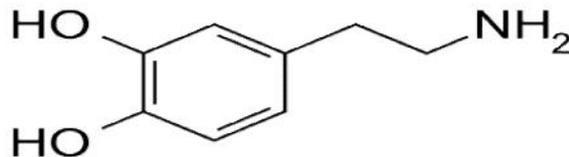


Figure 04 : structure chimique de la DA (Cambier *et al.*, 2004).

-Métabolisme

-Biosynthèse

La DA est synthétisé à partir de la tyrosine hydroxylase (TH) et la décarboxylation des acides aminés aromatiques (Zucca *et al.*, 2014).

Les deux étapes de la biosynthèse de la DA ont lieu surtout dans le cytosol des neurones DAergiques, qui commencent par l'hydroxylation de la L-tyrosine par TH pour donner DOPA.

Ce dernier est décarboxylé en DA par le biais de la décarboxylation des acides aminés aromatiques (AADC, est aussi connue comme DOPA decarboxylase) (Hiroi *et al.*, 1998; Bromek *et al.*,2011).

-Stockage et excrétion

DA est stocké dans les vésicules synaptiques après absorption par la monoamine transporteur vésiculaire 2 (VMAT2) (Zucca *et al.*, 2014).

A l'intérieur de ces vésicules l'oxydo-pron DA est stabilisé par un PH légèrement acide (Johannes *et al.*, 2013), Ceci permet d'éviter le stress oxydatif dans le cytosol (Vergo *et al.*, 2007). Le stress oxydatif est encore minimisé par l'association des enzymes biosynthétiques du DA avec TH et aussi l'AADC avec VMAT2 (Cartier *et al.*, 2010).

DA qui fuit à partir des vésicules est désaminé par la MAO.

Lors de l'excitation neuronale, le DA est libéré dans la fente synaptique pour la transduction du signal (Johannes *et al.*, 2013), ou bien pour l'interaction avec les récepteurs post-synaptiques de DA et aussi les autorécepteurs pré-synaptiques dopaminergiques réglementaires (Werkman *et al.*, 2006; Zhang ., 2012).

-Dégradation

La signalisation du DA arrête par recyclage après le captage par les neurones dopaminergiques pré-synaptiques, ou par la dégradation (par COMT, MAO, AR, ADH and ALDH) après l'importation et l'absorption par les cellules gliales (Eriksen *et al.*, 2010; Johannes *et al.*, 2013).

Les MAO existent sous deux isoformes dans le cerveau :

La MAO-A est localisée sur les mitochondries des cellules gliales, elle est responsable de la dégradation de la DA accumulée dans la fente synaptique.

La MAO-B est localisée sur les mitochondries de la terminaison pré-synaptique et se charge de la dégradation de la DA intracellulaire (Raftapopoulos *et al.*, 1996 ; Heikkinen *et al.*, 2002).

Dans l'ordre variable menant à DOPAC et HVA (acide homovalinic) comme les principaux produits finaux (Johannes *et al.*, 2013).

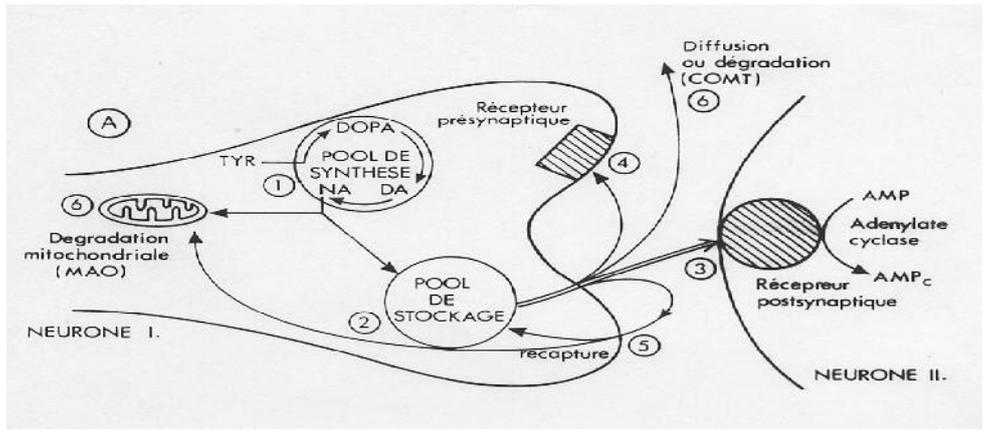


Figure 05 : Le métabolisme de DA dans un neurone dopaminergique (Johannes *et al.*, 2013).

c-2-Les récepteurs de dopamine :

Il existe 02 grands type de récepteurs dopaminergiques : les récepteurs de type D1 (D1 et D5) (D’Aoust *et al.*, 2010) et les récepteurs de type D2 (D2, D3 et D4) (fukunaga *et al.*, 2012). Ce sont tous des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG). Ils sont classés en deux familles suivant la nature de la protéine G à laquelle ils sont couplés (Landry *et al.*, 2009):

les récepteurs D1 et D5 sont couplés positivement à l’adénylate cyclase par une Gs, alors que les récepteurs D2, D3 et D4 sont couplés négativement à l’adénylate cyclase par une protéine Gi (Ferry Barbara *et al.*, 2012).

Les récepteurs D1 sont généralement associés à une augmentation de l’activation des molécules cibles, ayant un effet excitateur sur le neurone, tandis que la stimulation des récepteurs de type D2 entraine une diminution de l’activation des canaux et récepteurs cibles et une diminution de l’excitabilité du neurone cible (Seamans et Yang., 2004).

Tableau 01: Les récepteurs de DA et leurs localisations (Zangoli., 2000).

DA Receptors		Sous-type	Localisation
D1-like	D1	Post synaptique	des artères cérébrales, coronaires, rénales et mésentériques, substance noire.
	D5		
D2-like	D2	Pré et post synaptique	le striatum, le noyau accumbens, les tubercules olfactifs, substantia nigra
	D3		AVT, substantia nigra, l'hypothalamus striatum, amygdale
	D4		Cortex frontal, amygdal, hippocampus, hypothalamus, mesencéphale, ganglion de base.

c-3-Le circuit de DA :

La DA est distribuée à travers l'ensemble de cerveau par trois voies principales illustrées par la figure(06) (Li *et al.*, 2010) : La voie nigro-striée, la voie mésolimbique et la voie mésocorticale (Manard *et al.*, 2014).

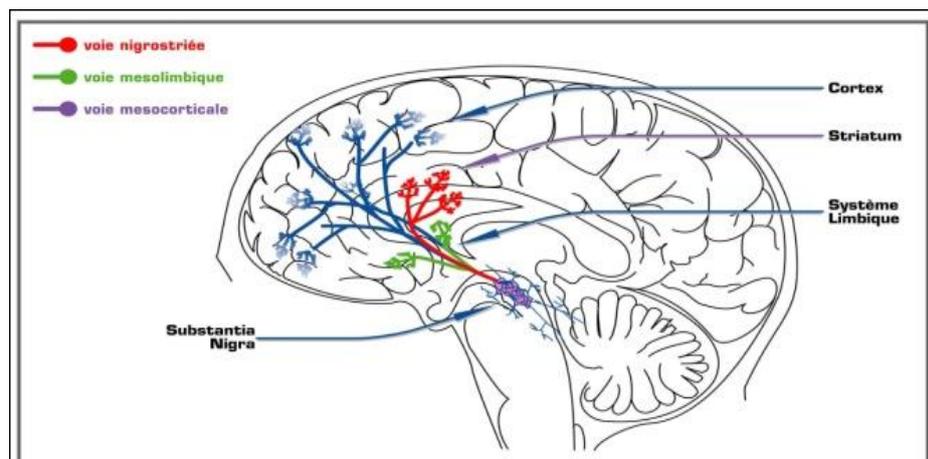


Figure 06: Les principales voies dopaminergiques (Li *et al.*, 2010).

Les neurones DAergique dans la SN, projetant des fibres nerveuses se trouvent dans le striatum. Parce que ces neurones contrôlent les mouvements volontaires (Schapira *et al.*, 2011), C'est la voie nigro-striée.

Elle est elle qui est principalement atteinte lors de la dégénérescence des neurones dopaminergiques dans la MP ayant pour conséquence un manque de DA dans les régions de projection des neurones dopaminergiques de la SN.

-La substance noire :

La SN tire son nom de la présence de neuromélanine, un polymère formé à partir de la DA. La SN est située en avant du tegmentum mésencéphalique et s'étend sur toute la longueur du mésencéphale.

On y distingue deux zones : une zone dorsale, ou pars compacta (André., 1994) à cause de sa densité neuronique élevée (Purves *et al.*, 2004), riche en neurones pigmenté de nature dopaminergique, et une zone plus ventrale, située au contact des pédoncules cérébraux, appelée pars réticulata, moins riche en cellules (André., 1994).

-Le striatum :

C'est un composant des ganglions de base le plus volumineux (ou néostriatum) qui comprend le noyau coudé et la putamen. Ces deux subdivisions du striatum constituent la zone de réception ; leurs neurones sont en effet la cible de la plupart des voies qui aboutissent à cette région en provenance des autres régions cérébrales.

Le nom de striatum (pour corpus striatum, C'est-à-dire corps strié) vient d'ailleurs des faisceaux de fibres qui passent au travers du noyau caudé et du putamen et qui donnent un aspect rayé quand on les examine sur une coupe transversale (Purves *et al.*, 2004).

Le striatum est de loin la plus grande structure cérébrale sous-corticale dans le cerveau des mammifères, avec un volume estimé de 10 cm³ dans le cerveau humain (Schroeder *et al.*, 1975).

II-La maladie de parkinson :

1-Historique :

La MP et ses manifestations sont connues depuis longtemps. Elle était déjà référée au système médical Indien Antique de l'Ayurveda sous le nom de Kampavata, elle était alors traitée par une plante, *la mucuna pruriens* (cf. illustration), aujourd'hui connue comme source de L-Dopa (Katzenschlager *et al.*, 2004).

C'est en 1817 que Sir James Parkinson décrit pour la première fois la maladie portera son nom. En 1865, Trousseau montre qu'il existe des formes de maladie de parkinson sans tremblement et donne une première description de la lenteur dans les mouvements spontanés (akinésie). En 1872, le neurologue français Charcot lui attribue le nom de Maladie de Parkinson et qui explique les phénomènes de rigidité, tremblement, akinésie, forment les 03 principaux symptômes de la maladie.

En 1919, Tretiakoff confirme la localisation cérébrale de la maladie et l'atteinte de la SN. Il s'agit d'une structure située à la base du cerveau et qui regroupe les neurones dopaminergiques, ces lésions de la SN qui est à l'origine de la MP, les vingt dernières années ont permis d'avancer sur la connaissance des structures et des bases biochimiques expliquant les troubles liés à la MP. Les études actuelles se poursuivent à la recherche des nouveaux traitements, notamment les traitements dits neuroprotecteurs qui pourraient ralentir l'évolution de la maladie par leurs action neuroprotectrice (Bonnet *et al.*, 2007).

2-Epidémiologie :

La MP est la deuxième atteinte neurologique chronique la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. Elle touche près de 6,3 millions de personnes dans le monde. Dans la population générale des pays occidentaux, sa prévalence et son incidence annuelle sont estimées, selon les sources, respectivement de 100 à 200 et de 10 à 20 pour 100 000 habitants (Alves *et al.*, 2008).

En France on estime qu'elle touche entre 100 000 et 150 000 personnes et de 8 000 à 10 000 nouveaux cas se déclarent chaque année. Cette analyse est plus intéressante lorsqu'on la rapporte à la tranche d'âge des sujets atteints car la prévalence et l'incidence de la MP sont liées à l'âge. Rarissime avant 45 ans, la MP survient en moyenne entre 58 et 62 ans. Elle atteint 1 % de la population âgée de plus de 60 ans (8 à 10 pour 1000 entre 65 et 69 ans) et augmente jusqu'à 4% dans la population âgée de plus de 80 ans (26 à 35 pour 1000 entre 85 et 89 ans).

Cependant les études épidémiologiques dans cette tranche d'âge ne distinguent pas la MP des syndromes parkinsoniens (Lees .,2009). Par ailleurs, les hommes présentent un risque légèrement supérieur par rapport aux femmes (55 hommes / 45 femmes) (Elbaz et al., 2004). La MP représente donc un vrai problème de santé publique dans les pays développés dont l'âge moyen de la population est en constante augmentation. Il est estimé que le nombre de personnes de plus de 60 ans passera de 11% en 2007 à 22% en 2050 (Long-smith *et al.*, 2009).

3-Définition :

La MP est une maladie neurodégénérative chronique et évolutive (Hwang., 2013) c'est la deuxième maladie la plus répandue après la maladie d'Alzheimer (Cap Retraite., 2011). La prévalence de la maladie augmente avec l'âge alors quelle touche environ 1% de la population âgée de 65 ans et plus (Crosiers *et al.*, 2011).

La maladie de parkinson est sélective, n'intéressant que certaine population des neurones et qui correspond à une perte des neurones dopaminergiques (Dexter *et al.*, 2013) dans la partie compacte de la SN. Les mécanismes moléculaires qui sous-tendent la perte de ces neurones encore demeurent insaisissables (Blesa *et al.*, 2015).

Médicaments et thérapies chirurgicales soulagent les symptômes (Tarazi *et al.*, 2014); toutefois, aucun remède neuroprotecteur ou maladie – modification définitive préventive n'est disponible (Tan *et al.*, 2007).

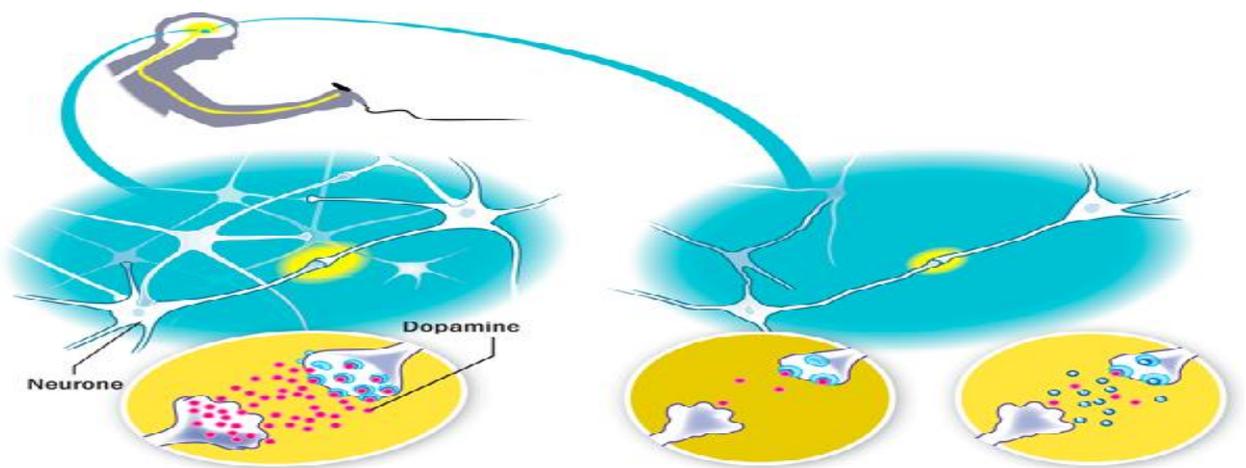


Figure 07 : À gauche un sujet sain, à droite chez un sujet malade (déficit de DA compensé par un apport médicamenteux) (Dexter et al., 2013).

4-Les symptômes:

La MP est un trouble multisystémique, caractérisé cliniquement par des symptômes moteurs et non moteurs (Yadav *et al.*, 2015).

4-1-Les symptômes moteurs :

Les symptômes moteurs de MP comportent quatre cardinaux (Yadav *et al.*, 2015): troubles posturaux, rigidité, bradykinésie et tremblement au repos (Rodriguez-Oroz *et al.*, 2009).

-**Troubles posturaux** : la perte des reflexes posturaux (Stefani *et al.*, 2007).

-**Rigidité (hypertonie)**: caractérisée par une diminution de la flexion normale, extension ou rotation d'un membre (Villarejo *et al.*, 2003).

-**Bradykinésie**: fait référence à la lenteur des mouvements (et la difficulté d'initiation du mouvement : akinésie) avec une perte progressive de l'amplitude ou de vitesse au cours des tentatives des mouvements rapides et alternatifs des segments corporels.

-**Tremblement au repos**: (aussi appelé le tremblement parkinsonien) est un mouvement involontaire oscillatoire rythmique qui survient lorsque la partie affectée du corps est détendue et soutenue par une surface, et donc élimine l'action des forces de gravité (Massano *et al.*, 2012 ; Maass *et al.*, 2013).

4-2-Les symptômes non moteurs:

La MP est responsable non seulement de troubles moteurs mais également de troubles non moteur (psychiques, physiques ...) (Zagnoli., 2006).

- **Les troubles neuropsychiatriques** : La MP n'entraîne pas de détérioration des capacités intellectuelles du malade, cependant, plusieurs symptômes d'ordre cognitif et psychique peuvent se manifester dans le syndrome parkinsonien (Shulman *et al.*, 2001).

comme les troubles de l'humeur, les troubles anxieux, l'apathie et les troubles cognitifs (Zagnoli., 2006 ; Ardouin., 2009).

- **Autres symptômes**, notamment des troubles du système nerveux autonomes (digestifs, urogénitales, cardiaques, respiratoires), sensorielles, peau (Weintraub., 2011; Lima *et al.*, 2012;

Gallegos *et al.*, 2015) et altère progressivement le sommeil (Dos Santos *et al.*, 2014) l'attention, et de mémoire à court terme, ainsi que les fonctions visuo- spatiales et executives (Liu *et al.*, 2012; Conte *et al.*, 2013; Rattschy *et al.*, 2013; Zokaie., 2014)

5-Etiologie :

Les causes de la MP restent actuellement encore mal connues et débattues. La majorité des cas de cette maladies (environ 90%) ont probablement pour origine une susceptibilité génétique associée à des facteurs environnementaux (Mouradian., 2002 ; Dick., 2006). Par ailleurs, contrairement à ces formes dites sporadiques, des formes génétiques de la MP ont été mises en évidence (Biskup *et al.*, 2008).

5-1-Les facteurs génétiques:

La MP est causée, dans environ 10% des cas, par des mutations monogéniques. Cependant, l'identification de ces mutations héréditaires rares, provoquant des formes familiales du MP ont permis autant plus la découverte de nouvelles protéines et les voies qui sont susceptibles d'être pertinents dans la pathogénèse des formes génétiques et sporadiques de la maladie.

Ces gènes sont l'a-synucléine (a-syn), parkin, PTEN-induced putative kinase 1(PINK1), DJ-1 et leucine- rich repeat kinase 2 (LRRK 2) (Tsu-Kung *et al.*, 2009).

5-1-1-Le gène d'a-Synucléine:

C'est en 1997 que la mutation d'une alanine pour la thréonine à la position 53 sur le gène PARK1 a été identifiée (Polymeropoulos *et al.*, 1997). Cette mutation cause la forme héréditaire de la MP et elle se mutations sur le gène de l'a-syn (Goedert., 2001). La mutation du gène a-syn est la première mutation décrite, mais elle reste une cause très rare (Wider *et al.*, 2004).

L'a-syn est une protéine qui se trouve principalement au niveau de la SN et du thalamus, constituant jusqu'à 1% de toutes les protéines dans le cytosol des neurones. Elle se retrouve aussi localisée dans le noyau des neurones, au niveau des terminaisons présynaptiques, suggérant un rôle dans la transmission neuronale (Yu *et al.*, 2007). Elle représente un des constituants majeurs des corps de Lewy (CL) (Wider C *et al.*, 2004).

5-1-2-Le gène de la parkine :

La parkine est une protéine de 465AA formée de plusieurs domaines, tels que le domaine N-terminal qui a une grande homologie avec l'ubiquitine (Schimura *et al.*, 2000). Elle a une activité ubiquitine ligase E3 qui participe à la dégradation de diverses protéines par le système ubiquitine protéasome (SUP) (Wider *et al.*, 2004).

5-1-3-Le gène PINK1 :

Un autre gène qui a été fortement liée au stress oxydatif est PINK1, il contient huit exons et code pour une protéine contenant 581 acides aminés connu sous le nom de PTEN-induced kinase 1 (PINK1) (valente *et al.*, 2004).

PINK1 est une sérine-thréonine kinase mitochondriale (Valente *et al.*, 2004; Yonova-Doing *et al.*, 2012) et semble prévenir une dysfonction de la mitochondrie en cas de stress oxydant (Bonifati *et al.*, 2005). Les mutations du PINK1 sont associées à la perte de sa fonction de kinase (Clark *et al.*, 2006).

5-1-4-Le gène DJ-1 :

DJ-1 est un autre gène connu pour être en cause de MP familiale (Puschmann., 2013). Il code pour une protéine de 189 acides aminés (Horowitz *et al.*, 2010). DJ-1 est associé à la MP, car il serait impliqué dans la réponse au stress oxydant et la maintenance de l'équilibre mitochondrial. Il y a plus de 11 mutations autosomales –récessives associées à ce gène. Cette protéine possède divers rôles, mais tout particulièrement celui de protéine antioxydant en réponse au stress oxydant (Abou- Sleiman *et al.*, 2003).

La protéine DJ-1 est trouvée endommagée par oxydation et est augmentée de manière significative dans le cerveau des patients parkinsoniens sporadiques (Lesage *et al.*, 2012).

5-1-5-Le gène LRRK2 :

Il est important de noter le rôle de LRRK2, ou repeat kinase 2 riche en leucine, un gène qui est la cause la plus fréquente de MP de transmission autosomique dominante, et d'apparition tardive (Zimprich *et al.*, 2004 ; Funayama *et al.*, 2002).

LRRK2 se retrouve principalement dans le cytoplasme, mais peut être également associé à la membrane externe mitochondriale. Les mutations pathogènes entraînent une activité accrue de la kinase (West *et al.*, 2005) qui se traduit par un dysfonctionnement mitochondrial (Mortiboys *et al.*, 2010) et une dégénérescence neuronale (Smith *et al.*, 2005).

5-2-Les facteurs environnementaux :

L'étude de l'implication de facteurs environnementaux s'est largement approfondie après que de jeunes toxicomanes californiens aient développé des troubles moteurs de type parkinsonien (akinésie et rigidité) à la suite d'injections d'héroïne de synthèse contaminée par du 1-méthyl-4phényl-1, 2, 3,6-tétrahydropyridine (MPTP). Ces patients ont développé une forme stable mais irrévversible de la maladie de parkinson (Langston *et al.*, 1999). L'analyse cérébrale post-mortem a montré une perte neuronale dans substance noire pars compacta, sans CL (Langston *et al.*, 1983).

Il existe actuellement des modèles animaux de la MP à certains facteurs de risque comme vivre en milieu rural, exercer une activité agricole, s'exposer à des produits chimiques agricoles, et boire de l'eau de puits (Di Monte *et al.*, 2002 ; Greenamyre *et al.*, 2003). Cependant, ces études épidémiologiques ne peuvent mettre en évidence une neurotoxicité préférentielle sur les neurones dopaminergiques de la SN. En effet, différents critères sont nécessaires pour imputer une molécule comme agent causale dans les maladies neurodégénératives. Une corrélation épidémiologique entre un groupe de population et un environnement ou une molécule, mais aussi une détermination de son potentiel toxique in vitro, puis in vivo (Shaw *et al.*, 2008). Actuellement différentes molécules sont suspectées de participer au développement pathogénique de la MP. Une étude chez le primate non-humain concernant la 3,4 méthylène dioxyméthamphétamine, plus connue sous le nom d'ecstasy, a montré une neurotoxicité dopaminergique en plus d'une neurotoxicité sérotoninergique. Même si cette toxicité entraîne des troubles moteurs, d'autres études sont nécessaires avant de pouvoir affirmer le rôle de l'ecstasy dans le développement d'une MP (Ricaurte *et al.*, 2002).

5-2-1-Implication des pesticides :

La plupart des molécules incriminées sont des pesticides. Ils regroupent les insecticides, les rongicides, les herbicides et les fongicides (Dick., 2006). Les pesticides peuvent être retrouvés dans l'air et à des centaines de mètres des zones d'utilisation, exposant non seulement fortement et principalement les agriculteurs, mais aussi une grande partie de la population de nombreux cas de MP chez des individus exposés à des pesticides ont été relevés (Costello *et al.*, 2009).

5-2-2-Implication des métaux :

Certains métaux sont aussi suspectés d'être à l'origine du processus pathologique de la MP. Le manganèse est responsable d'un syndrome Parkinsonien mais qui est résistant au traitement par la lévopa ce qui suggère des différences de physiopathologie.

Il semblerait, dans ce cas, que la première structure atteinte soit le *globus pallidus* plutôt que la voie nigro-striée. Par ailleurs, le fer et d'autres métaux de transition ont retenu l'attention. Le fer est largement distribué dans l'ensemble du cerveau mais son taux est particulièrement plus élevé dans les ganglions de la base. Dans des cerveaux de patients parkinsoniens on retrouve une augmentation du taux de fer dans la SN et une diminution du taux de ferritine (Di Monte *et al.*, 2002).

6-La physiopathologie:

La principale caractéristique neuropathologique de la MP est la dégénérescence des neurones dopaminergiques du SN entraînant une diminution du taux de DA dans le striatum (Olanow *et al.*, 2009).

Les neurones dopaminergiques sont riches en neuromélanine, ce qui leur confère une pigmentation noire visible sur coupe. La perte de ces neurones induit une dépigmentation de cette zone (Duke *et al.*, 2007).

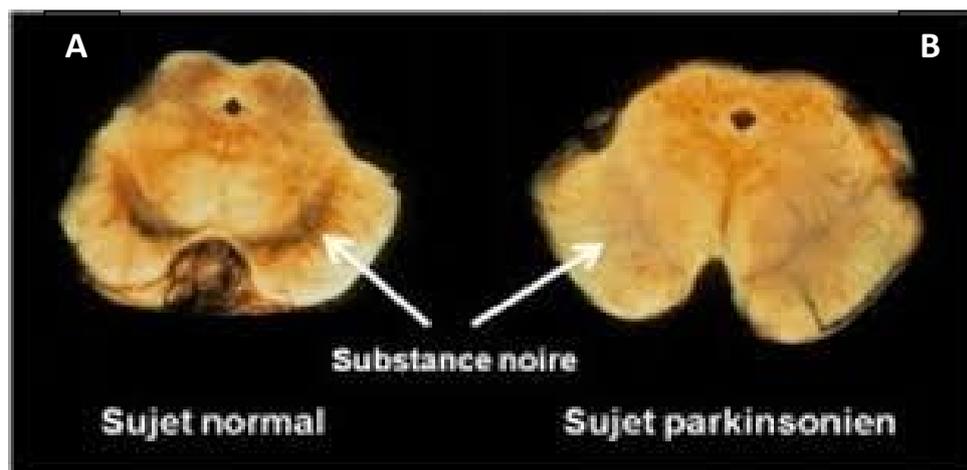


Figure 08 : A : substance noire normale. B : Substance noire dépigmentée dans la MP (Kuma *et al.*, 2004).

Au niveau cellulaire, le cerveau de MP se caractérise par la présence des inclusions cytoplasmiques et séniles fibrillaire α -syn (appelés CL et Lewy neurites, respectivement) dans les neurones dopaminergiques survivant et les autres zones touchées du SNC (Racchia, A. et al., 2008).

Ces CL ont été mis en évidence dans les neurones dopaminergiques de la SN par le neurologue Lewy en 1912, sur des cerveaux de patients décédés avec la MP. Au niveau de la SN ces CL se retrouvent de façon abondante (Schapira., 2011). Ils contiennent des dépôts de protéines anormales d' α -syn, d'ubiquitine E3 et d'autres impliquées dans le processus de détoxification cellulaire (Braak *et al.*, 2003).

Les protéines mal repliées α -syn sont transformés en oligomères pathologiques et d'ordre supérieur agrégats qui forment des fibrilles et déposent dans le CL et Lewy neurites dans les neurones touchés du MP.

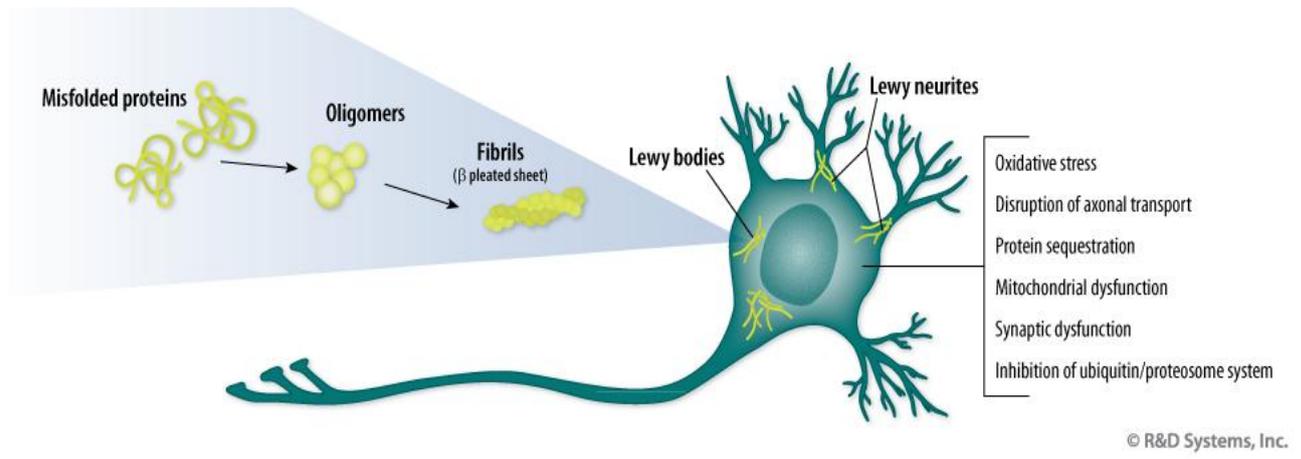


Figure 09: Schéma représentatif de l'aggrégation de l' α -syn (Lee *et al.*, 2006).

La complexité des maladies neurodégénératives est liée aux caractéristiques structurales du système nerveux central (SNC). Les dommages oxydatifs sont très fréquents, causés par la consommation d'oxygène couplée avec un système inefficace de défense anti oxydant (Polidori *et al.*, 2007).

stress oxydatif

1-Définition du stress oxydatif :

Au sein de l'organisme, il existe un équilibre entre d'une part les espèces réactives (ER) qui sont présentes à l'état basal en faible concentration et d'autre part le système antioxydant qui contient notamment des enzymes, des vitamines, des oligoéléments, le glutathion. Ce système est un moyen de défense en cas de production excessive d'ER (Delattre *et al.*, 2007).

La perte de l'équilibre d'oxydo-réduction provoque un état de stress oxydatif ; cet état se caractérise par une augmentation des pro-oxydants et une diminution de la capacité du système antioxydant à résister aux effets des espèces réactives de l'oxygène (ROS) et d'azote (RNS) (Rivas-Arancibia *et al.*, 2010; Halliwell., 2012).

Le stress oxydant appelé aussi stress oxydatif se définit donc comme un déséquilibre entre la production d'ER et les systèmes de défense. (Delattre *et al.*, 2007).

2-Les espèces réactives de l'oxygène:

Un radical libre (RL) est une espèce chimique possédant un électron célibataire qui lui confère une réactivité vis-à-vis d'autre molécules. Celle-ci est variable selon la nature du radical). L'électron célibataire est conventionnellement représenté par un (·) (Milane., 2004).

Les ROS sont des dérivés de l'oxygène où certains électrons se trouvent dans un état énergétique excité et très réactionnel. Elles représentent la plus importante classe d'espèces réactive générées dans les organismes vivants et la cause majeure du stress oxydatif des ces derniers (Valko *et al.*, 2007).

Les RL ont tendance à revenir immédiatement à un état stable en donnant un électron ou en prenant une à une autre molécule : ils peuvent donc être réducteurs ou oxydants (un temps de demi -vie extrêmement court : de nano (10⁻⁹)- à la milliseconde) (Koechlin-Ramonatxo., 2006).

Il ne faut pas penser que tous les radicaux de l'oxygène sont extrêmement réactifs, cette réactivité étant très variable selon la nature du radical. Ainsi parmi les radicaux formés chez les êtres vivants, l'anion radicalaire superoxyde (·O₂) comme le monoxyde d'azote (NO·) ne sont pas très réactifs, mais constituent des précurseurs d'autres espèces plus réactives. La faible réactivité de ces deux radicaux permet d'ailleurs leur utilisation par l'organisme comme médiateurs régulant des fonctions biologiques telles la vasodilatation capillaire, la prolifération ou le message de neurones. En revanche, des radicaux comme les radicaux peroxydes (ROO·) ou

surtout le radical hydroxyle (HO^\cdot) sont extrêmement réactifs, et ce avec la plupart des molécules des tissus vivants. Ces RL de l'oxygène ou de l'azote, même réactifs, ne sont pas uniquement toxiques ; au contraire, ils sont produits par divers mécanismes physiologiques afin de détruire des bactéries au sein des cellules phagocytaires (macrophages, polynucléaires) ou pour réguler des fonctions cellulaires létales telle la mort cellulaire programmée ou apoptose (Dalton *et al.*, 2002).

3-Différents types des RL :

Un RL est une espèce caractérisée par une instabilité et /où un pouvoir oxydant fort, il se différencie par la présence d'un électron non apparié sur la couche électronique la plus externe.

Parmi toutes les ROS, on distingue un ensemble restreint de ces composés qui jouent un rôle particulier en physiologie et que nous appelons les radicaux primaires à savoir :

$\text{L}'\text{O}_2^\cdot$, OH^\cdot , NO^\cdot , ROO^\cdot et le radical alkoxy (RO^\cdot).

Les autres RL, dits radicaux secondaires telles que l'oxygène singulet 1O_2 , le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et le nitroperoxyde (ONOOH), se forment par réaction de ces radicaux primaires sur les composés biochimiques de la cellule (Favier, 2003).

Pouvoir oxydant : $\text{OH}^\cdot > \text{RO}^\cdot > \text{HOO}^\cdot > \text{ROO}^\cdot$ (Crompton., 1999; Haton., 2005).

Tableaux 02 : la formation des RL (Crompton., 1999; Haton., 2005).

Espèces réactives	Réaction de formation	Propriétés
L'Anion Superoxyde ($O_2^{\cdot-}$)	Formé par la réduction mono électrique de l'oxygène: addition d'un seul électron $O_2 + 1 e^- \longrightarrow O_2^{\cdot-}$	C'est le radical le moins réactif mais le précurseur des autres ERO [Koechlin-Ramonatxo. C, 2006].
Le Peroxyde d'Hydrogène (H_2O_2)	Produit à partir de l'anion superoxyde, réaction catalysé par la <i>superoxyde dismutase</i> . [Raccach. D. 2004]. $O_2^{\cdot-} + O_2^{\cdot-} \xrightarrow{SOD, 2 H^+} H_2O_2 + O_2$	La majeure partie de la toxicité de l'eau oxygénée provient de sa capacité à générer le radical hydroxyle (OH^\bullet) [Gardès-Albert. M et al, 2003].
Le Radical Hydroxyle (OH^\bullet)	formé par la réaction de <i>Fenton</i> à partir d' H_2O_2 en présence de métaux de transition: l'ion ferreux réagit avec le peroxyde d'hydrogène [Goudable. J et al. 1997]. $H_2O_2 + Fe^{2+} \longrightarrow OH^\bullet + Fe^{3+} + OH^-$	Le radical hydroxyle (OH^\bullet) est le radical le plus avide d'électron et le plus dangereux pour l'organisme [Gardès-Albert M, 2003].
Le Monoxyde d'Azote (NO)	Le NO est formé à partir de l'un des deux atomes d'azote terminal du groupement guanidine de la L-arginine, d'une part, et de l'oxygène moléculaire (O_2) d'autre part en présence de cofacteur: NADH, H^+ , réaction catalysé par les NO synthase (Nos) [Sabry. S et al, 1996].	Le NO est un radical libre qui est surtout réputé pour ses propriétés physiologiques (agit sur le tonus vasculaire) [Barouki. R, 2006].
Le Peroxynitrite ($ONOO^-$)	En l'absence d'une quantité suffisante de cofacteurs ou de substrat (arginine), les NOS produisent de l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) plutôt que du NO^\bullet . L' $O_2^{\cdot-}$ produit lie le NO^\bullet pour former du <i>Peroxynitrite</i> [Massion. P et al, 2002]	Très réactif et sans doute responsable d'un stress oxydant. Il engendre des oxydations irréversibles et des nitrations diverses (surtout des résidus tyrosines) [Massion. P et al, 2002]

4-La formation des RL :

Les ROS sont essentiellement formés au niveau mitochondrial, lors de la transformation de l'oxygène en eau, produisant $O_2^{\cdot-}$. Ce radical superoxyde peut également être produit au niveau microsomial et plasmatique par les NADPH oxydases (Huet *et al.*, 2008).

En milieu protoné, $O_2^{\cdot-}$ subit généralement une réaction spontanée (ou accélérée par la SOD) de dismutation, aboutissant à la formation H_2O_2 .

En présence de métaux de transition sous forme réduite, le H_2O_2 se dégrade en OH^\bullet , un radical libre très réactif (réaction de fenton) qui peut être formé par la scission homolytique de la liaison -O-O- de l' H_2O_2 (Bergendi *et al.*, 1999).

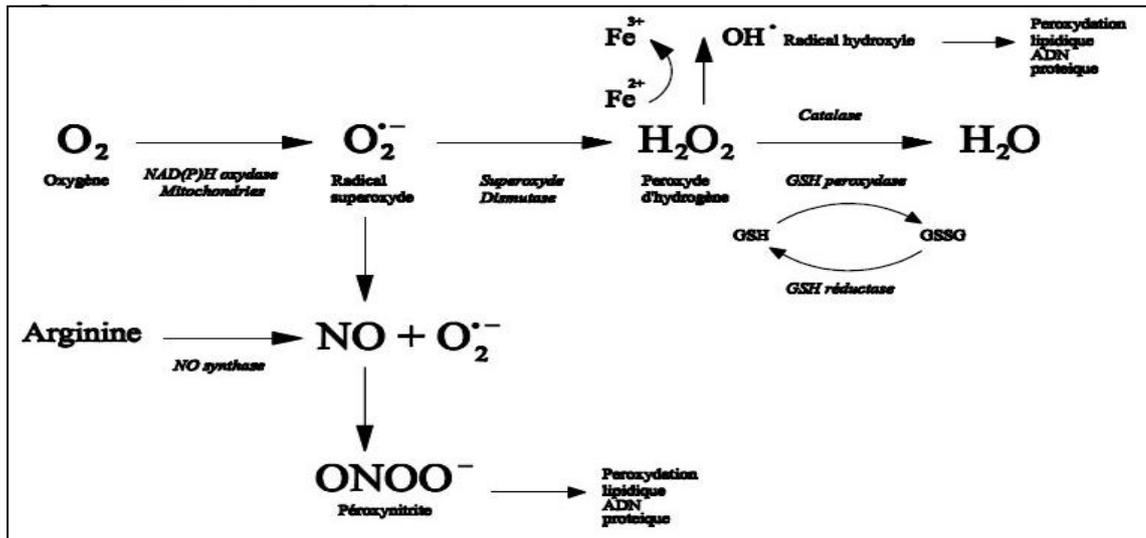


Figure 10: Formation des RL (Turrens., 1997 ; Afonso *et al.*, 2007).

5-Importance physiologique des ROS : Le paradoxe

Le paradoxe des RL c'est qu'ils constituent des espèces extrêmement dangereuses, susceptibles d'engendrer un nombre considérable de maladies, tout en étant des espèces indispensables à la vie (Favier., 2003).

Ils remplissent en effet de très nombreuses fonctions :

5-1-Destruction de microorganismes :

Comme nous l'avons vu précédemment, les cellules immunitaires sont sources d'ROS, elles sont produites en réponse à différents stimuli, en particulier des pathogène et jouent un rôle majeur dans la destruction des agents microbiens (Elbim., 2003).

5-2-Messagers cellulaires :

Si la production des ROS est relativement modérés, ils peuvent jouées un rôle de messenger intra et/ou extracellulaire (Favier., 2003).

Ils sont ainsi impliqués dans les phénomènes d'apoptose (mort cellulaire programmée), dans la prolifération des cellules musculaires lisses (cellules vasculaires), dans l'adhésion des monocytes aux cellules endothéliales, ou bien encore dans l'agrégation plaquettaire (Gardès *et al.*, 2003) , et permettent aussi l'expression de gènes de défense (Favier., 2003).

5-3-Régulation du tonus vasculaire :

Le NO, par stimulation de la guanylate cyclase soluble, permet la formation et l'augmentation de la concentration du GMPc dans le muscle lisse. Le GMPc active une série de protéines kinases, déclenchant ainsi une cascade de réaction qui aboutissent à une vasodilatation artérielle et veineuse (Sabry *et al.*, 1996).

6-Principales sources des RL:

Tableau 03 : Principales sources des RL endogène et exogène (Durackova., 2008).

<i>Sources endogènes</i>	<i>Sources exogènes</i>
-NADPH oxydase.	-Toxiques environnementaux.
-Chaîne respiratoire mitochondriale.	-Radiations ionisantes.
_Péroxyosomes.	-Radiations UV.
Cytochrome P450.	-Champs électriques.
Xanthine oxydase.	-Xénobiotiques prooxydants.
Cyclo-oxygénases.	-Cytokines pro inflammatoires.
-Lipo-oxygénases.	-Tabagisme.
-Phagocytes.	-Chémothérapie.
-Réactions des ions de transition.	-Ozone.
-Inflammation.	
-Etat d'ischémie-reperfusion.	
-Atherogénèse .	
Hémodialyses.	
-Exercices intensifs.	

6-1-Les sources endogène :

La production des ROS dans les cellules humaines est essentiellement d'origine enzymatique (Beaudeau., 2006) et résulte de plusieurs mécanismes :

6-1-1-Chaine Respiratoire Mitochondriale :

Les mitochondries sont des organites impliqués dans la production d'énergie et la production endogène des ROS. Ils sont responsables de plus de 90% de la production des ROS dans les cellules (Sarah Ciccone *et al.*, 2013).

Structuralement, les mitochondries contiennent quatre compartiments: la membrane mitochondriale externe (OMM), la membrane interne (IMM), l'espace intermembranaire (IMS) et la région matrice (Celine Perier *et al.*, 2012).

La chaîne respiratoire est localisée à l'IMM, tandis que l'ADN mitochondrial (ADNmt) se trouve dans la matrice. Elle est également connue sous le nom la chaîne de transport des électrons (ETC) ou le système de la phosphorylation oxydative (OXPHOS), elle est composée d'environ 100 protéines dont 13 sont codées par l'ADNmt. Les autres composants sont codés par l'ADN nucléaire et importés dans la mitochondrie.

La Chaîne Respiratoire Mitochondriale (CRM) est composée de 5 complexes, chacun contribuant au transport d'électrons (e^-) qui permet de générer le gradient de protons (H^+) permettant la synthèse de l'ATP par le 5^{ème} complexe. Les complexes I et II (CI et CII) utilisent respectivement le NADH et le FADH₂ pour récupérer le nombre d' e^- nécessaire pour générer le premier gradient de H^+ . Ils utilisent tous deux le co-facteur Q pour le transport des e^- vers le complexe III (CIII), ce qui permet un nouveau gradient de H^+ vers l'espace intermembranaire. Le e^- est par l'intermédiaire du cytochrome c (cyt c) transféré jusqu'au complexe IV (CIV) qui transforme l' O_2 en H_2O et forme ainsi le dernier transfert de H^+ . Les H^+ accumulés dans l'espace intermembranaire sont ensuite pris en charge par l'ATP-synthase. Les H^+ utilisent ce pore pour réintégrer la matrice et permettent ainsi la transformation d'ADP en ATP (Keane *et al.*, 2011).

En effet une proportion significative de l'oxygène (2 à 3 %) échappe à la réduction complète en H_2O et subit une réduction monoélectronique au niveau des complexes I et III de la chaîne respiratoire pour donner naissance à $O_2^{\cdot-}$, qui est le précurseur des ROS (Gardès -Albert *et al.*, 2003).

Dans les cellules non phagocytaires 80 % de l' $O_2^{\cdot-}$ proviennent du fonctionnement de la CRM (Carrière *et al.*, 2006).

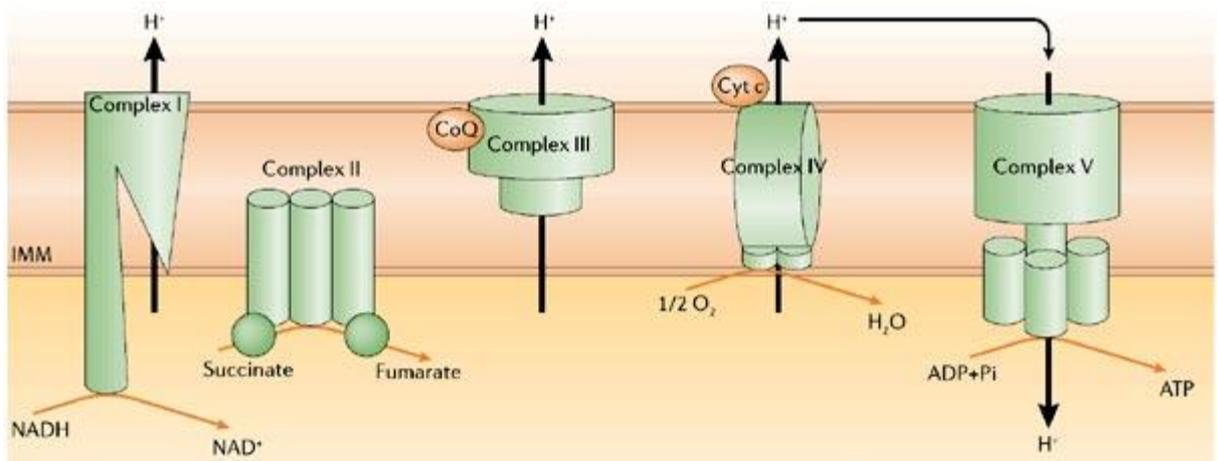
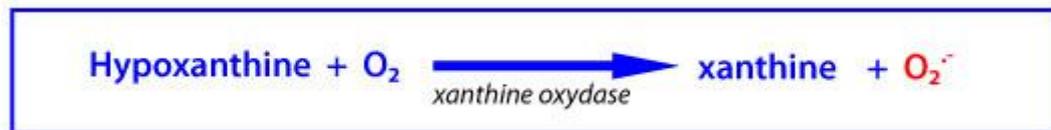


Figure 11 : La chaîne respiratoire mitochondriale (Gardès *et al.*, 2003).

6-1-2-La xanthine oxydoréductase

La XOR est également une source importante des radicaux libres ($O_2^{\cdot-}$), elle produit l' $O_2^{\cdot-}$ et de H_2O_2 , ces deux espèces oxygénées peuvent être par la suite des précurseurs des autres espèces réactives quelque soit de l'oxygène (ROS) ou de nitrogène (RNS) qui sont impliquées dans les grands dommages cellulaires et tissulaires (Pacher *et al.*, 2006), selon la réaction (Favier., 2003):



6-1-3-Les phagocytes :

La phagocytose des bactéries et des parasites par les macrophages ou les polynucléaires s'accompagne d'une production d'ROS connue sous le nom d'explosion respiratoire (Favier., 2003). Au sein du phagosome, l'activation de la NADPH oxydase va donner lieu à la production de l' $O_2^{\cdot-}$ qui sera dismuter en H_2O_2 grâce l'action des SOD, le H_2O_2 en présence de l'ion ferreux va former l' OH^{\cdot} - puissant agent oxydant. De plus les phagocytes possèdent des granulations qui vont libérer la Myeloperoxydase (Pasquier., 1995). En présence des halogènes tels que Cl^- , la myéloperoxydase (MPO) qui est le composé majoritaire des granules azurophiles des neutrophiles catalyse la conversion de H_2O_2 en acides fortement toxiques tels que l'acide hypochloreux HOCl qui pourra ensuite réagir avec les amines ou H_2O_2 pour former respectivement les chloramines (RNH_2Cl) ou $1O_2$ (Favier., 2003).

La NO synthase inductible se trouve dans les macrophages en concentration faible dans des conditions normales. Par contre, lors d'une agression de l'organisme par un agent pathogène, son expression peut être considérablement augmentée. Le NO produit sert alors à la fois de médiateur pour la réponse immunitaire mais également joue un rôle majeur comme molécule antibactérienne (Favier., 2003).

Le NO réagit aussi avec l' O_2^- ou de l'oxygène pour former de l' $ONOO^-$. Les RNS sont hautement réactives vis-à-vis des macromolécules biologiques et sont considérées comme responsables de la mort cellulaire médiée par le NO (Catarina Pimentel *et al.*, 2012).

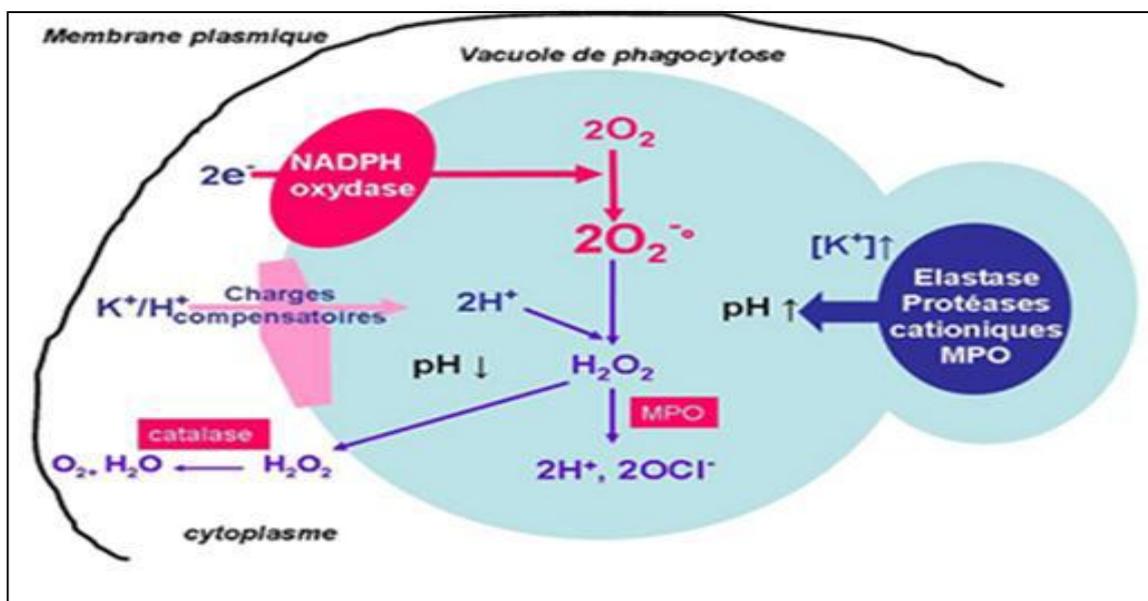


Figure 12: Métabolisme oxydatif du neutrophile (Reeves., 2002).

7-Les antioxydants:

Les antioxydants sont des agents qui réagissent facilement avec les substances oxydantes pour les inactiver et les éliminer, ou diminuer leur production. Ils sont fonction des apports alimentaires (vitamines, sels minéraux, flavonoïdes,...) qui fournissent des antioxydants exogènes et de la production par l'organisme d'antioxydants endogène (enzymes, protéines, bilirubine, acide urique,...). La plupart des antioxydants peuvent être divisés en 2 groupes, hydrophobes ou hydrophiles. Les hydrophobes constitués par les vitamines A, E, les flavonoïdes, l'ubiquinol (Coenzyme Q10), la bilirubine, la mélatonine, qui agissent essentiellement sur la protection des milieux lipidiques. Les hydrophiles comme les glutathions, l'acide urique, la

vitamine C, les thiols, les protéoglycans, l'acide hyaluronique qui protègent contre l'oxydation des lipides, des protéines, des sucres, et de l'ADN dans les milieux liquides comme le sang, les liquides interstitiels et le cytosol (Halliwell.,1991 ; Wolinsky.,1998 ; Koolman *et al.*, 1999 ; Benitez *et al.*, 2002 ; Vergani *et al.*, 2004 ; Sayre *et al.*, 2008 ; Kirschvink *et al.*,2008 ; Browne *et al.*, 2008).

7-1- Les Antioxydants endogènes:

Des enzymes comme les SOD, les CAT, Gpx, supportés par l'action des enzymes glutathions réductases (GR) et glucose-6-phosphate déshydrogénases, font partie du système de défense contre les ROS.

- La SOD décompose 2 molécules de superoxyde en O_2 et H_2O_2 moins toxiques. Le H_2O_2 sera à son tour transformé en O_2 et H_2O par la catalase; ou en H_2O par la GPx, qui désintoxique le H_2O_2 , avec l'aide du glutathion réduit (GSH). Le glutathion réduit, sert de substrat à la Gpx pour former du glutathion oxydé (GSSG) et un oxydant désactivé par réduction.

Avec l'aide d'une glutathion réductase et de $NADPH + H^+$, le GSH sera régénéré à partir du GSSG. En plus d'éliminer directement les ROS, les enzymes antioxydants participent à la régulation du stress oxydant (Sayre *et al.*, 2008). L'activité des enzymes antioxydants dépend de cofacteurs minéraux, qui sont le zinc (Zn), le cuivre (Cu), le manganèse (Mn), le sélénium (Se) et le fer (Fe), et sont qualifiés d'antioxydants non enzymatiques indirects (Koolman *et al.*, 1999 ; Clarkson *et al.*, 2000 ; Wolinsky., 1998 ; Elosua *et al.*, 2003 ; Morris *et al.*, 2003 ; Vergani *et al.*, 2004 ; Lyn Patrick .,2006 ; Finaud *et al.*, 2006b ; Bleys *et al.*, 2006 ; Kirschvink *et al.*, 2008 ; Sayre *et al.*, 2008). Bien qu'elle soit à l'origine de la production de H_2O_2 , le SOD a un effet antioxydant; en son absence, les $1O_2$ et les $ONOO^-$ augmentent, pendant que les réducteurs cellulaires (vitamine C, les GSH et le NADPH) diminuent (Sayre *et al.*, 2008). Le Cu et le Zn font partie des SOD cytosoliques et le Mn fait partie des SOD mitochondriales. Il existe aussi des SOD extracellulaires (Wolinsky., 1998 ; Finaud *et al.*, 2006b ; Sayre *et al.*, 2008). Le ratio plasmatique de Cu/Zn est important pour l'activité de la SOD et la diminution des cofacteurs enzymatiques entraînent une baisse de l'activité des SOD (Finaud *et al.*, 2006b ; De Moffarts *et al.*, 2007).

La SOD en plus de la dismutation du $O_2^{\cdot-}$, est également efficace contre les $ONOO^{\cdot-}$ et agira plutôt à niveau intracellulaire (Finaud *et al.*, 2006b).

- La Gpx est une enzyme antioxydante du plasma, des fluides extracellulaires et du cytosol, dépendante du sélénium et dont l'action permet d'éliminer le H_2O_2 produit, de mode à éviter sa participation comme pro-oxydant. Elle convertit aussi les hydroperoxydes lipidiques en des

alcools non toxiques et de ce fait participe à l'interruption de la chaîne de peroxydation lipidique. La consommation du Se est souvent insuffisante dans les pays développés, ce qui induit une diminution de l'activité des enzymes Se dépendants. L'action des Gpx dépend aussi de la disponibilité en GSH, GR et en NADPH, ce qui démontre bien que le système antioxydant endogène agit en interdépendance (Maddipati.,1987 ; Sies *et al.*, 1997 ; Wolinsky .,1998 ; Elosua *et al.*, 2003 ; Rush *et al.*, 2003 ; Mac Laren., 2007 ; Sayre *et al.*, 2008).

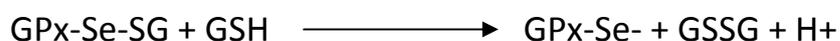
- La CAT est une enzyme dépendante du Fe, qui entre en compétition avec la Gpx pour l'H₂O₂, son utilisation devenant importante quand les quantités d'H₂O₂ sont élevées (Wolinsky., 1998 ; Finaud *et al.*, 2006b ; Sayre *et al.*, 2008).

7-1-1- Le glutathion réduit (GSH)

Le GSH est formé à base d'un tripeptide (Glu-Cys-Gly ou acide glutamique cystéineglycocolé).

Sous l'action de la Gpx il désintoxique les ROS (H₂O₂, ONOO-, peroxydes lipidiques, ...) en formant du GSSG (glutathion oxydé) composé de deux molécules de GSH (Wolinsky .,1998 ; Koolman *et al.*, 1999 ; Clarkson *et al.*, 2000 ; Hellsten *et al.*, 2001 ; Pittaluga *et al.*, 2006 ; Lyn Patrick., 2006 ; Douris *et al.*, 2009).

Le GSH est un antioxydant protéique abondant dans l'organisme où il joue un important rôle de protection des tissus et des protéines transporteuses d'ions redox actifs comme l'hémoglobine, la transferrine, la ferritine, l'albumine. Il est capable de régénérer les vitamines E et C oxydées. Il est détoxifiant au niveau hépatique et peut se lier aux métaux toxiques (mercure, arsenic,...) (Meister ., 1994 ; Wolinsky., 1998 ; Clarkson *et al.*, 2000 ; Hargreaves *et al.*, 2002b ; Lyn Patrick., 2006). Sous sa forme GSH, GSSG et de son ratio GSH/GSSG, le glutathion est utilisé comme marqueur du système antioxydant et du stress oxydant, analysé par spectrophotométrie (Hellsten *et al.*, 2001 ; Margaritis *et al.*, 2003 ; Wilber *et al.*, 2004 ; Vergani *et al.*, 2004 ; Pittaluga *et al.*, 2006 ; De Moffarts *et al.*, 2007). Pendant l'effort, le foie pourrait fournir les muscles en GSH (Hellsten *et al.*, 2001 ; Medved *et al.*, 2004).



7-1-2-L'acide urique

L'acide urique comme produit final du métabolisme des purines, augmente dans le plasma lors d'efforts physiques intenses, ou lors d'une exposition à l'hypoxie (altitude, apnée, ischémie-reperfusion) (Baillie *et al.*, 2007). Il a été proposé comme un des meilleurs antioxydants du plasma *in vivo*, où il pourrait contribuer à 35-60% de la capacité antioxydant totale (Warning *et al.*, 2003 ; Finaud *et al.*, 2006b ; Johnson *et al.*, 2009). L'acide urique peut être oxydé en différents produits dont le prédominant est l'allantoïne qui augmente également dans les muscles en cas d'effort (Hellsten *et al.*, 2001), puis est régénéré par la vitamine C (Vasconcelos *et al.*, 2007).

Les xanthines oxydases formées lors d'épisodes d'ischémie-reperfusion produisent des ROS et provoquent une transformation des hypoxanthines, en xanthine et acide urique (Niess *et al.*, 1996). Il subsiste certains doutes quant à une réelle fonctionnalité antioxydante de l'acide urique, dont l'augmentation peut aussi bien avoir des conséquences pro que antioxydantes (Santos *et al.*, 1999 ; Patterson *et al.*, 2003 ; Sautin *et al.*, 2007 ; Baillie *et al.*, 2007 ; Gersch *et al.*, 2009 ; Johnson *et al.*, 2009).

7-2-Antioxydants exogènes ou nutritionnels:

7-2-1-Vitamine E

La vitamine E est un terme générique pour tous les tocophérols et les tocotriénols, desquels existent 8 dérivatifs et dont l'alfa-tocophérol est le plus abondant (Shils *et al.*, 2006). La vit E agit directement sur une grande variété des ROS pour former un radical peu réactif. Par la suite la vit E oxydée pourra être reconvertie principalement par la vit C, mais également par d'autres composés comme le GSH, la vit A et l'ubiquinol. La vit E est liposoluble et a été démontrée comme le principal antioxydant dans les membranes des cellules, en particulier celles des mitochondries (Morris *et al.*, 2003 ; Shils *et al.*, 2006 ; Traber *et al.*, 2007). Elle pourrait augmenter l'activité des SOD et des CAT (Margaritis *et al.*, 2003 ; Lyn Patrick.,2006) .

Les alimentations riches en hydrates de carbone (CHO) et pauvres en graisse, fréquentes chez les sportifs, ont tendance à être faibles en vit E (Wolinsky., 1998).

Pour certains auteurs, même si le potentiel antioxydant du vit E est démontré *in vitro*, *in vivo* elle remplirait plutôt de nombreux rôles physiologiques non antioxydants de régulation du fonctionnement de la cellule. Sa faible concentration ne lui permettrait pas d'être un antioxydant

prépondérant et son utilisation à cette fin pourrait compromettre le fonctionnement cellulaire (Azzi *et al.*, 2007 ; Atkinson *et al.*, 2008).

7-2-2- Vitamine A

La vit A est un nom générique pour les rétinoïdes et les provitamines A ou les caroténoïdes dont plusieurs centaines sont répertoriés (Wolinsky.,1998). Les rétinoïdes (rétinol, rétinol et acide rétinoïque) sont présents dans les aliments d'origine animale (lait, foie, jaune d'oeuf), alors que les provitamines A (béta-carotène, lutéines, lycopènes,...) se rencontrent dans de nombreux fruits et légumes.

Le béta-carotène est le principal précurseur de la vit A. Les autres caroténoïdes peuvent être de puissants antioxydants, mais ils sont moins connus et abondants (Shils *et al.*, 2006).

La vit A est responsable de la neutralisation d' $1O_2$, d' O_2^- , de $ONOO^-$, de radicaux lipidiques et son action se fait dans les milieux lipidiques. Dans les huiles végétales, la vit A ne serait efficace qu'en présence de vit E et il existe une étroite collaboration entre ces deux vitamines liposolubles. La vit A agit sur les ROS en formant un radical de vit A qui pourra agir comme antioxydant en réagissant avec un autre radical pour former un non radical, ou sera régénéré en vit A (Wolinsky., 1998 ; Koolman *et al.*, 1999 ; Clarkson *et al.*, 2000 ; Morris *et al.*, 2003 ; Shils *et al.*, 2006 ; Finaud *et al.*, 2006b ; Bleys *et al.*,2006 ; Fisher-Wellman *et al.*, 2009). En excès la vit A pourrait agir comme pro oxydants, et favoriser l'oxydation de l'ADN (Shils *et al.*, 2006 ; van Helden *et al.*, 2009).

7-2-3-Vitamine C

La vit C ou acide L-ascorbique est hydrosoluble. Elle joue un rôle de prévention de l'oxydation dans le plasma et les fluides extracellulaires, dont elle est considérée comme le plus important antioxydant (Koolman *et al.*, 1999). Son action est directe et indirecte, elle agit directement sur les ROS, et indirectement par son action de régénération de la vit E et du GSH. L'organisation spatiale de la vit C lui permet de se lier à la phase aqueuse de la vit E oxydée dans la membrane cellulaire, et de rapidement lui céder son électron. Après avoir cédé son électron, la vit C forme un radical très peu réactif, qui sera ensuite reconverti en vit C par une enzyme réductase, qui utilise du GSH (Wolinsky., 1998 ; Clarkson *et al.*, 2000 ; Shidfar *et al.*, 2003 ; Morris *et al.*, 2003 ; Lyn Patrick.,2006 ; Bleys *et al.*, 2006 ; Mac Laren.,2007 ; Duarte *et al.*, 2007 ; Fisher-Wellman *et al.*, 2009). La vit C est principalement antioxydante, mais en doses trop élevées et dans le processus de défense immunitaire, elle peut exercer un action pro-oxydante au travers de son habilité à réduire l'ion ferrique (Fe^{3+}) en ion ferreux (Fe^{2+}) qui est

un puissant catalyseur de plusieurs réaction redox comme la réaction de Fenton/Haber-Weiss (Karten *et al.*, 1997 ; Mac Laren., 2007 ; Duarte *et al.*, 2007 ; Sayre *et al.*, 2008). En augmentant la disponibilité du fer ferreux, la vit C pourrait favoriser les dommages causés à l'ADN (Duarte *et al.*, 2007) et paradoxalement stimuler la réparation de l'ADN oxydé (Duarte *et al.*, 2009).

Les vit A, C et E peuvent être analysées par HPLC (Ashton *et al.*, 1999 ; Margaritis *et al.*, 2003 ; De Moffarts *et al.*, 2007 ; Vasconcelos *et al.*, 2007).

7-2-4- Autres antioxydants :

Des propriétés antioxydantes ont été attribuées à des acides aminés, comme la méthionine, la taurine, la glutamine, la N-acetylcystéine (NAC) (Lyn Patrick ., 2006 ; Sayre *et al.*, 2008). Ils pourraient être des précurseurs directs ou indirects de la synthèse des GSH dont ils renforcent l'action et seraient capables de piéger et de neutraliser les ROS (Clarkson *et al.*, 2000 ; Lyn Patrick ., 2006 ; Abilés *et al.*, 2008 ; Sayre *et al.*, 2008 ; Fisher-Wellman *et al.*, 2009).

- La vit B6 ou Pyridoxine exercerait un rôle antioxydant indirect en favorisant la synthèse de cystéine à partir de la méthionine et ainsi renforcerait la production de GSH (Lyn Patrick ., 2006).
- L'acide alfa-lipoïque participerait à la rénovation des GSH et des vit C, E (Lyn Patrick ., 2006 ; Finaud *et al.*, 2006b).
- Le coenzyme Q10 ou ubiquinone, pourrait piéger les radicaux superoxydes formés lors des phosphorylations oxydatives des mitochondries et régénérer les vit C et E oxydées (Mataix *et al.*, 1998 ; Wolinsky ., 1998 ; Crane., 2001).
- Des protéines comme la ferritine, l'albumine, la bilirubine, la protéine du choc thermique (heat shock proteins, HSP) pourraient agir directement sur les ROS ou indirectement par captation de métaux redox actifs (Finaud *et al.*, 2006b ; Duarte *et al.*, 2007 ; Azzi *et al.*, 2007).
- L'albumine est riche en cystéine qui contient de nombreux groupes thiol, ceux-ci leurs permettrait d'agir directement sur les ROS (Lamprecht *et al.*, 2004).

Le NO traverse facilement les membranes et les lipoprotéines et possède une grande réactivité avec les ROS. Il est pro-oxydant lorsqu'il se combine à $O_2^{\cdot -}$ pour former du $ONOO^{\cdot -}$, mais quand la production de superoxydes est très élevée, cette action contribue à diminuer les taux d' ROS et à induire une action anti-oxydante (Shils *et al.*, 2006).

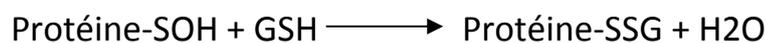
De plus le NO^{\cdot} pourrait réagir directement avec les radicaux peroxydes et contribuer à l'interruption de la chaîne lipidique (Azzi *et al.*, 2007).

• Les phyto nutriments sont des composés en provenance des plantes, qui remplissent de nombreux rôles physiologiques. Des milliers d'entre eux ont déjà été identifiés dans l'alimentation. Les classes les plus importantes sont les caroténoïdes, flavonoïdes, phénols, phytostérols et les glucosinolates. Leurs rôles protecteurs pour la santé sont de plus en plus évidents et nombre d'entre eux ont des propriétés antioxydants intéressantes comme piègeurs / inhibiteurs de radicaux lipidiques, des O_2^- , d' $1O_2$ ou comme régulateurs du système antioxydant (Lenn *et al.*, 2002 ; Gibney *et al.*, 2003 ; Borras *et al.*, 2006 ; Dufour *et al.*, 2007 ; Gobert *et al.*, 2009).

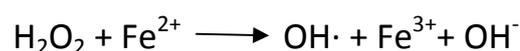
• Le pollen, les oestrogènes (Clarkson *et al.*, 2000 ; Pincemail *et al.*, 2007 ; Azzi *et al.*, 2007), les pyridines nucléotides (Vergani *et al.*, 2004 ; Sayre *et al.*, 2008), le lactate (Hellsten *et al.*, 1997) sont également susceptibles de posséder des propriétés antioxydantes.

Le pouvoir antioxydant total est employé sous diverses formes pour mesurer l'efficacité antioxydante globale d'un milieu. Il est le reflet de l'action de plusieurs antioxydants, dont la composition varie en fonction du marqueur utilisé (Watson *et al.*, 2005b ; 2005c).

Parmi ces indicateurs on distingue les ORAC, TEAC, FRAP, TAS, TAC, TRAP, PSC. Leur dosage par spectrophotométrie permet d'attribuer une valeur, souvent en équivalent trolox (ORAC, FRAP, TRAP), à la somme de la contribution des divers antioxydants qui les composent. Cependant, il existe des différences de sensibilité entre eux, avec des résultats discordants (Finaud *et al.*, 2004 ; Vasconcelos *et al.*, 2007 ; Malaguti *et al.*, 2008).



Le réduire en Fe^{2+} qui pourra ensuite catalyser différentes réactions dont celle de Fenton :



8-Les conséquences du stress oxydant :

La production excessive de radicaux libres provoque des lésions directes de molécules biologiques (oxydation de l'ADN, des protéines, des lipides) (Favier., 2003). Cette oxydation provoque des dommages sur tout l'organisme (Pincemail *et al.*, 2003) et la dégradation des cellules et des tissus (Bonnet *et al.*.,2010).

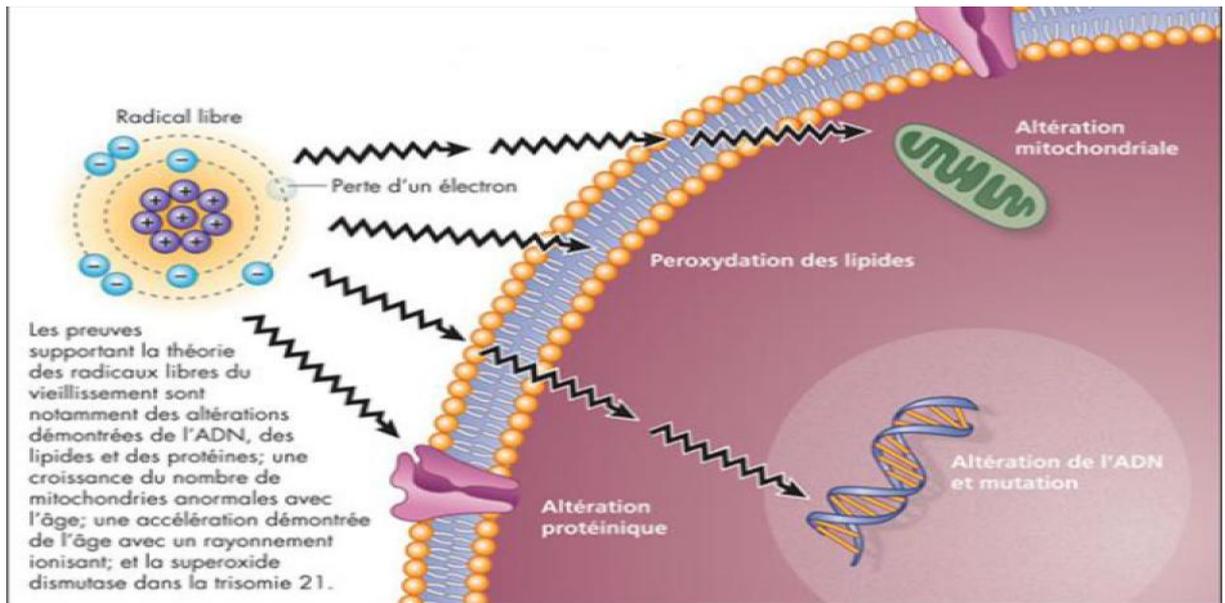


Figure 13: Les conséquences du stress oxydant (Bonnet *et al.*, 2010).

8-1-L'oxydation des lipides :

Les lipides et principalement leurs AG Polyinsaturés sont la cible privilégiée de l'attaque par (Favier., 2003) Le OH- 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 peroxyde. C'est l'étape d'initiation (Hennebelle *et al.*, 2004).

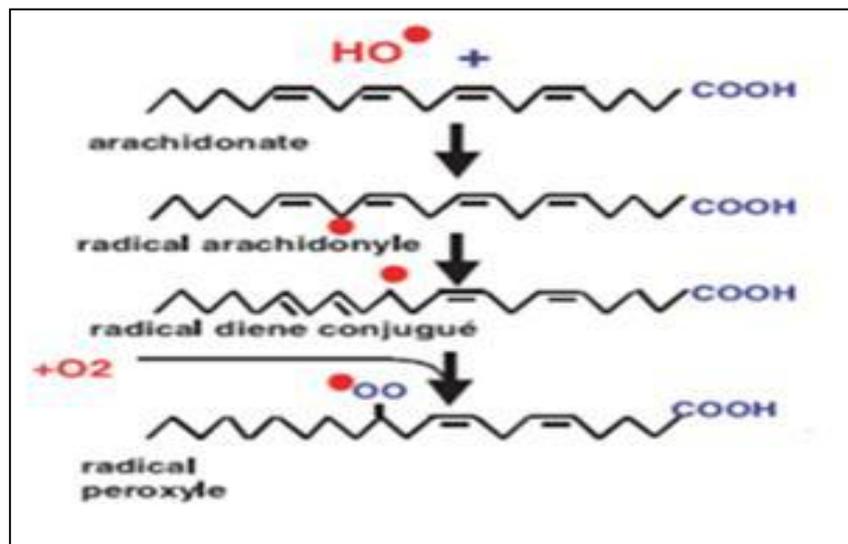


Figure 14: Initiation de la peroxydation lipidique (Favier., 2003).

Cette réaction appelée peroxydation lipidique forme une réaction en chaîne, car le radical peroxyde formé va s'attaquer à un acide gras voisin et se transformer en hydroperoxydes tandis que le 2^{ème} acide gras rentre dans le même circuit de peroxydation pour former un nouveau radical diène conjugué qui sera oxydé par l'oxygène pour former le 2^{ème} radical peroxy qui s'attaquera au 3^{ème} acide gras conduisant à une réaction en chaîne, c'est la propagation (Favier., 2003).

Une partie des hydroperoxydes formés vont être réduits et neutralisés par le glutathion peroxydase. Les hydroperoxydes non réduits vont se décomposer facilement en différents produits, les plus étudiés sont les aldéhydes : malondialdéhyde (MDA), l'hydroxynonanal et les isoprostanes (Therond., 2006).

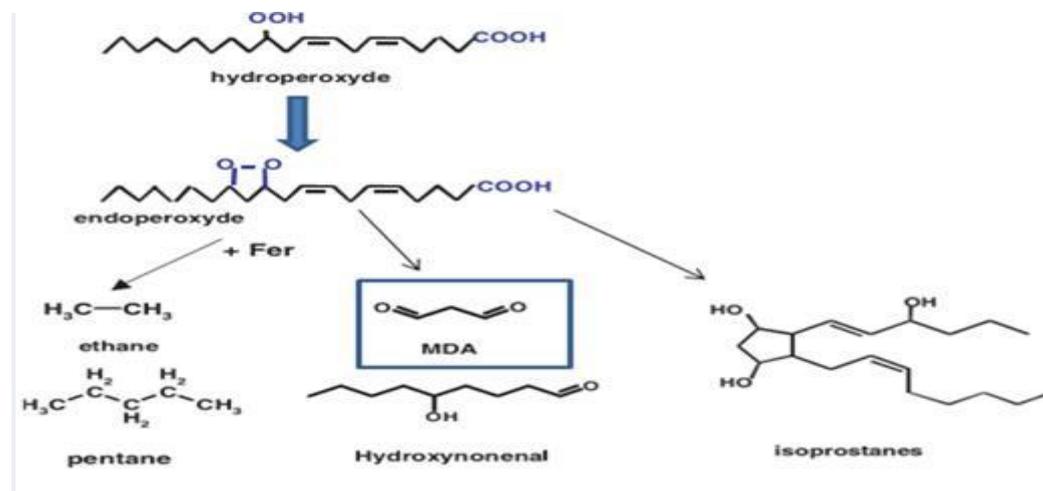


Figure 15 : Produits terminaux de la peroxydation lipidique (Favier., 2003).

Le MDA fait partie des aldéhydes réactifs issus de la décomposition des hydroperoxydes. En raison de son caractère mutagène et athérogène, il est le produit le plus étudié de la dégradation des hydroperoxydes (Flourie., 2006) Il est étudié depuis les années 1960 comme marqueur du stress oxydant (Tissier., 2011). Les isoprostanes sont chimiquement stables et éliminés par voie urinaire. Ces deux produits d'oxydation lipidiques peuvent être utilisés comme marqueur dans le suivi de pathologie (Signorini *et al.*, 2013) ou de traitement (Hockenberry *et al.*, 2013).

Cette attaque des lipides peut concerner les lipoprotéines circulantes (oxydation des LDL) ou les phospholipides membranaires et elle est très dommageable pour les cellules tant au niveau de leur fonction que sur les propriétés de leurs membranes: altération de la fluidité membranaire,

augmentation de leur perméabilité, diminution du potentiel de membrane, voire rupture.
(Raccach., 2004)

8-2-Oxydation des protéines :

A cause de leur abondance dans l'organisme, les protéines sont une cible importante des ROS. Les modifications oxydatives des protéines provoquent l'introduction d'un groupement carbonyle dans la protéine (formation de protéines carbonylées « PC ») (Fetoui *et al.*, 2010). Les carbonyles sont utilisés comme un marqueur de l'oxydation des protéines et de façon générale comme un marqueur du stress oxydant (Hensley *et al.*, 2002).

Ces réactions d'oxydation sont fréquemment influencées par les cations métalliques comme le Fe²⁺ ou le Cu²⁺. Les réactions d'oxydation de protéines peuvent être classées en deux catégories : d'une part, celles qui cassent les liaisons peptidiques et modifient la chaîne peptidique, et d'autre part, les modifications des peptides par addition de produits issus de la peroxydation lipidique comme le 4-HNE. De telles modifications conduisent généralement à une perte de fonction catalytique ou structurale des protéines affectées (Levine., 2002).

L'oxydation des acides aminés, surtout des acides aminés soufrés et acides aminés aromatiques, entraînent des modifications structurales des protéines, facilitant de ce fait leur agrégation ou leur digestion par les protéases (Squier ., 2001). Ces modifications s'accumulent avec l'âge dans de nombreux tissus et altèrent la fonction des organes (Davies *et al.* ., 1987; Levine *et al.*, 2001). L'oxydation des acides aminés soufrés entraîne une perte des groupements thiols (Davis *et al.* 2001). Ces altérations concernent particulièrement les enzymes antioxydantes qui contiennent très souvent des groupements thiols (SH) (Djavaheri-Mergny *et al.*, 1993; Gruber *et al.*, 2006; Jacob *et al.*, 2006).

Certaines protéines oxydées sont peu dégradées et forment des agrégats qui s'accumulent dans les cellules et dans le compartiment extracellulaire (Atkin , Gasper , Ullegaddi *et al.*, 2005).

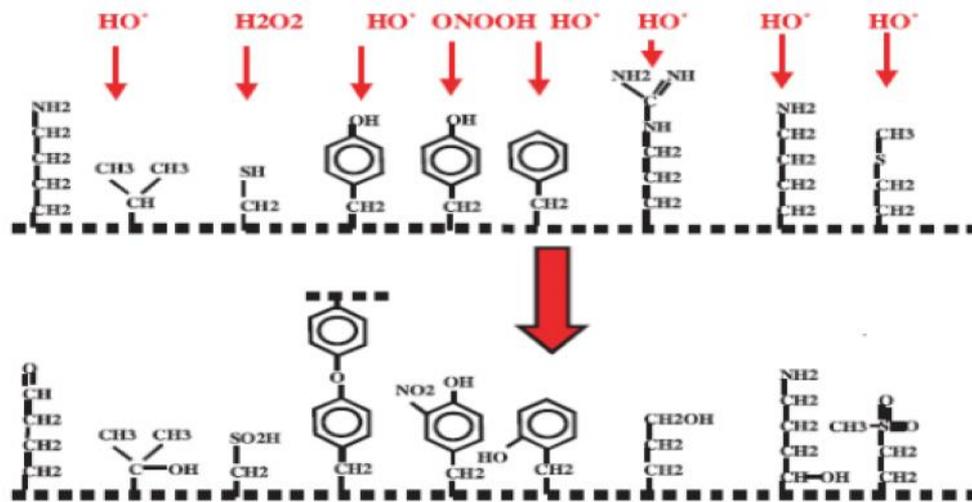


Figure 16: Nature de quelques modifications des chaînes latérales d'acides aminés des protéines après attaque radicalaire (Favier., 2003).

8-3-L'oxydation de l'ADN :

Il existe au sein de la cellule deux types d'ADN : l'ADN nucléaire et l'ADN mitochondrial. Ce dernier est la cible privilégiée des oxydations par les ROS du fait de son potentiel de réparation plus faible que celui de l'ADN nucléaire et de sa proximité directe de l'une des principales sources des ROS cellulaires : la chaîne respiratoire mitochondriale. Ainsi, le taux de bases oxydées serait 2 à 3 fois supérieur dans l'ADN mitochondriale par rapport à l'ADN nucléaire (Stevnsner *et al.*, 2002). Les radicaux $O_2^{\cdot -}$ et OH^{\cdot} provoquent des lésions de l'ADN. Ceux-ci peuvent interagir avec les désoxyriboses de l'ADN mais aussi avec ses bases puriques et pyrimidiques (Therond., 2006). cinq classes principales de dommages oxydatifs médiés par OH peuvent être générées. L'attaque radicalaire peut être directe et entraîner l'oxydation des bases, engendrant un grand nombre de bases modifiées : 8 oxo guanine, 8 nitro guanine, formamidopyrimidine, 8 oxo adénine, formimidouracile, 5 hydroxy cytosine, 5 hydroxy méthyl uracile, thymine diol, oxazolone. Mais le stress oxydant peut aussi attaquer la liaison entre la base et le désoxyribose, créant un site abasique, ou attaquer le sucre lui-même, créant une coupure de chaîne simple brin (Favier., 2003). Des dommages indirects peuvent résulter de l'attaque des lipides dans la peroxydation génère des aldéhydes mutagènes, formant des adduits sur les bases de l'ADN de type MDA-guanine ou éthénodérivés. L'attaque radicalaire des protéines qui sont très nombreuses à entrer en contact avec l'ADN pour le protéger (histones) ou pour le lire (enzymes et facteurs de la réplication ou de la transcription), entraîne des pontages des protéines ou des adduits sur des bases de type lysinoguanine (Morris *et al.*, 1995 ; Favier., 2003).

Ainsi nous constatons que ces dommages peuvent participer à une mutagénèse, à un arrêt des divisions cellulaires par blocage des mécanismes de réplication, à un arrêt de la synthèse protéique par blocage des mécanismes de transcription/traduction, et enfin à une mort cellulaire (Mc Michael., 2007).

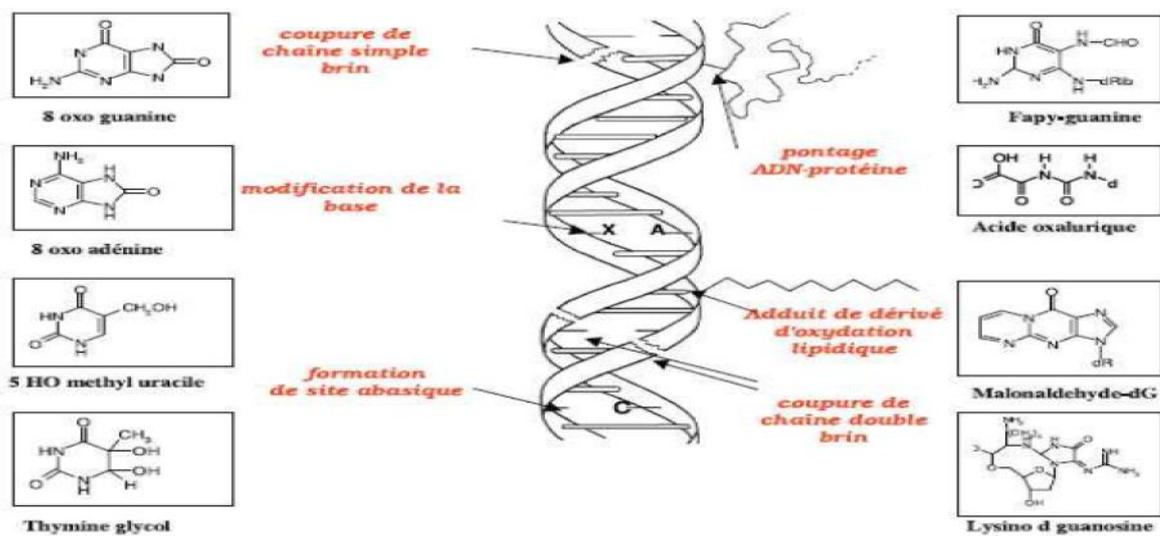


Figure 17: Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules (Favier., 2003).

9-Les maladies liées au stress oxydatif :

Le stress oxydant est impliqué dans de très nombreuses maladies comme facteur déclenchant ou associé à des complications de l'évolution. La plupart des maladies induites par le stress oxydant apparaissent avec l'âge car le vieillissement diminue les défenses antioxydantes et augmente la production mitochondriale de radicaux (Sohal *et al.*, 2002).

Il peut être associé à la maladie de Parkinson (Sofic *et al.*, 1991), l'athérosclérose, l'asthme, l'arthrite, la cataractogénèse, l'hyperoxie, l'hépatite, l'attaque cardiaque, les vasospasmes, les traumatismes, les accidents vasculaires cérébraux, les pigments d'âge, les dermatites, les dommages de la rétine, les parodontites et les cancers (Cohen *et al.*, 2000; Packer *et al.*, 2001).

Le stress oxydant est aussi un des facteurs potentialisant l'apparition de maladies plurifactorielles tels le diabète, la maladie d'Alzheimer, les rhumatismes et les maladies cardiovasculaires (Montagnier *et al.*, 1998).

Les causes essentielles de ce stress oxydant sont soit d'origine nutritionnelle dans les cas de carences en vitamines et oligo-éléments, ou inversement de surcharges en facteurs prooxydants (fer, acides gras), soit d'origine accidentelle (inflammation, exposition à des xénobiotiques prooxydants...), soit d'origine génétique. Le plus souvent, l'association de ces différents facteurs aboutira au mécanisme pathogène (Sies., 1997).

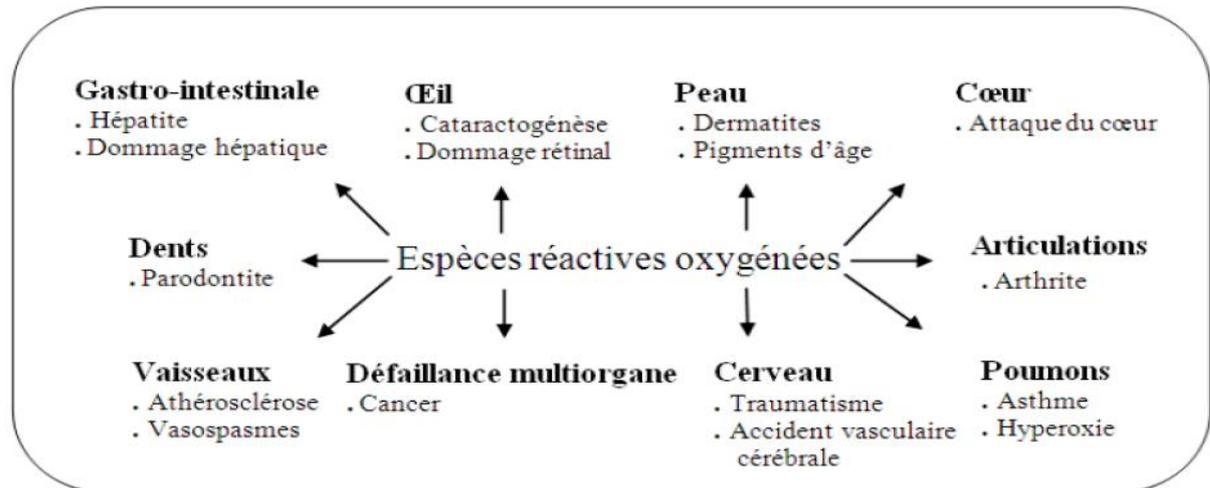


Figure 18 : Les pathologies associées aux espèces réactives oxygénées (Lee *et al.*, 2004).

Implication de stress oxydatif dans la MP

I-Stress oxydatif et maladie neurodégénérative :

Le cerveau consomme d'environ 20% d'oxygène de notre corps, et donc soumis à un niveau élevé de dérivé métaboliques des ROS (Shulman *et al.*, 2004 ; Su *et al.*, 2008).

Un nombre augmenté de preuves suggère que le stress oxydatif est impliqué dans l'étiologie et la pathogenèse neurologiques. La bicouche du cerveau est riche en acides gras polyinsaturés et en oxygène et elle est donc très sensible à la peroxydation des lipides; un processus complexe impliquant l'interaction des acides gras polyinsaturés avec les RL qui résultant dans la production des aldéhydes électrophiles réactifs. La peroxydation des lipides se produit dans plusieurs maladies neurodégénératives (Reed., 2011).

La mise en évidence du stress oxydatif dans ces maladies est supposée la résultat d'une augmentation des produits d'oxydation des bases de l'ADN et des dommages de l'oxydation des protéines dans des régions spécifiques du cerveau (Catarina Pimentel *et al.*, 2012). La destruction des composants cellulaires peut induire une diversité des réponses cellulaires grâce à la génération des espèces réactives secondaires et finalement conduire à la mort cellulaire par apoptose et nécrose (Klein., 2003 ; Kannan., 2000).

Des preuves convaincantes indiquent que le stress oxydatif, le dysfonctionnement mitochondrial et l'accumulation des mutations de l'ADNmt, excitotoxicité et la neuroinflammation sont les marqueurs de la progression des troubles neurodégénératifs (Yan *et al.*, 2012).

II-Pathogénèse des neurones dopaminergiques :

La dégénérescence des neurones dopaminergiques est issue des plusieurs mécanismes physiopathologiques aboutissant à un stress oxydatif délétère qui induit un processus de mort neuronale programmée ou apoptose (Vera Dias *et al.*, 2013).

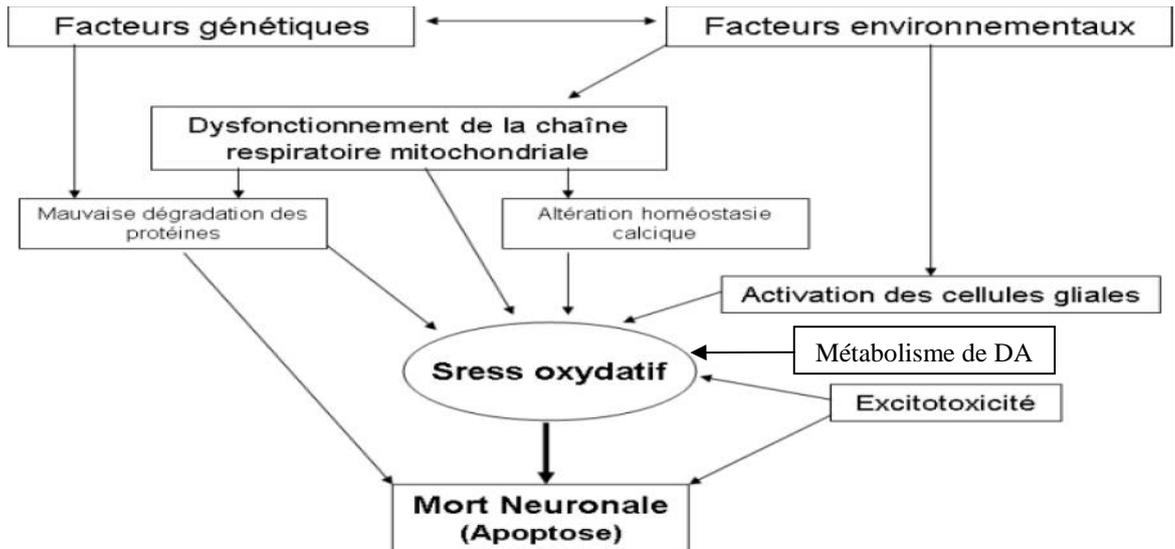


Figure 19 : Schéma des hypothèses étiologiques et physiologiques de la mort neuronale dopaminergique (Vera Dias *et al.*, 2013).

1-L'excitotoxicité :

L'excitotoxicité est un processus pathologique d'altération et de destruction neuronale, consécutif à l'hyperactivation par l'acide glutamique et ses analogues des récepteurs excitateurs neuronaux comme les récepteurs (NMDAR).

Les excitotoxines comme le NMDA ou le glutamate en trop grande concentration, en se liant à ces récepteurs provoquent une entrée massive dans la cellule d'ion calcium.

(Degos *et al.* 2009)

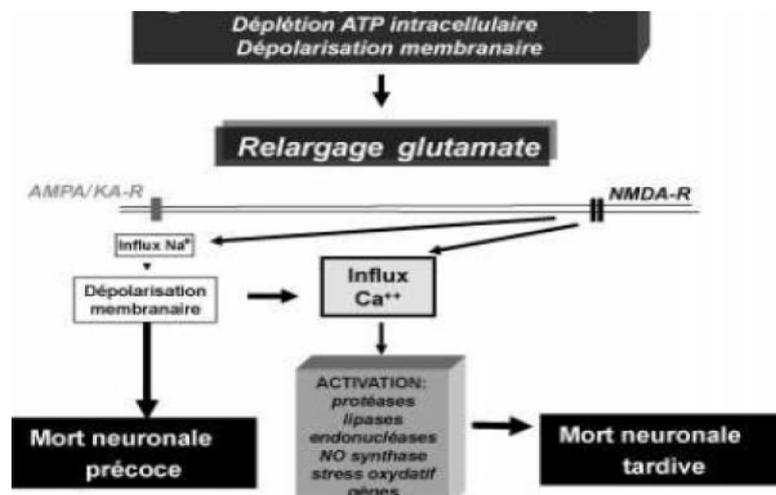


Figure 20 : Mécanisme excitotoxique suite à une agression cérébrale (Degos *et al.*, 2009).

La stimulation excessive de NMDAR résulte l'activation de NOS neuronal qui provoque une production accrue des RL qui induisent un processus d'apoptose cellulaire (Calabrese *et al.*, 2007 ; Morissette *et al.*, 2006).

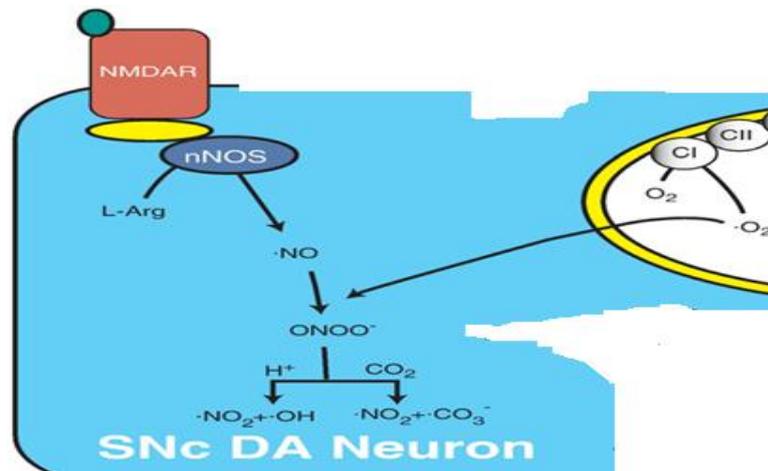


Figure 21: L'activation du NOSn (Anthony *et al.*, 2009).

2-L'auto-oxydation de la dopamine :

La dégénérescence sélective des neurones dopaminergiques de la SN suggère que DA lui-même peut être une source de stress oxydatif (Segura-Aguilar *et al.*, 2014).

-Les neurones de la SN sont particulièrement exposés au stress oxydant puisque les métabolites de la DA peuvent agir en tant que toxines endogènes (Miyazaki *et al.*, 2008).

-La séquestration vésiculaire par VMAT2 peut être inhibée irréversiblement par la réserpine, Amphétamine, MPTP et des composés similaires inhibent le VMAT2 directement (Chaudhry FA, 2008; Meiser *et al.*, 2013).

-La toxicité de la DA résulte de la redistribution de la DA vésiculaire des vésicules synaptiques vers le cytosol (Pubill *et al.*, 2005), donc, la DA est facilement métabolisé par la MAO (en H₂O₂ et de DOPAC) ou par auto-oxydation en (H₂O₂ et 1O₂⁻) (Zucca *et al.*, 2014).

-Les vésicules maintiennent les catécholamines à un état réduit grâce au pH bas tandis qu'à un pH alcalin comme dans le cytosol (Sulzer *et al.*, 2000).

-La DA peut s'auto-oxyder en semi-quinones (perte d'un électron) et en quinones (perte de deux électrons) (Sulzer *et al.*, 2000).

-La DOPA-Q et DA-Q peuvent facilement réagir avec les nucléophiles intra et intermoléculaire (Napolitano *et al.*, 2011).

-DA-Q est aussi un précurseurs de salsolinol (Napolitano *et al.*, 2011; Mravec.,2006).Ce dernier est un neurotoxine endogène causant le stress oxydatif et le dysfonctionnement mitochondrial par l'inhibition du complexe I (Mravec., 2006; Su *et al.*, 2013). Aussi, salsolinol peut perturber le métabolisme de DA par l'inhibition de la TH, COMT et MAO (Napolitano, *et al.*; 2011).

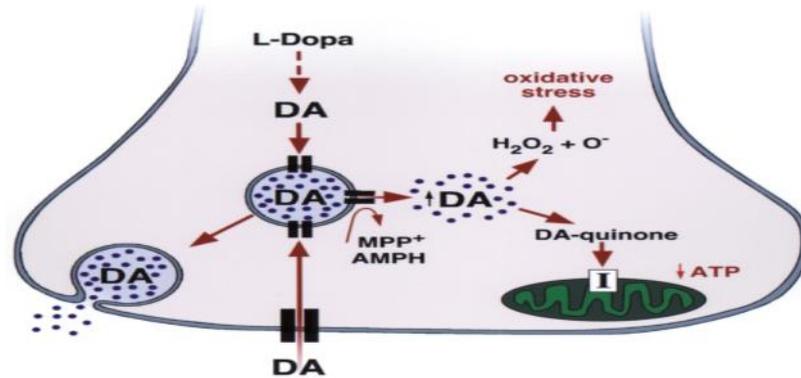


Figure 22: Synthèse de DA dans les conditions normales et dans la présence des neurotoxine (Julie Lotharius *et al.*, 2002).

3-Le dysfonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale :

Toutes les cellules et particulièrement les neurones ont besoin d'un approvisionnement permanent en énergie sous forme d'ATP pour fonctionner. Pour cette raison les axones des neurones sont hautement riche aux mitochondries (Lenaz *et al.*, 2009 ; Federico *et al.*, 2012).

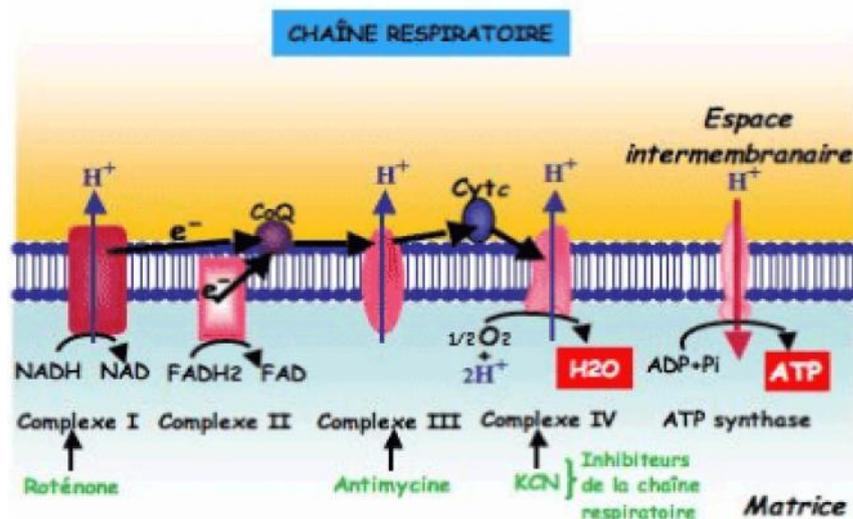


Figure 23: La chaine respiratoire mitochondriale (Ebadi *et al.*, 2001).

Chez les parkinsoniens, il existe un défaut de l'oxydation phosphorylante mitochondriale à travers la diminution de l'activité de complexe I. Cette diminution est limitée aux neurones nigro-striés atteints (Ebadi *et al.*, 2001). Bien que sa cause exacte reste inconnue, des mutations génétiques notamment sur le gène codant pour une kinase, la PINK1, peuvent expliquer ce déficit (Morais., 2009). La diminution d'activité du complexe I a de graves conséquences concernant l'intégrité du neurone :

- La production d'énergie décroît, ce qui affecte les fonctions ATP dépendantes dont celles de la pompe Na^+/K^+ ATPase qui entraîne une dépolarisation membranaire des neurones nigrostriés. Les récepteurs glutamatergiques ne sont alors plus bloqués ce qui conduit à une entrée massive de Ca^{2+} qui renforce l'excitabilité neuronale, active des protéines kinases impliquées dans la cascade de synthèse de substances inflammatoires et des RL.

- Une diminution du nombre d'électrons pris en charge par la chaîne respiratoire ce qui favorise la formation de RL et augmente l'état de stress oxydatif du neurone.

La génération des RL peut causée des dommages cellulaires à travers la nitrosylation, oxydation et peroxydation des macromolécules cellulaire et organites, ce qui favorisent la mort neuronale (Bové *et al.*, 2012; Zuo *et al.*, 2013).

- La diminution de la différence de potentiel qui en résulte, conjuguée à l'augmentation de la concentration en Ca^{2+} mitochondriale, entraîne l'ouverture des pores de transition et la libération de molécules (comme le Cyt C) capables d'activer les caspases et la cascade de réactions apoptotiques.

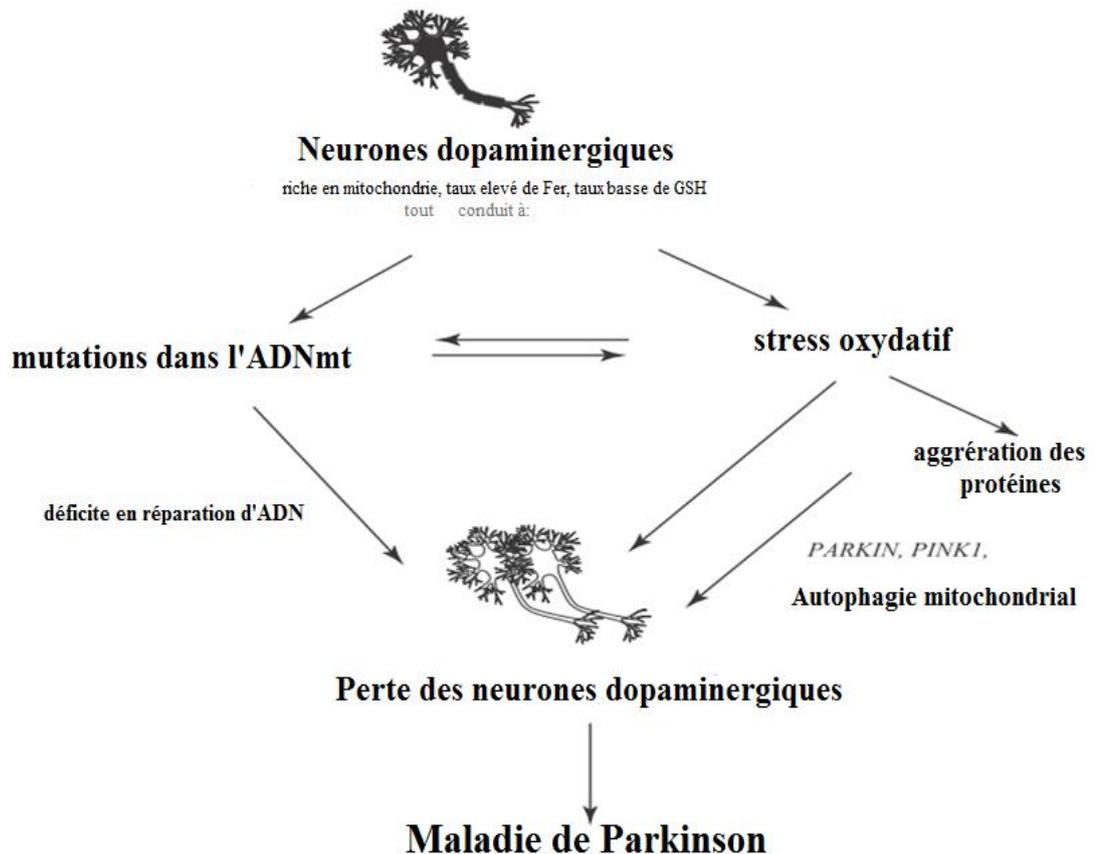


Figure 24: Dysfonctionnement mitochondrial et stress oxydatif provoque la mort neuronal

(Sarah Ciccone *et al.*, 2013).

3-1-Altération de l'ADN mitochondrial:

Les anomalies de l'AND atteint les capacités énergétiques mitochondrial influencent la production des ROS éventuellement à l'apoptose des cellules (Federico *et al.*, 2012; Filosto *et al.*, 2011).

ADNmt est plus vulnérable à des mutations par rapport à l'AND nucléaire, comme il est plus exposé aux évènements endommageant par la génération des ROS.

L'exposition persistante des ROS, le manqué de protection par les histones et la réduction des voies de réparation de l'AND peut conduire à la nuisance des mutations ponctuelles ou des réarrangements à grande échelle de l'ADNmt (Lee *et al.*, 1994 ; Yan *et al.*, 2012).

A noter que les altérations de l'ADNmt pourraient être une cause potentielle sur les enzymes impliquées dans la production d'ATP favorisant la production des ROS. En retour, cela peut

entraîner la mort des neurones altérant la morphologie et la fonction du cerveau (Mecocci., 2004 ; Polidori *et al.*, 2007; Hayashi *et al.*, 2012).

Les dommages de l'AND peuvent être causés par des sources endogènes (comme ROS) ou exogène (les rayonnements ionisants et les pesticides). Brièvement, les principaux types de modifications de l'AND comprennent (Nakamura *et al.*, 1999): l'expansion trinuécléotidique (particulièrement fréquente dans les maladies neurodégénératives) (Liu *et al.*, 2012) est une cassure d'un seul brin (un genre très fréquent des lésions de l'AND) (Caldecott *et al.*, 2008) ou un cassure double brin (Jeppesen *et al.*, 2011).

La cassure du brin est un type particulièrement agressif des lésions de l'AND aboutissant à l'effondrement de fourche de réplication (Cahill *et al.*, 2006). Les cassures de brins d'AND sont les principaux types de dommages présents dans les maladies neurodégénératives (Engels *et al.*, 2007).

Dans les neurones, la consommation prolongée de l'O₂ favorise la production des ROS. La génération constante des ROS peut causer des dommages à l'AND dans les mitochondries, ce qui favorise les dysfonctionnements mitochondrial. L'augmentation de la production des ROS peut également causer un dommage oxydatif constant dans le noyau (Chen *et al.*, 2012 ; Korwek *et al.*, 2012).

Les mutations affectant l'ANDmt peuvent entraîner des conséquences graves dans les cellules, comme les neurones, qui exigent beaucoup d'énergie pour remplir leurs fonctions (Sorolla *et al.*, 2012 ; Zadori *et al.*, 2012).

3-2-Toxicité des facteurs environnementaux :

3-2-1-Mécanisme d'action du MPTP :

Le MPTP lui-même n'est pas toxique et comme tout composé hautement lipophile traverse facilement la BHE. Une fois dans le cerveau, le MPTP entre dans les cellules gliales et astrocytaires où il est oxydé grâce à la MAO-B en MPP⁺, son métabolite actif, qui est libéré dans le milieu extracellulaire. Le MPP⁺ a une forte affinité pour le DAT qui permet son entrée dans les neurones dopaminergiques (Blum *et al.*, 2001). Le MPP⁺ s'accumule dans le cytoplasme où il se lie à la neuromélanine qui retarde sa libération dans l'espace synaptique.

Le MPP⁺ peut également être stocké dans les vésicules de stockage de la DA grâce à son affinité pour le VMAT2, ce qui redistribue la DA dans le cytosol et favorise le stress oxydant dépendant de l'oxydation de la DA (Lotharius *et al.*, 2002).

En parallèle, cette molécule est transportée de manière active vers les mitochondries où il inhibe le complexe I de la chaîne respiratoire et dans une moindre mesure les complexes III et IV. Cette inhibition diminue la quantité d'ATP synthétisée, ce qui génère la production de ROS en excès. Le stress oxydatif induit par l'intoxication au MPTP est associé, à la présence accrue de fer dans la SN. Ce stress oxydatif conduit à la mort neuronale par apoptose (Wu *et al.*, 2003). Par ailleurs, il a été démontré que le MPTP induit également une réponse inflammatoire chez l'homme Cette réponse inflammatoire du MPTP est liée à l'activation microgliale (Mandel *et al.*, 2003).

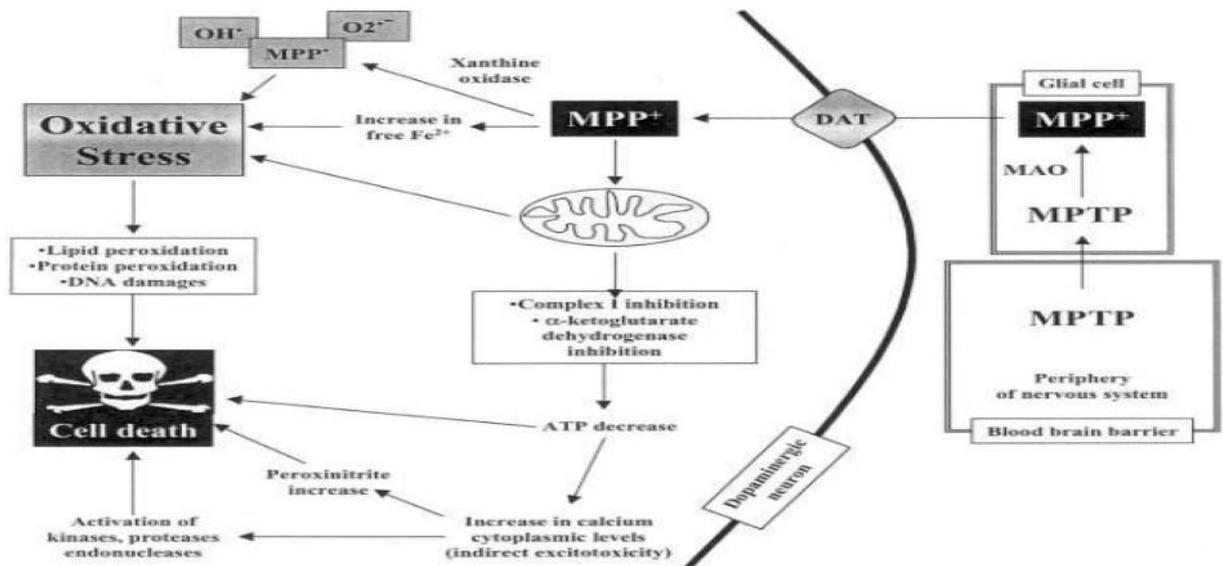


Figure 25: Schéma hypothétique du mécanisme d'action du MPTP (Blum *et al.*, 2001).

3-2-2-Mécanisme d'action de la roténone :

La roténone est hautement lipophile et traverse facilement la BHE. La roténone s'accumule dans la mitochondrie où elle inhibe le complexe I de la chaîne respiratoire. Cette inhibition entraîne l'apparition d'un stress oxydatif provoquant l'oxydation des protéines cellulaires et entraîne un mécanisme d'apoptose (Norazit *et al.*, 2010). De plus, elle inhibe la formation des microtubules à partir de la tubuline ce qui pourrait être corrélé avec la perte des cellules dopaminergiques provoquée par la toxine puisqu'une accumulation de tubuline se révèle toxique pour la cellule. Il a été également mis en évidence que la roténone active la microglie induisant une neurodégénérescence (Sherer *et al.*, 2003).

3-3- Toxicité des facteurs génétiques :

3-3-1-Alpha-synucléine :

-Agrégation de l'a-syn :

L'a-syn est nativement non structurée et soluble. Cependant, dans des conditions pathologiques, elle peut se regrouper pour former des fibrilles insolubles caractérisées par des CL. Il existe une incertitude sur le mécanisme d'agrégation de l' a-syn, mais on sait que seule la forme monomère soluble s'agrège en petits oligomères qui sont ensuite stabilisés en une structure intermédiaire riche en feuillets- qui est le précurseur de l'agrégation en fibrilles insolubles (Cookson., 2009).

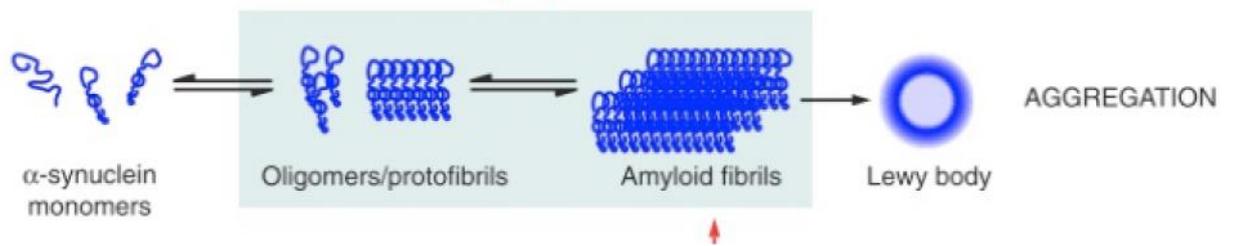


Figure 26 : Schéma représentatif de l'agrégation des filaments de l' a-syn (Cookson, 2009).

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer le changement de conformation de l'a-syn et son agrégation en fibrilles :

- **au niveau cellulaire**, la présence de lipides favorise la formation d'oligomères sous forme d'annulaires, semblables à des pores qui interagissent avec les membranes.
- **au niveau biochimique**, des phosphorylations par des kinases, des coupures par le biais de protéases telles que les calpaïnes ; le stress oxydatif à travers une nitration, par l'intermédiaire de l'oxyde nitrique (NO) ou d'autres espèces azotés réactives, modifient l' a-syn tels qu'elle a une tendance plus élevée à s'agréger ;
- **au niveau génétique**, certaines mutations du gène codant pour l' a-syn (SNCA) l'amènent à former des fibrilles, impliquées dans la MP (Bartels *et al.*, 2011).

-Mécanisme de toxicité :

L'a-syn agrégée a des effets néfastes sur plusieurs entités cellulaires induisant sa toxicité neuronale en déclenchant un phénomène d'apoptose :

- Un effet inhibiteur sur l'activité du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale peut être un facteur potentiel pouvant affecter la fonction mitochondriale et prédisposer certains neurones à la dégénérescence (Liu *et al.*, 2009).

- L' α -syn se lie aux vésicules présynaptiques et modifie l'exocytose des vésicules contenant la DA dans les cellules chromaffines, laissant penser que la transmission synaptique soit directement ou indirectement une cible de sa toxicité (Buré *et al.*, 2010).

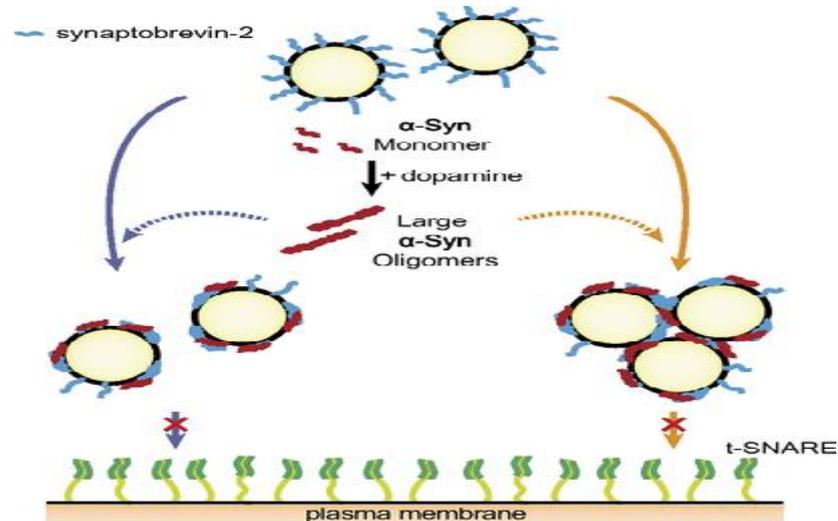


Figure 27: Effet de l' α -syn sur les vésicules synaptiques (Buré *et al.*, 2010).

- L' α -syn oligomère peut se lier aux membranes des lysosomes et des protéasomes et inhiber leurs fonctions conduisant à la mort neuronale (Yang *et al.*, 2009).

- Les niveaux d'expression d' α -syn peuvent influencer sur la viscosité et la quantité relative en acides gras dans la bicouche lipidique et ainsi altérer sa structure conduisant à la formation de petites vésicules (Uversky., 2007).

Le mécanisme de mort cellulaire débute au niveau de la synapse et suit une voie rétrograde, remontant de la synapse vers le corps cellulaire.

Il a également été rapporté que l' α -syn active la microglie. D'ailleurs la libération de l' α -syn des neurones endommagés potentialise la mort neuronale par l'activation microgliale (Block *et al.*, 2005).

3-3-2-Autres facteurs génétiques :

Des preuves convaincantes indiquent que le stress oxydatif lié au dysfonctionnement mitochondrial provient des résultats que les mutations sur les gènes des protéines mitochondrial sont liés au forme familiale de MP (Hwang., 2013).

-La perte des fonctions des enzymes impliquées dans l'SUP favorise l'accumulation de protéines et la mort neuronale. Des évidences d'une déficience de l'SUP ont été démontrées dans

des cerveaux de patients non porteurs de mutations géniques, ce qui suggère un rôle dans la pathogenèse de la MP (McNaught *et al.*, 2003).

Les mutations dans le gène de la Parkin entraînent une perte de fonction de la protéine. Les mutations dans le gène de la Parkin auraient un impact sur l'accumulation de ses présumés substrats et favoriseraient la dégénérescence (Kitada *et al.*, 1998).

-PINK1 est une kinase mitochondriale importante pour la fonction mitochondriale (Savitt *et al.*, 2006 ; Thomas *et al.*, 2007). Dans les mitochondries saines, PINK1 est localisée dans la membrane interne (Greene *et al.*, 2012).

PINK1 exerce son effet neuroprotecteur en inhibant la formation de ROS (Wang *et al.*, 2011). Donc, les mutations dans ce gène induisent un dysfonctionnement mitochondrial, incluant la formation excessive des radicaux libres (Gandhi *et al.*, 2009). Dans les mitochondries endommagés, PINK1 se mobilise vers la membrane externe (Narendra *et al.*, 2010; Pickrell *et al.*, 2015).

4-Neuroinflammation:

Des études récentes démontrent que l'inflammation excessive et la sur-activation des cellules immunitaires pourraient jouer un rôle important dans le déclenchement et la progression de cette pathologie neuronale (Su *et al.*, 2014)

Dans la MP, l'activation des cellules gliales provoque la mort neuronale par la production des facteurs neurotoxiques comme le glutamate, TNF- α et ROS/NOS (Niranjan., 2014).

La microglie activée, soit de façon directe par l'intermédiaire d'une toxine, une protéine pathogène ou endogène, ou indirecte via des signaux des neurones endommagés peut persister en raison d'un feed-back positif à partir des neurones endommagés, même si l'agression initiale a cessé. Des travaux ont d'ailleurs montré que les neurones endommagés nécrotiques peuvent activer la microglie (Pais *et al.*, 2008).

Les substances qui sont produites par les neurones dopaminergiques dégénérants et qui peuvent activer ou réactiver la microglie comprennent par exemple les agrégats d' α -syn, l'ATP, la neuromélanine et MPP⁺ (Hwang., 2013).

La SN contient une forte concentration de cellules microgliales, les neurones dopaminergiques de la SN sont donc particulièrement sensibles et vulnérables au stress oxydatif et à l'excès de ROS Produits consécutifs à l'activation microgliale (Long-Smith *et al.*, 2009).

Les taux de base de la peroxydation lipidique sont d'ailleurs augmentés dans le SNC de patients parkinsoniens (Whitton., 2007 ; Yuste *et al.*, 2015) .

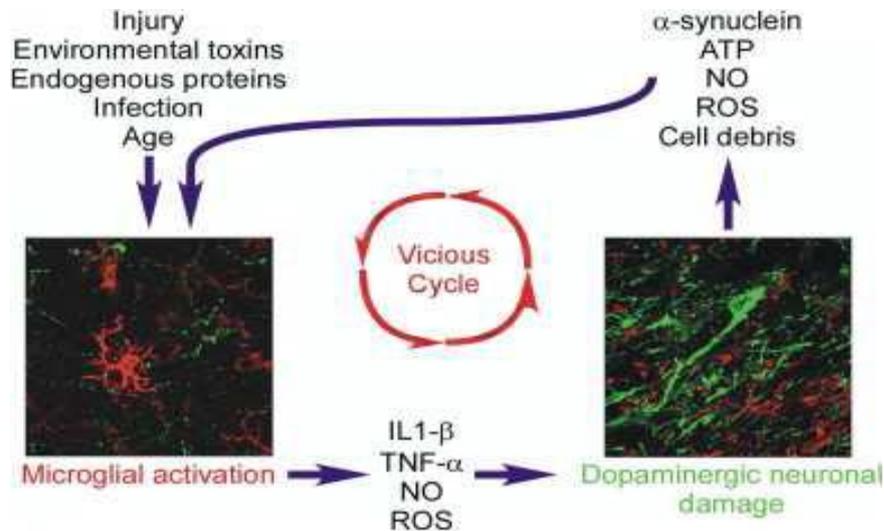


Figure 28 : Cercle vicieux entre activation microgliale et neurodégénérescence dopaminergique (Collins *et al.*, 2012).

Dans la MP, la microglie activée est capable de produire et de relarguer dans son environnement un grand nombre de dérivés oxygénés et azotés toxiques (ROS et RNS). Elle induit différents systèmes enzymatiques comme la NADPH oxydase, la nitric oxide synthetase (iNOS) et les myeloperoxydases (MPO) qui jouent respectivement sur la production de quantité toxique d'ion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$), de radicaux libres comme le NO^{\cdot} et $\cdot OHCl$. Cette cascade oxydative est surexprimée dans la SN de cerveaux de patients parkinsoniens (Hunot *et al.*, 2004). Les ions $O_2^{\cdot-}$ et RL NO^{\cdot} peuvent réagir à leur tour pour générer du peroxynitrite ($ONOO^{\cdot-}$) très réactif et qui cause des dommages oxydatifs sur plusieurs protéines comme la TH et l' α -syn. Les ions $O_2^{\cdot-}$ peuvent aussi se dismuter en H_2O_2 qui produit des radicaux hydroxyles par la réaction de Fenton en présence de Fe^{2+} . Les radicaux NO_2^{\cdot} non réactifs dont la concentration augmente dans les cerveaux de parkinsoniens peuvent être oxydés par les MPO en radicaux NO_2^{\cdot} activés et vont contribuer à la nitrosylation des protéines (Friedlander., 2003 ;Kouti *et al.*, 2013).

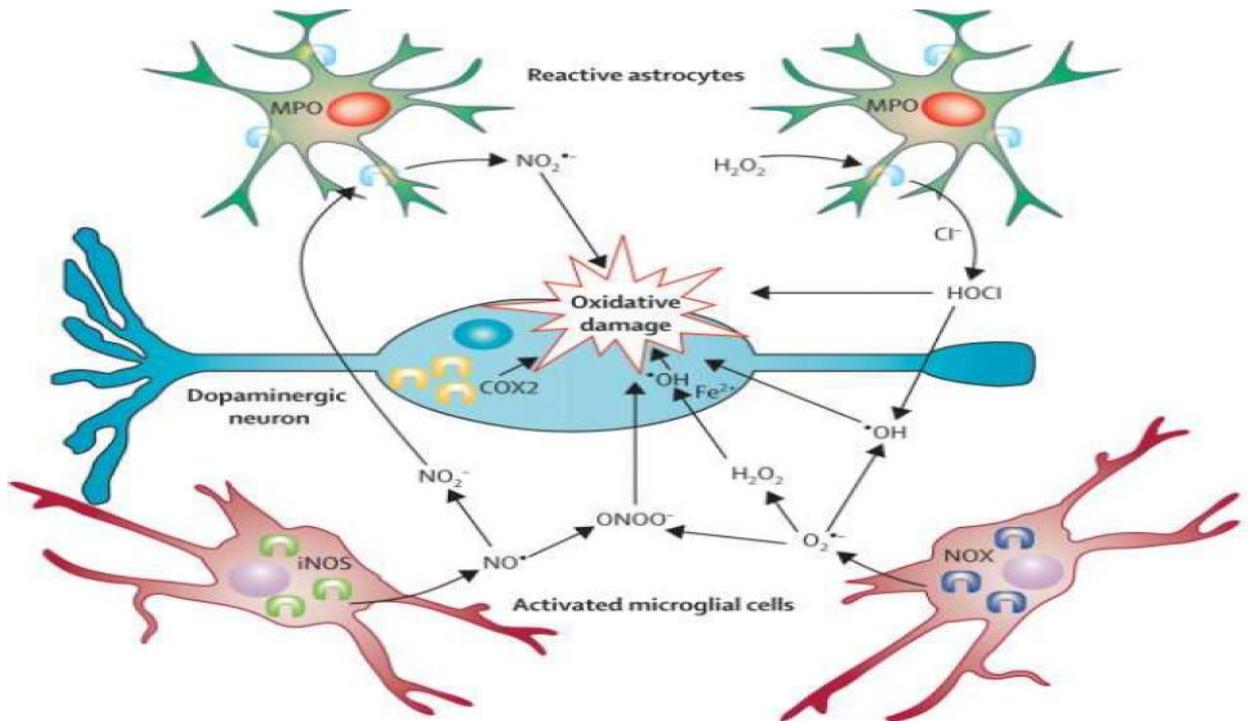


Figure 29: Lien entre le stress oxydatif, la neuroinflammation et la neurodégénérescence dopaminergique dans la MP (Hirsch *et al.*, 2009).

Le stress oxydatif dans la MP est associé *in fine* à l'oxydation accrue des lipides, de l'ADN et des protéines qui conduit à l'apoptose cellulaire à travers l'activation de caspases (Friedlander., 2003).

Conclusion :

Il est actuellement bien admis que les ROS provoquent des dommages cellulaires importants pouvant conduire à des défaillances au sein d'un organe. Le stress oxydant ou oxydatif est accusé d'être à la base de nombreuses maladies chroniques, il est de plus en plus impliqué dans le processus du vieillissement et le développement de maladies associées au vieillissement comme la maladie de parkinson. Cette dernière est une affection neurodégénérative chronique, lentement évolutive, d'origine le plus souvent inconnue. Elle est caractérisée par la dégénérescence d'une population des neurones situés dans la substance noire . Cette perte neuronale résulte en une diminution de dopamine dans le striatum, ce qui génère les symptômes moteurs reliés à la maladie.

L'implication du stress oxydant dans la MP est supportée par des études *post-mortem* et épidémiologiques qui montrent que des anomalies génétiques ou l'exposition à des toxines environnementales induisent la dégénérescence neuronale par des mécanismes impliquant le stress oxydant. Ce stress intervient lors de l'auto oxydation de la dopamine (DA), le dysfonctionnement mitochondrial par l'inhibition du complexe I de la chaîne respiratoire (CRM) ce qui favorise la formation des radicaux libres (RL) et augmente l'état de stress oxydatif du neurone. Et aussi dans la neuroinflammation par l'activation des cellules gliales. Ces derniers sont capable de produire et de relarguer dans son environnement un grand nombre de dérivés oxygénés et azotés toxiques (ROS et RNS).

Les neurones dopaminergiques de la SN sont donc particulièrement sensibles et vulnérables au stress oxydatif et à l'excès de ROS qui conduit à l'apoptose cellulaire.

Résumé :

Le système nerveux central de par sa consommation importante en oxygène, sa surface étendue d'échange membranaire et un taux relativement bas d'enzyme antioxydant, représente un lieu privilégié pour le stress oxydant .ce dernier est impliqué dans plusieurs pathologie du système nerveux central, telle que la maladie de parkinson qui est une maladie neurodégénérative , se caractérise par la perte progressive des neurones dopaminergiques de la substance noire , qui causent une dysfonction de la voie nigro-striée impliquée dans le contrôle des mouvements volontaire.

L'implication du stress oxydant dans la maladie de parkinson résultent des dommages qui causé la dégénération des neurones dopaminergiques par : la auto -oxydation de dopamine lui-même qui régénère des ROS, et aussi par le dysfonctionnement mitochondrial et l'accumulation des mutations dans l'ADN de mitochondrie (mt ADN) et finalement par la neuroinflammation, et donc provoque la mort cellulaire.

Mots clés: La Maladie de Parkinson, dopamine, neurones, substance noire, stress oxydatif, ROS.

Sammary :

The central nervous system by its high oxygen consumption, its large area of exchange membrane and a relatively low level of antioxidant enzyme, represents a privileged place for oxidative stress.It is involved in several diseases of the central nervous system, such as parkinson's disease,is a neurodegenerative diseasecharacterized by progressive loss of dopaminergic neurons of the substantia nigra , causing a dysfunction of the nigriestrial pathway involved in the control of voluntary movements.

The involvement of oxidative stress in parkinson's disease result for damage cause to degeneration of dopaminergic neurons by : auto-oxidation of dopamine itself regenerates ROS and also by the mitochondrial dysfunction and the accumulation of mutations in mitochondrial DNA (mtDNA) , and finally by the neuroinflammation and thus causes cell death.

Password: Parkinson disease, dopamine, neurons, substantia nigra, oxidative stress, ROS.

:

يستهلك الجهاز العصبي المركزي كمية كبيرة من الأوكسجين ويتميز أيضا
نسبي للإنزيمات المضادة للأوكسدة تجعله وسطا مثاليا للإجهاد التأكسدي. يتدخل هذا الأخير في عدة أمراض تصيب الجهاز

الذي يتميز بالفقدان التدريجي للخلايا العصبية (الخاصة بالدوبامين المتواجدة على مستوى المادة السوداء للجهاز العصبي و هذا ما يسبب خلل في المسار المسؤول عن المراقبة و السيطرة على الحركات الإرادية .

جهد التدهور عصبونات الدوبامين بواسطة
ركنسون ينجم عنه عدة
كسدة الذاتية لهذه الأخيرة و نتاجها للجذور الحرة يضا
لخلل الوظيفي على مستوى الميتوكوندري
في الحمض النووي لهذه الأخيرة. خيرا عن طريق تهابات العصبية .

الكلمات المفتاحية: مرض باركنسون، دوبامين، عصبونات، المادة السوداء، الإجهاد التأكسدي، ROS

Bibliographie

Références

A

- Abou-Seleiman PM, Healy DG, Quinn N, Lees AJ, Wood NW. The role of pathogenic DJ-1 mutations in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2003 ; 54: 283-286.
- Abraham L, Kierszenbaum.. *Histologie et biologie cellulaire.* 2006 ; 1^e édition, pp 201, de Boeck.
- Alves G, Forsaa EB, Pedersen KF, Dreetz Gjerstad M, Larsen JP. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol.* 2008 ; 255 Suppl 5: 18-32.
- Afonso V, Champy R, Mitrovic D, Collin P, Lomri A. Radicaux libres dérivés de l'oxygène et superoxydes dismutases : rôle dans les maladies rhumatismales. *Revue du Rhumatisme.* 2007; 74: 636-43.
- Andersson JK. Oxidative stress in neurodegeneration : cause or consequence. *Nat Med.* 2004 ; 10 Suppl : S18-S25.
- André M, Goffinet .*Anatomie du système nerveux central.* Presses universitaires de Namur, 1994 ; P138.
- Aguilar J, Paris I, Muñoz P, Ferrari E, Zecca L, Zucca F A . Protective and toxic roles of dopamine in Parkinson's disease. *J. Neurochem.* 2014; 129: 898 -915.
- Alain Marchal. *Précis de physiologie de la production de la parole.* 2011
- Anthony H K, Tsang, Kenny K K, Chung. Oxidative and nitrosative stress in Parkinson's disease. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2009 ; 643 -650 .
- Aouts J P, Tiberi M. Role of the extracellular amino terminus and First trans spanning helix of dopamine D1 et D5 receptors in shaping ligand selectivity and efficacy, cell signal. 2010 ; 22(1) : 106-116.
- Ardouin C, Chéreau I, Llorca P-M, Lhommée E, Durif F, Pollak P, et al. Assessment of hyper- and hypodopaminergic behaviors in Parkinson's disease. *Rev. Neurol.* 2009; 165(11):845-56.
- Atkin MA, Gasper A, Ullegaddi R, et al. Oxidative susceptibility of unfractionated serum or plasma : response to antioxidants in vitro and to antioxidants supplementation. *Clin Chem.* 2005 ; 51 : 2138-2144.
- Atkinson J, Epand RF, Epand RM. Tocopherols and tocotrienols in membranes: A critical review. *Free Radic Biol Med.* 2008 ; 44: 739 -764.
- Azzi A. Molecular mechanism of α -tocopherol action. *Free Radic Biol Med.* 2007 ; 43:16 -21.

B

- Baillie JK, Bates MGD, Thompson AAR, Waring WS, Partridge RW, Schnopp MF, Simpson A, Gulliver-Sloan F, Maxwell SRJ and Webb DJ. Lowland Subjects Exposed to High Altitude Plasma Antioxidant Capacity in Healthy Endogenous Urate Production Augments. *Chest.* 2007 ; 131: 1473-78.
- Barouki R . Stress oxydant et vieillissement, médecine sciences. 2006 ; vol. 22, n° 3, pp. 266-272.

- Beilina A, Van Der Brug M, Ahmad R, Kesavapany S, Miller DW, Petsko GA, Cookson MR.** Mutations in pten-induced putative kinase 1 associated with recessive parkinsonism have differential effects on protein stability. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005; 102:5703 -5708.
- Bartels T, Choi JG, Selkoe DJ.** -Synuclein occurs physiologically as a helically folded tetramer that resists aggregation. *Nature.* 2011 ; 477(7362): 107-10.
- Beaudeau JL, Peynet J, Bonnefont-Rousselot, Therond P, Delattre J, Legrand J.** Stress oxydant Sources cellulaires des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote. *Ann Pharm Fr.* 2006 ; 64: 373-38.
- Benítez S, Sánchez-Quesada JL, Lucero L, Arcelus R, Ribas V, Jorba O, Castellví A, Alonso E, Blanco- Vaca F, Ordóñez-Llanos J.** Changes in low-density lipoprotein electronegativity and oxidizability after aerobic exercise are related to the increase in associated non-esterified fatty acids *Atherosclerosis.* 2002 ; 160 (1): 223-232.
- Bennett MC, Bishop JF, Leng Y, Chock PB, Chase TN, Mouradian MM.** Degradation of alphasynuclein by proteasome. *J Biol Chem.* 1999; 274:33855–33858.
- Biskuo, S,M, Geralch, et al .** « Genes associated with Parkinson syndrome. » *J Neurol.* 2008 ; 255 Suppl 5 : 8-17.
- Bleys J, Miller ER, Pastor-Barriuso R, Appel LJ and Guallar E.** Vitaminmineral supplementation and the progression of atherosclerosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2006 ; 84 (4): 880-887.
- Block ML, Hong JS.** Microglia and inflammation-mediated neurodegeneration: multiple triggers with a common mechanism. *Prog Neurobiol.* 2005; 76 (2) : 77-98.
- Blum D, Torch S, Lambeng N, Nissou M, Benabid AL, Sadoul R, Verna JM.** Molecular pathways involved in the neurotoxicity of 6-OHDA, dopamine and MPTP: contribution to the apoptotic theory in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol .* 2001;65(2):135-172.
- Bonifati V, Rohe CF, Breedveld GJ, Fabrizio E, De Mari M, Tassorelli C, Tavella A, Marconi R, Nicholl DJ, Chien HF, Fincati E, Abbruzzese G, Marini P, De Gaetano A, Horstink MW, Maat-Kievit JA, Sampaio C , Antonini A, Stocchi F, Montagna P, Toni V .** Ealyonset parkinsonism associated with PINK1 mutations : frequency, genotypes, and phenotypes. *Neurology.* 2005 ; 65 :87-95.
- Bong-Kyu Choi.** Large -synuclein oligomers inhibit neuronal SNARE-mediated vesicle docking. 2013; *PNAS .* vol. 110 no. 10. 4087 -4092.
- Bonnet C, Alamigeon F, Micheels P.** Guide complet des soins esthétiques : du côté de ma vie. 2010 ; Edition Eyrolles , pp 14.
- Borràs C, Sastre J, Garcfa-Sala D, Lloret A, Pallardo FV, Vina J.** Mitochondria from females exhibit higher antioxidant gene expression and lower oxidative damage than males. *Free Radic Biol Med.* 2003 ; 34: 546-552.
- Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E.** Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003 ; 24(2): 197-211.
- Bromek E, Haduch A, Gołembiowska K, Daniel WA.** Cytochrome P450 mediates dopamine formation in the brain in vivo. *J Neurochem* 2011; 118(5):806-815.
- Browne RW, Bloom MS, Schisterman EF, Hovey K, Trevisan M, Wu C, Liu A, Wactawski-Wende J.** Analytical and biological variation of biomarkers of oxidative stress during the menstrual cycle. *Biomarkers.* 2008 ; 13(2): 160-183.

Burré J, Sharma M, Tsetsenis T, Buchman V, Etherton MR, Südhof TC. "Alpha-synuclein promotes SNARE-complex assembly in vivo and in vitro". *Science*. 2010; 329 (5999) : 1663-1667.

C

Calabrese V C , Mancuso M, Calvani E, Rizzarelli D A, Butterfield, Stella A M. Nitric oxide in the central nervous system: neuroprotection versus neurotoxicity. *Nat,Rev, Neurosci*. 2007; 8, 766 -775.

Caldecott K W. Single-strand break repair and genetic disease. *Nat. Rev. Genet*. 2008 , 9.

Cahill D , Connor B, Carney J P. Mechanisms of eukaryotic DNA double strand break repair. *Front. Biosci*. 2006 ; 11:1958 -1976.

Catarina Pimentel , Liliana Batista-Nascimento, Claudina Rodrigues-Pousada , Regina A.Menezes. *Oxidative Stress in Alzheimer's and Parkinson's Diseases: Insights from the Yeast Saccharomyces cerevisiae*. 2012; Hindawi Publishing Corporation.

Catarina Pimentel, Liliana Batista-Nascimento, Claudina Rodrigues-Pousada, Regina A.Menezes. *Oxidative Stress in Alzheimer's and Parkinson's Diseases: Insights from the Yeast Saccharomyces cerevisiae*. Hindawi Publishing. Corporation *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Volume. 2012; Article ID 132146:9

Cartier EA, Parra LA, Baust TB, Quiroz M, Salazar G, Faundez V, Egaña L, Torres GE.A biochemical and functional protein complex involving dopamine synthesis and transport into synaptic vesicles. *J Biol Chem*. 2010; 285(3):1957-1966.

Carrière A, Galinier A, Fernandez Y, Carmona MC, Pénicaud L, Casteilla L. Les espèces actives de l'oxygène : le yin et le yang de la mitochondrie. *médecine sciences*.2006 ;vol. 22, n° 1, pp. 47-53.

Carreras M C, Franco M C, J. G. Peralta, and J. J. Poderoso, "Nitric oxide, complex I, and the modulation of mitochondrial reactive species in biology and disease," *Molecular Aspects of Medicine*.2004; vol. 25, no. 1-2 pp. 125-139 .

Céline C. Les médicaments dopaminergiques : de la maladie Parkinson aux traitements des addictions.2012 ; pp 34-50.

Chan NC, Salazar AM, Pham AH, Sweredoski MJ, Kolawa NJ, Graham RL, Hess S, Chan DC. Broad activation of the ubiquitin-proteasome system by parkin is critical for mitophagy. *Hum Mol Genet*. 2011; 20: 1726 -1737.

Chen B P, Li M, Asaithamby A. New insights into the roles of ATM and DNA-PKcs in the cellular response to oxidative stress. *Cancer Lett*. 2012 ; 327: 103 -110.

Christian Moussard. *Biologie moléculaire : Biochimie de communication cellulaire*.2005 ; de Boeck, p247.

Christine Brooker. *Le corps humain:Etude,structure et fonction*.2000;2e édition,de boeck.

Chaudhry FA, Edwards RH, Fonnum F: Vesicular neurotransmitter transporters as targets for endogenous and exogenous toxic substances. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2008; 48:277 - 301.

Clark IE, Dodson MW, Jiang C, Cao JH, Huh JR, Seol JH, Yoo SJ, Hay BA, Guo M. *Drosophila PINK1 is required for mitochondrial function and interacts genetically with parkin*. *Nature*. 2006; 441: 1162 -1166.

- Clarkson PM and Thompson HS. Antioxidants: what role do they play in physical activity and health. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2000 ; 72(2): 637-646.
- Cohen J H, Kristal A R, Stanford J L. Fruit and vegetable intakes and prostate cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute*.2000 ; 92 : 61-68.
- Collier TJ, Kanaan NM, Kordower JH. Ageing as a primary risk factor for Parkinson's disease: Evidence from studies of non-human primates. *Nat Rev Neurosci*. 2011; 12:359–366.
- Collins LM, Toulouse A, Connor TJ, Nolan YM. Contributions of central and systemic inflammation to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Neuropharmacology*. 2012 ; 62(7):2154-68.
- Combiér J M, Masson H. Dehen :Neurologie.2004 ;11eme édition ,MASSON.pp :180-326.
- Conte A, Khan N ,Defazio G ,Rothwell J C ,Berardelli,A. Pathophysiology of somatosensory abnormalities in Parkinson disease. *Nat. Rev. Neurol*.2013; 9: 687- 697. doi:10. 1038/nrneurol.224.
- Cookson M R. Alpha-Synuclein and neuronal cell death. *Mol Neurodegener* . 2009 ; 4; 4:9.
- Corti, Olga, Suzanne Lesage, Alexis Brice. “What Genetics Tells Us About the Causes and Mechanisms of Parkinson's Disease.” *Physiological Reviews* 91.2011; (4) (October): 1161 - 218. doi:10.1152/physrev.00022.2010.
- Costill L, Jack H , David Wilmore , Larry Kenney W. *Physiologie du sport et de l'exercice physique*.2009. 4^e édition , PP82, de boeck .
- Crompton M. The mitochondrial permeability transition pore and its role in cell death. *J. Biochem*.1999 ; 341:233-249.
- Crosiers D J ,Theuns P , Cras C, Van Broeckhoven.“Parkinson disease: insights in clinical, genetic and pathological features of monogenic disease subtypes.” *Journal of Chemical Neuroanatomy*. 2011 ; vol. 42, no. 2, pp. 131 -141.

D

- Dagda RK, Cherra SJ 3rd, Kulich SM, Tandon A, Park D, Chu CT. Loss of PINK1 function promotes mitophagy through effects on oxidative stress and mitochondrial fission. *J Biol Chem*. 2009; 284: 13843 -13855.
- Dalton T P, Shertzer H G, Puga A. Regulation of gene expression by reactive oxygen, *Signalling*. 2002 ; 14 : pp. 879.
- Davies M J, Slater T F. Studies on the metal-ion and lipoxygenase-catalysed Breakdown of hydroperoxides using electron-spin-resonance spectroscopy. *The Biochemical journal*. 245 :167-173.
- David L, Costill, Jack H, Wilmore, Larry Kenny W. *physiologie du sport et de l'exercice physique*. 2009 ; 4^e édition p :82 .
- Davis W, Jr, Ronai Z, Tew K D. Cellular thiols and reactive oxygen species in drug-induced apoptosis. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*.2001 ; 296 : 1-6.
- Degos V, Chhor V, Gressens P, Mantz J. Neuro-inflammation aiguë et stratégies neuroprotectrices. *Réanimation* .2009 ; V18 N°7 : 556-565.
- Delattre J, Beaudoux J L, Bonnefont-Rousselot D. Eds. *Radicaux libres et stress oxydant : Aspects biologiques et pathologiques*. 2007.

- Dick, F.D. « Parkinson's disease and pesticide exposures. » « Br Med Bull ». 2006 ; 79-80 : 219-231.
- Dimitri B. Création d'une spin-off pour la valorisation des recherches sur un dispositif d'évaluation de la maladie de Parkinson par accéléromètres et gyroscopes. Assessment and Regulation Kit Parkinson.2010 ; pp 55-152.
- Di Monte, D.A., M.Lavasani, et al. « Environmental factors in parkinson's disease. » *Neurotoxicology*. 2002 ; 23(4-5) : 487-502.
- Djavaheri-Mergny M, Maziere J C , Santus R , Mora L , Maziere C , Auclair M , Dubertret L. Exposure to long wavelength ultraviolet radiation decreases processing of low density lipoprotein by cultured human fibroblasts. *Photochemistry and photobiology* .1993 ; 57 : 302-305.
- Dodson MW, Guo M. Pink1, Parkin, DJ-1 and mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurobiol*. 2007; 17: 331-337.
- Dos Santos A B ,Barreto G E, Kohlmeier K A .Treatmentofsleeping disorders should be considered inclinical management of Parkinson'sdisease. *Front. Aging Neurosci*.2014; 6:273. doi:10. 3389/fnagi. 2014.00273.
- Douris PC, Elokda AS, Handrakis JP, Principal S, Rondo E, Bovell J, Coughlin WP, Mastroianni CN, Wong MJ, Zimmerman T. Martial art training enhances the glutathione antioxidant system in middle aged adults. *J Strength Cond Res*.2009 ; 23(5): 1518-23.
- Duarte TL, Jones GDD. Vitamin C modulation of H₂O₂-induced damage and iron homeostasis in human cells. *Free Radical Biology andMedicine*. 2007 ; 43:1165 -1175.
- Dufour C, Loonis M, Dangles O. Inhibition of the peroxidation of linoleic acid by the flavonoid quercetin within their complex with human serum albumin *Free Radical Biology and Medicine*. 2007 ; 43(2): 241-252.
- Duke DC, Moran LB, Pearce RK, Graeber MB. The medial and lateral substantia nigra in Parkinson's disease: mRNA profiles associated with higher brain tissue vulnerability. *Neurogenetic*. 2007 ; 8(2): 83-94.
- Durackova Z, Djrolo F, Hougbe H , Avode G , Attoulou V, Addra B, Kodjoh N, Avimadj M, Oxidants, Antioxidants and oxidative stress. *Mitochondrial medicine*. Gvozdjakova A (ed).2008; P:19-43.
- E**
- Ebadi M, Govitrapong P, Sharma S, Muralikrishnan D, Shavali S, Pellett L, et al. Ubiquinone (coenzyme q10) and mitochondria in oxidative stress of parkinson's disease. *Biol Signals Recept*. 2001 ; 10(3-4): 224-53.
- Elbim C.Explosion oxydative des phagocytes.*Biologie clinique*.2003 ; [90-30-0145].
- Elain Maries, Katja Hoehn .*Anatomie et physiologie humaines*.8 Nov 2014 ; 9^e édition p482.
- El-Khawaga O Y, Protective effects of tannic acid against methomyl-induced oxidative stress. *J. Biotechnol. Biomaterial*.2012 ; 2(2): 127.
- Elosua R, Molina L, Fito M, Arquer A, Sanchez-Quesada JL, Covas MI, Ordonez-Llanos J, Marrugat J. Response of oxidative stress biomarkers to a 16-week aerobic physical activity program, and to acute physical activity, in healthy young men and women. *Atherosclerosis*. 2003 ; 167(2): 327-334.

Engels W R, Johnson-Schlitz D Flores, C.; White, L.; Preston, C.R. A third link connecting aging with double strand break repair. *Cell Cycle* .2007; 6:131-135.

Eriksen J, Jørgensen TN, Gether U.Regulation of dopamine transporter function by protein-protein interactions: new discoveries and methodological challenges. *J Neurochem* .2010; 113:27-41.

F

Favier A. Le stress oxydant : Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique , l'actualité chimique.2003 ; pp108-115.

Feany M, Pallanck L. Parkin: A multipurpose neuroprotective agent . *Neuron*. 2003; 38:13 -16.

Federico A, Cardaioli E , Da Pozzo P, Formichi P, Gallus G N, Radi E. Mitochondria oxidative stress and neurodegeneration. *J. Neurol. Sci.* 2012; 322:254-262.

Fetoui H , Makni M , Garoui E M , Zeghal N. Toxic effects of lambda-cyhalothrin, a synthetic pyrethroids pesticide, on the rat kidney: involvement of oxidative stress and protective role of ascorbic acid. *Experimental and Toxicologic Pathology*.2010 ; 62: 593-599.

Ferry Barbara, GERVASONI Damien, VOGT Cathrine. *Neurochirurgie stéréotaxique*.2012.

Filosto M, Scarpelli M, Cotelli M S Vielmi V, Todeschini A ,Gregorelli V, Tonin P, Tomelleri, G.; Padovani, A. The role of mitochondria in neurodegenerative diseases. *J. Neurol.* 2011; 258: 1763-1774.

Finaud J, Lac G, Filaire E. Oxidative Stress. Relationship with Exercise and Training. *Sports med.* 2006b ; 36(4): 327-358.

Flourie F, Arab K, Rossary A, Steghens JP .Effets de différents antioxydants sur la lipoperoxydation in vitro initiée par le radical OH[°] .*Immuno –analyse et biologie spécialisée* .2006 ; 21 : 229-233.

Friedlander RM. Apoptosis and caspases in neurodegenerative diseases. *N Engl J Med.* 2003; Apr 3; 348(14):1365-75.

Fukunaga K, Shoda N . Novel dopamine D2 receptor .Signaling through proteins interacting with third cytoplasmic loop .*Molecular Neurobiology*.2012 ;45(1) :144-152.

Funayama M, Hasegawa K, Kowa H, Saito M, Tsuji S, Obata F. A new locus for Parkinson's disease (PARK8) maps to chromosome . *Ann. Neurol.* 2002 ; 51 : 296 -301.

G

Gallegos S, Pacheco C , Peters C, Opazo C M , Aguayo L G . Features of Alpha-Synuclein That Could Explain the Progression and Irreversibility of Parkinson's Disease. *Frontiers in Neuroscience*.2015; 9:59.

Gandhi S, Wood-Kaczmar A, Yao Z, Plun-Favreau H, Deas E, Klupsch K, Downward J, Latchman DS, Tabrizi SJ, Wood NW, Duchen MR, Abramov AY. PINK1-associated Parkinson's disease is caused by neuronal vulnerability to calcium-induced cell death. *Mol Cell*.2009 ; 33 : 627-638.

Gardès-Albert M, Bonne font-Rousselot D, Abedinzadeh Z, Jore D. Espèces réactives de l'oxygène, Comment l'oxygène peut-il devenir toxique. *L'actualité chimique*.2003; pp. 91-95.

- Gasparre, G.; Romeo, G.; Rugolo, M.; Porcelli, A.M. Learning from oncocyctic tumors: Why choose inefficient mitochondria. *Biochim. Biophys. Acta* .2011; 1807: 633-642.
- Gardès-Albert M, Bonne font-Rousselot D, Abedinzadeh Z, Jore D. Espèces réactives de l'oxygène, Comment l'oxygène peut-il devenir toxique. *L'actualité chimique*.2003 ;pp. 91-95.
- Gersch C, Palii SP, Imaram W, Kim KM, Karumanchi SA, Angerhofer A, Johnson RJ, Henderson GN. Reactions of peroxynitrite with uric acid: Formation of reactive intermediates, alkylated products and triuret, and in vivo production of triuret under conditions of oxidative stress. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2009 ; 28: 118-149.
- Gibney MJ, Mac Donald I, Roche HM. Nutrition and metabolism. Blackwell Science: Oxford.2003.
- Gobert M, Martin B, Ferlay A, Chilliard Y, Graulet B, Pradel P, Bauchart D, Durand D. Plant polyphenols associated with vitamin E can reduce plasma lipoperoxidation in dairy cows given n-3 polyunsaturated fatty acids. *Journal of Dairy Science*. 2009 ; 92 : 6095-6104.
- Greene AW, Grenier K, Aguilera M A, Muise SF, arazifard R, Haque ME, McBride H M, Park DS, Fon E A. Mitochondrial processing peptidase regulates PINK1 processing, import and Parkin recruitment. *EMBO Rep*. 2012 ;1 : 378 -385.
- Gruber C W, Cemazar M, Heras B , Martin J L , Craik D J. Protein disulfide isomerase: the structure of oxidative folding. *Trends in biochemical sciences* .2006 ; 31,45564.

H

- Halliwell B. Free radicals and antioxidants: updating a personal view. *Nutr. Rev.*2012 ; 70 :257 -265.
- Hargreaves BJ, Kronfeld DS, Waldron JN, Lopes MA, Gay LS, Saker KE, Cooper WL, Sklan DJ, Harris PA. Antioxidant status and muscle cell leakage during endurance exercise. *Equine Vet J Suppl*. 2002b ; (34): 116-121.
- Haton C. Effets des rayonnements ionisants sur la structure de la fonction de la cellule épithéliale intestinale. Thèse de doctora de l'université de Paris VI France.2005 ;pp :43-58.
- Hayashi M, Miyata R, Tanuma N. Oxidative stress in developmental brain disorders. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2012; 724: 278-290.
- Heeman B, Van den Haute C, Aelvoet S A, Valsecchi F R, odenburg R J, Reumers V, Debyser Z, Callewaert G, Koopman W J, Willems P H, *et al*. Depletion of PINK1 affects mitochondrial metabolism, calcium homeostasis and energy maintenance. *J. Cell Sci*. 2011 ; 124 : 1115 -1125.
- Heikkinen H, Varhe A, Laine T, Puttonen J, Kela M, Kaakkola S, Reinikainen K. Entacapone improves the availability of L-dopa in plasma by decreasing its peripheral metabolism independent of L-dopa/carbidopa dose. *Br J Clin Pharmacol*. 2002 ; 54(4): 363-71.
- Hellsten Y, Svensson M, Sjödin B, Smith S, Christensen A, Richter EA, Bangsbo J. Allantoin formation and urate and glutathione exchange in human muscle during submaximal exercise. *Free Radic Biol Med*. 200 ; 31(11): 1313-1322.
- Hennebelle T, Sahpaz T , Bailleul F. polyphénols végétaux ,sources ,utilisation te potentiel dans la lutte contre le stress oxydatif .phytothérapie . 2004 ; Numéro 1 :3-6.

- Hensley K , Floyd R A Reactive oxygen species and protein oxidation in aging: a look back, a look ahead. *Archives of biochemistry and biophysics*.2002 ; 397 : 377-383.
- Hiroi T, Imaoka S, Funae Y. Dopamine formation from tyramine by CYP2D6. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;249(3):838-843.
- Hiroi T, Imaoka S, Funae Y. Dopamine formation from tyramine by CYP2D6. *Biochem Biophys Res Commun* .1998;249(3):838-843.
- Hirsch EC, Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection. *Lancet Neurol*. 2009; 8: 382-397.
- Hirsch E, Graybiel A, Agid YA. Melanized dopaminergic neurons are differentially susceptible to degeneration in Parkinson's disease. *Nature*. 1998; 334:345 -348. [PubMed: 2899295].
- Hockenberry M J, Taylor O A, Gudy P M, Ross A K, Pasvogel A, Montgomery D, Ribbeck, MC carthy, Kand Moore I. Fe2 Isoprostanes Amesure of oxidative stress in children.2013.
- Horowitz M P, J T Greenamyre. "Gene-environment interactions in parkinson's disease: the importance of animal modeling." *Clinical Pharmacology and Therapeutics*.2010 ; vol. 88, no. 4, pp. 467 -474.
- Huet O, Duranteau J. Dysfonction endothéliale : rôle des radicaux libres. *Réanimation*. 2008; 17: 387-392.
- Hunot S, Vila M, Teismann P, Davis RJ, Hirsch EC, Przedborski S, et al. JNK-mediated induction of cyclooxygenase 2 is required for neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 ; 101(2): 665-70.
- Hyun DH, Lee M, Hattori N, Kubo S, Mizuno Y, Halliwell B, Jenner P. Effect of wild-type or mutant parkin on oxidative damage, nitric oxide, antioxidant defenses, and the proteasome. *J Biol Chem*. 2002 ; 277: 28572 -28577.
- Hyun D-H, Lee M, Halliwell B, Jenner P. Proteasomal inhibition causes the formation of protein aggregates containing a wide range of proteins, including nitrated proteins. *J Neurochem*. 2004; b 86: 363-373.

J

- Jean-François Vibert, Alain Sibille, Marie-Claude, Lavallard – Rousseau, Francois Boureau, Leonor Mazières . *Neurophysiologie: de la physiologie à la l'exploration fonctionnelle*,de Elsevier .2011 ; 2^e édition . . Masson pp27.
- Jean-Claude , HorvatPuhhé. *Paraplégie : Espoirs et réalité de la recherche fondamentale et clinique*.2010 ; pp19.
- Jeppesen D K, Bohr V A, Stevnsner T. DNA repair deficiency in neurodegeneration. *Prog Neurobiol*. 2011;94:166-200.
- Jiang H, Ren Y, Zhao J, Feng J. Parkin protects human dopaminergic neuroblastoma cells against dopamine-induced apoptosis. *Hum Mol Genet*. 2004; 13:1745 -1754.
- Johannes Meiser, Daniel Weindl and Karsten Hiller. Complexity of dopamine metabolism. *Cell Communication and Signaling* .2013; 11:34.
- Johnson RJ, Sautin YY, Oliver WJ, Roncal C, Mu W, Gabriela Sanchez-Lozada L, Rodriguez-Iturbe B, Nakagawa T, Benner SA. Lessons from comparative physiology: could uric acid represent a physiologic alarm signal gone awry in western society. *J Comp Physiol B*. 2009 ; 179(1): 67-76.

José-Rubén García-Montes, Alejandra Boronat-García, René Drucker-Colín. Pharmacological strategies for Parkinson's disease. 2012; 4,11: 24983-67.

Julie Lotharius , Patrik Brundin . Impaired dopamine storage resulting from a-synuclein mutations may contribute to the pathogenesis of Parkinson's disease. Human Molecular Genetics. 2002 ; Vol. 11, No. 20. 2395-2407.

K

Kannan K , Jain S K .“Oxidative stress and apoptosis.” Pathophysiology.2000; vol. 7, no. 3, pp. 153-163.

Karbownik-Lewi Ska M G, St Pniak J , Lewi Ski A. High level of oxidized nucleosides in thyroid mitochondrial DNA; damaging effects of Fenton reaction substrates. Thyroid Res. 2012; 5, 24.

Karten B, Beisiegel U, Gercken G, Kontush A. Mechanisms of lipid peroxidation in human blood plasma: a kinetic approach. Chem Phys Lipids. 1997 ; 29;88 (2): 83-96.

Katzenschlager R et al .pruriensin Parkinson's disease: a double blind clinical and pharmacological study .Journal of Neurology .Neurosurgery, and Psychiatry.2004;75:1672-1677.

Kirschvink N, de Moffarts B, Lekeux P. The oxidant/antioxidant equilibrium in horses. The Veterinary Journal. 2008 ; 177: 178 -191.

Kish SJ, Shannak K, Hornykiewicz O. Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. N Engl Med.1988; 318:876 -880.

Kitada T, Asakawa S, Hattori N, Matsumine H, Yamamura Y, Minoshima S, Yokochi M, Mizuno H, Shimizu. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism; Nature.1998. 392, 605-8.

Klein J A , Ackerman S L.“Oxidative stress, cell cycle, and neurodegeneration.” Journal of Clinical Investigation.2003; vol. 111, no. 6, pp. 785-793.

Koechlin-Ramonatxo C . Oxygène, stress oxydant et suppléments antioxydantes ou un aspect différent de la nutrition dans les maladies respiratoires.Nutrition clinique et métabolisme.2006 ; 20 :165-177.

Koolman J, Rohm KH. Atlas de Poche de Biochimie. Flammarion:Paris.1999.

Kouti L, Noroozian M , Akhondzadeh S , Abdollahi M , Javadi MR, Faramarzi M A , Mousavi M , Ghaeli P. Nitric oxide and peroxynitrite serum levels in Parkinson's disease: correlation of oxidative stress and the severity of the disease. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013; 17: 964-970.

L

Lamprecht M, Greilberger J, Oettl K. Analytical aspects of oxidatively modified substances in sport and exercises. Nutrition. 2004 ; 20(7-8): 728-730.

Landry Y, Gies JP. Pharmacologie : Des cibles vers l'indication thérapeutique.Dunod.2009 (2e édition).

Langston ,J ,W , and P.A. Ballar,Jr . « Parkinson's disease in a chemist working with 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine. N Engle J Med. 1983 ; 309(5) : 310.

- Langston, J. W., L.S.Forno, et al. « Evidence of active nerve cell degeneration in the substantia nigra of humans years after 1-methyl-phenyl-1, 2, 3,6-tetrahydropyridine exposure. » *Ann Neurol.* 1999 ; 46 (4) : 598-605.
- Lashuel HA, Hartley D, Petre BM, Walz T, Lansbury PT: Neurodegenerative disease: amyloid pores from pathogenic mutations. *Nature* .2002. 418(6895):291.
- Lauralee Sherwood.physiologie humains :A Human paerspective.2006;2e edition de boeck.
- Lee JK, Tran T, Tansey MG. Neuroinflammation in Parkinson's Disease. *J Neuroimmune Pharmacol* 2009 ; 4: 419 -429.
- Lee H C, Pang C Y, Hsu H S, Wei Y H. Differential accumulations of 4,977 bp deletion in mitochondrial DNA of various tissues in human ageing. *Biochim. Biophys. Acta* 1994, 1226:37-43.
- Lee J, Koo N, Min D B. Reactive oxygen species, aging, and antioxidative nutraceuticals. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*.2004 ; 3 (1) : 21-33.
- Lee V M-Y ,J.Q. Trojanowski. *Neuron*.2006; 52:33.
- Lenaz G, Genova ML. Mobility and function of coenzyme Q (ubiquinone) in the mitochondrial respiratory chain. *Biochim Biophys Acta.* 2009 ; 1787(6): 563-73.
- Lenn J, Uhl T, Mattacola C, Boissonneault G, Yates J, Ibrahim W, Bruckner G.The effects of fish oil and isoflavones on delayed onset muscle soreness. *Med Sci Sports Exerc.* 2002 ; 34(10): 1605-1613.
- LevineR L, Stadtman E R. Oxidative modification of proteins during aging. *Experimental gerontology.* 2001 ; 36 : 1495-1502.
- Lesage S, Brice A. “Role of Mendelian genes in “sporadic” Parkinson’s disease,” *Parkinsonism & Related Disorders*.2012 ; vol. 18, supplement 1, pp. S66 -S70.
- Lillian shotis Bruner, Suzanne .C. Smeltzer, Doris Smith Sudabith, Brenda Bare. *Soins Infirmiers en médecine et une chirurgie.* 2006 ; 4^e édition, de Boeck, pp280.
- Lima M M , Martins E F , Delattre A M , *et al.* Motor and Non-Motor Features of Parkinson’s Disease—A Review of Clinical and Experimental Studies. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*.2012; 11:439-449.
- Liu S, Salyapongse AN, Geller DA, Vodovotz Y, Billiar TR. Hepatocyte toll-like receptor 2 expression in vivo and in vitro: role of cytokines in induction of rat TLR2 gene expression by lipopolysaccharide. *Shock.* 2000 ; 14(3): 361-5.
- Liu Y, Wilson S H. DNA base excision repair: A mechanism of trinucleotide repeat expansion. *Trends Biochem. Sci.* 2012; 37:162-172.
- Liu J H , Li X S ,Ye J ,Gao L H ,Zhang Z P ,Wu W ,et al. Cognitive impairments in Parkinson’s disease. *Aging Ment. Health*.2012; 16 :529 -536.doi:10. 1080/13607863.2011.628979.
- Li SC, Lindenberger U, Backman L. Dopaminergic modulation of cognition across the life span. *Biobehav Rev.* 2010 ;34 : 625-30.
- Long-Smith CM, Sullivan AM, Nolan YM. The influence of microglia on the pathogenesis of Parkinson's disease. *Prog Neurobiol.* 2009 ; 89(3): 277-87.
- Lotharius J, Brundin p.Pathogenesis of Parkinson's disease: dopamine, vesicles and alpha-synuclein: *Nat Rev Neurosci*.2002; v. 3, pp. 932-42.

Lyn Patrick ND. Lead Toxicity Part II: The Role of Free Radical Damage and the Use of Antioxidants in the Pathology and Treatment of Lead Toxicity. *Altern Med Rev.* 2006 ; 11(2): 114-127.

Lyn Patrick ND. Lead Toxicity Part II: The Role of Free Radical Damage and the Use of Antioxidants in the Pathology and Treatment of Lead Toxicity. *Altern Med Rev.* 2006 ; 11(2): 114-127.

M

Maass A , Reichmann H. Sleep and Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Journal of Neural Transmission.*2013;120 : 565-569.

Maddipati KR, Marnett LJ. Characterization of the major hydroperoxide-reducing activity of human plasma. Purification and properties of a selenium-dependent glutathione peroxidase. *The Journal of Biological Chemistry.* 1987 ; 262: 17398-17403.

Malaguti M, Baldini M, Angeloni C, Biagi P, Hrelia S. High-protein- PUFA supplementation, red blood cell membranes, and plasma antioxidant activity in volleyball athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2008 ; 18(3): 301-312.

Manard M, Collette F. L'influence des facteurs génétiques sur les modifications cognitives associées au vieillissement normal : une illustration en mémoire de travail au moyen du polymorphisme nucléotidique COMT. *Rev Neuropsychol.* 2014 ; 6 (4) : 219-29

Mandel S, Grünblatt E, Maor G, Youdim MB. Early and late gene changes in MPTP mice model of Parkinson's disease employing cDNA microarray. *Mandel et al. 2003 Neurochem Res.* 2002 ; 27(10): 1231-43.

Margaritis I, Palazzetti S, Rousseau AS, Richard MJ, Favier A. Antioxidant supplementation and tapering exercise improve exercise- induced antioxidant response. *J Am Coll Nutr.* 2003 ; 22(2): 147-156.

Massano J , Bhatia K P. Clinical Approach to Parkinson's Disease: Features, Diagnosis, and Principles of Management. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine.*2012; 6: a008870.

Massion P , Preiser JC, Balligand V . Les espèces réactives de l'azote : bénéfiques ou délétères . *Nutrition clinique et métabolisme.*2004 ; 16 :248 -252.

Mauridian, M, M. « Recent advances in the genetics and pathogenesis of parkinson's disease » *Neurology.* 2002 ; 58(2) : 179-185.

Mecocci P. Oxidative stress in mild cognitive impairment and Alzheimer disease: A continuum. *J. Alzheimer's Dis.* 2004, 6, 159–163.

Medved I, Brown MJ, Bjorksten AR, Murphy KT, Petersen AC, Sostaric S, Gong X, McKenna MJ. N- acetylcysteine enhances muscle cysteine and glutathione availability and attenuates fatigue during prolonged exercise in endurance-trained individuals. *J Appl Physiol.* 2004 ; 97(4): 1477-1485.

Meister, A. Glutathione-ascorbic acid antioxidant system in animals. *J Biol Chem.* 1994 ; 269: 9397-9400.

Moffarts B, Portier K, Kirschvink N, Coudert J, Fellmann N, Van Erck E, Letellier C, Motta C, Pincemail J, Art T, Lekeux P. Effects of exercise and oral antioxidant supplementation enriched in (n 3) fatty acids on blood oxidant markers and erythrocyte membrane fluidity in horses. *Vet J.*2007 ; 174(1): 113- 121.

- Morris CD, Carson S. Routine vitamin supplementation to prevent cardiovascular disease: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2003 ; 139: 56 -70.
- McMichael M. Oxidative stress, antioxidants, and assessment of oxidative stress in dogs and cats. *JAVMA.*2007 ; 231: 714-720.
- Michèle Cornet, Vincent Audebert, Denis Baude, Maryse Brossat, Alain Denizot, Claude Fabre, Jean-Pierre Floch, Claude Lizeaux, Raymond Tavernier, André Vareill. *Biologie 5e - Manuel:Sciences générales.*2009 ; (2^{pér};sem).
- Milane H . La quercétine et ses dérivés : molécules à caractère prooxydant ou capteurs de radicaux libres ; études et applications thérapeutiques. Thèse de doctorat de l'université de Louis Pasteur. 2004 ;pp 13-36.
- Miyazaki, Asanuma M. Dopaminergic neuron-specific oxidative stress caused by dopamine itself. *Acta Med Okayama.* 2003. 62: 141-50.
- Montagnier L , Olivier R , Pasquier C .*Oxidative stress in cancer, AIDS and neurodegenerative diseases*, Marcel Dekker, New York.1998.
- Morais VA, Verstreken P, Roethig A, Smet J, Snellinx A, Vanbrabant M, et al. Parkinson's disease mutations in PINK1 result in decreased Complex I activity and deficient synaptic function. *EMBO Mol Med.* 2009 ; 1(2): 99-111.
- Morgane Le Gal, Nicole Jeanguiot. Comprendre une situation clinique par l'anatomie physiologie. 2010 ; Edition De Boeck. pp 68.
- Morissette M, Dridi M, Calon F, Hadj Tahar A, Meltzer LT, Bédard PJ, Di Paolo T. Prevention of levodopa-induced dyskinesias by a selective NR1A/2B N-methyl-D-aspartate receptor antagonist in parkinsonian monkeys: implication of preproenkephalin. *Mov Disord.* 2006; Jan ; 21(1): 9-17.
- Morris C J , Earl J R , Trenam C W , Blake D R. Reactive oxygen species and iron-a dangerous partnership in inflammation. *The international journal of biochemistry & cell biology.*1995 ; 27: 109-122.
- Mortiboys H, Johansen K K, Aasly J O, Bandmann O. Mitochondrial impairment in patients with Parkinson disease with the G2019S mutation in LRRK2. *Neurology.* 2010 ; 75 : 2017 - 2020.
- Mravec B: Salsolinol. a derivate of dopamine, is a possible modulator of catecholaminergic transmission: a review of recent developments. *Physiol Res.* 2006; 55(4):353-364.
- Munoz P, Huenchuguala S, Paris I, Segura-Aguilar J. Dopamine oxidation and autophagy. *Parkinsons Di.* 2012; 2012:920953.
- N**
- Nakamura J, Swenberg J A. Endogenous apurinic/aprimidinic sites in genomic DNA of mammalian tissues. *Cancer Res.*1999; 59: 2522-2526.
- Napolitano A, Manini P, D'Ischia M: Oxidation chemistry of catecholamines and neuronal degeneration: an update. *Curr Med Chem* .2011;18(12):1832-1845.
- Narendra D, Tanaka A, Suen DF, Youle RJ. Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy. *J Cell Biol.* 2008; 183:795 -803.

- Narendra D P, Jin S M, Tanaka A, Suen D F, Gautier C A, Shen J, Cookson MR, Youle R J. PINK 1 is selectively stabilized on impaired mitochondria to activate Parkin. *PLoS Biol.* 2010 ; 8 : e1000298.
- Niess AM, Hartmann A, Grunert-Fuchs M, Poch B, Speit G. DNA damage after exhaustive treadmill running in trained and untrained men. *Int J Sports Med.* 1996 ; 17(6): 397-403.
- Niranjan R. The role of inflammatory and oxidative stress mechanisms in the pathogenesis of Parkinson's disease: focus on astrocytes. 2014; *Mol Neurobiol.* (1):28-38
- Norazit A, Meedeniya AC, Nguyen MN, Mackay-Sim A. Progressive loss of dopaminergic neurons induced by unilateral rotenone infusion into the medial forebrain bundle. *Brain Res.* 2010; Nov 11 ; 1360: 119-29.

Q

- Olanow CW, McNaught KS. Ubiquitin-proteasome system and Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006 ; 21:1806-1823.

P

- Packer L and Weber S U. The role of vitamin E in the emerging field of nutraceuticals. *In:* Kramer K, Hoppe P P and Packer L. *Nutraceuticals in health and disease prevention.* New York (Marcel Dekker).2001 ; pp: 27-43.
- Pais TF, Figueiredo C, Peixoto R, Braz MH, Chatterjee S. Necrotic neurons enhance microglial neurotoxicity through induction of glutaminase by a MyD88-dependent pathway. *J Neuroinflammation.* 2008; Oct 9; 5: 43.
- Palacino JJ, Sagi D, Goldberg MS, Krauss S, Motz C, Wacker M, Klose J, Shen J. Mitochondrial dysfunction and oxidative damage in parkin-deficient mice. *J Biol Chem.* 2004; 279:18614 - 18622.
- Park J, Lee SB, Lee S, Kim Y, Song S, Kim S, Bae E, Kim J, Shong M, Kim JM, Chung J. Mitochondrial dysfunction in drosophila PINK1 mutants is complemented by parkin. *Nature.* 2006; 441:1157 -1161.
- Pasquier C. Stress oxydatif et inflammation, *Revue frangaise des laboratoires.*1995 ; N ° 276.
- Patterson RA, Horsley ET, Leake DS. Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL: Important role of uric acid. *J Lipid Res.* 2003 ; 44: 512-521.
- Perez R, Waymire J, Lin E: A role for α -synuclein in the regulation of dopamine biosynthesis. *J Neurosci* 2002; 22(8):3090-3099.
- Perry E K , McKeith I , Thompson P , Marshall E , Kerwin J , Jabeen S ,Edwardson J A , Ince P, Blessed G , Irving D. Topography, extent, and clinical relevance of neurochemical deficits in dementia of Lewy body type, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1991 ;640 : 197- 202.
- Pickrell A M, Youle R J .The roles of PINK1, parkin,and mitochondrial fidelity in Parkinson's disease. *Neuron.*2015 ; 85 :257 -273.
- Pincemail J, Defraigne J O. Le CoEnzyme Q10 ou ubiquinone : un antioxydant particulier. *Vaisseaux, Coeur, Poumons.*2003; 18 (2) :55-60.
- Pincemail J, Vanbelle S, Gaspard U, Collette G, Haleng J, Cheramy-Bien JC, Charlier C, Chapelle JP, Giet D, Albert A, Limet R and Defraigne JO. Effect of different contraceptive

methods on the oxidative stress status in women aged 40 -48 years from the ELAN study in the province of Liège, Belgium. *Human Reproduction*. 2007 ; 22(8): 2335 -2343.

Pittaluga M, Parisi P, Sabatini S, Ceci R, Caporossi D, Valeria Catani M, Savini I, Avigliano L. Cellular and biochemical parameters of exercise-induced oxidative stress: relationship with training levels. *Free Radic Res*. 2006 ; 40(6): 607-614.

Polidori M C, Griffiths H R, Mariani E, Mecocci P. Hallmarks of protein oxidative damage in neurodegenerative diseases: Focus on Alzheimer's disease. *Amino Acids* 2007; 32:553-559.

Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A , Pike B, Root H, Rubenstein J, Boyer R, Stenroos ES, Chandrasekharappa S, Athanassiadou A, Papapetropoulos T, Johnson WG, Lazzarini AM, Duvoisin RC, Di Iorio G, Golbe LI.(1997). Nussbaum Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 276 : 2045-2047.

Pridgeon J W, Olzmann J A, Chin L S, Li L. PINK1 protects against oxidative stress by phosphorylating mitochondrial chaperone TRAP1. *PLoS Biol*. 2007 ; 5 : e172.

Pubill D, Chipana C, Camins A, Pallas M, Camarasa G, Escubedo E. Free radical production induced by methamphetamine in rat striatal Synaptosomes. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005. 204: 57-68.

Purves, Augustino, Fitz-Patrick, Halle la Mantia, Mc Manara, W illiams. *Neurosciences*. 2005 ; 3^e édition , de Boeck, p129.

Purves Augustine, Fitzpatrick, Hall La Mantia, Mc Namara. Williams: *Neurosciences and cognition*, 3^e edition, préface de Marc Jeannerod, 2004; 421: P417-419 .

Puschmann A .Monogenic Parkinson's disease and parkinsonism:clinical phenotypes and frequencies of known mutations. *Parkinsonism Relat.Disord*. 2013 ; 19 : 407- 415.

R

Raftopoulos C, Dethy S, Laute MA, Goldman S, Naini AB, Przedborski S, Hildebrand J. Slow increase of homovanillic acid in cerebrospinal fluid after levodopa administration. *Mov Disord*. 1996 ; 11(1): 59-62.

Raccach D. Épidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré, EMC-Endocrinologie1. 2004 ;(29 -42).

Ricaurte, G,A .,J.Yuan, et al. « Severe dopaminergic neurotoxicity in primates after a common recreational dose regimen pf MDMA (« ecstasy »). *Science* .2002 ; 297 (5590): 2260-2263.

Rivas-Arancibia S, Guevara-Guzmán R, López-Vidal Y, Rodríguez-Martínez E, Zanardo-Gomes M , Angoa-Pérez, M, et al. Oxidative stress caused by ozone exposure induces loss of brain repair in the hippocampus of adult rats. *Toxicol*. 2010; *Sci*. 113:187 -197.

Reed T T. "Lipid peroxidation and neurodegenerative disease." *Free Radical Biology & Medicine*. 2011; vol. 51, no. 7, pp. 1302-1319 .

Reeves A. Métabolisme oxydatif du neutrophile nature. 2002 ; 416 : 291-97.

Rodriguez-Oroz M C, Jahanshahi M, Krack P, Litvan I, Macias R , Bezard E, et al . Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. 2009; *Lancet Neurol*. 8: 1128-1139. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70293-5.

S

- Sabry S, AT Dinh-Xuan. Le monoxyde d'azote : un médiateur ubiquitaire, Arch Pddiatr ;3 .1996 ; (Suppl I):275s-277s.
- Sandebring A, Thomas K, Beilina A, van der Brug M, Cleland M, Ahmad R, Miller D, Zambrano I, Cowburn R, Behbahani H, Cedazo-Minguez A, Cookson M. Mitochondrial alterations in PINK1 deficient cells are influenced by calcineurin-dependent dephosphorylation of dynaminrelated protein 1. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009; 4:e5701.
- Santos CX, Anjos EI, Augusto O. Uric acid oxidation by peroxynitrite: Multiple reactions, free radical formation, and amplification of lipid oxidation. Arch Biochem Biophys. 1999 ; 372: 285-294.
- Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. Am J Physiol Cell Physiol.2007 ; 293(2): C584-C596.
- Sarah Ciccone, Emiliano Maiani, Giovanna Bellusci, Marc Diederich ,Stefania Gonfloni. Parkinson's Disease: A Complex Interplay of Mitochondrial DNA Alterations and Oxidative Stress. Int. J. Mol. Sci. 2013 ;14 : 2388-2409.
- Sayre LM, Moreira PI, Smith MA, Perry G. Metal ions and oxidative protein modification in neurological disease. Ann Ist Super Sanità. 2005 ; 41(2): 143- 164.
- Seamans J K et Yang, C R . The principal features and mecanismes of dopamine modulation in the prefrontal cortex prefrontal cortex. Prong Neurobiol.2004; 74 (1), 1-58.
- Sedelis, M , R .k.Schwartzing, et al. « Bihavioral phynotyping of the MPTP mouse mode of parkinson's disease » Beha Brian Res. 2001 ; 125(1-2) : 109-125.
- Schapira AH, Jenner P. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. Mov Disord .2011 ;26: 1049-1055.
- SchrÖeder KF, Hopf A, Lange H, ThÖrner G. Struktur-analysen des Striatum, Pallidum und Nucleus subthalamicus beim Menschen. I. Striatum. J Hirnforschung .1975;16: 333-350.
- Sharon Mantik , Margaret M ,Heit Kenper ,Shannon ,Ruff Dirksen.Soins infirmiers : médecine-chirurgie.2011 ; volume 1.
- Shaw, C.A, and G ,U.Hoglinger .« Neurodigenerative disease ; neurotoxins as sufficient etiologique agent » Neuromolecular Med. 2008 ; 10(1): 1-9.
- Sherer TB, Betarbet R, Testa CM, Seo BB, Richardson JR, Kim JH, et al. Mechanism of toxicity in rotenone models of Parkinson's disease. J Neurosci. 2003 ;Nov 26; 23(34): 10756-64.
- Shidfar F, Keshavarz A, Jallali M, Miri R, Eshraghian M. Comparison of the effects of simultaneous administration of vitamin C and omega-3 fatty acids on lipoproteins, apo A-I, apo B, and malondialdehyde in hyperlipidemic patients. Int J Vitam Nutr Res. 2003 ; 73(3): 163-170.
- Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ. Modern Nutrition in Health and Disease. Tenth Edition. Lippincott Williams & Wilkins.2006.
- Shimura H , Hattori N, Kubo S, Yoshikawa M, Kitada T, Matsumine H, Asakawa S , Minoshima S, Yamamura Y, Shimizu N, *et al.* Immunohistochemical and subcellular localization of Parkin protein: Absence of protein in autosomal recessive juvenile parkinsonism patients. Ann. Neurol. 1999 ; 45 :668 -672.

- Shimura H , Hattori N , Kubo S , Mizuno Y , Asakawa S , Minoshima S , Shimizu N , Iwai K , Chiba T , Tanaka K , Suzuki T. Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase. *Nat. Genet.* 2000 ; 25: 302 -305.
- Shulman R G, Rothman D L, Behar K L , Hyder F , “Energetic basis of brain activity: implications for neuroimaging.” *Trends in Neurosciences.*2004;vol. 27, no. 8, pp. 489-495.
- Sies H. Antioxidant in disease mechanisms and therapy, *Advances in Pharmacology*, Academic Press, New York.1997 ;38.
- Signorini C , De Felice C, Durand T, Oger C, Galano J M, Leoncini S, Pecorelli A, Valacchi G, Ciccoli L, Hayek J. "Isoprostanes and 4-hydroxy-2-nonenal: markers or mediators of disease . Focus on Rett syndrome as a model of autism spectrum disorder." *Oxid Med Cell Longev.*2013 ; 343824(10): 13.
- Sohal R S, Mockett R J , Orr W C. Mechanisms of aging: an appraisal of the oxidative stress hypothesis, *Free Rad. Biol. Med.* 2002 ;33(5) :p. 575.
- Sorolla M A, Rodriguez-Colman M J, Vall-llaura N, Tamarit J, Ros J, Cabisco E. Protein oxidation in Huntington disease. *Biofactors.* 2012 ;38: 173-185.
- Squier T C. Oxidative stress and protein aggregation during biological aging. *Experimental gerontology* 2001 ; 36 : 1539-1550.
- Stefani A, Lozano A M, Peppe A, Stanzione P, Galati S, Tropepi D, Pierantozzi M, Brusa L, Scarnati E, Mazzone P. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain* .2007;130:1596-1607.
- Stevnsner T , Thorslund T, de Souza-Pinto N C, Bohr V A. Mitochondrial repair of 8-oxoguanine and changes with aging. *Experimental gerontology.*2002 ; 37 :1189-1196.
- Su B X, Wang A, Nunomura et al. “Oxidative stress signaling in Alzheimer's disease.” *Current Alzheimer Research.*2008; vol. 5, no. 6, pp. 525-532.
- Su, Federoff H J. “Immune responses in parkinson's disease: Interplay between central and peripheral immune systems.” *Biomed Res. Int.*, vol. 2014, Article ID: 275178, 2014.
- Su Y, Duan J, Ying Z, Hou Y, Zhang Y, Wang R, Deng Y. Increased vulnerability of parkin knock down PC12 cells to hydrogen peroxide toxicity: The role of salsolinol and NM salsolinol. *Neuroscience.* 2013; 233:72-85.
- Sulzer D, Zecca L. Intraneuronal dopamine-quinone synthesis. *Neurotox Res.*2000.1:181 95.
- T**
- Tanaka A, Cleland MM, Xu S, Narendra DP, Suen DF, Karbowski M, Youle RJ. Proteasome and p97 mediate mitophagy and degradation of mitofusins induced by parkin. *J Cell Biol.* 2010; 191:1367 -1380.
- Tan EK, Skipper LM. Pathogenic mutations in Parkinson disease. *Hum Mutat.* 2007;28:641 -653.
- Thomas B , M F. Beal, Parkinson's disease, *Hum. Mol. Genet.* 16 Spec 2007 ; No. 2 R183 -R194.
- Traber MG, Atkinson J. Vitamin E, antioxidant and nothing more. *Free Radical Biology Medicine.* 2007 ; 43: 4-15.
- Tarazi FI, Sahli ZT, Wolny M, Mousa SA. Emerging therapies for Parkinson's disease: from bench to bedside. *Pharmacol Ther* 2014; 144:123-133.

Tsu-Kung Lin, MD, PhD; Cha-Wei Liou, MD; Shang-Der Chen, MD; Yao-Chung Chuang, MD, PhD; Mao-Meng Tiao¹, MD; Pei-Wen Wang², MD; Jin-Bor Chen³, MD; Jiin-Haur Chuang⁴, MD. 2009 ; Mitochondrial Dysfunction and Biogenesis in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. Vol. 32 No. 6.

Turrens J F. Superoxide production by the mitochondrial respiratory chain Bioscience Reports. 1997 ; 17: 3-8.

U

Uversky VN. Neuropathology, biochemistry, and biophysics of alpha-synuclein aggregation. J Neurochem. 2007; 103(1): 17-37.

V

Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, Muqit MM, Harvey K, Gispert S, Ali Z, Del Turco D, Bentivoglio AR, Healy DG, Albanese A, Nussbaum R, Gonzalez-Maldonado R, Deller T, Salvi S, Cortelli P, Gilks WP, Latchman DS, Harvey RJ, Dallapiccola B, Auburger G, Wood NW. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. Science. 2004; 304:1158–1160.

Van Helden YGJ, Keijer J, Knaapen AM, Heil SG, Briedé JJ, van Schooten FJ, Godschalk RWL. -Carotene metabolites enhance inflammation-induced oxidative DNA damage in lung epithelial cells. Free Radical Biology Medicine. 2009 ; 46: 299-304.

Vasconcelos SML, Goulart MOF, Moura JBF, Manfredini V, Benfato MS, Kubota LT. Espécies reativas de oxigênio et de nitrogênio, antioxydants e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticoa para sua determinação. Quim Nova. 2007 ; 30(5): 1323-1338.

Vera Dias, Eunsung Junn, Maral Mouradian M. The Role of Oxidative Stress in Parkinson's Disease. 2014; NIH Public Access.3(4): 461-491.

Vergani L, Floreani M, Russell A, Ceccon M, Napoli E, Cabrell A, Valente L, Bragantini F, Leger B, Dabbeni-Sala F. Antioxidant defences and homeostasis of reactive oxygen species in different human mitochondrial DNAdepleted cell lines. Eur J Biochem. 2004 ; 271: 3646-3656.

Vergo S, Johansen JL, Leist M, Lotharius J. Vesicularmonoamine transporter 2 regulates the sensitivity of rat dopaminergic neurons to disturbed cytosolic dopamine levels. Brain Res. 2007,;1185:18-32.

Villarejo A, CamachoA, García-Ramos R,Moreno T, Penas M,Juntas R, Ruiz J. Cholinergic-dopaminergic imbalance in Pisa syndrome. Clin. Neuropharmacol. 2003;26:119–121.

W

Wang H L ,Chou A H ,Wu A S ,Chen S Y ,Weng Y H ,Kao Y C ,et al. PARK6 PINK1 mutants are defective in maintaining mitochondrial membrane potential and inhibitingROS formation of substantia nigra dopaminergic neurons. Biochim.Biophys.Acta.2011 ; 1812 :674 -684..

- Watson TA, Callister R, Taylor RD, Sibbritt DW, MacDonald-Wicks LK, Garg ML. Antioxidant restriction and oxidative stress in short-duration exhaustive exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2005 b ; 37(1): 63-71.
- Watson TA, Blake RJ, Callister R, Garg ML. Antioxidant-restricted diet reduces plasma nonesterified fatty acids in trained athletes. *Lipids.* 2005c 40(4): 433-435.
- Waring WS, Convery A, Mishra V, Shenkin A, Webb DJ, Maxwell SR. Uric acid reduces exercise-induced oxidative stress in healthy adults. *Clin Sci (Lond).* 2003 ; 105(4): 425-430.
- Weintraub D, Burn D J. Parkinson's Disease: The Quintessential Neuropsychiatric Disorder. *Movement Disorders.*2011; **6**:1022-1031.
- Werkman TR, Glennon JC, Wadman WJ, McCreary AC. Dopamine receptor pharmacology: Interactions with serotonin receptors and significance for the aetiology and treatment of schizophrenia. *CNS Neuro Disord - Drug Targets (Formerly Curr Drug Targets).* 2006;5:3-23.
- West A B, Moore D J, Biskup S, Bugayenko A, Smith W W, Ross C A, Dawson V L, Dawson T M. Parkinson's disease-associated mutations in leucine-rich repeat kinase 2 augment kinase activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005 ; 102 :16842 -16847.
- Wider C, Wszolek ZK, Ghika J, Bogousslavsky J, Vingerhoets F .Genetics and Parkinson's disease. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr .*2004; 155: 51 -59.
- Whitton P S. Inflammation as a causative factor in the aetiology of Parkinson's disease. *Br J Pharmacol* 2007 ;150(8):963-976.
- Wilber RL, Holm PL, Morris DM, Dallam GM, Subudhi AW, Murray DM, Callan SD. Effect of FIO2 on oxidative stress during interval training at moderate altitude. *Med Sci Sports Exerc.* 2004 ; 36(11): 1888-1894.
- Wirhth O, Bayer TA .Alpha-synuclein, Abeta and Alzheimer's disease *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry .*2003 ; 27 :103 -108.Doi:10.1016/S0278-5846(02)00339-1.
- Wolinsky I. Nutrition in Exercise and Sport. 3th edition. New York:CRC Press.1998.
- Wood-Kaczmar A, Gandhi S, Yao Z, Abramov AY, Miljan EA, Keen G, Stanyer L, Hargreaves I, Klupsch K, Deas E, Downward J, Mansfield L, Jat P, Taylor J, Heales S, Duchon MR, Latchman D, Tabrizi SJ, Wood NW. PINK1 is necessary for long term survival and mitochondrial function in human dopaminergic neurons. *PLoS One.* 2008; 3:e2455.
- Wu DC, Teismann P, Tieu K, Vila M, Jackson-Lewis V, Ischiropoulos H, Przedborski S. NADPH oxidase mediates oxidative stress in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6 tetrahydropyridine model of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003; 13; 100(10):6145-6150.
- Y**
- Yadav H P, Li Y. The Development of Treatment for Parkinson's Disease. *Advances in Parkinson's Disease.*2015; 4:59-78.Yan M H,Wang X, Zhu X. Mitochondrial defects and oxidative stress in Alzheimer disease and Parkinson disease. *Free Radic. Biol. Med.* 2012; doi:10.1016/j.freeradbiomed.2012.11.014.
- Yang T, Pauline S. La maladie de Parkinson : Evaluation et pistes de prise en charge logopédique. Haute école de la ville de liege categorie paramedicale.2013 ; pp 8- 41.

Yonova-Doing E, Atadzhanov M, Quadri M, Kelly P, Shawa N, Musonda ST, Simons EJ, Breedveld GJ, Oostra BA, Bonifati V. Analysis of LRRK2, SNCA, parkin, PINK1, and DJ-1 in zambian patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012; 18:567 - 571.

Yuste Jose Enrique , Ernesto Tarragon1, Carmen María Campuzano ,Francisco Ros Bernal. Implications of glial nitric oxide in neurodegenerative diseases. *Frontiers in Cellular Neuroscience.* 2015; 9:322.

Z

Zadori D, Klivenyi P, Szalardy L, Fulop F, Toldi J, Vecsei L. Mitochondrial disturbances, excitotoxicity, neuroinflammation and kynurenines: Novel therapeutic strategies for neurodegenerative disorders. *J. Neurol. Sci.* 2012; 322- 187.

Zagnoli F, Rouhart F. *Maladie de Parkinson* Doin éditeurs. 200 ; pp :9-75.

Zecca L, Zucca FA, Albertini A, Rizzio E, Fariello RG: A proposed dual role of neuromelanin in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurology.* 2006; 67(7 Suppl 2): S8-11.

Zhang H, Sulzer D. Regulation of striatal dopamine release by presynaptic auto- and heteroreceptors. *Basal Ganglia.* 2012;2:5-13.

Zimprich A , Biskup S , Leitner P , Lichtner P , Farrer M , Lincoln S , Kachergus J , Hulihan M, Uitti R J , Calne D B , Stoessl A J , Pfeiffer R F, Patenge N , Carbajal I C , Vieregge P, Asmus F, Muller-Myhsok B , Dickson D W , Meitinger T , Strom T M , Wszolek Z K, Gasser T. Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron.* 2004 ; 44 : 601-607.

Ziviani E, Tao RN, Whitworth AJ. *Drosophila* parkin requires pink1 for mitochondrial translocation and ubiquitinates mitofusin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; 107:5018 -5023.

Zucca F A, Basso E , Cupaioli F A , Ferrari E , Sulzer D , Casella L , et al. Neuromelanin of the human substantia nigra: an update. *Neurotox. Res* 2014; 25:13- 23. doi:10.1007/s12640-013-9435-y.

Mlle MEBARKI KHADIDJA

Encadreur : BOUKANDOUL RAMZY

Mlle DERBAL NOUSSEIBA

Mlle SERRAB BESMA

Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de master

Thème : implication du stress oxydatif dans la maladie de parkinson. date de soutenance :5-6-2016

Nature du diplôme : Master

Domaine : Science de la nature et de la vie

Mention : Toxicologie et santé

Résumé

le système nerveux central de par sa consommation importante en oxygène, sa surface étendue d'échange membranaire et un taux relativement bas d'enzyme antioxydant, représente un lieu privilégié pour le stress oxydant .ce dernier est impliqué dans plusieurs pathologie du système nerveux central, telle que la maladie de parkinson qui est une maladie neurodégénérative qui se caractérise par la perte progressive des neurones dopaminergiques de la substance noire , qui causent une dysfonction de la voie nigro-striée impliquée dans le contrôle des mouvements volontaire. L'implication du stress oxydant dans la maladie de parkinson résultent des dommages qui causé la dégénération des neurones dopaminergiques par : la auto - oxydation de dopamine lui-même qui régénère des ROS, et aussi par le dysfonctionnement mitochondrial et l'accumulation des mutations dans l'ADN de mitochondrie (mt ADN) et finalement par la neuroinflammation, et donc provoque la mort cellulaire.

Mots clés: La Maladie de Parkinson, dopamine, neurones, substance noire, stress oxydatif, ROS.

Jury d'évaluation :

Président du jury :	Amedah S (Grade- UFM Constantine).
Rapporteur :	Boukandoul R (Grade- UFM Constantine).
Examineurs :	Benrabbai M (Grade- UFM Constantine).
	Benchaabene S (MC - UFM Constantine).