

Potentiel des thérapies redox dans les troubles neurodégénératifs

Elizabeth Miller^{1,2}, Lukasz Markiewicz³, Jacek Kabziński³, Dominique Odrobina^{4,5}, Irèneusz Majsterek³

¹Département de médecine physique, Université médicale de Lodz, Place Hallera, 1, Lodz, Pologne, ²Service de neuroréadaptation, III Hôpital général de Lodz, Milionowa 14, Lodz, Pologne, ³Département de chimie et de biochimie clinique, Université médicale de Lodz, Hallera Square 1, Lodz, Pologne, ⁴Département de pathologie, Faculté des sciences de la santé, Université Jan Kochanowski Memorial de Kielce, Kielce, Pologne, ⁵Clinique d'ophtalmologie Boni Frates Lodziensis, Lodz, Pologne

TABLE DES MATIÈRES

1. Résumé
2. Introduction
3. Structures du SNC impliquées dans le stress oxydatif/nitrosatif.
4. Stress oxydatif/nitrosatif
5. Voie Nrf2-ARE
6. Oxyde nitrique et peroxydite
7. Stress carbonyle
8. Thérapies redox dans la neurodégénérescence
 - 8.1. Ginkgo Biloba Coenzyme Q10
 - 8.2. Sélénium
 - 8.3. Curcumine
 - 8.4. Acide gras oméga-3
 - 8.5. Mélatonine
 - 8.6. Cannabinoïde
 - 8.7. Vitamine E et C
9. Autres thérapies redox
 - 9.1. Exercice physique
10. Troubles neurodégénératifs et thérapies redox
 - 10.1. maladie de Parkinson
 - 10.2. La maladie d'Alzheimer
 - 10.3. Glaucome
 - 10.4. La sclérose latérale amyotrophique
 - 10.5. Sclérose en plaques
11. Conclusions
12. Références

1. RÉSUMÉ

Des avancées significatives ont récemment été réalisées comprendre les mécanismes physiopathologiques des maladies neurodégénératives pour apporter de réels bénéfices thérapeutiques. Il existe des preuves que l'inflammation persistante et le stress oxydatif sont les facteurs cruciaux des dommages cellulaires continus dans l'étiologie complexe neurodégénérative. La variété des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote est à l'origine de la destruction axonale et neuronale, caractéristique pathologique de la neurodégénérescence. La réduction du stress oxydatif constitue donc actuellement l'une des principales stratégies neuroprotectrices. Le monde

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime que d'ici 2040, les maladies neurodégénératives seront la principale cause de décès dans les pays industrialisés, devant les cancers. L'approche thérapeutique redox peut cibler : la composante dégénérative, la composante inflammatoire/auto-immune et la composante neurodégénérative. La thérapie redox ne doit pas être appliquée de manière uniforme et doit être développée pour cibler des mécanismes spécifiques. Cette revue se concentre sur les principales thérapies antioxydantes utilisées dans de nombreux pays comme compléments ou même comme traitement standard. Alternativement, les symptômes cliniques de la plupart

Les troubles neurodégénératifs courants et les structures du système nerveux central impliquées dans le stress oxydatif/nitrosatif sont présentés.

2. INTRODUCTION

La neurodégénérescence est la marque des processus de vieillissement caractérisés par un dysfonctionnement progressif du système nerveux présentant des caractéristiques cliniques, morphologiques et biochimiques spécifiques. Ils comprennent la maladie d'Alzheimer (MA) et d'autres démences, la maladie de Parkinson (MP), la sclérose en plaques (SEP), la sclérose latérale amyotrophique (SLA) et des maladies moins courantes telles que la maladie de Huntington, les maladies à prions et autres. Les principaux symptômes cliniques de la neurodégénérescence sont des troubles cognitifs, moteurs et/ou comportementaux liés à une atrophie des structures centrales et/ou périphériques du système nerveux. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime que d'ici 2040, les maladies neurodégénératives seront la principale cause de décès dans les pays industrialisés, devant les cancers (1).

Par conséquent, les composés neuroprotecteurs et les thérapies de prévention et de traitement sont indispensables. Les données accumulées ont montré qu'il existe de nombreuses similitudes, principalement au niveau moléculaire, dans différentes maladies neurodégénératives. La découverte de ces liens pourrait être le point principal de nouvelles stratégies thérapeutiques. Ces parallèles concernent non seulement le stress oxydatif mais également d'autres caractéristiques typiques de la neurodégénérescence telles que l'inflammation persistante, les assemblages protéiques atypiques et l'apoptose. Bien qu'aucun traitement efficace ne soit encore disponible, les études actuelles se concentrent non seulement sur le traitement symptomatique mais également sur la prévention principalement par les mécanismes cytoprotecteurs décrits dans cette revue. De plus en plus de preuves indiquent le rôle majeur du stress oxydatif comme cause de la neurodégénérescence au niveau moléculaire. Les dommages oxydatifs peuvent affecter non seulement l'ADN mais également les principales protéines des processus cellulaires clés. L'approche thérapeutique redox peut cibler : la composante dégénérative, la composante inflammatoire/auto-immune et la composante neurodégénérative. La thérapie redox ne doit pas être appliquée de manière uniforme et doit être développée pour cibler des mécanismes spécifiques.

La progression des troubles neurodépendants liés à l'âge La génération est associée à une diminution des antioxydants et à une augmentation des dommages oxydatifs des protéines, de l'ADN et des lipides. La modification oxydative des protéines se produit à un niveau faible et persistant dans diverses cellules et tissus et s'accumule avec le vieillissement. Cette revue montre des preuves de lésions oxydatives/nitrosatives dans les principales maladies neurodégénératives, discute des effets et des défis des thérapies redox dans les essais cliniques et sur les animaux. Pour atteindre cet objectif, une meilleure compréhension des cibles cellulaires et des processus impliqués dans la neurodégénérescence et la régénération est nécessaire. Ainsi, dans cette revue, nous discutons des différentes thérapies redox utilisées dans la prise en charge de

maladies neurodégénératives, à savoir MA, MP, SEP, glaucome, SLA et MH (2).

3. STRUCTURES DU SNC IMPLIQUÉES DANS LE STRESS OXYDANT/NITROSATIF

Le vieillissement normal du SNC est déterminé par diverses ety de changements biochimiques, tels qu'un stress oxydatif accru, une microinflammation persistante et une altération du métabolisme énergétique (examiné dans Prolla et Mattson 2001 (3)). De plus, le vieillissement a tendance à provoquer des changements métaboliques par des mécanismes partagés avec les troubles neurodégénératifs, tels que des dommages excitotoxiques et un afflux accru d'ions calcium, conduisant à la mort cellulaire par nécrose et apoptose. Le vieillissement est également lié à une atrophie cérébrale, à une hypertrophie des ventricules et à une diminution de l'activité des enzymes, notamment la NaATPase, et à une perméabilité membranaire plus élevée. Les régions cérébrales les plus touchées par l'atrophie sont l'hippocampe et les lobes frontaux (4). De plus, le vieillissement cérébral est également associé à des changements significatifs dans la composition des acides gras phospholipidiques. Dans des conditions physiologiques, les neurones ont une faible capacité de régénération cellulaire. Par conséquent, les résultats de la neurodégénérescence sont irréversibles et progressent progressivement provoquant des symptômes cliniques tels que le fonctionnement moteur et/ou mental (démences). De plus, les neurones sont très vulnérables au stress oxydatif/nitrosatif en raison de leur morphologie terminalement différenciée, de leur dépendance métabolique et antioxydante vis-à-vis des astrocytes et des cellules gliales environnantes. Ils sont également très actifs et très sensibles à la réduction de l'oxygène et du glucose.

Les astrocytes sont des cellules multifonctionnelles qui constituent environ 90 % du SNC. Ils participent au métabolisme, à la neuroprotection, à la neuroplasticité, à la neurotransmission et à la régulation du flux sanguin. Les premiers stades de la neurogénération sont associés à l'activation de voies inflammatoires communes, impliquant l'activation des microglies et des astrocytes, ainsi qu'à la libération de cytokines pro-inflammatoires et d'autres médiateurs inflammatoires qui régulent l'hypertrophie et la prolifération des astrocytes (5). Une inflammation persistante conduit à une astrogliose réactive et à une expression accrue de divers gènes, notamment la protéine acide fibrillaire gliale (GFAP), un composant des filaments astrocytaires et un marqueur couramment utilisé de l'astrogliose réactive.

Les lésions neuronales entraînent une astrogliose et régulation du GFAP en réponse, les astrocytes prolifèrent, migrent et forment des cicatrices gliales qui protègent les tissus neuronaux environnants contre d'autres dommages. Les astrocytes réactifs peuvent également produire plusieurs facteurs (cytokines, chimiokines et facteurs neurotrophiques) affectant les lésions cérébrales (6). Les microglies sont caractérisées par différents types de cellules gliales. Il s'agit des cellules immunitaires résidentes dérivées des macrophages qui maintiennent l'homéostasie dans le microenvironnement du SNC et s'activent en réponse à tout changement. Dans des conditions physiologiques, les microglies montent

superviser l'élagage synaptique, affectant finalement la connectivité et la signalisation neuronales.

La barrière hémato-encéphalique (BBB) et la barrière hémato-encéphalique (BBB)

La barrière du liquide rébrospinal (BCSFB) est la structure clé de l'homéostasie cérébrale. Dans les maladies neurodégénératives, l'entrée des cellules immunitaires à travers les barrières cérébrales est facilitée (7). La BHE est une barrière physique sélective composée de capillaires entourés de macrophages périvasculaires et de pieds astrocytes. De cette manière, les astrocytes peuvent moduler directement la fonction BBB et réguler le transport sanguin entre la circulation et le parenchyme du SNC. Les capillaires du SNC se trouvent dans des jonctions serrées qui assurent la diffusion de petites molécules gazeuses telles que NO, O₂ et CO₂ et certains lipophiles composés mais réduisent strictement l'entrée de grosses molécules hydrophiles, notamment les protéines. Les lipides de la membrane neuronale sont riches en chaînes latérales d'acides gras polyinsaturés (AGPI). Les AGPI composés d'acides eicosapentanoïque (C20:5) et docosahexanoïque (C22:6) sont particulièrement vulnérables aux attaques des radicaux libres en raison des doubles liaisons, à l'intérieur de la membrane, permettant une élimination facile des ions hydrogène par les ROS tels que OH (8).

La défense antioxydante du SNC est plutôt faible. L'activité de la catalase (CAT) est significativement diminuée dans toutes les régions du cerveau. De plus, le SNC contient moins de glutathion peroxydase (GPx) et de vitamine E que le foie. Cependant, la concentration d'acide ascorbique, qui peut agir comme antioxydant, est élevée dans la matière blanche et grise. Des rapports ont montré que le GSH est le principal antioxydant cellulaire contre les effets indésirables induits par les ROS et que son activité est étroitement liée à la survie cellulaire. Le GSH est synthétisé à partir du glutamate, de la cystéine et de la glycine. La cystéine est le précurseur limitant de la synthèse du GSH. On considère que les neurones contiennent moins de glutathion que les cellules astrogliales. *In vitro* des études ont montré que dans la culture neuronale, la concentration de GSH varie de 1 à 40 nmol/mg de protéine (9-11). La concentration extracellulaire de glutamate dans le SNC est normalement faible <μM. Plusieurs ROS sont capables de diminuer l'absorption du glutamate par les cellules gliales et d'inactiver la glutamine synthétase, empêchant ainsi la conversion du glutamate en glutamine. Cette enzyme est inactivée dans la maladie d'Alzheimer. La baisse précoce des niveaux de glutathion cellulaire (GSH) observée conjointement avec la toxicité du glutamate oxydatif est très similaire aux changements observés. *In vivo* dans les neurones répondant à des blessures aiguës et chroniques.

4. STRESS OXYDATIF/NITROSATIF

Le stress oxydatif/nitrosatif est fortement impliqué. pris en compte dans la physiopathologie de la neurodégénérescence et pourrait établir un lien critique entre des facteurs environnementaux tels que les métaux lourds, les infections virales, les herbicides et les facteurs de risque génétiques. Cependant, un certain nombre de controverses commencent à émerger dans ce domaine. Il est suggéré que, d'un certain point de vue, le stress oxydatif est un épiphénomène de neurones endommagés et mourants.

un autre, le stress oxydatif lui-même est la cause des dommages progressifs qui conduisent à la mort des neurones. Les mitochondries sont les organites clés car dans le SNC 4x 10¹² L'ATP/minute est nécessaire au maintien de l'homéostasie des ions intracellulaires neuronaux. De plus, les mitochondries sont non seulement le principal producteur d'ATP, mais également une source importante d'oxydants intracellulaires -HO et NO. Les participants à l'étude longitudinale âgés de 19 à 85 ans présentent un statut redox inférieur, comme l'indique l'oxydation linéaire de la cystéine/cystine (Cys-SH/Cys-S) et du GSH/GSSG (seulement après 45 ans). Ce déplacement prooxydant linéaire indique une augmentation chronique des événements oxydatifs au cours de la vie.

5. VOIE NRF2-ARE

Selon leur fonction, les protéines antioxydantes peuvent être divisées en 2 groupes : les enzymes détoxifiant les ROS, notamment les superoxydes dismutases (SOD), les glutathion peroxydases (GPX) et la catalase. Ces enzymes à l'état normal sont exprimées dans toutes les cellules par régulation transcriptionnelle, c'est-à-dire l'effet de la fonction de l'autre groupe de protéines antioxydantes, de facteurs de transcription (TF) tels que le coactivateur γ 1-α du récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PGC1α) et le facteur nucléaire érythroïde-dérivé 2, comme 2 (NRF2, également connu sous le nom de NFE2L2). PGC1α et NRF2 sont les principaux TF qui régulent l'ensemble du système antioxydant. PGC1α est un coactivateur transcriptionnel pléiotrope. La cellule régule sa capacité antioxydante endogène grâce à l'activation de NRF2. La régulation se produit en se liant à l'élément de réponse antioxydant (ARE) dans leurs régions régulatrices. L'élément ARE est un élément régulateur agissant en cis qui régit l'expression des enzymes de détoxification de phase II. L'expression de plusieurs gènes détoxifiants, cytoprotecteurs et anti-inflammatoires est stimulée par NRF2. NRF2 agit via un mécanisme « à la demande ». KEAP1 supprime ce mécanisme dans des conditions physiologiques, avec accumulation nucléaire lors d'une stimulation par oxydation (12). Les deux groupes de gènes antioxydants ont été proposés comme candidats thérapeutiques. Par exemple, pour les troubles neurodégénératifs, NRF2 favorise la survie neuronale dans les cas de neurodégénérescence et de lésions nerveuses aiguës (13).

Une multitude de gènes impliqués dans le statut redox, l'anti-inflammation et la détoxification sont transcrites par l'activation de la voie Nrf2-ARE. Ces gènes sont connus pour être impliqués dans la cytoprotection contre diverses agressions oxydatives et lésions cellulaires dans de nombreux tissus et organes différents, y compris le cerveau. Les systèmes enzymatiques antioxydants régulés par Nrf2 comprennent, sans s'y limiter, la régulation redox (système de superoxyde dismutase (SOD), catalase (CAT), sulfarédoxine (Srx), thiorédoxine (Trx), peroxirédoxine (Prdx)), la synthèse et le métabolisme du glutathion (glutathion peroxydase (Gpx), glutathion réductase (GR), γ-glutamine cystéine ligase (GCL) et synthase (GCS)), recyclage de la quinone (NAD(P)H quinone oxydoréductase (Nqo1)) et homéostasie du fer

sis (hème oxygénase 1 (HO-1), ferritine). Certains gènes antioxydants jouent un rôle plus actif que d'autres dans le cerveau, en fonction de l'état pathologique, de l'environnement cellulaire ou du type de cellule (12, 14). Dans le SNC, l'expression des gènes dépendant de Nrf2-ARE est préférentiellement moins activée dans les neurones que dans les astrocytes (15, 16). Récemment, des recherches se sont concentrées soit sur la protection des neurones médiée par la surexpression astrocytaire de Nrf2, soit sur la modulation de la capacité antioxydante neuronale endogène par des activateurs de petites molécules de Nrf2 ou sur une surexpression spécifique des cellules. Plusieurs études spécifiques à une maladie impliquant l'activation/surexpression de Nrf2 comme stratégie thérapeutique ont montré sa capacité à moduler la progression de troubles neurodégénératifs majeurs. En plus de son rôle principal dans la cytoprotection, Nrf2 est également lié à la différenciation, à la prolifération, à la croissance et à l'apoptose et on pense que Nrf2 a évolué à partir d'un rôle original dans l'hématopoïèse et la régulation de la différenciation cellulaire des lignées précoces (17).

6. OXYDE NITRIQUE ET PEROXYNITRITE

L'oxyde nitrique (NO) joue un rôle très important dans le CNS. Il peut être produit par toutes les cellules cérébrales, y compris les cellules endothéliales, les neurones, les cellules gliales (astrocytes, oligodendrocytes et microglies) par la calmoduline Ca²⁺/isofomes NOS dépendantes de la calmoduline. En physiologie, la NOS dans les neurones (nNOS) et les cellules endothéliales (eNOS) produisent une très faible quantité de NO (nanomolaire) en réponse à un niveau transitoire plus élevé de Ca intracellulaire. Le NO est une molécule pléiotrope responsable non seulement du flux sanguin cérébral mais également de la transmission neuronale, de la plasticité synaptique, de la modulation des fonctions neuroendocrines, de la formation de la mémoire et des fonctions cognitives. La production de NO est induite par des stimuli excitateurs amplifiant la toxicité dans le SNC. Même une légère induction de l'expression de iNOS dans les cellules du SNC entraîne une grande quantité de NO. Le NO peut former du RNS tel que le peroxy-nitrite, en combinaison avec certaines formes d'oxygène comme le superoxyde. L'oxyde nitrique peut également participer à la nitrosylation des protéines ; cependant, le peroxy-nitrite est une espèce azotée hautement réactive qui peut nitrater les résidus tyrosine des protéines et modifier leur fonction. La formation de peroxy-nitrite a été impliquée dans la physiopathologie de la MA, de la MP, de l'HD, de la SEP et de la SLA. L'immunoréactivité de la nitrotyrosine a été découverte aux premiers stades de toutes ces maladies dans des échantillons d'autopsie humaine ainsi que dans des modèles animaux expérimentaux. Une augmentation des nitrites, des nitrates et de la nitrotyrosine libre s'est avérée présente dans le liquide céphalorachidien (LCR) et a été proposée comme étant un marqueur utile de la neurodégénérescence. Une fois formé, le peroxy-nitrite dans le SNC peut exercer ses effets toxiques par plusieurs mécanismes, notamment la peroxydation lipidique, les dommages mitochondriaux, la nitration et l'oxydation des protéines, l'épuisement des réserves d'antioxydants (en particulier le glutathion), l'activation et l'inhibition de nombreuses voies de signalisation et les dommages à l'ADN suivis par l'activation des noyaux nucléaires. enzyme PARP. Les tissus post-mortem de patients atteints de MA, MP, HD, SLA ou AF présentent des dommages oxydatifs dans les régions cérébrales affectées (18).

7. STRESS CARBONYLE

Produits finaux glyqués avancés (AGE)

Sont des marqueurs du stress carbonyle. Son accumulation est liée à une augmentation du niveau de sucres et de composés dicarbonylés réactifs (19). Les AGE se forment à la suite du stress oxydatif et induisent à leur tour un stress oxydatif, amplifiant les dommages au niveau du SNC (20). La formation d'AGE est un processus irréversible dû à la réticulation résistante aux protéases des peptides et des protéines, conduisant au dépôt de protéines et à l'amylose. Les AGE sont à l'origine de dommages cellulaires par divers mécanismes, notamment une neurotoxicité directe impliquant le stress oxydatif et l'apoptose. Il a été suggéré que le méthylglyoxal (MG) serait la principale source de composés carbonylés réactifs intracellulaires impliqués dans la neurodégénérescence (19).

8. THÉRAPIES REDOX DANS LA NEURODÉGÉNÉRATION

8.1. Ginkgo biloba

Le Ginkgo biloba est utilisé *in vitro/vivo* étudié comme EGb761 (extrait standardisé des feuilles du *G. biloba*arbre) caractérisation par ses fractions principales, les glycosides de flavonols 22 à 27 %, les lactones terpéniques (5 à 7 %) et moins de 5 ppm d'acides ginkgols. L'EGb761 est l'une des thérapies à base de plantes couramment utilisées pour traiter la démence et les troubles cognitifs. Des propriétés neuroprotectrices potentielles de l'EGb761 ont été observées au niveau moléculaire (réduction de l'agrégation amyloïde- β ($A\beta$) et de la toxicité de l' $A\beta$). Ce piéqueur de radicaux polyvalent a la capacité d'optimiser la fonction mitochondriale ainsi que d'améliorer la microperfusion. De plus, ce médicament multitâche présente un très bon niveau de sécurité et de tolérance. Plusieurs *in vitro* des études sur des modèles de rats ont montré que l'EGb761 pourrait renforcer la neurotransmission, en particulier les systèmes glutamatergique (21), dopaminergique et cholinergique. La revue systématique et la méta-analyse de Tan *et coll.* montrent que chez les patients (n = 2 561) atteints de démence et de troubles cognitifs issus de 9 essais (essais contrôlés par placebo d'une durée de 22 à 26 semaines), le traitement par EGb761 bénéficie d'un bénéfice pour stabiliser ou ralentir le déclin de la cognition, de la fonction, du comportement et des changements cliniques, mais ces effets sont principalement atteints à la dose de 240 mg/jour (21 22).

Résultats Yang *et coll.* suggèrent également que le Ginkgo pourrait être efficace comme traitement supplémentaire chez les patients atteints de MA présentant des troubles cognitifs, mais sans impact sur sa progression (23). Cependant, l'efficacité de *G. biloba* dans AD n'est pas clair. Un essai réglementaire de 6 mois mené pour obtenir l'approbation de commercialisation de la FDA pour l'EGb761 n'a pas montré d'efficacité dans la MA légère à modérée. De plus, l'essai d'évaluation de la mémoire Ginkgo a démontré que *G. biloba* prévient pas la démence chez les personnes âgées avec ou sans troubles de la mémoire ou troubles cognitifs et n'est pas efficace pour la prévention de la MA (24). Peu d'essais cliniques ont tenté d'examiner l'efficacité de *G. biloba* dans la MA préventive. parmi

Cet essai préventif est Guid Age - une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, en groupes parallèles, d'une durée de 5 ans - menée dans 13 sous-groupes en France. La recherche visait à évaluer l'efficacité de l'administration quotidienne à long terme de 240 mg d'une dose standardisée. *G. biloba* extrait pour réduire le risque de MA. L'étude n'a pas réussi à démontrer les effets protecteurs de *G. biloba* pour l'incidence de la MA (25). Enfin, dans une méta-analyse, les auteurs ont conclu que malgré des résultats prometteurs, de larges recommandations pour l'utilisation de *G. biloba* dans des troubles neuropsychiatriques, comme la MA, sont encore prématurés (26, 27).

8.2. Coenzyme Q₁₀

Coenzyme Q₁₀ (2,3-diméthoxy-5-méthyl-6-décaprenil-1,4-benzoquinone) est un composé liposoluble également connu sous le nom de CoQ, vitamine Q₁₀, ubiquinone ou ubiquinol. Il est obtenu à partir de produits alimentaires ou de suppléments, mais est également produit de manière endogène à raison d'environ 3 à 5 mg par jour dans les mitochondries. La concentration la plus élevée de Co Q dans les tissus humains se situe à l'âge de vingt ans, puis diminue progressivement. La Co Q n'est pas classée comme vitamine ou minéral, c'est pourquoi aucune valeur alimentaire de référence n'est recommandée. La CoQ₁₀ est l'un des principaux cofacteurs impliqués dans la phosphorylation oxydative des mitochondries et agit également comme antioxydant (28, 29). *In vitro* des études montrent que Co Q traverse facilement le BBB. L'essai de phase III de la CoQ₁₀ dans la MP, QE3, est en cours de recrutement et permettra d'éclaircir la question de la marge thérapeutique, avec des doses de 1 200 mg versus 2 400 mg de CoQ (30). Les niveaux de CoQ₁₀ sont significativement diminués dans les mitochondries des neurones SN et des plaquettes chez les patients parkinsoniens, et il a été démontré que les niveaux de Co Q sont en corrélation avec l'activité des complexes I et II/III (31). Le système nerveux est exposé au stress oxydatif, ce qui peut souligner le rôle du Co Q dans le SNC, en particulier dans la phosphorylation oxydative, le métabolisme des neurones avec la demande énergétique constante et élevée de ces cellules. La propriété de la CoQ d'être à la fois puissante en tant que pro-oxydant et antioxydant suggère un rôle possible en tant que modulateur de l'état redox cellulaire dans les maladies liées à l'âge. La littérature est riche en données montrant que le CoQ protège les cellules de l'apoptose, non seulement morphologiquement mais également au niveau moléculaire (32). La première étude clinique portant sur les effets neuroprotecteurs de la Co Q a été rapportée en 1994 par Beal *et coll.* Cette étude a montré que la consommation de 1 200 mg par jour de Co Q pendant seize mois était associée à un déclin fonctionnel en moins de 44 % chez les patients parkinsoniens (33). Une autre étude portant sur vingt-huit patients atteints de MP a également montré une amélioration modérée des symptômes avec l'administration orale quotidienne de 360 mg de CoQ (34). Il a été démontré que CoQ améliore fonctions cognitives, régule les fonctions mitochondriales et facilite la synthèse de l'ATP (35).

La coenzyme Q est un antioxydant prometteur, notamment spécifiquement dans les études de DP. Études *in vitro* utilisant des fibroblastes

des patients atteints de MP ont montré que le CoQ administré de manière exogène rétablissait l'activité de la chaîne de transport d'électrons. En tant qu'antioxydant lipophile, la CoQ est capable d'éliminer les radicaux dans les membranes ainsi que dans le cytosol et le plasma lorsqu'elle est liée aux lipoprotéines. Les données préliminaires d'une étude de phase I suggèrent que le CoQ administré de manière exogène peut retarder la progression de la PD. Plaquettes CoQ maladie dans les rapports redox. être significativement diminuée chez les patients atteints de MP (36). La supplémentation en CoQ a également entraîné une diminution des taux sériques de MMP-9 par rapport au groupe placebo. Cependant, la supplémentation en CoQ n'a pas modifié les niveaux d'IL-4 et de TGF-β. La supplémentation en CoQ à la dose de 500 mg semble diminuer les marqueurs inflammatoires (TNF-α, IL-6 et MMP-9) dans le groupe de 24 patients atteints de SEP. L'intervention a été administrée pendant 12 semaines (37).

8.3. Sélénium

Le sélénium est un micronutriment essentiel dont la gamme alimentaire recommandée est très étroite. L'AJR pour le sélénium est d'environ 55 µg/jour et le sélénium peut être obtenu à partir de suppléments et d'apports alimentaires. Le sélénium, sous forme de sélénocystéine, est un constituant de 25 classes de sélénoprotéines, dont les GPx, les sélénoprotéines P, W et R et les thiorédoxines (TrxR). De plus, le sélénium pourrait agir comme facteur immunomodulateur, antioxydant et anti-inflammatoire. Environ 60 % du sélénium dans le plasma est présent sous forme de sélénoprotéine P (38, 39). Cette protéine diffère des autres sélénoprotéines en ce sens qu'elle incorpore jusqu'à 10 atomes de Se par molécule sous forme de sélénocystéine, par opposition à la seule sélénocystéine incorporée dans d'autres sélénoprotéines. La plupart des études découvrent un rôle dans la maladie d'Alzheimer et les troubles cognitifs (40-42).

Une autre étude réalisée en France a évalué les niveaux de sélénium chez 1 389 patients âgés (60 à 71 ans) au fil du temps et a révélé qu'une baisse à court terme des niveaux de sélénium n'avait aucun effet sur la fonction cognitive, mais qu'une carence longitudinale en sélénium pouvait contribuer à une réduction de la fonction cognitive neurologique. De plus, Aguilar *et coll.* ont examiné le rôle du sélénium dans la sclérose en plaques, la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson (43). Des changements dans la concentration de sélénium dans les cerveaux malades atteints de la maladie d'Alzheimer et de la sclérose en plaques ont été rapportés, mais aucun changement dans les niveaux de sélénium n'a été observé dans les études sur la maladie de Parkinson (44-48).

Les niveaux de sélénoprotéine P peuvent être maintenus le SNC indépendamment du taux plasmatique de sélénium (38). Cependant, l'ablation génétique de la sélénoprotéine P entraîne une réduction, mais elle est compensée par d'autres sélénoprotéines et conforte l'hypothèse selon laquelle les niveaux basaux de sélénium sont essentiels pour le cerveau et sont prioritaires. Une réduction du sélénium alimentaire peut avoir des effets significatifs sur les niveaux de sélénoprotéines impliquées dans le stress oxydatif, telles que les glutathion peroxydases, la réduction de la thiorédoxine.

Tableau 1. Le potentiel des nutraceutiques et des pharmacothérapies à activité redox dans les troubles neurodégénératifs

Médicaments	Standardisé extrait (composé)	Dosage	Thérapeutique stratégie	BBB	Désordre	Fonction et rôles <i>In vitro</i> */ <i>vivo</i>	Réf.
Ginkgo biloba	Egb761	240-360 mg/jour	Cognition Mémoire Attention		Alzheimer Maladie	réduire l'amyloïde (A β) agrégation et A β toxicité un inhibiteur du récepteur du facteur d'activation plaquettaire (PAF)*	[1,2,3]
Ubiquinol	Coenzyme Q10	produit de manière endogène 3 à 5 mg par jour 30-200 mg par jour	Cognition	+	Parkinson maladie Plusieurs sclérose	protège les cellules de l'apoptose ; diminuer le marqueurs inflammatoires (TNF- α , IL-6 et MMP-9)	[4] [5]
Sélénium	Sélinoprotéines glutathion peroxydase (GPx), thiorédoxine réductase (TrxR), et sélinoprotéine P (Vautour).	55 microgrammes (mcg)/jour	sélénium carence peut contribuer c'est réduit neurologique Fonction cognitive		Alzheimer maladie Parkinson Maladie Plusieurs sclérose	Sélino-L-méthionine protège contre l'amyloïde (A β) et le fer/hydrogène médié par le peroxyde mort des neurones* ; Protection de neurones hippocampiques*	[6] [5]
Curcumine	Curcuma	Standardisé poudre (curcumine) : 400 - 600 mg, 3 fois par jour Extrait fluide (1:1) 30 - 90 gouttes par jour Teinture (1:2) : 15 - 30 gouttes, 4 fois par jour	Cognition	+	Alzheimer maladie Parkinson Maladie	réduire l'amyloïde (A β) niveaux et plaque fardeau* désintoxication des ROS et peroxydase ; Augmenter le GSH la synthèse* ; supprime l'activation du facteur de transcription NF- kB*	[20]
Cannabinoïdes	Dronabinol (2,5 mg delta-9- tétrahydrocannabinol (delta-9-THC) Nabilone CBD (cannabidiol) Rapport nabiximols de 2,7 mg de Δ 9-THC, 2,5mg	2,5-20 mg/jour 100 mg (0,03 mg/ kg) 65-120mg/jour	Cognition Mémoire Sympathomimétique activité ; Tremblement et spasticité ; Dystonie et Dyskinésie Douleur neuropathique		Parkinson Maladie Alzheimer maladie SLA Plusieurs sclérose	Antioxydant activité ; Diminutions proinflammatoire cytokines (TNF- α , IL- 1 β) et l'activité NFkB ; dopaminergique protégé neurones* Augmente les facteurs trophiques et anti-inflammatoires cytokines (IL-10). Prévient l'excitotoxicité en réduisant le glutamate libération et signalisation ; Favorise oligodendrocytes survie, réduction démélinisation et apoptose	[9-13] [16,17] [12]
Mélatonine	N-acétyl-5- méthoxytryptamine	0,1-20 mg/jour	Qualité du sommeil Cognition	+	Plusieurs sclérose Alzheimer maladie	Augmentation de SOD, GPx et diminution de MDA dans les érythrocytes ; augmentation de l'hippocampe densité synaptique et le nombre de synapses excitatrices, diminuer le nombre d'inhibiteurs de synapse et augmenter les pré- et protéines postsynaptiques	[15] [16,18,19]
Acide gras oméga-3	EPA (Eicosapentaénoïque acide) DHA. (docosahexaénoïque acide)	250-4000 mg/jour EPA/DHA 1 g contient 180 mg (EPA) / 120 mg (DHA).	Cognition		Alzheimer maladie	diminue la NaTPase activité, augmenter les niveaux de BDNF hippocampique*	[13,14]

les tases et les méthionine sulfoxyde réductases. Le sélénium, grâce à son incorporation dans les sélénoprotéines, offre une protection contre les dommages cellulaires et la neuroplasticité induits par les espèces réactives de l'oxygène (ROS). Le déficit en sélénoprotéine P entraîne de subtils déficits d'apprentissage spatial et de graves défauts de plasticité synaptique. Il est difficile de déterminer si cela est dû à la sélénoprotéine P elle-même ou à la perte du transport du sélénium vers le SNC (49). Des expositions à des niveaux élevés de sélénium environnemental ont été associées à des maladies des motoneurons chez les animaux et les humains, et des niveaux élevés de sélénite ont été identifiés dans le liquide céphalo-rachidien de patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA).

8.4. Curcumine

La curcumine (diferuloylméthane) est un composant de curcuma, polyphénol végétal naturel dérivé de l'épice. Il est largement utilisé comme aromatisant et colorant alimentaire (par exemple dans le curry). Il a été démontré que la curcumine exerce des effets cellulaires pléiotropes, notamment une activité antioxydante et une détoxification directe des ROS et du peroxy-nitrite, ainsi que la prévention de la toxicité associée à l'agrégation pathologique des protéines (50). Par conséquent, l'efficacité neuroprotectrice de la curcumine a été évaluée dans diverses maladies liées au dysfonctionnement des métaux mitochondriaux, notamment les modèles de MA, de MP et d'accident vasculaire cérébral. De plus, la curcumine est capable de traverser la BBB. Le traitement des astrocytes avec de la curcumine a induit les protéines cytoprotectrices HO-1, NQO1 et GST et a assuré une protection contre les effets nocifs de la toxicité médiée par la glucose oxydase. De plus, il a été rapporté que la curcumine se liait aux plaques amyloïdes et réduisait les niveaux d'amyloïde et la charge en plaques chez les personnes âgées (51, 52). Son élimination rapide du cerveau a donné lieu à plusieurs approches de conception de médicaments visant à améliorer la biodisponibilité. La curcumine et ses dérivés ont été testés dans de nombreux modèles cellulaires et animaux de MP. Traitement des neurones dopaminergiques N27 avec une neuroprotection induite par un dérivé de curcumine substitué par l'acide glutamique impliquant une synthèse accrue de GSH et une réduction du stress oxydatif, de la peroxydation lipidique et de la production de H₂O₂ (53). Les neurones N27 ont également été protégés de la cytotoxicité induite par le MPP⁺ par la di-glutamoyl curcumine (54). De plus, la curcumine a amélioré la survie des neurones dopaminergiques du SN chez les souris C57BL/6 lésées par MPTP via l'inhibition dépendante de JNK du gonflement mitochondrial et de la libération du cytochrome c (55). Les rats nourris à la curcumine et ayant reçu une leçon de 6-OHDA présentaient des taux élevés de dopamine striatale et un nombre réduit de cellules positives dans le SN, ce qui suggère que la chélation du fer médiée par la curcumine pourrait être responsable de la protection des neurones dopaminergiques contre la chimie de Fenton. neurodégénérescence dépendante (56, 57). Il a également été rapporté que la curcumine réduisait l'accumulation de Huntington et améliorait le comportement d'élevage des souris knock-in HD CAG140 (58). Semblable à CuII (atsm), le mécanisme d'action cellulaire de la curcumine implique l'activation des voies de signalisation des kinases. L'inhibition pharmacologique de l'Akt, mais pas de la MAPK, a diminué

l'activation de Nrf2 stimulée par le cumine et l'expression génique dépendante de Nrf2 dans les neurones corticaux primaires de rat cultivés (59), y compris à la fois l' α -synucléine associée à la PD et le TDP-43 associé à la SLA (60-63).

8.5. Acide gras oméga-3

Acide gras oméga-3 (acide docosaénoïque)

Il a été démontré qu'ils influencent un certain nombre de protéines membranaires, telles que les récepteurs, les canaux ioniques et les enzymes. De plus, ils peuvent également moduler la neurotransmission dopaminergique, sérotoninergique et cholinergique et réguler les voies de transduction du signal. La carence en AGPI oméga-3 Protect diminue considérablement l'activité de la NaTPase dans le cerveau du rat (64). Le DHA est la forme la plus complexe d'oméga-3 et est difficile à inclure dans notre alimentation car seuls quelques aliments en contiennent une quantité significative. D'autres formes d'oméga-3 sont converties de manière inefficace en DHA dans notre corps. Les oméga-3 DHA sont absorbés directement dans les membranes cellulaires, contrairement aux acides gras d'origine végétale. Les graisses représentent plus de 50 % du cerveau et les oméga-3 DHA représentent 30 % de la matière cérébrale. La concentration la plus élevée d'oméga-3 DHA dans le corps humain se trouve dans la rétine, où elle contribue à réduire l'inflammation, ce qui est un événement presque inévitable dans la plupart des maladies neurodégénératives.

Avec le vieillissement et chez les patients atteints de MA, le niveau de DHA est significativement plus faible dans le plasma sanguin et le cerveau (65). Cela pourrait non seulement être dû à un apport alimentaire moindre en acides gras oméga-3, mais également à une oxydation accrue des AGPI (66).

Il a été démontré qu'une supplémentation alimentaire en DHA augmente les niveaux de BDNF hippocampique (67). Calon et ses collègues (68) ont découvert qu'une alimentation riche en DHA active le Ca²⁺/protéine kinase dépendante de la calmoduline (CaMKII). Cette cascade de signalisation est essentielle à l'apprentissage et à la mémoire et joue un rôle crucial dans l'induction et le maintien de la potentialisation à long terme dans l'hippocampe. En résumé, les résultats d'études contrôlées menées au cours des 10 dernières années suggèrent qu'une intervention nutritionnelle avec des acides gras oméga-3 n'est bénéfique que dans les premiers stades des troubles cognitifs.

La MA est fortement corrélée à un niveau inférieur de AGPI oméga-3 dans le cerveau et les tissus périphériques. La diminution de la teneur en DHA dans la phosphatidylcholine sérique a été suggérée comme un facteur de risque important de développer la MA.

8.6. Mélatonine (MLT)

Le MLT est bien connu comme un puissant neuroprotectant et antioxydant efficace. Le MLT est capable de traverser facilement la barrière hémato-encéphalique et pénètre dans toutes les cellules grâce à sa nature lipophile et hydrophile. La production de MLT diminue progressivement avec le vieillissement et de nombreuses études ont associé cette diminution à

induction plus élevée du stress oxydatif et des changements dégénératifs associés à l'âge. La mélatonine augmente les systèmes défensifs antioxydants enzymatiques, notamment la SOD et la GPx, ainsi que les niveaux de glutathion et la diminution de l'activité des enzymes pro-oxydantes, en particulier la 5- et la 12-lipo-oxygénase et l'oxyde nitrique (NO) synthases. La majorité de la mélatonine endogène est directement libérée de la glande pinéale vers le liquide céphalo-rachidien (LCR). Une fraction jusqu'à 20 fois inférieure est libérée dans le sang capillaire où elle est distribuée dans tous les tissus. De plus, des études récentes ont montré que la mélatonine a le potentiel de lier et d'inactiver efficacement le fer endogène. Ainsi, il peut supprimer la réaction de Fenton et, par conséquent, diminuer la surproduction de ROS (33). Les effets de la mélatonine indépendants des récepteurs reposent sur sa liaison directe à la calmoduline, provoquant ainsi l'inhibition du Ca_v2 /kinase II calmoduline-dépendante (49) et Ca_v2 -translocation membranaire dépendante de la protéine kinase C (50). La mélatonine peut également empêcher spécifiquement l'activation des enzymes pro-inflammatoires COX-2 et iNOS dans les cellules de gliome, indiquant ainsi une action anti-inflammatoire. Il est important de noter que la mélatonine ne modifie pas le niveau de protéine COX-1.

Déterminer l'action du MLT dans la réduction

Le stress oxydatif dans la SEP, la peroxydation lipidique et les activités des principales enzymes antioxydantes dans les globules rouges (GR) d'un groupe de patients atteints de SEP présentant une évolution clinique progressive secondaire ont été étudiés. Les patients ont reçu un supplément de MLT (10 mg par jour/30 jours). Le MLT a provoqué une augmentation statistiquement significative de la SOD, de la GPx et une diminution de la MDA dans les érythrocytes des patients atteints de SEP. Les résultats ont montré que l'utilisation du MLT chez les patients atteints de SEP pouvait être prise en compte, notamment dans les formes progressives de SEP (69). La dernière étude rapporte que l'ajout de 30 % en moles de MLT aux membranes anioniques réduisait considérablement l'état A β intégré à la membrane (70).

8.7. Cannabinoïde

Le système cannabinoïde présente une promesse cible privilégiée pour le traitement des troubles neurodégénératifs. CB1 et CB2 sont deux récepteurs cannabinoïdes majeurs. Ces récepteurs ont été clonés et plusieurs cannabinoïdes endogènes ont été identifiés ainsi que leurs voies de synthèse et de dégradation. Les ECB sont situés non seulement dans le cerveau, mais également à la périphérie chez les humains et les animaux. Les ECB sont produits par des neurones, des microglies et des astrocytes en culture. De faibles niveaux de récepteurs CB1 ont été trouvés sur la membrane mitochondriale, suggérant une relation directe entre le récepteur CB1 et les fonctions mitochondriales dans le cerveau. Les fragments d'anneau phénolique des cannabinoïdes présentent une activité antioxydante et protègent contre la neurotoxicité induite par le glutamate dans un modèle cellulaire. (71).

La résine et les fleurs de cannabis ont été isolées en 1964 sous le nom de Δ_9 -tétrahydrocannabinol (Δ_9 -THC). Depuis cette époque, de nombreux cannabinoïdes non psychoactifs

ont été identifiés, comme le cannabidiol (CBD), le cannabigérol (CBG), le cannabichromène (CBC), Δ_9 -tétrahydrocannabivarine (Δ_9 -THCV) et la cannabidivarine (CBDV). Le phytocannabinoïde le plus étudié est Δ_9 -THC. Sativex® est utilisé pour soulager la spasticité chez les patients adultes atteints de sclérose en plaques (SEP) qui n'ont pas répondu à d'autres médicaments au cours d'une période d'essai initiale de traitement. Plusieurs effets secondaires associés à l'administration de cannabinoïdes ont été observés : euphorie, somnolence et fatigue, mais ceux-ci n'ont pas justifié l'arrêt du traitement. Les cannabinoïdes pourraient représenter une thérapie peu coûteuse et sûre. Actuellement, le système endocannabinoïde constitue une nouvelle thérapie pour les patients atteints de MA, grâce à ses puissantes propriétés neuroprotectrices, anti-inflammatoires et neurotrophiques. Il a été démontré que le phytocannabinoïde synthétique HU-211 agit comme un inhibiteur stéréosélectif des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et protège ainsi les cultures de cerveau antérieur de rat et les cultures de neurones corticaux de l'excitotoxicité (72-74). Les cannabinoïdes peuvent également moduler le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) pour amplifier la neuroprotection contre l'excitotoxicité (75). Dans un modèle murin de MA, ayant reçu une administration intrahippocampique d'A β 1-42, le CBD a empêché la gliose réactive et la libération de médiateurs pro-inflammatoires (76). Il a également été démontré que le CBD atténue l'activation de la GSK-3 β induite par l'A β , empêchant ainsi l'hyperphosphorylation de la protéine Tau et la formation ultérieure d'enchevêtrements neurofibrillaires (77).

8.8. Vitamine E et C

Vitamines E et C La prévention de la mort neuronale peut également être obtenue grâce à des aliments fonctionnels ayant des effets neuroprotecteurs grâce à leurs actions antioxydantes. Une consommation plus élevée de légumes, de fruits et de graines riches en vitamine C, en caroténoïdes et en vitamine E est positivement associée à une meilleure fonction cognitive et à une diminution du risque de démence chez les personnes âgées. La réduction de la prévalence de la MA chez les personnes âgées peut être associée à la combinaison de l'apport en vitamine E et en vitamine C (78-79).

9. AUTRES THÉRAPIE REDOX

9.1. Exercice physique

Les hypothèses existantes suggèrent que l'exercice physique représente un traitement d'appoint potentiel pour les troubles cognitifs. Cela peut contribuer à retarder l'apparition des processus neurodégénératifs. L'exercice semble stimuler la neurogenèse, améliorer la survie neuronale, augmenter la résistance aux agressions cérébrales et augmenter la plasticité synaptique. Il a été démontré que chez les personnes de 65 ans et plus, l'activité physique protège contre le développement continu de la MA. De plus, un exercice physique modéré et régulier peut influencer positivement les symptômes dépressifs chez les patients atteints de MA (80, 81). Dans l'Étude canadienne sur la santé et le vieillissement, les personnes âgées de 65 ans ou plus qui pratiquaient régulièrement des activités physiques présentaient un risque réduit de 50 % de développer la MA (82-83).

10. TROUBLES NEURODÉGÉNÉRATIFS ET THÉRAPIES REDOX

10.1. maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson (MP) est la deuxième maladie la plus trouble neurodégénératif courant après la maladie d'Alzheimer diagnostiquée par une perte progressive et massive des neurones dopaminergiques dans le mésencéphale, qui entraîne plusieurs symptômes moteurs. La MP survient dans le monde entier, avec une incidence égale chez les hommes et les femmes. La prévalence augmente de façon exponentielle avec l'âge entre 65 et 90 ans. L'âge moyen d'apparition est d'environ 65 ans. Cependant, 5 à 10 % des personnes qui développent la MP présentent des symptômes avant l'âge de 40 ans (début jeune). Les symptômes moteurs de la MP impliquent une bradykinésie, une rigidité, des tremblements et une instabilité posturale. Les patients parkinsoniens souffrent également de symptômes non moteurs tels que des troubles de l'olfaction, de la vision, du sommeil et du système nerveux autonome. De plus, de nombreux patients parkinsoniens présentent des symptômes neuropsychiatriques tels que l'anxiété, la fatigue, l'apathie, l'anhédonie, la dépression et la démence. Les symptômes de la MP commencent à apparaître lorsque 50 à 60 % des neurones dopaminergiques SNc et 70 à 80 % des terminaisons nerveuses striatales sont perdus. Les données de recherche ont clairement indiqué qu'au cours de la MP, les neurones dopaminergiques SN sont soumis à un stress oxydatif et nitrosatif, à un dysfonctionnement mitochondrial, à une inhibition du protéasome et à une agrégation de protéines. Dans PD, ROS contribue au dysfonctionnement de BBB. De plus, l'activité de la métalloprotéinase-9 (MMP-9), impliquée dans la dégradation de la lame basale, a été augmentée par le stress oxydatif, tandis que le traitement antioxydant des CE cérébrales a empêché le désassemblage de la TJ induit par la MMP-9 (84).

De plus, les cerveaux des patients parkinsoniens montrent des signes d'identité de dommages oxydatifs élevés sur l'ADN (85), de peroxydation lipidique et de modification oxydative des protéines (86), de diminution des niveaux de glutathion réduit (GSH) et d'augmentation de l'activité de la monoamineoxydase (MAO) (87-88), qui indiquent une réduction des mécanismes de défense antioxydants. L'oxydation de la dopamine par la MAO conduit à la formation de ROS (87) et, s'il n'est pas efficacement détoxifié par le glutathion, le peroxyde d'hydrogène pourrait potentiellement induire la génération de radicaux hydroxyles hautement réactifs en présence d'un excès de fer via la réaction de Fenton. Les corps de Lewy, considérés comme des marqueurs cytopathologiques du parkinsonisme, comprennent des arrangements anormaux de tubuline et de protéines associées aux microtubules, MAP1 et MAP2. La mélatonine favorise efficacement les réarrangements cytosquelettiques et est supposée avoir une valeur thérapeutique potentielle dans le traitement du parkinsonisme et, peut-être, de manière générale dans les démences à corps de Lewy (89-90).

Le traitement médicamenteux apporte un soulagement symptomatique, réduire le handicap, maintenir un fonctionnement indépendant et améliorer ainsi la qualité de vie du patient. Actuellement, le traitement standard de première ligne comprend la L-dopa, les agonistes dopaminergiques et les inhibiteurs de la monoamine oxydase B.

et les combinaisons de médicaments. D'autres médicaments comprennent la catéchol-O-méthyltransférase, les agents anticholinergiques et l'amantadine (91-92). Les preuves suggèrent que des éléments du système cannabinoïde pourraient jouer un rôle neuroprotecteur dans la MP via l'inhibition des processus oxydatifs et inflammatoires.

10.2. La maladie d'Alzheimer

Le développement de la maladie d'Alzheimer (AD) est étroitement liée au dépôt de plaques bêta amyloïdes (AB) et aux enchevêtrements neurofibrillaires dans le tissu cérébral (93). Il existe de plus en plus de preuves que l'une des principales causes de la MA est étroitement associée à l'agrégation de ces protéines spécifiques aux maladies neurodégénératives, en particulier dans le néocortex, qui est affilié à des interactions pathologiques avec des ions métalliques tels que Zn, Cu ainsi que Fe dans cette zone. Cerveau humain (94). Au cours du processus de vieillissement, le tissu cérébral accumule les ions métalliques, mais la présence d'antioxydants est responsable de l'homéostasie oxydative. Cependant, les altérations du métabolisme oxydatif, qui sont l'une des caractéristiques de la MA, indiquent que le stress oxydatif joue un rôle crucial dans la pathogenèse de la MA (95).

AB est dérivé du précurseur de la protéine amyloïde β -dor (APP) lors du clivage de l'APP par l'enzyme BACE1 (96-97). Les molécules APP comprennent un domaine de liaison aux métaux pour le cuivre et le zinc, qui sont situés dans la région N-terminale et sont similaires à la famille de protéines connues sous le nom de chaperons du cuivre dont la principale caractéristique est l'affinité pour les ions réducteurs Cu_2^{+} *in vitro*. Le domaine de liaison du zinc est décrit comme le domaine structurel, mais le rôle vital de la liaison du cuivre offre la capacité de réduire la molécule de Cu_2^{+} c'est Cu⁺ et favorise en outre la neurotoxicité du cuivre et perturbe l'homéostasie des métaux dans les cellules neuronales. Les recherches menées indiquent que les souris knock-out de l'APP étaient connues par des niveaux croissants de Cu, et que les souris présentant une surexpression de l'APP étaient connues par une diminution des niveaux de Cu principalement dans le cortex cérébral. Une diminution de l'APP peut contribuer à augmenter le niveau de cuivre, ce qui conduit à l'agrégation des AB et, en outre, à la libération des formes radicalaires libres de l'AB. Un déséquilibre de l'homéostasie de Cooper dans le cerveau humain pourrait conduire à l'initiation et à la progression de la MA, puisque le cortex est la zone du cerveau principalement touchée dans la MA (95-98-99).

De plus, les plaques AB pourraient également lier des ions métalliques *in vitro* qui joue un rôle essentiel dans l'augmentation de ses niveaux dans le néocortex et conduit à une accumulation significative de molécules AB parmi les neurones du cerveau des individus atteints de MA, par exemple les ions zinc augmentent considérablement la précipitation des plaques AB (100). Il a également été rapporté que les plaques AB pourraient réduire le Cu_2^{+} c'est Cu⁺ qui génère du HO dans les cellules des neurones et qui est de plus associé à la neurotoxicité des plaques AB causées par le Cu_2^{+} ions (101).

Des investigations récentes basées sur le métal déséquilibré dans les tissus du cerveau MA présente un nouveau point de vue sur la stratégie thérapeutique pour la MA. Les cibles thérapeutiques potentielles dans la MA sont les agents chélateurs qui ont le potentiel de prévenir le dépôt inverse d'AB le plus important dans le cerveau de la MA. Cependant, l'un des problèmes de cette approche était lié à la biodisponibilité des chélateurs et à leur toxicité, mais des recherches récentes indiquent que, par exemple, des chélateurs de fer à conjugaison covalente avec des nanoparticules peuvent faciliter leur transport par la barrière hémato-encéphalique et réduire leur toxicité (102, 103). De plus, les nanoparticules conjuguées à des chélateurs n'altèrent pas leur capacité à lier les métaux. La nouvelle thérapie basée sur l'administration de chélateurs aux plaques AB dans les cerveaux atteints de MA et le transport des métaux-chélateurs complexes à partir du tissu cérébral peut jouer un rôle crucial dans la prévention de l'induction des espèces réactives de l'oxygène par AB, ce qui entraîne une perte neuronale au cours de la progression. d'AD (102 104).

Les principales caractéristiques neuropathologiques de la MA inclure le dépôt de plaques amyloïdes bêta (A β) et la présence d'enchevêtrements neurofibrillaires composés de la forme hyperphosphorylée de la protéine associée aux microtubules, tau. Les approches thérapeutiques de la MA sont un soulagement symptomatique avec une faible efficacité. Deux classes de médicaments actuellement approuvées par la FDA comprennent les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, à savoir le donépézil, la galantamine et la rivastigmine, ainsi que la mémantine, un antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sont indiqués chez les patients présentant des symptômes légers à modérés, tandis que la mémantine est recommandée dans les cas modérés à sévères de MA. Actuellement, des médicaments modificateurs de la maladie (DMD) sont recherchés contre les dépôts amyloïdes, les dépôts tau, l'inflammation et le stress oxydatif (105). L'analyse histopathologique post-mortem a confirmé une peroxydation lipidique élevée, une oxydation de l'ADN et une réorganisation des protéines dans le cortex cérébral des cerveaux des patients atteints de MA avec des changements typiques dans l'architecture cytosquelettique. La protection antioxydante contre l'A-bêta de la mélatonine a été confirmée par Pappolla *et coll.*, qui ont montré que la co-incubation de cellules de neuroblastome murin (N2a) et de phéochromocytome (PC12) avec des peptides A-bêta et de la mélatonine réduisait considérablement le degré de peroxydation lipidique induite par A-bêta, augmentant ainsi considérablement la survie des cellules (102). *In vitro* études ont démontré que la mélatonine pouvait protéger contre les changements d'hyperphosphorylation et l'accumulation des neurofilaments induits par la calyculine A (CA), non seulement grâce à son effet antioxydant mais également à son effet régulateur direct sur les activités des protéines kinases et des protéines phosphatases. La concentration de mélatonine dans le LCR diminue et progresse progressivement dans la MA. De plus, les niveaux de mélatonine dans le LCR et dans la glande pinéale humaine post mortem sont déjà réduits au stade précoce de la MA sans déficience cognitive (106-109). Par conséquent, le taux de mélatonine dans le LCR a été suggéré comme marqueur précoce de la détection de la MA. En ce qui concerne

Parmi les effets anti-inflammatoires de la mélatonine, la caractéristique la plus importante est son inhibition de l'expression mitochondriale de l'iNOS (110, 111). Une autre approche à l'étude consiste à cibler les mitochondries impliquées dans la pathologie de la MA. Ainsi, MitoQ, un antioxydant actif par voie orale actuellement en cours de développement par Antipodean Pharmaceuticals Inc, fait actuellement l'objet d'essais cliniques de phase II pour le traitement potentiel des maladies neurodégénératives. MitoQ, qui comprend un fragment ubiquinone, est considéré comme un candidat antioxydant prometteur pour le traitement des patients atteints de MA (112).

10.3. Glaucome

Le glaucome est la deuxième cause de cécité dans le monde (113). Le principal facteur de glaucome est une pression intraoculaire (PIO) élevée. Le traitement consiste à réduire la PIO, et c'est jusqu'à présent la seule thérapie disponible, même si l'on sait que ce n'est pas le seul facteur à l'origine de ces dommages de la PIO. *cellules ganglionnaires rétiniennes (RGC) et leurs axones* entraînant une perte de vision. Le glaucome est désormais reconnu comme une maladie neurodégénérative multifactorielle (114, 115). En 1990, Weinreb et Levin ont suggéré que la neuroprotection du nerf optique glaucomeux devrait être une thérapie complémentaire au traitement traditionnel d'abaissement de la pression intraoculaire (116, 117).

Le but du traitement neuroprotecteur est de réduire ou ralentir les dégâts infligés au RGC (118 119). Nous disposons de nombreuses études cliniques qui montrent l'influence des médicaments pour prévenir les dommages au RGC. Le plus grand essai clinique de neuroprotection contre le glaucome a étudié l'efficacité de la mémantine, un antagoniste des récepteurs NMDA. (*Irvine, Californie, États-Unis ; « Mémantine chez les patients atteints de glaucome chronique », [clinicaltrials.gov NCT00168350](http://clinicaltrials.gov/NCT00168350)*). Malgré de bons résultats dans les études précliniques sur le glaucome, la phase 3 de l'étude n'a pas confirmé ces résultats. Bien que la mémantine puisse prévenir la nécrose neuronale, elle n'a pas affecté l'apoptose de ces cellules provoquée par le stress oxydatif. Par conséquent, tout comme dans la maladie d'Alzheimer, on tente d'ajouter de la vitamine D à la mémantine, qui a un effet antioxydant et anti-inflammatoire. À cette fin, un nouvel essai clinique a débuté en France (120). La solution ophtalmique de tartrate de brimonidine à 0,2 % (Alphagan, Allergan), un agoniste alpha 2-adrénergique hautement sélectif utilisé dans la prise en charge de l'hypertension oculaire et du glaucome, a également un effet neuroprotecteur démontré dans des études animales (121). Cependant, en raison du grand nombre de patients (55 %) qui manquaient lors d'un suivi de 4 ans, vous ne pouvez pas vous référer aux résultats de cet essai clinique.

Le Ginkgo biloba perturbe le microcirculation, le stress oxydatif, l'altération de la fonction mitochondriale dans les cellules ganglionnaires de la rétine et pourraient avoir un effet neuroprotecteur potentiel chez les patients glaucomeux. En raison de la possibilité de complications, telles que des saignements, des maux de tête, et du fait qu'il existe un essai clinique évaluant son efficacité dans le traitement de la glaucome-

mais ce n'est pas un médicament couramment utilisé (122, 123). D'autres antioxydants tels que l'acide α -lipoïque, le 17 β -estradiol contenant des gouttes oculaires et des œstrogènes ont également montré des effets neuroprotecteurs dans des études précliniques (124-126). Certains essais cliniques testant des antioxydants (α -tocophérol, Gingko biloba et une formule antioxydante) étaient en phase 3 mais les résultats ne sont toujours pas connus. Les inhibiteurs calciques soulagent la pression dans les yeux et augmentent le flux sanguin chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert (127, 128). Bloquer des canaux calciques tel que Flurizine (129), La nimodipine (130), la nilvadipine (131) et la lomézidine (132) démontrent des effets neuroprotecteurs dans de nombreuses études expérimentales et cliniques. Le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) a été étudié et évalué dans plusieurs essais cliniques. Il a montré un effet neuroprotecteur bénéfique des cellules ganglionnaires de la rétine, tel que : une survie améliorée, une protection des CGR (133, 134). En conclusion, le glaucome est une maladie neurodégénérative multifactorielle. Des essais cliniques récents montrent que la neuroprotection dans le traitement du glaucome (en particulier la thérapie antioxydante) peut être efficace et largement utilisée à l'avenir. Malgré cela, d'autres essais cliniques et des médicaments largement disponibles et approuvés sont nécessaires.

10.4. La sclérose latérale amyotrophique

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie mortelle des motoneurones, affectant à la fois le premier et le deuxième motoneurone. La principale caractéristique de la progression de la SLA est la dégénérescence des motoneurones associée à une démyélinisation massive de la corne antérieure de la moelle épinière. L'étiologie n'est pas entièrement comprise. Il existe trois processus majeurs suggérés dans la physiopathologie de la SLA : (a) des mutations du gène de la superoxyde dismutase 1 (SOD1), provoquant un gain de fonction toxique avec une réactivité accrue envers des substrats anormaux (nitration de la tyrosine), ainsi qu'une capacité altérée à se lier au zinc principal, à une capacité antioxydante réduite ; (b) des mutations dans les gènes des neurofilaments et des modifications oxydatives ou une hyperphosphorylation des protéines du cytosquelette conduisant à une dégénérescence sélective des axones moteurs ; (c) excitotoxicité causée par une augmentation des taux de glutamate dans le liquide céphalorachidien ainsi qu'une perte de transporteurs d'acides aminés excitateurs (170). Chez les souris transgéniques SOD1 (G93A), la mélatonine orale à forte dose a retardé la progression de la maladie et prolongé la survie. Dans une étude de sécurité clinique, la mélatonine rectale chronique à forte dose (300 mg/jour) a été bien tolérée pendant une période d'observation allant jusqu'à 2 ans (135).

10.5. Sclérose en plaques

La sclérose en plaques (SEP) est une progression chronique maladie hétérogène et sive du SNC conduisant à des plaques focales de démyélinisation dans la matière blanche et grise, ainsi qu'à une profonde dégénérescence axonale et neuronale (46). La principale raison de la progression du handicap est la perte axonale. Des études récentes suggèrent que les dommages oxydatifs constituent l'un des principaux pro-

cess dans la pathogenèse de la SEP. Le nombre de lymphocytes T et de macrophages présente une corrélation statistiquement significative avec le niveau d'oxydation de l'ADN et des lipides (136).

Le fer est également évoqué comme facteur de promotion provoquer des lésions oxydatives dans les oligodendrocytes dégénérés ou la myéline au cours de la démyélinisation (137). Il existe quatre principaux types cliniques de SEP cyclique (RR), SP secondaire-progressive, primaire-progressive (PP) et cyclique-progressive (RP). Des études récentes ont souligné que la voie des gènes de la mélatonine semble être impliquée dans la progression de la SEP. Ces données montrant l'association de polymorphismes dans les gènes TPH2 et MTN-R1B avec les sous-types progressifs de SEP et de handicap suggèrent une dérégulation de la voie de la mélatonine. La mélatonine supprime les effets destructeurs de la cuprizone dans le corps calleux en diminuant le stress oxydatif, en rétablissant l'activité des enzymes respiratoires mitochondriales et les processus de fusion et de fission, ainsi qu'en diminuant l'accumulation intra-axonale de mitochondries. Des effets protecteurs de la mélatonine contre les lésions mitochondriales ont été observés dans un modèle murin de SEP.

Noiret *coll.* analysé un large éventail de médecine complémentaire et alternative utilisant : modification du régime alimentaire (41 %), acides gras oméga-3 (37 %), vitamine D (28 %), vitamine E (28 %) et vitamine C (28 %), homéopathie (26 %) et sélénium (24 %). La majorité des 1 573 patients atteints de SEP (69 %) étaient satisfaits des effets du traitement complémentaire. Comparées aux thérapies conventionnelles, les thérapies complémentaires et alternatives ont rarement présenté des effets secondaires (9 % contre 59 %) (138).

Actuellement, des résultats très prometteurs de la recherche sur la SEP Les patients bénéficient d'un traitement par les esters d'acide fumarique (FAE) utilisé dans le traitement du psoriasis depuis plus de 30 ans. Ce médicament a été impliqué dans la modification de la réponse au stress oxydatif via le facteur 2 lié au facteur E2 (Nrf2) lié au nucléaire. La voie Nrf2 augmente l'expression des protéines antioxydantes et assure ainsi la neuroprotection et l'homéostasie du système immunitaire.

De plus, les esters de l'acide fumarique sont des thérapies orales. py ce qui est une manière très rare d'application de médicaments dans la SEP (139 140). Les résultats d'une étude de phase II randomisée et contrôlée par placebo indiquent des effets positifs significatifs des EAF sur divers paramètres de l'IRM chez les patients atteints de SEP. Il a été démontré dans des études cliniques sur le psoriasis que les EAF provoquaient une diminution des lymphocytes T périphériques CD4+ et CD8+ par stimulation des processus apoptotiques (141). Le fumarate de diméthyle oral (DMF, Tecfidera) a été approuvé pour le traitement des patients atteints de SEP-RR en 2013. Le DMF possède non seulement des propriétés anti-inflammatoires mais également neuroprotectrices. La neuroprotection est médiée par l'activation de la voie antioxydante du facteur 2 (Nrf2) liée au facteur nucléaire (dérivé érythroïde 2). La translocation nucléaire Nrf2 a été mise en évidence dans les neurones, les oligodendrocytes et les astrocytes dans l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE), un modèle animal de SEP, comme

ainsi que dans les astrocytes *in vitro* après application du DMF. Nrf2 pourrait également être induit en tant que réponse naturelle dans le cerveau atteint de SEP, comme l'ont montré des études d'autopsie (140). *In vitro* des études ont montré l'effet inhibiteur de l'ester de diméthylfumarate dans les cellules endothéliales humaines sur la transcription dépendante du facteur nucléaire kappa B (NF- κ B) des gènes induits par le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α). Des études expérimentales sur le SNC démyélinisé par EAE ont montré une neuroprotection distincte de la myéline et des axones. Des rapports moléculaires indiquent que ces processus dépendent du mécanisme antioxydant, de la stimulation approfondie du facteur de transcription Nrf-2. Un essai clinique de phase II mené chez des patients atteints de SEP-RR avec du diméthylfumarate a présenté une diminution substantielle du nombre de lésions évoluant au gadolinium après 24 semaines (84, 85). Cette immunomodulation positive semble être similaire à la première intention de DMD qui constitue le traitement de base de la SEP-RR en phase précoce. De nombreuses années de traitement du psoriasis ont montré le profil d'innocuité de la formule BG12 du diméthylfumarate (DMF). Les traitements ciblant les lésions oxydatives ou protégeant les mitochondries se sont révélés bénéfiques (142, 143).

11. CONCLUSIONS

Les approches thérapeutiques présentées dans cette revue montre un grand nombre de thérapies prometteuses dans le traitement des maladies neurodégénératives. Le principal avantage de l'utilisation des thérapies redox est l'action protectrice sur le fonctionnement des cellules du SNC par des mécanismes antioxydants qui préviennent les processus toxiques. Les preuves des deux *in vitro/vivo* des modèles ont rapporté que des dommages aux ROS/RNS se produisaient dans les maladies neurodégénératives. Les thérapies redox apparaissent comme un moyen très utile pour soulager les symptômes cliniques typiques, notamment les troubles cognitifs, la spasticité, la douleur et autres. Cependant, les thérapies antioxydantes se sont révélées plutôt inefficaces dans les essais cliniques pour ralentir la progression de la maladie. Il peut y avoir plusieurs explications à la base de ces résultats, notamment les divers mécanismes d'action pro-oxydants dans la pathologie de la maladie et la nature avancée des dommages oxydatifs au moment de la présentation clinique. Cependant, récemment, plusieurs médicaments aux propriétés redox ont été approuvés pour le traitement des troubles du SNC, notamment les cannabinoïdes ou le BG12 (Tecfidera), un médicament oral composé de fumarate de diméthyle (DMF) celui de la SEP-RR. Les résultats cliniques suggèrent qu'une activation de la translocation nucléaire de Nrf2 après le fumarate est la principale voie neuroprotectrice. Les autres problèmes liés à la réalisation d'essais résident dans le grand nombre de formules et de doses utilisées dans les études ciblant les thérapies redox, qui rendent l'analyse comparative difficile. De plus, l'effet placebo, qui pourrait atteindre 50 %, interfère avec la preuve de l'efficacité, bien que la capacité de reconnaître le traitement. En outre, la nécessité d'utiliser de nombreuses mesures subjectives telles que des échelles d'évaluation des symptômes axées sur les patients constitue le point clé dans ce domaine. Par conséquent, il est nécessaire de mener des études contrôlées randomisées pour déterminer l'efficacité de l'utilisation clinique.

12. RÉFÉRENCES

1. IpPS, TsimKW, ChanK, BauerR. : Application de la médecine complémentaire et alternative aux troubles neurodégénératifs : état actuel et perspectives d'avenir. *Médecine complémentaire et alternative fondée sur des données probantes* : eCAM 2012;2012 : 930908 (2012) DOI:10.1155/2012/930908
2. Nguyen, L., Lucke-Wold, BP, Mookerjee, SA, Cavendish, JZ, Robson, MJ, Scandinaro, AL, Matsumoto, RR : Rôle des récepteurs sigma-1 dans les maladies neurodégénératives. *Journal des sciences pharmacologiques* 127(1):17-29 (2015) DOI:10.1016/j.jphs.2014.12.005
3. Prolla TA, Mattson MP. : Mécanismes moléculaires du vieillissement cérébral et des troubles neurodégénératifs : leçons de la restriction alimentaire. *Tendances en neurosciences* 24(11 Supplément) :S21-31 (2001) DOI :10.1016/S0166-2236(00)01957-3
4. Anderston BH. : Vieillesse du cerveau. *Mécanismes du vieillissement et du développement* 123(7):811-7 (2002) DOI:10.1016/S0047-6374(01)00426-2
5. Colangelo AM, Alberghina L, Papa M. : L'astroglie comme cible thérapeutique des maladies neurodégénératives. *Lettres en neurosciences* 565 : 59-64 (2014) DOI : 10.1016/j.neulet.2014.01.014
6. Kim JH, Min KJ, Seol W, Jou I, Joe EH. : Les astrocytes en état de blessure produisent rapidement des facteurs anti-inflammatoires et atténuent les réponses inflammatoires microgliales. *Journal de neurochimie* 115(5):1161-71 (2010) DOI:10.1111/j.1471-4159.2010.07004.x
7. Marques F, Sousa JC, Sousa N, Palha JA. : Barrières hémato-encéphaliques dans le vieillissement et dans la maladie d'Alzheimer. *Moléculaire neurodégénérescence* 8:38 (2013) DOI:10.1186/1750-1326-8-38
8. Hawkins RA, Sangster K, Arends MJ. : La mort apoptotique des cellules cancéreuses du pancréas induite par les acides gras polyinsaturés varie en fonction du nombre de doubles liaisons et implique un mécanisme oxydatif. *Le Journal de pathologie* 185(1):61-70 (1998) DOI:10.1002/(SICI)1096-9896(199805)185:1<61::AID-PATH493E>3.0.CO;2-8

9. Raps SP, Lai JC, Hertz L, Cooper AJ. : Le glutathion est présent en concentrations élevées dans les astrocytes en culture mais pas dans les neurones en culture. *Recherche sur le cerveau* 493(2):398-401 (1989)
DOI:10.1016/0006-8993(89)91178-5
10. Fernandez-Fernandez S, Almeida A, Bolanos JP. : Couplage antioxydant et bioénergétique entre neurones et astrocytes. *La revue Biochimique* 443(1):3-11 (2012)
DOI:10.1042/BJ20111943
11. Dringen R, Gutterer JM, Hirrlinger J. : Métabolisme du glutathion dans l'interaction métabolique cérébrale entre les astrocytes et les neurones dans la défense contre les espèces réactives de l'oxygène. *Revue européenne de biochimie* 267(16):4912-6 (2000)
DOI:10.1046/j.1432-1327.2000.01597.x
12. Williamson TP, Johnson DA, Johnson JA. : L'activation de la voie Nrf2-ARE par l'inactivation du siRNA de Keap1 réduit le stress oxydatif et offre une protection partielle contre la neurotoxicité médiée par le MPTP. *Neurotoxicologie* 33(3):272-9 (2012) DOI:10.1016/j.neuro.2012.01.015
13. Xiong W, MacColl Garfinkel AE, Li Y, Benowitz LI, Cepko CL. : NRF2 favorise la survie neuronale dans la neurodégénérescence et les lésions nerveuses aiguës. *Le Journal d'investigation clinique* 125(4):1433-45 (2015) DOI:10.1172/JCI79735
14. Wang Z, Ma C, Meng CJ, Zhu GQ, Sun XB, Huo L, Zhang J, Liu HX, He WC, Shen XM, Shu Z, Chen G. : La mélatonine active la voie Nrf2-ARE lorsqu'elle protège contre lésion cérébrale précoce dans un modèle d'hémorragie sous-arachnoïdienne. *Journal de recherche pinéale* 53(2):129-37 (2012) DOI:10.1111/j.1600-079X.2012.00978.x
15. Kraft AD, Johnson DA, Johnson JA. : L'activation des éléments de réponse antioxydants dépendants du facteur 2 lié au facteur nucléaire E2 par la tert-butylhydroquinone et le sulforaphane se produisant préférentiellement dans les astrocytes conditionne les neurones contre les agressions oxydatives. *The Journal of neuroscience : le journal officiel de la Society for Neuroscience* 24(5):1101-12 (2004)
DOI:10.1523/JNEUROSCI.3817-03.2004
16. Shih AY, Johnson DA, Wong G, Kraft AD, Jiang L, Erb H, Johnson JA, Murphy TH : Régulation coordonnée du glutathion la biosynthèse et la libération par la glie exprimant Nrf2 protègent puissamment les neurones du stress oxydatif. *The Journal of neuroscience : le journal officiel de la Society for Neuroscience* 23(8):3394-406 (2003)
17. Bryan HK, Olayanju A, Goldring CE, Park BK. : La voie de défense cellulaire Nrf2 : mécanismes de régulation dépendants et indépendants de Keap1. *Pharmacologie biochimique* 85(6):705-17 (2013)
DOI:10.1016/j.bcp.2012.11.016
18. Urrutia PJ, Mena NP, Nunez MT. : L'interaction entre l'accumulation de fer, les mitochondries ^{dysfonctionnement,} et inflammation lors de l'étape d'exécution des troubles neurodégénératifs. *Frontières de la pharmacologie* 5:38 (2014) DOI:10.3389/fphar.2014.00038
19. Krautwald M, Munch G. : Produits finaux avancés de glycation en tant que biomarqueurs et gérontotoxines - Une base pour explorer la réduction du méthylglyoxal agents pour La maladie d'Alzheimer? *Expérimental gérontologie* 45(10):744-51 (2010)
DOI:10.1016/j.jns.2012.02.018
20. Li J, Liu D, Sun L, Lu Y, Zhang Z. : Produits finaux de glycation avancée et maladies neurodégénératives : mécanismes et perspective. *Revue des sciences neurologiques* 317(1-2):1-5 (2012)
DOI:10.1016/j.jns.2012.02.018
21. Tan, M.S., Yu, J.T., Tan, C.C., Wang, H.F., Meng, X.F., Wang, C., Tan, L. : Efficacité et effets indésirables du ginkgo biloba pour les troubles cognitifs et la démence : une revue systématique et une méta-analyse. *Journal de la maladie d'Alzheimer : JAD* 43(2):589-603 (2015)
DOI:10.3233/JAD-140837
22. Herrschaft H, Nacu A, Likhachev S, Sholomov I, Hoerr R, Schlaefke S. : Extrait de Ginkgo biloba EGb 761(R) dans la démence à caractéristiques neuropsychiatriques : un essai randomisé contrôlé par placebo pour confirmer l'efficacité et l'innocuité d'une dose quotidienne de 240 mg. *Journal de recherche psychiatrique* 46(6):716-23 (2012)
DOI:10.1016/j.jpsychires.2012.03.003
23. Liu, Y. L., Zhou, Y., Sun, L., Wen, J. T., Teng, S. J., Yang, L. et Du, DS : Effets protecteurs de l'extrait de Ginkgo biloba 761 sur l'infarctus du myocarde en améliorant la

- viabilité des cellules souches mésenchymateuses implantées dans le cœur du rat. *Rapports de médecine moléculaire* 9(4):1112-20 (2014)
DOI:10.3892/mmr.2014.1959
24. Schneider LS. : Ginkgo et AD : principaux points négatifs et leçons de GuidAge. *La Lancette. Neurologie* 11(10):836-7 (2012)
DOI:10.3892/mmr.2014.1959
25. Vellas B, Coley N, Ousset PJ, Berrut G, Dartigues JF, Dubois B, Grandjean H, Pasquier F, Piette F, Robert P, Touchon J, Garnier P, Mathiex-Fortunet H, Andrieu S : Utilisation à long terme d'extrait standardisé de Ginkgo biloba pour la prévention de la maladie d'Alzheimer (GuidAge) : un essai randomisé contrôlé par placebo. *La Lancette. Neurologie* 11(10):851-9 (2012)
DOI:10.1016/S1474-4422(12)70206-5
26. Ihl R, Bachinskaya N, Korczyn AD, Vakhapova V, Tribanek M, Hoerr R, Napryeyenko O : Efficacité et sécurité d'une formulation unique quotidienne d'extrait de Ginkgo biloba EGb 761 dans la démence à caractéristiques neuropsychiatriques : un essai contrôlé randomisé. *Revue internationale de psychiatrie gériatrique* 26(11):1186-94 (2011)
DOI:10.1002/gps.2662
27. Ihl R, Tribanek M, Bachinskaya N. : Les symptômes neuropsychiatriques de base sont des modificateurs d'effet dans le traitement de l'extrait de Ginkgo biloba (EGb 761(R)) de la démence à caractéristiques neuropsychiatriques. Analyses rétrospectives des données d'un essai contrôlé randomisé. *Revue des sciences neurologiques* 299(1-2):184-7 (2010)
DOI:10.1016/j.jns.2010.08.033
28. Yen CH, Yang NC, Lee BJ, Lin JY, Hsia S, Lin PT. : Le statut antioxydant et les concentrations de coenzyme Q10 et de vitamine E dans le syndrome métabolique. *LeScientificWorldJournal* 2013 : 767968 (2013)
DOI:10.1155/2013/767968
29. Sanoobar M, Eghtesadi S, Azimi A, Khalili M, Jazayeri S, Reza Gohari M. : La supplémentation en coenzyme Q10 réduit le stress oxydatif et augmente l'activité des enzymes antioxydantes chez les patients atteints de sclérose en plaques cyclique. *La revue internationale des neurosciences* 123(11):776-82 (2013) DOI:10.3109/00207454.2013.801844
30. Spindler M, Beal MF, Henchcliffe C. : Effets de la coenzyme Q10 dans les maladies neurodégénératives maladie. *Maladie neuropsychiatrique et traitement* 5:597-610 (2009)
31. Shults CW, Haas RH, Passov D, Beal MF. : Les niveaux de coenzyme Q10 sont en corrélation avec les activités des complexes I et II/III dans les mitochondries de sujets parkinsoniens et non parkinsoniens. *Annales de neurologie* 42(2):261-4 (1997) DOI:10.1002/ana.410420221
32. Somayajulu M, McCarthy S, Hung M, Sikorska M, Borowy-Borowski H, Pandey S. : Rôle des mitochondries dans la mort des cellules neuronales induite par le stress oxydatif ; neuroprotection par la Coenzyme Q10. *Neurobiologie de la maladie* 18(3):618-27 (2005)
DOI:10.1016/j.nbd.2004.10.021
33. Beal MF, Henshaw DR, Jenkins BG, Rosen BR, Schulz JB. : La coenzyme Q10 et le nicotinamide bloquent les lésions striatales produites par la toxine mitochondriale malonate. *Annales de neurologie* 36(6):882-8 (1994) DOI:10.1002/ana.410360613
34. Muller T, Buttner T, Gholipour AF, Kuhn W. : La supplémentation en coenzyme Q10 procure un léger bénéfice symptomatique chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. *Lettres en neurosciences* 341(3):201-4 (2003)
35. McDonald SR, Sohal RS, Forster MJ. : L'administration concomitante de coenzyme Q10 et d'alpha-tocophérol améliore l'apprentissage chez les souris âgées. *Biologie et médecine des radicaux libres* 38(6):729-36 (2005)
DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2004.11.014
36. Mischley LK, Allen J, Bradley R. : Déficit en coenzyme Q10 chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. *Revue des sciences neurologiques* 318(1-2):72-5 (2012)
DOI:10.1016/j.jns.2012.03.023
37. Sanoobar M, Eghtesadi S, Azimi A, Khalili M, Khodadadi B, Jazayeri S, Gohari MR, Aryaeian N. : La supplémentation en coenzyme Q10 améliore les marqueurs inflammatoires chez les patients atteints de sclérose en plaques : un essai clinique randomisé contrôlé en double aveugle avec placebo. *Neurosciences nutritionnelles* 18(4):169-76 (2015)
DOI:10.1179/1476830513Y.0000000106
38. Speckmann B, Bidmon HJ, Borchardt A, Sies H, Steinbrenner H. : Sélénoprotéine P intestinale dans les cellules épithéliales et dans les plasmocytes. *Archives de biochimie et*

- biophysique*541 : 30-6 (2014)
DOI : 10.1016/j.abb.2013.10.011
39. Hellwege JN1, Palmer ND, Ziegler JT, Langefeld CD, Lorenzo C, Norris JM, Takamura T, Bowden DW : Variantes génétiques dans le gène plasmatique 1 de la sélénoprotéine P (SEPP1) sont associés à l'insuline à jeun et à la réponse insulínique de première phase chez les Hispaniques. *Gène* 534(1):33-9 (2014)
DOI:10.1016/j.gene.2013.10.035
40. BrauerAU, Savaskan NE. : Actions moléculaires du sélénium dans le cerveau : mécanismes neuroprotecteurs d'un oligo-élément essentiel. *Revue en neurosciences*15(1):19-32 (2004)
41. Steinbrenner H, Sies H. : Homéostasie du sélénium et sélénoprotéines antioxydantes dans le cerveau : implications pour les troubles du système nerveux central. *Archives de biochimie et biophysique* 536(2):152-7 (2013)
DOI:10.1016/j.abb.2013.02.021
42. Xiong S, Markesbery WR, Shao C, Lovell MA. : La sélénio-L-méthionine protège contre la mort neuronale induite par la bêta-amyloïde et le fer/ peroxyde d'hydrogène. *Antioxydants et signalisation redox*9(4):457-67 (2007)
DOI:10.1089/ars.2006.1363
43. Aguilar MV, Jiménez-Jiménez FJ, Molina JA, Meseguer I, Mateos-Vega CJ, González-Muñoz MJ, de Bustos F, Gómez-Escalonilla C, Ort-Pareja M, Zurdo M, Martínez-Para MC. : Niveaux de sélénium et de chrome dans le liquide céphalo-rachidien chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. *J Transmission neuronale*105(10-12):1245-51 (1998)
44. Wenstrup D, Ehmann WD, Markesbery WR. : Déséquilibres des éléments traces dans les fractions subcellulaires isolées du cerveau atteint de la maladie d'Alzheimer. *Recherche sur le cerveau* 533(1):125-31 (1990)
45. Cornett CR, Markesbery WR, Ehmann WD. : Déséquilibres des oligo-éléments liés aux dommages oxydatifs dans le cerveau de la maladie d'Alzheimer. *Neurotoxicologie*19(3):339-45 (1998)
46. Ceballos-Picot I, Merad-Boudia M, Nicole A, Thevenin M, Hellier G, Legrain S, Berr C. : Activités enzymatiques antioxydantes périphériques et sélénium chez les sujets âgés et dans les démences de type Alzheimer - place de la glutathion peroxydase extracellulaire. *Biologie et médecine des radicaux libres*20(4):579-87 (1996)
47. Clausen J, Jensen GE, Nielsen SA. : Le sélénium dans les maladies neurologiques chroniques. Sclérose en plaques et maladie de Batten. *Recherche sur les oligo-éléments biologiques* 15:179-203 (1998)
48. Battin EE, Brumaghim JL. : Activité antioxydante du soufre et du sélénium : un examen des mécanismes de piégeage des espèces réactives de l'oxygène, de la glutathion peroxydase et des mécanismes antioxydants de liaison aux métaux. *Biochimie cellulaire et biophysique*55(1):1-23 (2009)
DOI:10.1007/s12013-009-9054-7
49. Peters MM, Hill KE, Burk RF, Weeber EJ. : Modification de la fonction synaptique de l'hippocampe chez les souris déficientes en sélénoprotéine P. *Neurodégénérescence moléculaire*1:12 (2006)
DOI:10.4161%2Frna.22290
50. Iwunze MO, McEwan D. : Interaction du peroxyde d'azote avec la curcumine solubilisée dans une solution éthanolique. *Cellule Mol Biol* 50(6):749-52 (2004)
51. Garcia-Alloza M, Borrelli LA, Rozkalne A, Hyman BT, Bacskai BJ. : La curcumine marque la pathologie amyloïde *in vivo*, perturbe les plaques existantes et restaure partiellement les neurites déformés dans un modèle de souris Alzheimer. *Journal de neurochimie*102(4):1095-104 (2007)
DOI:10.1111/j.1471-4159.2007.04613.x
52. Belkacemi A, Doggui S, Dao L, Ramassamy C. : Défis associés à la thérapie à la curcumine dans la maladie d'Alzheimer. *Avis d'experts en médecine moléculaire*13:e34 (2011)
DOI:10.1017/S1462399411002055
53. Harish G, Venkateshappa C, Mythri RB, Dubey SK, Mishra K, Singh N, Vali S, Bharath MM. : Les bioconjugués de curcumine présentent une protection améliorée contre le stress oxydatif médié par l'épuisement du glutathion dans une lignée de cellules neuronales dopaminergiques : implications pour la maladie de Parkinson. *Chimie bioorganique et médicinale* 18(7):2631-8 (2010)
DOI:10.1016/j.bmc.2010.02.029
54. Mythri RB, Harish G, Dubey SK, Misra K, Bharat MM. : Le diester de glutamoyle du polyphénol alimentaire curcumine offre une protection améliorée contre le stress nitrosatif médié par le peroxyde d'azote et les dommages aux mitochondries cérébrales. *in vitro*: implications pour la maladie de Parkinson. *Biochimie moléculaire et cellulaire*347(1-2):135-43 (2011)
DOI:10.1007/s11010-010-0621-4

55. Pan J, Li H, Ma JF, Tan YY, Xiao Q, Ding JQ, Chen SD. : L'inhibition par la curcumine des JNK prévient la perte neuronale dopaminergique dans un modèle murin de la maladie de Parkinson par suppression des ^{indries} ^{dysfonctionnement.} *Traductionnel neurodégénérescence*1(1):16 (2012)
DOI:10.1186/2047-9158-1-16
56. Du XX, Xu HM, Jiang H, Song N, Wang J, Xie JX. : La curcumine protège les neurones dopaminergiques nigraux par chélation du fer dans le modèle de rat 6-hydroxydopamine de la maladie de Parkinson. *Bulletin des neurosciences* 28(3):253-8 (2012)
DOI:10.1007/s12264-012-1238-2
57. DU P, Tang HY, Li X, Lin HJ, Peng WF, Ma Y, Fan W, Wang X. : Effets anticonvulsivants et antioxydants de la curcumine sur les crises induites par la pilocarpine chez le rat. *Revue médicale chinoise*125(11):1975-9 (2012)
58. Hickey MA, Zhu C, Medvedeva V, Lerner RP, Patassini S, Franich NR, Maiti P, Frautschy SA, Zeitlin S, Levine MS, Chesselet MF. : Amélioration de la neuropathologie et des déficits transcriptionnels chez les souris knock-in CAG 140. un effet bénéfique de la curcumine alimentaire dans la maladie de Huntington. *Neurodégénérescence moléculaire*7:12 (2012)
DOI:10.1186/1750-1326-7-12
59. Wu J, Zhang Y, Cai Y, Wang J, Weng B, Tang Q, Chen X, Pan Z, Liang G, Yang S. : Découverte et évaluation d'analogues mono-carbonyles de curcumine contenant de la pipérid-4-one en tant qu'agents anti-inflammatoires. *Chimie bioorganique et médicinale* 21(11):3058-65 (2013)
DOI:10.1016/j.bmc.2013.03.057
60. Grubman A, White AR, Liddell JR. : Les métaux mitochondriaux comme cible thérapeutique potentielle dans la neurodégénérescence. *Revue britannique de pharmacologie*171(8):2159-73 (2014)
DOI:10.1111/bph.12513
61. Lu J, Duan W, Guo Y, Jiang H, Li Z, Huang J, Hong K, Li C. : Dysfonctionnement mitochondrial dans les lignées cellulaires NSC34 transfectées par TDP-43 humain et effet protecteur de la diméthoxy curcumine. *Bulletin de recherche sur le cerveau* 89(5-6):185-90 (2012)
DOI:10.1016/j.brainresbull.2012.09.005
62. Lu JJ, Cai YJ, Ding J. : Le traitement de courte durée à la curcumine diminue suffisamment la viabilité cellulaire, induit l'apoptose et le cuivre renforce ces effets dans les cellules K562/A02 multirésistantes. *Biochimie moléculaire et cellulaire*360(1-2):253-60 (2012)
DOI:10.1007/s11010-011-1064-2
63. Lu Y, Ding N, Yang C, Huang L, Liu J, Xiang G. : Préparation et *in vitro* évaluation d'une formulation de curcumine liposomale liée au folate. *Journal de recherche sur les liposomes* 22(2):110-9 (2012)
DOI:10.3109/08982104.2011.627514
64. Bourre JM, Durand G, Pascal G, Youyou A. : Récupération des cellules et tissus cérébraux chez des rats rendus déficients en acides gras n-3 par altération des graisses alimentaires. *La revue de la nutrition* 119(1):15-22 (1989)
65. Conquer JA, Tierney MC, Zecevic J, Bettger WJ, Fisher RH. : Analyse des acides gras du plasma sanguin de patients atteints de la maladie d'Alzheimer, d'autres types de démence et de troubles cognitifs. *Lipides*35(12):1305-12 (2000)
66. Greiner RS, Moriguchi T, Hutton A, Slotnick BM, Salem N. : Les rats présentant de faibles niveaux d'acide docosahexaénoïque cérébral présentent des performances altérées dans les tâches d'apprentissage olfactif et spatial. *Lipides*34 Supplément : S239-43 (1999)
67. Wu A, Ying Z, Gomez-Pinilla F. : Docosahexaénoïque ^{acide} ^{diététique} la supplémentation améliore les effets de l'exercice sur la plasticité synaptique et la cognition. *Neurosciences*155(3):751-9 (2008)
DOI:10.1016/j.neuroscience.2008.05.061
68. Calon F, Lim GP, Morihara T, Yang F, Ubeda O, Salem N Jr, Frautschy SA, Cole GM. : La déplétion alimentaire en acides gras polyinsaturés n-3 active les caspases et diminue les récepteurs NMDA dans le cerveau d'un modèle de souris transgénique de la maladie d'Alzheimer. *La revue européenne des neurosciences* 22(3):617-26 (2005)
DOI:10.1111/j.1460-9568.2005.04253.x
69. Miller E, Walczak A, Majsterek I, Kedziora J. : La mélatonine réduit le stress oxydatif dans les érythrocytes des patients atteints de sclérose en plaques présentant une évolution clinique progressive secondaire. *Journal de neuroimmunologie* 257(1-2):97-101 (2013)
DOI:10.1016/j.jneuroim.2013.02.012
70. Karaaslan C, Suzen S. : Propriétés antioxydantes de la mélatonine et son action potentielle dans les maladies. *Thèmes d'actualité en chimie médicinale*15(9):894-903 (2015)

71. More SV, Choi DK. : Thérapies prometteuses à base de cannabinoïdes pour la maladie de Parkinson : des symptômes moteurs à la neuroprotection. *Neurodégénérescence moléculaire*10(1):17 (2015)
72. Durmaz R, Ozden H, Kanbak G, Aral E, Arslan OC, Kartkaya K, Uzuner K. : Effet protecteur du dexamabinol (HU-211) sur la mort neuronale médiée par l'oxyde nitrique et la cystéine protéase dans l'ischémie cérébrale focale. *Recherche neurochimique*33(9):1683-91 (2008)
DOI:10.1007/s11064-008-9605-0
73. Zalish M, Lavie V. : Le dexamabinol (HU-211) a un effet bénéfique sur la germination axonale et la survie après une lésion par écrasement du nerf optique chez le rat. *Recherche sur la vision*43(3):237-42 (2003)
74. Knoller N, Levi L, Shoshan I, Reichenthal E, Razon N, Rappaport ZH, Biegon A. : Dexanabinol (HU-211) dans le traitement des traumatismes crâniens fermés graves : un essai clinique de phase II randomisé et contrôlé par placebo. *Médecine de soins intensifs*30(3):548-54 (2002)
75. Lemtiri-Chlieh F, Levine ES. : Le BDNF induit la libération de cannabinoïdes endogènes au niveau des inhibiteurs de synapse des couches 2/3 dans le néocortex. *Journal de neurophysiologie* 104(4):1923-32 (2010)
DOI:10.1152/jn.00472.2010
76. Gonzalez-Naranjo P, Campillo NE, Perez C, Paez JA : Cannabinoïdes multicibles comme nouvelles stratégies pour la maladie d'Alzheimer. *Recherche actuelle sur la maladie d'Alzheimer*10(3):229-39 (2013)
77. Tanveer R, Gowran A, Noonan J, Keating SE, Bowie AG, Campbell VA. : L'endocannabinoïde, l'anandamide, augmente la signalisation Notch-1 dans les neurones corticaux en culture exposés à la bêta-amyloïde et dans le cortex des rats âgés. *Le Journal de chimie biologique* 287(41):34709-21 (2012) DOI:10.1074/jbc.M112.350678
78. Steele M, Stuchbury G, Munch G. : La base moléculaire de la prévention de la maladie d'Alzheimer grâce à une alimentation saine. *Gérontologie expérimentale*42(1-2):28-36 (2007)
DOI:10.1016/j.exger.2006.06.002
79. Shen L, Ji HF. : Vitamine E : supplément versus régime dans les maladies neurodégénératives. *Tendances en médecine moléculaire*18(8):443-5 (2012)
DOI:10.1016/j.molmed.2012.04.010
80. Knöchel C, Oertel-Knöchel V, O'Dwyer L, Prvulovic D, Alves G, Kollmann B, Hampel H. : Effets cognitifs et comportementaux de l'exercice physique chez les patients psychiatriques. *Progrès en neurobiologie*96(1):46-68 (2012)
DOI:10.1016/j.pneurobio.2011.11.007
81. Vidoni ED, Van Sciver A, Johnson DK, He J, Honea R, Haines B, Goodwin J, Laubinger MP, Anderson HS, Kluding PM, Donnelly JE, Billinger SA, Burns JM. : Une approche communautaire des essais d'exercices aérobiques dans le vieillissement et la maladie d'Alzheimer. *Essais cliniques contemporains* 33(6):1105-16 (2012)
DOI:10.1016/j.cct.2012.08.002
82. Ferrari CK. : Aliments fonctionnels et activités physiques dans la promotion de la santé des personnes vieillissantes. *Maturités*58(4):327-39 (2007) DOI:10.1016/j.maturitas.2007.09.011
83. Miller DI, Taler V, Davidson PS, Messier C. : Mesurer l'impact de l'exercice sur le vieillissement cognitif : enjeux méthodologiques. *Neurobiologie du vieillissement*33(3):622 e29-43 (2012) DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2011.02.020
84. Lee H, Pienaar IS. : Perturbation de la barrière hémato-encéphalique dans la maladie de Parkinson : malédiction ou voie de guérison ? *Front Biosci (Landmark Ed)*19:272-80 (2014)
85. Sanders LH, Greenamyre JT. : Dommages oxydatifs aux macromolécules dans la maladie de Parkinson humaine et le modèle de la roténone. *Biologie et médecine des radicaux libres*62 : 111-20 (2013)
DOI:10.1016%2Fj.freeradbiomed.2013.01.003
86. Seet RC, Lee CY, Lim EC, Tan JJ, Quek AM, Chong WL, Looi WF, Huang SH, Wang H, Chan YH, Halliwell B. : Dommages oxydatifs dans la maladie de Parkinson : mesure à l'aide de biomarqueurs précis. *Biologie et médecine des radicaux libres*48(4):560-6 (2010) DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2009.11.026
87. Kong, P., Zhang, B., Lei, P., Kong, X., Zhang, S., Li, D., Zhang, Y. : Neuroprotection de l'inhibiteur de la MAO-B et de l'agoniste dopaminergique dans la maladie de Parkinson. *Revue internationale de médecine clinique et expérimentale*8(1):431-9 (2015)
88. Sun YX, Wang XH, Xu AH, Zhao JH. : Polymorphismes fonctionnels du gène MAO avec susceptibilité à la maladie de Parkinson : a

- méta-analyse. *Revue des sciences neurologiques* 345(1-2):97-105 (2014)
DOI:10.1016/j.jns.2014.07.016
89. Videnovic A, Noble C, Reid KJ, Peng J, Turek FW, Marconi A, Rademaker AW, Simuni T, Zadikoff C3, Zee PC : rythme circadien de la mélatonine et somnolence diurne excessive dans la maladie de Parkinson. *Neurologie JAMA* 71(4):463-9 (2014) DOI:10.1001/jama.neurol.2013.6239
90. Bolitho SJ, Naismith SL, Rajaratnam SM, Grunstein RR, Hodges JR, Terpening Z, Rogers N, Lewis SJ. : Perturbations de la sécrétion de mélatonine et régulation du sommeil circadien dans la maladie de Parkinson. *Médecine du sommeil* 15(3):342-7 (2014)
DOI:10.1016/j.sleep.2013.10.016
91. Muller T, Kolf K, Ander L, Woitalla D, Muhlack S. : L'inhibition de la catéchol-O-méthyltransférase améliore l'augmentation de la force associée à la lévodopa chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. *Neuropharmacologie clinique* 31(3):134-40 (2008)
DOI:10.1097/WNF.0b013e31811510ed
92. Ferreira JJ, Almeida L, Cunha L, Ticmeanu M, Rosa MM, Januário C, Mitu CE, Coelho M, Correia-Guedes L, Morgadinho A, Nunes T, Wright LC, Falcão A, Sampaio C, Soares-da-Silva P. : Effets de la nébicapone sur la pharmacocinétique de la lévodopa, l'activité de la catéchol-O-méthyltransférase et les fluctuations motrices chez les patients atteints de Maladie de Parkinson. *Neuropharmacologie clinique* 31(1):2-18 (2008)
DOI:10.1097/wnf.0b013e3180645cb0
93. Katayama T, Imaizumi K, Honda A, Yoneda T, Kudo T, Takeda M, Mori K, Rozmahel R, Fraser P, George-Hyslop PS, Tohyama M. : Activation perturbée des transducteurs de stress du réticulum endoplasmique par des mutations familiales de la préséniline-1 liées à la maladie d'Alzheimer. *Le Journal de chimie biologique* 276(46):43446-54 (2001) DOI:10.1074/jbc.M104096200
94. Bush AI. : La métallobiologie de la maladie d'Alzheimer. *Tendances des neurosciences* 26(4):207-14 (2003)
DOI:10.1016/S0166-2236(03)00067-5
95. Smith DG, Cappai R, Barnham KJ. : La chimie redox du peptide bêta-amyloïde de la maladie d'Alzheimer. *Biochimica et biophysica acta* 1768(8):1976-90 (2007)
DOI:10.1016/j.bbamem.2007.02.002
96. Koudinov AR, Berezov TT. : La bêta-amyloïde (A bêta) de la maladie d'Alzheimer est une protéine synaptique essentielle, et non un déchet neurotoxique. *Acta neurobiologiae experimentalis* 64(1):71-9 (2004)
97. Devi L, Ohno M. : PERK intervient dans la phosphorylation de eIF2alpha responsable de l'élévation de BACE1, du dysfonctionnement de CREB et de la neurodégénérescence dans un modèle murin de la maladie d'Alzheimer. *Neurobiologie du vieillissement* 35(10):2272-81 (2014)
DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2014.04.031
98. White AR, Reyes R, Mercer JF, Camakaris J, Zheng H, Bush AI, Multhaup G, Beyreuther K, Masters CL, Cappai R. : Les niveaux de cuivre sont augmentés dans le cortex cérébral et le foie des souris knock-out APP et APLP2. *Recherche sur le cerveau* 842(2):439-44 (1999)
99. Atwood CS, Moir RD, Huang X, Scarpa RC, Bacarra NM, Romano DM, Hartshorn MA, Tanzi RE, Bush AI. : L'agrégation dramatique de la maladie d'Alzheimer par Cu(II) est induite par des conditions représentant une acidose physiologique. *Le Journal de chimie biologique* 273(21):12817-26 (1998)
100. Cuajungco MP, Goldstein LE, Nunomura A, Smith MA, Lim JT, Atwood CS, Huang X, Farrag YW, Perry G, Bush AI. : Preuve que les plaques bêta-amyloïdes de la maladie d'Alzheimer représentent le silence rédox et la mise au tombeau de l'abêta par le zinc. *Le Journal de chimie biologique* 275(26):19439-42 (2000)
DOI:10.1074/jbc.C000165200
101. Huang X, député de Cuajungco, Atwood CS, Hartshorn MA, Tyndall JD, Hanson GR, Stokes KC, Leopold M, Multhaup G, Goldstein LE, Scarpa RC, Saunders AJ, Lim J, Moir RD, Glabe C, Bowden EF, Masters CL, Fairlie DP, Tanzi RE, Bush AI. : Potentialisation du Cu (II) de la neurotoxicité abêta d'Alzheimer. Corrélation avec la production de peroxyde d'hydrogène acellulaire et la réduction des métaux. *Le Journal de chimie biologique* 274(52):37111-6 (1999)
102. Liu G, Men P, Harris PL, Rolston RK, Perry G, Smith MA. : Chélateurs de fer nanoparticulaires : une nouvelle approche thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer et d'autres troubles neurologiques associés au déséquilibre des métaux traces. *Lettres en neurosciences* 406(3):189-93 (2006)
DOI:10.1016/j.neulet.2006.07.020

103. Kreuter J. : Systèmes nanoparticulaires pour l'administration cérébrale de médicaments. *Examens avancés de l'administration de médicaments*47(1):65-81 (2001)
104. Shea TB, Ortiz D, Nicolosi RJ, Kumar R, Watterson AC. : L'apport de vitamine E médié par les nanosphères augmente son efficacité contre le stress oxydatif résultant de l'exposition à la bêta-amyloïde. *Journal de la maladie d'Alzheimer : JAD*7(4):297-301 (2005)
105. Hampel H, Prvulovic D, Teipel S, Jessen F, Luckhaus C, Frölich L, Riepe MW, Dodel R, Leyhe T, Bertram L, Hoffmann W, Faltraco F. : L'avenir de la maladie d'Alzheimer : les 10 prochaines années. *Progrès en neurobiologie* 95(4):718-28 (2011)
DOI:10.1016/j.pneurobio.2011.11.008
106. He P, Ouyang X, Zhou S, Yin W, Tang C, Laudon M, Tian S. : Anovel agoniste de la mélatonine Neu-P11 facilite les performances de la mémoire et améliore les troubles cognitifs dans un modèle de rat de la maladie d'Alzheimer. *Hormones et comportement* 64(1):1-7 (2013) DOI:10.1016/j.yhbeh.2013.04.009
107. Baño Otalora B, Popovic N, Gambini J, Popovic M, Viña J, Bonet-Costa V, Reiter RJ, Camello PJ, Rol MÁ, Madrid JA. : Fonctionnalité du système circadien, stress oxydatif de l'hippocampe et mémoire spatiale dans l'APPswe / Modèle transgénique PS1dE9 de la maladie d'Alzheimer : effets de la mélatonine ou du rameltéon. *Chronobiologie internationale*29(7):822-34 (2012)
DOI:10.3109/07420528.2012.699119
108. Yang X, Yang Y, Fu Z, Li Y, Feng J, Luo J, Zhang Q, Wang Q, Tian Q. : La mélatonine améliore les changements pathologiques de type Alzheimer et les troubles de la rétention de la mémoire spatiale induits par la calyculine A. / *Psychopharmacol*25(8):1118-25 (2011)
DOI:10.1177/0269881110367723
109. He H, Dong W, Huang F. : Rôle anti-amyloïdogène et anti-apoptotique de la mélatonine dans la maladie d'Alzheimer. *Neuropharmacologie actuelle*8(3):211-7 (2010) DOI:10.2174/157015910792246137
110. Ortiz F, García JA, Acuña-Castroviejo D, Doerrier C, López A, Venegas C, Volt H, Luna-Sánchez M, López LC, Escames G. : Les effets bénéfiques de la mélatonine contre la déficience mitochondriale cardiaque pendant la septicémie : inhibition d'iNOS et préservation de nNOS. *Journal de recherche pinéale* 56(1):71-81 (2014)
DOI:10.1111/jpi.12099
111. Oktem G, Uslu S, Vatanserver SH, Aktug H, Yurtseven ME, Uysal A. : Évaluation de la relation entre l'activité inducible de l'oxyde nitrique synthase (iNOS) et les effets de la mélatonine dans l'ostéoporose expérimentale chez le rat. *Anatomie chirurgicale et radiologique : SRA*28(2):157-62 (2006)
DOI:10.1007/s00276-005-0065-9
112. Bolognesi ML, Matera R, Minarini A, Rosini M, Melchiorre C. : Maladie d'Alzheimer : nouvelles approches pour la découverte de médicaments. *Opinion actuelle en biologie chimique*13(3):303-8 (2009)
DOI:10.1016/j.cbpa.2009.04.619
113. Quigley HA, Broman AT. : Le nombre de personnes atteintes de glaucome dans le monde en 2010 et 2020. *Le journal britannique d'ophtalmologie* 90(3):262-7 (2006)
DOI:10.1136/bjo.2005.081224
114. Levene N. : Glaucome basse tension. Deuxieme PARTIE. Caractéristiques cliniques et pathogénèse. *Annales d'ophtalmologie* 12(12):1383 (1980)
115. Levene RZ. : Glaucome à basse tension : une revue critique et du nouveau matériel. *Enquête d'ophtalmologie*24(6):621-64 (1980)
116. Weinreb RN. : Évaluation de la couche de fibres nerveuses rétinienne dans le glaucome par polarimétrie laser à balayage. *Arc Ophtalmol* 117(10):1403-6 (1999)
117. Weinreb RN, Levin LA. : La neuroprotection est-elle une thérapie viable pour le glaucome ? *Arc Ophtalmol* 117(11):1540-4 (1999)
118. Crish SD, Calkins DJ. : Neurodégénérescence dans le glaucome : progression et mécanismes intracellulaires dépendants du calcium. *Neurosciences*176 :1-11 (2011)
DOI :10.1016/j.neuroscience.2010.12.036
119. Payne AJ, Kaja S, Naumchuk Y et Kunjukunju N, Koulen P. : Approches thérapeutiques médicamenteuses antioxydantes pour la neuroprotection dans les maladies chroniques de la rétine. *Revue internationale des sciences moléculaires* 15(2):1865-86 (2014) DOI:10.3390/ijms15021865
120. Annweiler C, Beauchet O. : Possibilité d'une nouvelle composition pharmaceutique anti-Alzheimer combinant

- mémantine et vitamine D. *Drogues et vieillissement* 29(2):81-91 (2012)
DOI:10.2165/11597550-000000000-00000
121. Cantor KG.: Le évolution profil pharmacothérapeutique de la brimonidine, un agoniste alpha 2-adrénérique, après quatre ans d'utilisation continue. *Avis d'expert en pharmacothérapie*1(4):815-34 (2000)
DOI:10.1517/14656566.1.4.815
122. McKenna DJ, Jones K, Hughes K. : Efficacité, sécurité et utilisation du ginkgo biloba dans les applications cliniques et précliniques. *Thérapies alternatives en santé et en médecine*7(5):70-86, 88-90 (2001)
123. Bent S, Goldberg H, Padula A, Avins AL. : Saignement spontané associé au ginkgo biloba : un rapport de cas et une revue systématique de la littérature. *Journal de médecine interne générale*20(7):657-61 (2005)

DOI:10.1111/j.1525-1497.2005.0121.x
124. Inman DM, Lambert WS, Calkins DJ, Horner PJ. : Le traitement antioxydant à l'acide alpha-lipoïque limite la mort et le dysfonctionnement des cellules ganglionnaires rétiniennes liées au glaucome. *PLoS one*8(6):e65389 (2013)
DOI:10.1371/journal.pone.0065389
125. Prokai-Tatrai K, Xin H, Nguyen V, Szarka S, Blazics B, Prokai L, Koulen P. : Les gouttes oculaires au 17bêtaestradiol protègent la couche de cellules ganglionnaires de la rétine et préservent la fonction visuelle de manière *in vivo* modèle de glaucome. *Produits pharmaceutiques moléculaires*10(8):3253-61 (2013)
DOI:10.1021/mp400313u
126. Kaja S, Yang SH, Wei J, Fujitani K, Liu R, Brun-Zinkernagel AM, Simpkins JW, Inokuchi K, Koulen P. : Les œstrogènes protègent la rétine interne de l'apoptose et de la perte induite par l'ischémie des connexions synaptiques immunoréactives Vesl-1L/Homer 1c. *Ophthalmologie d'investigation et sciences visuelles*44(7):3155-62 (2003)
127. Beidoe G, Mousa SA. : Traitements primaires actuels du glaucome à angle ouvert et orientations futures. *Clin Ophthalmol* 6:1699-707 (2012)
DOI:10.2147/OPHTH.S32933
128. Araie M, Mayama C. : Utilisation d'inhibiteurs calciques pour le glaucome. *Progrès dans la recherche sur la rétine et les yeux*30(1):54-71 (2011)
DOI:10.1016/j.preteyeres.2010.09.002
129. Eschweiler GW, Bahr M. : La flunarizine améliore la survie des cellules ganglionnaires rétiniennes de rat après axotomie. *Revue des sciences neurologiques*116(1):34-40 (1993)
130. Yamada H, Chen YN, Aihara M, Araie M. : Effet neuroprotecteur de l'inhibiteur des canaux calciques contre les dommages aux cellules ganglionnaires rétiniennes sous hypoxie. *Recherche sur le cerveau* 1071(1):75-80 (2006)
DOI:10.1016/j.brainres.2005.11.072
131. Ogata Y, Kaneko T, Kayama N, Ueno S. : Effets de la nilvadipine sur la microcirculation rétinienne et la circulation systémique. *Nippon Ganka Gakkai zasshi* 104(10):699-705 (2000)
132. Ito, Y., Nakamura, S., Tanaka, H., Tsuruma, K., Shimazawa, M., Araie, M., Hara, H. : La lomérizine, un bloqueur des canaux Ca²⁺, protège contre la dégénérescence neuronale au sein du centre visuel du cerveau après des lésions rétiniennes chez la souris. *Neurosciences et thérapies du SNC*16(2):103-14 (2010)
DOI:10.1111/j.1755-5949.2.009.0.0081.x
133. Martin KR, Quigley HA, Zack DJ, Levkovitch-Verbin H, Kielczewski J, Valenta D, Baumrind L, Pease ME, Klein RL, Hauswirth WW. : Thérapie génique avec facteur neurotrophique d'origine cérébrale comme protection : cellules ganglionnaires rétiniennes dans un modèle de glaucome de rat. *Ophthalmologie d'investigation et sciences visuelles*44(10):4357-65 (2003)
134. Ren R, Li Y, Liu Z, Liu K, He S. : Sauvetage à long terme des cellules ganglionnaires rétiniennes de rat et de la fonction visuelle par l'expression du BDNF médiée par l'AAV après une élévation aiguë de la pression intraoculaire. *Ophthalmologie d'investigation et sciences visuelles*53(2):1003-11 (2012) DOI:10.1167/iops.11-8484
135. Polimeni G, Esposito E, Bevelacqua V, Guarneri C, Cuzzocrea S. : Rôle de la supplémentation en mélatonine dans les troubles neurodégénératifs. *Front Biosci (Landmark Ed)* 19:429-46 (2014)
136. Miljkovic D, Spasojevic I. : Sclérose en plaques : mécanismes moléculaires et opportunités thérapeutiques. *Antioxydants et signalisation redox* 19(18):2286-334 (2013)
DOI:10.1089/ars.2012.5068

137. Cornelia Schuh, Isabella Wimmer, Simon Hametner, Lukas Haider, Anne-Marie Van Dam, Roland S. Liblau, Ken J. Smith, Lesley Probert, Christoph J. Binder, Jan Bauer, Monika Bradl, Don Mahad, Hans Lassmann : Les lésions tissulaires oxydatives dans la sclérose en plaques ne sont que partiellement reflétées dans les modèles expérimentaux de maladies. *Acta neuropathologica* 128(2):247-66 (2014)
DOI:10.1007%2Fs00401-014-1263-5
138. Schwarz S, Knorr C, Geiger H, Flachenecker P. : Médecines complémentaires et alternatives de la sclérose en plaques. *Mult Scler* 14(8):1113-9 (2008)
DOI:10.1177/1352458508092808
139. Gold R, Linker RA, Stangel M. : Acide fumarique et ses esters : un traitement émergent pour la sclérose en plaques avec un mécanisme d'action antioxydant. *Clin Immunol* 142(1):44-8 (2012)
DOI:10.1016/j.clim.2011.02.017
140. Linker RA, Lee DH, Ryan S, van Dam AM, Conrad R, Bista P, Zeng W, Hronowsky X, Buko A, Chollate S, Ellrichmann G, Brück W, Dawson K, Goelz S, Wiese S, Scannevin RH, Lukashev M, Gold R. : Les esters d'acide fumarique exercent des effets neuroprotecteurs dans la neuroinflammation via l'activation de la voie antioxydante Nrf2. *Cerveau : une revue de neurologie* 134 (partie 3) : 678-92 (2011) DOI : 10.1093/brain/awq386
141. Scannevin RH, Chollate S, Jung MY, Shackett M, Patel H, Bista P, Zeng W, Ryan S, Yamamoto M, Lukashev M, Rhodes KJ. : Les fumarates favorisent la cytoprotection des cellules du système nerveux central contre le stress oxydatif via la voie de type 2 du facteur nucléaire (dérivé érythroïde 2). *Le Journal de pharmacologie et thérapeutique expérimentale* 341(1):274-84 (2012)
DOI:10.1124/jpet.111.190132
142. Fonseca-Kelly, Z., Nassrallah, M., Uribe, J., Khan, R. S., Dine, K., Dutt, M. et Shindler, K. S. : Neuroprotection par le resvératrol dans un modèle murin chronique de sclérose en plaques. *Frontières en neurologie* 3:84 (2012)
DOI:10.3389%2Ffneur.2012.00084
143. Mao P, Manczak M, Shirendeb UP, Reddy PH. : MitoQ, un antioxydant ciblé sur les mitochondries, retarde la progression de la maladie et atténue la pathogenèse dans un modèle murin expérimental d'encéphalomyélite auto-immune à plusieurs

sclérose. *Biochimica et biophysica acta* 1832(12):2322-31 (2013) DOI:10.1016/j.bbadis.2013.09.005

Mots clés: Neurodégénérescence, thérapie redox, stress oxydatif, revue

Envoyer la correspondance à : Elzbieta Miller, Département de médecine physique, Université médicale de Lodz, Hallera Square, 1, Lodz, Pologne, Tél : 48 42 272 50 55, Fax : 48 42 272 50 52, E-mail : elzbieta.dorota.miller@umed.lodz.pl