

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE de l'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR et de la
RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE MOSTAGANEM



FACULTE DE SCIENCE DE LA
NATURE ET DE LA VIE
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

MEMOIRE

Présenté par

ZERROUKI Khayra
Pour obtenir

Le diplôme de MAGISTER

Spécialité : BIOLOGIE
Option : Environnement et santé

Intitulé

***La neurotoxicité de l'aluminium, interaction maladie d'Alzheimer-
contribution à un traitement par le curcumin (étude expérimentale chez
la souris)***

SOMMAIRE

Introduction.....01

1^{ère} partie : partie bibliographique

CHAP 01

I. L'aluminium.....	03
1. Propriété chimique de l'aluminium.....	03
2. Sources d'exposition à l'aluminium.....	04
3. La toxico-cinétique.....	07
3.1. Absorption.....	07
3.2. Distribution.....	09
3.3. Biotransformation.....	13
3.4. Excrétion.....	13

CHAP 02

II. Neurotoxicité et maladie d'Alzheimer.....	15
1. La toxicité d'aluminium.....	17
2. Neurotoxicité d'aluminium.....	17
3. Maladie d'Alzheimer.....	19
3.1. Changements oxydants de la pathogénie de la maladie d'Alzheimer...19	
3.2. Neuropathologie et biochimie de la maladie d'Alzheimer (MA).....22	
3.3. Facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer.....23	
3.4. La protéine précurseur d'amyloïde (APP) et la Secretases24	
4. Aspect moléculaire Al/MA.....	24

CHAP 03

III. Traitement	28
1. Développement courant de médicament.....	28
2. Traitement de la neurotoxicité de l'aluminium.....	28
3. Traitement de la maladie d'Alzheimer.....	30
4. Le traitement par les plantes médicinales.....	31
4.1. Le curcumin.....	32
4.2. Composition et utilisation.....	32
4.3. Absorption et métabolisme de la curcumine	37
4.4. Effet antioxydant préventif du curcumin	38
4.5. Effets Néphroprotective de la curcumine	41
4.6. Effets Hépathoprotective de la curcumine	42
4.7. Effets de Neuroprotective des curcuminoids.....	44
4.8. La curcumine et la maladie d'Alzheimer	44

2^{ème} partie : partie expérimentale

1. Matériels et méthodes.....	49
1.1. Première partie d'expérimentation.....	49
1.1.1. Intoxication et traitement.....	49
1.1.2. Groupes d'expérimentation.....	49
1.2. Deuxième partie d'expérimentation.....	50
1.2.1. Maladie d'Alzheimer et traitement.....	50
1.2.2. Groupes d'expérimentation.....	50
1.3. Évaluation comportementale.....	51
1.3.1. Activité locomotrice.....	52
1.3.2. Curiosité (test de trou).....	53
1.3.3. Le labyrinthe en croix surélevé.....	54
1.3.4. Test d'anxiété.....	55

1.3.5. Test de persolt.....	56
1.4. Tests de mémoire.....	57
1.4.1. Le labyrinthe à 8 bras.....	57
1.4.2. La piscine de Morris.....	61
1.5. Sacrifice et analyse biologique.....	63
2. Résultats et discussion.....	70
2.1. Résultats.....	70
2.1.1. Résultat de la première expérimentation.....	70
2.1.2. Résultat de la deuxième expérimentation.....	84
2.2. Discussion.....	110
Conclusion.....	116
Annexes	118
Référence bibliographique	

Abstract

The versatility of Aluminium chemistry will ensure its burgeoning use in the future in all manner of applications. This very same chemistry will also ensure its increased biological availability in all biota including Man. We do not know enough about the biological chemistry of a chronic and sub-acute exposure to Aluminium to be able to predict its impact on human health.

Although the hypothesis of a link between Aluminium and Alzheimer's disease (AD) has been supported by several epidemiological studies, there is much controversy regarding these findings and their interpretation.

There is no doubt that the drugs discovered for neurodegenerative disease are far from ideal, there are no more than acetylcholinesterase inhibitors, in fact alternative medicine could be moderate and protect nerves from neurotoxicity and AD. Curcumin is one of strong medicinal species that prove antioxidative stress effect against reactions cascade of neurofibrillary tangles.

Our aims is to clarify the role of Curcumin with a fixative of absorption as a protective and therapeutic agent against neurodegenerative disorders and Alzheimer's disease induced by AlCl_3 on the pyramidal cells in cerebral cortex and hippocampus of albino mice, by means of Two experiences realized with a different exposition of albino mice; sub acute and chronic exposure with a different manner (Oral and IP) on Curcumin and AlCl_3

Résumé

La polyvalence de la chimie d'aluminium assurera son utilisation bourgeonnante à l'avenir dans les domaines d'applications. Ceci assurera également sa disponibilité physiologique accrue dans tous les milieux biologiques y compris l'homme. La biochimie de l'exposition chronique à l'aluminium n'est pas assez claire pour pouvoir prévenir son impact sur la santé humaine.

L'hypothèse de la relation entre l'exposition à l'aluminium et la maladie d'Alzheimer, est prouvée par des études épidémiologiques, mais il existe parfois une contradiction entre les études et leurs interprétations.

Il n'y a aucun doute que les médicaments découvrir traitants les maladies neurodégénératives, son loin d'idéale, ils ne sont que des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, par contre la médecine alternative peut modérer les lésions et protégé les cellules nerveuse de la neurotoxicité et la maladie d'Alzheimer.

Le curcumin est l'un des plantes médicinales puissante présente un effet antioxydant ralentisse la cascade réactionnelle de dégénérescence.

Le but de cette étude est de clarifier le rôle de curcumin comme agent protecteur et thérapeutique des maladie neurodégénérative et la maladie d'Alzheimer provoquées par le chlorure d'aluminium $AlCl_3$ qui se manifeste par des lésion des région pyramidale du cortex cérébrale et d'hippocampe des souris adultes, réalisé en deux expériences avec des différentes exposition chronique et sub-chronique et par deux différente voies d'administration (VO ; IP) de curcumin et d' $AlCl_3$.

Introduction

Introduction

L'aluminium (Al) est le métal plus abondant dans la croûte terrestre. Il est libéré dans l'environnement par des processus normaux d'érosion de sol, d'éruptions volcaniques et d'actions anthropogènes. La bauxite est la source la plus importante, contenant 55% de l'oxyde d'Al. [1]

La partie la plus grande d'ingestion d'Al est fournie par la nourriture dans différentes manières :nourriture souillée par Al, l'eau, et la nourriture industrialisée qui contient l'Al en tant que conservant et/ou colorant. [2]

Quoique la nourriture soit une source importante d'ingestion d'Al, c'est l'eau qui assure la disponibilité biologique la plus élevée à absorber par l'intestin [3]. Des sels d'Al sont en grande partie employés pendant le traitement des eaux superficielles comme précipitant pour réduire la matière organique, la turbidité et les micro-organismes existants, qui présentent la plus grande quantité des particules d'Al en suspension. Cette utilisation, favorise l'augmentation de la concentration d'Al au point final de consommation [2].

Les facteurs de risque environnementaux liés au développement de la neurotoxicité et la maladie d'Alzheimer (MA) incluent l'exposition à Al, un des facteurs de risque environnementaux potentiels les plus étudiés. [4]

Ces deux pathologies sont médicalement caractérisées par la perte progressive de mémoire et d'autres capacités cognitives, et pathologiquement par la perte neuronale grave, la prolifération gliale et les plaques amyloïdes composées de protéine β amyloïde (β A) entourée par des terminaisons nerveuses dégénérés et les enchevêtrements neurofibrillaires. Cette pathologie est diagnostiquée quand d'autres causes de démence sont exclues, parce que seulement l'autopsie permet l'établissement d'un diagnostic définitif des maladies neurodégénératives [5].

Il existe une relation entre les altérations de la barrière hémato-encéphalique et les dommages graves de cerveau, qui mènent à une perte de conscience et au développement certain maladies neurodégénérative [5].

Certains substances peuvent être utilisées comme agent protecteur de la toxicité et parfois même aussi un agent curatif vis-à-vis les effets délétères de l'aluminium. Elles agissent

soit directement en piégeant les radicaux libre produits par l'aluminium (silisium, lithium, magnésium...), soit indirectement en activant le système enzymatique impliqué dans la détoxification (glutathion vitC, vitE) , Ces médicaments peuvent résoudre le problème de stress oxydatif mais non plus la neurotoxicité, ce qui exige une recherche des traitements alternatifs non nocifs tel que la phytothérapie. [6]

Plusieurs recherches avec les multiples types d'extraits des plantes médicinales ont démontré des résultats prometteurs pour plusieurs pathologies neurologiques, les recherches récentes sont nécessaires pour être déterminés l'utilisation sûre de la phytothérapie, principalement au niveau clinique. Cependant, ces extraits ont été largement utilisés pour leurs grande activité et effets performants. [7]

La curcumine a un profil exceptionnel de sûreté et un certain nombre d'actions pléiotropique avec le potentiel neuro-protective, y compris des activités anti-inflammatoires, anti-oxydantes, et d'anti-agrégation protéique. Celles-ci peuvent être réalisées aux niveaux sub-micro molaire. [8]

En dépit de sa disponibilité biologique orale faible, la curcumine a au moins 10 actions neuroprotective connues et plusieurs d'entre elles pourraient être réalisés in vivo. [8]

En effet, l'accumulation et les données sur les modèles animales prouvent que la curcumine est un élément fort pour l'usage dans la prévention de la neurotoxicité ou le traitement des maladies neurodégénératives relatives à l'âge de comme l'Alzheimer, le Parkinson, et les accidents cérébro-vasculaire. Ces résultats prometteurs ont déjà mené aux épreuves cliniques continues. [8]

Ce travail a condensé sur l'évidence de la relation entre l'exposition à l'Al et le risque neurotoxique de développement des maladies neurodégénératives y compris la maladie d'Alzheimer (MA) d'une part et l'effet prouvé de la phytothérapie, par la curcumine a lutter contre ces menace, il est présenté en deux grandes parties : la partie bibliographique qui se divise en trois point commençant par l'aluminium, suivi des effets neurotoxiques et la maladie d'Alzheimer, et enfin le traitement mis en évidence de ces maladies ; la deuxième partie commence par le matériel et les méthodes utiliser pour élucider le risque et le traitement, et se termine par des résultats trouvés avec leurs discussion.

Chap 1

I. L'aluminium Al

1. Propriétés chimiques d'Al

L'aluminium peut prendre plusieurs formes en solution, dépendantes du pH présenté en tableau N°1.

Tableau N°1 : Les propriétés chimiques de l'Al à différents pH. [9]

pH	Propriétés et aspect
7,0	<ul style="list-style-type: none">• Soluble quand il est hydrolysé• Existe en forme de Al(OH)_3 facilement redissoute• Précipité en solution de complexification
$\leq 6,0$	<ul style="list-style-type: none">• Très soluble,• Sous forme hexahydraté $[\text{Al(HO)}_6]^{3+}$,• abrégé en Al^{3+}.
$\geq 7,5$	<ul style="list-style-type: none">• Insoluble

Le complexe électro-neutre de maltolate d'Al- (Al(mal)_3) [10] semble être idéal, puisque ce composé peut livrer une quantité significative d'Al aqueux libre à *pH* physiologique [9]. Différemment, la plupart des autres sels d'Al, tels que l' AlCl_3 , produisent les complexes insolubles à *pH* neutre [9]. Le maltolate d'Al augmente la concentration soluble en Al comparativement à d'autres sels organiques d'Al comme le lactate d'Al ou l'Al-aspartate. Le maltolate d'Al possède la stabilité hydrolytique à *pH* 7.0 et il n'a aucun problème de propriétés chimiques [10]. Le maltolate d'Al convient au-dessus d'autres composés d'Al en raison de sa très haute solubilité en fraction minérale à *pH* 7.0, et les restrictions cinétiques en avant au ligand échangeant des réactions dans la solution neutre [11.12].

2. Sources d'exposition à l'aluminium :

Les métaux se produisent naturellement dans l'environnement, mais dès la révolution industrielle, la distribution et la disponibilité des métaux aux systèmes biologiques ont augmenté significativement [13]. L'abondance normale d'aluminium (Al) et le développement à la fin du dix-neuvième siècle de son amélioration électrolytique ont

conspiré à faire de l'Al le métal le plus extensivement utilisé et différemment appliqué de notre époque. Derrière ses larges applications réussies est ses propriétés chimiques extrêmement souples qui se prêteront à l'utilisation continue et variée d'Al à l'avenir conduit à des changements environnementaux [14], tel que l'acidification du sol, par exemple, le dépôt acide affecte l'agriculture, et l'utilisation quotidienne de l'Al dans les différents domaines de vie a augmenté son abondance dans la biosphère relativement la lithosphère et, concomitant, son biodisponibilité ou son potentiel de participation dans les processus vitales[15].

Les processus géochimiques commandant le cycle et la disponibilité de l'aluminium sont significativement modifiés sous l'influence de l'activité anthropogène. Ces changements sont bien documentés de la littérature [14], tandis que l'impact de la plus grande disponibilité biologique de l'aluminium dans la biosphère, aussi bien ne sont pas connus.

L'utilisation répandue des produits faits à partir ou contenant l'Al assure l'omniprésence d'Al dans nos corps. Il est peu probable que l'Al soit absent de n'importe quel organe, tissu, fluide de corps ou même cellule dans notre corps. [16]

Cependant, l'apparition d'Al comme toxine environnementale n'a pas encore reçu l'identification sérieuse en toxicologie humaine. [17]

Il est clair que beaucoup égalisent l'omniprésence d'Al avec une influence bénigne sur la santé. On raison pour laquelle la toxicité d'Al peut seulement être comme résultat d'une exposition aiguë au métal et qu'un événement de cette sorte sera extrêmement rare dans la population générale. Il est vrai que l'absorption systémique de l'Al par le corps humain soit limitée et que ceci réduira la probabilité d'une exposition aiguë. [18]

Il n'y a aucune commande homéostatique de la concentration d'Al dans l'environnement intracellulaire ou extracellulaire. [19]. L'aluminium se retrouve également :

- ❖ Les additifs communs contenant l'aluminium sont le phosphate en aluminium de sodium acide, un agent de levage, et le phosphate en aluminium de sodium de base, un émulsifiant. L'aluminium est également trouvé dans des colorations de nourriture, et les agents anti agglutinants peuvent contenir des aluminosilicates. Le fromage traité et le pain de maïs sont les contributeurs principaux aux expositions en aluminium élevées dans le régime alimentaire. La teneur en aluminium élevée de ces nourritures est en grande partie due aux additifs. Une autre source diététique significative d'aluminium est des produits laitiers à base de soja, qui contribuent pas moins 2.1 du magnésium d'aluminium/jour, basés sur la prise typique d'un enfant en bas âge ; cette exposition est d'intérêt particulier pour des enfants en bas âge souffrant de l'insuffisance rénale [20].
- ❖ Des cannettes de boisson en aluminium sont généralement enduites d'un polymère qui empêche le lessivage. La concentration moyenne de l'aluminium dans des boissons de kola s'est avérée seulement en ustensile de cuisine 0.1pg/g. en aluminium, cependant, peut être lessivé l'aluminium dans les substances alimentaires acides et les bases forts. La sauce tomate cuite dans des casseroles en aluminium s'est avérée pour accumuler 3-6mg en aluminium par portion de 100 g [20].
- ❖ Certains médicaments au-dessus des contraintes pharmaceutiques telles que les antiacides et l'aspirine contiennent suffisamment d'aluminium pour augmenter la dose quotidienne de manière significative. Beaucoup d'antiacides se composent d'un mélange d' $\text{Al}(\text{OH})_3$ et d'autres hydroxydes, tels que le magnésium. Les comprimés supplémentaires forte de Maalox, par exemple, contiennent 400 mg d' $\text{Al}(\text{OH})_3$ et 400 mg de $\text{Mg}(\text{OH})_2$. [20]. La dose recommandée pour le soulagement du malaise gastrique est jusqu'à huit comprimés par jour ; c'est-à-dire, une dose en aluminium de 3.2 g d' $\text{Al}(\text{OH})_3$, ou de 1.1 g, qui est une augmentation 30 fois au-dessus de l'exposition moyenne venant de la nourriture et de l'eau potable seulement. Les patients présentant l'insuffisance rénale prennent souvent de grandes quantités d'aluminium contenant dans les antiacides au phosphate. L' AlPO_4 résultant est insoluble,

facilite l'excrétion du phosphate par les fèces. D'autres expositions potentiellement significatives, cependant probables pour être à court terme, peuvent se produire par l'utilisation des solutions intraveineuses : le gluconate de calcium et le phosphate du potassium sont avérés pour contenir 5.1 mg d'aluminium/g et 17 mg/g, respectivement. [20]

- ❖ Le vaccin de Diphtérie-pertussis et de tetanus, administré largement aux enfants et aux adultes, contient un adjuvant en aluminium [21].
- ❖ Des dialysés peuvent être exposés à de grandes quantités d'aluminium par l'intermédiaire de leur liquide de dialyse. Cette exposition a été responsable des épisodes notables de neurotoxicités [22.23]. La toxicité liée au liquide de dialyse peut être en grande partie réduite en enlevant l'aluminium du fluide. Certains ont passé en revue constaté que le traitement de l'eau de dialysat avec l'osmose inverse a mené aux diminutions en aluminium de sang. [20]
- ❖ L'exposition par inhalation d'aluminium en poussière de la population générale est aussi haute que 0.14 mg/jour, basé sur la limite supérieure de 5000 ng/m³ [en air urbain [20] et d'estimation typiques d'exposition (1 l air/souffle et 20 souffle/min). En revanche, des mineurs, les fondeurs, et d'autres ouvriers en métal peuvent être exposés aux niveaux toxique de l'aluminium à travers et des aérosols et la poussière. Un groupe de soudeurs en aluminium, par exemple, a été exposé à 2.4 mg/m³ d'aluminium[20], (moyenne 8h /poids moyen), qui résulte dans l'inhalation de 23mg au-dessus d'un décalage de 8hr.
- ❖ L'exposition par l'intermédiaire de l'inhalation à la poussière en aluminium comme mesure prophylactique étaient délibéré[24].
- ❖ Avant que chaque décalage, les mineurs aient été exposés aux 20.000 à 34.000 pg/mn en poussières d'aluminium dans un secteur fermé, pendant 10 minutes, ayant pour résultat des expositions moyennes estimées de 375 mg/an. Les mineurs exposés et non exposés n'ont pas différencié de manière significative dans l'incidence des désordres neurologiques, mais les mineurs exposés ont réalisé les points inférieurs aux examens cognitifs et avaient des déficiences en mémoire. [20]

3. La toxico-cinétique

3.1. Absorption de l'Al

3.1.1. Par inhalation :

Bien que l'exposition par inhalation ne soit pas susceptible d'être une préoccupation de la population générale, fondeurs, et d'autres ouvriers en métal peuvent être exposés aux niveaux de poussière en l'aluminium toxiques et des aérosols. Quelques chercheurs ont constaté que deux soudeurs, chacun avec environ 20 ans d'exposition 3.0-8.9 mg d'aluminium/m³, ont excrété l'aluminium de 107-351 pg/l en leur urine et ont eu l'aluminium de 18-29 pg/g dans leurs os. Un groupe d'ouvriers exposés à l'aluminium assimilent des concentrations en aluminium dans le sang plus élevé, (0.33 P.M. ;8.9 pg/l) que le groupe témoin (0.11 P.M. ;3.0 pg/l) [20]. Les soudeurs exposés aux vapeurs en aluminium ont excrété l'aluminium en urine à une concentration moyenne de 82 pg/l (3.0 P.M.) [20]. Les ouvriers exposés à < 1 mg d'aluminium/m³ pour une moyenne de 7 ans éprouvés, ont présentés une forte concentration sérique en aluminium comparées aux témoins, mais l'excrétion urinaire était identique [20].

L'exposition des lapins à 0.56mg d'aluminium/m³ plus de 5 mois menés à un 15.8-fois plus élevé d'Al accumulé dans le poumon (comparé au témoin), d'une augmentation 2.5-fois dans le cerveau, et d'une augmentation 1.65-fois accumulée en rein [20]. On estime qu'environ 3% d'aluminium existé dans le sang est absorbé par les poumons [20].

3.1.2. Par voie cutanée :

Une étude a été réalisée chez des sujets :hommes et femmes ont exploré à l'aide de l'isotope Al [25] par la technique(spectrométrie accélérateur de masse) l'absorption cutanée d'aluminium après une application unique de 84 mg de chlorhydrate d'aluminium sous les aisselles, un principe actif est utilisé dans de nombreux antiperspirants ;l'étude a montré que l'aluminium a été absorbé et éliminé dès le premier jour suivant l'application et durant au moins 44jours ;la fraction absorbée estimée à partir des concentrations urinaires était de 0.012% de la dose d'aluminium appliquée[26].

3.1.3. Par voie gastro-intestinal

L'évaluation généralement citée de l'absorption d'aluminium par voie gastro-intestinale est de 0.1-0.3% [20] a été basée sur la prétention que l'excrétion urinaire représente l'absorption, sans tenir compte de la distribution en tissu. Autre étude basée sur l'Al employé dans la vie humaine, suggèrent que 1% soit absorbé de l'appareil gastro-intestinal [20].

L'absorption de l'aluminium peut se produire dans l'estomac [27] ; cependant, on s'attend que la majorité d'absorption en aluminium, se fait dans l'intestin. En général, le processus en deux étapes d'absorption dans l'intestin est : 1) lumen -- muqueuse et 2) muqueuse + flux sanguin.

L'aluminium doit être sous forme de complexes neutres pour être absorbé par diffusion à travers la membrane cytoplasmique des cellules. L'aluminium ionique peut être absorbé dans l'intestin activement par des voies spécialisées du fer.

L'aspect le plus important de l'appareil gastro-intestinal en ce qui concerne sa prise d'aluminium est son changement du pH, de 2 à 3 dans l'estomac à 3 à 8 dans l'intestin. Le bas pH de l'estomac permet pour la dissolution complète de l' $\text{Al}(\text{OH})_3$ en antiacides. Cette dissolution rapporte l'aluminium libre (Al_3^+) qui est ainsi rendu disponible pour la complexification et l'absorption. Des études de la prise intestinale n'indiquent pas pour quel pH doivent donc être considérées peu fiable[27]

Le contenu de l'intestin évidemment très gourmand entre les individus et les espèces et a un impact important sur l'absorption de l'aluminium. La présence de l'acide citrique et d'autres acides carboxyliques ont le potentiel de former l'espèce neutre mais peuvent également servir simplement à redistribuer l'aluminium insoluble aux formes solubles, rendant le métal plus disponible pour des voies de transport actif. L'acide silicique, une forme de silicium, d'autre part, attache l'aluminium en tant que complexes insolubles qui le font moins bio disponible. [20]

L'absorption de l'aluminium de l'appareil gastro-intestinal, si purement passive, exigerait que le métal soit sous une certaine forme neutre afin de se diffuse à travers des membranes. [27]

Les modèles d'équilibre suggèrent que ce scénario exige des états très spécifiques du pH et des concentrations des ions complexifiant appropriés.

Afin de savoir le transport actif, et repasser la voie cinétique, l'absorption de l'aluminium examinée en utilisant un sac intestinal renversé par rat, maintenu à pH 7.35-7.42 [20]. L' Al^{3+} peut également être pris par l'intermédiaire des voies spécialisées d'absorption de fer trouvées dans l'intestin. L'insuffisance de fer s'est avérée pour augmenter l'absorption de l'aluminium chez les rats [28] et chez les humains avec déficience rénale [28]. Les investigateurs employant un modèle de la section intestinal excisé, ont constaté que Fe^{2+} a augmenté la disparition de l'aluminium du lumen intestinal mais n'ont pas augmenté l'aluminium systémique ou portique de sang. Le Fe^{3+} n'a eu aucun effet sur la prise de l'aluminium provenant de la lumière intestinale [29].

Une protéine fer-liante a été récemment identifiée dans la muqueuse duodénale des rats et des humains par lesquels peut s'avérer à l'absorption de l'aluminium aussi bien et peut là expliquer une partie du mécanisme de la prise en aluminium à l'intestin. La protéine, appelée mobiferrin est biochimiquement et immunologiquement distinct du ferritin et de la transferrine, les deux protéines fer-liantes principales dans le sang, sont classées par taille moléculaire (56.000 daltons), mobilité électrophorétique, et composition en acides aminés. [20]

Le rôle physiologique de cette protéine n'est pas encore connu ; jusqu'à maintenant il a été seulement isolé dans les homogénats duodénaux.

3.2. Distribution :

En raison de la concentration élevée des ligands potentiels relativement à la concentration du métal, on s'attend à ce que l'aluminium soit entièrement soluble dans le sang aux concentrations jusqu'au moins à 100 pg/l. [20]. Les valeurs les plus crédibles pour l'aluminium en sérum sont dans la gamme de 1-5pg/l, ou 0.037-0.185 P.M. ; ces valeurs sont beaucoup plus élevées que les radicaux en grande partie de contamination[20]. Les niveaux de l'aluminium ont mesuré par la spectroscopie d'absorption atomique et ont trouvé une moyenne de $0.06 \pm 0.05 \mu\text{M}$ (1.62 jg/l) en sérum et de $0.20 \mu\text{M}$ du ± 0.10 (5.4 pg/l) en urine. [20]

Les effets de citrate ou ascorbate venant de l'alimentation, sur l'absorption de l'aluminium de l'eau potable et le devenir de la concentration de l'excrétion et de tissus rénaux sont testés[20].L'augmentation est dépendante de la dose de la concentration

d'aluminium en os, estomac, intestin, et rein ;l'aluminium du foie était 1.5-fois plus supérieur que celui des témoins, mais il n'y avait aucune réponse à une dose donnée, et aucune quantité en aluminium n'a été observé dans le cerveau [20]

L'ascorbate et le citrate ont augmenté la concentration de l'aluminium en os, plasma, urine, et fèces. [20]

L'aluminium de globule rouge ne varie pas avec la dose d'aluminium, tandis que l'aluminium de plasma est dépendant de cette concentration, qui est conformé à d'autres travaux. [29].

Bien que plusieurs ligands trouvés dans l'intestin soient également trouvés dans le sang, le ligand principal de l'aluminium de plasma est la transferrine, un transporteur du fer qui est la protéine ligand également d'autres métaux, y compris l'aluminium, à deux sites de liaison spécifiques. Une certaine liaison non spécifique d'aluminium peut également avoir lieu avec de l'albumine, et au moins deux autres protéines aluminium-liantes, un composant du 8kDa et un composant du 18kDa, l'albindin [20].

La transferrine, qui semble être le ligand principal pour l'aluminium en sérum, est une protéine du 76-80 kDa [20]. Elle est semblable dans la taille et l'ordre d'acide aminé à l'albumine, mais lie des métaux (en particulier le fer) avec la spécificité élevée à deux accepteurs indépendants avec les affinités métal-ligand semblables (figure 1).

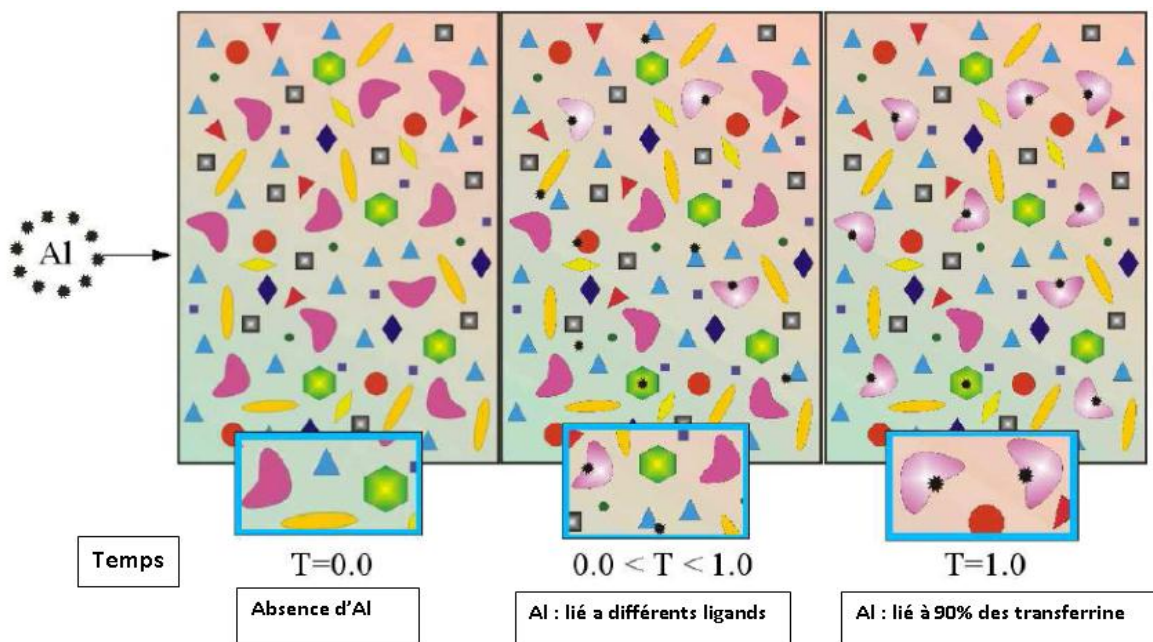


Figure1 : schéma représentatif de l'Aluminium dans le sang [30]

La liaison d'un ion métallique à la transferrine implique la déprotonation des trois résidus tyrosine et de liaison concomitante d'un ion de bicarbonate (dont la concentration ne limite pas en sérum). La transferrine est normalement 30% saturé avec du fer [20].

Bien que son concentration habituelle en sérum soit 37 P.M. [20], des niveaux plus bas ont été trouvés chez les dialysés, environ 30 P.M. [20].

La spéciation du système d'aluminium-citrate est étudiée en utilisant la chromatographie d'ion [27]. Seulement deux pics ont été élus, un aluminium contenant un hexa hydraté (entièrement hydraté) et d'autres contenant apparemment de citrate d'aluminium neutre et AlHCitr. D'autres espèces séparément chargées n'étaient pas distinguables du deuxième pic et, vraisemblablement, les espèces plus fortement chargées étaient indétectables. Les complexes de citrate étaient extrêmement sensibles aux changements de la concentration ionique.

Deux méthodologies d'ultrafiltration sont évaluées : ultrafiltration conventionnelle, et ultra microfiltration, pour le fractionnement in vitro d'aluminium. [20]

La contamination était un grand problème dans les deux systèmes. Ces investigateurs ont trouvé, que 8.3% d'aluminium de sérum des sujets normaux et 13.3% de cela des patients avec déficience de la fonction rénale (c.-à-d., urémique) était ultra filtrable.

Une plus grande proportion d'aluminium était ultra filtrable est trouvée dans le sérum des lapins présentant une insuffisance rénale qu'en sérum des animaux d'une voie rénale compétente.[20]

Ces résultats ont été obtenus après incubation d'aluminium avec le sérum de lapin in vitro et après une dose intraveineuse de 100 p.mol/kg. Ces investigateurs ont également comparé l'ultra filtrabilité de différents sels d'aluminium dans la solution tampon de bicarbonate et ont constaté que le sel de citrate de l'aluminium est resté complètement ultra filtrable jusqu'à une concentration en aluminium totale de 1 mg/ml, alors que le chlorure, le nitrate, et les sels de lactate d'aluminium baissent l'ultrafiltration quand l'aluminium total dépasse 0.01 mg/ml. Les concentrations auxquelles l'aluminium n'était pas totalement ultra filtrable étaient au-dessus de l'extrémité élevée de la gamme prévue des concentrations en sérum.

Les tailles semblables de la transferrine et de l'albumine le rendent difficile de séparer ces protéines chromatographiquement, et le manque d'ajouter le bicarbonate à l'amortisseur d'élution peut diminuer ou empêcher la liaison de l'aluminium à la transferrine. Beaucoup d'auteurs ont supposé que l'aluminium lie aux deux protéines, et suggère que la liaison à l'albumine soit insignifiante [28], basant à la faible affinité de l'aluminium à l'albumine in vitro, l'antagonisme élevée in vivo pour les sites de liaison d'albumine, et l'affinité généralement basse des ions métalliques pour l'albumine, ont discuté contre la liaison significative de l'aluminium à l'albumine in vivo. Cela serait en particulier de véritables dessous sous les conditions urémiques, où la potentiels des sites de liaison sur l'albumine sont susceptibles d'être occupés par d'autres ligands qui s'accumulent en sérum. [28]

L'étude confirmée, par la chromatographie d'infiltration sur gel et la chromatographie d'échange ionique à pH 7.4, que 80% d'aluminium dans le plasma a été associé à la transferrine, 15% a existé en tant que d'autres complexes de poids (>5kDa) (albumine y compris), et 5% en tant qu'espèces à faible poids moléculaire.

La liaison de l'aluminium à la protéine en sérum parmi les ouvriers avec fonction rénale normale exposés et non exposés à l'aluminium sont comparées et ont détecté une protéine nouvelle, "l'albindin doublé.". Cette protéine a pris plus de 40% d'aluminium de sérum après le traitement du sérum avec le desferrioxamine, un chélateur puissant des cations métalliques trivalents. La composition d'acide aminé de l'albindin était distincte de celle de la transferrine ou de l'albumine [20]. L'évidence pour le rôle de la transferrine comme porteur en aluminium est renforcée. D'autre étude a montré les niveaux d'aluminium accrus dans l'urine et le cerveau des rats épuisés du fer et exposés oralement à l'aluminium [20,31].

Ce phénomène peut se produire parce que les faibles réserves en fer mènent à la production accrue de la transferrine, un concept central dans l'homéostasie de fer [29]. Des recherches actuelles ont également constaté que les cellules épithéliales intestinales fer-épuisées in vitro, de rat contenues sensiblement plus d'aluminium une fois exposées à la transferrine-liée l'aluminium, que les cellules normales [31]. Bien que ces résultats, qui montrent la conservation en aluminium, puissent refléter la prise en aluminium dans les tissus en général, cette évidence n'est pas spécifiquement

approprié à l'intestin parce que la transferrine n'est pas trouvée en lumen intestinal. [20,31]

Puisque l'aluminium est présent en petite quantité dans le sang, relatif à la concentration des ions et la capacité de transferrine de lier l'aluminium, et parce que le fer occupe normalement seulement 30% d'emplacements disponibles sur la transferrine, l'aluminium lier à la transferrine ne devrait pas être limité par la concentration dans le sang de la transferrine ou du fer. [20]

3.3. Biotransformation :

Après absorption gastro-intestinale (ou injection intra péritonéale), l'aluminium est véhiculé par l'intermédiaire de la circulation portique vers le foie, où il subirait une biotransformation de premier passage; c'est-à-dire, une grande partie est retiré de la circulation sanguine [32].

Une grande partie du travail effectué sur la spéciation et la distribution de l'aluminium s'est penché sur d'autres expositions que l'ingestion, telle que l'injection intraveineuse, qui peut contourner l'effet de premier passage du foie. [32]

L'exposition au liquide de dialyse peut être considérée analogue à l'injection intraveineuse parce que la circulation sanguine est directement exposée, sans être filtré d'abord par le foie. [32]

3.4. Excrétion

Des recherches ont montré que l'Al prit par voie intraveineuse sous forme de citrate d'aluminium a excrété tout sauf 10-15% de l'aluminium pendant le premier jour [20].

Davantage d'analyse de ces résultats suggère que la demi-vie d'élimination de l'aluminium du corps entier augmente avec du temps après exposition. [20]. Ce phénomène pourrait être expliqué par la conservation de l'aluminium en une espèce chimique différente que celle administrée. Cette espèce peut représenter un dépôt d'aluminium qui pourrait servir de source en aluminium dans le corps pendant qu'il est lentement éliminé de son emplacement de distribution (figure 2).

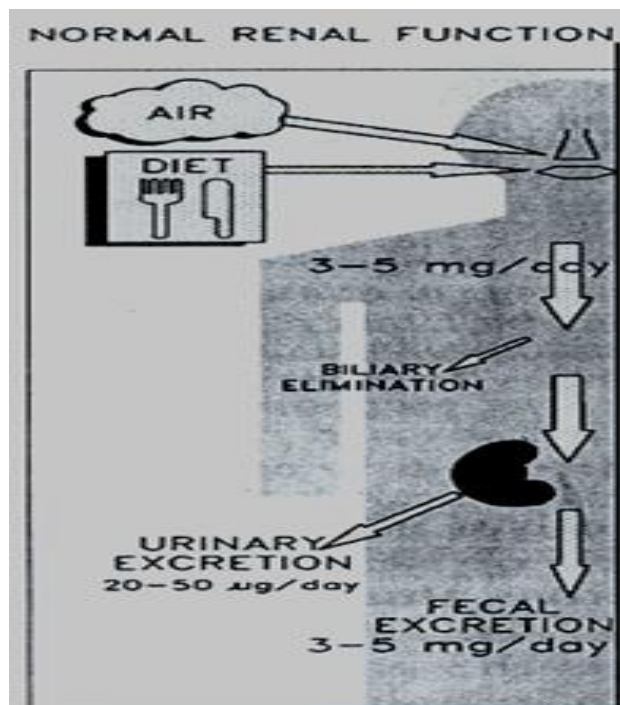


Figure 2 : élimination de l'aluminium [33]

Le milieu et les propriétés ioniques de l'aluminium dans divers fluides du corps sont importants pour la nature et le taux d'élimination en aluminium par de divers itinéraires.

L'aluminium est excrété principalement dans l'urine, et à un petit degré dans les fèces (en grande partie en tant que phosphate d'aluminium insoluble) par la circulation, le foie, et la bile portiques.[34]. L'excrétion biliaire a représenté < 1% de l'aluminium administré comme sulfate aux rats, tandis que l'élimination urinaire a représenté 9-17%. On a éliminé 80% plus grand que d'une dose intraveineuse de citrate d'Al dans l'urine d'un humain dans un délai de 2 semaines, tandis que < 2% est apparu dans les fèces [20]. Les contributions relatives de chaque itinéraire d'excrétion dépendent en partie des facteurs tels que la solubilité de l'espèce d'aluminium, de la présence des ions complexifiant en sérum, de la dose de compétence et en aluminium rénale. Dans des conditions rénales normales, l'aluminium devrait être excrété en urine sous une petite forme, chargés, et ainsi ions hydrosolubles ou complexes avec des anions tels que le citrate et le phosphate.

Chap 2

II. Neurotoxicité d'Al et maladie d'Alzheimer :

Les similitudes, biochimiques, morphologiques et fonctionnelles, existent entre les circonstances où la toxicité de l'aluminium est connue comme agent causal de la maladie animale ou humaine (telle que l'encéphalopathie d'aluminium dans l'insuffisance rénale) et la maladie d'Alzheimer. Ces similitudes fournissent ce qui est devenu un corps de plus en plus grand d'évidence soutenant le rôle de l'aluminium dans la genèse de la maladie d'Alzheimer :

1. L'aluminium peut empêcher le métabolisme de tétrahydrobioptérine, qui est important dans la production de plusieurs neurotransmetteurs, et le métabolisme de tétrahydrobioptérine est connu pour être diminué dans la maladie d'Alzheimer.

2. Quand la transferrine, la protéine responsable du transport du fer dans la circulation sanguine et un chélateur normal puissant d'aluminium, est ajoutée à l'homogénat de cerveau des patients qui étaient morts avec la maladie d'Alzheimer une certaine inversion de l'inhibition métabolique de tétrahydrobioptérine se produit. Clairement il peut y avoir d'autres explications pour cet effet autre que le déplacement de l'aluminium, mais il soutiendrait la vue que l'aluminium peut être impliqué et que sa toxicité n'est pas médiée simplement par la mort neuronale de cellules.

3. Plusieurs études de différents groupes ont indiqué que l'aluminium est associé aux lésions pathologiques trouvées à l'autopsie dans les cerveaux des patients présentant la maladie d'Alzheimer. L'aluminium semble Co-localiser au centre même de la plaque pathologique et dans des neurones soutenant la dégénérescence neurofibrillaire caractéristique. Le fait que l'aluminium est trouvé au noyau de telles lésions pourrait suggérer un rôle causatif.

4. Un grand nombre d'études ont été rapportées chez les chats et d'autres mammifères en utilisant l'aluminium en tant qu'un des moyens d'induction modèle comportemental (et neuropathologie) pour la maladie d'Alzheimer.

5. Dans un nombre relativement petit de cerveaux des patients mourant de l'encéphalopathie d'aluminium, on a identifié des changements neuropathologiques qui sont semblables bien que non identique à ceux dans la maladie d'Alzheimer. La différence dans l'embrouillement peut résulter du fait que l'intoxication aiguë d'aluminium chez les patients hémodialysés est très importante comparativement à

l'intoxication chronique ou supposé à vie des patients destinés pour développer le syndrome d'Alzheimer issue de l'empoisonnement d'aluminium, dans le contexte de l'échec rénal et d'autres, les effets cliniques causals qui sont souvent semblables à ceux vus dans la maladie d'Alzheimer (figure 3). [35]

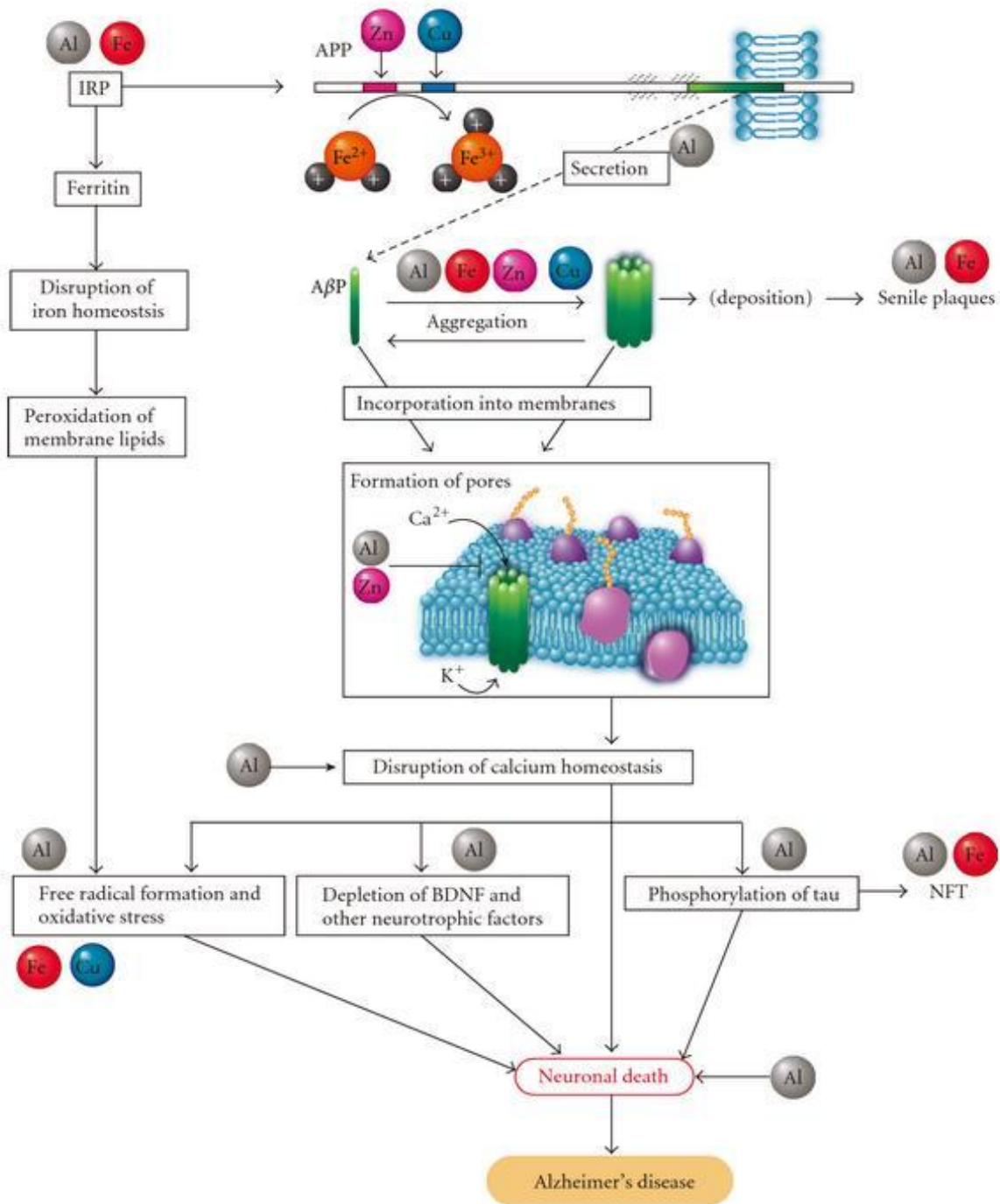


Figure 3: implication de l'aluminium dans les pathologies neurotoxique et dans la MA [36,37]

1. Toxicité d'Al :

Des problèmes de santé humaine résultant de l'exposition en aluminium sont basés principalement sur l'empoisonnement aigu en aluminium, complexe amyotrophique de la partie latérale sclérose/Parkinson-démence, ostéodystrophie rénale, anémie (microcytaire, hypochromie), et l'encéphalopathie de dialyse produite par prise supérieur d'aluminium chez les personnes traitées avec l'hémodialyse pour la maladie rénale. Trois systèmes d'organe sont clairement impliqués dans les effets toxiques de l'aluminium : os, le système hématopoïétique, et le système nerveux. [38,39]

En fait, les évidences ont prouvé que des niveaux anormalement élevés d'Al conduisent à des pathologies humaines importantes, telles que la démence de dialyse, à l'anémie microcytaire fer-dépendante, à l'ostéomalacie, et aux maladies neurodégénérative [29].

2. Neurotoxicité de l'Al

Le cerveau semble être l'un des emplacements cible les plus importants pour la toxicité de l'aluminium.

La barrière hémato-encéphalique est normalement perméable seulement à de petites molécules, ou à plus grandes molécules, telles que des protéines, par des mécanismes de transport actif. En raison de cette basse perméabilité, il est important de comprendre les mécanismes par lesquels l'aluminium imprègne la barrière. Les complexes d'Aluminium-protéine sont peu susceptibles d'imprégner la barrière hémato-encéphalique directement en raison de leur taille, bien que la prise négociée par récepteur soit un mécanisme possible [36]. Des récepteurs de transferrine sont trouvés en un certain nombre de types de cellules de CNS, y compris des neurones, oligodendrocytes, astrocytes, cellules épendymaire (trouvées dans le cordon médullaire), et cellules de plexus choroïde [36]. La transferrine est censée pour jouer un rôle dans le développement des cellules myélinisées. En présence d'autre, de plus petits complexes, tel que l'aluminium ont pu croiser la barrière hémato-encéphalique. Une étude de cas a été rapportée de plusieurs patients urémiques dialysés souffrant de la toxicité de l'aluminium d'os qui ont été traités avec le des ferrioxamine, une drogue de chélation qui chélate également et efficacement l'existence de l'aluminium.

Les sujets de dialyse ont éprouvé des symptômes neurologiques ressemblant à la démence; plusieurs d'eux sont morts. Les investigateurs ont conjecturé que le complexe résultant de la desferrioxamine-aluminium, qui est beaucoup plus petit et plus soluble que les complexes en aluminium de protéine, avait distribué dans le cerveau [20,36].

La perméabilité de l'aluminium était non saturable, suggérant un processus non spécifique tel que la diffusion ou la pinocytose de petite molécule d'aluminium plutôt que l'attache des récepteurs de surface cellulaire d'aluminium-transferrine.

La perméabilité de l'aluminium dans le cerveau pourrait, cependant, être une combinaison spécifique et des processus non spécifiques et apparaître toujours en combinaison non saturable, tellement là peuvent encore être un rôle pour la transferrine (figure 4).

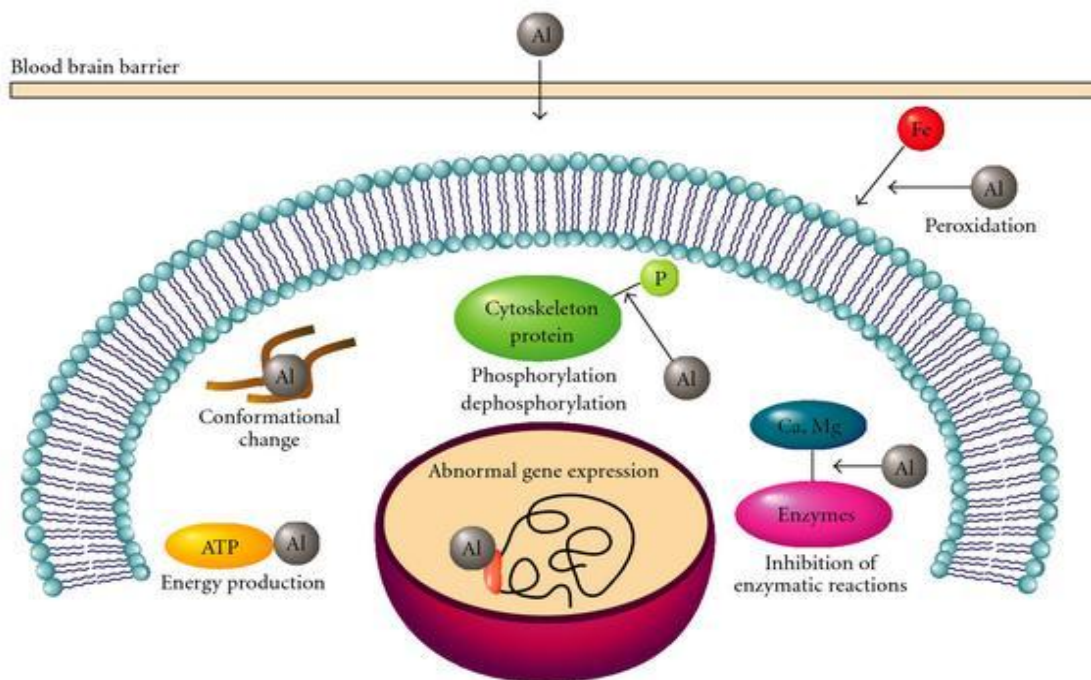


Figure 4: Effet de l'aluminium sur le système nerveux central. [36]

L'aluminium semble être pris d'une mode non saturable (c.-à-d., non spécifique), au moins aux capillaires cérébraux [20].

La liaison de la transferrine (aluminium-transferrine) et de fer sont examinés au cerveau homogénéisé de rat et le résultat a trouvé l'évidence d'un récepteur qui lie les

deux [36]. Les constantes de dissociation (K_d) étaient 5.7nM pour le complexe fer-transferrine et 13.1 nM pour le complexe aluminium-transferrine. L'affinité de ce récepteur pour l'aluminium-transferrine, bien qu'inférieure à cela pour le complexe fer-transferrine, est encore plus haute que l'affinité des récepteurs des autres cellules (telles que des hépatocytes et des lymphocytes) pour le complexe fer-transferrine.

La toxicité de l'aluminium dans le cerveau pourrait comporter, au moins en partie, la rupture de l'homéostasie normale de fer et les processus cellulaires fer-dépendants.

L'aluminium peut interférer sur la liaison de fer au ferritine, une protéine de stockage du fer [36].

3. Maladie d'Alzheimer (MA) :

La maladie d'Alzheimer est une démence neurodégénérative progressive chez les personnes âgées caractérisée par l'accumulation de l'amyloïde β dans des plaques, et d'une hyperphosphorylation de la protéine tau membranaire en formant des enchevêtrements neurofibrillaires conduisant à la perte neuronale [40]. En plus à ces caractéristiques, une réaction inflammatoire importante, caractérisée par la présence de cellules gliales réactives associées avec les plaques fibrillaires.

La maladie d'Alzheimer (MA) est associée aux affaiblissements progressifs de la mémoire et connaissance, facteurs génétiques de causes/risque, neuropathologie et biochimie caractéristique, et dysfonction/nécrose des sous-ensembles spécifiques de neurones dans certains compartiments du cerveau.

Dans la maladie d'Alzheimer (MA) héréditaire, les gènes mutant codant précurseur (APP) de la protéine amyloïde ou les présenilines (PS1 et 2) influence les niveaux et/ou le caractère des peptides d'A β , qui sont produits par l'intermédiaire des clivages de l'APP par les activités du β -secretase 1 (BACE1), et du γ -secretase (PS, Nct, pen2, le développement d'APP/PS1 surexpression mutant d'Aph-1 multi-protein complex). [36,40]

3.1. Changements oxydants de la pathogénie de la maladie d'Alzheimer :

Des dommages oxydants de protéines, de lipides et de l'ADN sont provoqués par l'espèce fortement réactive de l'oxygène et d'azote (ROS, RNS). Il y a une production constante de ROS et RNS dans les cellules et dans des conditions homéostatique accumulant le ROS et le RNS sont efficacement détoxifiés par les systèmes de défense

antioxydants efficaces qui incluent les structures biochimiques telles que des vitamines (vitamine E et vitamine C) et des enzymes antioxydantes *{par exemple. la peroxydase, catalase de glutathion}*. [41]

Pour la maladie d'Alzheimer (MA) ils ont découvert beaucoup de facteurs qui induire directement ou indirectement la perturbation de l'homéostasie oxydante, y compris la protéine d'amyloïde β ($A\beta$), qui est une protéine principale en neuropathologie. [41]

Les manifestations des dommages de radicaux libres observés dans la MA récemment ont été détaillé [42,43].

En général, il peut récapituler qu'on peut observer des changements oxydants spécifiques des désordres neurodégénérative pathologiques. Ceux-ci incluent :

- Les niveaux oxydative des métabolites changés apparus généralement en cas de maladie neurodégénérative. [44]
- Les cellules affligées dans des désordres neurodégénérative montrent des caractéristiques spécifiques d'une réponse au stress oxydatif.
- On peut observer des perturbations du métabolisme énergétique, particulièrement en ce qui concerne les mitochondries, qui sont accompagnées d'une plus grande production des radicaux libres.

Les modèles animaux reproduisant des caractéristiques neuropathologiques spécifiques de la maladie neurodégénérative montrent simultanément des signes de stress oxydant.

- Certains désordres neurodégénératives peuvent présenter en tant que formes sporadiques ou familiales. Dans certaines de ces formes familiales, de mutations des enzymes antioxydantes ou de mutations en protéines qui servent indirectement à maintenir l'homéostasie radicale de l'oxygène ou d'azote ont été trouvées.

Le fait que beaucoup de processus neurodégénérative dans le cerveau sont caractérisés par oxydation et destruction oxydante suggèrent que le cerveau soit particulièrement vulnérable aux dommages oxydants. [44]

En effet, il peut discuter que le cerveau est en effet plus prédisposé à l'oxydation parce qu'il a des besoins en énergie élevée et un taux physiologique élevé de consommation

de l'oxygène. D'ailleurs le cerveau est enrichi dans les chaînes latérales non saturées d'acide gras dans ses membranes cellulaires diverses, il contient les niveaux élevés des métaux de transition qui peuvent agir en tant que catalyseurs pour la formation du ROS et il a un niveau bas relatif des antioxydants, comparés à d'autres tissus dans le corps [45].

Des marqueurs quantitatifs de stress oxydatif dans le cerveau de la MA ont été décrits et incluent ; [45].

- Peroxydation de lipide (par exemple hydroperoxides de lipide, 4-hydroxynonanal, isoprostanes)
- Oxydation de protéine {*par exemple.* carbonilyquex, nitrotyrosine de protéine)
- Oxydation d'ADN
- Glyco-oxydation {*par exemple.* produits finals de glycation avancé).

Pendant la peroxydation de lipide les chaînes latérales non saturées d'acide gras d'hydrate de carbone des phospholipides de membrane se peroxydent pendant l'attaque par les ROS. En effet les marqueurs de la peroxydation de cerveau ont été la conclusion biochimique la plus étudiée de stress oxydatif dans la maladie d'Alzheimer (MA). Dans des études post mortem quantitatives la peroxydation de lipide a été mesurée en mesurant des niveaux de malonedialdeyde. En outre, l'hydropéroxyde de lipide et les niveaux d'isoprostane ont été mesurés dans le tissu en maladie d'Alzheimer (MA). L'oxydation de protéine a comme conséquence la formation des carbonilyque ou du nitrotyrosine de protéine. Encore des études post mortem quantitatives peuvent être préformées en utilisant des analyses normalisées d'oxydation et avoir été présentées dans diverses études [45].

Les résultats plus récents que les marqueurs de stress oxydatif précèdent l'aspect d'autre, caractéristiques pathologiques spécifiques préférables de la maladie, a été de grande valeur en prouvant un rôle causatif de stress oxydatif dans la maladie d'Alzheimer (MA) (figure 5). [44,45]

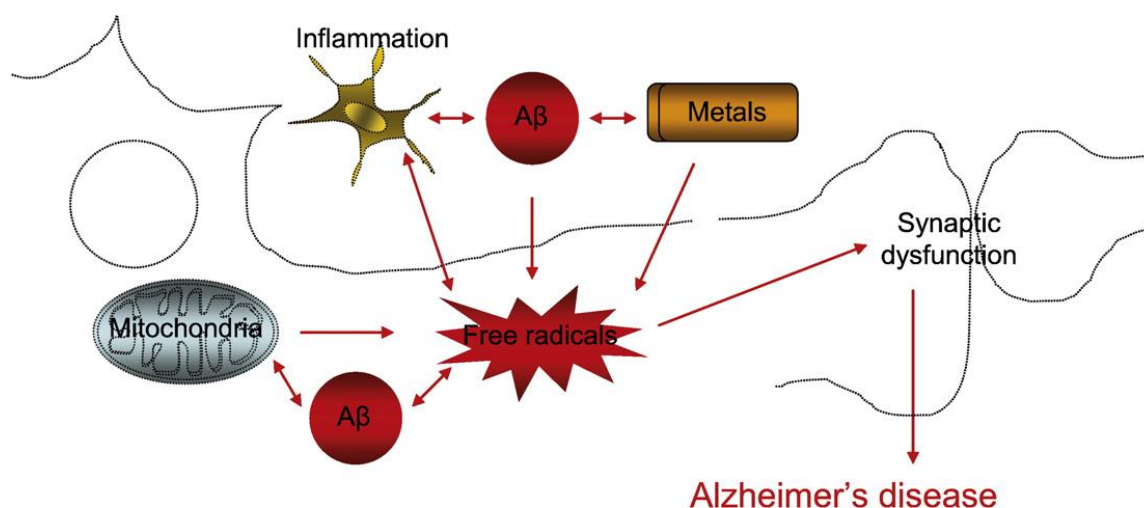


Figure 5. Rôle de radicaux libre dans la maladie d'Alzheimer [41]

3.2. Neuropathologie et biochimie de la maladie d'Alzheimer (MA)

Les manifestations cliniques de la MA proviennent des anomalies se produisant parmi des populations des neurones dans des régions de systèmes nerveux/cerveau essentielles pour la mémoire, cognitif d'apprendre, et d'exécution. Les circuits endommagés incluent le système cholinergique de prosencéphale basique, l'amygdale, l'hippocampe, l'entorhinal, le cortex limbique, et le néocortex [46]. Le caractère, l'abondance et la distribution des lésions (c.-à-d., plaques diffuses, plaques neuritiques, et embrouillement) ont été corrélés avec les signes cliniques dans plusieurs cohortes cognitivement caractérisées : témoin et individus avec maladie d'Alzheimer (MA). [46]. Il n'y avait aucune différence dans le nombre de plaques diffuses entre les groupes soumis. Les déficits de mémoire ont semblé se corrélérer le plus étroitement avec une abondance de NFT dans CA1 de l'hippocampe et dans le cortex d'entorhinal, menant les auteurs à conclure que les enchevêtrements étaient plus importants que les dépôts amyloïdes dans la progression de la normale au MCI à l'eAD (early Alzheimer's disease) et qui s'emmêlent dans le lobe temporal médial jouant un rôle clé dans le déclin de la mémoire de l'AMCI (Amnesic inpairment cognitive mild)[46]. Autres études ont démontré que la majorité de patients avec le MCI n'a pas répondu à des critères neuropathologiques pour la maladie d'Alzheimer (MA) ; les données ont été interprétées pour indiquer que ce syndrome a reflété un état transitoire dans l'évolution de la MA [47].

Dans un modèle hypothétique lié au mécanisme d'A β et la phosphorylation de la protéine tau, l'espèce A β 42 libérée sur les terminaisons oligomérisés pour former des A β ou des ligands diffusibles dérivés d'A β , menant aux dommages synaptiques [48,49]. Plus tard, un signal rétrograde (de nature inconnue), qui commence sur des terminaisons, déclenche l'activation des kinases (ou de l'inhibition des phosphatases) dans le corps cellulaires. La phosphorylation du tau à certains résidus de sérine et de thréonine mène aux changements conformationnel du tau lié à la formation de PHF (paires de filaments hélicoïdaux) et, par la suite, de NFT (enchevêtrements neurofibrillaires) [50,51]. Les perturbations secondaires du cytosquelette et des changements du transport axonal peuvent, alternativement, compromettre les fonctions et la viabilité des neurones. Par la suite, les cellules nerveuses affectées meurent [50,51] et l'embrouillement extracellulaire demeure en tant que "pierres" des cellules nerveuses détruites par la maladie.

3.3. Facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer (MA) Familial

Les facteurs génétiques établis impliqués dans la MA incluent les mutations dans l'APP (chromosome 21), mutations dans la preseniline 1 (PS1 ;chromosome 14) et PS2 (chromosome 1), et l'allèle de susceptibilité d'ApoE4 (chromosome 19) ; [52]. Les mutations autosomal dominantes dans l'APP, le PS1, ou le PS2 habituellement cause plutôt la maladie que se produit dans des cas sporadiques, avec les mutations majoritaire dans le APP, PS1 et PS2 influençant les clivage de BACE1 et γ -secretase de l'APP pour augmenter les niveaux de toutes les espèces d'A β ou des quantités relatives d'A β 42 toxique [53,54]. Les individus avec des duplications de l'APP ou avec une trisomie 21 [55] et syndrome de Down; [56] ont une copie supplémentaire de l'APP et développent la pathologie de la MA relativement tôt dans la vie. La présence d'ApoE4 prédispose à la MA postérieure de début et à quelques cas d'apparition tardive [57].

L'APP est fendu par des activités de BACE1 (β -emplacements APP fendant enzyme 1) des emplacements +1 et +11 et par le complexe γ -secretase une variété d'emplacements que produire de N- et de C-terminaison des peptides d'A β , respectivement [58]. La mutation APP^{swe} améliore de nombreuses fois le clivage BACE1 à l'extrémité N-terminale de l'A β (emplacement +1), ayant pour résultat

augmentation quantitative dans les niveaux de tous les peptides d'A β . Les mutations APP717 influencent le clivage γ -secretase pour augmenter la secretion de l'Ass42, le peptide le plus toxique. Ainsi, les variétés de mutations d'APP altéré le processus d'APP et influencer l'augmentation de la production des peptides β ainsi que la production de l'A β 42 toxique. En revanche, les autres mutations peuvent favoriser la formation locale de fibre amyloïde vasculaire [59]. Cette information a été utile en créant les modèles transgeniques de l'amyloidose pour un examen récent des modèles). [60].

3.4. La protéine précurseur d'amyloïde (APP) et la Secretases

La protéine précurseur d'amyloïde APP est clivé par les β -et γ -secretases, largant l'ecto-domaine de App (APPs), libérant un fragment cytosolique nommé l'APP intracellulaire (AICD), et produire de plusieurs espèces des peptides d'A β . Dans le SNC (mais pas SNP), des peptides d'A β sont produits par des clivages endoprotéolytique séquentiels par BACE1 (aux emplacements d'A β +1 et +11) pour produire des fragments terminaux carboxyliques App- β (APP- β CTFs) ; [61] et par le complexe γ -secretase (plusieurs emplacements différents d'A β 36.38.40.42.43) aux peptides formant l'A β [62].

La souris surexprimée mutante révèle une augmentation évidente de l'A β 42, les oligomères A β , des plaques neuritiques, et déficience en mémoire de travail. Pour se familiariser avec les cibles thérapeutiques potentielles, des généticiens ont visé des gènes codant des protéines présumées pour être critiques en l'activité de secretase pro amyloïdogénique [63].

4. Aspect moléculaire Al/MA

4.1. A luminium et l'anabolism de l'A β dans la maladie d'Alzheimer (MA)

Elle est équivoque que l'Al influence l'expression de la protéine amyloïde de précurseur (APP) [64]. Cependant, la suggestion récente que le métabolisme de l'APP pourrait être lié à l'homéostasie neuronale de fer [65] qui peut également suggérer un rôle pour l'Al. L'identification d'un élément de normalisation de fer (IRE) dans la région 5'-non traduite du mRNA de l'APP a impliqué les protéines de normalisation de fer (IRP1 et IRP2) dans la traduction de l'APP. L'attache d'IRE d'un IRP signale un événement de traduction et l'Al a été montré à la favoriser {par l'intermédiaire d'IRP2)

[66] et l'empêcher {par l'intermédiaire d'IRP1} [70] la liaison d'IRE-IRP. Dans le cas d'IRP2 l'effet a été attribué à une stabilisation ou à une inhibition du complexe l'IRE/IRP2 induite par l'Al suite à l'erreur d'oxydation d'IRP2. Les auteurs ont spéculé que l'IRP2 a contenu un accepteur pour le fer qui lierait également Al. L'inhibition de l'activité d'IRE par Al a été attribuée à d'IRP1 liante d'Al [67]. L'IRP1 dans l'état inactif contient un pôle de fer-soufre (4Fe-4S). L'activation d'IRP1, tel qu'elle est liée par un IRE, est réalisée par l'oxydation du pôle 4Fe-4S par l'anion radical de superoxide (O_2^*) et le dégagement suivant de Fe(II). Les auteurs ont spéculé que la substitution du Fe labile de l'extrémité Fe-S par l'Al redox-inactif (ainsi, Al-3Fe-4S) protégerait l'IRP1 contre l'oxydation et ainsi l'empêcher la liaison à l'IRE et en signalant un événement de traduction. La substitution d'Al pour le Fe dans un pont Fe-S qui n'est pas soutenue par l'attache faible rapportée d'Al par des ligands de S [68].

La formation de l'ion radical semi-réduit par le superoxide putatif d'aluminium (AlO^*) [69] limiterait l'oxydation du pont Fe-S et ainsi empêcher la liaison d'IRE/IRP1. L'influence d'Al sur l'activité d'IRP a pu fournir un mécanisme pour une augmentation ou une diminution induite par l'Al de la traduction de l'APP.

Ces effets pourraient être médiés par des interactions directes avec l'IRP ou à travers des actions indirectes sur l'homéostasie neuronale du fer [70].

Le traitement enzymatique du APP pourrait être influencé directement l'Al liant de façon à changer l'accessibilité des secretases aux emplacements de clivage [64] ou indirectement par l'Al agissant en tant que pro-oxydant [69] en changeant la structure et la composition des membranes où l'APP est localisé.

4.2. Aluminium et l'agrégation de l'A β

Une justification possible pour la co-localisation d'Al et AP dans les plaques séniles, c'est que le peptide forme un complexe avec l'Al. Une preuve expérimentale directe pour soutenir cette hypothèse a d'abord été présentée il ya une décennie quand on a démontré que l'Al perturbe la conformation de l'AP40 dans la membrane cellulaire [71]. On lui a montré qu'en utilisant la spectroscopie circulaire de dichroïsme que l'AP40 a adopté une conformation partiellement hélicoïdale ce qui a été sévèrement perturbé par un excès stœchiométrique de l'Al. Abolition d'une structure hélicoïdale-

était évidente pour un excès de deux fois molaire de l'Al et complète pour un excès de six fois. Le résultat a démontré sans équivoque que cet Al complexé d'Ap40 et que seulement un petit excès molaire du métal a été nécessaire pour induire un changement de sa conformation en présence d'un dissolvant de membrane cytoplasmique. Cette première observation de l'AP liant l'Al a été confirmée dans une décennie de recherche [64] bien qu'il n'ait pas été soutenu par la détermination d'une formation constante pour un complexe Al/AP.

Il ne peut y avoir aucune question que l'AP forme les feuillets β -plissés en présence d'Al [72].

On a seulement observé cette propriété d'Al quand le métal était présent à un excès molaire tels que la réticulation lié par l'intermédiaire des ponts en hydroxy-Al serait favorisée [73].

Relié à la capacité pour que l'Al seul induise l'agrégation des feuillets β -plissés d'AP42 était l'observation récente que des préparations *in vitro* d'AP42 ont été souillées avec de l'Al [73].

4.3. Aluminium et le catabolisme de l'A β

Un certain nombre de protéases qui peuvent dégrader A β *in vitro* et *in vivo* a été identifié [74]. Tous sont connus pour fendre l'A β monomérique tandis que seulement la plasmine a été en plus impliquée dans la dégradation des oligomères solubles [75] et des agrégats de feuillets β -plissés [76] surtout, la dégradation de l'A β par la plasmine n'ont pas comme conséquence primordiale la formation des fragments amyloïdogénique de l'A β [77] et par conséquent la plasmine se protège contre le neurotoxicité de la plasmine de l'A β est également un α -secretase, et sa formation par l'intermédiaire du système plasminogène, un activateur d'urokinase est génétiquement liée par le chromosome 10 à la maladie d'Alzheimer (MA) d'apparition tardive [78].

L'Al a réduit l'activité de la plasmine en moitié et cette interaction a été attribuée à une interaction directe avec l'enzyme, par opposition au substrat Ap [79].

4.4. Aluminium et la neurotoxicité de A β

L'A β est clairement neurotoxique *in vitro*. Cependant, nous ne pouvons pas être sûrs si la neurotoxicité qui suit son injection dans le cerveau chez des animaux ou son expression endogène dans le cerveau des souris transgéniques est due à un direct effet de l'A β [80]. Cependant, ce que nous savons est que la toxicité vue dans chacune de ces cas peut être augmentée par l'Al. Le dernier a été manifesté en tant qu'augmentations significatives de AP soluble et insoluble (β A et AP42) dans le cortex cérébral et l'hippocampe, y compris le dépôt de A β dans les plaques, l'augmentation est significative des niveaux d'isoprostane, détecté par un marqueur puissant d'oxydation *in vivo*, en plasma et urine.

Tandis qu'il est clair que l'Al puisse augmenter la neurotoxicité de l'A β il y a d'évidence additionnelle que l'exposition à Al accélère la formation et le dépôt de A β endogène [81]. Ceci a été observé *in vitro* et *in vivo* et le lien peut être l'activité pro-oxydante d'Al [69]. La présence de l'antioxydant n'a supprimé ni le pouvoir oxydant ni le dépôt amyloïde qui pourraient être attribués à la surexpression de l'APP, mais seulement l'exacerbation de ces effets sur l'Al. [82]. L'Al est un pro-oxydant *in vivo* et un mécanisme a été proposé pour expliquer cette activité et le lien possible avec la maladie d'Alzheimer (MA) [69].

Chap 3

III. Traitement

1. Développement Courant De médicaments

Le procédé de développement de médicaments est largement décomposé en deux phases : préclinique et clinique. Le développement de traitement Préclinique commence généralement par la désignation d'une cible. La cible peut être une enzyme, un récepteur, ou un processus biologique. Des composés sont d'abord développés et optimisés pour la cible d'intérêt. Ils sont plus tard examinés dans une série de modèles pour examiner l'activité biologique qui pourrait être prévue de substance. L'essai peut commencer dans des systèmes de culture cellulaire et puis avancer aux modèles animaux. Si les modèles animaux de la maladie existent, le remède sera examiné dans les modèles animaux appropriés. Dans de nombreux cas, seulement les modèles animaux partiels existent, ou dans certains cas le modèle animal n'existe pas du tout et les décisions à avancer concernant le développement de remède dépendent de l'identification et de l'activité de cible. [83]

Une fois que l'évidence de l'activité biologique dans les systèmes in vivo existe, la toxicologie préclinique est exécutée. Pour les maladies neurodégénérative, ce procédé exige généralement de déterminer la dose à un intervalle de doses dans deux espèces animales une durée au moins de six mois afin de soutenir l'exposition chronique chez l'homme.

Une fois les études toxicologiques préclinique ont été achevées et le médicament est disponible suffisamment et produite selon de bonnes pratiques en matière de fabrication, des épreuves cliniques humaines peut commencer. [83]

2. Traitement de la neurotoxicité d'aluminium :

Le traitement de la toxicité d'aluminium doit être instauré le plus rapidement possible après inhalation ou l'ingestion de ce produit. Il comprend des perfusions intraveineuses de bicarbonate de soude, de gluconate de calcium et de sulfate de magnésium [84,85,86]. Les huiles végétales et la paraffine liquide empêche la libération de phosphine, gaz toxique qui s'échappe du phosphore d'aluminium [87]

- ❖ La chélation : consiste à introduire dans l'organisme une substance qui va se lier à la substance toxique, dont on veut se débarrasser, et former avec elle un composé qui va pouvoir être éliminé par les urines.
- ❖ Le silicium se combine à l'aluminium dans le tube digestif et en facilite son excrétion par les selles [88,89,90]. Elle agit également sur le rein et facilite l'excrétion de l'aluminium par les urines. [91]
- ❖ Le lithium : sur des souris transgénique, le lithium agit en régulant les enzymes responsables de la phosphorylation de la protéine tau. Il empêche ainsi l'agglutination de ces derniers.
- ❖ Le magnésium : utilisé contre les radicaux libres issuent de stress oxydatif [92]. La carence en magnésium constitue un risque pour les maladies neurodégénératives.
- ❖ Glutathion : participe en tant qu'enzyme réducteur, à la lutte de la cellule contre le stress oxydatif. La glutathion-peroxydase utilise le sélénium pour exercer son action anti-oxydante. [93,94,95]
- ❖ La vitamine C : a une activité anti-oxydante très marquée [96]. Elle permet de lutter contre le stress oxydatif issu de l'intoxication par l'aluminium, et normalise les paramètres sanguins altérés. [97]
- ❖ La vitamine D₃ : l'aluminium interfère avec le métabolisme de la vitamine D₃. Au niveau du foie, il diminue la synthèse des métabolites actifs de cette vitamine, ce qui entraîne une diminution de résorption du calcium au niveau intestinal. Un supplément de cette vitamine devrait toujours être envisagé lorsqu'on craint d'une intoxication chronique à l'aluminium.
- ❖ La vitamine E : a des propriétés fortement anti-oxydante [98] et permet de lutter contre l'intoxication aluminique. [99,100,101,102,103,104,105]

Une dose de vitamine E de 500 mg/Kg diminue le stress oxydatif et normalise les paramètres sanguins altérés de rats intoxiqués par une dose de 5mg/Kg par voie intra-péritonéales (I.P) [106]

- ❖ L'acide folique et la mélatonine : ayant des effets anti-oxydant, utilisé pour lutter contre le stress oxydatif issu de l'exposition à l'aluminium. [107,108,109,110, 111]

3. Traitement de la maladie d'Alzheimer :

Le traitement symptomatique du drogue contemporaine de modification de la maladie déterminant des traitements de la maladie d'Alzheimer (MA) qui a commencé en 1986 par détermination du tétra hydro-aminoacridine (Cognex), le premier inhibiteur de cholinestérase approuvé le traitement de la maladie d'Alzheimer en produisant l'amélioration de symptômes. [112]

Des mesures duelles de résultats ont été utilisées, exigeant d'une étude positive pour démontrer la différence de traitement placebo sur une mesure cognitive de résultats qui capture les phénomènes de base de la maladie d'Alzheimer (MA) et d'une mesure globale de s'assurer que la mesure d'effet est assez grande de sorte que les remèdes avec ces mesures insignifiantes d'effet ne soient pas approuvées. Tous les médicaments développés sont lancées sur le marché pour le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer. [112]

L'essai des drogues conçues pour améliorer des symptômes chez les patients avec la maladie d'Alzheimer (MA) continues. Cependant, ça augmente l'intérêt et la valeur sur le développement des médicaments conçus pour changer la pathologie fondamentale de la maladie pour produire la modification de la maladie. [112]

Un certain succès a été réalisé dans le traitement de la maladie d'Alzheimer, tous les inhibiteurs d'acétylcholinestérase, qui ont été approuvés pour le traitement de formes légères et modérés de la maladie d'Alzheimer. Ces drogues sont sûres et modérément efficaces en soulageant des symptômes cognitifs chez quelques patients. [112]

- Cependant, ces drogues de neurotoxicité de l'aluminium, et de la maladie d'Alzheimer sont loin d'idéal, et il n'y a actuellement aucune drogue modifiant ou prévenant les propriétés de la maladie. Par conséquent, il y a un besoin clair de développement nouveau et plus efficaces pour traiter et/ou modifier la

progression de la maladie et des démences relatives d'Alzheimer. En fait, la phytothérapie a prouvé une efficacité anti-oxydante sur la cascade réactionnelle neurotoxique de la maladie d'Alzheimer (MA).

4. Traitement par les plantes médicinales

Pratiquement toutes les sociétés humaines ont utilisé des plantes, non seulement comme sources de nutrition mais également comme thérapie contre les maladies et les maux.

L'augmentation de la demande des produits phyto-thérapeutiques a eu comme conséquence de nouvelles règles de sorte que les produits adhèrent à de bonnes pratiques en matière de fabrication [113,114].

Ces produits phytothérapeutiques doivent avoir une documentation proportionnée de la non-toxicité avec des états spécifiques de l'utilisation [113,114].

Dans les années 90 l'organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré que l'utilisation des médecines traditionnelles était la seule manière soutenable de fournir de soins primaires aux individus dans les pays en voie de développement. [115]

Le brevetage des plantes médicinales par des industries pharmaceutiques peut constituer un problème.

Certaines plantes médicinales ont été utilisées pour lutter contre la toxicité des métaux y compris l'aluminium. Les plantes médicinales tel que le thé, le Ginkgo biloba, la la Bacopa monniera, la Gastrodia elata, le Dipsacus asper, et l'Icariine sont des plantes médicinales présentant un effet antioxydant réduisant les effets toxiques de l'aluminium. [116,117,,118,119,120, 121]

La curcumine présente également un effet antioxydant, peut lutter contre le stress oxydatifs, et le plus important, elle présente un effet préventif contre la neurotoxicité et la maladie d'Alzheimer.

4.1. La Curcumine :

La curcumine fait partie de la famille des curcuminoïdes. On retrouve ces antioxydants puissants dans le curcuma longa, plante tropicale vivace de la famille du gingembre (zingibéracées) (figure 7), présente principalement en Inde et en Indonésie et pouvant atteindre un mètre de haut. La curcumine est le principal composé du curcuma, responsable non seulement de sa coloration jaune (figure 7), mais également des effets bénéfiques associés à la consommation de cette épice. [122,123].



Figure 7 : curcuma longa [124]

4.2. Composition et utilisation

La curcumine peut prendre plusieurs formes selon ses radicaux R (figure 8)

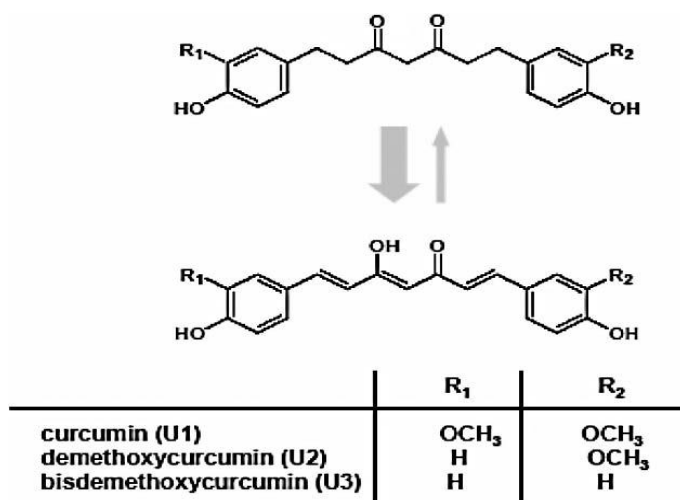


Figure 8. Différentes formes de la curcumine. [125]

Les curcuminoïdes ; la curcumine environ 70-76% (U1) est présente avec le déméthoxy-curcumine environ de 16% (U2) et le bisdéméthoxy-curcumine de 8% (U3) [126].

La recherche scientifique étendue sur U1 ont démontré une gamme d'activités étendue d'effets thérapeutiques. [127] avec des effets anti-tumoraux et anti-inflammatoires, y compris l'antibactérien, antiviraux, antifongiques, et antispasmodiques

Plusieurs études ont indiqué que les composés qui possèdent l'effet antioxydant ou anti-inflammatoire empêchent *O*-tétradécanoyl-phorbol-acétate (TPA) promotion induite de tumeur de peau chez la souris. Il est signalé que l'application topique d'U1 a empêché des promotions TPA inductrices de tumeur aussi bien que le benzo(α)pyrène (BP) et diméthyl-benzo(α)anthracène (DMBA) déclenchement induit la tumeur de la peau de souris et ces séries de rapports étaient les premières études pour démontrer un effet inhibiteur d'U1 sur la carcinogénèse [128].

Il est récemment rapporté que les curcuminoïdes possèdent une activité antioxydant [129] et a empêché la mutagénèse microsomale du BP et du DMBA, et il a été également rapporté que U1 agit comme un inhibiteur puissant de la promotion tumorale; cet effet peut être expliqué à peu près parallèle de l'activité antioxydante relative. [130]. Des effets inhibiteurs d'U1 alimentaire sur des deux points, duodénaux, estomac, œsophage, et carcinogénèse oraux ont été effectués en utilisant des lignes de cellules et on lui a montré que la curcumine supprime l'effet de la cyclooxygénase-2 et synthase nitrique induisant d'oxyde comme potentiel cible. [131,132].

U1 a également été montré pour inhiber l'activation de facteurs de transcription protéique de l'activateur (AP) facteur 1, et nucléaire (NF) β dans des lignées de cellules leucémiques. [133,134]. Il a été rapporté que l'application topique U1 à la peau de souris inhibe l'activation TPA médiateur d'activation de cascade tumorale. Ces données ont indiqué que le U1 pourrait agir principalement comme un agent anti-inflammatoire, mais d'autres études avec biomarqueurs in vivo sont nécessaires. Bien que le U1 administré par voie orale a été rapporté d'avoir une faible biodisponibilité et seulement de faibles concentrations sanguines ont été observées, [135] on a signalé que la curcumine alimentaire a inhibé le skin [136] chimiquement induit la

carcinogénèse du foie. [135]. L'administration orale de U1 a également inhibé l'initiation du rayonnement induit des tumeurs mammaires et de l'hypophyse ainsi que la promotion tumorale [136] diéthyl-stilbesterol induite dans les glandes mammaires des rats initiés avec le rayonnement. [130] Le U1 a été converti en tetrahydrocurcumin (THU1), un des métabolites principaux, et THU1 a été observé dans le serum [138] Jusqu'à ces dernier temps, pas assez d'études a été effectué sur l'absorption, le métabolisme, et les activités biologiques autres que des effets anti-inflammatoires (figure 9).

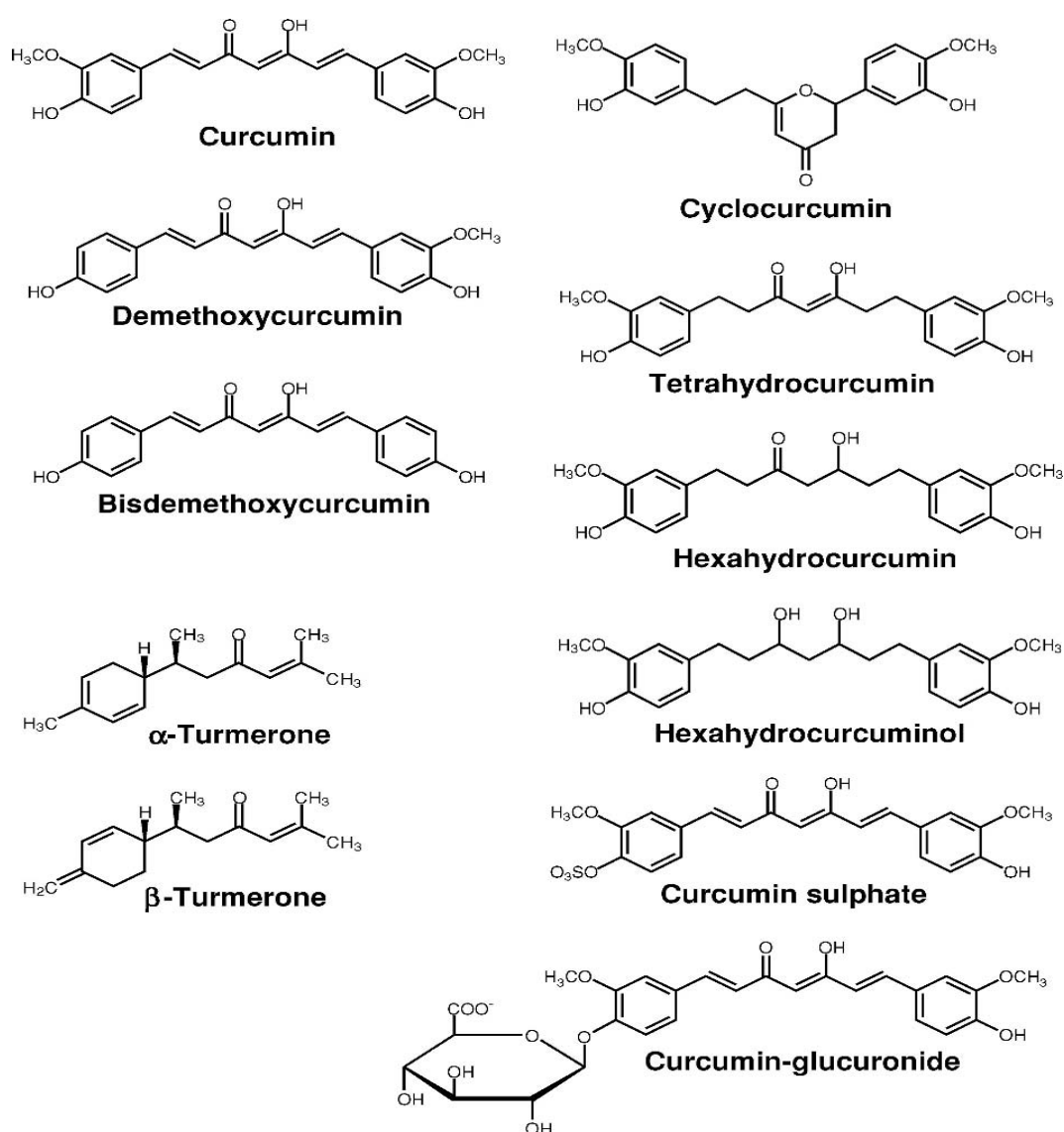


Figure 9: différentes métabolite de curcumin[139]

Ces dernières années, les propriétés médicinales de la curcumine ont été de plus en plus identifiées. Il est recherché systématiquement même dans le monde occidental.

Les maladies de Neurodégénérative ont comme conséquence la perte de neurones et de synapses fonctionnels. Bien que les futures thérapies de cellules de germinales offrent un certain espoir, les traitements courants pour la plupart de ces maladies sont moins qu'espoir proportionné et notre meilleur moyen c'est d'empêcher ou de prévenir contre ces maladies dévastatrices. Les approches de fonctionnent neuroprotective sera mieux avant le déclenchement des dommages, suggérant que de la prophylaxie sûre et efficace soit fortement souhaitable. La curcumine a un profil exceptionnel de sûreté et un certain nombre d'actions pleiotropique avec le potentiel neuroprotective l'efficacité, y compris des activités anti-inflammatoires, antioxydantes, et d'anti- agrégat-protéine. Celles-ci peuvent être réalisées aux niveaux sub-micromolaire. Les courbes de la dose-réponse de la curcumine sont fortement dose dépendante et souvent biphasée de sorte que le besoin in vitro de données doit être interprété avec précaution ; beaucoup d'effets ne pourraient pas être réalisables en tissus cible lors de la prescription oral in vivo. Cependant, en dépit des soucis concernant la disponibilité biologique orale faible, la curcumine a au moins 10 actions neuroprotectives connues et évidente qui pourraient être réalisable in vivo. En effet, les données de la culture cellulaire et du model animal prouvent que la curcumine alimentaire est un candidat fort pour l'usage dans la prévention ou le traitement des maladies neurodégénérative relatives à l'âge comme l'Alzheimer, le Parkinson, et les accidents cérébraux-vasculaire. Les résultats prometteurs ont déjà mené aux épreuves cliniques pilotes continues. [140]

Les chercheurs ont trouvé dans la curcumine un produit de départ presque parfait pour la découverte de traitement. Ainsi, une variété d'analogues de curcumine a été préparé et évalué biologiquement. La curcumine montre un éventail des activités [antibactérien, anti-inflammatoire, hypolipidémique, hepatoprotective, lipoxigénase (LOX), cyclooxygénase (COX), effets inhibiteurs de protéase, en plus d'être efficace comme inhibiteur actif de peroxydase d'extracteur et de lipide de l'oxygène (une classe des enzymes d'oxydoréductase). La curcumine et les curcuminoids également abaissent le cholestérol, réduisent l'agrégation de plaquette, empêchent la prolifération

des cellules de cancer, et améliorent la digestion en augmentant l'écoulement de la bile de la vésicule biliaire. Les propriétés thérapeutiques préventives ou putatives souhaitables de la curcumine ont été considérées être associées à ses propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires. [140]

La curcumine s'est avérée pour moduler l'activité de plusieurs des facteurs de transcription de clé et, alternativement, les profils cellulaires d'expression. L'effet de la curcumine a été examiné sur la plupart des cibles découvertes dans les trois dernières décennies. La curcumine module plusieurs différents facteurs de transcription, cytokines, facteurs de croissance, kinases et d'autres enzymes. La curcumine s'est avérée pour posséder des activités chemopréventives potentielles. Elle montre le potentiel cytotoxique contre des cellules tumorales *in vitro* et *in vivo*. Ainsi, la curcumine s'intègre bien dans le pouvoir chimio-préventif par des composés phytochimiques comestibles, qui est maintenant considéré comme un peu coûteux, mais aisément applicable et accessible à la gestion de cancer. L'optimisation des épreuves d'interposition des agents chemopréventifs putatifs suivre un régime-dérivé est actuellement en cours de développement dans les populations normales aussi bien que dans des groupes de haut risque d'exposition.

La curcumine est également un bon immuno-modulateur. Ces activités biologiques justifient des études complémentaires de la curcumine dans le traitement et la prévention des néoplasies humaines. La curcumine a d'énorme potentiel comme traitement anti-angiogénique. La propriété a été attribuée aux capacités de la curcumine à certains facteurs transcriptionnels de régulation en aval et aux facteurs proangiogénique. La curcumine a également les caractéristiques nécessaires d'un remède neuroprotectif. [140]

L'activité a été prouvée dans une variété de modèles de la maladie. Ainsi, elle a le grand potentiel pour la prévention des conditions neurologiques multiples pour lesquelles la thérapeutique courante n'est pas optimale. Le règlement curcumine-médiatrice des enzymes de COX et de LOX pour obtenir leurs effets bénéfiques en empêchant les maladies inflammatoires diverses. Intéressamment, la curcumine a un avantage conventionnel anti-inflammatoire et sélectif sur l'inhibition de la COX-2.

Cela pourrait ouvrir la voie pour le chemin de recherche de pointe dans le domaine. [140]

4.3. Absorption et métabolisme de la curcumine

Plusieurs études sur l'absorption et le métabolisme d'U1 ont été rapportées. Dans une première étude qui a élucidé la disposition métabolique de U1 chez le rat, U1 préparé avec le deutérium et le tritium. Les doses orales et intrapéritonéales de [3H]U1 ont mené à l'excrétion fécale de la majeure partie radioactive. Les métabolites biliaires principaux étaient les glucuronides de THU1 et hexahydro-curcumin. [141] Une étude approfondie est également effectuée sur les analyses chimiques de la voie métabolique d'U1, après balayage hydroperoxyde lipidique *in vitro*.

Une étude récente a étudié les propriétés pharmacocinétiques de U1 chez la souris et précisé la nature des métabolites de U1. (0,1 g / kg) de U1 a été administré par voie intrapéritonéale à des souris et 2.25 µg/mL ont été trouvés dans le plasma dans les premières minutes. [142]. Le traitement du plasma avec la glucuronidase a été rapporté pour donner la forme libre de THU1 et d'U1, respectivement. Les structures chimiques de ces métabolites, déterminées par spectrométrie de masse, ont suggéré qu'U1 ait été biotransformée premièrement au dihydrocurcumin et puis à THU1, et que ces composés plus tard ont été convertis en monoglucuronide conjugué. La stabilité d'U1 et THU1 au pH physiologique a été également rapportée, et on a constaté qu'U1 et THU1 étaient stables à différents pH ; en particulier, THU1 était très stable dans des solutions tampon de phosphate de 0.1 M de diverses valeurs du pH. Ces résultats suggèrent qu'U1-glucuronoside, dihydrocurcumin glucuronoside, THU1-glucuronoside, et THU1 soient les métabolites principaux de U1 *in vivo* [143]

Au cours de notre enquête sur l'effet inhibiteur de diéthyle toujours le meilleur modèle de promotion tumorale induite dans les glandes mammaires des rats initiés avec le rayonnement après l'administration orale de U1, nous avons constaté que THU1 a été observée dans le sérum (figure 10) [142].

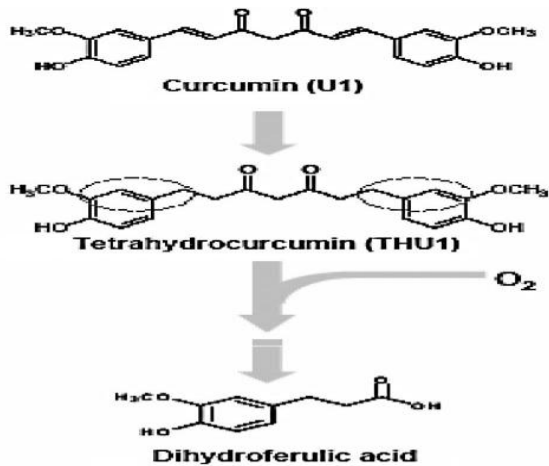


Figure 10. Voie métabolique de curcumine dans le système biologique. [144]

4.4. Effet antioxydant préventif du curcumin :

La production excessive de l'espèce réactive de l'oxygène (ROS) comme le radical hydroxy (OH) peut facilement lancer la peroxydation de lipide dans les membranes de cellules pour former les peroxydes de lipide. La peroxydation de lipide est connue pour être une réaction en chaîne libre, qui a lieu *in vivo* et *in vitro*, et forme des hydroperoxydes de lipide et des produits secondaires. Ces produits de peroxydation de lipide sont fortement réactifs et ont été montrés pour agir l'un sur l'autre avec beaucoup de composants biologiques tels que des protéines, acides aminés, amines, phospholipides, et même l'ADN. Beaucoup d'attention a été concentrée sur l'importance de la protection des systèmes de défense dans les cellules vivantes contre les dommages causés par les radicaux libres et les ROS. De nombreuses études ont été menées pour établir la capacité de U1 à piéger le radical hydroxyle, le radical superoxyde, le dioxyde d'azote et l'azote monoxide. [125,145, 147,148,149]

On l'a également démontré qu'U1 empêche la génération du radical superoxyde. [150]

De ce contexte, nous avons été impliqués en mesurant l'activité antioxydante des curcuminoids *in vitro*. (figure 11)

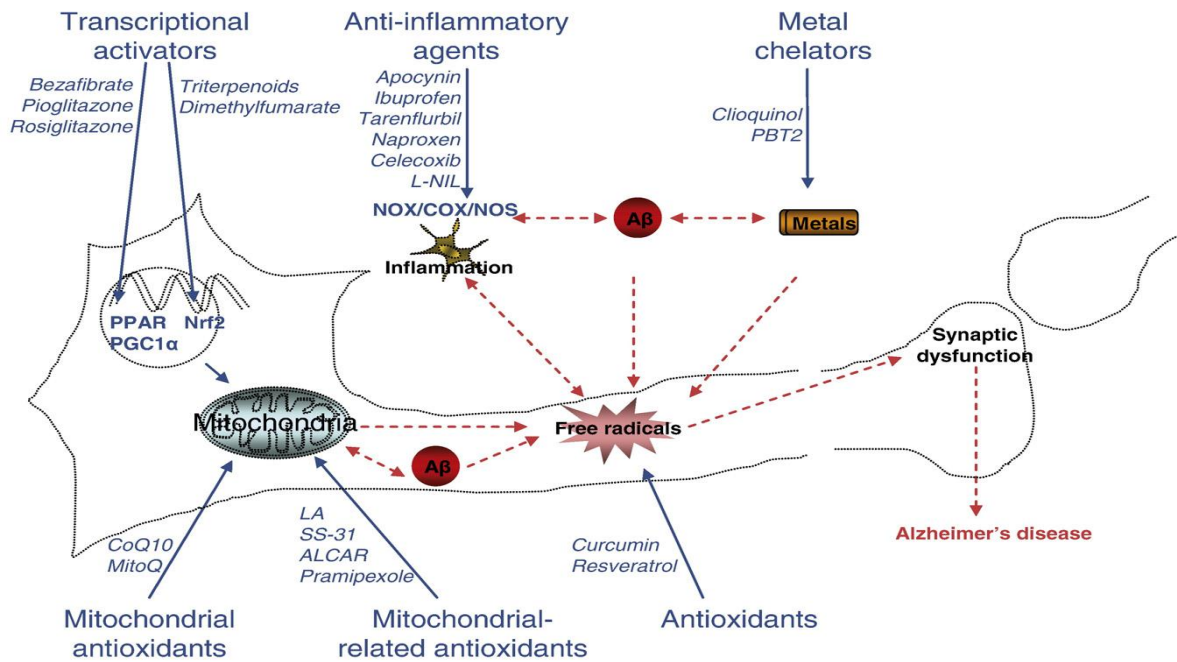


Figure 11. Strategies Antioxydante en MA. [40]

Après des analyses spectroscopiques de ces curcuminoids, l'activité antioxydante a été évaluée dans des analyses systèmes antioxydante *in vitro*. [150] en comparant l'activité des curcuminoids et du tetrahydrocurcumin *in vitro* par le biais de l'acide linoléique comme substrat dans un système d'ethanol/eau. L'activité antioxydante des curcuminoids dans le modèle d'auto-oxydation d'acide linoléique ont été déterminées par la méthode de sulfocyanate et la méthode de l'acide 2 thiobarbiturique (TBA), et ils ont trouvé que le THU1 a une activité antioxydante plus forte parmi tout le curcuminoids. On a également mesuré l'activité antioxydante en utilisant le reflet de la membrane d'érythrocyte de lapin et le microsome de foie de rat déterminant la formation acide-réactive des substances 2-thiobarbituric (TBARS) après avoir induit la peroxydation de lipide par le *tert*-butylhydroperoxide (*t* - BuOOH), et on a constaté que THU1 a eu l'activité antioxydante la plus forte en tout de systèmes d'essai antioxydant.

Nous avons conclu que la forme de tetrahydro- curcuminoids doit nettoyer les radicaux libres, tels que le radical de *tert*- butoxyl et le radical de peroxy, efficacement. Nous avons essayé d'expliquer le mécanisme de l'action antioxydante de la forme de tetrahydro- curcuminoids, en particulier, THU1, sur la base de structure moléculaire, nous avons conclu que la partie de dicétone du tetrahydroform des curcuminoids doit

montrer l'activité antioxydante par le clivage du lien de C-C au carbone actif de méthylène entre deux carbonyles dans la partie de dicétone. Puisque THU1 est l'un des métabolites principaux d'U1, nous proposons que ce composé puisse présenter les propriétés physiologiques et pharmacologiques observées *in vivo* au moyen de la partie de dicétone aussi bien que le groupe l'hydroxyle phénolique [129]

Plus récemment, nous avons examiné le rôle protecteur de THU1 sur le pouvoir oxydant dans cholestérol additif de l'alimentation des lapins, [151] afin d'évaluer l'activité antioxydante du THU1 *in vivo* des lapins sont soumis sous des régimes contenant le cholestérol de 1% avec ou sans 0.5% THU1 et ont examiné leurs effets sur le pouvoir oxydant ainsi que l'effet inhibiteur sur l'athérosclérose.

Les niveaux de THU1 étaient plus élevés dans le foie que le sérum, expliquant pourquoi la concentration en HEL est inférieure dans le foie, mais pas en sérum, du groupe traité par Thu1- comparé au contrôle. Il y avait également une tendance pour la formation des HEL et du (4-HNE) en rein qui est empêchée chez le groupe traité par le THU1. [152]. A une première partie de peroxydation de lipide, l'hydroperoxyde de lipide est formé et alors décomposé en plusieurs aldéhydes, y compris 4-HNE, le malondialdéhyde (MDA), acroléine, et crotonaldéhyde. [153,154,155, 156] Ces aldéhydes réactifs peuvent facilement réagir avec des protéines, acides nucléiques, et phospholipides aminé, accompagnés de la formation de modification stable et instable. [157,158,159] . Pendant ces derniers additif étudié, la formation des HEL dérivés de la réaction entre le lipide peroxydé et une partie de lysine a été reporté. [160]. Nous avons identifié le hexanoyl-ethanolamine dans LDL et erythrocytes. [161]. Considérant que le mécanisme pour la formation de la liaison de type amide dont le précurseur dérivé de la peroxydation des lipides est presque inconnu, l'adduit HEL est considéré comme l'un des marqueurs antérieurs et stable pour la modification des protéines dérivées de la peroxydation lipidique par rapport à l'aldéhyde dérivé de la protéine adduits. [159]. Les preuves de la présence de immunochimique HEL dans la plaque athéroscléreuse humaine, les tissus du rat exercé, des lésions hépatiques induites par les lipopolysaccharides de la D-galactosamine-souris sensibilisées, hépatiques d'ischémie-reperfusion chez le rat, et des reins chez des souris diabétiques Akita ont déjà été signalés. [162,163,164,165, 166,167]. Récemment, l'identification

chimique de HEL in vivo a été accompli par l'application de la chromatographie liquide-spectrométrie de masse (LC / MS) [168]. L'oxydation de la tyrosine génère un radical tyrosyle et dityrosine est alors formé par la réaction de deux radicaux tyrosyle. L'anticorps d'antidityrosine a été développé et il a démontré que le dityrosine peut être détecté dans le lipofuscine du cerveau humain âgé et dans les lésions athérosclérotiques dans l'aorte [168.169].

4.5. Effets Néphroprotective de la curcumine

Le stress oxydatif peut favoriser la formation d'une variété de médiateurs vasoactifs qui peuvent affecter la fonction rénale directement en provoquant une vasoconstriction rénale ou de diminuer le coefficient d'ultrafiltration glomérulaire capillaire, réduisant ainsi le taux de filtration glomérulaire de manière significative et amélioré la clairance de créatinine et d'urée (dose-dépendante) et diminué les niveaux élevés de la créatinine de sérum. [170].

La néphropathie chronique d'allogreffe rénale est associée à des lésions ischémiques à la fois immunitaire et qui pourrait agir en synergie afin de promouvoir une réponse inflammatoire. La néphrotoxicité et l'hypertension sont les principaux effets indésirables qui limitent souvent la cyclosporine (CsA) après un traitement par transplantation d'organes en maladies auto-immunes. [171] les changements fonctionnels provoqués par CsA sont dose dépendante et sont habituellement réversibles après un traitement à court terme de CsA . [172]. Récemment, des examens sont réalisés sur les effets bénéfiques possibles dans la prévention de l'insuffisance rénale aiguë et de le stress oxydatif causé par l'administration chronique de la CsA chez les rats. [173]. U1 a été administré en concomitance avec la CsA (20 mg / kg / jour sc) pendant 21 jours. Le stress oxydatif dans les homogénats de tissus rénaux a été estimé par la glutathion (GSH), la superoxyde dismutase (SOD) et catalase (CAT). Le niveaux de nitrite a été estimé dans le sérum et l'homogénats tissulaires.

L'effet protecteur d'U1 et THU1 a été rapporté contre le nitriotriacétate ferrique (Fe-NTA) induite par les dommages oxydatifs rénale utilisant des souris mâles. [152]. Le simple traitement Fe-NTA (5 mg Fe / kg de poids corporel par voie intrapéritonéale) entraîne un stress oxydatif transitoire, comme le montre

l'accumulation des produits de peroxydation lipidique et la 8-hydroxy-désoxyguanosine (8-HdOG) dans le rein. Des souris ont été mis sous un régime contenant 0.5 g/100 g de U1 ou de THU1 pendant 4 semaines. THU1 a empêché d'une manière significative les protéines TBARS et les 4-HNE-modifiant la formation le 8-HdOG dans le rein ; U1 a empêché seulement la formation de la protéine 4-HNE-modifiée. Pour élucider les mécanismes de protection par U1 et THU1, la pharmacocinétique et la capacité de balayage radicale des U1 et THU1 ont été étudiés par chromatographie liquide haute performance (HPLC) et de résonance paramagnétique électronique piégeage de spin avec 5,5-diméthyl-1-pyrroline-N - oxyde, respectivement. L'induction des enzymes antioxydantes a également été étudiée. Les quantités des THU1 et ses conjugués (comme les sulfates et glucuronides) dans le foie et le sérum ont été plus grandes dans le groupe THU1 que dans le groupe U1. Ces résultats suggèrent que THU1 plus facilement soit absorbé de l'appareil gastro-intestinal que le U1. En outre, THU1 induit les enzymes antioxydantes, telles que la glutathion peroxydase (GPx), le glutathion S - transférase (GST), et la NADPH : Quinine réductase. De ces résultats, nous proposons que le U1 soit converti *in vivo* en THU1 qui est est un agent néphroprotectif puissant.

4.6. Effets Hepatoprotective des curcuminoids

Des études plus tôt ont indiqué que la curcumine et les U1 protègent le foie contre plusieurs substances toxiques *in vitro* et *in vivo*. Des études ont constaté que l'administration par voie orale de U1 (30 mg/kg de poids corporel) pendant 10 jours a abaissé les niveaux de peroxyde de lipide en sérum, l'aminotransferase d'alanine (ALAT), l'aminotransferase d'aspartate (ASAT), et la déshydrogénase de lactate (LDH) du foie et, ont augmenté par l'injection d'IP du fer chez les rats. [144]. indique qu'u1 réduit les dommages hépatiques fer-induits en abaissant la peroxydation de lipide.

D'autres études ont exploré les propriétés protectrices du foie de plusieurs additifs empêchant la mutagénèse induite par l'aflatoxine (AF) B1. [174] .Dans une étude comparative qui a examiné les effets protecteurs de divers additifs sur la mutagénèse et le hépatocarcinogénèse induite par les aflatoxine, les U1 sont avérés offrir la meilleure protection.

La mutagénèse induite par les AFB1 (0.5 mg) *de salmonelles* était empêché à 80% par les U1 aux concentrations de 2 mg. U1 s'est avéré pour empêcher la formation de l'additif covalent entre AFB1 et ADN, comme catalysé par des microsomes ou un système microsomique reconstitué dans un système mono-oxygénase. [175].

Ils ont indiqué qu'une forte affinité de U1 vers les cytochromes a été encore étayée par l'observation que les U1 prétraités avait réduit la capacité à catalyser le complexe AFB1-ADN par les cytochromes P450 et ils ont suggéré que U1 pourraient inhiber la carcinogénèse chimique en modulant la fonction de cytochrome P450.

Ces isoenzymes sont impliquées dans le bioactivation de plusieurs toxines, y compris le benzo-1-pyrène.

Récemment, des recherches ont rendu compte des effets protecteurs d'U1 sur des dommages aigu ou subaigus induits par le tétrachlorure de carbone (CCl₄) en hépatotoxicité chez les rats. [176]. Ils peuvent également réduit les dommages du foie aigu (causé par les CCl₄) en abaissant le taux de l'ALAT et phosphatase alcaline dans le sang. En conclusion le U1 peut améliorer le dommage du foie aigu et subaigu induit par CCl₄.

Les études précédentes ont prouvé que le U1 cause une augmentation d'activité de GST dans le foie de rongeur, qui pourrait contribuer à ses activités anticancéreuses et anti-inflammatoires.

En général, l'augmentation des activités des enzymes d'antioxydant et de phase 2-metabolizing davantage a été prononcée dans le foie que du rein.

Nous avons également constaté que les enzymes antioxydantes (U1 et THU1) induit les antioxydants tels que la GPx, la TPS, et le NADPH: quinone réductase, et dévorés X-NTA induite par les radicaux libres in vitro est amélioré sous cette effet. [152]. Il est également constaté que la curcumine est un chimioprotecteur hautement prometteur.

4.7. Effets de Neuroprotective des curcuminoïdes :

Beaucoup de maladies neurodégénératives du vieillissement comportent l'accumulation des agrégats de protéine, des dommages oxydants, et de l'inflammation. La curcumine a des caractéristiques souhaitables multiples pour un remède neuroprotectif, y compris les activités anti-inflammatoires, antioxydantes, et d'anti-agrégat-protéine. [177,178]

En raison de son multipotenciel, sûreté orale, longue histoire d'utilisation, et faible coût, la curcumine a le grand potentiel pour la prévention des conditions neurologiques multiples pour lesquelles la thérapeutique courante est moins que l'optimale. Les exemples passés en revue incluent Alzheimer, Parkinson, Huntington, trauma principal, vieillissement, et accident cérébro-vasculaire. En dépit de la croyance largement tenue de la curcumine, sa faible disponibilité biologique systémique empêche son utilité thérapeutique, il y a amplement de preuves modèle animal pour la neuroprotection très efficace dans une variété de modèles de maladies. [179,180] Inversement, beaucoup de curcumine a rapporté des effets toxiques sont atteints seulement à des doses qui ne seront pas atteints dans les tissus systémiques avec administration orale. Un des obstacles principaux avec la curcumine, comme avec d'autres composés manquant de protection proportionnée de brevet, est qu'il n'y a eu aucune poussée pour le développement du secteur privé. Il est nécessaire de soutenir le développement préclinique et clinique du gouvernement ou de soutien philanthropique.

4.8. La curcumine et la maladie d'Alzheimer

Alzheimer (MA) est la forme la plus répandue de démence relative à l'âge, avec le risque de la MA doublant tous les 5 ans après l'âge 65. Ainsi, le risque de la MA pour des personnes vivant leurs années 80 atteint 20-40% selon la population. Il y a des millions de patients de la MA aux États-Unis aujourd'hui et on s'attend à ce que ce nombre double et double encore avec le décalage démographique vers une population plus âgée, menant à plus de 10 millions de cas prévus, aboutissant à plus de 10 millions de cas attendus, à moins de mesures préventives peuvent être atteints. [181]

La pathologie classique de la MA comporte la neurodégénérescence et l'accumulation des agrégats de protéine pour former deux lésions principales : embrouillement neurofibrillaire (NFTs) et les plaques séniles.

Les plaques séniles se composent des processus neuronaux anormaux ("neurites dystrophiques") et des cellules gliales activées environnantes et pénétrantes un gisement aqueux de protéine plus centrale des fibrilles amyloïdes composées du peptide des β -amyloïdes ($A\beta$). Le peptide $A\beta$ est en général de 40-42 acides aminés de longueur et est dérivé d'une plus grande membrane simple enjambant " le précurseur de la protéine amyloïde " (APP) par le clivage endoprotéolytique. La N-terminale est exoplasmique et coupé par une limitation une enzyme β -sécrétase (BACE 1). Le produit amyloïde final sécrété de peptide est amphipathique avec la queue hydrophobe d'acide aminé de la C-borne 12-14-amino-acid coupée de dans la membrane par " - un complexe d'enzymes de secretase". Un peptide, ainsi, est normalement rapidement produit et également rapidement dégradé. Cependant, aux concentrations élevées, il a un composé d'agrégat de fort tendance pour former de produits médiocrement dégradables, les oligomères, les protofilaments, et, en conclusion, les filaments feuilletés riches plissés qui ont les propriétés de souillure histo-chimiques de l'amyloïde. Ces filaments amyloïdes déposés dans les plaques peuvent être visualisés avec les colorants amyloïdes thioflavine S et le rouge Congo. Le 2-acide aminés les plus longs de A1-42, typiquement une espèce mineure, forme des agrégats davantage que mille fois plus rapidement que ceux de A1-40. Un grand nombre de différentes mutations autosomales dominantes de la MA ont été trouvées dans l'APP et le composant de "presenilin", composante du complexe de secretase causant plus de 42 mutations possibles, résultant en l'apparition précoce de la maladie d'Alzheimer (MA). Ainsi, la génétique de la MA implique clairement un rôle étiopathogénique d'augmentation A1-42. En outre, en raison des mutations dans Amyloïde lui-même peut aussi augmenter le taux d'agrégation en provoquant la maladie d'Alzheimer (MA), la plupart des chercheurs sont convaincus que les agrégats de l' $A\beta$ des modèles de souris induisent la pathogénèse. [182,183] Des modèles de souris transgéniques qui surexpriment l'APP humaine mutante développent des plaques amyloïdes séniles qui ressemblent étroitement à des plaques séniles chez les patients MA, mais ils montrent

bien que la protéine tau hyperphosphorylée, ne produise pas seule les dégénérescences neurofibrillaires.

4.8.1. Réduction Amyloïde

La curcumine est testé à un mutant APP formant des plaques modèle animal transgénique et a constaté que non seulement il réduit les indices de dommage oxydatif et l'inflammation, mais elle a réduit aussi les plaques amyloïdes β A accumulés. [184]. Il est également constaté que le curcumine réduisait des dommages oxydants, inflammatoire, et les déficits cognitifs chez les rats recevant des infusions de β A en SNC. [185] Des essais de 293 cellules transfectées avec l'APP humaine et la production de β A mesurables ont échoué à montrer des preuves de l'inhibition de la production réduite de la sécrétase β . Cependant, parce que la curcumine ressemble structurellement au ligant amyloïde- du rouge Congo, nous avons examiné la capacité de la curcumine de lier l'amyloïde et d'empêcher l'agrégation de β A et de constater qu'elle est dépendant a la dose nécessaire pour bloquer l'agrégation de β A.

Un rapport plus étendu sur ces observations a prouvé que la curcumine a non seulement souillé des plaques et a empêché l'agrégation de β A et la formation de fibrille *in vitro* ;mais la curcumine a également empêché la formation des oligomères de β A toxiques et est aisément entrée dans le cerveau pour marquer des plaques *in vivo*. [186]. Plus important encore, nous avons constaté que la curcumine semble réduire l'amyloïde préformé *in vitro* et l'accumulation de l'A β a nettement supprimé les plaques *in vivo*, même lorsque le traitement médicamenteux a commencé lorsque les souris étaient assez vieux pour avoir déjà les plaques amyloïde bien établis à des niveaux similaires les patients avec la maladie d'Alzheimer (MA). Cette efficacité aux dernier stade du dépôt amyloïde est dans le contraste marqué à d'autres antioxydants et d'autres traitements qui ne réduisent pas l'amyloïde chez les mêmes souris quand les traitements *in vivo* de la curcumine entrepris tard. [187,188]. La capacité de curcumine *in vivo* à réduire l'accumulation de β -amyloïde pourrait découler de multiples activités au delà de ce premier mécanisme:(1- inhibition obligatoire directe de formation globale de la β A. La formation amyloïde a été montrée pour être limitée par cinq mécanismes additionnels :(2- chélation du métal, [189] ; (3- la vitamine antioxydante

E, [188] ;(4- abaissant le cholestérol [190,191] et réduisant l'expression β de l'enzyme BACE1 de secretase en réduisant son induction par les deux ; (5- cytokines pro-inflammatoires [interleukin (Il)1 et facteur de nécrose de tumeur (TNF) [192] et (6- la curcumine agissant sur la transcription de hydroxynonenal du produit 4 de peroxydation de lipide. [193] La curcumine pourrait fonctionner pour limiter la production d'amyloïde par inhibition directe de granulats et de contrôle de l'ensemble des cinq de ces voies, y compris les chélateurs des métaux, [194] les dommages limiteur oxydatif mieux que la vitamine E, [195], abaissant le cholestérol, réductrices les cytokines pro-inflammatoires, [184, 196, 197], de peroxydation de lipides [184] et l'oxydation des protéines [184]. Par exemple, le traitement avec la curcumine a réduit l'ARNm de BACE1 dans des neurones primaires cultivés de rats âgés. La chélation du fer est une autre activité qui a également un support plus loin *in vivo* bien qu'il ne soit pas clair s'il puisse faire tellement *in vivo* parce que le dosage semble exiger $> 3 \text{ M}$, que la curcumine peut induire des enzymes de la phase II dans les astrocytes et oxygénase de l'hème des neurones *in vitro* [198]. Deux mécanisme additionnels pourrait contribuer à la réduction amyloïde :(7- les agrégats d'amyloïde peuvent être dégagés par l'intermédiaire de la phagocytose par des macrophages du cerveau, la curcumine au dosage aussi bas que la gamme 100-500nM peut stimuler la phagocytose microgliale, et le dégagement de l'amyloïde *in vitro* et de la curcumine semble favoriser la phagocytose *in vivo* [199]. (8- Enfin, l'une des défenses principales contre la formation de protéines agrégées intraneuronale est l'induction de protéines de choc thermique (HSP) qui fonctionnent comme des chaperons moléculaires pour bloquer la formation des protéines agrégées. [200]. L'expression élevée des transgènes de HSP protège clairement de la neurotoxicité donnant des agrégats protéiques intra neuronale. [200]. Comme plusieurs autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), la curcumine peut potentialiser la production des HSP en réponse au stress cellulaire *in vitro* et *in vivo*. [201].

Ainsi, il y a huit manières connues pour que la curcumine limite l'accumulation amyloïde et se protège contre la toxicité du peptide amyloïde.

Un rapport très récent à l'aide directe *in vivo* de microscope multiphoton d'observer les plaques amyloïdes chez la souris atteintes de la maladie d'Alzheimer (MA) ont

montré la capacité de la curcumine à pénétrer dans le cerveau, plaques de grippage, et réduit la taille de plaques amyloïdes à 30%, et pour réduire de manière significative la β A soluble *in vivo*. [201]. Ces données encouragent le développement continu de la curcumine comme agent anti-amyloïde et d'efforts pour comprendre ses mécanismes d'action.

4.8.2. Inhibition de la toxicité amyloïde

Les mécanismes par lesquels les agrégats du peptide amyloïde β agir pour la cause de la MA restent floues, mais elles semblent inclure l'induction de dommages oxydatifs [202,203]. bien que l'inflammation et la neurotoxicité [204,204], le dernier médiateur par l'activation JNK. [206,207], Ainsi, la curcumine pourrait agir non seulement en limitant les agrégats amyloïdes, mais aussi en supprimant leur pro-oxydant, pro-inflammatoires et le médiateur JNK, et des effets toxiques de l'amyloïde agrégé. De plus, les doses élevées de la curcumine peuvent également empêcher la toxicité amyloïde *in vitro* et de signalisation neurotrophique de récepteur neurotoxique. [208].

La pathogenèse de la maladie d'Alzheimer (MA) implique également l'accumulation d'agrégats de protéines, y compris la β amyloïde et la protéine tau intraneuronale, ce qui pourrait potentiellement éliminer l'effet de la curcumine. La dimérisation de la protéine Tau est initié par les dommages oxydatifs de certaines kinases tau, notamment la protéine kinase activée par mitogène qui sont activés par les dommages oxydatifs. [209,210], la pathologie de la protéine tau semble induire le pouvoir oxydatif et le dysfonctionnement mitochondriale. [211]. En conclusion, comme toutes les amyloïdes, les agrégats de la protéine tau contiennent un élément nécessaire qui joue un rôle central dans l'agrégation et qui pourrait être bloqué par les ligans normaux et synthétiques, potentiellement comprenant la curcumine.

En résumé, les activités connues de la curcumine ont au moins huit cibles anti-amyloïdes spécifiques à la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer (MA), ce qui suggère qu'il pourrait être utile pour prévenir ou traiter la neurotoxicité.

Partie expérimentale

I. Matériels et méthodes :

1. Première expérience :

Dans notre première partie expérimentale, un effectif de 35 souris (swiss) obtenus de l'institut pasteur âgées d'un mois avec un poids de $\approx 25\text{g}$ ont été élevés à l'animalerie de l'université de Mostaganem aux conditions de température 25 ± 5 , et de cycle nyctéméral 12h/12h, une ration alimentaire journalière ONAB de 18g/jour/chaque souris avec accès libre à l'eau (eau de robinet).

La prise du poids et la consommation de l'eau était hebdomadaire pour chaque souris.

1.1. Intoxication et traitement

Les souris ont été intoxiquées par l'aluminium sous forme de chlorure d'aluminium (AlCl_3) dissoute dans l'eau distillée administré par voie orale.

La plante médicinale choisie pour le traitement de la neurotoxicité d'aluminium est la curcumine qui a été dissoute avec le poivre dans de l'eau distillée et administrés avec des différentes doses pour chaque lot.

1.2. Répartition des lots de la première partie d'expérimentation :

Sous ce titre, nous étions intéressés par la neurotoxicité d'Al (AlCl_3 par voie orale); et l'effet protecteur de la curcumine sur ce problème.

➤ Tous les animaux dans les deux expériences ont été mis en groupe par cage.

Lot 1 : représente le lot témoin (n=7)

Lot 2 : souris intoxiquées par le chlorure d'aluminium (AlCl_3) à raison de (100 mg/kg) administrée par voie orale.(n=7)

Lot 3 : souris intoxiquées par le chlorure d'aluminium (AlCl_3) à raison de (100 mg/kg) administrée par voie orale et traitées par le curcumine à raison de (45 mg/kg ;p.o.) avec la dose correspondante du poivre administrés par voie orale (n=7)

Lot 4 : souris intoxiquées par le chlorure d'aluminium (AlCl_3) à raison de (100 mg/kg) administrée par voie orale et traitées par le curcumine à raison de (60 mg/kg ;p.o.) avec la dose correspondante du poivre administrés par voie orale (n=7)

Lot 5 : représente le lot des souris traité par le curcumin à raison de (45 mg/kg) avec la dose correspondante du poivre sans chlorure d'aluminium administrés par voie orale (n=7)

❖ L'étude a été effectuée pendant une période de (11 semaines).

2. Deuxième partie expérimentale :

Dans cette deuxième partie, un effectif de 20 souris (swiss) âgées d'un mois, d'un poids corporel de \approx 16g sont élevés dans les mêmes conditions.

La prise du poids et la consommation de l'eau était hebdomadaire pour chaque souris.

2.1. Maladie d'Alzheimer et traitement :

Les souris ont été intoxiquées par l'aluminium sous forme de chlorure d'aluminium ($AlCl_3$) dissoute dans l'eau distillée administré par voie orale avec une solution de D-Galactose administré par voie intra-péritonéale (IP), afin de provoquer la maladie d'Alzheimer. [212]

La plante médicinale choisie pour le traitement de la maladie d'Alzheimer est la curcumine qui a été dissoute avec le poivre dans de l'eau distillée et administrés avec des différentes doses pour chaque lot.

2.2. Répartition des lots expérimentaux :

Lot 1 : représente le lot témoin (n=5)

Lot 2 : représente le model Alzheimer provoqué par une administration orale de chlorure d'aluminium ($AlCl_3$) préparé à raison de (100 mg/kg.) avec 0,1 ml de D-Galactose administré par voie intra-péritonéal (IP) à une dose de 200mg/kg/jour + sans curcumin (n=5)

Lot 3 : model Alzheimer traité reçu le chlorure d'aluminium oral $AlCl_3$ à raison de 100mg/kg pendant 22 h/24h + avec 0,1ml de D-galactose injecté par IP, et 0.2 ml de curcumin injecté par voie IP à une dose de 200mg/kg/jour (n=5).

Lot 4 : l'administration de 0.2 ml de curcumin était injecté par IP à raison de 200mg/kg/jour) (n=5).

La dose de curcumine, le Chlorure d'aluminium et le D-Galactose ont été choisis en basant sur les doses supportés rapporté en littérature. L'étude a été effectuée pendant une période de 30 jours (4 semaines)

3. Les paramètres étudiés

Les souris de deux parties expérimentales subissent les mêmes tests

Dans ces deux parties d'expérimentation on était intéressé par l'étude de:

- 1- Comportement
- 2- Mémoire
- 3- Quelques paramètres biologiques
- 4- Les paramètres histologiques

3.1. Évaluation comportementale :

L'évaluation comportementale fonctionnelle est exigée en tant qu'élément d'examiné le statut nerveux (déterminations du comportement). Ces directives s'appliquent aux animaux dans les *essais* spéciaux, y compris ceux de l'activité locomotrice, la curiosité (essai de trous), l'anxiété/la curiosité (labyrinthe en crois surélevée), test d'anxiété (compartiment noir/blanc) et le test de Persolt.

Une évaluation comportementale fonctionnelle, est employée pour mieux comprendre le modèle et le but, ou la fonction d'un comportement.

3.1.1. Activité locomotrice :

Une plaque numérotée a été employée pour mesurer l'activité horizontale de l'animal. Toutes les expériences ont été exécutées dans une cage de 32X32 cm² divisée 16 cases identique numérotée de 1 à 16, les animaux sont inclus dans la cage, dont le nombre de cases visité est calculé en quatre phases, 5min de chacune. L'expérience doit être effectuée en silence.

Le déclenchement du mouvement a été incrémenté chaque fois qu'une coupure dans l'activité ambulatoire s'est produite pour la 1^{ère} seconde. Le temps de mouvement a été incrémenté quand une souris était en activité pour les 5min. Le mouvement a été obtenu en comptant des cases visitées pour chaque souris pendant une période de 20 minutes d'essai.



Figure 1 : Test de l'activité locomotrice

3.1.2. Curiosité

Le test de la planche à trous a été conçu pour étudier le comportement de la souris confrontée à un nouvel environnement.

La curiosité, qui a été décrite comme « faim de savoir », joue un rôle critique dans l'acquisition d'information, mais ses mécanismes fondamentaux ne sont pas bien compris.

On a exploré les corrélations neurales de la curiosité par le test de trous surélevées pour avoir une idée sur la curiosité de l'animal par rapport à sa peur. Les deux effets sont conformés à l'hypothèse que la curiosité reflète une faim pour le savoir.

Dans l'essai de Trou décrit par Boissier et Simon, a pour but d'évaluer l'effet d'une intoxication et/ou un traitement sur le comportement d'exploration manifesté par l'animal.

Ce test permet d'évaluer les effets en mesurant le nombre de l'immersion principale des souris sur une plaque en bois, après administration de drogue (82 jours pour la première expérience et 30 jours pour la seconde). La plaque en bois, est de 50 centimètres au-dessus de la terre, contenue 16 trous d'inspection, d'un diamètre de 2 centimètres, espacé de 5 centimètres entre eux. Le nombre de l'immersion principale des souris a été compté pendant 3 répétition, 3mn chacune. Les résultats ont été exprimés en score de nombre de plongé de tête, après l'administration de drogue.



Figure 2 : Test de curiosité (test de trous)

3.1.3. Anxiété/curiosité

L'essai standard de labyrinthe en croix surélevé est généralement employé pour évaluer l'anxiété comme facteur de mesurer le comportement chez les animaux de laboratoire (souris).

Le labyrinthe est habituellement un labyrinthe élevé formé en croix, avec deux bras ouverts et deux bras protégés, le tout est surélevé au dessus du sol.

Le Labyrinthe en croix surélevé est couramment utilisé pour l'étude des comportements liés à l'anxiété chez les rongeurs (rats/souris) ainsi que leur désir d'explorer les nouveaux environnements.

La sécurité est fournie par les bras protégés tandis que les bras ouverts offrent la valeur exploratoire. La tendance normale des rongeurs c'est la préférence des espaces obscure fermé que les endroits éclairé et ouvertes. Dans ce contexte, le comportement anxiété-curiosité est mesuré par le degré auquel le rongeur évite les bras ouverts du labyrinthe.

Le test du labyrinthe en croix surélevée est particulièrement utile en évaluant les effets des drogues neurotoxiques. Ce paradigme est également d'intérêt pour la perspective d'identifier l'anxiété comme des phénotypes chez les souris intoxiqué ou atteint de la maladie d'Alzheimer (MA).



Figure 3 : Test d'anxiété/curiosité

3.1.4. Anxiété :

A cause de la sensibilité à la lumière, le seuil a été mesuré dans des conditions scotopiques, les souris étaient adaptées à l'obscurité durant la nuit et des expériences ont été entreprises dans une chambre foncée obscure liée à une autre chambre blanche éclairé.

Ce test permet une évaluation simple et rapide de l'anxiété comportementale et des modifications induites par des agents toxiques et/ou traitement, il consiste de déterminer le temps de séjour dans les deux compartiments

Pour déterminer le niveau de seuil de différentes souris, chaque souris a été examinée pendant des phases consécutivement 5min pour chacune.

Le test est composé de deux compartiments (50 x 40 x 20 centimètres). Un espace (7 x 10 centimètres) a relié les deux. Pendant l'observation, l'expérimentateur s'est assis toujours au même endroit.

Des souris ont été placées dans l'un des compartiments pour commencer la session d'essai. Le temps de séjour dans les compartiments a été enregistré, minute par minute.



Figure 4 : Test d'anxiété

3.1.5. Test de Persolt

Le test de persolt ou de la nage forcée est un test de désespoir, consiste a maintenir les souris dans un bain d'eau tiède 21°C de hauteur de 16cm ou plus afin que la souris ne puisse pas toucher le fond, où la souris nage pour maintenir sa tête hors de l'eau puis s'immobilise par désespoir.

Des souris ont été observées pendant 5 minutes et le temps où elles ont passé sans mouvement, appelé « temps d'immobilité », a été enregistré. On lui a montré que la période de l'immobilité est réduite par les produits neurotoxiques. Ainsi les différences entre les souris témoins, intoxiquées et les souris atteintes de la maladie d'Alzheimer peuvent permettre des conclusions au sujet de leur comportement dépressif.



Figure 5 : Test de Persolt

3.2. Tests de mémoire :

3.2.1. Le labyrinthe à 8 bras

L'évaluation de la mémoire de l'animale employant différents types de labyrinthes a été employée en neurologies, depuis les deux dernier siècles.

Les chercheurs nous ont proposé récemment plusieurs modèles, essayant principalement d'évaluer l'exactitude du choix entre les issus présentées (8 bras) en même jour, pour puisse évaluer la mémoire acquise durant les jours successifs de l'apprentissage.

"Le labyrinthe radial à huit bras", proposé par D.S. Olton et R.J. Samuels [213] est un de plus intensivement utilisé dans les laboratoires comportementaux, principalement en raison de la flexibilité de sa structure, permettant l'essai de la mémoire spatiale et non-spatiale de sélection liées avec les éléments de motivation.

Les bras sont facilement détachables en les coulissant vers le haut.

Pour devenir accoutumée à l'arène d'essai, les souris ont été placées à la plateforme centrale pour tous les essais

A. Mémoire spatiale de travail :

Cette épreuve a été mise au point en 1997 par David Olton. Dans cette version, la nourriture est déposée aux extrémités d'un bras des huit. La souris est ensuite placée sur la plate forme centrale, avec un accès libre vers tous les couloirs. La souris doit chercher la nourriture au fond de chaque couloir, une erreur est enregistrée si la souris visite deux fois le même couloir. Le nombre de bras répété et non répété pour chaque souris est comptabilisé pendant une période 5 jours 3 minutes par séance.



Figure 6 : Test de mémoire spatiale de travail

B. Mémoire spatiale de préférence conditionnée :

Au cours de cette expérimentation, seulement deux bras du labyrinthe sont utilisés. Un bras éclairé avec la nourriture à son extrémité, l'autre bras est non éclairé. Le sujet est ainsi déposé sur la plate forme centrale avec les deux bras fermés, puis les deux bras sont ouverts successivement pour qu'il puisse s'adapter à son nouvel environnement. La souris est ensuite, remis dans le centre du labyrinthe et les deux bras sont ouverts simultanément, et c'est à ce moment la que le test commence. Ainsi le temps de séjour dans le bras éclairé est mesuré pendant une période de 3 minutes.



Figure 7 : Test de mémoire spatiale de préférence conditionnée

C. Distinction de position :

Dans ce test 6 bras du labyrinthe sont utilisés celle-ci se trouve placée des indices externes à labyrinthe ordinaire (affiches). La souris est déposée sur la plate forme centrale et les 6 bras sont ouverts l'un après l'autre ; 3 avec nourriture et les autres sans nourriture. Après cette adaptation de l'animal, le test sera réalisé par l'ouverture des bras en paire de bras appâté et non appâté (3 paires en total).

Le score effectué étant enregistré à chaque fois en raccordant le nombre de bras appâtés choisis par chaque souris.



Figure 8 : Test de distinction de position

3.2.2. Piscine de Morris :

Ce type de labyrinthe est largement répandu pour évaluer les capacités à mémoriser et à gérer les informations spatiales chez l'animal dans une situation aversive [214]. La tâche consiste pour l'animal à localiser, à l'aide des indices distaux hétérogène, une plate-forme "refuge" (sur laquelle la souris va chercher à se réfugier pour fuir du milieu liquide), dans un bassin rempli d'eau opacifiée par l'addition d'un colorant (colorant blanc). Pour bien mener cette tâche la souris dispose uniquement d'indices extérieurs au dispositif.

Les souris doivent compter sur des sélections d'extérieur/labyrinthe. Ils s'adaptent avec la tâche, ils peuvent trouver la plateforme plus rapidement, après plusieurs répétitions. Développé par Richard G. Morris en 1984 [214], ce paradigme a devenu des "référence en or" de la neurologie comportementale.

Le but de ce test est de décrire brièvement l'enregistrement de l'animal et examiner sa mémoire.

Un défi dans l'étude de la mémoire est qu'il n'est pas exacte donc rester une construction théorique. En raison de cette limitation on peut seulement impliquer que l'étude s'est produite par un changement durable du comportement en réponse à un stimulus environnemental.

Cette tâche emploie une piscine de l'eau tiède dans laquelle une plateforme est submergée sous la surface. Une fois placée dans le labyrinthe la tâche de l'animal est de trouver la plateforme cachée. L'expérimentateur peut dresser une carte l'"étude" de l'animal avant qu'il prenne à la trouvaille la plateforme au-dessus d'un certain nombre de répétition.

En observant un changement du comportement de l'animal quand il est à plusieurs reprises placé dans l'eau, l'expérimentateur peut conclure que l'étude s'est produite.

Il y a deux formes de base de la tâche d'évasion de l'eau de Morris :

1) dans la version positionnée la plateforme est évidente à l'animal.

2) dans la version non-positionnée la plateforme n'est pas évidente. L'animal doit apprendre la position spatiale de la plateforme dans l'environnement environnant afin de se sauver.

Cette expérience répète le temps 5 fois de l'ordre d'une session par jour.



Figure 9: Test de la piscine de Morris (MST, MSR)

3.3. Sacrifice et analyse biologique

Les souris des deux études ont été sacrifiées avec un surdosage de chloral.

Les échantillons de sang provenant de toutes les souris de la 1ère expérience se sont rassemblés directement dans des tubes en plastique contenant Edta-k3 comme anticoagulant pour l'analyse hématologique ; un autre échantillon s'est rassemblé dans des tubes d'héparine pour l'analyse biochimique.

Pour la 2ème expérience le sang est réservé à l'analyse biochimique (taux de cholestérol).

Des tissus hépatiques ; rénales et nerveux ont été fixés dans le formol (10%) pour l'examen histologique. Des tissus fixes de toutes les souris ont été transférés au laboratoire en une température basse. Tous les blocs de tissus ont été montés dedans pour l'observation histologique.

A. Analyse hématologique

L'analyse de cellules de sang remonte 330 ans à Leeuwenhoek, quand il a fourni la première description des globules rouges à l'aide de son microscope simple se composant d'un petit objectif biconvexe ; il pouvait même mesurer leurs diamètres.

Le développement des microscopes composés a permis de compter les globules blancs, les globules rouges, et même les plaquettes.

B. Analyse biochimique

Le calcium est un deuxième messager intracellulaire qui a plusieurs rôles de normalisation dans beaucoup d'événements et processus fonctionnels comme la conduction et la transmission de l'impulsion nerveuse, de la contraction de muscle, de la motilité de cellules, de la croissance et de la différenciation, de l'expression de gène, de l'apoptose, et de la nécrose. En raison de l'évolution cellulaire, le calcium-liant des protéines sont formés pour régler le niveau des signaux cytosoliques de calcium et le calcium de réserve.

La famille de la protéine S100 est le plus grand sous-groupe de la protéine calcium-liante. Ils étaient décrits la première fois par Moore en 1965, et le nom "S100" a été donné en raison de leur solubilité dans une solution saturée à 100% avec du sulfate d'ammonium. Les protéines S100 appartiennent au famille de S100/calmodulin/parvalbumin/troponin C.[215]. Bien qu'elles soient habituellement

pensées pour être des protéines de sonde de calcium qui modulent des activités biologiques par l'intermédiaire de calcium,. On pense cette attache pour suggérer la possibilité que leur activité biologique pourrait être réglée par Zn^{+2} et calcium. Leur propriété importante est qu'ils peuvent seulement être trouvés dans protéines vertébrés et, S100 forment des complexes de protéine de homo et de hétéro dimère.

le cholestérol jouer un rôle important dans le développement de la maladie d'Alzheimer (MA) après sa déposition dans les cellule nerveuse

Les échantillons ont été obtenus, centrifugés à 500 tr/s et le sérum est employé pour l'analyse de calcium et de protéine.

Le calcium, la protéine et le cholestérol ont été déterminés par des techniques classiques, et la lecture aura lieu par le biais de spectrophotomètre.

1. Calcium :

L'analyse du calcium du sang est commandé pour examiner, pour diagnostiquer, et surveiller une gamme des conditions concernant les os, le cœur, les neurones, les reins, et les dents. Les niveaux de calcium de sang n'indiquent pas directement la valeur du calcium dans les tissus nerveux ou autre, mais plutôt, la valeur de calcium disponible circulant dans le sang.

Un niveau total de calcium est souvent mesuré en tant qu'élément d'un criblage courant de santé. Il est inclus dans le métabolisme énergétique complet (MEC) et le métabolisme énergétique de base (MEB). Quand un résultat total anormal de calcium est obtenu, il est pris comme indicateur d'un problème fondamental.

Le calcium peut être employé comme test de diagnostic si une personne a les symptômes qui suggèrent :

- Lithiase urinaire
- Les maladies des os
- Les désordres neurologiques

Les tubes centrifugés ont été utilisés pour l'évaluation du calcium libre, à l'aide de trois tubes ; un pour le blanc, l'autre pour la solution étalon du calcium et le reste pour des échantillons.[216]

1. Ajouter 100ml de solution de calcium à 10ml du sérum de sang d'échantillon. Mélanger et laisser le réagir (≥ 20 min). Le calcium est facteur de coagulation. L'oxalate l'enlève le calcium insoluble, empêchant la coagulation. Quand des ions additionnels de calcium sont ajoutés, la coagulation se produit, la lecture de la DO avec la spectroscopie UV-Visible sera prête.[217]

2. Protéine :

Le sang se compose des cellules, de plaquettes et du plasma. Le plasma est la partie liquide de sang, il contient plusieurs substances solubles ou non. Une classe de ces substances est les protéines.

La centrifugation du sang, permet la séparation des cellules du plasma.

Pour mesurer la valeur des protéines totales, la spectrométrie UV-Visible est utilisée. Pour réaliser l'analyse, un volume de sérum est ajouté à la protéine réactive (100 μ l de solution de protéine) à 10 μ l du sérum du sang. Et la densité optique était lue avec les solutions étalons de la protéine totale.[217]

3. Cholestérol :

Le cholestérol est analysé selon des normes biochimiques utilisant un kit de réactifs pour la quantification du cholestérol

Le dosage du cholestérol consiste à une récupération du plasma après centrifugation du sang prélevé en tube sec, pour passer par la suite aux étapes de la lecture spectrophotométrique du blanc (zéro), étalon, et les échantillons. .[217]

C. Analyse histologique

1. Fixation :

Fixation chimique avec du formaldéhyde ou d'autres produits chimiques

Des fixateurs chimiques sont employés pour préserver le tissu de la dégradation, et pour maintenir la structure de la cellule et des composants sous-cellulaires tels que des organelles de cellules (par exemple, noyau, réticulum endoplasmique, mitochondries). Le fixateur le plus commun pour la photo-microscopie est le formol neutre de 10% (formaldéhyde de 4% dans le phosphate salin).

Ce processus, alors que la préservation de l'intégrité structurale des cellules et du tissu, la fonctionnalité biologique des protéines, en particulier des enzymes, mais peuvent également les dénaturer dans une certaine mesure. Ceci peut être nuisible à certaines techniques histologiques. Des fixateurs de Bouin est souvent employés pour la microscopie fluorescente.

2. Déshydratation et inclusion :

Le but du traitement de tissu est enlever l'eau des tissus et de le remplacer avec un milieu qui solidifie pour permettre aux sections minces d'être coupé. Le tissu biologique doit être soutenu dans une matrice dure pour permettre aux sections suffisamment minces d'être coupé, le en général 2-5 μm . Pour la photo-microscopie, le solide de paraffine est le plus fréquemment employé, puisqu'il est non-miscible avec de l'eau, le constituant principal du tissu biologique, l'eau doit d'abord être enlevé en cours de déshydratation. Des échantillons sont transférés par des bains d'éthanol de plus progressivement concentré pour enlever l'eau (60.70.80.90 et alcool pur). Ceci est suivi d'un agent de dégagement hydrophobe (tel que le xylène) pour éliminer l'alcool, et du solide de paraffine finalement fondu, l'agent d'infiltration, qui remplace le xylène.

3. L'inclusion :

Après que les tissus aient été déshydratés, dégagés, et infiltrés avec la solution d'inclusion, ils sont prêts pour l'inclusion extérieure. Pendant ce processus les échantillons de tissu sont placés dans des moules avec le liquide incluant le matériel (tel que l'agar, la gélatine, ou la cire dans notre étude) qui est alors durci. Ceci est réalisé par le refroidissement dans le cas du solide de paraffine et le chauffage (traiter) dans le cas des résines époxydes. Les blocs durcis contenant les échantillons de tissu sont alors prêts à être sectionnés.

Puisque les tissus Formaline-fixés (FFPE) et incorporés dans la paraffine peuvent être stockés indéfiniment à la température ambiante, les tissus de FFPE sont une ressource importante pour des études historiques dans la médecine.

L'inclusion peut également être accompli en utilisant la congélation, le tissu non-fixé dans un milieu à base d'eau, qui est alors gelé aux blocs durcis par forme.

4. Découpage :

Pour la photomicroscopie, un couteau en acier monté dans un microtome est utilisé pour couper des sections de 2 à 5 micromètre d'épaisseur de tissu, puis étaler les films sur la surface d'un bain-marie (chauffé à 40°C), ensuite on récupère les sections coupées qui sont montées sur une lame en verre de microscope, puis chauffer à l'aide d'une plaque chauffante à température 40°C, enfin les mettre dans une étuve (55-60°C) facilitant le déparaffinage.

Les sections montées traitent la tache appropriée.

5. Colorations :

L'hématoxylin et éosine (coloration H&E) est la tache microscopique légère la plus généralement utilisée en histologie et histopathologie. Hématoxylin, un colorant basique, colore en violet de noyaux dû à une affinité des acides nucléiques du noyau de cellules ; éosine, un colorant acide, teinte en rose de cytoplasme. L'acétate d'uranyle et le citrate de plomb sont généralement employés pour donner le contraste au tissu dans le microscope électronique, elle comprend plusieurs étapes :

- imprégnations des lames dans les 3 bacs de xylène (chaque bac pendant 5 min)
- Ethanol absolu (3bacs pendant 5 min)
- lavage avec l'eau distillée. Faire introduire les lames dans un bac contenant l'hématoxyline pendant 8 min
- lavage avec l'eau distillée
- les faire passer dans un bac contenant de l'alcool acide pendant 3 min(ou l'alcool absolu+quelque gouttes de HCl), puis laver les lames encore une autre fois dans l'eau distillée.
- Immerger les lames dans une solution ammoniacale pendant 15 sec (eau distillée+quelque gouttes d'ammoniac), puis un lavage
- Faire pénétrer les lames dans un bac contenant de l'éosine suivi d'un lavage
- Les mettre ensuite dans deux bacs d'éthanol (2×5min)
- la dernière étapes c'est de mettre les lames colorées dans deux bacs de xylène(2×5)

De nombreuses colorations spéciales (dites signalétiques) permettent de visualiser différentes structures ou composants des tissus (par exemple, les fibres de réticuline par des colorations argentiques ou les fibres élastiques par l'orcéine, le rouge congo...), dans notre deuxième partie expérimentale on a utilisé le rouge congo, cette coloration marque en rouge les dépôts d'amylose. Il présente une biréfringence rouge-verte en lumière polarisée. Ces dépôts sont souvent présents dans les carcinomes médullaires. Les tissus le plus souvent touchés par l'amyloïdose sont les tissus non régénères (cœur, SN). Dans la pathogenèse de la MA, un rôle probable du cholestérol est présenté dans le tissu et de cellules dans la fibrillogénèse de l'A β , cette substance amyloïde peut également lier le rouge Congo.[218]

6. Montage

Le tissu biologique a peu de contraste inhérent dans la lumière ou le microscope électronique. Le montage est utilisé pour donner le contraste au tissu aussi bien qu'accentuer les dispositifs particuliers d'intérêt. Là où les mécanismes de la chimie fondamentale de montage sont compris, y compris l'histochimie.

7. Observation microscopique

Le microscope optique (ou photonique), le plus courant, utilise la lumière visible.

Le tissu à étudier peut être observé après montage afin d'évaluer certaines de ses formes normales ou bien les anomalies cellulaires et tissulaires.

L'examen microscopique est parfois effectué après adjonction de colorants qui permettent d'évaluer l'état cellulaire mis en évidence des structures, l'H&E est le plus utilisé en histologie car colore les noyaux en couleur mauve et le cytoplasme en rose clair permettant ainsi d'estimer la structure cellulaire.

Résultat et discussion

II. Résultat et discussion

II.1. Résultats

II.1.1. La première expérience :

1. Evolution pondérale :

Durant les 11 semaines d'expérimentation, le poids corporel des souris est pris régulièrement. Les résultats obtenus indiquent une prise de poids chez les sujets d'expérimentation figure 10.

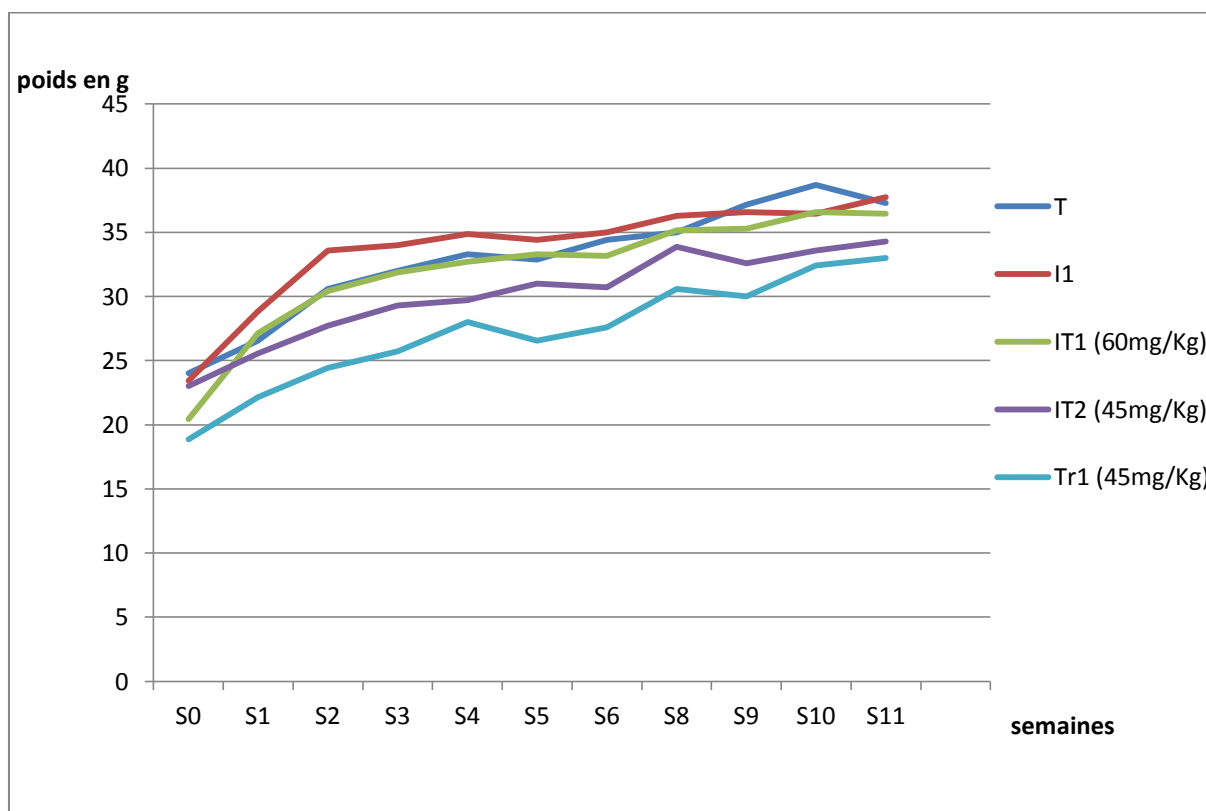


Figure 10 : l'évolution pondérale chez les souris intoxiquées (I1) par l'AlCl₃ (100mg/kg V.O), intoxiquées (100mg/kg V.O) et traitées par le curcumin (45mg/kg et 60mg/kg V.O) (IT1, IT2), traitées (Tr1) par le curcumin (45mg/kg V.O) et témoins durant 11 semaines

2. Solution consommée :

La solution consommée chez les souris intoxiquée par une dose de 100mg/kg est plus important que celle consommée par les souris témoins pendant les 11 semaines figure11.

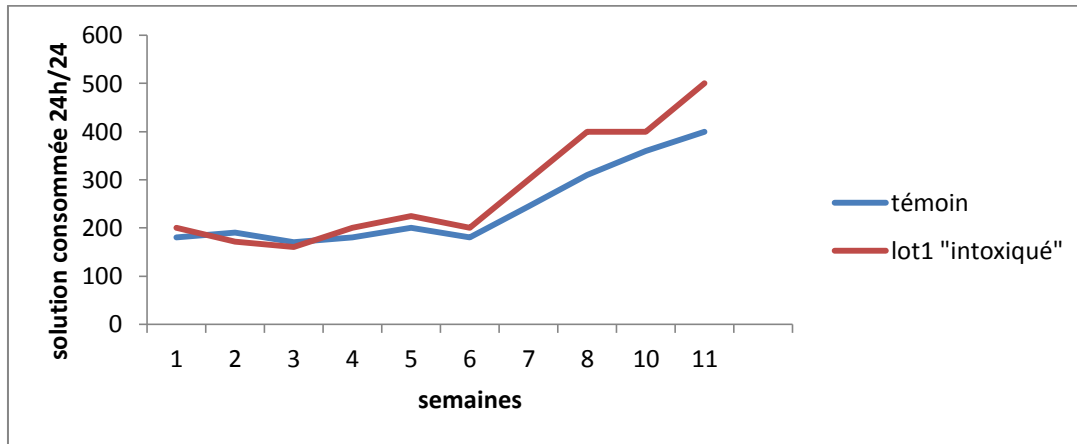


Figure 11 : le volume de la Solution consommée chez les souris intoxiquées (I1) par l'AlCl₃ (100mg/kg V.O), comparées à celle consommée par les témoins durant 11 semaines

Le volume de la solution consommée chez les souris témoins est plus important que chez les souris traitées .figure 12

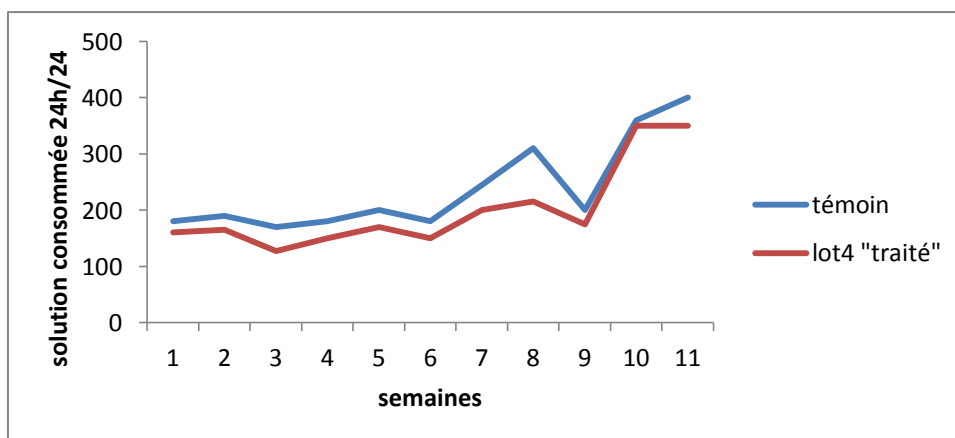


Figure 12: le volume de la Solution consommée chez les souris traitées (Tr1) par le curcumin (45mg/kg) comparées aux témoins durant 11 semaines

Le volume de la solution de curcumin consommée chez les souris intoxiquées traitées avec une dose de 60mg/kg est plus important que celle consommée par les souris intoxiquées traitées avec la dose de 45mg/kg. Figure 13

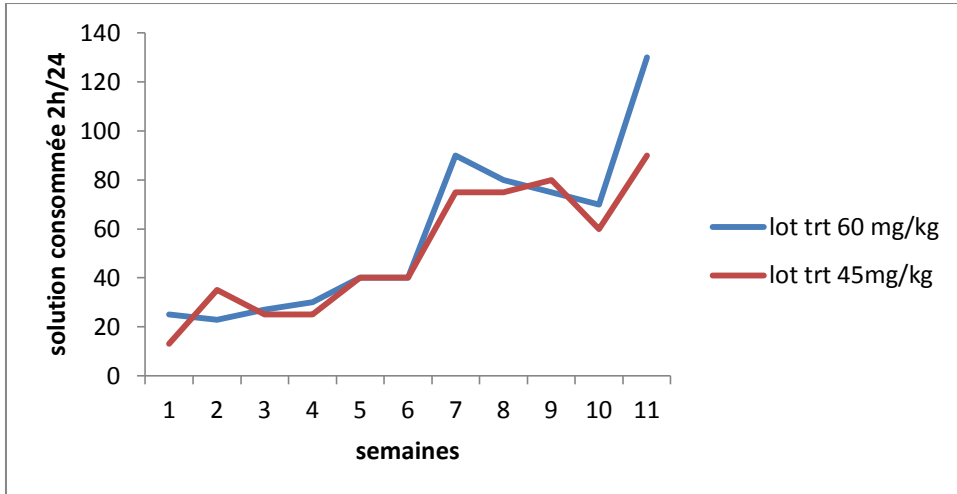


Figure 13 : le volume de la Solution de curcumin consommée chez les souris intoxiquées et traitées (IT1,IT2) durant 11 semaines

Le volume de la solution de chlorure d'aluminium $AlCl_3$ (100mg/kg) consommée chez les souris intoxiquée traitées est presque pareil chez les deux lots (IT1,IT2). Figure 14

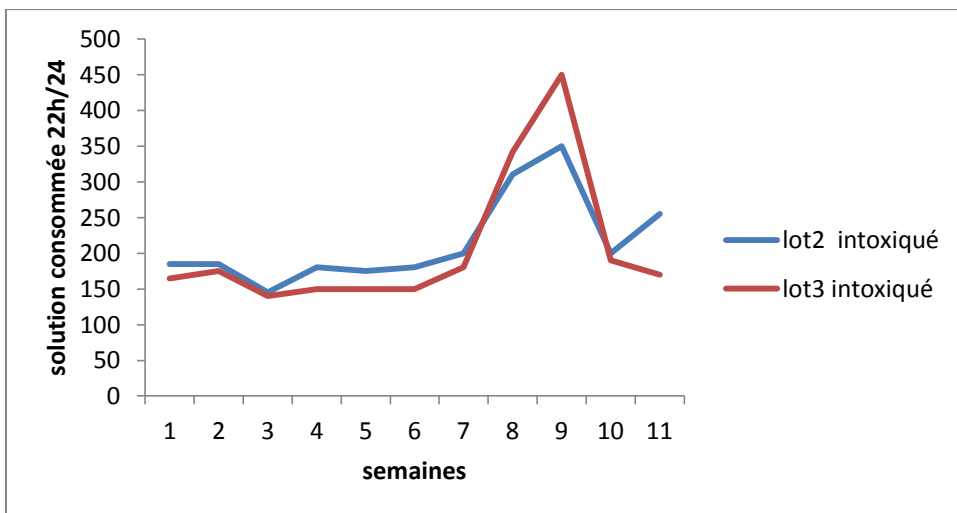


Figure 14 : le volume de la Solution de l' $AlCl_3$ consommée par les deux lots intoxiqués traités (45mg/kg et 60mg/kg V.O), durant 11 semaines

3. Les paramètres comportementaux :

3.1. Teste de l'activité locomotrice :

Les résultats obtenus après une intoxication chronique au chlorure d'aluminium suivi d'un traitement par le curcumin démontrent clairement qu'il ya une faible activité des souris intoxiquées durant les quatre phases d'expérimentation

Concernant les intoxiquées traitées on constate que les résultats prouvent que ces derniers sont plus actives par rapport aux intoxiquées, sachant qu'il y'a une légère différence entre l'intoxiquée traitée avec 60mg/kg et l'intoxiquée traitée avec 45mg/kg.

On note que les souris traitées par le curcumin ont dévoilé des résultats qui prennent la même trajectoire que celle des témoins. Figure 15

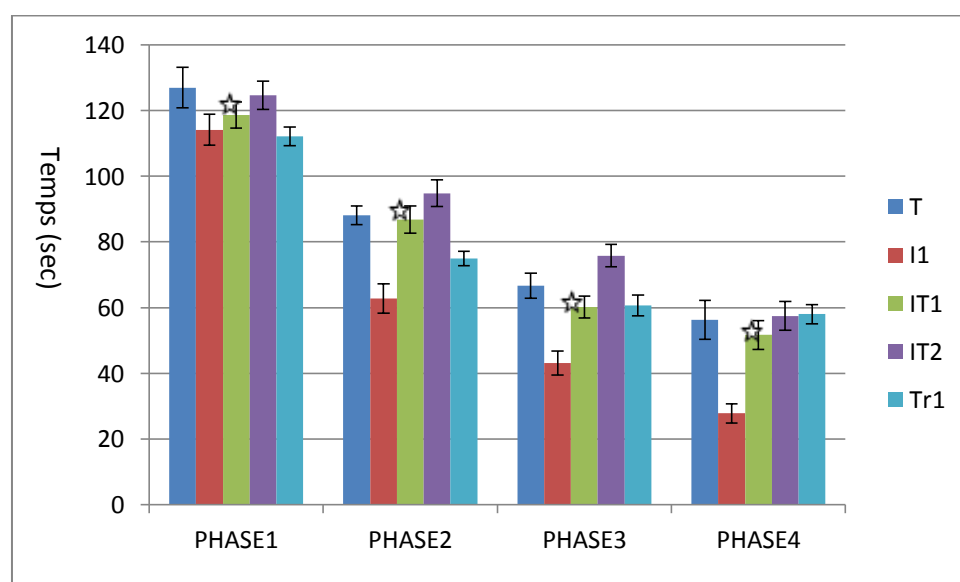


Figure 15 : résultat de test de l'activité locomotrice chez les souris intoxiquées (I1) par l'AlCl₃ (100mg/Kg V.O) intoxiquées et traitées (IT1,IT2) par le curcumin à une dose de (45mg/kg et 60mg/kg V.O), traitées (Tr1)par le curcumin (45mg/kg) comparées aux témoins (T) durant 11 semaines

3.2. Teste de curiosité :

Les résultats obtenus lors de test de curiosité prouvent qu'il ya un résultat significatif car les souris intoxiquées sont plus exploratrices que les souris témoins pendant les 2 premières phases, et l'inverse à la dernière.

Mais si on comparait les intoxiquées par rapport aux intoxiquées traité on constate qu'il y'a une grande différence qui indique que les intoxiquées traitées (IT2 :45mg/Kg) sont proche au résultat des témoins contrairement au intoxiqués traités (IT1 :60mg/Kg) qui sont les moins exploratrices.

Concernant les intoxiquées traitées avec des doses différents là aussi on relève qu'il y'a une différence entre ceux qui ont subit un traitement avec une dose de 60mg/kg qui se sont montrées moins exploratrices que les souris qui ont subit un traitement de 45mg/kg.

Par contre seulement les souris traitées par le curcumin ont démontré qu'elles pouvaient se comporter comme les témoins. Figure 16

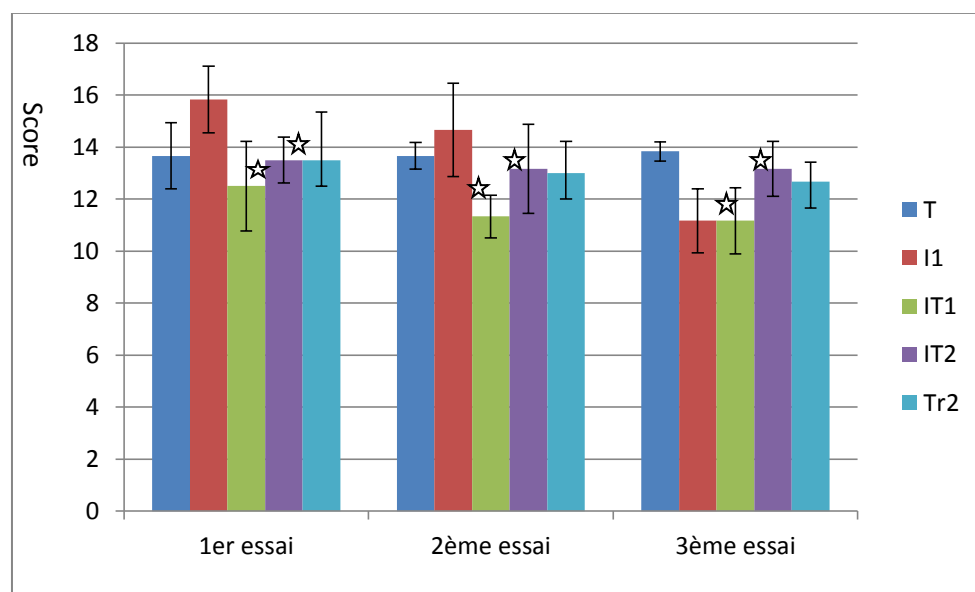


Figure 16 : résultat de test de curiosité chez les souris intoxiquées (I1) par l'AlCl₃ (100mg/kg V.O), intoxiquées et traitées (IT1,IT2) par le curcumin (45mg/kg et 60mg/kg V.O), traitées (Tr1) par le curcumin (45mg/kg V.O) comparées aux témoins durant 11 semaines

3.3. Toilettage :

Le toilettage chez les cinq groupes, prends une forme hiérarchique qui ne reflète aucune indication, la seul remarque c'est que les souris intoxiqués ne se toilette pas assez de fois que les quatre groupes.

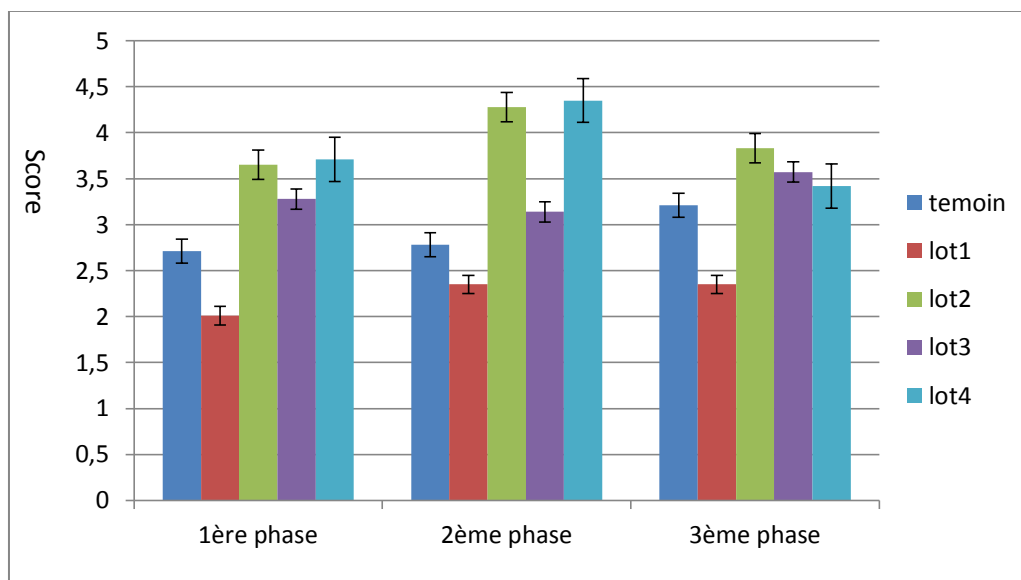


Figure 17 : résultats de test de toilettage chez les cinq groupes : I1 (100mg/Kg de $AlCl_3$ p.o), IT1,IT2 (100mg/kg de $AlCl_3$ p.o et 60-45mg/Kg de curcumin p.o)et Tr1 (45mg/Kg de curcumin) comparés au témoin T

3.4. Test d'anxiété:

Les résultats obtenus durant le test d'anxiété démontrent que les souris intoxiquées préfèrent rester beaucoup plus dans le compartiment éclairé que les souris témoins qui préfèrent rester dans le compartiment obscur pendant les quatre phases d'expérimentation.

Tandis que chez les intoxiquées traitées on remarque qu'ils passent beaucoup plus de temps dans l'obscur durant les deux premières phases comparativement aux intoxiquées, une autre remarque est notée entre l'intoxiquée traitée avec 60mg/kg(IT1) et celui de 45 mg/kg(IT2) ; que le groupe qui a reçu une dose supérieure a préféré de rester dans l'obscurité plus que le groupe qui a reçu une dose inférieure.

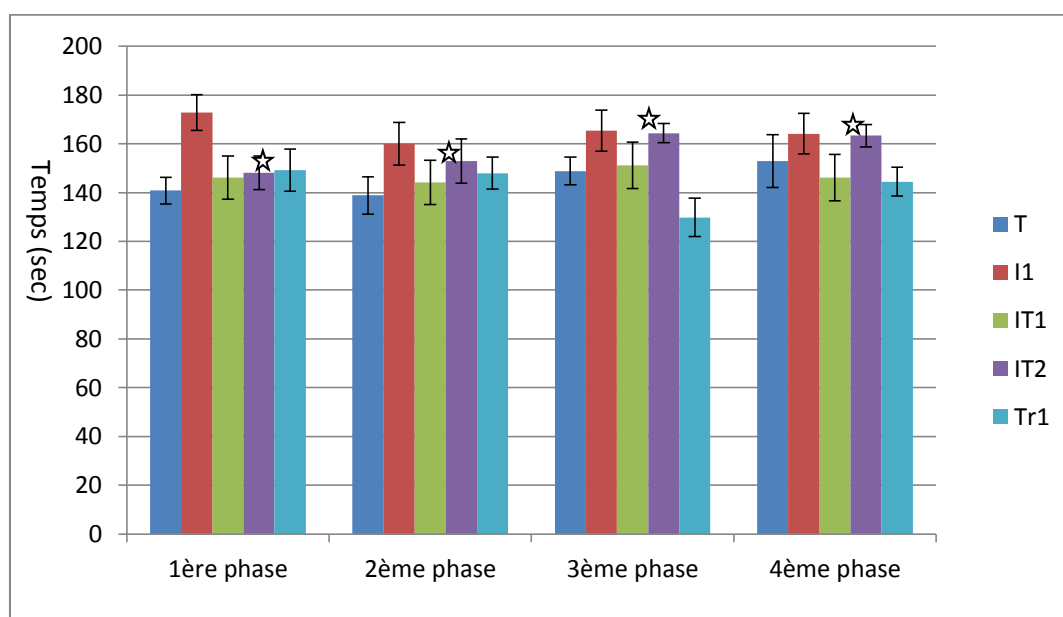


Figure18 : résultat de test d'anxiété chez les souris intoxiquées (I1) par l'AlCl₃ (100mg/kg V.O), intoxiquées et traitées (IT1,IT2)par le curcumin à une dose de(60mg/kg et 45mg/kg V.O), traitées (Tr1)par le curcumin (45mg/kg) comparées aux témoins durant 11 semaines

3.5. Test de croix :

Le test de croix a montré que les souris intoxiquées passent moins de temps dans le bras protégés contrairement aux témoins et aux autre groupes.

Ainsi pour les intoxiquées traitées qui préfèrent séjournées dans le couloir protégé ce qui prouve que les résultats obtenus sont clairement significatif.

Pour le lot traité que par le curcumin on remarque qu'il a tendance à passer tous son temps dans le bras protégé plus que le témoin et le reste des groupes. Figure 19

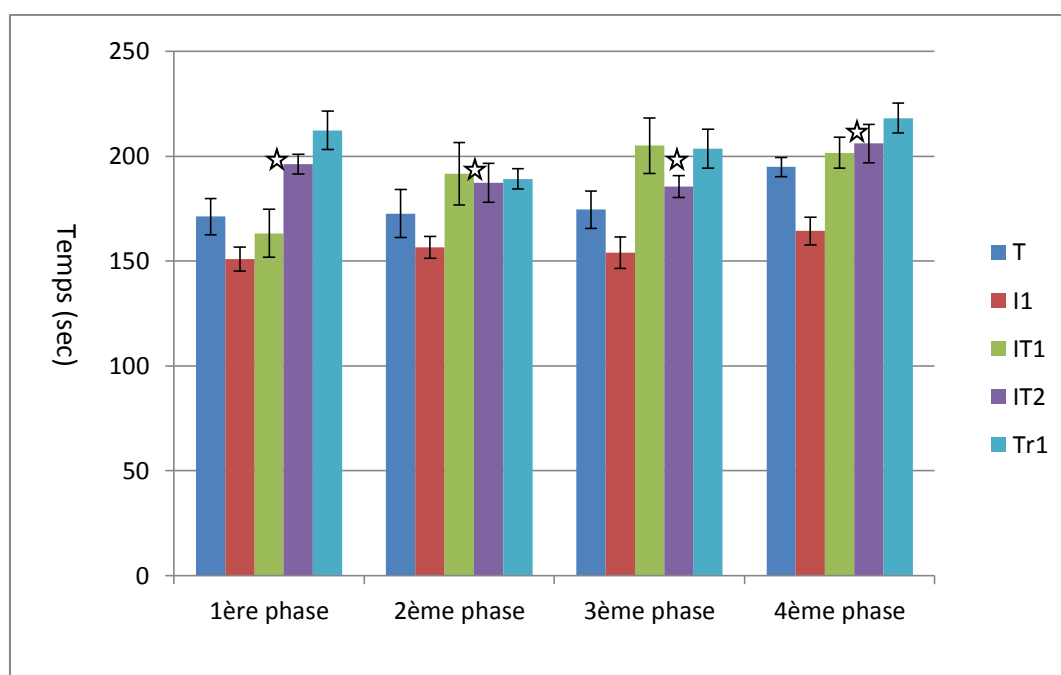


Figure 19 : résultat de test de labyrinthe à deux bras surélevé chez les souris intoxiquées (I1) par l' AlCl_3 (100mg/kg V.O), intoxiquées et traitées (IT1,IT2) par le curcumin (60mg/kg et 45mg/kg) par voie orale, traitées (Tr1) par le curcumin (45mg/kg) comparées aux témoins durant 11 semaines

3.6. Test de nage forcée :

Pendant le test de la nage forcée on a observé que le temps d'immobilité enregistré par les souris témoins et traitées seulement durant les trois phases est beaucoup plus important que les souris intoxiquées qui ont enregistré un temps très court.

A propos des intoxiquées traitées on remarque que les souris prennent plus de temps à nager par rapport aux intoxiquées on déduit que les résultats sont significatif. Figure 20

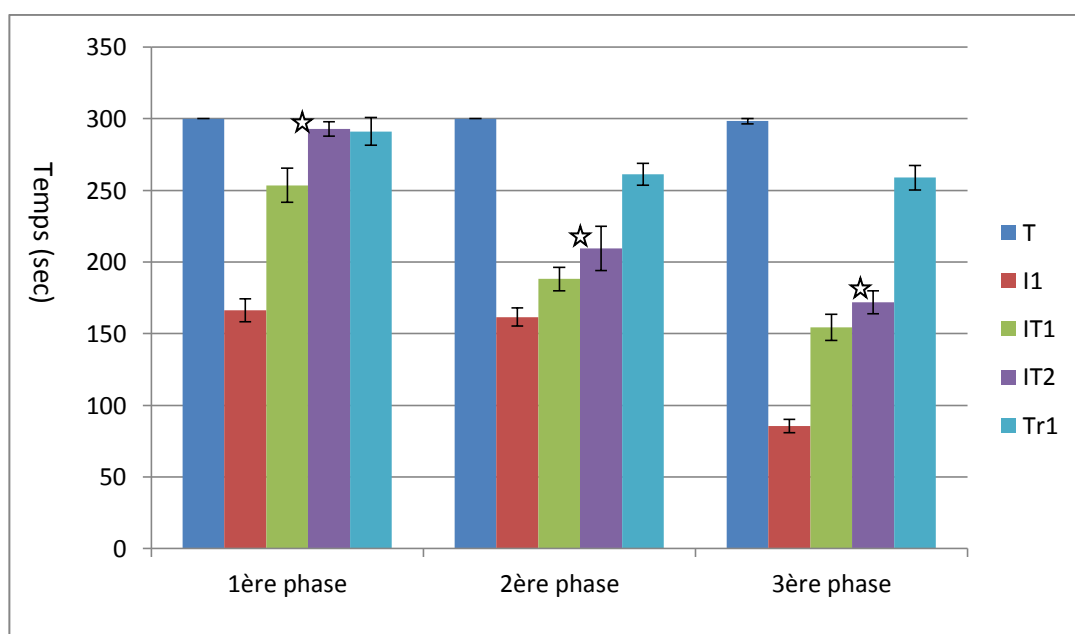


Figure 20 : résultat de test de la nage forcée chez les souris intoxiquées (I1) par l'AlCl₃ (100mg/kg V.O), intoxiquées et traitées (IT1,IT2) par le curcumin (45mg/kg et 60mg/kg V.O), traitées (Tr1) par le curcumin (45mg/kg p.o) comparées aux témoins durant 11 semaines

4. Test de mémoire :

4.1. Labyrinthe radiaire à 8 bras :

A)-Mémoire spatiale de travail :

Après une intoxication chronique au $AlCl_3$ on a remarqué que durant les cinq jours d'apprentissage le nombre de bras répété est beaucoup plus important chez les témoins, traités et les intoxiqués traités « avec une dose de 45mg/kg » que chez les intoxiqués.

Figure 21

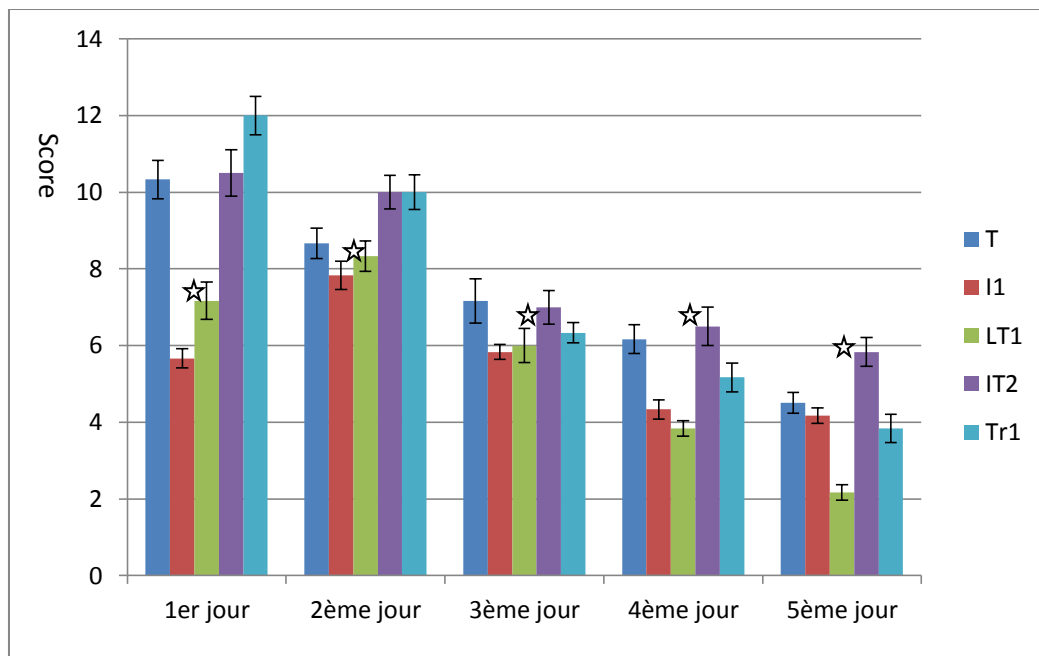


Figure 21 : résultat de test de mémoire spatiale de travail (nombre d'erreurs) chez les souris intoxiquées (I1) par l' $AlCl_3$ (100mg/kg V.O), intoxiquées et traitées (IT1,IT2) par le curcumin (60mg/kg et 54mg/kg V.O), traitées (Tr1) par le curcumin (45mg/kg V.O) comparées aux témoins durant 11 semaines

B)- Test de mémoire non spatiale de préférence conditionnée :

Lors de test de mémoire non spatiale de préférence conditionnée les résultats obtenus durant les trois essais d'expérimentation montrent que les souris intoxiquées prennent beaucoup plus de temps à arriver à l'aliment dans le bras éclairé contrairement aux souris témoins et intoxiquées traitées qui mettent un temps très court pour arriver au bras éclairé.

Figure 22

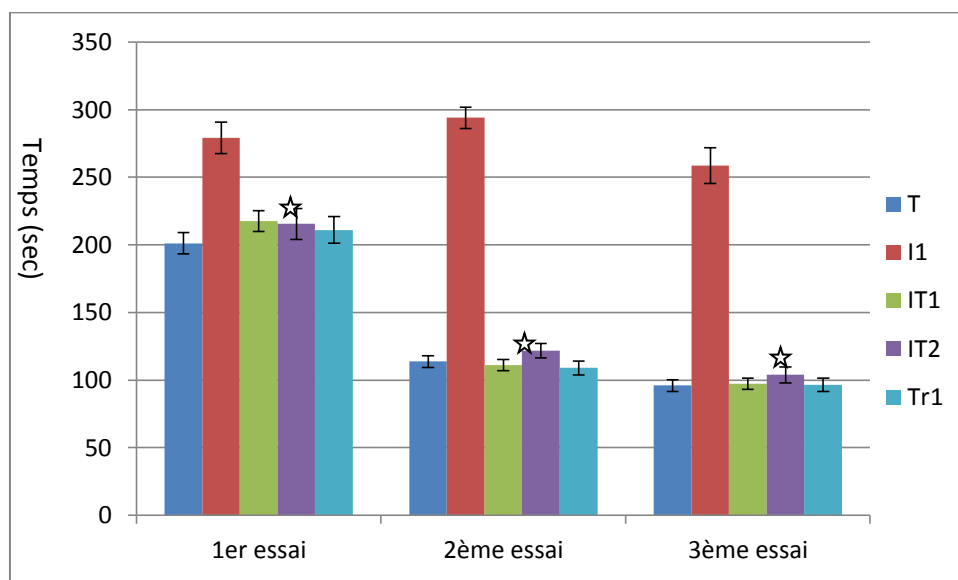


Figure22 : résultat de test de mémoire non spatiale de préférence conditionnée chez les souris intoxiquées (I1) par l'AlCl₃ (100mg/kg V.O), intoxiquées et traitées (IT1,IT2) par le curcumin (60mg/kg et 45mg/kg V.O), traitées (Tr1)par le curcumin (45mg/kg V.O) comparées aux témoins durant 11 semaines

C)-Distinction de position :

Dans ce test on observe surtout dans le dernier essai que les souris intoxiquées enregistrent une longue durée dans les bras non appâtés contrairement aux souris témoins, intoxiquées traitées et traitées qui prennent une longue durée dans les bras appâtés. Figure 23

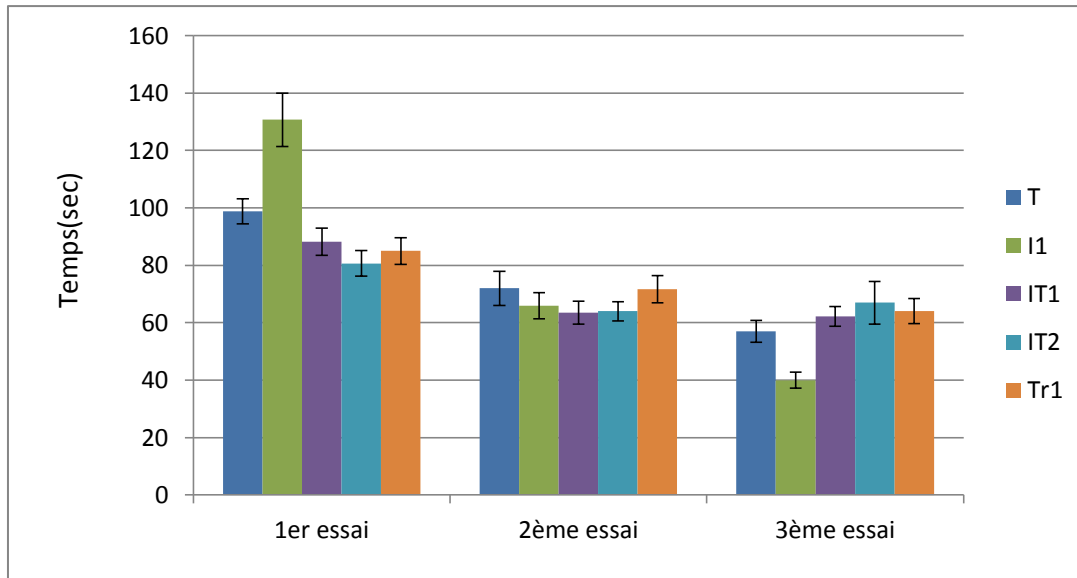


Figure 23 : résultat de test de distinction de position chez les souris intoxiquées (I1) par l'AlCl₃ (100mg/kg V.O), intoxiquées et traitées (IT1,IT2) par le curcumin (60mg/kg et 45mg/kg V.O), traitées (Tr1) par le curcumin (45mg/kg V.O) comparées aux témoins durant 11 semaines

1.4.2. La piscine de Morris :

A)-Mémoire spatiale référentielle :

Les résultats obtenus pendant le test de mémoire spatiale de référence montre que les souris intoxiquées prennent beaucoup plus de temps à détecter la plate forme comparées aux autres groupes qui mettent moins de temps

À propos les intoxiquées traitées eux aussi leur durée de trajet vers la plate forme visible est moins que les intoxiquées. Figure24

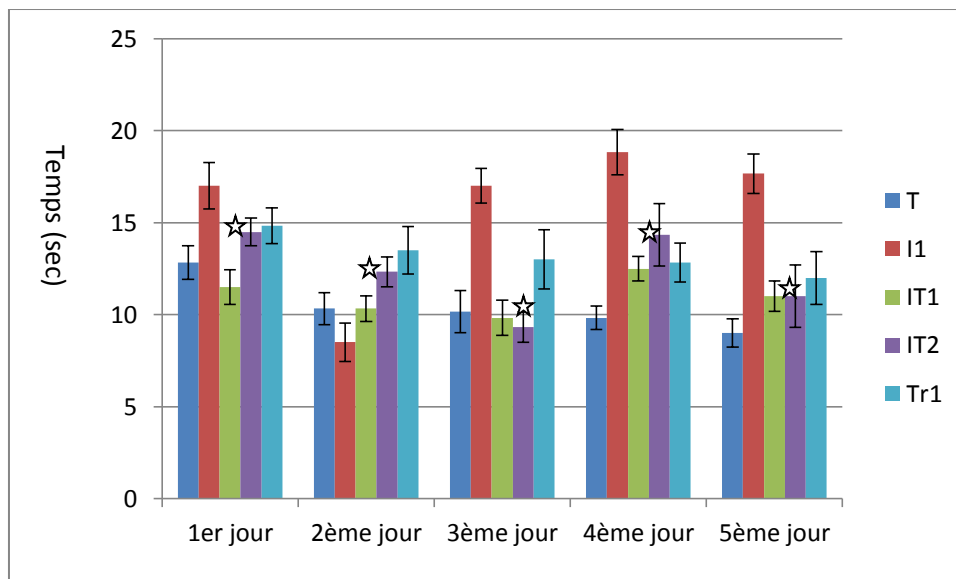


Figure 24 : résultat de test de piscine de Morris « mémoire spatiale de référence » chez les souris intoxiquées (I1) par l'AlCl₃ (100mg/kg V.O), intoxiquées et traitées (IT1,IT2) par le curcumin (45mg/kg et 60mg/kg V.O), traitées (Tr1)par le curcumin (45mg/kg V.O) comparées aux témoins durant 11 semaines

B)-Mémoire spatiale de travail :

Concernant l'épreuve de mémoire spatiale de travail on constate que la durée mise pour atteindre la plateforme invisible est très importante chez les intoxiquées tandis que chez les autres groupes la durée est très courte.

Et si on compare les intoxiquées avec les intoxiquées traitées on voit que ces derniers ont pris moins de temps pour arriver à la plateforme. Figure25

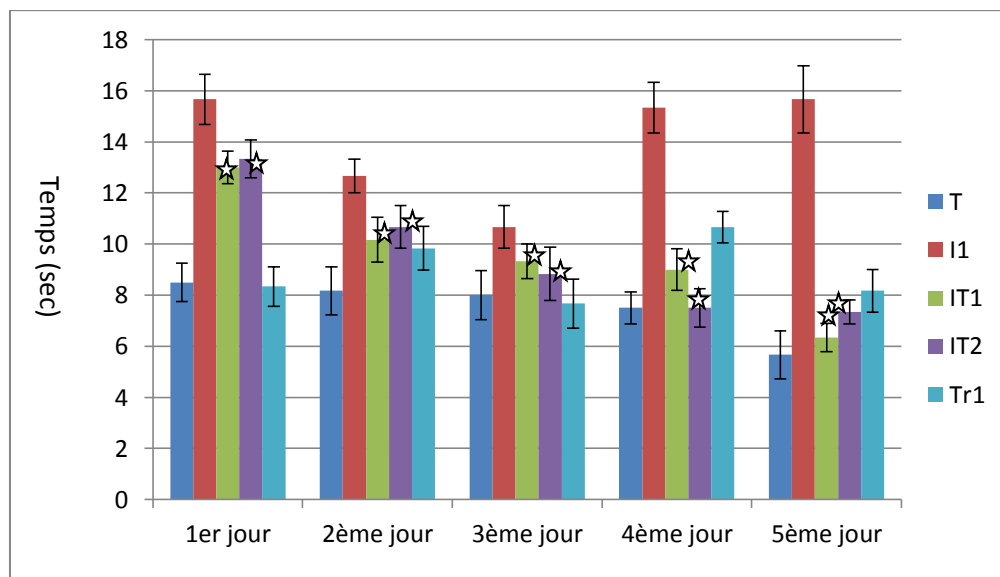


Figure 25 : résultat de test de piscine Morris « mémoire spatiale de travail » chez les souris intoxiquées (I1) par l'AlCl₃ (100mg/kg V.O), intoxiquées et traitées (IT1,IT2) par le curcumin (45mg/kg et 60mg/kg V.O), traitées (Tr1) par le curcumin (45mg/kg V.O) comparées aux témoins durant 11 semaines

II.1.2. 2^{ème} partie expérimentale :

2.1. Evolution pondérale

La prise du poids chez les trois groupes témoin (T), Alzheimer traité (IT1) et traité (Tr1) est progressive, contrairement au groupe Alzheimer (I1).

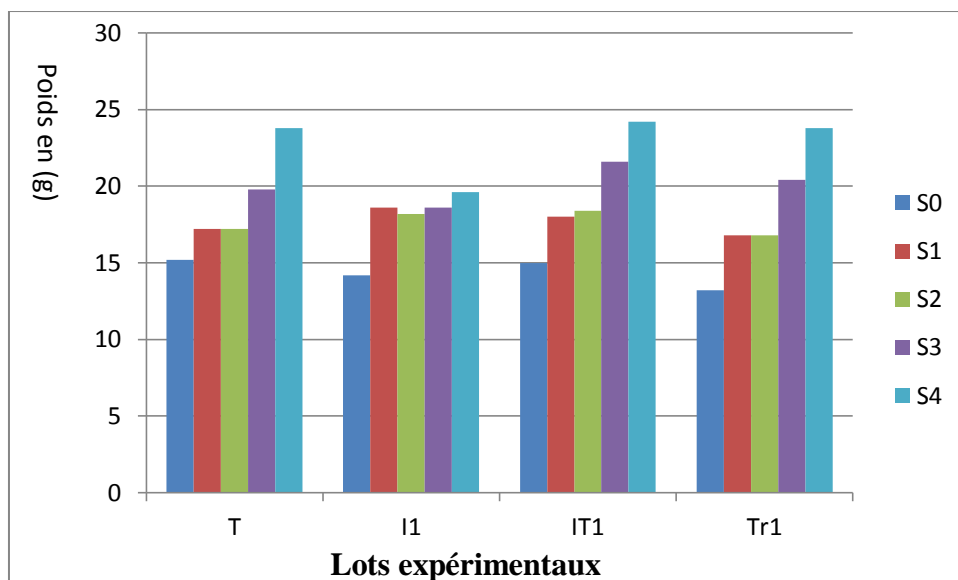


Figure 26 : l'évolution pondérale chez les souris Alzheimer (I1) provoqué par l'AlCl₃ (100mg/kg V.O) et le D-Galactose (200mg/Kg I.P) ; Alzheimer provoqué par l'AlCl₃ (100mg/kg V.O) le D-Galactose (200mg/Kg I.P) traitées par le curcumin (200mg/kg I.P) (IT1) ; traitées (Tr1) par le curcumin (200mg/kg I.P) et témoins durant 1 mois

2.2. Solution consommée :

La solution consommée chez les quatre groupe : Alzheimer (I1), Alzheimer traité (IT1), traité (Tr1) et témoin (T), s'évolue d'une façon différente et ne reflète aucune explication.

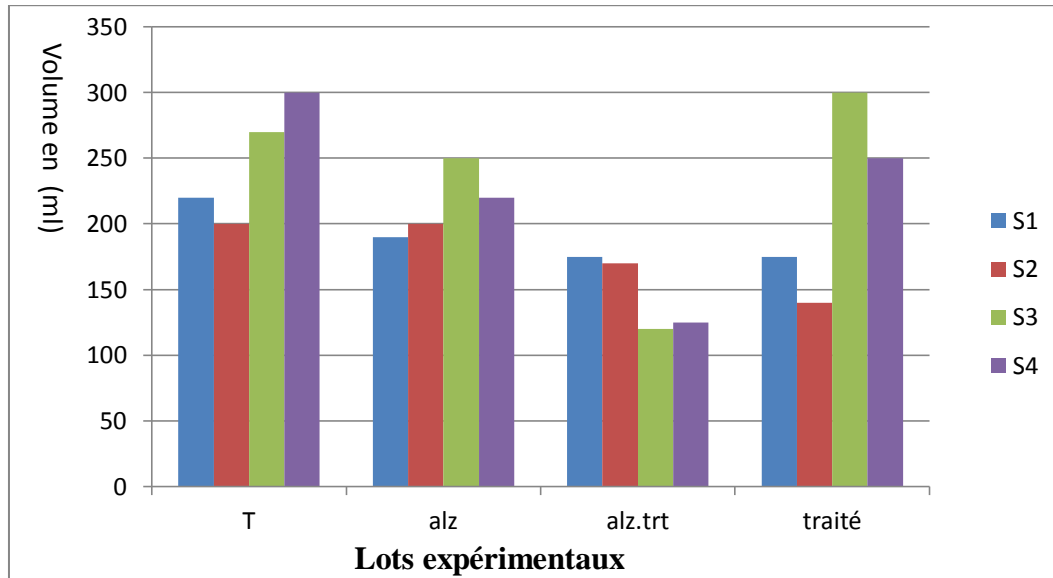


Figure 27 :le volume de la solution consommée chez les souris Alzheimer (I1) provoqué par l'AlCl₃ (100mg/kg V.O) et le D-Galactose (200mg/Kg I.P) ; Alzheimer provoqué par l'AlCl₃ (100mg/kg V.O) le D-Galactose (200mg/Kg I.P) traitées par le curcumin (200mg/kg I.P) (IT1) ; traitées (Tr1) par le curcumin (200mg/kg I.P) et témoins durant 1 mois

2.3. Test d'anxiété /curiosité :

Le test de labyrinthe en croix surélevé indique un temps plus important en bras non protégé chez les souris Alzheimer, contrairement aux autres groupes

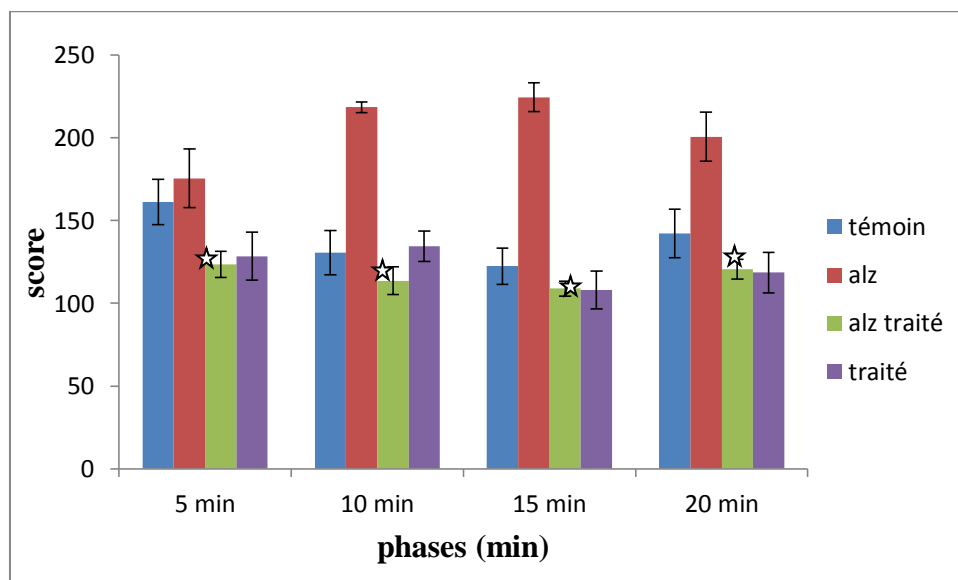


Figure 28 : résultat de test de labyrinthe en croix surélevé chez les souris Alzheimer (alz) provoqué par l'AlCl₃ (100mg/kg V.O) et le D-Galactose (200mg/Kg I.P) ; Alzheimer provoqué par l'AlCl₃ (100mg/kg V.O) le D-Galactose (200mg/Kg I.P) traitées par le curcumin (200mg/kg I.P) (alz traité) ; traitées par le curcumin (200mg/kg I.P) et témoins durant 1 mois

2.4. Nage forcée

Le groupe témoin indique une grande résistance dans l'eau, et un pouvoir de persiste beaucoup plus que les autre groupes, contrairement au groupe Alzheimer

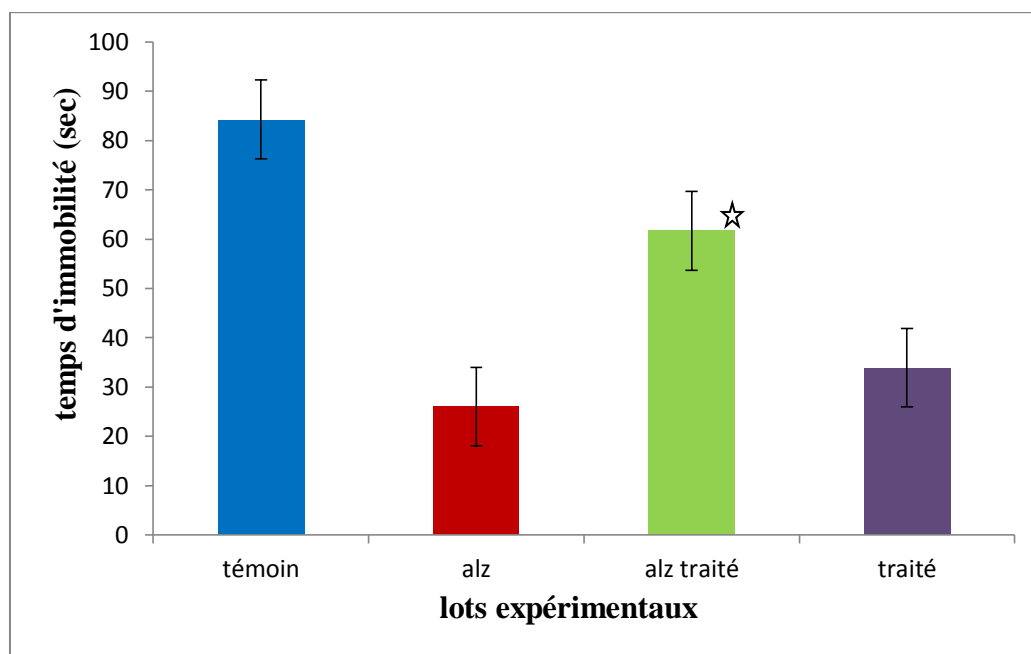


Figure 29 : résultat de test de la nage forcée chez les souris Alzheimer (alz) provoqué par l'AlCl₃ (100mg/kg V.O) et le D-Galactose (200mg/Kg I.P) ; Alzheimer provoqué par l'AlCl₃ (100mg/kg V.O) le D-Galactose (200mg/Kg I.P) traitées par le curcumin (200mg/kg I.P) (alz.traité) ; traitées par le curcumin (200mg/kg I.P) et témoins durant 1 mois

2.5. Test d'anxiété :

Le groupe Alzheimer passe plus de temps dans le compartiment éclairé durant la 2^{ème} et la 4^{ème} phases d'expérimentation par rapport au autre groupe.

Le groupe Alzheimer traité montre des résultats proches que celles de témoin durant les quatre phases.

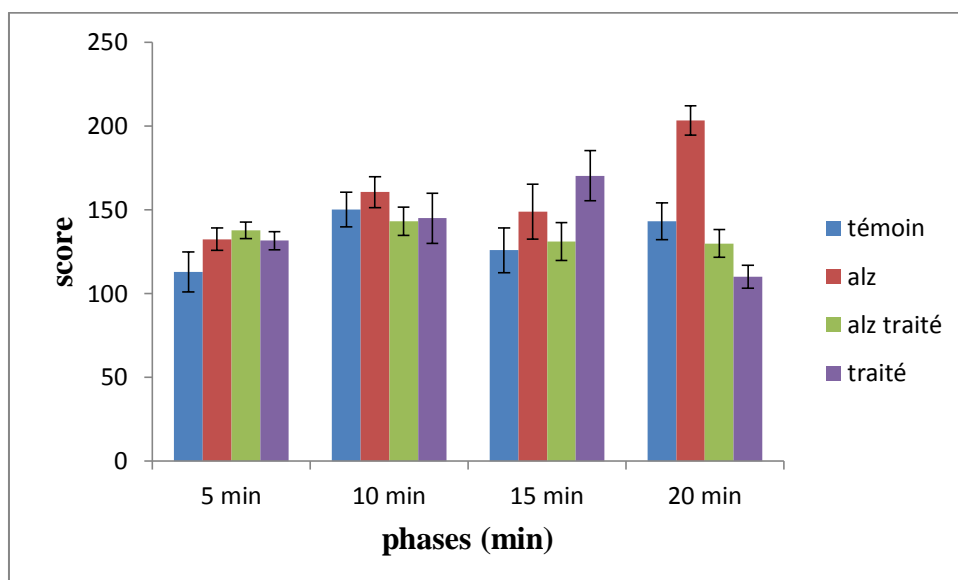


Figure 30 : résultat de test d'anxiété (deux compartiments noir/blanc) chez les souris Alzheimer (alz) provoqué par l'AlCl₃ (100mg/kg V.O) et le D-Galactose (200mg/Kg I.P) ; Alzheimer provoqué par l'AlCl₃ (100mg/kg V.O) le D-Galactose (200mg/Kg I.P) traitées par le curcumin (200mg/kg I.P) (alz.traité) ; traitées par le curcumin (200mg/kg I.P) et témoins durant 1 mois

2.6. Test de mémoire :

2.6.1. Le labyrinthe à 8 bras :

A)- Mémoire spatiale de travail :

Après provoqué la maladie d'Alzheimer par une intoxication sub-chronique au $AlCl_3$ + D-Gal I.P, on a remarqué que durant les cinq jours d'apprentissage le nombre de bras répété ne s'améliorait pas chez le groupe Alzheimer, contrairement aux autres groupes Figure 31

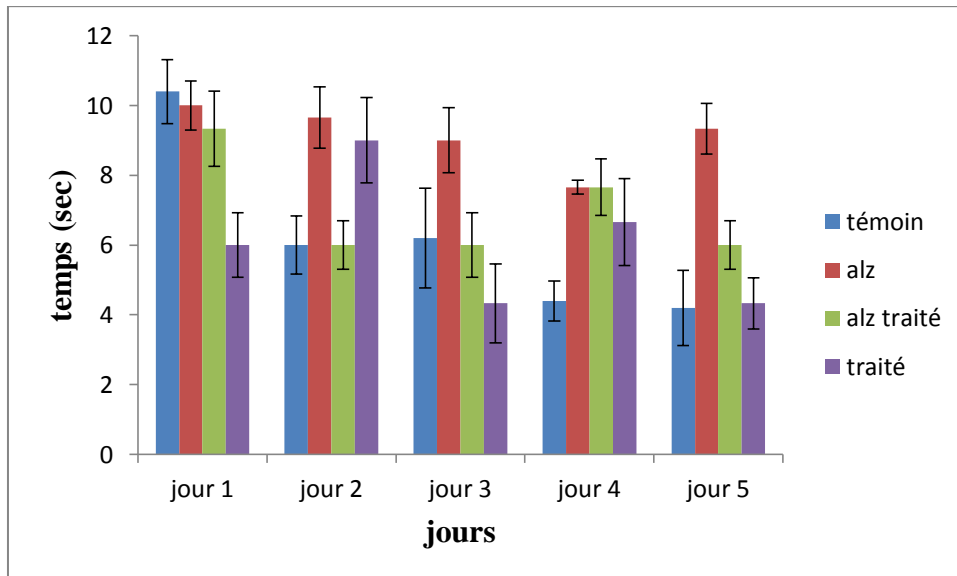


Figure 31 : résultat de test d'apprentissage de labyrinthe a 8 bras chez les souris Alzheimer (alz) provoqué par l' $AlCl_3$ (100mg/kg V.O) et le D-Galactose (200mg/Kg I.P) ; Alzheimer provoqué par l' $AlCl_3$ (100mg/kg V.O) le D-Galactose (200mg/Kg I.P) traitées par le curcumin (200mg/kg I.P) (alz.traité) ; traitées par le curcumin (200mg/kg I.P) et témoins durant 1 mois

B)- Test de mémoire non spatiale de préférence conditionnée :

Lors de test de mémoire non spatiale de préférence conditionnée les résultats obtenus durant les cinq jours d'expérimentation montrent que les souris Alzheimer ne s'adaptent pas avec le labyrinthe et l'évolution était hiérarchique. Figure 32

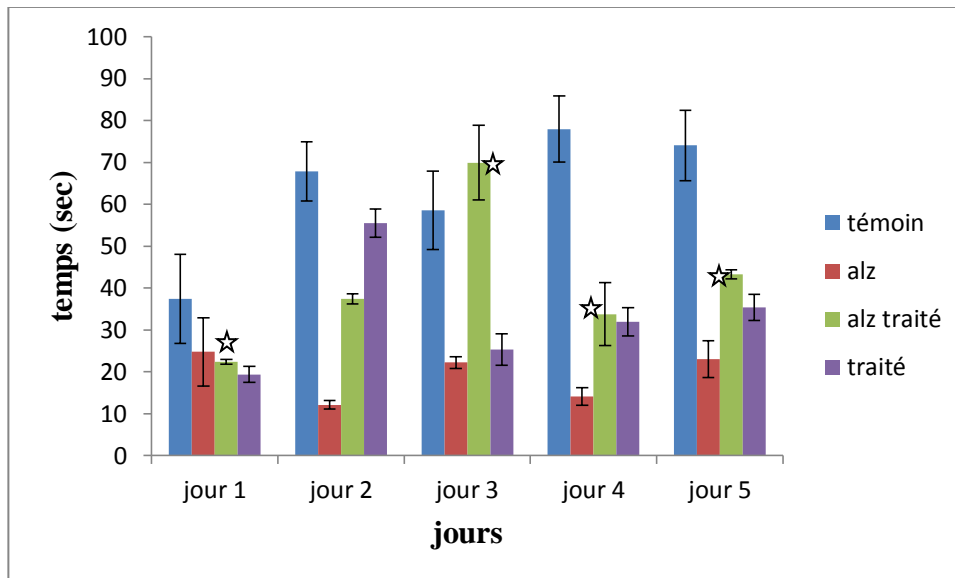


Figure 32 : résultat de test d'apprentissage de labyrinthe à 2 bras (2 bras seulement sont utilisés l'un éclairé portant l'aliment et l'autre non) chez les souris Alzheimer (alz) provoqué par l'AlCl₃ (100mg/kg V.O) et le D-Galactose (200mg/Kg I.P) ; Alzheimer provoqué par l'AlCl₃ (100mg/kg V.O) le D-Galactose (200mg/Kg I.P) traitées par le curcumin (200mg/kg I.P) (alz.traité) ; traitées par le curcumin (200mg/kg I.P) et témoins durant 1 mois

C)-Distinction de position :

Dans ce test on observe surtout dans le dernier essai que les souris intoxiquées enregistrent une longue durée dans les bras non appâtés contrairement aux souris témoins, intoxiquées traitées et traitées qui prennent une longue durée dans les bras appâtés. Figure 33

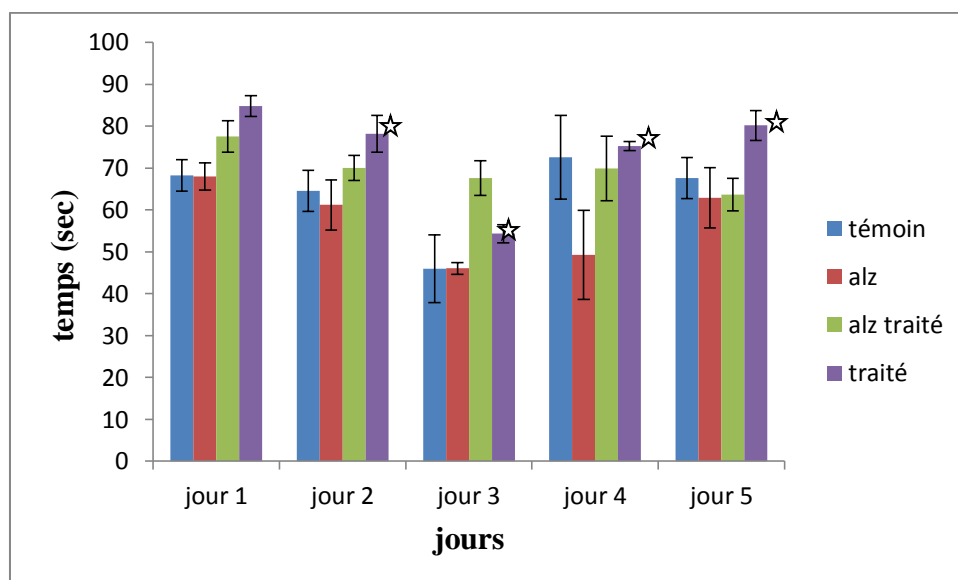


Figure 33 : résultat de test d'apprentissage de labyrinthe a 6 bras (2bras appâtés et deux non appâtés) chez les souris Alzheimer (alz) provoqué par l'AlCl₃ (100mg/kg V.O) et le D-Galactose (200mg/Kg I.P) ; Alzheimer provoqué par l'AlCl₃ (100mg/kg V.O) le D-Galactose (200mg/Kg I.P) traitées par le curcumin (200mg/kg I.P) (alz.traité) ; traitées par le curcumin (200mg/kg I.P) et témoins durant 1 mois

2.6.2. Piscine de Morris :

A)- Mémoire spatiale référentielle :

Les résultats obtenus pendant le test de mémoire spatiale de référence montre que les souris intoxiquées prennent beaucoup plus de temps à détecter la plate forme comparées aux autres groupes qui mettent moins de temps

À propos les intoxiquées traitées eux aussi leur durée de trajet vers la plate forme visible est moins que les intoxiquées. Figure34

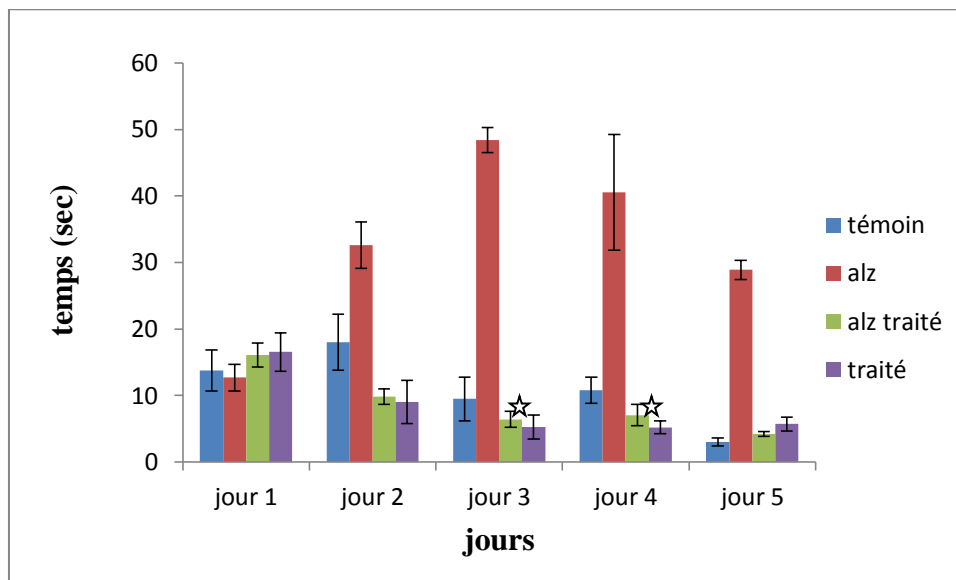


Figure 34 : résultat de test d'apprentissage de la piscine de Morris (MSR) chez les souris Alzheimer (alz) provoqué par l'AlCl₃ (100mg/kg V.O) et le D-Galactose (200mg/Kg I.P) ; Alzheimer provoqué par l'AlCl₃ (100mg/kg V.O) le D-Galactose (200mg/Kg I.P) traitées par le curcumin (200mg/kg I.P) (alz.traité) ; traitées par le curcumin (200mg/kg I.P) et témoins durant 1 mois

B)-Mémoire spatiale de travail :

Concernant l'épreuve de mémoire spatiale de travail on constate que la durée mise pour atteindre la plate forme invisible est très importante chez le groupe Alzheimer tandis que chez les autres groupes la durée est très courte.

Et si on compare les intoxiquées avec le groupe Alzheimer avec l'Alzheimer traité on voit que ces derniers ont pris moins de temps pour arriver a la plate forme. Figure35

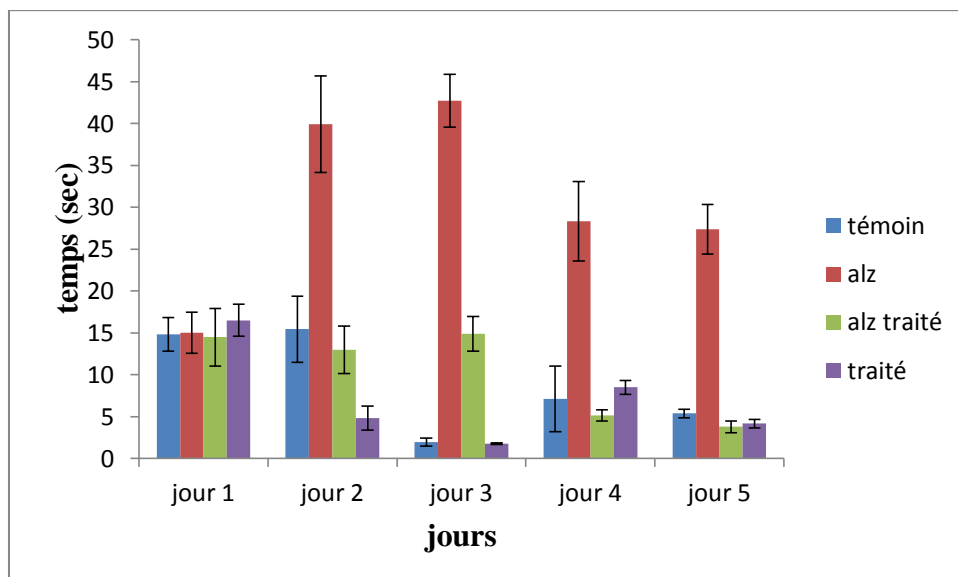


Figure 35 : résultat de test d'apprentissage de la piscine de Morris (MST) chez les souris Alzheimer (alz) provoqué par l' AlCl_3 (100mg/kg V.O) et le D-Galactose (200mg/Kg I.P) ; Alzheimer provoqué par l' AlCl_3 (100mg/kg V.O) le D-Galactose (200mg/Kg I.P) traitées par le curcumin (200mg/kg I.P) (alz.traité) ; traitées par le curcumin (200mg/kg I.P) et témoins durant 1 mois

3. Résultat des analyses sanguines :

3.1. Résultats de l'étude hématologique :

Suivant les résultats obtenus lors de la prise du sang chez les souris on a pu constater que le taux des hématies est beaucoup plus important chez les témoins au 1^{ère} lieu puis chez les intoxiquées traitées tandis que chez les intoxiquées on remarque qu'il y'a un abaissement très remarquable dans le taux des hématies. Figure 36

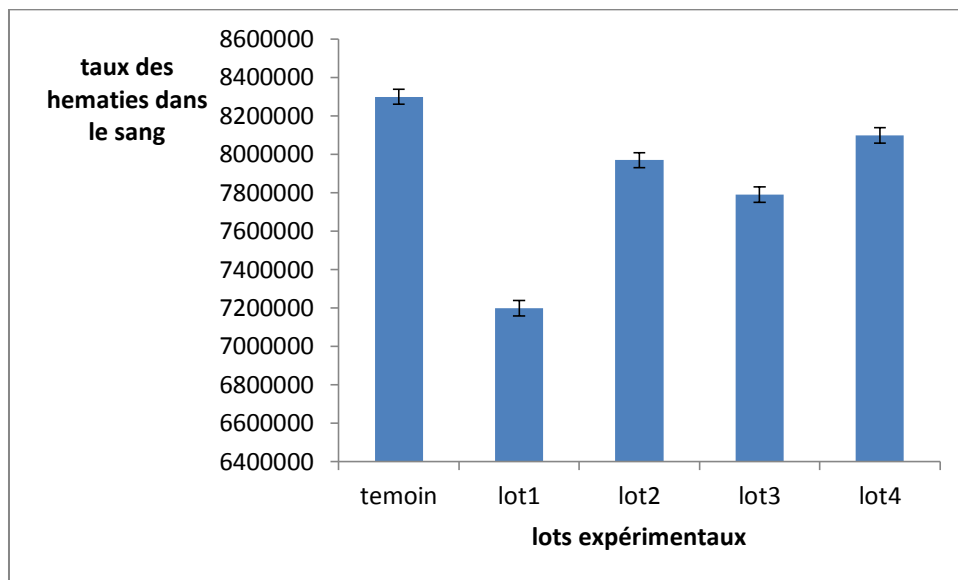


Figure 36 : taux des hématies chez les souris intoxiquées (I1) par l'AlCl₃ (100mg/kg V.O), intoxiquées et traitées (IT1,IT2) par le curcumin (60mg/kg et 45mg/kg V.O), traitées (Tr1)par le curcumin (45mg/kg V.O) comparées aux témoins durant 11 semaines

A propos du taux de l'hémoglobine on remarque qu'il y'a une différence significative qui montre que le taux d'hémoglobine est très élevé chez les témoins, les intoxiquées traitées et les traitées mais concernant les intoxiquées on remarque qu'il y'a une diminution très claire. Figure37

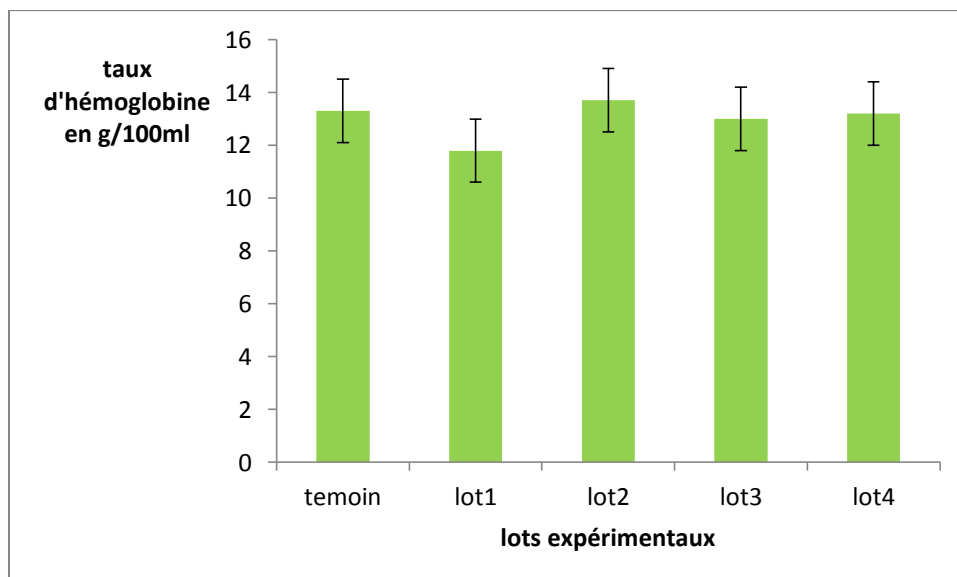


Figure 37 : taux d'hémoglobine chez les souris intoxiquées (I1) par l'AlCl₃ (100mg/kg V.O), intoxiquées et traitées (IT1,IT2) par le curcumin (60mg/kg et 45mg/kg V.O), traitées (Tr1)par le curcumin (45mg/kg V.O) comparées aux témoins durant 11 semaines

Les résultats obtenus dans l'étude hématologique concernant le taux de leucocytes on a pu démontrer qu'il y'avais une légère différence entre l'intoxiquée qui présente un taux faible par rapport au témoin. Mais aussi une différence très faible entre l'intoxiquée et l'intoxiquée traitée. Figure38

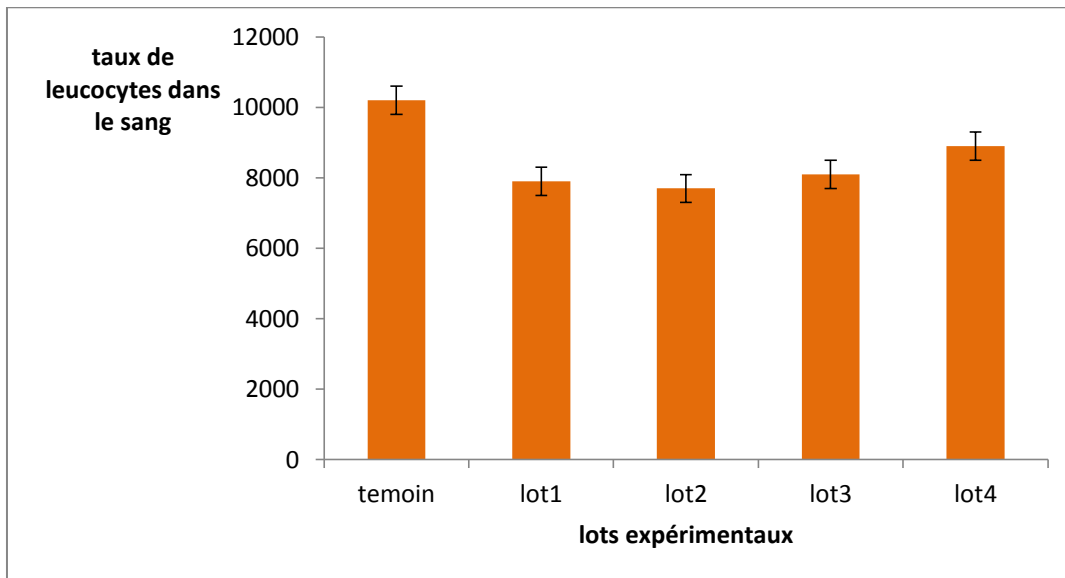


Figure 38 : taux des leucocytes chez les souris intoxiquées (I1) par l'AlCl₃ (100mg/kg V.O), intoxiquées et traitées (IT1,IT2) par le curcumin (60mg/kg et 45mg/kg V.O), traitées (Tr1)par le curcumin (45mg/kg V.O) comparées aux témoins durant 11 semaines

3.2. Résultat d'étude biochimique:

Les résultats obtenus lors du dosage du taux de calcémie a montré que les souris intoxiquées présentent un taux inférieur comparativement aux souris témoins, témoins traitées et intoxiquées traitées avec les deux doses. **Figure 39**

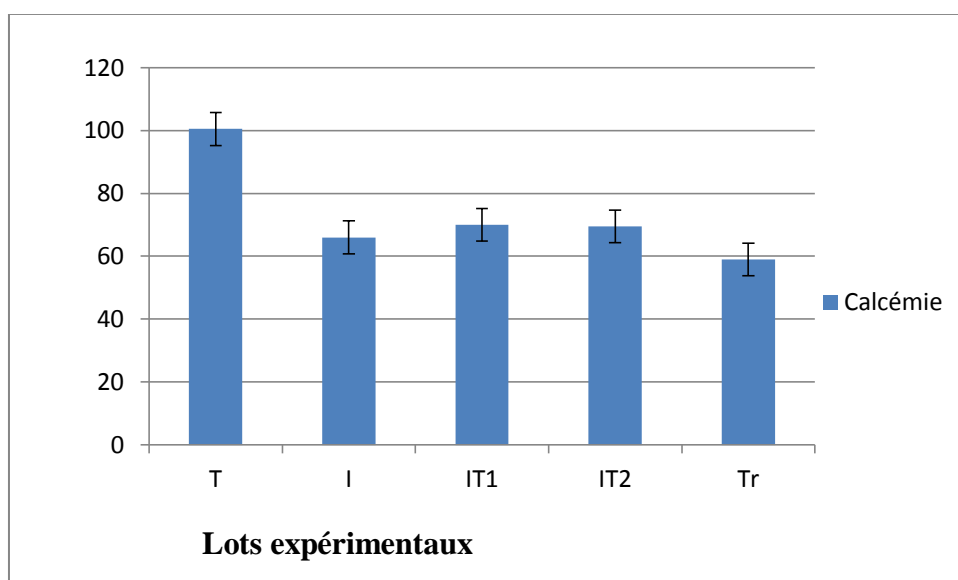


Figure 39 : le taux de calcémie chez les souris intoxiquées (I) par l'AlCl₃ (100mg/kg V.O), intoxiquées et traitées (IT1,IT2) par le curcumin (60mg/kg et 45mg/kg V.O), traitées (Tr1)par le curcumin (45mg/kg V.O) comparées aux témoins durant 11 semaines

Suivant les résultats obtenus lors de l'étude biochimique sur le dosage des protéines on s'est permis de détecter qu'il y'avais une différence entre le témoin qui présentais un taux plus au moins élevé de protéine comparativement avec les intoxiquée qui présentais un taux très faible.

Mais par contre si on compare les intoxiquée avec les intoxiquées traitées on remarque que ces derniers présentais un taux de protéines plus élevé que les intoxiquées. Figure40

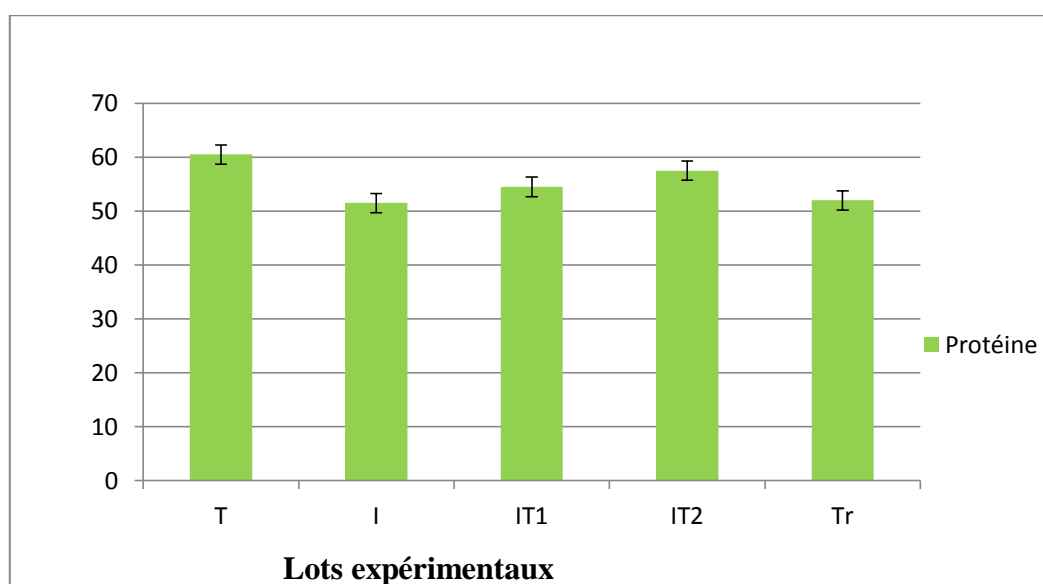


Figure 40 : le taux de protéine en g/l chez les souris intoxiquées (I1) par l'AlCl₃ (100mg/kg V.O), intoxiquées et traitées (IT1,IT2) par le curcumin (60mg/kg et 45mg/kg V.O), traitées (Tr1)par le curcumin (45mg/kg V.O) comparées aux témoins durant 11 semaines

Le résultat de l'analyse de cholestérolémie indique une faible valeur de cholestérolémie chez le groupe Alzheimer contrairement aux autres groupes qui s'apparentent de valeurs très proches

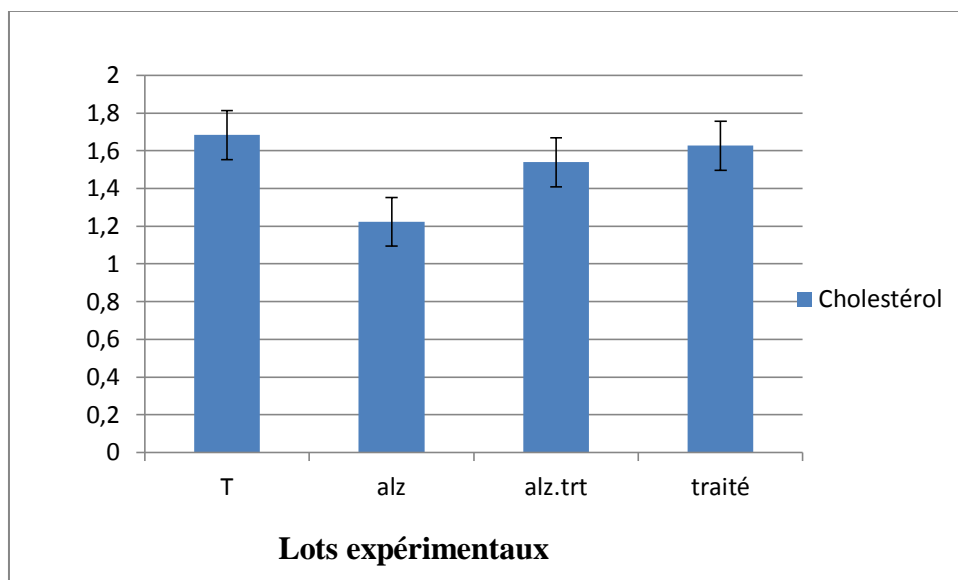


Figure 41 : le taux de cholestérol en g/l chez les souris Alzheimer (alz) provoqué par l'AlCl₃ (100mg/kg V.O) et le D-Galactose (200mg/Kg I.P) ; Alzheimer provoqué par l'AlCl₃ (100mg/kg V.O) le D-Galactose (200mg/Kg I.P) traitées par le curcumin (200mg/kg I.P) (alz.traité) ; traitées par le curcumin (200mg/kg I.P) et témoins durant 1 mois

4. Résultat de l'étude histologique des organes prélevés :

4.1. Pour la neurotoxicité

4.1.1. Caractérisation des lésions au niveau du cerveau :

L'étude microscopique des coupes histologiques au niveau du cortex cérébrale chez les souris intoxiquées par l' AlCl_3 (100mg/kg par voie orale), intoxiquées et traitées par le curcumin à une dose de (45mg/kg et 60mg/kg) par voie orale, traitées par le curcumin à une dose de (45mg/kg) comparées aux témoins durant 11 semaines. Figure42

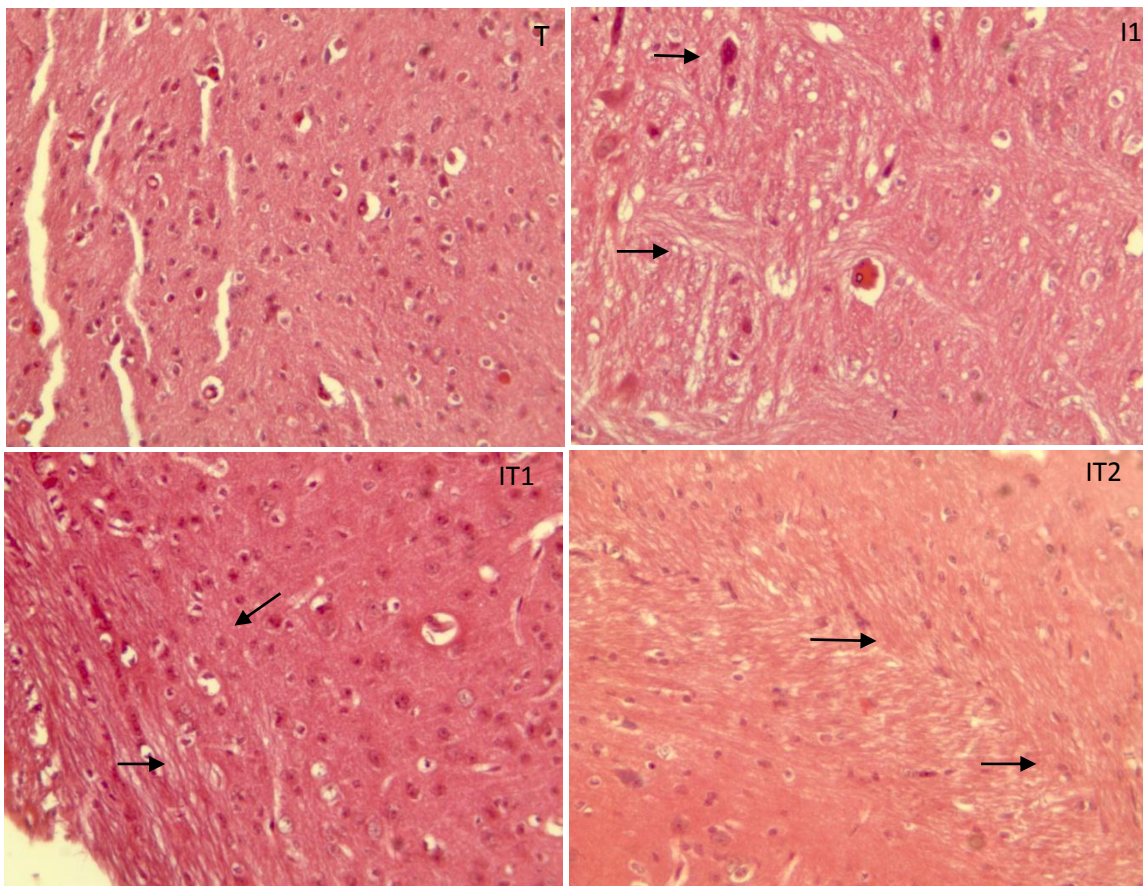


Figure 42:Etude microscopique du cortex cérébrale effectuée par la coloration(H.E) chez des souris intoxiquées par l' AlCl_3 à une dose de 100mg/kg et des souris intoxiquées traitées par le curcumin durant 11 semaines avec les deux doses (45 et 60mg/kg) ; (T)cortex cérébrale d'une souris témoins(G×400). (I) cortex cérébrale caractérisé par une diminution de la densité cellulaire et dégénérescence neuronale (G×400), (IT1) présente une diminution de l'œdème et une vacuolisation chez les intoxiquées traitées à une dose de 60mg/kg (G×400), (IT2)montre une persistance des lésions chez les souris intoxiquées traitées à une dose de 45mg/kg (G×400) .

Comparaison du cortex cérébrale des souris témoins et souris témoins traitées par le curcumin (45mg/kg). Figure43

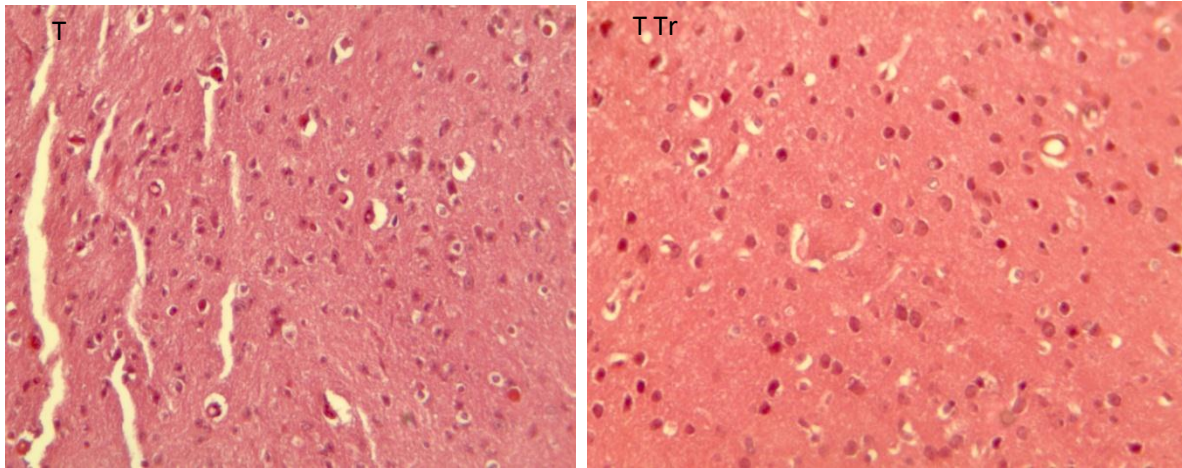


Figure 43:Etude microscopique du cortex cérébrale effectuée par la coloration(H.E) chez des souris témoins et témoins traitées.(T)cortex cérébrale d'une souris témoin,(T Tr)cortex cérébrale d'une souris témoins traitées à une dose de 45mg/kg (G×400).

L'étude microscopique des coupes histologiques au niveau de l'hippocampe chez les souris intoxiquées par l' AlCl_3 à une dose de 100mg/kg par voie orale, intoxiquées et traitées par le curcumin à une dose de (45mg/kg et 60mg/kg) par voie orale, traitées par le curcumin à une dose de (45mg/kg) comparées aux témoins durant 11 semaines. Figure44

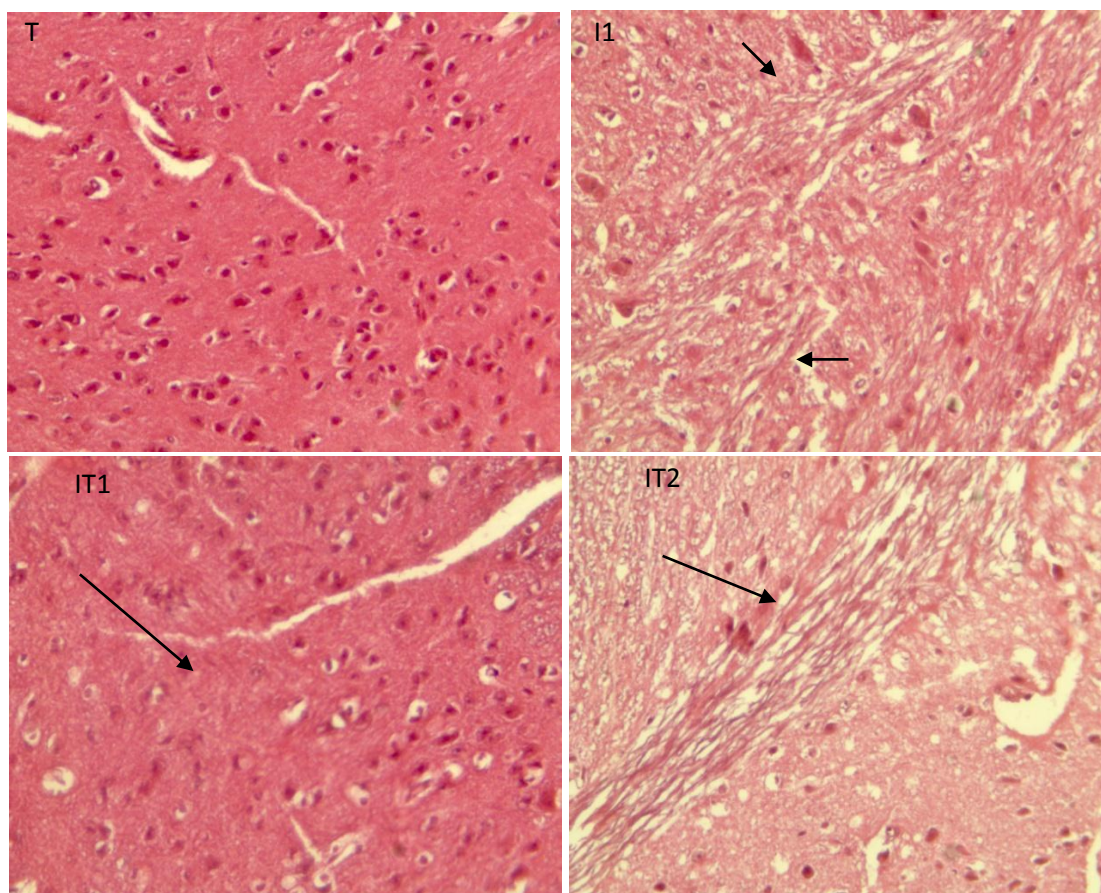


Figure 44 :Etude microscopique de l'hippocampe effectuée par la coloration(H.E) chez des souris intoxiquées par l' AlCl_3 à une dose de 100mg/kg et des souris intoxiquées traitées par le curcumin durant 11 semaines avec les deux doses (45 et 60mg/kg) ;(T)Hippocampe d'une souris témoins(G×400).(I1) hippocampe caractérisé par une vacuolisation et dégénérescence d'un œdème(G×400), (IT1)présente une diminution de la vacuolisation de l'œdème chez les intoxiquée traitées à une dose de 60mg/kg (G×400),(IT2)montre une persistance des lésions chez les souris intoxiquées traitées à une dose de 45mg/kg (G×400).

Comparaison du cortex cérébrale entre une souris témoins et souris témoins traitées par le curcumin a une dose de 45mg/kg. Figure 45

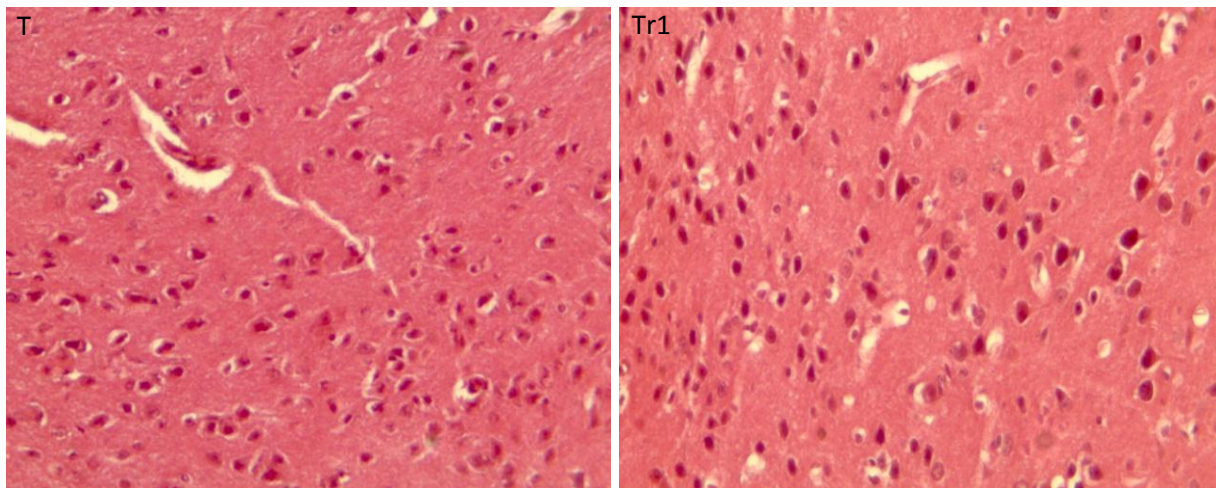


Figure 45 : Etude microscopique d'un hippocampe effectuée par la coloration(H.E) chez des souris témoins et témoins traitées. (T)hippocampe d'une souris témoins (G×400) (Tr1) hippocampe d'une souris témoins traitées à une dose de 45mg/kg (G×400).

4.1.2. Mise en évidence des lésions au niveau du foie et des reins :

A)-au niveau des reins :

L'étude histologique du tissu rénal des souris intoxiquées par le chlorure d'aluminium pendant 11 semaines, intoxiquées traitées avec les deux doses (45 et 60mg/kg) durant 11 semaines et témoins traitées à une dose de 45mg/kg. Figure 46

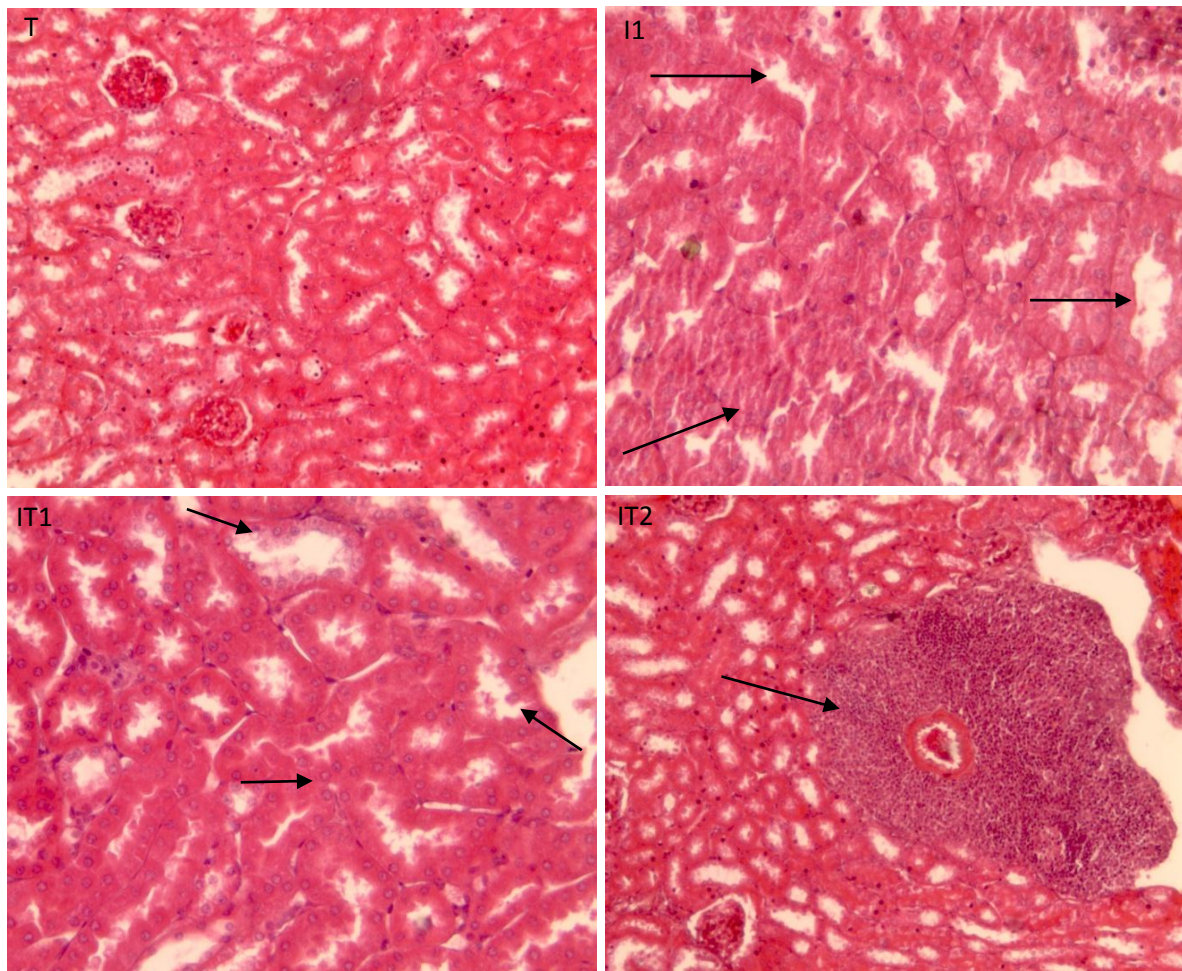


Figure 46 :Etude microscopique des tissus rénaux effectuée par la coloration(H.E) chez des souris intoxiquées par l' AlCl_3 à une dose de 100mg/kg et des souris intoxiquées traitées par le curcumin durant 11 semaines avec les deux doses (45 et 60mg/kg) ; (T)tissus rénale d'une souris témoins($\text{G}\times 400$).(I) dilatation des tubules rénaux, lyse cytoplasmique des cellules cuboïdales ($\text{G}\times 400$), (IT1) présente dilatation des tubules rénaux chez les intoxiquée traitées à une dose de 60mg/kg ($\text{G}\times 400$),(IT2)montre un infiltrat inflammatoire monocytaire intense,nodulaire péri vasculaire, tubules et glomérules réguliers chez les souris intoxiquées traitées à une dose de 45mg/kg ($\text{G}\times 400$).

L'étude histologique du tissu rénale des souris témoins comparées aux souris témoins traitées par le curcuma à une dose de 45mg/kg. Figure 47

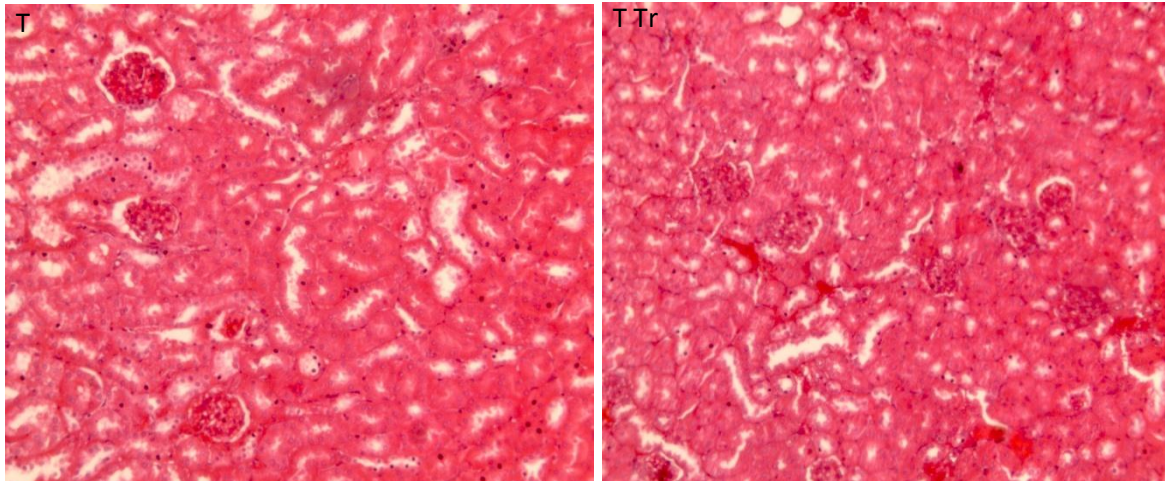


Figure 47 : Etude microscopique des tissus rénaux effectuée par la coloration(H.E) chez des souris témoins comparées aux souris témoins traitées à une dose de 45mg/kg .

(T)Tissu rénale chez une souris témoins (G×400), (Tr) tissu rénale chez une souris témoin traitée (G×400).

B)-Des coupes réalisées au niveau du foie :

L'étude histologique des tissus hépatique des souris intoxiquées pendant 11 semaines au chlorure d'aluminium, intoxiquées traitées avec les deux doses(45 et 60mg/kg) durant 11 semaines et témoins traitées à une dose de 45mg/kg. Figure48

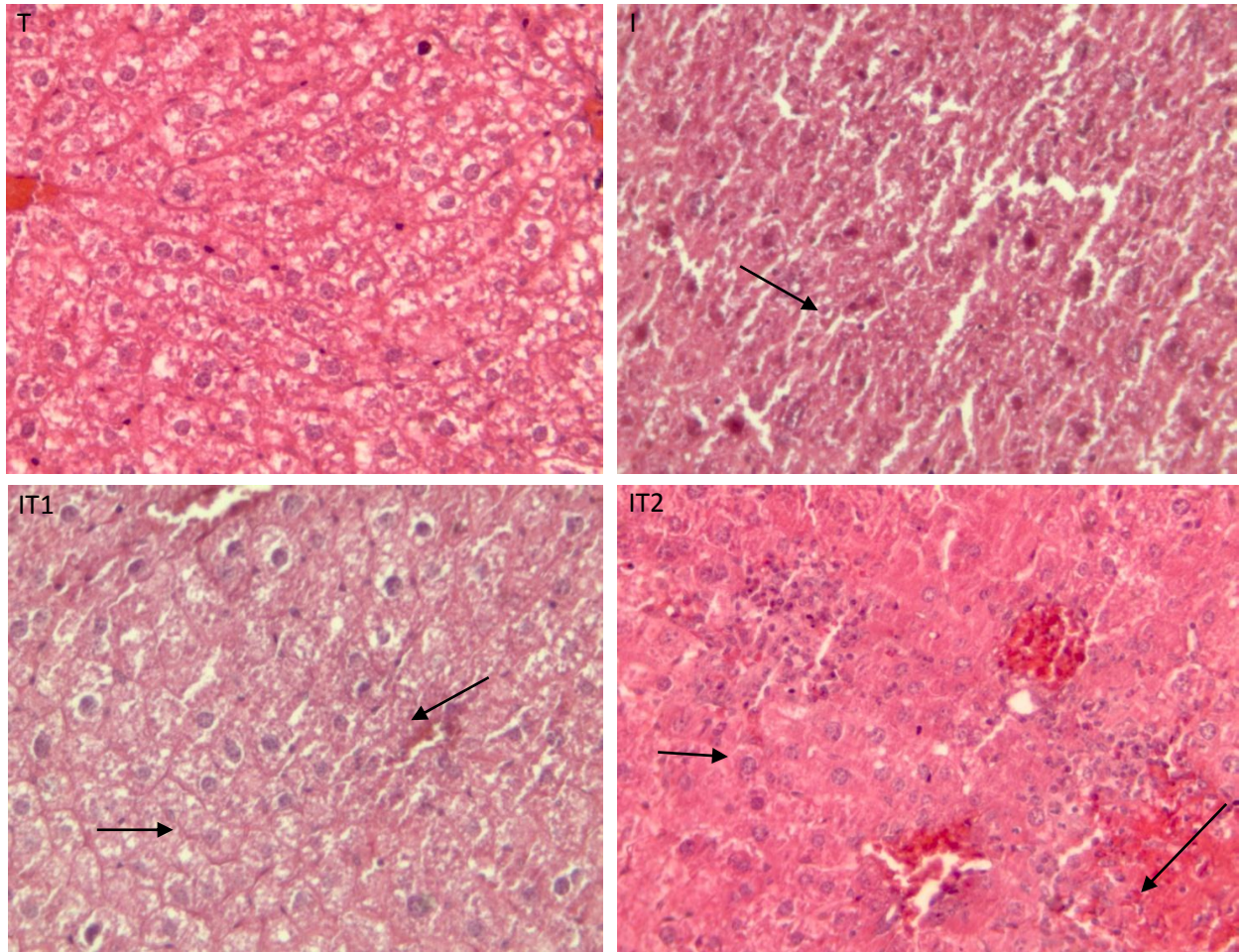


Figure 48 :Etude microscopique des tissus hépatique effectuée par la coloration(H.E) chez des souris intoxiquées par l' $AlCl_3$ à une dose de 100mg/kg et des souris intoxiquées traitées par le curcumin durant 11 semaines avec les deux doses (45 et 60mg/kg) ;(T)tissus rénale d'une souris témoins($G \times 400$). (I) présente une nécrose cellulaire et infiltrat inflammatoire monocytaire($G \times 400$), (IT1) présente hépatocytes ballonnés sans nécrose ni infiltrat inflammatoire chez les intoxiquée traitées à une dose de 60mg/kg ($G \times 400$), (IT2) montre nécrose cellulaire et un infiltrat inflammatoire nodulaire monocytaire intense , nodulaire chez les souris intoxiquées traitées

4.2. Pour la neurotoxicité

4.2.1. Caractérisation des lésions au niveau du cerveau :

L'étude microscopique des coupes histologiques au niveau du cerveau chez les souris Alzheimer provoqué par l' AlCl_3 (100mg/kg p.o) + D-Gal (200mg/Kg I.P), Alzheimer traitées par le curcumin à une dose de (200 mg/kg) par voie orale, traitées par le curcumin à une dose de (200mg/kg) comparées aux témoins durant 1 mois. Figure 49

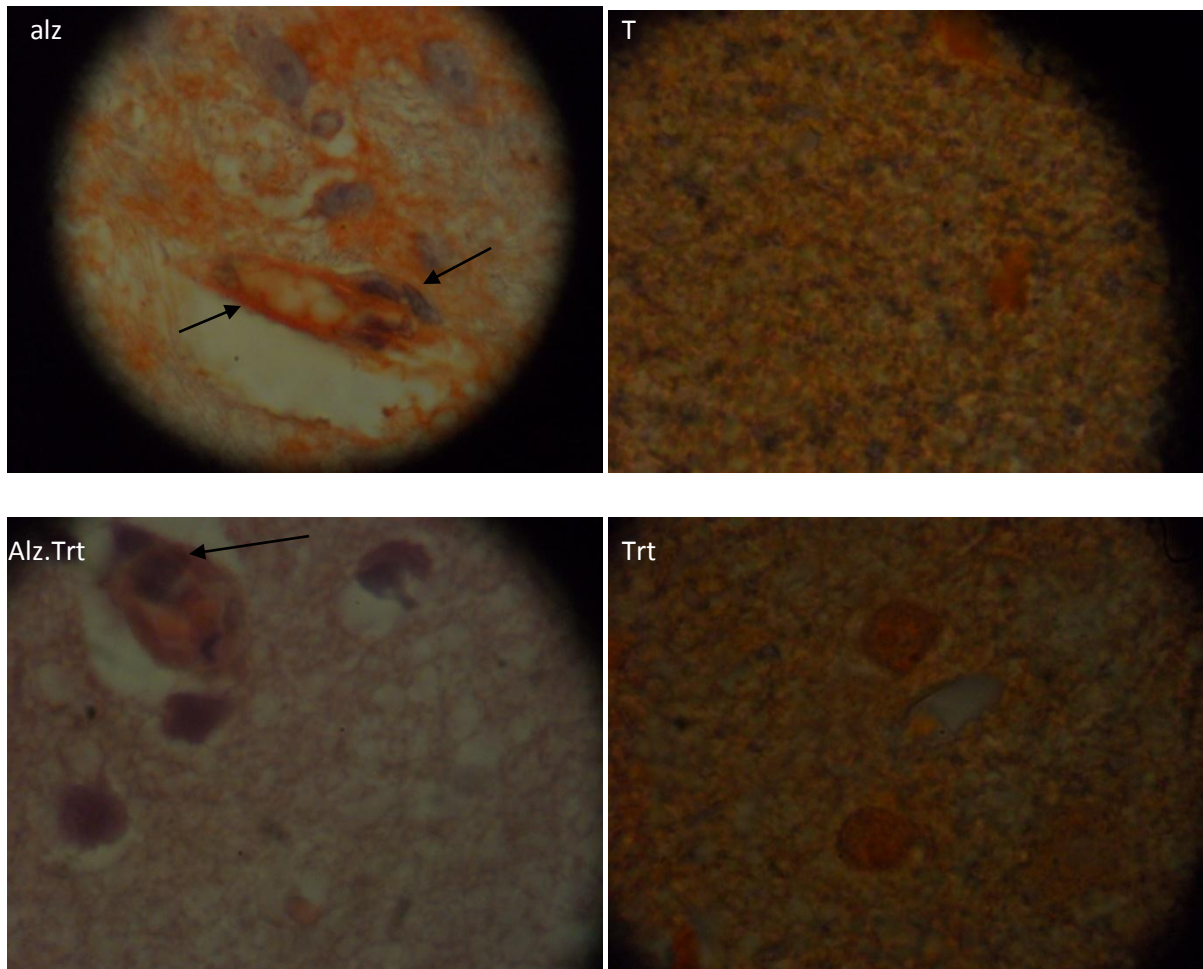


Figure 49 : Etude microscopique des tissus nerveux effectuée par la coloration(R.C) à gauche (Gx400) et à droite (Gx1000) ; chez des souris Alzheimer (alz);des souris témoin (T) , groupe Alzheimer traité (alz.trt) et le groupe traité : (alz) présente un rassemblement des noyaux résulte de la lyse cytoplasmique et déposition de la substance amyloïde sous forme homogène,(alz.trt) présente un début de rassemblement des noyaux œdème mais pas de déposition amyloïde,(T) et (trt) n'ont pas pris la coloration de rouge congo, distribution cellulaire normale .

4.2.2. Caractérisation des lésions au niveau du foie et des reins :

A) Le foie :

L'étude microscopique des coupes histologiques au niveau du foie chez les souris Alzheimer provoqué par l' AlCl_3 (100mg/kg p.o) + D-Gal (200mg/Kg I.P), Alzheimer traitées par le curcumin à une dose de (200 mg/kg) par voie orale, traitées par le curcumin à une dose de (200mg/kg) comparées aux témoins durant 1 mois. Figure 50

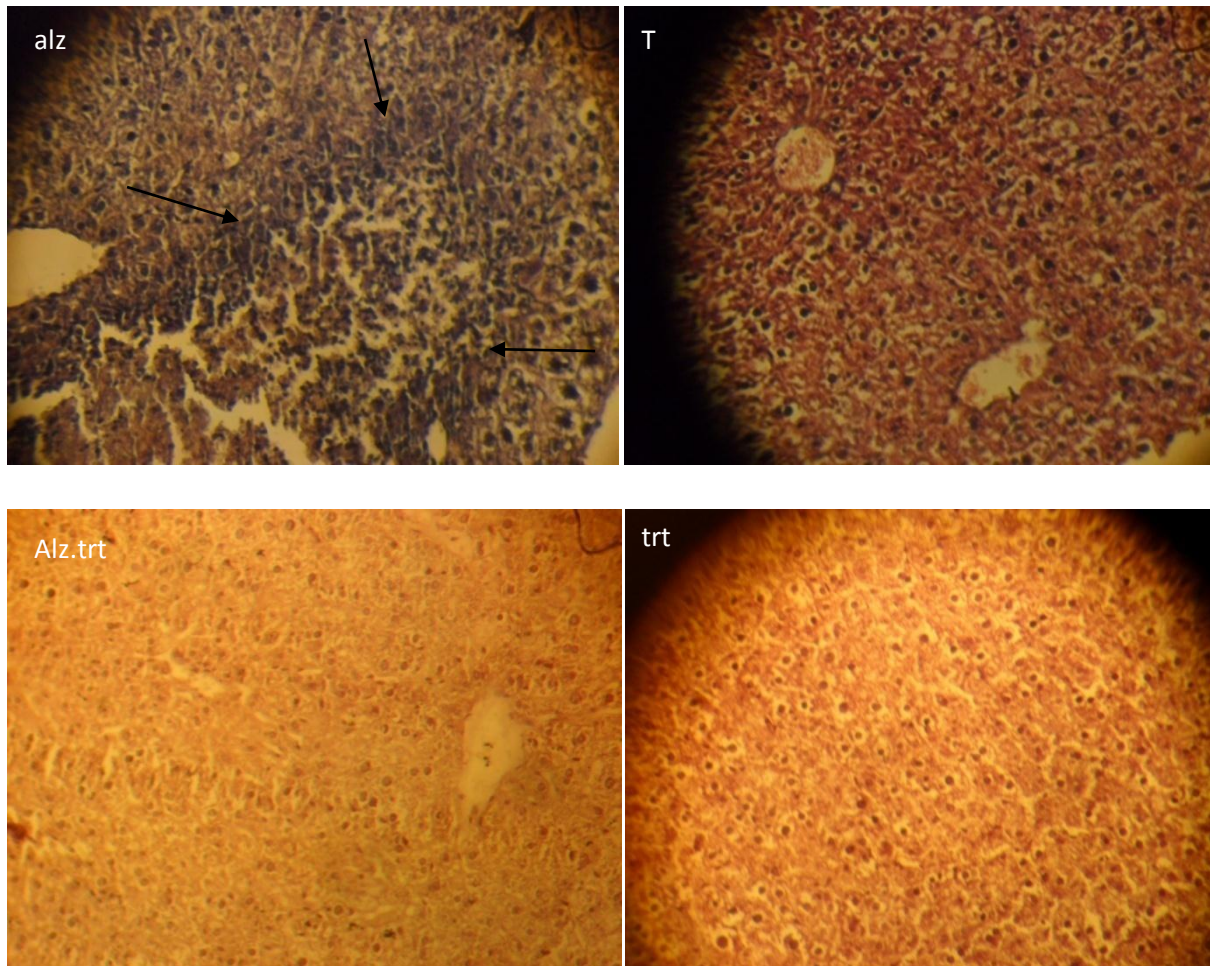


Figure 50 :Etude microscopique des tissus hépatique effectuée par la coloration(H.E) chez des souris Alzheimer (alz) (provoqué par l' AlCl_3 100mg/kg p.o + D-Gal 100mg/Kg I.P) , des souris Alzheimer traitées par le curcumin (alz.trt), souris traité par le curcumin (trt) durant 1 mois et des souris témoin (T) ;(T)tissus hépatique d'une souris témoins(G×400).(alz) présente un infiltrat inflammatoire , pas de nécrose cellulaire(G×400),(alz trt) présente hépatocytes normaux sans nécrose ni infiltrat inflammatoire ; (trt) presente un tissus normale

B) Les reins:

L'étude microscopique des coupes histologiques au niveau du rein chez les souris Alzheimer provoqué par l' AlCl_3 (100mg/kg p.o) + D-Gal (200mg/Kg I.P), Alzheimer traitées par le curcumin à une dose de (200 mg/kg) par voie orale, traitées par le curcumin à une dose de (200mg/kg) comparées aux témoins durant 1 mois. Figure 51

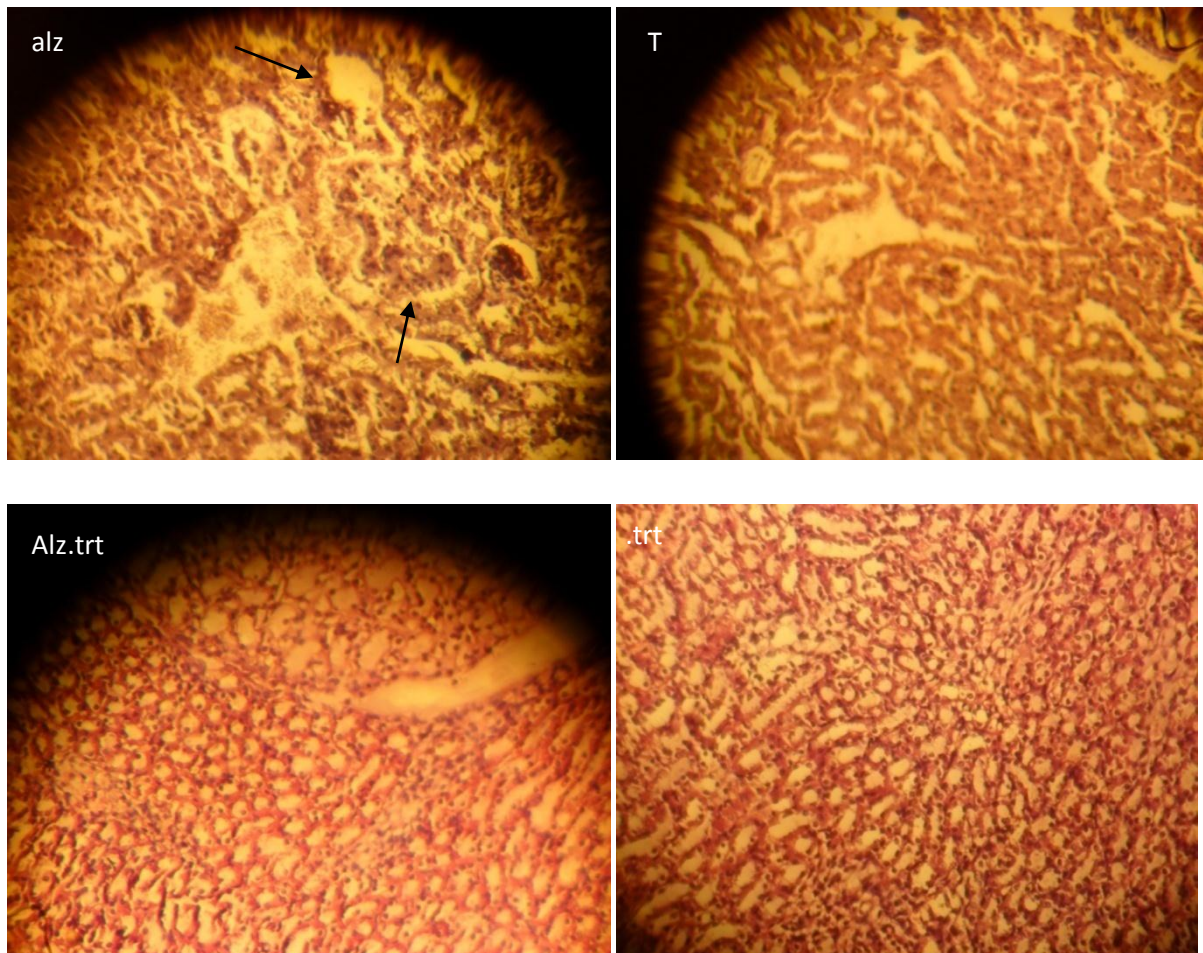


Figure 51 : Etude microscopique des tissus rénaux effectuée par la coloration(H.E) chez des souris Alzheimer (provoqué par l' AlCl_3 100mg/kg p.o + D-Gal 100 mg/kg I.P) et des souris Alzheimer traitées par le curcumin, les souris traité par le curcumin (trt) durant 1mois et les témoin (T) ; (T)tissus rénale d'une souris témoins($G \times 400$). (alz) dilatation des tubules rénaux, lyse cytoplasmique des cellules cuboïdales ($G \times 400$), (alz.trt) présente des tubules et glomérules réguliers chez les souris pareil a ceux des (T) et (trt).

II.2. Discussion

Métal ubiquitaire, l'aluminium a longtemps été considéré comme ayant une innocuité pour l'homme du fait notamment de sa très faible absorption intestinale par voie orale. De nombreuses études ont montré aussi bien sur les souris que l'adjonction d'aluminium à leur alimentation entraîne des effets toxiques tels que l'accumulation dans les organes, modification de comportement et perte de poids (revue 1999 article « faut-il avoir peur de l'aluminium »)²¹⁹, contrairement à ce qu'on a observé qu'il y'avais une prise du poids plus importante chez les souris intoxiquées en comparaison avec les souris témoins, témoins traitées et les souris intoxiquées traitées avec les deux dose(45 et 60mg/kg). Ces résultats qui restent non significatif suivant les travaux de (Pettersen et al.,1990)²²⁰ qui ont observé une perte de poids chez les intoxiqués, résultats concorde avec ceux de notre deuxième expérience d'Alzheimer, qui présente une diminution du poids en dépit de la courte durée d'expérimentation (1 mois).

Les données utilisées tient compte également de la contribution relative de la source, du poids corporel et de la quantité d'eau bue quotidiennement. La concentration obtenue est celle qui peut être bue tous les jours (durant l'expérimentation) présentant un risque de voir se manifester de pathologies. la consommation d'eau montre une augmentation du volume de la solution consommée chez tous les lots précisément beaucoup plus important chez les souris intoxiquées ; ces résultats qui restent non significatif et ne concordent pas avec les travaux de (Domingo et al. 1987, Djebli et al., en 2008)^{221,222} qui ont trouvé que les souris intoxiquées buvaient moins d'eau que les témoins, en revanche de la deuxième expérience de l'Alzheimer qui présente une diminution de la consommation en dernière période d'expérimentation.

La comparaison des études de toxicité subaiguë et chronique des métaux a depuis longtemps démontré que les deux types d'exposition ne mettaient pas en jeu les mêmes mécanismes biologiques et que les effets constatés après des expositions aiguës ne rendent pas compte des phénomènes observables après une exposition prolongée, notamment à long terme. (Hrdina *et al.*, 1976; Singhal *et al.*, 1976)²²³; concorde avec les résultats de deux expérience réalisés.

Le but de cette étude c'est de démontrer l'effet protectif de curcumin contre la toxicité par l'aluminium. (A.Kumar ,2009)²²⁴ ainsi que sur la maladie d'Alzheimer (John M. Ringman et al 2005)²²⁵.

Le curcuma contient plus d'une douzaine de composés phénoliques appelés curcuminoïdes qui produisent différents effets bénéfiques pour la santé. Ils fonctionnent comme de puissants antioxydants, une propriété significative à la lumière des nouvelles recherches suggérant que l'un d'entre eux, la curcumine, a d'importantes propriétés anticancéreuses et anti-inflammatoire. (Shirkant Mishra, Kalpana Palanivelu,2008)²²⁶

Une étude in vivo a élucidé que l'administration de curcumin par voie orale abouti a une inhibition des dépôts de β amyloïde , oligomérisation et phosphorylation de protéine tau dans le cerveau des modèles animaux atteints par la MA (Masahito Yamada from review CNS, 2010) ²²⁷.

L'étude sur l'effet de curcumin chez les souris intoxiquées par l'aluminium n'est élucidé qu'après les tests comportementaux; l'activité locomotrice, test d'anxiété, test de trous, test de labyrinthe à 2 bras surélevée et finissons par le test de nage forcée comparées aux souris témoins, témoins traitées et intoxiqués traitées (par les 2 voies d'administration dans les deux expériences).

Les résultats obtenus lors du test de l'activité locomotrice montrent que les souris intoxiquées sont moins hyperactives que les souris témoins, témoins traitées et intoxiqués traitées avec les deux doses, ce qui concorde avec les travaux de (Golub et al.,1990 ; A.kumar, 2009)^{228, 224}.

Le test de trous permet d'évaluer le comportement d'exploration manifesté par la souris à cet effet on a remarqué durant ce test que les souris intoxiquées sont plus exploratrices que les souris témoins, témoins traitées et intoxiqués traitées avec les deux doses, résultat concorde avec les travaux de (DJEBLI et al.,2008)²²²

Les résultats obtenus durant l'épreuve d'anxiété dans les deux cas étudiés indique que les souris intoxiquées passent beaucoup plus de temps dans le compartiment éclairé

contrairement aux souris témoins, témoins traitées et intoxiquées traitées ; ce qui coïncide aux travaux de (Dr Djebli et al.,2008 et Rebai et al .,2008,costall et al. ,1989)^{229,230}

Durant le test de labyrinthe à 2 bras surélevé ; les résultats obtenus présentent une différence significative entre les souris intoxiquées et souris intoxiquées avec les deux doses différentes (45 et 60mg/kg), cette différence n'apparaît pas comme celle des souris témoins, témoins traitées mais prouve une amélioration remarquable selon (Djebli et rebai,2008)²²⁹, contrairement au résultat de la deuxième partie.

Les résultats obtenus lors de test de la nage forcée montrent que le temps d'immobilité enregistré par les souris témoins, témoins traitées et intoxiquées traitées avec les deux doses est beaucoup plus important que les souris intoxiquées qui ont enregistré un temps très court, de même pour le deuxième essai dont les souris Alzheimer sont les moins résistantes dans l'eau, ce qui concorde avec les travaux de (Sahin et al.,1995 et Gardier et Bourin.,2001)^{231,232} qui ont démontré que les souris intoxiquées s'immobilisent par désespoir (David et al.,2006)²³³.

Dans le labyrinthe radial à 8 bras, l'épreuve de mémoire spatiale de travail a montré que le nombre de couloir répété est beaucoup plus élevé chez les souris témoins, témoins traitées et intoxiquées traitées comparées aux souris intoxiquées. Ainsi que pour le test de mémoire non spatiale de préférence conditionnée les souris intoxiquées ont pris largement de temps pour arriver à l'aliment que les souris témoins, témoins traitées et intoxiquées traitées, contrairement à ce qui a été trouvé en deuxième expérience d'Alzheimer.

Concernant le test de distinction de position on a remarqué que les souris intoxiquées et les souris Alzheimer passent moins de temps dans les bras appâtés contrairement aux souris témoins, témoins traitées et intoxiquées traitées/Alzheimer traité qui ont tendance de visiter beaucoup plus les bras appâtés.

Nos résultats ont montré significatifs que les souris intoxiquées/Alzheimer présentent des niveaux de performances significativement moindres que les autres groupes,

expliquant le déficit en mémoire spatiale qui est probablement causé par l'aluminium (Santucci et al., 2004)²³⁴.

L'aluminium absorbé par l'intestin se trouve rapidement en circulation sanguine, et quand on parle d'aluminium dans le sang on parle généralement d'aluminium plasmatique, ou d'aluminium sérique ; une fraction de cet aluminium sera éliminée alors que la partie importante s'accumule dans les tissus en causant des lésions irréversibles.

Les résultats obtenus dans l'étude hématologique indiquent que chez les souris intoxiquées le taux des hématies et l'hémoglobine est beaucoup plus inférieure que les souris témoins, témoins traités et intoxiquées traités, ce qui explique qu'il s'agit d'une anémie qui se traduit par l'ingérence de l'aluminium dans le métabolisme du fer et par l'action toxique de l'aluminium sur la lignée érythroblaste, cellules précurseurs des globules rouges (Short, 1980)²³⁵ ; ceci crée une anémie de type microcytaire par manque de fer. (Claire Gourier-Fréry 2004)²³⁶.

L'étude hématologique a également montré que le nombre de globules blancs chez les souris intoxiquées est moins important que celui des souris témoins, témoins traités et intoxiquées traités avec une dose de 45mg/kg, ce qui s'explique par les travaux de (Shirkant Mishra, Kalpana Palanevelu.,2008)²²⁶ qui ont constaté que la curcumine montre une amélioration dans l'absorption et l'ingestion des plaques amyloïdes.

Concernant le dosage des paramètres biochimiques on a constaté que le taux de calcémie est inférieur à celui des souris témoins, témoins traités et intoxiquées traités par les deux doses, ce résultat qui coïncide avec les travaux de (Xuan Li et al.,2011)²³⁷ qui suggère que l'aluminium peut arrêter la capacité du corps à assimiler et à faire usage du calcium.

D'après les résultats obtenus lors du dosage de protéines totales on a remarqué que le taux des protéines est beaucoup plus important chez les souris témoins, témoins traités et intoxiquées traités que chez les intoxiquées qui ont démontré un taux inférieur ce qui confirme les travaux de (Gilbert et al.,1998)²³⁸ qui ont montré que l'intoxication par le chlorure d'aluminium entraîne une accumulation au niveau du foie

, du cerveau et une chute de taux de protéines plasmatiques totales. contrairement aux intoxiqués traités avec une dose de 45mg/kg qui ont présenté un taux de protéine presque similaire a celui des témoins, ce qui explique que le curcuma a une action d'antioxydant qui permettra de maintenir le taux d'enzymes anti-oxydantes

Le cholestérol joue un rôle important en dégénérescence neurofibrillaire résultant de la neurotoxicité de l'aluminium, les résultats obtenus du dosage de la cholestérolémie chez le groupe Alzheimer indique une contradiction avec les travaux de (Luigi Puglielli.,2003)²³⁹

Le système nerveux et plus particulièrement le cerveau sont considérés comme l'une des structures les plus compliquées de l'organisme ; La détérioration et la perte des fonctions cérébrales au cours du vieillissement portent une atteinte grave à l'intégrité personnelle mais touchent aussi les sphères familiales et sociales, les facteurs inducteurs de cette pathologie sont encore inconnus. Mais on s'est intéressé dernièrement à la toxicité de l'aluminium.

Les paramètres histologiques présentent une différence significatif entre souris intoxiquée traitée par les deux doses différentes et souris intoxiquée/ Alzheimer surtout au niveau du cerveau ,cela concorde avec les travaux de(Giselle P. Lim et al., 2001)²⁴⁰ qui a signalé que l'aluminium provoque chez les souris intoxiquées des lésions caractérisées par une dégénérescence neuronale ainsi qu'une vacuolisation cytoplasmique sévères au niveau de l'hippocampe et dans le cortex cérébrale (Djebli et al .,2008)²²² et une dégénérescence neurofibrillaire en plus de la déposition amyloïde observé avec le rouge Congo chez les souris Alzheimer, n'empêche qu'il existe des lésions persistance modéré au niveau des cerveau des souris intoxiquées traitées comparativement aux celles des témoins et témoins traitées, et un début de lésions chez les souris Alzheimer traité (intoxication subaigu).

L'examen microscopique sur des coupes réalisées au niveau du foie des souris intoxiquées et intoxiquées traitées à une dose de 45mg/kg présentent des nécroses cellulaire et un infiltrat inflammatoire monocytaire par contre on a remarqué qu'il n'ya aucune trace de nécrose cellulaire chez les souris intoxiquées traitées avec une dose de

60mg/kg mais persistance d'une hépatocyte et ballonnisation des cellules (Saleki., 2007)²⁴¹, mais rien n'est évident chez les souris Alzheimer traité que l'infiltrat inflammatoire.

Les coupes histologiques réalisées au niveau des tissus rénaux montrent à leur tour de nombreuses anomalies qui se présentent chez le sujet intoxiqué telles qu'une dilatation des tubules rénaux, lyse cytoplasmique des cellules cuboïdales, nos résultats concordent avec les travaux de (Sinha et al.,2005)²⁴², par contre chez les souris de la deuxième expérience ne présente aucune lésion sauf une dilatation modéré chez le groupe Alzheimer, cela est expliqué par la faible durée d'intoxication.

Conclusion

Conclusion

La distribution de l'aluminium dans les tissus, aussi bien pour le gavage que pour la perfusion, dépend des espèces chimiques utilisées et de la voie d'administration.

On peut donc dire que la voie et la durée de l'administration, ainsi que les autres interactions peut résulter en des lésions divergentes dans les tissus dont la concentration dépend de la forme chimique.

L'exposition chronique (11 semaines) à l'aluminium, engendre les lésions évidentes au niveau de tissus mous : le cerveau, le foie et les reins

Quand l'aluminium est administré avec le D-gal, et bien que la durée soit relativement courte (subaigu / sub-chronique), l'initiation des lésions est apparus dans le tissus nerveux.

Le curcuma est en cours d'étude pour la prévention de la neurotoxicité et d'Alzheimer, ou pour ralentir l'évolution des maladies. Des études chez l'homme ont été lancées, après des essais prometteurs chez l'animal.

Le but de la présente recherche était d'évaluer l'effet préventif de curcumin sur la neurotoxicité chronique de l'aluminium, ainsi que sur la maladie d'Alzheimer provoquée (subaigu/sub chronique), et d'étudier à travers l'utilisation de modèles biologiques l'aspect comportemental, de mémoire, de quelques paramètres biochimiques et de l'état histologiques de tissus mous.

La première partie consistait en la détermination des niveaux des lésions tissulaire lors d'une intoxication chronique (11 semaine), qui se manifeste en dégénérescence neurofibrillaire, l'amélioration de ces lésions observé lors du traitement par le curcumin administré en même temps que l'agent toxique ; et le début de la déposition amyloïde lors de l'Alzheimer provoqué, ainsi que la contribution du traitement par le curcumin a ce type de lésion.

A propos de la première expérience, on a constaté que les lésions histologique observé se traduit au niveau comportementale, bien qu'au niveau de la mémoire de l'animale évaluée par des tests neurologique, qui montre une divergence évidente entre les sujets intoxiqués, et les sujets intoxiqués traités qui se rapproches au résultats de témoin et témoin traité.

La deuxième étape concernait les souris de modèle Alzheimer, en dépit de la courte durée d'exposition les lésions histologiques au niveau du cerveau étaient en cours de production, et le traitement ainsi ralenti le mécanisme de cet anomalie qui était élucidé en comparant les deux groupe Alzheimer et Alzheimer traité, les test neurologique sont indispensables aussi pour décrire le comportement et la mémoire de l'animal qui étaient largement différents.

Tableau 1 :

l'évolution pondérale chez les 5 lots expérimentaux : lot intoxiquées (I1) par l'AlCl₃ a une dose de 100mg/kg par voie orale, intoxiquées traitées (IT1, IT2) par le curcumin à une dose de (45mg/kg et 60mg/kg) administré par voie orale, traitées (Tr1) par le curcumin à une dose de (45mg/kg) administré p.o et les témoins durant 11 semaines

Groupes	T	I1	IT1	IT2	Tr1
semaines					
S0	4.08± 24	1.81± 23,43	0.53± 20,43	1± 23	1.46± 18,85
S1	2.87± 26,57	2.26± 28,85	1.06± 27,14	0.7±8 25,57	0.69± 22,14
S2	3.30± 30,57	2.29± 33,57	1.98± 30,43	1.25± 27,71	0.53± 24,43
S3	3.36± 32	2.82± 34	2.79± 31,86	1.11± 29,28	1.11± 25,71
S4	3.63± 33,28	3.62± 34,86	3.09± 32,71	1.49± 29,71	2.08± 28
S5	3.13± 32,85	3.90± 34,43	3.30± 33,28	1.15± 31	2.82± 26,57
S6	3.71± 33,85	3.65± 35	3.33± 33,14	1.11± 30,71	1.67± 27,57
S7	2.43± 34,43	3.36± 32	2.57± 30,57	0.97± 30,57	1.84± 27,43
S8	2.60± 34,14	2.49± 36,28	3.02± 35,14	1.06± 33,86	1.84± 30,57
S9	4.3± 37,14	2.81± 36,57	2.43± 35,28	0.97± 32,57	2.20± 30
S10	3.86± 38,71	2.76± 36,43	2.07± 36,57	1.39± 33,57	1.49± 32,43
S11	3.72± 37,28	3.35± 37,71	2.22± 36,43	1.38± 34,28	5.23± 33

Tableau 2 : le volume de la Solution de l'AlCl₃ consommée chez les souris intoxiquées par a une dose de 100mg/kg par voie orale, comparées aux témoins durant 11 semaines.

SEMAINES	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11
T	180	190	170	180	200	180	245	310	280	360	400
I1	200	172	160	200	225	170	300	400	500	330	500

Tableau 3 : le volume de la Solution de l'AlCl₃ consommée durant (2h) avec une dose de 100mg/kg chez les deux lots intoxiqués traitées (LT1,LT2) durant 11 semaines.

Semaines	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11
IT1	185	172	160	200	225	170	300	400	500	330	500
IT2	165	185	145	180	175	180	200	310	350	200	255

Tableau 4 : le volume de la Solution de curcumin consommée cher le lot traité (Tr1) par une dose de 45mg/kg administré par voie orale, comparées aux témoins durant 11 semaines.

Ssemaine	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11
T	180	190	170	180	200	180	245	310	280	360	400
Tr1	160	165	127	150	170	150	200	215	175	350	210

Tableau 5 : le volume de la Solution de curcumin consommée chez les deux lots intoxiqués traités (LT1,LT2) par les deux doses (60mg/kg et 45mg/kg) administré par voie orale, durant 11 semaines.

SEMAINES	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11
IT1	25	23	27	30	40	40	90	80	75	70	130
IT2	13	35	25	25	40	40	75	75	80	60	90

Tableau 6 :

le test de l'activité locomotrice chez les souris intoxiquées (I1) par l'AlCl₃ (100mg/kg) administré par voie orale, intoxiquées traitées (LT1,LT2) par le curcumin avec les deux doses (45mg/kg et 60mg/kg) administré par voie orale, traitées (Tr1) par le curcumin à une dose de (45mg/kg) comparées aux témoins durant 11 semaines.

Groupes	T	I1	IT1	IT2	Tr1
phases (min)					
1 ^{ère} phase	127± 12,48	114,16 ± 9,32	124,66± 7,99	124,66± 8,66	112,16± 5,81
2 ^{ème} phase	88,16± 5,70	62,83 ± 8,83	86,83± 8,40	94,83± 8,18	75± 4,47
3 ^{ème} phase	66,66± 7,25	43,16± 7,38	60,16± 6,73	75,83± 6,79	60,66± 6,37
4 ^{ème} phase	56,33± 10,19	27,83± 5,91	51,66± 8,75	57,5± 8,68	58± 5,93

Test de signification :

Colonne1	T.IT1	T.IT2	T.Tr1
P	0,01989975	0,12707083	0,06078015

Tableau 7 :

le test de curiosité chez les souris intoxiquées (I1) par l'AlCl₃ a une dose de 100mg/kg administrée par voie orale, intoxiquées traitées (IT1,IT2) par le curcumin à une dose de(45mg/kg et 60mg/kg) administré par voie orale, traitées (Tr1) par le curcumin à une dose de (45mg/kg) comparées aux témoins durant 11 semaines.

Groupes					
essais	T	I1	IT1	IT2	Tr1
1 ^{ère} essai	13,66± 2,56	15,83± 2,56	12,5± 3,56	13,5± 1,76	13,5± 3,72
2 ^{ème} essai	13,66± 1,03	14,66± 3,61	11,33± 1,75	13,16± 3,54	13± 2,44
3 ^{ème} essai	13,83± 0,75	11,16± 2,48	11,16± 2,56	13,16± 2,13	12,66± 1,50

Test de signification :

Colonne1	T.IT1	T.IT2	T.Tr1
P	0,02280901	0,04708919	0,07359857

Tableau 8 :

le test d'anxiété chez les cinq lot d'expérimentation : intoxiquées (I1) par l'AlCl₃ a une dose de 100mg/kg administrée par voie orale, intoxiquées traitées (IT1,IT2) par le curcumin à une dose de(45mg/kg et 60mg/kg) administré par voie orale, traitées (Tr1) par le curcumin à une dose de (45mg/kg) comparées aux témoins durant 11 semaines.

Lots	T	I1	IT1	IT2	Tr1
phases					
1 ^{ère} phase	140,83± 10,83	172,78± 14,85	146,16± 17,62	148,16± 13,87	149,16± 17,25
2 ^{ème} phase	138,83± 15,31	160± 17,30	144,16± 18,21	153± 18,14	148± 12,94
3 ^{ème} phase	148,83± 11,19	165,5± 16,82	151,16± 18,86	164,33± 7,91	129,83± 15,74
4 ^{ème} phase	153± 21,65	164,16± 16,71	146,16± 19,11	163,33± 9,04	144,5± 11,74

Test de signification :

Colonne1	T.IT1	T.IT2	T.Tr
P	0,3147801	0,0039124	0,36952764

Tableau 9 :

le test de labyrinthe à deux bras surélevé chez les cinq lot d'expérimentation : intoxiquées (I1) par l'AlCl₃ a une dose de 100mg/kg administrée par voie orale, intoxiquées traitées (IT1,IT2) par le curcumin à une dose de(45mg/kg et 60mg/kg) administré par voie orale, traitées (Tr1) par le curcumin à une dose de (45mg/kg) comparées aux témoins durant 11 semaines.

facteurs		I1	IT1	IT2	Tr1
Phase	T				
1 ^{ère} phase	171,16± 17,33	151± 11,40	163,16± 22,90	196,16± 9,28	212,33± 18,22
2 ^{ème} phase	172,66± 22,83	156,5± 10,27	191,66± 29,34	187,33± 18,44	189,16± 9,60
3 ^{ème} phase	174,5± 17,86	154± 15,23	205± 26,39	185,5± 10,34	203,66± 18,59
4 ^{ème} phase	194,83± 9,06	164,33± 13,32	201,66± 14,55	206± 18,50	218,16± 14,33

Test de signification :

Colonne1	T.IT1	T.IT2	T.Tr1
P	0,11975239	0,00912513	0,00666332

Tableau 10 :

Le test de la nage forcée chez les cinq lot d'expérimentation : intoxiquées (I1) par l'AlCl₃ a une dose de 100mg/kg administrée par voie orale, intoxiquées traitées (IT1,IT2) par le curcumin à une dose de(45mg/kg et 60mg/kg) administré par voie orale, traitées (Tr1) par le curcumin à une dose de (45mg/kg) comparées aux témoins durant 11 semaines.

facteurs	T	I1	IT1	IT2	Tr1
Phases					
1 ^{ère} phase	300	166,33± 16,10	253,5± 23,97	292,83± 10,17	291,16± 19,75
2 ^{ème} phase	300	161,66± 12,39	188,16± 16,35	209,5± 31,11	261,16± 15,53
3 ^{ème} phase	298,33± 3,72	85,66± 9,41	154,33± 18,29	171,83± 15,89	258,83± 17,01

Test de signification :

Colonne1	T.IT1	T.IT2	T.Tr1
P	0,03616507	0,08439619	0,0513999

Tableau 11 :**Nombre de couloir répété :**

le test de mémoire spatiale de travail chez les cinq lot d'expérimentation : intoxiquées (I1) par l' AlCl_3 a une dose de 100mg/kg administrée par voie orale, intoxiquées traitées (IT1,IT2) par le curcumin à une dose de (45mg/kg et 60mg/kg) administré par voie orale, traitées (Tr1) par le curcumin à une dose de (45mg/kg) comparées aux témoins durant 11 semaines

Groupes	T	I1	IT1	IT2	Tr1
jours					
1ère jour	10,33± 1,03	5,66± 0,51	7,16± 0,98	10,5± 1,22	12± 1,09
2ème jour	8,66± 0,81	7,83± 0,75	8,33± 0,81	10± 0,89	10± 0,89
3ème jour	7,16± 1,16	5,83± 0,40	6± 0,89	7± 0,89	6,33± 0,51
4ème jour	6,16± 0,75	4,33± 0,51	3,83± 0,40	6,5± 1,04	5,16± 0,75
5ème jour	4,5± 0,54	4,16± 0,40	2,16± 0,40	5,83± 0,75	3,83± 0,75

Test de signification :

Colonne1	T.IT1	T.IT2	T.Tr1
P	0,01000962	0,06252033	0,43534436

Tableau 12:

le test de mémoire non spatiale de préférence conditionnée chez les cinq lot d'expérimentation : intoxiquées (I1) par l'AlCl₃ a une dose de 100mg/kg administrée par voie orale, intoxiquées traitées (IT1,IT2) par le curcumin à une dose de(45mg/kg et 60mg/kg) administré par voie orale, traitées (Tr1) par le curcumin à une dose de (45mg/kg) comparées aux témoins durant 11 semaines.

Lots	T	I1	IT1	IT2	Tr1
Essai					
1 ^{er} essai	201,16± 15,68	279,2± 21,22	217,66± 13,15	215,5± 22,81	211± 19,61
2 ^{ème} essai	113,83± 8,63	294± 15,57	111± 8,19	121,66± 10,76	109± 10
3 ^{ème} essai	96± 8,83	258,6± 26,31	97,16± 8,20	103,83± 12,04	96,66± 9,64

Test de signification :

Colonne1	T.IT1	T.IT2	T.Tr1
P	0,24484633	0,02193891	0,35098036

Tableau 13 :

le test de distinction de position chez les cinq lot d'expérimentation : intoxiquées (I1) par l' AlCl_3 a une dose de 100mg/kg administrée par voie orale, intoxiquées traitées (IT1,IT2) par le curcumin à une dose de(45mg/kg et 60mg/kg) administré par voie orale, traitées (Tr1) par le curcumin à une dose de (45mg/kg) comparées aux témoins durant 11 semaines.

Lots	T	I1	IT1	IT2	Tr1
Essais/min					
1èr essai	98,83.47± 8,75	130,66± 18,42	88,16± 9,47	80,66± 8,80	85± 9,25
2ème essai	72± 11,43	65,83± 9,10	63,5± 7,91	64± 6,72	71,66± 9,70
3ème essai	57± 7,69	40± 5,36	62,16± 6,99	67± 14,82	64± 8,78

Test de signification

distinction	T.IT1	T.IT2	T.Tr1
P	0,22290354	0,29003149	0,36658824

Tableau 14:

le test de piscine de Morris « mémoire spatiale de référence chez les cinq lot d'expérimentation : intoxiquées (I1) par l'AlCl₃ a une dose de 100mg/kg administrée par voie orale, intoxiquées traitées (IT1,IT2) par le curcumin à une dose de(45mg/kg et 60mg/kg) administré par voie orale, traitées (Tr1) par le curcumin à une dose de (45mg/kg) comparées aux témoins durant 11 semaines.

facteurs	T	I1	IT1	IT2	Tr1
Essais					
1 ^{er} essai	12,83± 1,83	17± 2,52	11,5± 1,87	14,5± 1,51	14,83± 1,94
2 ^{ème} essai	10,33± 1,75	8,5± 2,07	10,33± 1,21	12,33± 1,75	13,5± 2,58
3 ^{ème} essai	10,16± 2,31	17± 1,89	9,83± 1,94	9,33± 1,75	13± 3,22
4 ^{ème} essai	9,83± 1,47	18,83± 2,48	12,5± 1,37	14,33± 3,55	12,83± 2,13
5 ^{ème} essai	9± 1,54	17,66 2,16	11± 1,67	11± 3,52	12± 2,89

Test de signification :

Colonne1	T.IT1	T.IT2	T.Tr1
P	0,23380238	0,04593739	0,00389686

Tableau 15 : test de piscine Morris « mémoire spatiale de travail » chez les cinq lot d'expérimentation : intoxiquées (I1) par l'AlCl₃ a une dose de 100mg/kg administrée par voie orale, intoxiquées traitées (IT1,IT2) par le curcumin à une dose de(45mg/kg et 60mg/kg) administré par voie orale, traitées (Tr1) par le curcumin à une dose de (45mg/kg) comparées aux témoins durant 11 semaines.

facteurs	T	I1	IT1	IT2	Tr1
Essais					
1 ^{ere} essai	8,5± 1,5	15,66± 1,97	13± 1,29	13,63± 1,49	8,33± 1,59
2 ^{eme} essai	8,16± 1,86	12,66± 1,39	10,16± 1,77	10,66± 1,69	9,83± 1,77
3 ^{eme} essai	8± 1,91	10,66± 1,79	9,33± 1,37	8,83± 2,11	7,66± 1,97
4 ^{eme} essai	7,5± 1,25	15,33± 1,88	9± 1,63	7,5± 1,25	10,66± 1,24
5 ^{eme} essai	5,66± 1,49	15,66± 2,62	6,33± 1,10	7,33± 0,94	8,16± 1,77

Test de signification :

Colonne1	T.IT2	T.IT22	T.Tr1
P	0,01941833	0,03831151	0,06169987

Tableau 16 :

Taux des hématies, d'hémoglobines et des globules blancs chez les souris intoxiquées par l' AlCl_3 à une dose de 100mg/kg par voie orale, intoxiquées et traitées par le curcumin à une dose de (45mg/kg et 60mg/kg) par voie orale, traitées par le curcumin à une dose de (45mg/kg) comparées aux témoins durant 11 semaines

Groupes paramètres	T	I1	IT1	IT2	Tr1
Hématies	8300000	7200000±365000	7970000±3682500	7790000±490000	8100000
Hémoglobine	13,3	11,8±0,6	13,7±1,95	13±0,35	13,2
Leucocyte	10200	7900±850	7700±900	8100±1900	8900

Tableau 17:

le taux de calcémie et des protéines totales chez les souris intoxiquées par l' AlCl_3 à une dose de 100mg/kg par voie orale, intoxiquées et traitées par le curcumin à une dose de (45mg/kg et 60mg/kg) par voie orale, traitées par le curcumin à une dose de (45mg/kg) comparées aux témoins durant 11 semaines .

Groupes paramètres	T	I1	IT1	IT2	Tr1
calcémie	100,5±26,16	66±7,07	70±7,07	69,5±7,77	59±4,24
protéine	60,5±3,53	51,5±2,12	54,5±4,94	57,5±2,12	52±5,65

Tableau 18:

Evolution pondérale chez les 4 lots de la deuxième expérience : Alzheimer (alz) provoqué par l'AlCl₃ a une dose de 100mg/kg par voie orale + D-Gal 200mg/Kg, Alzheimer traitées (alz.trt) par le curcumin à une dose de (200mg/Kg)par IP, et traitées par le curcumin à une dose de (200mg/kg) comparées aux témoins durant 1 mois .

Colonne1	S0	S1	S2	S3	S4
T	15,2±1,92	17,2±1,30	17,2±1,64	19,8±2,28	23,8±4,08
alz	14,2±1,30	18,6±1,51	18,2±1,30	18,6±1,67	19,6±2,40
Alz trt	15±1,22	18±1,58	18,4±1,14	21,6±1,14	24,2±0,83
traité	13,2±0,83	16,8±0,83	16,8±0,83	20,4±0,54	23,8±0,83

Tableau 19:

La solution consommée chez les 4 lots de la deuxième expérience : Alzheimer (alz) provoqué par l'AlCl₃ a une dose de 100mg/kg par voie orale + D-Gal 200mg/Kg, Alzheimer traitées (alz.trt) par le curcumin à une dose de (200mg/Kg)par IP, et traitées par le curcumin à une dose de (200mg/kg) comparées aux témoins durant 1 mois .

solution consommée	S1	S2	S3	S4
T	220	200	270	300
alz	190	200	250	220
alz.trt	175	170	120	125
traité	175	140	300	250

Tableau 20:

Le test de curiosité/ anxiété chez les 4 lots de la deuxième expérience : Alzheimer (alz) provoqué par l'AlCl₃ a une dose de 100mg/kg par voie orale + D-Gal 200mg/Kg, Alzheimer traitées (alz.trt) par le curcumin à une dose de (200mg/Kg)par IP, et traitées par le curcumin à une dose de (200mg/kg) comparées aux témoins durant 1 mois .

Colonne1	phase 1	phase 2	phase 3	phase 4
T	161,22±27,38	130,62±26,47	122,41±21,88	142,29±29,58
alz	175,57±35,77	218,6±6,47	224,56±17,58	200,72±27,66
alz trt	123,56±15,37	113,63±16,80	108,86±8,83	116,59±11,81
traité	132,34±27,11	134,61±18,41	107,34±23,11	116,91±24,65

Test de signification :

Colonne1	T.alz trt	T.trt
P	0,0110955	0,05689333

Tableau 21:

Le test de la nage forcé chez les 4 lots de la deuxième expérience : Alzheimer (alz) provoqué par l'AlCl₃ a une dose de 100mg/kg par voie orale + D-Gal 200mg/Kg, Alzheimer traitées (alz.trt) par le curcumin à une dose de (200mg/Kg)par IP, et traitées par le curcumin à une dose de (200mg/kg) comparées aux témoins durant 1 mois .

nage forcé	T	alz	alz trt	traité
Tps d'immobilité	84,27±44,42	26,03±5,44	61,722±25,66	33,924±4,86

Test de signification :

Colonne1	T.alz trt	T.trt
P	0,24373827	0,04038723

Tableau 22:

Le test d'anxiété chez les 4 lots de la deuxième expérience : Alzheimer (alz) provoqué par l'AlCl₃ à une dose de 100mg/kg par voie orale + D-Gal 200mg/Kg, Alzheimer traitées (alz.trt) par le curcumin à une dose de (200mg/Kg) par IP, et traitées par le curcumin à une dose de (200mg/kg) comparées aux témoins durant 1 mois .

Comp blanc	phase 1	phase 2	phase 3	phase 4
T	112,59±21,64	150,13±20,56	125,57±26,82	142,73±21,99
alz	132,46±13,44	160,58±18,39	148,78±32,82	203,31±17,67
alz trt	137,82±9,82	142,93±16,78	131,00±22,66	131,55±16,46
traité	131,60±10,79	144,94±30,19	170,40±29,64	110,19±13,69

Test de signification :

Colonne1	T.alz trt	T.trt
P	0,36649401	0,35989291

Tableau 23:

Le test de mémoire référentiel effectué par le biais de la piscine de Morris MSR chez les 4 lots de la deuxième expérience : Alzheimer (alz) provoqué par l'AlCl₃ à une dose de 100mg/kg par voie orale + D-Gal 200mg/Kg, Alzheimer traitées (alz.trt) par le curcumin à une dose de (200mg/Kg) par IP, et traitées par le curcumin à une dose de (200mg/kg) comparées aux témoins durant 1 mois .

moris(msr)	jour1	jour2	jour3	jour4	jour5
T	13,77±6,19	17,82±8,36	9,5±6,59	10,80±3,86	3,04±1,19
alz	12,69±4,03	32,63±7,08	48,40±3,91	40,55±17,43	28,9±2,89
alz trt	16,11±3,72	9,83±2,33	6,41±2,41	7,05±3,31	4,22±0,68
traité	16,54±5,81	9,03±6,50	5,28±3,62	5,2±1,86	5,72±2,09

Test de signification :

Colonne1	T.alz trt	T.trt
P	0,30466765	0,28125728

Tableau 24:

Le test de mémoire de travail effectué par le biais de la piscine de Morris MST chez les 4 lots de la deuxième expérience : Alzheimer (alz) provoqué par l'AlCl₃ à une dose de 100mg/kg par voie orale + D-Gal 200mg/Kg, Alzheimer traitées (alz.trt) par le curcumin à une dose de (200mg/Kg) par IP, et traitées par le curcumin à une dose de (200mg/kg) comparées aux témoins durant 1 mois .

MST	1er jour	2ème jour	3ème jour	4ème jour	5ème jour
T	13,6±4,03	15,43±4,34	1,94±0,97	6,9±1,34	5,38±1,70
alz	15±4,94	39,88±11,52	42,71±6,30	28,33±9,49	27,36±5,93
alz trt	14,47±6,82	12,97±2,84	14,90±2,77	5,13±1,33	3,79±0,73
traité	16,50±3,77	4,84±2,85	1,74±0,20	8,50±1,68	4,16±1,00

Test de signification :

Colonne1	T.alz trt	T.trt
P	0,144408143	0,15879057

Tableau 25:

Le test de mémoire spatial de préférence conditionné chez les 4 lots de la deuxième expérience : Alzheimer (alz) provoqué par l'AlCl₃ à une dose de 100mg/kg par voie orale + D-Gal 200mg/Kg, Alzheimer traitées (alz.trt) par le curcumin à une dose de (200mg/Kg) par IP, et traitées par le curcumin à une dose de (200mg/kg) comparées aux témoins durant 1 mois.

M conditionnée	jour1	jour2	jour3	jour4	jour5
T	37,38±21,39	67,84±14,06	58,53±18,73	77,92±15,91	74,04±17,73
alz	24,74±16,29	12,11±2,09	22,22±2,74	14,12±4,14	22,97±8,79
alz trt	22,38±1,13	37,43±3,36	61,93±17,91	33,77±13,05	43,25±2,21
traité	19,38±3,86	55,53±6,72	25,32±7,47	31,91±6,79	35,36±6,25

Test de signification :

Colonne1	T.alz trt	T.trt
P	0,02260841	0,00468373

Tableau 26:

Le test de mémoire par distinction de position chez les 4 lots de la deuxième expérience : Alzheimer (alz) provoqué par l'AlCl₃ à une dose de 100mg/kg par voie orale + D-Gal 200mg/Kg, Alzheimer traitées (alz.trt) par le curcumin à une dose de (200mg/Kg) par IP, et traitées par le curcumin à une dose de (200mg/kg) comparées aux témoins durant 1 mois

Distinction.posit	jour1	jour2	jour3	jour4	jour5
T	68,22±7,51	64,59±9,81	45,94±16,25	72,57±20,09	67,57±9,82
alz	67,97±6,61	61,21±11,86	46,01±2,71	49,26±21,27	62,91±14,35
alz trt	77,53±7,72	70,06±5,97	67,60±8,22	69,85±15,41	63,67±7,82
traité	84,79±4,91	78,16±8,69	54,29±4,34	75,24±2,11	80,14±7,11

Test de signification :

Colonne1	T.alz trt	T.trt
P	0,13399352	0,00558519

Tableau 27:

Le test de mémoire spatial (labyrinthe à 8 bras) chez les 4 lots de la deuxième expérience : Alzheimer (alz) provoqué par l'AlCl₃ à une dose de 100mg/kg par voie orale + D-Gal 200mg/Kg, Alzheimer traitées (alz.trt) par le curcumin à une dose de (200mg/Kg) par IP, et traitées par le curcumin à une dose de (200mg/kg) comparées aux témoins durant 1 mois

labyrinthe 8bras	jour1	jour2	jour3	jour4	jour5
T	10,4±1,94	6±1,87	6,2±2,86	4,4±1,14	4,2±2,16
alz	10±1,41	9,66±1,77	9±1,87	7,66±0,40	9,33±1,47
alz trt	9,33±2,16	6±1,41	6±1,87	7,66±1,63	6±1,41
traité	6±1,87	9±2,44	4,33±2,27	6,66±2,48	4,33±1,47

Test de signification :

Colonne1	T.alz trt	T.trt
P	0,19296626	0,45197801

Tableau 28:

le taux de cholestérol chez les 4 lots de la deuxième expérience : Alzheimer (alz) provoqué par l'AlCl₃ à une dose de 100mg/kg par voie orale + D-Gal 200mg/Kg, Alzheimer traitées (alz.trt) par le curcumin à une dose de (200mg/Kg) par IP, et traitées par le curcumin à une dose de (200mg/kg) comparées aux témoins durant 1 mois .

	T	alz	Alz.trt	traité
Cholestérol	1,68±0,11	1,22±0,22	1,54±0,10	1,62±0,09

Références bibliographiques:

1. Pricilla Costa Ferreira, Kamila de Almeida Piai, *Angela Maria Magosso Takayanagui*, *Susana Inés Segura-Muñoz* 2008 *Rev Latino-am Enfermagem* 16(1):151-7
2. Martyn CN, Coggan D, Inskip H, Lacey RF, Young WF. Aluminum concentrations in drinking water and risk of Alzheimer's disease. *Epidemiology* 1997 May; 8(3):281-6.
3. Bates AJ. Water as consumed and its impact on the consumer-do we understand the variables? *Food Chem Toxicol* 2000; 38(1 Suppl):29-36.
4. Associação Brasileira do Alumínio. Alumínio e saúde. 2^a ed. São Paulo (SP): ABAL; 2000.
5. Yokel RA. The toxicology of aluminum in the brain: a review. *Neurotoxicology* 2000 October; 21(5):813-28.
6. Jean PILET revue Aluminium et vaccine 2008
7. James A. Duke , Mary Jo Bogenschutz-Godwin Judi duCellier Peggy-Ann K. Duke; 2003 *CRC Handbook of Medicinal Spices* 0-8493-1279-5
8. Bharat B. Aggarwal Young-Joon Surh Shishir Shishodia; 2007; *The Molecular Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Disease* Library of Congress Control Number: 2006938892
9. Anitha S, Shanmugavelu P, Gazula VR, Shankar SK, Menon RB, Rao RV, et al. Molecular understanding of aluminum bioinorganic chemistry in relevance to the pathology of Alzheimer's disease. In: *Group 13 chemistry: From*

- fundamentals to applications (ACS Symposium Series), American Chemical Society, Washington, DC. 2002; 822 :228-45.
10. Martin RB. Aluminium in chemistry, biology and medicine. *Clin Chem* 1986; 32 : 1797-806.
 11. Rao KSJ, Anitha S, Latha KS. Aluminium induced neurodegeneration in hippocampus of aged rabbits mimics Alzheimer's disease. *Alzheimer's Rep* 2000; 3 : 83-8.
 12. Savory J, Herman MM, Hundley JC, Seward RL, Griggs CM, Katsetos CD et al. Quantitative studies on aluminium deposition and its effects on neurofilament protein expression and phosphorylation, following the intraventricular administration of aluminium maltolate to adult rabbits. *Neurotoxicology* 1993; 14 : 9-12.
 13. R. R. Kaizer Æ M. C. Corre[^]a Æ L. R. S. Gris Æ C. S. da Rosa Æ D. Bohrer Æ V. M. Morsch Æ Maria Rosa Chitolina Schetinger, *Neurochem Res* (2008) 33:2294– 2301 DOI 10.1007/s11064-008-9725-6
 14. Atwood, D.A. & Yearwood, B.C. (2000) the future of aluminium chemistry. *Journal of Organometallic chemistry* 600, 186-197
 15. Exley, C. A. (2003). A biogeochemical cycle for aluminium? *J. Inorg. Biochem.* 97, 1–7.
 16. Tanino H, Shimohama S, Sasaki Y, Sumida Y, Fujimoto S. Increase in phospholipase C- α 1 protein levels in aluminum-treated rat brains. *Biochem Biophys Res Commun* 2000 May; 271(3):620-5.

17. Christopher A. Shawa, and Michael S. Petrikc; Aluminum hydroxide injections lead to motor deficits and motor neuron degeneration, 2009, *J Inorg Biochem.* 2009 November ; 103(11): 1555. doi:10.1016/j.jinorgbio.2009.05.019.

18. Virgí'lia S. Silva,* Ana I. Duarte,† A. Cristina Rego,‡ Catarina R. Oliveira,§ and Paula P. Goncxalves, 2005; Effect of Chronic Exposure to Aluminium on Isoform Expression and Activity of Rat (Na+/K+)ATPase;; TOXICOLOGICAL SCIENCES 88(2), 485–494

19. Christopher Exley • Emily R. House; 2010 . Aluminium in the human brain, *Monatsh Chem.* DOI 10.1007/s00706-010-0417-y

20. Emily DeVoto and Robert A. Yokel; The Biological Speciation and Toxicokinetics of Aluminum; 1994, *Environmet health perspect* 1Z 940-951

21. Nicola P Klein, Kathryn M Edwards, Robert C Sparks, Cornelia L Dekker, on behalf of the Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) Network; Recurrent sterile abscesses following aluminium adjuvant-containing vaccines; *BMJ Case Reports* 2009; doi:10.1136/bcr.09.2008.0951

22. PM Gault, KR Allen and KE Newton; Plasma aluminium: a redundant test for patients on dialysis? doi: 10.1258/0004563053026862 *Ann Clin Biochem* 1 January 2005 vol. 42 no. 1 51-54

23. Denise Bohrer, Denise C. Bertagnolli, Sandra M. R. de Oliveira¹, Paulo C. do Nascimento, Leandro M. de Carvalho, Solange C. Garcia, Luiz C. Arantes and Elvino J. G. Barros; Role of medication in the level of aluminium in the blood of chronic haemodialysis patients; *Nephrol. Dial. Transplant.* (2009) 24 (4): 1277-1281. doi: 10.1093/ndt/gfn631

24. J. HEALY†*, S. D. BRADLEY‡, C. NORTHAGE† and E. SCOBBIÉ‡; Inhalation Exposure in Secondary Aluminium Smelting; 2001, *Ann. occup. Hyg.*, Vol. 45, No. 3, pp. 217–225, 2001

25. Flarend R. et al. A preliminary study of the dermal absorption of aluminium from antiperspirants using aluminium-26. *Food Chem Toxicol* 2001; 39(2):163-8.
26. Claire Gourier-Fréry, Nadine Fréry, Claudine Berr, Sylvaine Cordier, Robert Garnier, Hubert Isnard, Coralie Ravault, Claude Renaudeau ; *Aluminium Quels risques pour la santé?* ; 2004 ; ISBN : 2-11-094409-9
27. Mark W Whitehead, Gil/ian Farrar, Gillian L Christie, John A Blair, Richard PH Thompson, and Jonathan J Powell, Mechanisms of aluminum absorption in rats; 1997; *Am J Clin Nutr* 1997;65:1446-52.
28. Denise Bohrer¹, Denise C. Bertagnolli¹, Sandra M. R. de Oliveira¹, Paulo C. do Nascimento¹, Leandro M. de Carvalho¹ and Solange G. Pomblum²., Drugs as a hidden source of aluminium for chronic renal patients; *Nephrol Dial Transplant* (2007) 22: 605–611
29. Tilman B. DRŮEK, intestinal absorption of aluminium in renal failure; *Nephrol Dial transplant*(2002); ((suppl 2)):13-16
30. Exley C, Beardmore J, Rugg G (2007) A Computational Approach to the Blood Aluminium Problem, *International Journal of Quantum Chemistry*, vol. 107, pp.275-278.
31. A. JANE ROSKAMS AND JAMES R. CONNOR., Aluminum access to the brain: A role for transferrin and its receptor; *Proc. Nati. Acad. Sci. USA* Vol. 87, pp. 9024-9027, November 1990 *Neurobiology*
32. Day J.P., Barker J., King R.V., Miller J and al. Biological chemistry of aluminium studied using Al and accelerator mass spectrometry. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research* 1994; B92:463-468.
33. Meryem IBNLKHAYAT IDRISSEI., Etude expérimentale des effet de l'aluminium chez le rat et la souris investigation clinique chez les hémodialysés ; (Thèse doctorat 2002) P4

- 34.** Alfrey AC. Aluminium and renal disease. In: Bourke E, Mallick NP, Pollak VE. Moving points in nephrology. *Contrib Nephrol* 1993; 102:110-24.
- 35.** 65. Sandra V. Verstraeten Æ Lucila Aimó Æ Patricia I. Oteiza; 2008. Aluminium and lead: molecular mechanisms of brain toxicity; *Arch Toxicol* (2008) 82:789–802. DOI 10.1007/s00204-008-0345-3
- 36.** Masahiro Kawahara¹ and Midori Kato-Negishi²;., Link between Aluminum and the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: The Integration of the Aluminum and Amyloid Cascade Hypotheses; *International Journal of Alzheimer's Disease* Volume 2011 (2011), Article ID 276393, 17 pages doi:10.4061/2011/276393.
- 37.** S. K. Abd-Elghaffar, G. H. El-Sokkary, and A. A. Sharkawy, “Aluminum-induced neurotoxicity and oxidative damage in rabbits: protective effect of melatonin,” *Neuroendocrinology Letters*, vol. 26, no. 5, pp. 609–616, 2005.
- 38.** Veronique Lambert*, Rachida Boukhari, Mathieu Nacher, Jean-Pierre Goullé, Estelle Roudier, Wael Elguindi, Annie Laquerrière and Gabriel Carles., Plasma and urinary aluminium concentration in severy anemic ; doi: 10.4269/ajtmh.2010.10-0370 *Am J Trop Med Hyg* 2010 vol. 83 no. 5 1100-1105
- 39.** David B. Van Wyck ; Management of early renal anaemia; *Nephrol. Dial. Transplant.* (2000) 15 (suppl 3): 36-39.
- 40.** Heckl, S., Pipkom, R., Nagele, T., Vogel, U., Kuker, W., Voight, K., 2004, Molecular imaging: Bridging the gap between neuroradiology and neurohistology. *Histol. Histopathol.* 19:651-668.
- 41.** Magali Dumont □, M. Flint Beal, ; Neuroprotective strategies involving ROS in Alzheimer disease,; *Free Radical Biology & Medicine* xxx (2010) xxx–xxx,, FRB-10444; No. of pages: 13; 4C: 2, 3, 7, 8
- 42.** Markesberry & Carney 1999 Oxidative alterations in Alzheimer's disease., *Brain Pathol.* 1999 Jan;9(1):133-46.

43. Teresa Montiel, Ricardo Quiroz-Baez, Lourdes Massieu, Clorinda Arias,, Role of oxidative stress on β -amyloid neurotoxicity elicited during impairment of energy metabolism in the hippocampus: Protection by antioxidants ;, *Experimental Neurology* Volume 200, Issue 2, August 2006, Pages 496-508 ;;doi:10.1016/j.expneurol.2006.02.126 | How to Cite or Link Using DOI
44. George Perrya, , , Akihiko Nunomuraa, c, Keisuke Hiraib, Atsushi Takedaa, Gjumrakch Alieva, Mark A Smitha,, Oxidative damage in Alzheimer's disease: the metabolic dimension;; *International Journal of Developmental Neurosciencen* Volume 18, Issues 4-5, 1 July 2000, Pages 417-421 ;;; doi:10.1016/S0736-5748(00)00006-X
45. J. ROBIN HARRIS ;;; *Alzheimer's Disease Cellular and Molecular Aspects of Amyloid p Subcellular Biochemistry* Volume 38;; 2005 Springer Science-f Business Media, Inc.; ISSN 0306-0225 ISBN 0-387-23225-7 eISBN 0-387-23226-5
46. Markesberry, W.R., and Carney, J.M., 1999, Oxidative alterations in Alzheimer's disease. *Brain Pathol* 9: 133-146.
47. Jicha, G., Rosado, M., and Dickson, D.W., 1997, Aberrant expression of mitotic Cdc2/Cyclin B1 kinase in degenerating neurons of Alzheimer's disease brain. *J. Neurosci.* 17: 3588-3598.
48. Wong G.T., Mantra D., Poulet F.M., Zhang Q., Josien H., Bara T., Engstrom L., Pinzon-Ortiz M., Fine J.S., Lee H.J., Zhang L., Higgins G.A., Parker E.M., 2004, Chronic treatment with the gamma-secretase inhibitor LY-411,575 inhibits beta-amyloid peptide production and alters lymphopoiesis and intestinal cell differentiation. *J. Biol. Chem.* 279:12876-12882.
49. Goedert, M., Sisodia. S.S., and Price, D.L., 1991, Neurofibrillary tangles and beta-amyloid deposits in Alzheimer's disease. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1: 441-447.
50. Ingram E.M., Spillantini M.G., 2002, Tau gene mutations : dissecting the pathogenesis of FTDP-17. *Trends Mol Med.* 8: 555-562.

- 51.** Wong, ., Price, D., Li, R., and Shen, Y., 2003, Elevated beta-secretase expression and enzymatic activity detected in sporadic Alzheimer disease. *Nature Med.* 9: 3-4.
- 52.** Saunders, A.J., Bertram, L., Mullin, K., Sampson, A.J., Latifzai, K., Basu, S., Jones, J., Kinney, D., MacKenzie-Ingano, L., Yu, S., Albert, M.S., Moscarillo, T.J., Go, R.C., Bassett, S.S., Daly, M.J., Laird, N.M., Wang, X., Velicelebi, G., Wagner, S.L., Becker, D.K., Tanzi, R.E., and Blacker, D., 2003, Genetic association of Alzheimer's disease with multiple polymorphisms in alpha-2-macroglobulin. *Hum. Mol. Genet.* 12: 2765-2776.
- 53.** Wisniewski, T., and Frangione, B., 2000, In vivo reversal of amyloid-beta lesions in rat brain. / . *Neuropathol. Exp. Neurol.* 59: 11-17. Soto, C, 1999, Plaque busters: strategies to inhibit amyloid formation in Alzheimer's disease. *Mol. Med. Today* 5: 343-350.
- 54.** Ghiso, J., and Castaiio, E.M., 2003, Differential degradation of amyloid p genetic variants associated with hereditary dementia or stroke by insulin-degrading enzyme. / *Biol. Chem.* 278:23221-23226.
- 55.** Rovelet-Lecrux A, Hannequin D, Raux G, Le Meur N, Laquerrière A, Vital A, Dumanchin C, Feuillette S, Brice A, Vercelletto M, Dubas F, Frebourg T, Campion D. APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. *Nat Genet.* 2006 Jan;38(1):24-6.
- 56.** Hardy, J., and Selkoe. D.J., 2002, The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 297: 353-356.
- 57.** Lars Bertram,^{1,*} Christina M. Lill,^{1,2} and Rudolph E. Tanzi³; The Genetics of Alzheimer Disease: Back to the Future 2006;; DOI 10.1016/j.neuron.2010.10.013
- 58.** Nobumasa Takasugi^{1,3,4}, Tomoki Sasaki¹, Kunimichi Suzuki¹, Satoko Osawa¹, Hayato Isshiki¹, Yukiko Hori¹, Naoaki Shimada², Takuya Higo², Satoshi Yokoshima², Tohru Fukuyama², Virginia M.-Y. Lee^{5,6}, John Q. Trojanowski^{5,6}, Taisuke Tomita^{1,4}, and Takeshi Iwatsubo^{1,3,4};; BACE1 Activity Is Modulated by

Cell-Associated Sphingosine-1-Phosphate,,;; The Journal of Neuroscience, 4 May 2011, 31(18): 6850-6857; doi: 10.1523/JNEUROSCI.6467-10.2011.

59. Jorge Ghiso¹ & Thomas Wisniewski¹;; An animal model of vascular amyloidosis;; Nature Neuroscience 7, 902 - 904 (2004) doi:10.1038/nn0904-902

60. Melnikova T, Savonenko A, Wang Q, Liang X, Hand T, Wu L, Kaufman W, Vehmas A, Andreasson K. Cyclooxygenase-2 activity promotes cognitive deficits but not increased amyloid burden in a model of Alzheimer's disease in a sex-dimorphic pattern. *Neurosci*, 2006; 141: 1149-1162.

61. Marlow, L., Cain, M., Pappolia, M. A., and Sambamurti, K., 2003, Beta-secretase processing of the Alzheimer's amyloid protein precursor {APP}. *J Mol Neurosci*, 20: 233-239.

62. Luo, Y., Bolon, B., Damore, M.A., Fitzpatrick, D., Liu, H., Zhang, J., Yan, Q., Vassar, R., and Citron, M., 2003, BACE1 (β -secretase) knockout mice do not acquire compensatory gene expression changes or develop neural lesions over time. *Neurobiol. Dis.* 4:81-88.

63. Hu, L., Wong, T.P., Cote, S.L., Bell, K.F., and Cuellar, A.C., 2003, The impact of abeta plaques on cortical cholinergic and non-cholinergic presynaptic boutons in Alzheimer's disease-like transgenic mice. *Neuroscience* 121: 421 Ail.

64. Exley, C. and Korchazhkina, O., 2001a, The association of aluminium and β -amyloid in Alzheimer's disease. In *Aluminium and Alzheimer's Disease: The Science that Describes the Link* (ed. C. Exley), pp. 421-434. Elsevier, Amsterdam.

65. Rogers, J. T., Randall, J. D., Cahill, C. M., Eder, P. S., Huang, X. D., Gunshin, H., Leiter, L., McPhee, J., Sarang, S. S., Utsuki, T., Greig, N. H., Lahiri, D. K., Tanzi, R. E., Bush, A. I., Giordano, T. and Gullans, S. R., 2002, An iron-responsive element type II in the 5' untranslated region of the Alzheimer's amyloid precursor protein transcript. *J. Biol. Chem.* 277:45518-45528.

- 66** Yamanaka, K., Minato, N. and Iwai, K., 1999, Stabilization of iron regulatory protein 2, IRP2, by aluminum. *FebsLett.* 462: 216-220.
- 67.** Oshiro, S., 2002, A new effect of aluminum on iron metabolism in mammalian cells. *Struct. Bond.* 104: 59-77.
- 68.** Sayre, L.M., Perry, G., Harris, P.L., Liu, Y., Schubert, K.A., and Smith, M.A., 2000, In situ oxidative catalysis by neurofibrillary tangles and senile plaques in Alzheimer's disease: A central role for bound transition metals. *J. Neurochem* 74: 270-279.
- 69.** Exley, C , 2004, The prooxidant activity of aluminium. *Free Rad. Biol. Med.* 36: 380-387.
- 70.** Ward, R. J., Zhang, Y. and Crichton, R. R., 2001, Aluminium toxicity and iron homeostasis./ . *Inorg. Biochem.* 87: 9-14.
- 71.** Exley, C, Price, N. C, Kelly, S. M. and Birchall, J. D., 1993, An interaction of beta-amyloid with aluminum in vitro. *Febs Lett.* 324: 293-295.
- 72.** Exley, C. and Korchazhkina, O. V., 2001c, Promotion of formation of amyloid fibrils by aluminium adenosine triphosphate (AlATP). *J. Inorg. Biochem.* 84: 215-224.
- 73.** House, E., Collingwood, J., Khan, A., Korchazhkina, O., Berthon, G and Exley, C, 2004, Aluminium, iron, zinc and copper influence the in vitro formation of amyloid fibrils of AP42 in a manner which may have consequences for metal chelation therapy in Alzheimer's disease./ . *Alzh. Dis.* 6: 291-301.
- 74.** Carson, J. A. and Turner, A. J., 2002, Beta-amyloid catabolism: roles for neprilysin (NEP) and other metallopeptidases? y. *Neurochem.* 81: 1-8.
- 75.** Ye, C.P., Selkoe, D.J., and Hartley, D.M., 2003, Protofibrils of amyloid beta-protein inhibit specific K⁺ currents in neocortical cultures. *Neurobiol. Dis.* 13: 177-190.
- 76.** Tucker, H. M., Kihiko, M., Caldwell, J. N., Wright, S., Kawarabayashi, T., Price, D., Walker, D., Scheff, S., McGillis, J. P., Rydel, R. E. and Estus, S., 2000, The

plasmin system is induced by and degrades amyloid-beta aggregates. / *Neurosci.* 20: 3937-3946.

77. Exley, C. and Korchazhkina, O. V., 2001b, Plasmin cleaves A beta 42 in vitro and prevents its aggregation into beta-pleated sheet structures. *Neuroreport* 12: 2967-2970.

78. Finckh, U., van Hadeln, K., Muller-Thorassen, T., Alberici, A., Binetti, G., Hock, C, Nitsch, R.M., Stoppe, G., Reiss, J. and Gal, A., 2003, Association of late-onset Alzheimer disease with a genotype of PLA2, the gene encoding urokinase-type plasminogen activator on chromosome 10q22.2. *Neurogenetics* 4: 213-217.

79. Korchazhkina, O. V., Ashcroft, A.E., Kiss, T., and Exley, C., 2002, The degradation of Ap25-35 by the serine protease plasmin is inhibited by aluminium. / *Alzh. Dis.* 4: 357-367.

80. Caughey, B. and Lansbury, P. T., 2003, Protofibrils, pores, fibrils, and neurodegeneration: Separating the responsible protein aggregates from the innocent bystanders. *Ann. Rev. Neurosci.* 26: 267-298.

81. Miu, A. C, Andreescu, C. E., Vasiliu, R. and Olteanu, A. I., 2003, A behavioral and histological study of the effects of long-term exposure of adult rats to aluminum, *Int. J. Neurosci.* 113: 1197-1211.

82. Zhang, Z. J., Qian, Y. H., Hu, H. T., Yang, H. and Yang, G. D., 2003, The herbal medicine *Dipsacus asper* Wall extract reduces the cognitive deficits and overexpression of betaamyloid protein induced by aluminum exposure. *Life Sci.* 73: 2443-2454.

83. Howard M. Fillit, Alan W. O'Connell; 2002 Drug discovery and development for Alzheimer's disease; Springer publishing company INC RC523.A329 2002-616.8'31061-dc21

84. CHUG S.N., KUMAR P., AGARWAL H.K., SHARMA A., MAHAJAN S.K., MALHOTRA K.C., "Efficacy of magnesium sulphate in aluminium phosphide

poisoning-comparison of two different doses schedules” J Assoc. Physicians INDIA 1994 ;42(5) :373-375

85. SHADNIA S., MEHRPOUR O., ABDOLAHI M., “Unintentional poisoning by phosphine released from aluminium phosphide” Hum. Exp. Toxicol. 2008 ; 27 (1) : 87-89

86. SHADNIA S., RAHIMI M., PAJOUMAND A., RASOULI M.H., ABDOLAHI M., “Success treatment of acute aluminium phosphide poisoning possible benefit of Coconut oil” Hum. Exp. Toxicol. 2005 ; 24 (4) : 215-218

87. GOSWAMI M., BINDAL M., SEN P., GUPTA S.K., AVASTHI R., RAM B.K., “Fat and oil inhibit phosphine release from aluminium phosphide- Its clinical implication”INDIAN J.Exp. Biol. 1994; 32 (9) : 647-649

88. EDWARDSON J.A., MOORE P.B., FERRIER I.N., LILEY J.S.,NEWTON G.W.,BARKER J.,TEMPLAR J., DAY J.P., “Effect of silicon on gastrointestinal absorption of aluminium” Lancet 1993 JUL 31; 342 (7): 211-212 MRC Neurochemical pathology unit

89. PENA A., MESEGUER I., GONZALEZ-MUNOZ M.J., “Influence of moderate beer consumption on aluminium toxicokinetic: acute study”; Nutr. Hosp. 2007 May-Jun; 22 (3): 371-376.

90. GONZALEZ-MUNOZ M.J., PENA A., MESEGUER I., « Role of beer as possible protective factor in preventing Alzheimer’s disease »; Food Chem. Toxicol 2008 Jan. 46 (1): 49-56; Epub 2007 Jul7

91. BELIA J.P., BIRCHAL J.D., ROBERT N.B., “The role of silicic acid in the renal excretion of aluminium”; Ann. Clin. Lab. Sci 1996 May-Jun; 26 (3): 227-233

92. CHUG S.N., KOLLEY T., KAKKAR R., CHUG K., SHARMA A., “a critical evaluation of anti peroxidant effect of intravenous magnesium in acute aluminium phosphide poisoning.” Magnes.Res 1997 Sep; 10 (3): 225-230

- 93.** ROTRUCK J.T., POPE A.L., GANTHER H.E., SWANSON A.B., HAFMAN D. G., HOEWKSTRA W.G., "Selenium: Biochemical role as a component of glutathione peroxidase" 1973 Feb; 179 (73): 588-590
- 94.** AWASTHI Y.C., DAO D.D., LAL A .K., SRIVASTAVA S.K., "Purification and properties of glutathione peroxidase from human placenta"; Biochim. J. 1979 Feb; 177 (2): 471-476.
- 95.** URSINI F., BENDOLI A., "The role of selenium peroxidases in the protection against oxidative damage of membranes." Chim.Phys.Lipid 1987 Jul; 44 (2-4): 255-276
- 96.** CLARO I.M., LEONART M.S., COMAR S.R., DO.NACIMENTO A.J., "effect of vitamin C and E on oxidative process in human erythrocytes." Cell.Biochem. Funct.2006 Nov; 24(6): 531-535.
- 97.** YOUSEF M.I., "Aluminium induced changes in hemati-biochemical parameters, lipid peroxidation and enzyme activities of male rabbit: protective role of ascorbic acid." Toxicology. 2004 Jun; 199(1) 47-57
- 98.** BIERY J.G., EVART R.P., GART J.J., "Relative activity of alpha tocopherol and gama tocopherol in prevention oxidatice red cell hemolysis." J.Nutr.1976 Jan; 106 (1): 124-127
- 99.** PAPP L.V., LU J., HOLMGREN A., KHANNA K.K., "From selenium to selenoprotein: synthesis, identify and their role in human health."; Antioxid.Redox Signal. 2007 Jul. ; 9 (7): 775-806.
- 100.** YUCEF M.I., KAMEL K.I., EL-GUENDI M.I., EL-DEMERDASH F.M., "An in vitro study on reproductive toxicity of aluminium chloride on rabbit sperm: the protective role of some anti-oxidants."; Toxicology 2007 Oct; 239(3): 213-223
- 101.** ABUBAKAR M.G., TAYLOR A., FERNS G.A., "Regional accumulation of aluminium in rat brain is affected by dietary vitamin E."; J.Trace. Elem.Med.Biol. 2004; 18(1): 53-59.

- 102.** NEDVETSKY V.S., TUZKU M., YASAR A., TIKHOMIROV A.A., BAYDAS G., “Effect of vitamine E against aluminium neurotoxicity in rats.”; *Biochemistry (Mosc)* 2006 Mar; 71(3): 239-244.
- 103.** KUTLUBAY R., OGUZ E.O., ABBAN G., TURGUT S., “Amelioration of aluminium induced liver damage by vitamin E.” ; *Saudi Med.J.* 2007 Feb. ; 28(2): 197-200.
- 104.** KUTLUBAY R., OGUZ E.O., GUVEN C., CAN B., SINIK Z., TUNKAY O.L., “Histological and ultrastructural evidence for protective effects on aluminium induced kidney damage by intra-peritoneal administration of alpha tocopherol.”; *Int.J. Toxicol.* 2007 Mar; 26(2): 95-101.
- 105.** GUNALEZ M.A., ALVAREZ MDEL L., PISANI G.B., BERNAL C.A.,ROMA M.G., CARRILLO M.C., « Involvement of oxidative stress in the impairment in biliary secretory function induced by intra-peritoneal administration of aluminium to rats.” ; *Biol.Trace.Elem.Res.* 2007 Jun; 116(3): 329-348.
- 106.** KUTLUBAY R., OGUZ E.O ., GUVEN C., CAN B., SINIK Z., TUNKAY O.L., “Vitamine E protection from testicular damage caused by intra-peritoneal aluminium.” ; *Int.J.Toxic.* 2007 Jul; 26(4): 297-306.
- 107.** DARTSCH P.C., “Antioxidant potential of selected spirulina platensis preparation.”; *Phytother.Res;* 2008; 52(5): 627-633.
- 108.** ESPARZA J.L., GOMEZ M., ROMEU M., MULERO M., SANCHEZ D.J., MALLOL J., DOMINGO J.L., « Aluminium induced pro-oxidant effects in rats: protective role of exogenous melatonin.”; *J.Pineal.Res.* 2003 Aug; 35-(1): 32-39
- 109.** GOMEZ M., ESPARZA J.L., NOGUES M.R., GIRALT M., CABRE M., DOMINGO J.L., « Prooxidant activity of aluminium in the rat hippocampus : gene expession of antioxidant enzyme after melatonin administration.”; *Free.Radic.Biol.Med.* 2005 Jan; 38(1): 104-111.

- 110.** ESPARZA J.L., GOMEZ M., ROZA NOGUES M., PATERNAIN J.L., MALLOL J., DOMINGO J.L., « melatonin reduces oxidative stress and increases gene expression in the cerebral cortex and cerebellum of aluminium exposed rats.»; *J.Pineal.Res.* 2005 Sep; 39(2): 129-136.
- 111.** ABD ELGHAFAR S.Kh., EL-SOKARY G.H.,SHARKAWY A.A., “Aluminium induced neurotoxicity and oxidative damage in rabbit: protective effect of melatonin.”; *Neuro.Endocrinol. Lett.* 2005 Oct; 26(5): 609-616.
- 112.** HOWARD Fillit MD., ALAN W. O’connell; 2002 “Drug discovery and development for Alzheimer’s disease” Springer publishing company Inc.RC 523.A329
- 113.** M. Jucker., K. Beyreuther., C. Haass., R.M. Nitsch., Y. Christen; “Alzheimer: 100 Years and Beyond”2006 ; ISBN-13 978-3-540-37651-4 Springer Berlin Heidelberg New York
- 114.** James A. Duke., Mary Jo Bogenschutz-Godwin., Judi duCellier., Peggy-Ann K. Duke; 2003; “CRC HANDBOOK OF Medicinal Spices” RS164 .C826 . 615'.321--dc21
- 115.** Bharat B. Aggarwal., Young-Joon Surh., Shishir Shishodia; 2007 Springer Science+Business Media, LLC. Library of Congress Control Number: 2006938892
- 116.** WAI H., ZANG X., ZHAO J.F., WANG Z.Y., BICKERS D., LEBWOHL M., “Scavenging hydrogen peroxidase and inhibition of ultraviolet light induced oxidative DNA damage by aqueous extract from green and black tea” . *Free.Radic.Biol.Med.*1999 Jun.; 26 (11-12) : 1427-1435.
- 117.** CRISTEN Y., “Ginkgo Biloba and neurodegenerative disorders” ; *Front.Biosc.* 2004 Sep; 9: 3091-3104.
- 118.** JYOTI A., SHARMA D., “neuroprotective role of Bacopa Moniera extract against aluminium induced oxidative stress in hippocampus of rat brain.” *Neurotoxicology.* 2006 Jul. 27(4): 451-457.

- 119.** TAO Y.H., “Recent progress on pharmacological effect of *Gastrodia Elata*” article in chinese; *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 2008 Jan; 33(1): 108-110.
- 120.** ZHANG Z.J., QIAN Y.H., HU H.T., YANG J., YANG G.D., “The herbal medicine *Dipsacus asper* wall extract reduces the cognitive difiscit and overexpression of beta-Amyloid protein induced by aluminium exposure” *Life.Sci.* 2003 Sep; 73(19): 2443-2454.
- 121.** LUO Y., NIE J., GONG Q.H., LU Y.F., WU Q.,SHI J.S.,” Protective effect of Icarin againt learning and memory deficit induced by aluminium in rats.”; *Clin.Exp.Pharmacol.phisiol.* 2007 Aug; 34(8): 792-795.
- 122.** Aggarwal, B.B., Kumar, A., and Bharti, A.C. Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res* 23(1A), 363–398, 2003.
- 123.** Duke, J.A. (2003) *CRC Handbook of Medicinal Spices*. Boca Raton, FL: CRC Press. Dymock, W., Warden, C.J.H. and Hooper, D. (1867) *Phamacographia Indica*. Part. VI. Bombay: Educational Society’s Press, Byculla, (Reprint).
- 124 .** *Curcuma en cuisine*" de Garance Leureux (ISBN 978-2-84221-223-0) Editions La Plage 2010
- 125.** Toshihiko Osawa, 2006; NEPHROPROTECTIVE AND HEPATOPROTECTIVE EFFECTS OF CURCUMINOIDS
- 126.** K. M. Nadkarni, *Curcuma longa*. In: K. M. Narkarni, ed. *India Materia Medica*. Bombay, Popular Prakashan Publishing, 1976, pp. 414–416.
- 127.** 2. K. Kohli, J. Ali, M. J. Ansari, and Z. Raheman, Curcumin: A natural anti-inflammatory agent. *Ind J Pharmacol* 37, 141–147 (2005).
- 128.** A. H. Conney, Enzyme induction and dietary chemicals as approaches to cancer chemoprevention: The Seventh DeWitt S. Goodman lecture. *Cancer Res* 63, 7005–7031 (2003).

- 129.** Y. Sugiyama, S. Kawakishi, and T. Osawa, Involvement of the α -diketone moiety in the antioxidative mechanism of tetrahydrocurcumin. *Biochem Pharmacol* 52, 519–525 (1996).
- 130.** Y. Nakamura, Y. Ohto, A. Murakami, T. Osawa, and H. Ohigashi, Inhibitory effects of curcumin and tetrahydro-curcuminoids on the tumor promoter-induced reactive oxygen species generation in leukocytes in vitro and in vivo. *Jpn J Cancer Res* 89, 361–370 (1998).
- 131.** J. P. Gaddipati, S. V. Sundar, J. Calemine, P. Seth, G. S. Sidhu, and R. K. Maheshwari, Differential regulation of cytokines and transcription factors in liver by curcumin following hemorrhage/resuscitation. *Shock* 19,150–156 (2003).
- 132.** C. D. Huang, O. Tliba, R. A. Panettieri, Jr., and Y. Amrani Bradykinin induces interleukin-6 production in human airway smooth muscle cells: Modulation by Th2 cytokines and dexamethasone. *Am J Respir Cell Mol Biol* 28, 330–338 (2003).
- 133.** C. Natarajan and J. J. Bright, Curcumin inhibits experimental allergic encephalomyelitis by blocking IL-12 signaling through Janus kinase-STAT pathway in T lymphocytes. *J Immunol* 168, 6506–6513 (2002).
- 134.** U. R. Pendurthi, J. T. Williams, and L. V. Rao, Inhibition of tissue factor gene activation in cultured endothelial cells by curcumin. Suppression of activation of transcription factors Egr-1, AP-1 and NF kappa B. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17, 3406–3413 (1997).
- 135.** S. W. Perkins, R. D. Verschoyle, K. Hill, L. Parveen, M. D. Threadgill, R. A. Sharma, R. M. L. Williams, W. P. Steward, and A. J. Gescher, Chemopreventive efficacy and pharmacokinetics of Ulin in the min/+ mouse, a model of familial adenomatous polyposis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 11, 535–540 (2002).
- 136.** P. Limtrakul, S. Lipigorngoson, O. Namwong, A. Apisariyakul, and F. W. Dunn, Inhibitory effect of dietary curcumin on skin carcinogenesis in mice. *Cancer Lett* 116, 197–203 (1997).

- 137.** S. W. E. Chuang, M. L. Kuo, C. H. Hsu, C.R. Chen, J. K. Lin, G. M. Lai, C. Y. Hsieh, and A. L. Cheng, Curcumin-containing diet inhibits diethylnitrosamine-induced murine hepatocarcinogenesis. *Carcinogenesis* 21, 331–335 (2000).
- 138.** H. Inano, M. Onoda, N. Inafuku, M. Kubota, Y. Kamada, and T. Osawa, Potent preventive action of curcumin on radiation-induced initiation of mammary tumorigenesis in rats. *Carcinogenesis* 21, 1836–1841 (2000).
- 139.** Bharat B., Aggarwal, Chitra Sundaram, Nikita Malani, and Haruyo Ichikawa, 2006; CURCUMIN: THE INDIAN SOLID GOLD;
- 140.** R.A. Mashelkar, The Molecular Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Disease. October 19, 2006
FRS Director General Council of Scientific & Industrial Research, New Delhi, India
- 141.** G. M. Holder, J. L. Plummer, and A. J. Ryan, The metabolism and excretion of curcumin in the rat. *Xenobiotica* 8, 761–768 (1978).
- 142.** H. Inano, M. Onoda, N. Inafuku, M. Kubota, Y. Kamada, T. Osawa, H. Kobayashi, and K. Wakabayashi, Chemoprevention by curcumin during the promotion stage of tumorigenesis of mammary gland in rats irradiated with gamma-rays. *Carcinogenesis* 20, 1011–1018 (1999).
- 143.** M.-H. Pan, T.-M. Huang, and J.-K. Lin, Biotransformation of curcumin through reduction and glucuronidation in mice. *Drug Metab Dispos*, 27, 486–494 (1999).
- 144.** A. C. Reddy and B. R. Lokesh, Studies on the inhibitory effects of curcumin and eugenol on the formation of reactive oxygen species and the oxidation of ferrous iron.. *Mol Cell Biochem* 137, 1–8 (1994).
- 145.** N. Sreejayan and M. N. Rao, Free radical scavenging activity of curcuminoids. *Arzneimittelforschung* 46, 169–171 (1996).

- 146.** C. V. Rao, A. Rivenson, B. Simi, and B. S. Reddy, Chemoprevention of colon carcinogenesis by dietary curcumin, a naturally occurring plant phenolic compound. *Cancer Res* 55, 259–266 (1995).
- 147.** M. K. Unnikrishnan and M. N. Rao, Curcumin inhibits nitrogen dioxide induced oxidation of hemoglobin. *Mol Cell Biochem* 146, 35–37 (1995).
- 148.** N. Sreejayan and M. N. Rao, Nitric oxide scavenging by curcuminoids. *J Pharm Pharmacol* 49, 105–107 (1997).
- 149.** A. J. Ruby, G. Kuttan, K. D. Babu, K. N. Rajasekharan, and R. Kuttan, Anti-tumour and antioxidant activity of natural curcuminoids. *Cancer Lett* 94, 79–83 (1995).
- 150.** T. Osawa, Y. Sugiyama, M. Inayoshi, and S. Kawakishi, Antioxidative activity of tetrahydrocurcuminoids. *Biosci Biotech Biochem* 59, 1609–1612 (1995).
- 151.** M. Naito, X. Wu, H. Nomura, M. Kodama, Y. Kato, and T. Osawa, The protective effects of tetrahydrocurcumin on oxidative stress in cholesterol-fed rabbits. *J Atheroscler Thromb* 9, 243–250 (2002).
- 152.** K. Okada, C. Wanpoengfrakul, T. Tanaka, S. Toyokuni, K. Uchida, and T. Osawa, Curcumin and especially tetrahydrocurcumin ameliorate oxidative stress-induced renal injury in mice. *J Nutr* 131, 2090–2095 (2001).
- 153.** K. Itakura, T. Osawa, and K. Uchida, Structure of a fluorescent compound from 4-hydroxy-2-nonenal and N ϵ -hippuryllysine: A Model for fluorophores derived from protein modifications by lipid peroxidation. *J Org Chem* 63, 185–187 (1998).

- 154.** S. Yamada, S. Kumazawa, J. Ishii, T. Nakagawa, K. Itakura, N. Shibata, M. Kobayashi, K. Suzuki, T. Osawa, and K. Uchida, Lipofuscin-like fluorescent pigments derived from malondialdehyde. *J Lipid Res* 42, 1187–1196 (2001).
- 155.** K. Uchida, M. Kanematsu, K. Sakai, T. Matsuda, N. Hattori, Y. Mizuno, D. Suzuki, T. Miyata, N. Noguchi, E. Niki, and T. Osawa, , Protein-Bound acrolein: Potential markers for oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 95, 4882–4887 (1998).
- 156.** K. Ichihashi, T. Osawa, S. Toyokuni, and K. Uchida, KEndogenous formation of protein adducts with carcinogenic aldehydes. Implication for oxidative stress. *J Biol Chem* 276, 23,903–23,913 (2001).
- 157.** Y. Kato, Y. Makino, and T. Osawa, Characterization of a specific polyclonal antibody against 13-hydroperoxyoctadecadienoic acid-modified protein. Formation of lipid hydroperoxide-modified apo B-100 in oxidized LDL. *J Lipid Res* 38, 1334 –1346 (1997).
- 158.** Y. Kato, W. Maruyama, M. Naoi, Y. Hashizume, and T. Osawa, Immunohistochemical detection of dityrosine in lipofuscin pigments in the aged human brain. *FEBS Lett* 439, 231–234 (1998).
- 159.** Y. Kato, Y. Mori, Y. Morimitsu, S. Hiroi, T. Ishikawa, and T. Osawa, Formation of N ϵ -(Hexanonyl)lysine in protein exposed to lipid hydroperoxide: A plausible marker for lipid hydroperoxide-derived protein modification. *J Biol Chem* 274, 20,406–20,414 (1999).
- 160.** H. Esterbauer, R. J. Schaur, and H. Zlner, Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radical. Biol Med* 11, 81–128 (1991).

- 161.** K. Tsuji, Y. Kawai, Y. Kato, and T. Osawa, Formation of N ϵ -(hexanoyl)ethanolamine, a novel phosphatidylethanolamine adduct, during the oxidation of erythrocyte membrane and low-density lipoprotein. *Biochem. Biophys Res Commun.* 306, 706–711 (2003).
- 162.** Y. Kato, X. Wu, M. Naito, H. Nomura, N. Kitamoto, and T. Osawa, Preparation of a monoclonal antibody to N ϵ -(hexanonyl)lysine: application to the evaluation of protective effects of flavonoid supplementation against exercise-induced oxidative stress in rat skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 274, 389–393 (2000).
- 163.** K. Minato, Y. Miyake, S. Fukumoto, K. Yamamoto, Y. Shimomura, and T. Osawa,
Lemon flavonoid, eriocitrin, suppresses exercise-induced oxidative damage in rat liver. *Life Sci* 72, 1609–1616 (2003).
- 164.** N. Osakabe, A. Yasuda, M. Natsume, C. Sanbongi, Y. Kato, T. Osawa, and T. Yoshikawa, Rosmarinic acid, a major polyphenolic component of *Perilla Frutescens*, reduces lipopolysaccharide (LPS)-induced liver injury in D-galactosamine (D-GalN)-sensitized mice. *Free Radical Biol Med* 33, 798–806 (2002).
- 165.** T. Tsuda, F. Horio, Y. Kato, and T. Osawa, Cyanidin 3-O--D-glucoside attenuates the hepatic ischemia–reperfusion injury through a decrease in the neutrophil chemoattractant production in rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 48, 134–141 (2002).
- 166.** Y. Ueno, F. Horio, K. Uchida, M. Naito, M. Nomura, Y. Kato, T. Tsuda, S. Toyokuni,
and T. Osawa, Increase in oxidative stress in kidneys of diabetic Akita mice. *Biosci Biotechno. Bioche.* 66, 869–872 (2002).
- 167.** Y. Kato, A. Yoshida, M. Naito, Y. Kawai, K. Tsuji, M. Kitamura, N. Kitamoto, and T. Osawa, Identification and Quantification of N ϵ -(hexanoyl)lysine in human

urine by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Free Radical. Biol Med* 37, 1864–1874 (2004).

168. K. Ohtsuka and T. Suzuki, Roles of molecular chaperones in the nervous system. *Brain Res Bull* 53, 141–146 (2000).

169. Y. Kato, X. Wu, M. Naito, H. Nomura, N. Kitamoto, and T. Osawa, Immunochemical detection of protein dityrosine in atherosclerotic lesion of apo-E-deficient mice using a novel monoclonal antibody. *Biochem Biophys Res Commun* 275, 11–15 (2000).

170. E. C. Garcia-Cohen, J. Marin, L. D. Diez-Picazo, A. B. Baena, M. Salaices, and M. A. Rodriguez-Martinez, Oxidative stress induced by tert-butyl hydroperoxide causes vasoconstriction in the aorta from hypertensive and aged rats: role of cyclooxygenase-2 isoform. *J Pharmacol Exp Ther* 293, 75–81 (2000).

171. J. Mason, Pharmacology of cyclosporine (sandimmune). VII. Pathophysiology and toxicology of cyclosporine in humans and animals. *Pharmacol Rev* 41, 423–434 (1990).

172. G. Remuzzi and N. Perico, Cyclosporine-induced renal dysfunction in experimental animals and humans. *Kidney Int* 52(Suppl), S70–S74 (1995).

173. E. A. Jones and D. A. Shoskes, The effect of mycophenolate mofetil and polyphenolic bioflavonoids on renal ischemia reperfusion injury and repair. *J Urol*, 163, 999–1004 (2000).

174. K. B. Soni, M. Lahiri, P. Chackradeo, S. V. Bhide, and R. Kuttan, Protective effect of food additives on aflatoxin-induced mutagenicity and hepatocarcinogenicity. *Cancer Lett* 115, 129–133 (1997).

175. P. F. Firozi, V. S. Aboobaker, and R. K. Bhattacharya, Action of curcumin on the cytochrome P450-system catalyzing the activation of aflatoxin B1. *Chem-Biol Interact* 100, 41–51 (1996).

- 176.** E. J. Park, C. H. Jeon, G. Ko, J. Kim, and D. H. Sohn, Protective effect of curcumin in rat liver injury induced by carbon tetrachloride. *J Pharm Pharmacol* 52, 437–440 (2000).
- 177.** G. M. Cole, F. Yang, G. P. Lim, J. L. Cummings, D. L. Masterman, and S. A. Frautschy, A rationale for curcuminoids for the prevention or treatment of Alzheimer's disease. *Curr Med Chem-Immun, Endoc, & Metab Agents* 3, 15–25 (2003).
- 178.** J. M. Ringman, S. A. Frautschy, G. M. Cole, D. L. Masterman, and J. L. Cummings, A potential role of the curry spice curcumin in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2, 131–136 (2005).
- 179.** G. Garcea, D. J. Jones, R. Singh, A. R. Dennison, p. B. Farmer, R. A. Sharma, W. P. Steward, A. J. Gescher, and D. P. Berry, Detection of curcumin and its metabolites in hepatic tissue and portal blood of patients following oral administration. *Br J Cancer* 90, 1011–1015 (2001).
- 180.** C. D. Lao, M. T. T. Ruffin, D. Normolle, D. D. Heath, S. I. Murray, J. M. Bailey, M. E. Boggs, J. Crowell, C. L. Rock, and D. E. Brenner, Dose escalation of a curcuminoid formulation. *BMC Complement Altern Med* 6, 10 (2006).
- 181.** R. Brookmeyer, S. Gray, and C. Kawas, Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *Am J Public Health* 88, 1337–1342 (1998).
- 182.** J. Hardy, Amyloid, the presenilins and Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 20, 154–159 (1997).
- 183.** D. J. Selkoe, Alzheimer's disease: Genotypes, phenotypes, and treatments. *Science* 275, 630–631 (1997).
- 184.** G. P. Lim, T. Chu, F. Yang, W. Beech, S. A. Frautschy, and G. M. Cole, The curry spice curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an Alzheimer transgenic mouse. *J Neurosci* 21, 8370–8377 (2001).

- 185.** S. A. Frautschy, W. Hu, S. A. Miller, P. Kim, M. E. Harris-White, and G. M. Cole, Phenolic anti-inflammatory antioxidant reversal of A-induced cognitive deficits and neuropathology. *Neurobiol Aging* 22, 991–1003 (2001).
- 186.** F. Yang, G. P. Lim, A. N. Begum, O. J. Ubeda, M. R. Simmons, S. S. Ambegaokar, P. P. Chen, R. Kaye, C. G. Glabe, S. A. Frautschy, and G. M. Cole, Curcumin inhibits formation of amyloid beta oligomers and fibrils, binds plaques, and reduces amyloid in vivo. *J Biol Chem* 280, 5892–5901 (2005).
- 187.** P. Das, M. P. Murphy, L. H. Younkin, S. G. Younkin, and T. E. Golde, Reduced effectiveness of Abeta1-42 immunization in APP transgenic mice with significant amyloid deposition. *Neurobiol Aging* 22, 721–727 (2001).
- 188.** S. Sung, Y. Yao, K. Uryu, H. Yang, V. M. Lee, J. Q. Trojanowski, and D. Pratico, Early vitamin E supplementation in young but not aged mice reduces Abeta levels and amyloid deposition in a transgenic model of Alzheimer's disease. *FASEB J* 18, 323–325 (2004).
- 189.** X. Huang, C. S. Atwood, R. D. Moir, M. A. Hartshorn, R. E. Tanzi, and A. I. Bush, Trace metal contamination initiates the apparent auto-aggregation, amyloidosis, and oligomerization of Alzheimer's Abeta peptides. *J Biol Inorg Chem* 9, 954–960 (2004).
- 190.** K. Fassbender, M. Simons, C. Bergmann, M. Stroick, D. Lutjohann, P. Keller, H. Runz, S. Kuhl, T. Bertsch, K. von Bergmann, M. Hennerici, K. Beyreuther, and T. Hartmann, Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease beta -amyloid peptides Abeta 42 and Abeta 40 in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 98, 5856–5861 (2001).
- 191.** L. M. Refolo, M. A. Pappola, J. LaFrancois, B. Malester, S. D. Schmidt, T. Thomas-Bryant, G. S. Tint, R. Wang, M. Mercken, S. S. Petanceska, and K. E. Duff, A cholesterol-lowering drug reduces beta amyloid pathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 8, 890–899 (2001).

- 192.** M. Sastre, I. Dewachter, G. E. Landreth, T. M. Willson, T. Klockgether, F. van Leuven, and M. T. Heneka, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists modulate immunostimulated processing of amyloid precursor protein through regulation of beta-secretase. *J Neurosci* 23, 9796–9804 (2003).
- 193.** M. Tabaton, Oxidative stress and beta-APP proteolytic processing. *Neurobiol Aging* 25 (S2), S69 (S64-02-03) (2004).
- 194.** E. Tamagno, M. Parola, P. Bardini, A. Piccini, R. Borhi, M. Gugliemotto, G. Santoro, A. Davit, O. Danni, M. A. Smith, G. Perry, M. Tabaton, Beta-site APP cleaving enzyme up-regulation induced by 4-hydroxynonenal is mediated by stress-activated protein kinases pathways. *J Neurochem* 92, 628–636 (2005).
- 195.** L. Baum and A. Ng, Curcumin interaction with copper and iron suggests one possible mechanism of action in Alzheimer's disease animal models. *J Alzheimers Dis* 6, 367–377; discussion 443–469 (2004).
- 196.** P. Venkatesanand and M. N. Structure-activity relationships for the inhibition of lipid peroxidation and the scavenging of free radicals by synthetic symmetrical curcumin analogues. *J Pharm Pharmacol* 52, 1123–1128 (2000).
- 197.** D. Peschel, R. Koerting, and N. Nass, Curcumin induces changes in expression of genes involved in cholesterol homeostasis. *J Nutr Biochem* (2006).
- 198.** Y. Jiao, J. T. Wilkinson, E. Christine Pietsch, J. L. Buss, W. Wang, R. Planalp, F. M. Torti, and S. V. Torti, Iron chelation in the biological activity of curcumin. *Free Radical Biol Med* 40, 1152–1160 (2006).
- 199.** K. Ohtsuka and T. Suzuki, Roles of molecular chaperones in the nervous system. *Brain Res Bull* 53, 141–146 (2000).
- 200.** C. J. Cummings, Y. Sun, P. Opal, B. Antalffy, R. Mestral, H. T. Orr, W. H. Dillmann, and Y. Zoghbi, Over-expression of inducible HSP70 chaperone suppresses

neuropathology and improves motor function in SCA1 mice. *Hum Mol Genet* 10, 1511–1518 (2001).

201. K. Kato, H. Ito, K. Kamei, and I. Iwamoto, Stimulation of the stress-induced expression of stress proteins by curcumin in cultured cells and in rat tissues in vivo. *Cell Stress Chaperones* 3, 152–160 (1998).

202. M. S. Garcia-Alloz, L. Dodwell, A. Borelli, S. Raju, and B J. Backskai, In vivo reduction of plaque size in APP^{swe}/PS1D9 mice treated with curcumin (P4-342). *Alzheimer's and Dementia* 2(Suppl), S617 (2006).

203. C. Behl, J. Davis, G. M. Cole, and D. Schubert, Vitamin E protects nerve cells from amyloid -protein toxicity. *Biochem Biophys Res Commun* 186, 944–950 (1992).

204. C. Behl, J. B. Davis, R. Lesley, and D. Schubert, Hydrogen peroxide mediates amyloid -protein toxicity. *Cell* 77, 817–827 (1994).

205. R. E. Mrak and W. S. Griffin, Interleukin-1, neuroinflammation, and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 22, 903–908 (2001).

206. Z. Xie, M. Wei, T. E. Morgan, P. Fabrizio, D. Han, C. E. Finch, and V. D. Longo, Peroxynitrite mediates neurotoxicity of amyloid beta-peptide 1-42- and lipopolysaccharide-activated microglia. *J Neurosci* 22, 3484–3492 (2002).

207. W. Wei, X. Wang, and J. W. Kusiak, Signaling events in amyloid beta-peptide-induced neuronal death and insulin-like growth factor I protection. *J Biol Chem* 277, 17,649–17,656 (2002).

208. A. M. Minogue, A. W. Schmid, M. P. Fogarty, A. C. Moore, V. A. Campbell, C. E. Herron, and M. A. Lynch, Activation of the c-Jun N-terminal kinase signaling cascade mediates the effect of amyloid-beta on long term potentiation and cell death in hippocampus: A role for interleukin-1beta? *J Biol Chem* 278, 27,971–27,980 (2003).

209. P. Kuner, R. Schubnel, and C. Hertel, Beta-amyloid binds to p57^{NTR} and activates NFκB in human neuroblastoma cells. *J Neurosci Res* 54, 798–804 (1998).

- 210.** T. C. Gamblin, M. E. King, J.Kuret, R.W. Berry, and L. I. Binder, Oxidative regulation of fatty acid-induced tau polymerization. *Biochemistry* 39, 14,203–14,210 (2000).
- 211.** X. Zhu, H. G. Lee, A. K. Raina, G. Perry, and M. A. Smith, The role of mitogenactivated protein kinase pathways in Alzheimer’s disease, *Neurosignals* 11, 270–281 (2002).
- 212.** PAN Rui, QIU Sheng, LU Da-xiang and DONG Jun “Curcumin improves learning and memory ability and its neuroprotective mechanism in mice” *Chin Med J* 2008;121(9):832-839
- 213.** Wan, R.Q., K. Pang and D.S. Olton, 1997. Nonhippocampal muscarinic receptors are required *Behav.*, 58: 361-367.
- 214.** Vivek Kumar Sharma « MORRIS WATER MAZE – A VERSATILE COGNITIVE TOOL” *J Biosci Tech*, Vol 1 (1),2009, 15-19.
- 215.** F Sedaghat ., A Notopoulos ; S100 protein family and its application in clinical practice *HIPPOKRATIA* 2008, 12, 4: 198-204
- 216.** Lab Tests Online “American Association for Clinical Chemistry” September 29, 2008 HON Conduct 253967
- 217.** biotechnical instruments ,F.Fabricante: DIALAB Gmbh; Rev.03,2008
- 218.** MORI T, PARIS D, TOWN T, ROJIANI AM, SPARKS DL, et coll. Cholesterol accumulates in senile plaques of Alzheimer disease patients and in transgenic APP(SW) mice. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001, 60 : 778-785
- 219.** revue 1999 article « faut-il avoir peur de l’aluminium » n° 360, mai 1999
- 220.** Petterson., J. Chacket,D.S.Zwicker., Spraggue,G.H “Twenty six week toxicity study white Kasal in beagle dogs.*J.Environ.Geochem.Health*.12(1/2):121-127 (1990).
- 221.** Domingo.J.L.,Gomez.M.,Liobet J.M., Geomez M., Tomas J.M., Corbella J.; “nutritional and toxicological effect of short term ingestion of aluminium by the rats”; 1987. *Pathol.Pharmacol*; 56 (3): 409-419

- 222.** Djebli N., Benhamamouche M.S., “l’effet toxique de l’aluminium chez les souris” ; 2008. Etude Neurologique .Hématologique .Toxicologique.
- 223.** Hrdina, P. D., Peters, D. A., and Singhal, R. L. (1976). Effects of chronic exposure to cadmium, lead and mercury of brain biogenic amines in the rat. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 15, 483-493.
- 224.** Anil Kumar; Samrita Dogra ; Atish Prakash “protective effect of curcumin (curcuma longa), against aluminium toxicity: possible behavioral and biochemical alteration in rats. *Behavioural Brain research* 205 (2009) 384-390
- 225.** John M. Ringman., Sally A. Frautschy, Gregory M. Cole, Donna L. Masterman, and Jeffrey L. Cummings “A Potential Role of the Curry Spice Curcumin in Alzheimer’s Disease” *Curr Alzheimer Res.* 2005 April ; 2(2): 131–136.
- 226.** Shrikant Mishra and Kalpana Palanivelu ; « The effect of curcumin (turmeric) on Alzheimer's disease: An overview” *Ann Indian Acad Neurol.* 2008 Jan-Mar; 11(1): 13–19.
- 227.** Tsuyoshi Hamaguchi., Kenjiro Ono., Masahito Yamada “REVIEW: Curcumin and Alzheimer's Disease” *CNS Neuroscience & Therapeutics.* Volume 16, Issue 5, pages 285–297, October 2010
- 228.** Golub, M.S. and Gershwin, M.E., Effects of aluminum on brain lipid peroxidation, *Toxicol. Lett.*, 51 : 213-219 (1990).
- 229.** Ouafa Rebai and Nour Eddine Djebli “Chronic Exposure to Aluminum Chloride in Mice: Exploratory Behaviors and Spatial Learning” *Advances in Biological Research* 2 (1-2): 26-33, 2008
- 230.** Costall, B., M.E. Kelly, R.J. Naylor and E.S. Onaivi, 1989. The effects of ondansetron (GR38032F) in rats and mice treated subchronically with diazepam.. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 32: 777-785.
- 231.** Sahin, G., Varol, I. and Temizer, A., Determination of aluminum levels in the kidney, liver and brain of mice treated with aluminum hydroxide, *Biol. Trace Elem. Res.*, 41 : 129-135 (1994).
- 232.** Gardier, A.M. and M. Bourin, 2001. Appropriate use of "knockout" mice as models of depression or models of testing the efficacy of antidepressants. *Psychopharmacology*, 153: 393-4.

233. David, D., Santarelli, L., et al. (2006). Hippocampal neurogenesis is not required for behavioral effects of environmental enrichment. *Nature Neuroscience*, 9, 729–731.

234. Santucci, Anthony C.; Cardiello, Julia “Memory Reactivation in Rats Treated With the 5-HT_{1A} Agonist 8-OHDP AT: A Case of Gone, but Not Forgotten” *Behavioral Neuroscience*, Vol 118(1), Feb 2004, 248-252.

235. Short AI, Winney RJ, Robson JS. Reversible microcytic hypochromic anaemia in dialysis patients due to aluminium intoxication. *Proceedings of the European Dialysis and Transplant Association*. 1980; 17: 226-33.

236. Claire Gourier-Fréry, Nadine Fréry, Claudine Berr, Sylvaine Cordier, Robert Garnier, Hubert Isnard, Coralie Ravault, Claude Renaudeau “Aluminium: Quel risqué pour la santé” 2004

237. Li X, Qian J, Wang C, Zheng K, Ye L, et al. (2011) Regulating Cytoplasmic Calcium Homeostasis Can Reduce Aluminum Toxicity in Yeast. *PLoS ONE* 6(6): e21148. doi:10.1371/journal.pone.0021148

238. Gilbert-Barness E, Barness L, Wolff J, Harding C (1998) Aluminium toxicity. *Arch Pediatr Adolesc Med* 152:511-512.

239. Puglielli, L., Tanzi, R.E., and Kovacs, D.M. Alzheimer's disease: the cholesterol connection. *Nature Neuroscience* 2003; 6: 345-351.

240. Giselle P. Lim, Teresa Chu, Fusheng Yang, Walter Beech, Sally A. Frautschy, and Greg M. Cole “The Curry Spice Curcumin Reduces Oxidative Damage and Amyloid Pathology in an Alzheimer Transgenic Mouse” *The Journal of Neuroscience*, November 1, 2001, 21(21):8370–8377

241. Saleki S., Ardalan FA., Javidan-Nedjad A. “Liver histopathology of fatal phosphine poisoning.”; *Forensic Sci Int*. 2007 Mar 2;166(2-3):190-3. Epub 2006 Jun

242. Sinha D, Wang Z, Ruchalski KL, Levine JS, Krishnan S, Lieberthal W, Schwartz JH, Borkan SC. *Am J* “Lithium activates the Wnt and phosphatidylinositol 3-kinase Akt signaling pathways to promote cell survival in the absence of soluble survival factors. *Physiol Renal Physiol*. 2005 Apr;288(4):F703-13. Epub 2004 Nov 30.