

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
**Université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem**

Faculté des sciences de la Nature et de la vie  
Département des Sciences Agronomiques



**THESE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN  
SCIENCES AGRONOMIQUES**

**Option : Biochimie Appliquée**  
**Présentée par :**  
**DOUCHENE SALIMA**  
**Sous le Thème :**

**Effets d'un traitement antioxydant sur l'intoxication chronique à  
l'Aluminium  
« Etude expérimentale chez la souris »**

**Devant le jury :**

Nom et Prénom	Grade	Qualité	Appartenance administrative
Mr Brahim . Lotmani	Professeur	Président	Univ. Mostaganem
Mr Miloud .Slimani	Professeur	Examineur	Univ. Saïda
Mr Khaled .Kahloula	MCA	Examineur	Univ. Saïda
Mr Tewfik. Sahraoui	Professeur	Examineur	Univ. Oran
Mr Kadour .Bouderoua	Professeur	Examineur	Univ. Mostaganem
Mr Noureddine. Djebli	Professeur	Directeur de Thèse	Univ. Mostaganem

**Année Universitaire : 2015/2016**

### **Publications internationales:**

**Title:** Neuroprotective effect of curcumin with a fixator of absorption against both Aluminum neurotoxicity and Alzheimer's disease (Experimental studies in mice).

1. Journal of Alzheimer's disease and Parkinsonism

**S. Douichene**, N.Djebli, M.Ahmed and K. Zerrouki.,

*J. Alzheimer's Dis Parkinsonism 2012, vol. 2, issue 3*

2. International journal of pharmaceutical sciences and Research

**S.Douichene**, N.Djebli and M.Ahmed, ijpsr, (2012); vol.3, issue 10: 3837-3841

1) **Title:** the relationship between Fructose, Glucose and Maltose content with Diastase number anti Pseudomonas Activity of naturel honey combined with potato starch

Journal of Organic chemistry current Research

Ahmed Moussa, Djebli Nouredine, Aissat Saad and **Salima Douichene.**,

*J. Organic chemistry current research 2012, vol. 1, issue 6*

2) **Title:** Effects of green tea extract on behavior of intoxicated rats

European Neuropsychopharmacology

The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology

Volume 19, Supplement 4, Page S289

O. Rebai, N.E Djebli, **S. Douichene.**

## Participations nationales :

- 1) **Communication affichée** au Journée Internationale de Produits Naturels, Laboratoire de recherche sur les produits naturels(LAPRONA), (20 Mai 2009 Université Aboubekr Belkaid,**Tlemcen**, Algérie), sur le thème :
  - A) effet neurotoxique de l'Aluminium  
Etude expérimentale chez la souris
  - B) Rôle de l'épice du **curcumin** (phytochélateur) dans la détoxification de l'Aluminium. Chez les souris
  
- 2) **Communication orale** :
  - C) Effet antioxydant de l'extrait de **Thymus vulgaris** sur la neurotoxicité de l'Aluminium (étude expérimentale chez la souris)
  
- 3) **Communication affichée** au Premier Congrès International Santé au Naturel (7-9 Décembre 2010) Université Abdelhamid Ibn Badis, Laboratoire de microbiologie et biologie végétale (LMBV), **Mostaganem**, Algérie.  
**Titre:** Effet neurotoxique de l'aluminium et contribution au traitement par phytothérapie (Etude expérimentale chez les souris)
  
- 4) **Communication affichée** : Participation au congrès africain international de la biologie et santé (Sétif, 10-12 Novembre 2012).  
**Titre:** Neuroprotective effect of curcumin with a fixator of absorption against both Aluminum neurotoxicity and Alzheimer's disease (Experimental studies in mice).
  
- 5) **Communication orale** : Participation aux 4 èmes journées scientifiques (Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie) Mostaganem les 09 et 10 Avril 2013.  
**Titre** : Effet neurotoxique de l'aluminium sur la fonction gonadotrope et contribution à un traitement antioxydant par le **Thymus vulgaris**  
  
(Etude expérimentale chez la souris)

## **Remerciements**

*Je tiens à remercier en premier lieu tous les membres de jury d'avoir accepté de présider et d'examiner mon travail de recherche, qu'ils trouvent ici ma très grande considération et mes sentiments de gratitude.*

*J'exprime mes profonds remerciements et ma vive reconnaissance à Mr le professeur Djebli Noureddine pour avoir accepté de m'encadrer, pour sa disponibilité, son soutien permanent et ses conseils.*

*Et pour toute personne qui a contribué de près ou de loin, de façon directe ou indirecte à la réalisation de ce travail, je dis : grand merci.*

## ***Dédicaces***

Ce travail est dédié à la mémoire des deux défuntés

Ma très chère mère

Mon petit ange *Ilham*

*A mon très cher père*

*A mon mari Rachid et mes enfants Ahmed Haitem , Mohamed Hatim et Raghda*

*A mes frères et soeurs*

*A toute ma famille*

*Et à tous mes amis*

## ***Liste des abréviations***

**AB** : Amyloïde bêta

**Ach** : Acétylcholine

**AchE** : Acétylcholine Estérase

**AF** : Aflatoxine

**Al** : Aluminium

**AlCl<sub>3</sub>** : Chlorure d'Aluminium

**AMM** : autorisation de mise sur le marché

**APP** : Amyloïde Precursor Protéin

**ARNm** : Acide ribonucléique messenger

**COX** : Cyclo oxygénase

**DNF** : Dégénérescence Neuro fibrillaire

**DNA** : Acide Désoxyribose Nucléique

**E2** : Œstradiol II

**EDTA** : Acide Ethylène Diamine Tétracycline

**EEG** : Electro Encéphalo Gramme

**Fe** : Fer

**FH** : Filament hélicoïdales

**FSH** : Hormone Folliculo-Stimulante

**HAP** : Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques

**HE**: Hématoxyline Eosine

**HMC**: Hydroxy Methyl Glutamate

**HPLC**: Chromatographie Liquide Haute Performance

**LH**: Hormone lutéinisante

**LMW**: Low Molecular Weight

**LOX**: Lipo oxygénase

**MA**: Maladie d'Alzheimer

**mg/l** : milligramme par litre

**mg /kg** : milligramme par kilogramme

**mg/mm<sup>3</sup>** : milligramme par millimètre cube

**µg** : microgramme

**MP**: maladie de Parkinson

**MST**: mémoire spatiale de travail

**MSR**: mémoire spatiale de référence

**NADPH** : Nicotine Amide Adénine Di nucléotide Phosphate

**OMS** : organisation mondiale de santé

**PS** : Plaques séniles ROS : Espèce Réactive d'Oxygène

**Pg/mn** : pictogramme par minute

**Pg/g** : pictogramme par gramme

**Pg/l** : Pictogramme par litre

**PM** : pico mole

**ROS** : Espèce Réactive d'Oxygène

**SNC** : système nerveux central

**SNP** : Système nerveux périphérique.

**Spectre** : Spectrométrie

**Tf** : Transferrine

**T<sub>1/2</sub>** : temps de demi-vie

**Vit E** : vitamine E



## Résumé

Les substances chimiques ayant des effets neurotoxiques avérés sont très diverses, Citant l'Aluminium.

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.

La maladie d'Alzheimer(MA) est la plus fréquente des démences. Elle touche aujourd'hui plus de 100.000 personnes en Algérie et elle menace 5% des plus de 65 ans et 25% des plus de 80 ans d'après les données de l'OMS (2000).

Elle survient suite à une destruction partielle des neurones cholinergiques, pouvant entraîner jusqu'à 50 % de perte du poids du cerveau.

Le processus neuro dégénératif responsable de la maladie est encore mal connu mais une étude étiologique a suggéré que l'aluminium pourrait augmenter le risque d'une personne normale à développer la MA, puisque ce dernier pourrait être impliqué dans la formation des plaques amyloïdes.

A nos jours, la toxicité d'Aluminium est bien établie chez l'animal du laboratoire et l'effet neurotoxique touche le système nerveux central et périphérique, il est étudié par moyen de tests comportementaux, tests de mémoire et analyses biochimiques et histologiques.

L'effet neurotoxique de l'aluminium a été étudié à travers l'utilisation de modèles biologiques.

Un effectif de 56 souris de souche swiss de différent sexe a été pris pour l'ensemble des expérimentations, ce travail de recherche comporte deux grandes parties :

La première partie s'intéresse à la neurotoxicité d'Aluminium et l'effet du traitement antioxydant de la curcumine.

Les souris ont été exposées à une dose de 100mg/kg de AlCl<sub>3</sub> administrée par voie orale puis à un traitement par le curcumin à deux doses respectives de 45 mg/kg et 60mg/kg administrées par voie orale.

La deuxième partie s'intéresse à la provocation du désordre neurodégénératif et le traitement chez les souris suite à une intoxication aigue (1 mois) après administration d'une dose de 100 mg/kg de AlCl<sub>3</sub> par voie orale pendant 22h/24h + 0,1 ml de D Galactose à une dose de (200mg/kg) par voie intra péritonéale puis traitées par 0,2 ml de curcumin pendant 2h/24h à une dose de (200mg/kg) par voie intra péritonéale.

On a observé dans la première partie de l'étude, un ensemble de troubles neurologiques qui se traduit par une perturbation du comportement et un déficit de mémoire et d'apprentissage.

Une perturbation dans les taux des paramètres biochimiques et un désordre hormonal.

Ces perturbations sont confirmées par une étude histologique qui a révélé microscopiquement des lésions provoquées dans différents organes cibles.

Pour les souris 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 cette anomalie qui était élucidé en comparant les deux groupes modèle Alzheimer et Alzheimer traité, les tests neurologiques étaient indispensables aussi pour décrire le comportement et la mémoire de l'animal qui étaient largement différents.

Les coupes histologiques au niveau cérébral ont révélé que le curcumin avait un rôle protecteur de la neuro dégénérescence provoquée par le chlorure d'aluminium (AlCl<sub>3</sub>) qui se manifeste par des lésions au niveau de la région pyramidale du cortex cérébral et hippocampe chez des souris adultes, suite à une exposition chronique par deux différentes voies d'administration (VO ; IP) au chlorure d'Aluminium(AlCl<sub>3</sub>) et au traitement par le Curcumin.

Les résultats obtenus lors des dosages biochimiques et hormonaux semblent indiquer que le curcuma serait responsable de l'augmentation du taux des protéines, cette augmentation est expliquée théoriquement par son action sur la peroxydation lipidique, en maintenant un taux élevés d'enzymes anti oxydantes et en réduisant la production de certains radicaux libres.

Au niveau hormonal, il a maintenu un taux dans les normes des hormones de production chez le groupe des femelles modèle Alzheimer traité comparé au groupe modèle Alzheimer, où on a noté un déficit hormonal important, ce dernier a été corrigé chez le groupe traité lors d'un traitement préventif par le curcumin.

Enfin, le curcumin est l'un des plantes médicinales puissantes, présentant un effet antioxydant qui ralentisse la cascade réactionnelle de dégénérescence.

Seules les recherches à venir permettront de mieux préciser les niveaux d'apport les plus favorables au maintien de la santé.

### **Mots clés :**

Aluminium, toxicité, curcumin, effet anti oxydant, désordre neuro dégénératif, maladie d'Alzheimer, souris, AlCl<sub>3</sub>.

## Abstract

Chemicals with neurotoxic effects are found to be very different, citing the Aluminum. The versatility of Aluminum 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 Aluminum to be able to predict its impact on human health.

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

Nowadays, the toxicity of Aluminum is well established in the animal's laboratory, and the neurotoxic effect is studied by means of behavioral tests, memory tests and histological and biological analysis.

There is no doubt that the drugs discovered for neurodegenerative disease are far from ideal, there are no more than acetyl cholinesterase inhibitors, in fact alternative medicine could be moderate and protect nerves from neurotoxicity and AD.

Several means were considered to fight against these severe health problems, including herbal medicine which is based on the effectiveness of the antioxidant on lesions induced by metals. Curcumin is one of the strong medicinal species used to reduce the damage caused by aluminum, it is a powerful antioxidant that proves an oxidative stress effect against the cascade of neurofibrillary tangles.

Our aim 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 Aluminum ( $AlCl_3$ ) 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 with a fixative of absorption and  $AlCl_3$ .

**Key words:**

Aluminum toxicity; Curcumin; Antioxidant effect; Neurodegenerative disorders; Alzheimer's disease; albino mice;  $AlCl_3$ .

الألومنيوم الكيمياء ان .الألومنيوم الذكر سبيل على جدا، مختلفة العصبية السمية تأثيرات لها الكيميائية المواد فيها بما الحية الكائنات جميع بين البيولوجي التوافر زيادة ضمان على وتعمل .التطبيقات أنواع جميع في لهااستخدامات نكون لالألومنيوم الحاد والشبه المزمن التعرض اثناء بالالومنيوم التسمم تأثير مدى حول كافية معلومات توجد ولا .الإنسان الإنسان صحة على بتأثيره التنبؤ على قادرين

الدراسات من العديد من بدعم تمت (AD) الزهايمر ومرض الألومنيوم بين صلة وجود فرضية أن من الرغم على .وتفسيرها النتائج هذه بشأن الجدل من الكثير وهناك الوبائية، لمختلف دراسات بواسطة العصبي السمي والأثر الحيوان، مختبر في جيدا الألومنيوم سمية تحضير يتم الحاضر، الوقت في .والبيولوجي النسيجي والتحليل الذاكرة واختبارات السلوكية، الاختبارات

إنزيم مثبطات فقط هناك اد المثالية، عن البعد كل بعيدة الاعصاب لمرض المكتشفة الأدوية أن في شك هناك ليس .الالوميني التسمم من الأعصاب وحماية معالجة في دوراهاما البديل الطب الواقع في ويلعب استراز، كولين الاسيتيل عن الناجمة الأفات على للأكسدة المضادة فعالية ذات الخطيرة، الصحية المشاكل هذه لمحاربة طبية اعشاب عدة واستعملت يسببها التي الأضرار من للحد الحالي الوقت في استخدامها قوي التي الطبية الأنواع هذه من واحدة هي الكركمين .المعادن العصبي الليفي التشابك الفعل ردود من سلسلة ضد تأثيرها ثبت التي القوية للأكسدة المضادات من هو و الألومنيوم،

العصبية الاضطرابات ضد وعلاجي وقائي كعامل للامتصاص مثبت مع الكركمين دور توضيح هو هدفدراستنا لتجربتين البيضاء، الفئران بتعريض الدماغ قشرة في الهرمية الخلايا على (AIC13) الألومنيوم عن الناجم الزهايمر ومرض الفم طريق عن) مختلفتين بطريقتين المزمن والتعرض الحاد الشبه التعرض اثناء الالومنيوم تأثير مدى تدرك AIC13 سمية ضد الامتصاص مثبت مع الكركمين .ومعرفةتأثير (Pاو

:المفتاحية الكلمات

AIC13 البيضاء؛ الفئران الزهايمر؛ مرض العصبية، الاضطرابات للأكسدة؛ مضاد تأثير الكركمين؛ الألومنيوم؛ سمية



Abstract

Résumé

المخلص

Introduction .....P1

## Tables des matières

### Partie1 : partie bibliographique.

#### Chapitre01

I L'aluminium Al .....	P03
1. Propriétés chimiques d'Aluminium.....	P03
2. Sources d'exposition à l'aluminium .....	P04
2-1. L'environnement .....	P04
2-2. L'alimentation.....	P06
3. La toxico-cinétique de l'Al.....	P08
3.1. Absorption de l'Aluminium.....	P08
3.1.1. Absorption par inhalation (voie pulmonaire) .....	P08
3.1.2. Absorption par voie cutanée.....	P08
3.1.3. Absorption par voie gastro-intestinale.....	P09
3.2. Distribution .....	P10
3.3. Biotransformation .....	P14
3.4. Excrétion (élimination) .....	P14
4. Les effets pathologiques de l'aluminium.....	P16
4.1 Les effets immuno-allergiques.....	P16
4.2 Les effets hématologiques.....	P16
4.3 Les effets sur le système respiratoire.....	P17
4.4 Les effets cancérogènes.....	P17
4.5 Les effets osseux.....	P17
4.6 Les effets sur le système endocrinien.....	P18
4.7 Les effets sur le système nerveux central.....	P18

#### Chapitre 2

II. Toxicité de l'Aluminium.....	P19
2.1 Neurotoxicité d'Aluminium.....	P23
2.2 Maladie d'Alzheimer (MA) .....	P25

2.2.1. Changements oxydants de la pathogénie de la maladie d'Alzheimer .....	P25
2.2.2. Neuropathologie et biochimie de la maladie d'Alzheimer(MA).....	P27
2.2.3. Facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer (MA) Familial.....	P28
2.2.4 La protéine précurseur d'amyloïde (APP) et la Secrétase .....	P29
3. Aspect moléculaire Aluminium/MA.....	P30
3.1. Aluminium et l'anabolisme de l'A $\beta$ dans la maladie d'Alzheimer (MA) .....	P30
3.2. Aluminium et l'agrégation de l'A $\beta$ .....	P31
3.3. Aluminium et le catabolisme de l'A $\beta$ .....	P31
3.4. Aluminium et la neurotoxicité d'A $\beta$ .....	P32
<b>Chapitre3</b>	
III. Traitement	
1. Traitement de la neurotoxicité d'aluminium .....	P33
1.1. La chélation par les métaux.....	P34
1.2. Lachélationparlesvitamines.....	P35
2. Traitements symptomatiques substitutifs.....	P35
2-1. Les traitements cholinergiques.....	P35
2-2. Les antagonistes des NMDA récepteurs.....	P36
2-3. La bithérapie .....	P36
3. Les traitements basés sur le processus de la maladie .....	P37
3-1. L'hypothèse amyloïde.....	P37
3-2. les thérapeutiques ciblant la protéine tau.....	P37
4. Traitement par les plantes médicinales (phytothérapie).....	P38
5. Les agents protectifs de la maladie Alzheimer dérivés de l'alimentation.....	P39
5.1 Les flavonoïdes .....	P39
5.2 Les querquetines.....	P39
5.3 L'huile d'olive.....	P39
5.4 La curcumine .....	P39
5.4.1 Description.....	P39
5.4.2 Structure du curcumine .....	P40
5.4.3 Composition chimique.....	P41
5.4.4 Absorption et métabolisme de la curcumine .....	P45
5.4.5 Effet antioxydant préventif du curcumin .....	P47

5.4.6 Effets Néphroprotectifs de la curcumine.....	P50
5.4.7 Effets Hépatoprotectifs des curcuminoïdes.....	P52
5.4.8 Effets Neuroprotectifs des curcuminoïdes.....	P53
6. La curcumine et la maladie d'Alzheimer.....	P53
6.1 Réduction Amyloïde.....	P55
6.2 Inhibition de la toxicité amyloïde.....	P57

## **Partie 2 : partie expérimentale**

### **I. Matériels et méthodes**

#### **1. Première partie**

1.1. Intoxication et traitement.....	P58
1.2. Répartition des lots.....	P58

#### **2. Deuxième partie**

2.1 Provocation de la maladie d'Alzheimer et traitement .....	P59
2.2 Répartition des lots .....	P59

#### **3. Les paramètres étudiés.....**

##### **3.1. Évaluation comportementale .....**

###### **3.1.1. Activité locomotrice .....**

###### **3.1.2. Test de Curiosité.....**

###### **3.1.3. Anxiété/curiosité.....**

###### **3.1.4. Test d'anxiété (compartiment noir/blanc) .....**

###### **3.1.5. Test de Persolt.....**

##### **3.2. Tests de mémoire.....**

###### **3.2.1. Le labyrinthe à 8 bras.....**

###### **3.2.2. La Piscine de Morris .....**

##### **3.3. Sacrifice et analyse biologique.....**

###### **A. Analyse hématologique.....**

###### **B. Analyse de quelques paramètres**

###### **biochimiques.....**

###### **1. Calcium.....**

###### **2. Protéine.....**

###### **3. Cholestérol.....**

###### **4. Dosage des hormones sexuelles .....**

###### **4.1. Dosage de l'Estadiol II – E2 .....**

4.2. Dosage de la FSH (hormone folliculo-stimulante).....	P68
4.3. Dosage de la LH (Hormone lutéinisante).....	P69
C. Etude histologique.....	P69
Chapitre résultats et discussion.....	P73
<b>Résultats</b> .....	P73
<b>Discussion</b> .....	P118
<b>Conclusion</b> .....	P127
<b>Références bibliographiques</b>	
<b>Annexes.</b>	

## **Introduction**

Parmi les métaux lourds que l'on lie au risque sanitaire, l'Aluminium est toujours impliqué Dans les études établissant les causes des maladies neuro dégénératives.

L'aluminium (Al) est le métal le 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. **[Costa Ferreira et al, 2008]**

La plus grande partie 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'Aluminium en tant que conservant et/ou colorant. **[Martyn et al, 1997]**

Et c'est l'eau qui assure la disponibilité biologique la plus élevée à absorber par l'intestin. **[Bates, 2000]**

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. **[Martyn et al, 1997]**

Plusieurs études épidémiologiques, neuropathologiques et biochimiques montrent la relation possible entre la neurotoxicité d'Aluminium et la maladie d'Alzheimer

L'exposition à l'Aluminium est l'un des facteurs de risque environnementaux potentiels les plus étudiés. **[ABAL, 2000]**

Ces deux pathologies sont caractérisées par la perte progressive de mémoire et d'autres capacités cognitives, et pathologiquement par une perte neuronale grave, la prolifération gliale et les plaques amyloïdes composées de protéine  $\beta$  amyloïde ( $\beta$ 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. **[Yokel, 2006]**

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 de certaines maladies neurodégénérative. **[Yokel, 2006]**

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

soit directement en piégeant les radicaux libres produits par l'aluminium (silicium, 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. **[Pilette, 2008]**

Avec l'attention attirée vers la phytothérapie, la résolution est possible, d'où plusieurs plantes et agents alimentaires n'étaient pas considérés essentiels, jouent un rôle majeur dans la prévention des démences.

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 pouvoir déterminer l'utilisation sûre de la phytothérapie, principalement au niveau clinique. Cependant, ces extraits ont été largement utilisés pour leurs grande activité et effets performants. **[Duke et al, 2003]**

L'objectif de ce travail est de mettre en évidence la relation entre l'exposition à l'Aluminium et le risque neurotoxique de développement des maladies neuro dégénératives telles que la maladie d'Alzheimer. Et de chercher en parallèle l'effet antioxydant prouvé de la phytothérapie en prévenant, protégeant et luttant contre ces menaces. La plante choisie dans notre travail est le Curcuma longa dont le principe actif est la curcumine extraite des racines.

La curcumine a un certain nombre d'actions pléiotropiques avec le potentiel neuro-protectif, y compris des activités anti- inflammatoires, anti-oxydantes, et d'anti-agrégation protéique. **[Bharat et al, 2007]**

En dépit de sa disponibilité biologique orale faible, la curcumine a au moins 10 actions neuroprotectives connues et plusieurs d'entre elles pourraient être réalisées in vivo. **[Bharat et al, 2007]**

En effet, l'accumulation et les données sur les modèles animaux prouvent que la curcumine est un élément efficace pour l'usage dans la prévention de la neurotoxicité ou le traitement des maladies neurodégénératives relatives à l'âge comme la maladie d'Alzheimer, le Parkinsonisme, et les accidents cérébro-vasculaires. Ces résultats prometteurs ont déjà mené aux épreuves cliniques continues. **[Bharat et al, 2007]**

## I. L'Aluminium :

Reconnu comme un métal non essentiel, 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 montrent qu'il est toxique pour les plantes, les animaux et l'homme.

L'Aluminium est le troisième élément constitutif de l'écorce terrestre. Il représente près de 8% de la composition de la lithosphère, c'est un métal très réactif, il ne se rencontre pas à l'état libre dans l'environnement et toujours combiné à d'autres éléments pour former des composés, le plus souvent sous forme d'oxydes (le minerai de bauxite), d'aluminosilicates (argile) et les micas. [Gourier Fréry et al, 2004]

L'aluminium est insoluble dans l'eau. En revanche, en présence de matières organiques dissoutes il se complexe aux nitrates, sulfates et chlorures pour devenir soluble. [Gourier Fréry et al, 2004]

### 1. Propriétés chimiques d'Aluminium

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. [Anitha et al, 2002]

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

Le complexe électro-neutre de maltolate d'Al- ( $\text{Al}(\text{mal})_3$ ) [Martin RB, 1986]. semble être idéal, puisque ce composé peut livrer une quantité significative d'Al aqueux libre à pH physiologique [Anitha et al, 2002]. Différemment, la plupart des autres sels d'Al, tels que l' $\text{AlCl}_3$ , produisent des complexes insolubles à pH neutre. [Anitha et al, 2002] 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. [Martin RB, 1986] Le maltolate d'Al convient au-dessus d'autres composés d'Al en raison de sa très haute solubilité en fraction minérale à pH neutre, et les restrictions cinétiques en avant au ligand échantent des réactions dans la solution neutre. [Rao et al, 2000 ; Savory-J et al, 1993]

## 2. Sources d'exposition à l'aluminium :

### 2-1. L'environnement :

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. [Kaizer et al, 2008]

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. [Atwood et al, 2000], 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 le biosphère relativement la lithosphère et, concomitant, son biodisponibilité ou son potentiel de participation dans les processus vitales. [Exley, 2003]

L'aluminium est un constituant naturel des eaux souterraines, les plus fortes concentrations d'aluminium se retrouvent dans des eaux de drainage des régions soumises aux pluies acides où l'acidité des roches facilite la mobilisation de l'aluminium à partir du sol, l'acidité entraîne une dissolution et un transport des sels d'aluminium ; le rélargage par les pluies acides d'aluminium favorise l'accumulation dans les végétaux et augmente les niveaux d'aluminium dans l'environnement.

L'homme est ainsi exposé à l'aluminium par contact direct avec les sols, l'air, l'ingestion d'aliments ( fruits et légumes) et l'eau de source. [Gourier Fréry et al, 2004]

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 dans la littérature [Atwood et al, 2000], tandis que l'impact de la plus grande disponibilité biologique de l'aluminium dans la biosphère n'est pas connu.

L'utilisation répandue des produits contenant l'Al assure son omniprésence dans nos corps (organe, tissu, fluide et cellule). [Tanino et al, 2000]

Cependant, l'apparition d'Al comme toxine environnementale n'a pas encore reçu l'identification sérieuse en toxicologie humaine. **[Christopher et al, 2009]**

L'omniprésence d'Al a une influence bénigne sur la santé. La raison pour laquelle la toxicité d'Al peut seulement être définie comme résultat d'une exposition aiguë au métal, cet événement sera rare dans la population générale. L'absorption systémique de l'Al par le corps humain soit limitée et que ceci réduira la probabilité d'une exposition aiguë. **[Virgilia Silva et al, 2005]**

Il n'y a aucune commande homéostatique de la concentration d'Al dans l'environnement intracellulaire ou extracellulaire. **[Exley et House, 2010]**

## 2-2. L'alimentation

Une exposition à l'Aluminium est possible par l'ingestion de ce dernier contenu dans les additifs alimentaires. L'aluminium est également trouvé dans des colorants alimentaires, les agents anti agglutinants peuvent contenir des aluminosilicates. Le fromage traité et le pain de maïs sont les sources principales des expositions élevées à l'aluminium. Cette teneur élevée en aluminium est due aux additifs. Une autre source diététique significative de toxicité en aluminium est des produits laitiers à base de soja, qui contribuent pas moins de 2.1g 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. [DeVoto et Yokel, 1994]

L'aluminium peut également s'introduire dans la nourriture à partir des casseroles, des ustensiles de cuisines et des emballages. Tout ce qui est cuit ou laissé dans des casseroles en aluminium absorbe une certaine quantité de ce métal (la sauce tomate cuite accumule de 3 à 6mg en aluminium pour une portion de 100mg). [DeVoto et Yokel, 1994]

Certains médicaments en vente libre tels que les antiacides et l'aspirine contiennent suffisamment d'aluminium pour augmenter la dose quotidienne de manière significative.

Beaucoup d'antiacides (Maalox par exemple) sont composés 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  $\text{Mg}(\text{OH})_2$ . [DeVoto et Yokel, 1994] 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 supérieure à l'exposition moyenne contenant de la nourriture et de l'eau potable seulement. Les patients présentant une insuffisance rénale prennent souvent de grandes quantités d'aluminium contenant dans les antiacides au phosphate. L' $\text{AlPO}_4$  est insoluble et facilite l'excrétion du phosphate par les fèces.

L'utilisation des solutions intraveineuses : le gluconate de calcium et le phosphate du potassium contiennent environ 5.1 mg d'aluminium/g et 17 mg/g, respectivement. [DeVoto et Yokel, 1994]

Le vaccin de Diphtérie-pertussis et de tetanus, administré largement aux enfants et aux adultes, contient un adjuvant en aluminium. [Klein et al, 2009]

Les personnes dialysées 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. [Gault et al, 2005 ; Bohrer et al, 2009] 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 dans le sang. [DeVoto et Yokel, 1994]

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/m<sup>3</sup> [en air urbain. [DeVoto et Yokel, 1994] et d'estimation typiques d'exposition (11 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/m<sup>3</sup> d'aluminium. [DeVoto et Yokel, 1994], (moyenne 8h /poids moyen), qui résulte dans l'inhalation de 23mg au-dessus d'un décalage de 8heures.

L'exposition par l'intermédiaire de l'inhalation à la poussière en aluminium comme mesure prophylactique était délibérée. [Healy et al, 2001]

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. [DeVoto et Yokel, 1994]

### **3. La toxico-cinétique de l'Aluminium**

#### **3.1. Absorption de l'Aluminium**

##### **3.1.1. Absorption par inhalation (voie pulmonaire) :**

L'exposition par inhalation ou voie respiratoire ne soit pas susceptible d'être une préoccupation de la population générale, elle est décrite comme une voie mineure d'exposition chez les sujets non exposés tandis que les fondeurs, et d'autres ouvriers en métallurgie peuvent être exposés aux niveaux de poussière d'aluminium toxiques et des aérosols.

Les données épidémiologiques ont constaté que deux soudeurs, après une exposition de 20 ans chacun, ont absorbé 3.0-8.9 mg d'aluminium/m<sup>3</sup>, ont excrété l'aluminium de 107-351 pg/l dans leur urine et ont accumulé 18-29 pg/g d'aluminium 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). **[DeVoto et Yokel, 1994]**

Les soudeurs exposés aux vapeurs en aluminium ont excrété l'aluminium dans leur urine à une concentration moyenne de 82 pg/l (3.0 P.M.) **[DeVoto et Yokel, 1994]**.

Les ouvriers exposés à une dose < 1 mg d'aluminium/m<sup>3</sup> pour une moyenne de 7 ans, ont présentés une forte concentration sérique en aluminium comparées aux témoins, mais l'excrétion urinaire était identique **[DeVoto et Yokel, 1994]**.

L'exposition des lapins à 0.56mg d'aluminium/m<sup>3</sup> 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 dans les reins **[DeVoto et Yokel, 1994]**.

On estime qu'environ 3% d'aluminium présent dans le sang est absorbé par les poumons **[DeVoto et Yokel, 1994]**.

En conclusion, l'absorption pulmonaire demeure une voie mineure devant l'absorption digestive, du fait de faibles teneurs rencontrées dans l'atmosphère.

##### **3.1.2. Absorption par voie cutanée :**

**L'absorption cutanée de l'aluminium a été peu étudiée, une seule étude**

**[Flarend et al, 2001]réalisée chez deux sujets un homme et une femme a exploré à l'aide de l'isotope Al** par la technique(spectrométrie accélérateur de masse) AMS, l'absorption cutanée d'aluminium après une application unique de 84 mg de chlorhydrate d'aluminium sous les aisselles, un principe actif (l'CHA) 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 **[Gourier Fréry et al, 2004]**.

### 3.1.3. Absorption par voie gastro-intestinale :

L'absorption digestive de l'Aluminium est faible chez le sujet à jeûn. L'évaluation généralement citée de l'absorption d'aluminium par voie gastro-intestinale est de 0.1-0.3% lorsque le sel d'Aluminium est administré, peu de temps après une prise alimentaire [DeVoto et Yokel, 1994] a été basé 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 [DeVoto et Yokel, 1994].

L'absorption de l'aluminium peut se produire dans l'estomac. [Whitehead et al, 1997] cependant, on s'attend que la majorité d'absorption en aluminium, se fasse 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 ( $\text{Al}_3^+$ ) 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. [Whitehead et al, 1997]

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. [DeVoto et Yokel, 1994]

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 diffuser à travers des membranes. [Whitehead et al, 1997]

Les principaux facteurs qui influencent l'absorption sont : la solubilité, le Ph et la forme chimique. Afin de savoir le transport actif, et repasser la voie cinétique, l'absorption de L'aluminium examiné en utilisant un sac intestinal renversé par rat, maintenu à pH 7.35-7.42 [DeVoto et Yokel, 1994]. 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 [Bohrer et al, 2007] et chez les humains avec déficience rénale [Bohrer et al, 2007]. 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 [Drüek, 2002].

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.

[DeVoto et Yokel, 1994]

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. [DeVoto et Yokel, 1994]. Les valeurs les plus crédibles pour l'aluminium en sérum sont dans la gamme de 1-5pg/l, ou 0.037-0.185p.M ; ces valeurs sont beaucoup plus élevées que les radicaux en grande partie de contamination [DeVoto et Yokel, 1994]. Les niveaux de l'aluminium ont été mesurés par la spectroscopie d'absorption atomique et ont trouvé une moyenne de  $0.06 \pm 0.05 \mu M$  (1.62 jig/l) en sérum et de  $0.20 \mu M$  du  $\pm 0.10$  (5.4 pg/l) en urine. [DeVoto et Yokel, 1994] Les effets de citrate ou ascorbate venant de l'alimentation, sur l'absorption de l'aluminium de l'eau potable et le devenu de la concentration de l'excrétion et de tissus rénaux sont testés [DeVoto et Yokel, 1994]. L'augmentation est dépendante de la dose et 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. **[DeVoto et Yokel, 1994]**

L'ascorbate et le citrate ont augmenté la concentration de l'aluminium en os, plasma, urine, et fèces **[DeVoto et Yokel, 1994]**.

Chez l'homme le transport de l'aluminium au niveau sanguin a été particulièrement étudié (Day et al, 1994) en utilisant l'isotope radioactif Al 26, 24 heures après l'injection, 99% de l'Aluminium sanguin se retrouve dans la fraction plasmatique plus tardivement, la concentration intra-érythrocytaire augmente pour atteindre 14%. Dans le plasma, l'Aluminium est lié de façon préférentielle à la transferrine à (80%), et à l'albumine à 10%, la fraction restante étant transportée par des protéines de bas poids moléculaire(LMW). Le couple Al-transferrine se dépose dans la rate et le foie, où il y'a des récepteurs de transferrine ; et le couple Al-LMW se dépose dans les os. **[DeVoto et Yokel, 1994]**

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. **[Drüek, 2002]** 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 **[DeVoto et Yokel, 1994]**.

La transferrine, qui semble être le ligand principal pour l'aluminium en sérum, est une protéine du 76-80 kDa **[DeVoto et Yokel, 1994]**. 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.

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 **[DeVoto et Yokel, 1994]**.

Bien que sa concentration habituelle en sérum soit 37 P.M. **[DeVoto et Yokel, 1994]**, des niveaux plus bas ont été trouvés chez les dialysés, environ 30 P.M. **[DeVoto et Yokel, 1994]**.

La spéciation du système d'aluminium-citrate est étudiée en utilisant la chromatographie d'ion. **[Whitehead et al, 1997]** Seulement deux pics ont été élus, un aluminium

contenant un hexa hydraté (entièrement hydraté) et d'autres contenants 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 [DeVoto et Yokel, 1994].

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'est à dire 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 [DeVoto et Yokel, 1994].

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 [Bohrer et al, 2007], 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 les potentiels des sites de liaison sur l'albumine sont susceptibles d'être occupés par d'autres ligands qui s'accumulent en sérum. [Bohrer et al, 2007]

L'étude confirmée, par la chromatographie de filtration 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 [DeVoto et Yokel, 1994]. 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 [DeVoto et Yokel, 1994 ; Roskams et al, 1990].

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 [Drüek, 2002]. 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 [Roskams et al, 1990]. 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 lumière intestinale. DeVoto et Yokel, 1994 ; Roskams et al, 1990].

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 lié à la transferrine ne devrait pas être limité par la concentration dans le sang de la transferrine ou du fer. [DeVoto et Yokel, 1994]

### **3.3. Biotransformation :**

Après absorption gastro-intestinale (ou injection intra péritonéale), l'aluminium est véhiculé par l'intermédiaire de la circulation porte vers le foie, où il subirait une biotransformation de premier passage hépatique (the first past hépatic); c'est-à-dire, une

grande partie est retiré de la circulation sanguine [Day et al, 1994].

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 [Day et al, 1994].

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. [Day et al, 1994]

### **3.4. Excrétion (élimination) :**

Chez l'homme, la majorité de l'aluminium ingéré n'est pas absorbé et est retrouvé dans la matière fécale plus de 95%, la voie urinaire est la principale voie d'excrétion de l'aluminium absorbé environ 83%. L'élimination urinaire chez les individus à fonction rénale normale est comprise entre 3 et 20ug/l (Lauwerys, 2001 ; Idrissi, 2002).

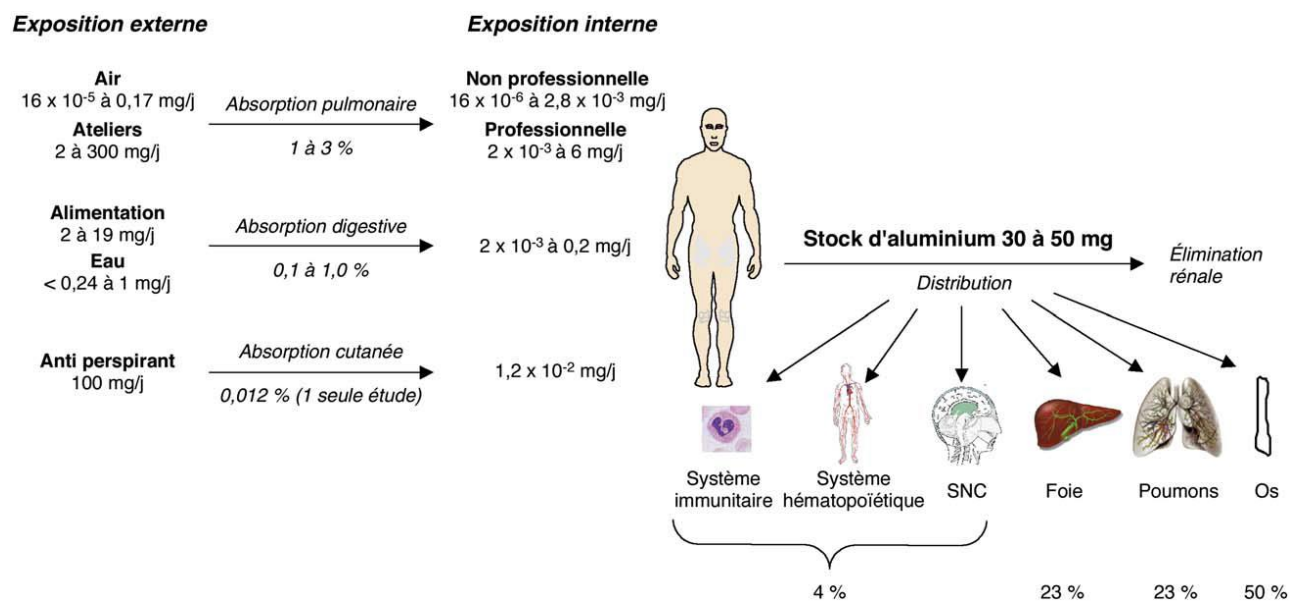
Des recherches ont montré que l'Al prit par voie intraveineuse sous forme de citrate d'aluminium a excrété tout sauf 10-15% de l'aluminium pendant le premier jour [DeVoto et Yokel, 1994]. L'analyse de ces résultats suggère que la demi-vie d'élimination de l'aluminium du corps entier augmente avec le temps après exposition, elle dépend de la durée d'exposition et de la redistribution de l'aluminium à partir des sites de stockage et peut aller jusqu'à quelques années. elle est tri-phasique : la demi-vie d'élimination initiale est de quelques heures, celle de la phase suivante est de quelques semaines, et la dernière est généralement supérieure à un an [DeVoto et Yokel, 1994].

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.

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 portique [Alfrey, 1993]. 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 [DeVoto et Yokel, 1994]. La demi-vie dépend de la durée d'exposition et de la redistribution de l'aluminium à partir des sites de stockage et peut aller jusqu'à quelques années. Elle est triphasique : la demi-vie d'élimination initiale est de quelques heures, celle de la phase suivante est de quelques semaines, et la dernière est généralement supérieure à un an. 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. [DeVoto et Yokel, 1994].



**Figure 1** Absorption quotidienne et distribution de l'aluminium dans l'organisme humain.

[Anane et al, 1995]

#### 4. Les effets pathologiques de l'aluminium :

C'est en 1921, que des signes de toxicité liés à l'aluminium chez l'homme sont décrits pour la première fois dans la littérature : un métallurgiste qui trempait des pièces métalliques chauffées au rouge dans un bain d'acide nitrique en utilisant un support en aluminium développe une encéphalopathie [Spofforth, 1921].

Plusieurs cas d'encéphalopathie seront par la suite rapportés chez des professionnels de l'industrie de l'aluminium exposés par voie respiratoire. Quelques années plus tard, les premières publications concernant les effets toxiques de l'aluminium chez les sujets insuffisants rénaux en dialyse voient le jour.

#### **4.1 Les effets immuno-allergiques :**

Plusieurs publications décrivent des cas d'allergies ou d'hypersensibilité faisant suite à des vaccinations ou des désensibilisations à l'aide d'extraits antigéniques [Clemmensen et al, 1980 ; Fawcett et Smith, 1984 ; Frost et al, 1985 ; Bohler-sommeregger et al, 1986 ; Lopez et al, 1994 ; Mark et al, 1994 ; Garcia-Patos et al, 1995; Hemmer et al, 1996], ainsi que des irritations cutanées après utilisations des déodorants contenant des sels d'aluminium [Gallego et al, 1999].

L'hydroxyde d'aluminium présent dans les vaccins est responsable de réactions immuno-allergiques cutanées [Barbaud et al, 1995], ces phénomènes allergiques cutanés à type de granulose persistant au point d'injection. De nombreux cas ont été décrits avec des vaccins adsorbés sur hydroxyde ou oxyde d'aluminium (vaccins antitétaniques, antidiphthériques, antidiphthériques-tétaniques et /ou antipoliomyélitiques, antihépatite B ou aux solutions de désensibilisation allergénique).

La toxicité liée à une exposition chronique ou subchronique à l'aluminium est celle qui est la plus élevée [Gourier Fréry et al, 2004].

#### **4.2 Les effets hématologiques :**

L'existence d'une anémie microcytaire hypochrome a été décrite chez les patients présentant une encéphalopathie due à l'aluminium alors les patients insuffisants rénaux dialysés présentent une anémie normochrome normocytaire [Short et al, 1980].

Les expérimentations animales ont révélés une altération de l'érythropoïèse induite par l'aluminium qui relève à la fois d'une action directe sur les érythrocytes circulants et d'une interférence sur le métabolisme cellulaire ferrique dans les progénitures érythroïdes.

Les études cliniques et épidémiologiques humaines soulignent la prévalence d'une anémie hypochrome chez les patients insuffisants rénaux chroniques présentant une charge importante en aluminium.

La sévérité de l'anémie est corrélée aux niveaux plasmatiques et érythrocytaires en aluminium, cette anémie est réversible à l'arrêt de l'exposition en aluminium et lors de traitements chélateurs de l'aluminium. ce type d'effets n'a pas été observé chez l'homme ou l'animal à fonction rénale normale [ATSDR, 1999].

#### **4.3 Les effets sur le système respiratoire :**

Au niveau du système respiratoire, les études disponibles actuellement sont des études épidémiologiques réalisées chez des professionnels de l'industrie d'aluminium.

Le risque de morbidité respiratoire dans l'industrie de l'aluminium a été évoqué dans des études, en grande majorité transversales, qui concernaient des travailleurs en ateliers de production de l'aluminium [Sorgdrager et al, 1998]. ou des soudeurs à l'aluminium ; les effets étudiés sont essentiellement l'asthme ou équivalents.

#### **4.4 Les effets cancérigènes :**

Les études sur les cancers ne s'intéressent pas directement à l'aluminium, mais évoquent à l'exposition aux hydrocarbures aromatiques polycycliques.

Ces études ont fourni des résultats concernant la mortalité dans le secteur de l'industrie de production primaire de l'aluminium et la production d'abrasifs [Ronneberg et al, 1999].

Le risque de cancer de la vessie essentiellement en lien avec l'emploi dans le secteur de l'électrolyse et les expositions aux hydrocarbures polycycliques a été étudié par [Therriault et al, 1981]

L'étude de [Shroeder et al, 1997] porte sur le risque de cancer du poumon et s'intéresse à l'exposition aux fluides d'usinage contaminés par l'aluminium dans l'industrie de l'automobile.

Le rôle propre à l'aluminium dans la survenue des cancers n'a jamais été exploré lors de la comparaison des taux d'incidence ou de mortalité avec ceux observés en population générale [Gourier-Fréry et al, 2004].

#### **4.5 Les effets osseux :**

Le rôle de l'aluminium dans la survenue d'atteintes osseuses a été exploré chez l'homme dès la fin des années 60.

Les premières observations ont été rapportées dans la région de Newcastle, chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique, dialysés. Le tableau clinique, douleurs osseuses et musculaires, fractures, s'accompagne à la biopsie osseuse de lésions essentiellement de type ostéomalacie, associées à une surcharge en aluminium de l'organisme, une élévation des taux plasmatiques et osseux [Gourier-Fréry et al, 2004].

#### **4.6 Les effets sur le système endocrinien :**

Le système endocrinien regroupe différents appareils constitués d'organes qui secrètent des hormones. Des substances chimiques (y compris l'aluminium) présentes dans l'environnement sont susceptibles d'altérer les différentes fonctions de l'organisme en agissant au niveau des récepteurs hormonaux des cellules, il y'a alors une perte de régulation du taux

d'hormone cela est valable chez les animaux (avec une augmentation croissante des produits incrimés tout au long des chaînes alimentaires) et chez l'homme, où cela se traduit le plus souvent par une perte de fertilité (baisse de 40% du nombre de spermatozoïdes dans certains pays) et une altération de la maturation sexuelle ou de la fonction thyroïdienne [**Gourier-Fréry et al, 2004**].

#### **4.7 Les effets sur le système nerveux central :**

Plusieurs études épidémiologiques montrent qu'il y'a une indiscutable relation entre l'Aluminium et les maladies qui atteignent le cerveau, et en particulier les maladies neurodégénératives telle que la maladie d'Alzheimer.

Ces effets seront détaillés dans le chapitre 2.

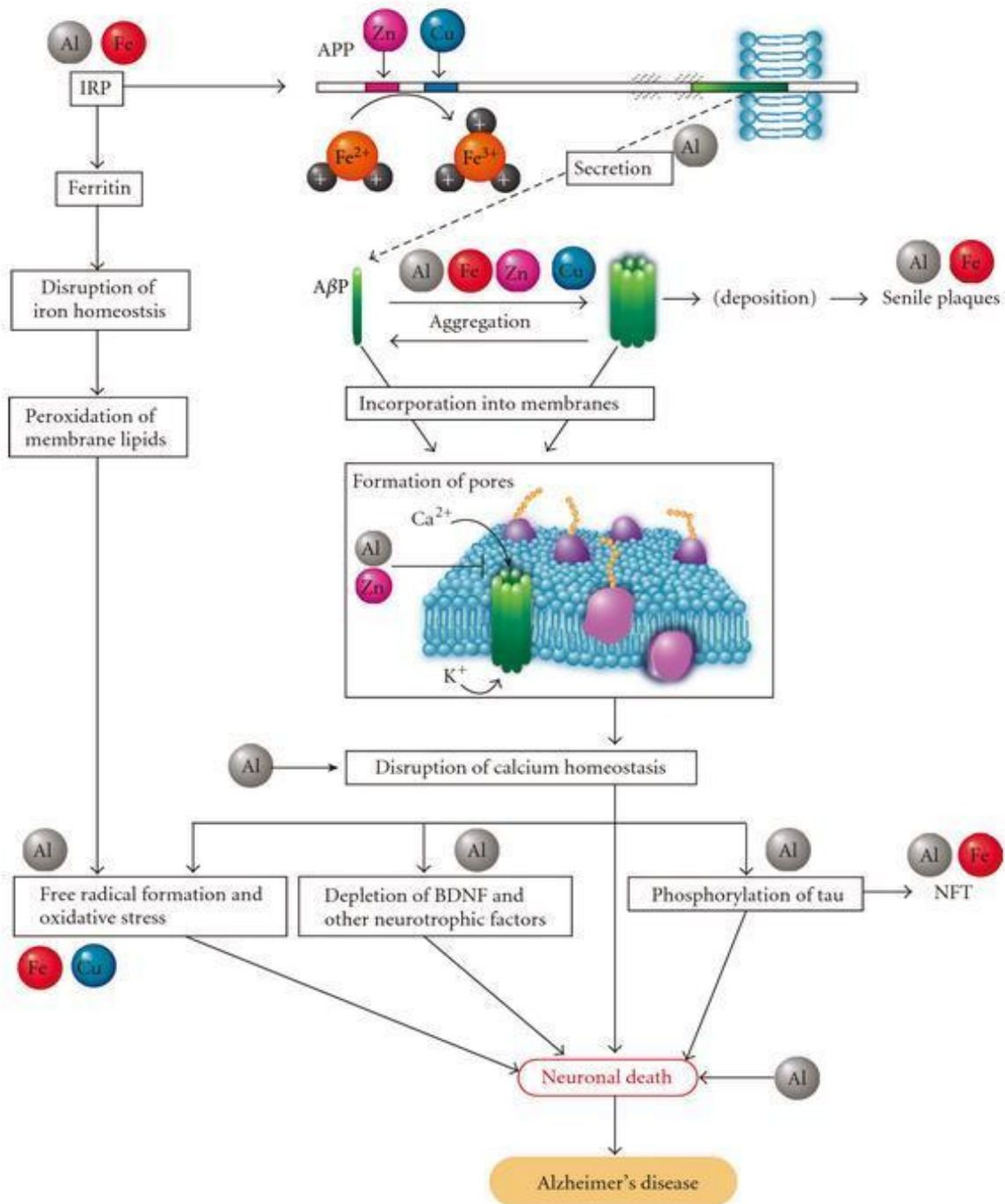
## II. Toxicité de l'Aluminium :

Malgré le faible passage de la barrière hémato-encéphalique, la neurotoxicité de l'aluminium est nette, l'aluminium arrive à traverser cette barrière pour venir s'accumuler dans le cerveau mais, en plus, il est capable d'endommager cette barrière en particulier chez les personnes hémodialysées. Les études qui se sont intéressées à la neurotoxicité de l'aluminium ont été menées essentiellement dans trois types de population : les sujets insuffisants rénaux traités par dialyse, les professionnels de l'industrie de l'aluminium et enfin en population générale.

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 empêche le métabolisme de tétrahydrobioptérine, qui est important dans la production de plusieurs neurotransmetteurs, ce métabolisme est connu pour être diminué dans la maladie d'Alzheimer.
2. L'aluminium a la capacité à se lier à la transferrine en lieu et place du fer. Cet aluminium lié à la transferrine peut se déposer partout dans l'organisme où se trouvent des récepteurs de la transferrine [Priest, 2004]. La transferrine constitue donc un moyen de transport de l'aluminium vers les différents organes, en particulier vers les os et vers le cerveau dont certaines régions possèdent un grand nombre de récepteurs de la transferrine [Yokel, 2006].
3. Certains facteurs diminuent l'efficacité de la barrière sang-cerveau et permettent l'irruption dans le cerveau de substances qui ne devraient normalement pas y pénétrer. L'aluminium est un métal qui, par lui-même, peut diminuer l'efficacité de la barrière sang-cerveau [Lix et al, 2011], un des rôles de l'apolipoprotéine E est de maintenir l'intégrité de la barrière sang-cerveau et cette apolipoprotéine E pouvait être altérée chez des personnes porteuses du gène APOE- epsilon-4 et que cette protéine altérée constituait alors un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer. [Yokel, 2006]
4. Un grand nombre d'études ont été rapportées chez des chats, des souris 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, des changements neuropathologiques ont été identifiés

qui sont semblables bien que non identiques à ceux dans la maladie d'Alzheimer. Cette différence peut résulter du fait que l'intoxication aiguë d'aluminium chez les patients hémodialysés est très importante comparativement à l'intoxication chronique ou supposée 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 2). [Verstraeten et al, 2008]



**Figure 2:** implication de l'aluminium dans les pathologies neurotoxiques et dans la MA [Masahiro et al, 2011 ; Abdelghaffar et al, 2005]

Trois types de manifestations sont attribués à l'intoxication par l'aluminium chez les patients insuffisants rénaux traités par dialyse à long terme [**Lambert et al, 2010 ; David et al, 2000**] :

- Un syndrome neurologique (encéphalopathie).
- Une atteinte osseuse (ostéomalacie).
- Une anémie microcytaire fer-dépendante.

En fait, les évidences ont prouvé que des niveaux anormalement élevés d'Al conduisent au développement des maladies neurodégénératives : sclérose en plaque latérale amyotrophique, maladie de Parkinson et surtout la maladie d'Alzheimer [Drüek, 2002].

## **2. 1. Neurotoxicité de l'Aluminium:**

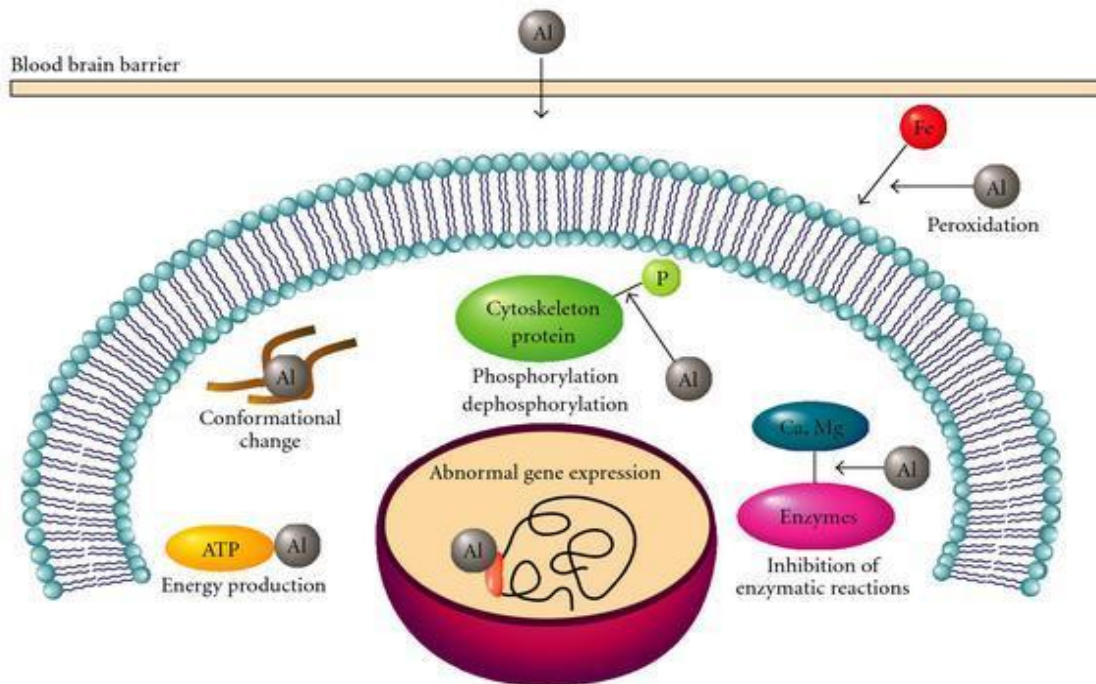
Le cerveau semble être l'un des emplacements cible les plus importants pour la toxicité de l'aluminium. La barrière hémato-encéphalique est normalement perméable seulement à de petites molécules, ou à plus grandes molécules, telles que des protéines, par des mécanismes de transport actif. En raison de 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 [**Masahiro et al, 2011**]. 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 [**Masahiro et al, 2011**]. 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 desferrioxamine, 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 [**DeVoto et Yokel, 1994 ; Masahiro et al, 2011**].

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 3).



**Figure 3:** Effet de l'aluminium sur le système nerveux central. [Masahiro et al, 2011]

L'aluminium semble être pris d'une mode non saturable (c'est-à-dire non spécifique), au moins aux capillaires cérébraux [DeVoto et Yokel, 1994].

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 [Masahiro et al, 2011]. Les constantes de dissociation (Kd) 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

[Masahiro et al, 2011].

## **2.2. Maladie d'Alzheimer (MA) :**

La maladie d'Alzheimer est une démence neurodégénérative progressive chez les personnes âgées caractérisée par l'accumulation de l'amyloïde  $\beta$  dans des plaques, et d'une hyperphosphorylation de la protéine tau membranaire en formant des enchevêtrements neurofibrillaires conduisant à la perte neuronale [Heckl et al, 2004]. 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 mutants codant précurseur (APP) de la protéine amyloïde ou les présénilines (PS1 et 2) influence les niveaux et/ou le caractère des peptides d'A $\beta$ , qui sont produits par l'intermédiaire des clivages de l'APP par les activités du  $\beta$ -secretase 1 (BACE1), et du  $\gamma$ -secretase (PS, Nct, pen2, le développement d'APP/PS1 surexpression mutant d'Aph-1 multi-protein complex). [Masahiro et al, 2011 ; Heckl et al, 2004]

### **2.2.1. 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*}. [Magali et al, 2010]

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  $\beta$  (A $\beta$ ), qui est une protéine principale en neuropathologie. [Magali et al, 2010]

Les manifestations des dommages de radicaux libres observés dans la MA récemment ont été détaillé [Markesberry et Carney, 1999 ; Montiel et al, 2006].

En général, on 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. **[Perry et al, 2000]**
- 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. **[Perry et al, 2000]**

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 **[Robin Harris, 2005]**.

Des marqueurs quantitatifs de stress oxydatif dans le cerveau de la MA ont été décrits et incluent ; **[Robin Harris, 2005]**.

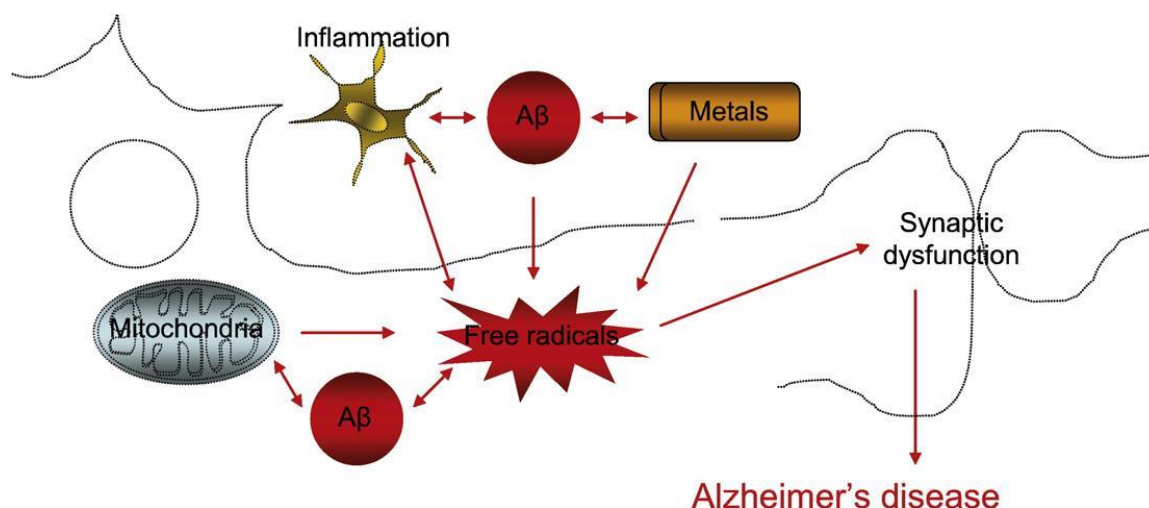
- Peroxydation de lipide (par exemple hydroperoxides de lipide, 4-hydroxynonanal, isoprostanés)
- Oxydation de protéine ( carbonyliques, nitrotyrosine de protéine)
- Oxydation d'ADN
- Glyco-oxydation (produits finaux de glycation avancé).

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'hydroperoxyde 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 carbonyle 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 [Robin Harris, 2005].

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 4). [Perry et al, 2000 ; Robin Harris, 2005]



**Figure 4 :** Rôle de radicaux libres dans la maladie d'Alzheimer [Magali et al, 2010]

### 2.2.2. 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 [Markesberry et Carney, 1999]. Le caractère, l'abondance et la distribution des lésions (c'est-à-dire, 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). [Markesberry et al, 1999].

Il n'y avait aucune différence dans le nombre de plaques diffuses entre les groupes soumis. Les déficits de mémoire ont semblé se corréler 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) [Markesberry et Carney, 1999]. 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 [Jicha et al, 1997].

Dans un modèle hypothétique lié au mécanisme d'A $\beta$  et la phosphorylation de la protéine tau, l'espèce A $\beta$ 42 libérée sur les terminaisons oligomérisées pour former des A $\beta$  ou des ligands diffusibles dérivés d'A $\beta$ , menant aux dommages synaptiques [Wong et al, 2004, Goedert et al, 1991]. 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 conformational du tau lié à la formation de PHF (paires de filaments hélicoïdaux) et, par la suite, de NFT(enchevêtrements neurofibrillaires) [Ingram et Spillantini, 2002 ; Wong et al, 2003]. 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 [Ingram et Spillantini, 2002 ; Wong et al, 2003] et l'embrouillement extracellulaire demeure en tant que "pierres" des cellules nerveuses détruites par la maladie.

### **2.2.3. 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) ; [Saunders et al, 2003]. 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  $\gamma$ -secretase de l'APP pour augmenter les niveaux de toutes les espèces d'A $\beta$  ou des quantités relatives d'A $\beta$ 42 toxique [Wisniewski et al, 2000 ; Ghiso et al, 2003].

Les individus avec des duplications de l'APP ou avec une trisomie 21 [Rovelet -

**Lecrux et al, 2006]** - et syndrome de Down; **[Hardy et al, 2002]** 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 **[Bertram et al, 2006]**.

L'APP est fendu par des activités de BACE1 ( $\beta$ -emplacements APP fendant enzyme 1) des emplacements +1 et +11 et par le complexe  $\gamma$ -secretase une variété d'emplacements que produire de N- et de C-terminaison des peptides d'A $\beta$ , respectivement **[Nobimasa et al, 2011]**. La mutation APP<sup>swe</sup> améliore de nombreuses fois le clivage BACE1 à l'extrémité N-terminale de l'A $\beta$  (emplacement +1), ayant pour résultat augmentation quantitative dans les niveaux de tous les peptides d'A $\beta$ . Les mutations APP717 influencent le clivage  $\gamma$ -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  $\beta$  ainsi que la production de l'A $\beta$ 42 toxique. En revanche, les autres mutations peuvent favoriser la formation locale de fibre amyloïde vasculaire **[Ghisso et al, 2004]**. Cette information a été utile en créant les modèles transgéniques de l'amyloïdose pour un examen récent des modèles. **[Melnikova t al, 2006]**.

#### **2.2.4. La protéine précurseur d'amyloïde (APP) et la Secrétase :**

La protéine précurseur d'amyloïde APP est clivée par les  $\beta$ -et  $\gamma$ -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 $\beta$ . Dans le SNC (mais pas SNP), des peptides d'A $\beta$  sont produits par des clivages endoprotéolytique séquentiels par BACE1 (aux emplacements d'A $\beta$  +1 et +11) pour produire des fragments terminaux carboxyliques App- $\beta$  (APP- $\beta$ CTFs) ; **[Marlow et al, 2003]** et par le complexe  $\gamma$ -secretase (plusieurs emplacements différents d'A $\beta$  36.38.40.42.43) aux peptides formant l'A $\beta$  **[Luo et al, 2003]**.

La souris surexprimée mutante révèle une augmentation évidente de l'A $\beta$ 42, les oligomères A $\beta$ , 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 **[Hu et al, 2003]**.

### **3. Aspect moléculaire Aluminium/MA :**

#### **3.1. Aluminium et l'anabolisme de l'A $\beta$ dans la maladie d'Alzheimer (MA) :**

Elle est équivoque que l'Al influence l'expression de la protéine amyloïde de

précurseur (APP) [Exley et al, 2001 a]. Cependant, la suggestion récente que le métabolisme de l'APP pourrait être lié à l'homéostasie neuronale de fer [Rogers et al, 2002] 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) [Yamanaka et al, 1999] et l'empêcher (par l'intermédiaire d'IRP1) [Ward et al, 2001] 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 [Oshiro, 2002]. 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 [Sayre et al, 2000].

La formation de l'ion radical semi-réduit par le superoxide putatif d'aluminium ( $AlO^*$ ) [Exley, 2004] 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 [Ward et al, 2001].

Le traitement enzymatique du APP pourrait être influencé directement l'Al liant de façon à changer l'accessibilité des secrétases aux emplacements de clivage [Exley et al, 2001a] ou indirectement par l'Al agissant en tant que pro-oxydant [Exley, 2004] en changeant la structure et la composition des membranes où l'APP est localisé.

### **3.2. Aluminium et l'agrégation de l'A $\beta$**

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 [Exley et al,

**1993]**. 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 [Exley et al, 2001a] 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 feuillettes  $\beta$ -plissées en présence d'Al [Exley et al, 2001c].

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 [House et al, 2004].

Relié à la capacité pour que l'Al seul induise l'agrégation des feuillettes  $\beta$ -plissées d'AP42 était l'observation récente que des préparations *in vitro* d'AP42 ont été souillées avec de l'Al [House et al, 2004].

### **3.3. Aluminium et le catabolisme de l'A $\beta$**

Un certain nombre de protéases qui peuvent dégrader A $\beta$  *in vitro* et *in vivo* a été identifié [Carson et turner, 2002]. Tous sont connus pour fendre l'A $\beta$  monomérique tandis que seulement la plasmine a été en plus impliquée dans la dégradation des oligomères solubles [Ye et al, 2003] et des agrégats de feuillettes  $\beta$ -plissés [Tucker et al, 2000] surtout, la dégradation de l'A $\beta$  par la plasmine n'ont pas comme conséquence primordiale la formation des fragments amyloïdogénique de l'A $\beta$  [Exley et al, 2001b] et par conséquent la plasmine se protège contre le neurotoxicité de l'A $\beta$  est également un  $\alpha$ -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 [Finckh et al, 2003]. 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 [Korchazhkina et al, 2002].

### **3.4. Aluminium et la neurotoxicité d'A $\beta$**

L'A $\beta$  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 sont dues à un direct effet de l'A $\beta$  [Caughey et al, 2003]. 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 ( $\beta$ A et AP42) dans le cortex cérébral et l'hippocampe, y compris le dépôt de A $\beta$  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 $\beta$  il y a d'évidence additionnelle que l'exposition à Al accélère la formation et le dépôt de A $\beta$  endogène [Miu et al, 2003]. Ceci a été observé *in vitro* et *in vivo* et le lien peut être de l'activité pro-oxydante d'Al [Exley, 2004]. 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. [Zhang et al, 2003]. 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) [Exley, 2004].

### **III. Traitement**

Malgré les études menées sur la neurotoxicose et la MA, aucune n'a donnée un traitement contre cette dernière, aucun traitement est valable pour ralentir ou stopper la détérioration des cellules nerveuses dans la maladie d'Alzheimer.

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. [Howard et al, 2002]

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 drogue 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 produit selon de bonnes pratiques en matière de fabrication, des épreuves cliniques humaines peuvent commencer. [Howard et al, 2002]

#### **1. Traitement de la neurotoxicité d'aluminium :**

Le traitement de la toxicité d'aluminium doit être instauré en urgence 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. [Chug et al, 1994 ; Shadnia et al, 2008 ; Shadnia et al, 2005]. Les huiles végétales et la paraffine liquide empêche la libération de phosphine, gaz toxique qui s'échappe du phosphure d'aluminium [Goswami et al, 1994]

### 1.1. La chélation par les métaux:

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 [Edwardson et al, 1993 ; Pena et al, 2007 ; Gonzalez-Munoz et al, 2008]. Elle agit également sur le rein et facilite l'excrétion de l'aluminium par les urines [Belia et al, 1996]. La silice est une substance qui protège tous les organismes vivants des effets toxiques d'aluminium, aussi bien les plantes, que les mollusques aquatiques, que les animaux et que les êtres humains. L'acide silicique contenu dans l'eau de boisson et dans la bière avait eu un effet protecteur contre l'oxydation induite par l'aluminium, les analyses faites ont montrés que cet acide avait diminué l'oxydation des membranes lipidiques. [Gonzalez-Munoz et al, 2008]
- **Le lithium** : le lithium agit en régulant les enzymes responsables de la phosphorylation de la protéine tau. Il empêche ainsi l'agglutination de ces derniers. un traitement au lithium permet de réduire l'apoptose suite à une étude menée chez des lapins qui ont reçus une dose de maltolate d'Al injectée dans leurs cerveaux. [Engel et al, 2006 ; Cacamo et al, 2007]
- **Le magnésium** : est un métal qui combat les radicaux libres et qui diminue le stress oxydatif [Chug et al, 1997].  
La carence en magnésium constituait un risque pour les maladies neurodégénératives. Une eau et une nourriture suffisamment riches en magnésium protège le système nerveux des risques de ces maladies. l'alimentation de l'homme moderne étant bien souvent carencée en magnésium, des suppléments de cette substance sont à conseiller.
- **Glutathion** : abondant dans les globules rouges, le glutathion intervient dans le maintien de leurs structures. Il favorise également le transport d'Oxygène par l'hémoglobine en empêchant l'oxydation de la molécule de fer liée à l'hémoglobine, il participe aussi 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. [Rotruck et al, 1973 ; Awasthi et al, 1979 ; Ursini et al, 1987]

Un supplément de glutathion pourra aider à lutter contre le stress oxydatif.

## 1.2. La chélation par les vitamines :

- La vitamine C : ou acide ascorbique, est une vitamine aux propriétés antivirales, antibactériennes et antitoxiques. [Pilette, 1997 ; Pilette, 2000], elle a une activité anti-oxydante très marquée [Claro et al, 2006]. Elle permet de lutter contre le stress oxydatif issu de l'intoxication par l'aluminium, et normalise les paramètres sanguins altérés. [Yousef, 2004]
- La vitamine D<sub>3</sub> : l'aluminium interfère avec le métabolisme de la vitamine D<sub>3</sub>.  
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 une intoxication chronique à l'aluminium
- La vitamine E : a des propriétés fortement anti-oxydante [Biery et al, 1976] et permet de lutter contre l'intoxication aluminique. [Papp et al, 2007 ; Yousef et al, 2007 ; Abubakar et al, 2004 ; Nedvetsky et al, 2006 ; Kutlubay t al, 2007a ; Kutlubay et al, 2007b ; Gunalez et al, 2007]

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 intrapéritonéale (I.P). [Kutlubay et al, 2007c]

- L'acide folique et la mélatonine : la consommation régulière d'aliment ou de compléments alimentaires riches en acide folique est donc recommandable pour diminuer le stress oxydatif provoqué par l'aluminium. [Dartsch, 2008 ; Esparza et al, 2003 ; Gomez et al, 2005 ; Esparza et al, 2005 ; Abd Elghaffar et al, 2005].

La mélatonine est une hormone sécrétée par l'épiphyse et protège l'organisme contre les effets toxiques de l'aluminium.

## 2. Traitements symptomatiques substitutifs:

### 2.1. Les traitements cholinergiques :

Le traitement symptomatique de la maladie 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 ou la tacrine (Cognex), le premier inhibiteur de cholinestérase approuvé le traitement de la maladie d'Alzheimer en produisant l'amélioration de symptômes, mais il n'est plus prescrit en raison d'un risque d'hépatotoxicité. Il a été le précurseur et probablement le plus efficace. [Howard et al, 2002]

Les médicaments actuellement disponibles sur le marché pour le traitement de la maladie d'Alzheimer sont des inhibiteurs des cholinésterases (IChE) qui ont été les premiers produits utilisés spécifiquement dès le début des années 90. Ils sont indiqués dans les formes légères à modérément sévères de la maladie.

Dans l'ordre de leurs apparitions sur le marché, ces médicaments sont : le donepezil (Aricept R), rivastigmine (Exelon) et galantamine (Remynil R). tous ces produits agissent en augmentant la disponibilité de l'acétylcholine (ACh) au niveau des synapses du système nerveux central. L'effet de la stimulation cholinergique au niveau cérébral dans la maladie d'Alzheimer se traduit par une amélioration de la cognition, du comportement et une stabilisation temporaire des capacités fonctionnelles.

Ces médicaments substituent d'une sécrétion insuffisante par l'organisme sont symptomatiques ; ils agissent sur les symptômes mais non sur le mécanisme Etio-pathogénique de la maladie, qui poursuit son évolution. Ces derniers sont le plus souvent gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhées, des crampes musculaires et une bradycardie sont possibles [Howard et al, 2002].

Un certain succès a été réalisé dans le traitement de la maladie d'Alzheimer, tous les inhibiteurs d'acétylcholinesterase, qui ont été approuvés pour le traitement de formes légères et modérées de la maladie d'Alzheimer. Ces drogues sont sûres et modérément efficaces en soulageant des symptômes cognitifs chez quelques patients. [Howard, 2002]

## **2.2. Les antagonistes des NMDA récepteurs :**

La mémantine (Ebixa), inhibiteur des récepteurs glutamatergiques, est le premier médicament non cholinergique mis sur le marché. Le mécanisme d'action est probablement plurifactoriel. Théoriquement, les antagonistes des récepteurs glutamatergiques s'opposeraient à une excitotoxicité neurotoxique. Il semble en fait, qu'à cette action théorique s'ajoute une action purement symptomatique.

Les résultats obtenus confirment une activité sur les fonctions cognitives et le déclin fonctionnel aux stades sévères de la maladie et plus récemment, aux stades modérés. [Windblad et al, 2007]

## **2.3. La bithérapie :**

L'intérêt de disposer de classes thérapeutiques différentes est de pouvoir les associer pour tenter de potentialiser l'action de chacune d'entre elles. Une étude récente vient de démontrer un bénéfice lors de l'association de la mémantine au donepezil et à la fois l'effet à long terme. [Tariot et al, 2007]

## **3. Les traitements basés sur le processus de la maladie :**

La connaissance de la maladie d'Alzheimer permettent maintenant d'envisager des approches qui agiront sur la cascade des lésions du cerveau et permettront de retarder, ces nouvelles approches reposent sur des hypothèses dont aucune n'a à ce jour, reçu confirmation définitive. La plus communément proposée reste l'hypothèse amyloïde.

### **3.1. L'hypothèse amyloïde :**

Des deux cibles possibles, la plaque amyloïde extracellulaire et la dégénérescence neurofibrillaire intraneuronale, le choix s'est prioritairement porté sur la première : l'objectif est de tenter d'influencer la production, l'agrégation, le dépôt et / ou la clairance de la protéine amyloïde Abêta. Selon cette hypothèse, l'élément initiateur de la cascade des lésions serait le déséquilibre entre la production d'Abêta et sa clairance physiologique.

Trois types de traitement basés sur l'hypothèse amyloïde sont en développement :

- Les modulateurs de sécrétases.
- L'immunothérapie active (vaccin) ou passive.
- Les inhibiteurs de l'agrégation fibrillaire de l'amyloïde.

### **3.2. Les thérapeutiques ciblant la protéine tau :**

Les dégénérescences neurofibrillaires (DNF) correspondent à l'agrégation intraneuronale des protéines tau anormalement phosphorylées. Elles représentent la deuxième lésion neuropathologique de la maladie d'Alzheimer et surviennent tôt dans le développement de la maladie. [Buée et Delacourte, 2006]

L'hyperphosphorylation des protéines tau, observée dans de nombreuses maladies neuro-dégénératives est considérée secondaire à un déséquilibre entre l'activité des kinases et des phosphatases. L'identification de mutations du gène de la protéine tau sur le chromosome 17 responsables de démences frontotemporales montrent que la dysrégulation de la protéine tau peut engendrer à elle seule la mort neuronale de multiples maladies cérébrales dégénératives. Au cours de la maladie d'Alzheimer la chronologie et les rapports entre plaque amyloïde et DNF sont encore incomplètement élucidés.

L'inhibition de la dégénérescence neurofibrillaire liée à l'hyperphosphorylation anormale de la protéine tau est une approche hautement prometteuse. Cela peut être réalisé par l'inhibition des kinases de la protéine tau (qui la phosphorylent), l'activation des phosphatases (qui la déphosphorylent) ou l'inhibition de l'agrégation de la protéine tau.

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). La survenue de ces médicaments a radicalement changé la prise en charge des patients. Certes, ils ne restaurent pas leur autonomie lorsqu'elle est perdue, mais ils permettent à nombreux patients de garder une « surface sociale » qui les autorise à mener plus longtemps une vie quasi normale, aidés et entourés par leurs proches.

#### **4. Traitement par les plantes médicinales (phytothérapie) :**

Le mot phytothérapie provient de deux mots grecs qui signifient essentiellement « soigner avec les plantes ». Il s'agit d'une pratique millénaire basée sur un savoir empirique qui s'est transmis et enrichi au fil d'innombrables générations.

Environ 35000 espèces de plantes est actuellement utilisées comme plantes médicinales à travers le monde ; contenant plus de 4000 structures de polyphénols (flavonoïdes), les terpènes, les alcaloïdes et autres composition phytochimiques.

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 [**Jucker et al, 2006 ; James et al, 2003**].

Ces produits phytothérapeutiques doivent avoir une documentation proportionnée de la non-toxicité avec des états spécifiques de l'utilisation [**Jucker et al, 2006 ; James et al, 2003**]. Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), cette phytothérapie est considérée comme une médecine traditionnelle et massivement employée dans certains pays en voie de développement. C'est une médecine non conventionnelle du fait de l'absence d'étude clinique. [**Bharat et al, 2007**]

Une pratique basée sur les avancées scientifiques qui recherche des extraits actifs des plantes. Les extraits actifs identifiés sont standardisés. Cette pratique conduit aux phytomédicaments et selon la réglementation en vigueur dans le pays, la circulation de ces derniers est soumise à l'autorisation de mise sur le marché (AMM). On parle alors de pharmacognosie ou de biologie pharmaceutique. Certaines plantes médicinales ont été utilisées pour lutter contre la toxicité des métaux y compris l'aluminium, elles sont révélées par des tests cliniques. Tel que le thé (l-théanine), le Ginkgo biloba, la Bacopa monniera, la Gastrodia elata, le Dipsacus asper, l'Icariine et la centrophénoxine sont des plantes médicinales présentant un effet antioxydant réduisant les effets toxiques de l'aluminium. [**Wai et al, 1999 ; Cristen, 2004 ; Jyoti et Sharma, 2006 ; Tao, 2008 ; Zhang et al, 2003 ; Luo et al, 2007**]

Les agents naturels (fruits, végétaux ou plantes) peuvent agir avec différents mécanismes pour réduire le développement de la MA. [Zhang et al, 2007]

## **5. Les agents protectifs de la maladie Alzheimer dérivés de l'alimentation (aditifs alimentaires) :**

### **5.1. Les flavonoïdes :**

Ils sont les plus étudiés, se sont des polyphénols, dérivés des fruits et de végétaux et du thé vert, plusieurs effets sont étudiés, les majorités sont bénéfiques. [Hong Fang et al, 2008]

### **5.2. Les querquétines :**

Dérivés des jus de fruits et végétaux, ils bloquent les *BAmyloïdes*, les agrégations des protéines tau exemple : l'epigallocaechingallate (EGCG) : composant du thé vert c'est un inhibiteur des *BAmyloïdes*.

### **5.3. L'huile d'olive :**

Plusieurs composants phénoliques sont identifiés dans l'huile d'olive parmi ses propriétés : l'effet anti inflammatoire.

### **5.4. La curcumine :**

La curcumine présente également un effet antioxydant puissant et anti-inflammatoire peut lutter contre le stress oxydatif, elle semble apporter un effet préventif contre la neurotoxicité et la maladie d'Alzheimer.

Les préparations du plante *Curcuma longa* ont été utilisées pour traiter plusieurs maladies pendant des siècles en médecine surtout dans les traditions indiennes.

#### **5.4.1. Description :**

*Curcuma longa*. – Famille des Zingibéracées Grande herbacée, vivace de 0,6 à 1 m, elle est robuste et érigée La structure des rhizomes est typique du genre : d'un rhizome principal « mère » en forme de toupie ou de cylindre, sont issus plusieurs rhizomes secondaires, longs et ramifiés, les « doigts » Ici le rhizome primaire est ellipsoïdal à cylindrique, et les doigts font à maturité 5 à 10 cm par 1 à 1,5 cm de diamètre et sont ramifiés. La chaire est jaune à orange vif, avec une odeur épicée et une peau fine brun clair. C'est principalement les doigts qui forment l'épice : le curcumin long.

Les feuilles sont issues du rhizome primaire, elles sont alternes, distiques, engainantes et simple.

De forme ovale à lancéole, le limbe fait 7 à 70 cm par 3 à 18 cm.

On note la présence d'une petite ligule semi-annulaire et d'un pétiole assez court 0,5 à 10cm et légèrement ailé. Les feuilles basses sont quasiment réduites à la gaine.

L'inflorescence sort du cœur des feuilles. Elle est cylindrique à ovoïde de 4 à 6 cm de diamètre. Les

bractées vont du vert-blanc au rose à son sommet. [Aggarwal et al, 2003 ; Duke, 2003]

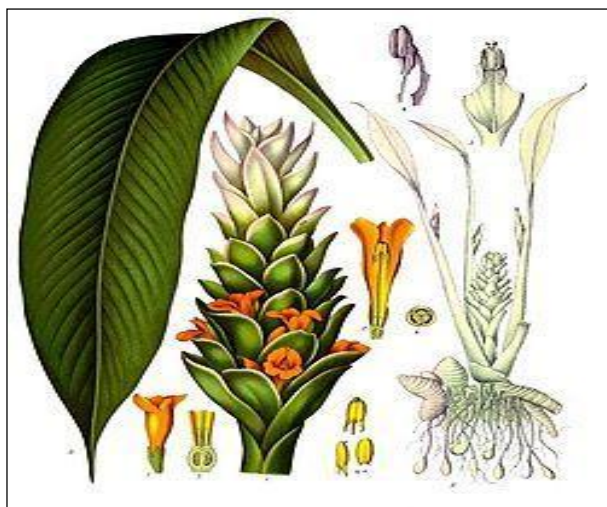


Figure 5 : curcuma longa [Leureux, 2010]

#### 5.4.2. Structure du curcumine :

La curcumine est dérivée des racines de la plante, elle a été isolée en 1815 et sa structure chimique a été identifiée d'être un diferuloylmethane avec les autres curcuminoïdes (demethoxycurcumin, bisdimethoxycurcumin et cyclocurcumin) qu'ils composent un pigment jaune faiblement soluble dans l'eau et contient 3 à5% des extraits du curcumine. La curcumine a une structure chimique semblable à celle du Ginkgo rouge et les mêmes effets.

La curcumine peut prendre plusieurs formes selon ses radicaux R (figure 6)

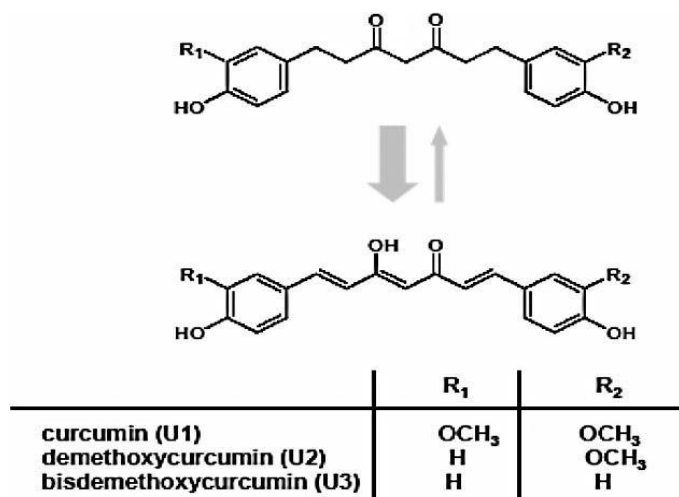


Figure 6. Différentes formes de la curcumine. [Thoshihiko, 2006]

### 5.4.3. Composition chimique :

- ❖ 6-8% protéines
- ❖ 5-10% lipides
- ❖ 60-70% glucides (principalement de l'amidon)
- ❖ monosaccharides (glucose, fructose et arabinose)
- ❖ polysaccharides (Ukonon A)
- ❖ 2-7% fibres
- ❖ 3-6% cendres (2,5g K, 180mg Ca, 40mg Fe, 190mg Mg, 270mg P, Na, Zn).
- ❖ 25 mg /100g acide ascorbique.
- ❖ -2-7% d'huiles essentielles – cétones (environ 65%)
  - Sesquiterpènes-cétones (environ 65%)
    - 30-70% alpha- turmerone
    - 17-26% a – turmerone
    - 14-18% curlon (b-turmerone)
    - 5-15% a et b zingiberone
    - Germacrone, germacrone-4,5-epoxide, germacrone-13-al, 4-hydroxybisabolene-2,10-diene-3-one, dehydrozingerone
  - Sesquiterpènes (jusqu'à 25%)
    - 25% zingiberone
    - 0-5 %b caryophyllène
    - b-sesquiphellandrene, b-curcumene, a-curcumene (=a-curcumene), b-bisabolene, curcumenol, procurcumadiol
  - monoterpènes
    - 15% terpinolène
    - 1-16% 1,8- cinéole
    - 1-25% a phellandrène
    - linalool, delta 3- carene, a terinene, gamma-terpinene, sabinene, borneol
- ❖ 6- 10 % oléorésine (principe amer et colorant)
  - 3-6% 1,7 – diaryl- hepta- 1,5- diene- 3,5- diones (curcuminoïdes, colorant jaune à rouge- orange, liposolubles)
    - 60 % curcumine I
    - 24% monodesmethoxycurcumin (curcumine II)
    - 14% bisdemethoxycurcumi (curcumine III)
    - 1, 7 – diaryl-hepta- 1-ene- 3,5- dione
    - 1, 7 – bis- (4- hydroxyphenyl) - 1,4,6- heptatriene-3-one

## 1, 5 – diarylpenta- 1,4- dienone

Les curcuminoides ; la curcumine environ 70-76% (U1) est présente avec le déméthoxy-curcumin environ de 16% (U2) et le bisdéméthoxy-curcumin de 8% (U3) [Nadkrani, 1976].

La recherche scientifique étendue sur U1 a démontré une gamme d'activités étendue d'effets thérapeutiques. [Kohli et al, 2005] 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*-tetradecanoyl-phorbol-acetate (TPA) promotion induite de tumeur de peau chez la souris. Il est signalé que l'application topique d'U1 a empêché des

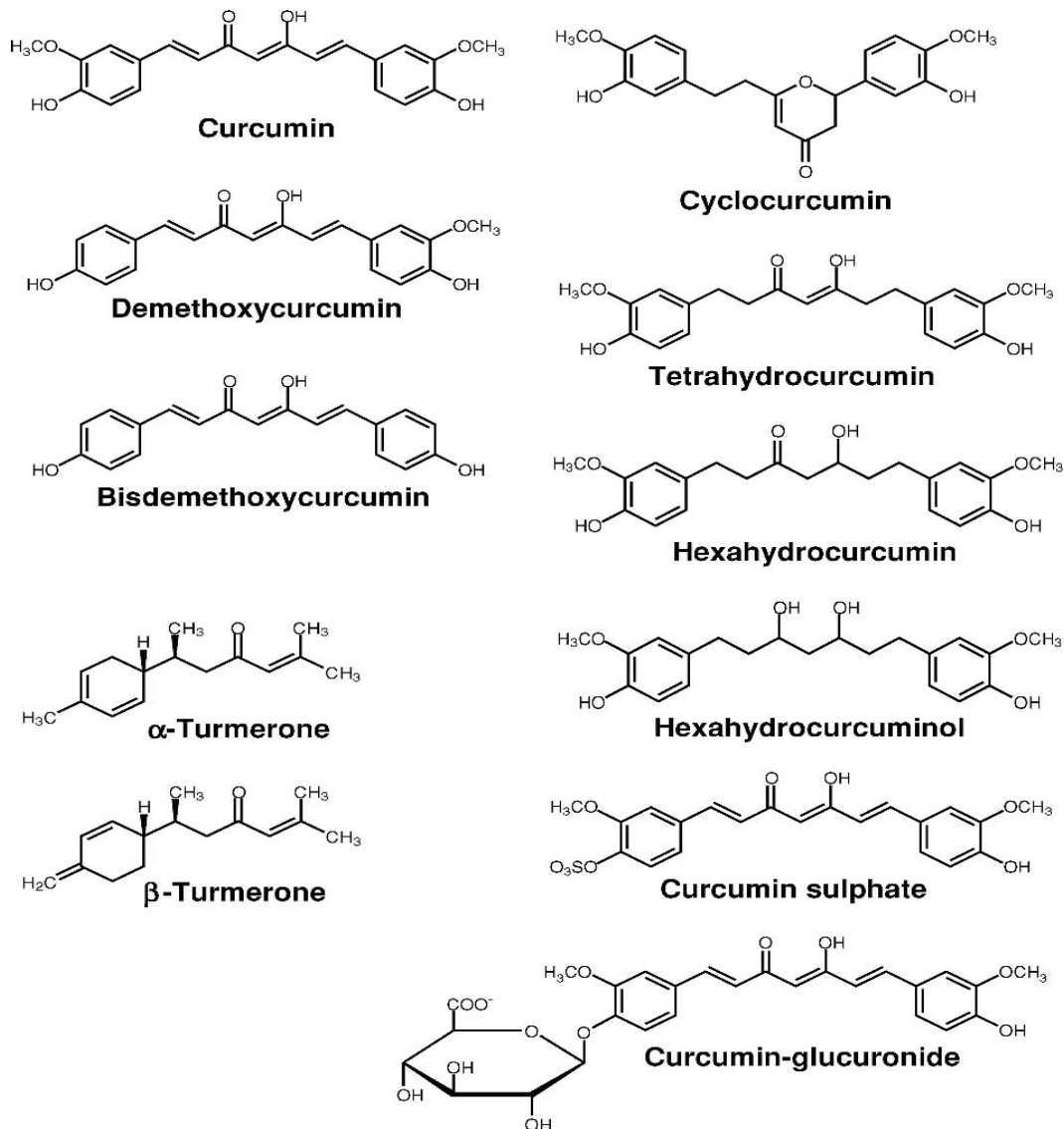
promotions TPA inductrices de tumeur aussi bien que le benzo( $\alpha$ ) pyrene (BP) et dimethyl-benzo( $\alpha$ ) anthracene (DMBA) déclenchement induit la tumeur de la peau de souris et ces séries de rapports étaient les premières études pour démontrer un effet inhibiteur d'U1 sur la carcinogénèse [Conney, 2003].

Il est récemment rapporté que les curcuminoides possèdent une activité antioxydant [Sugiyama et al, 1996] 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. [Nakamura et al, 1998]. 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 cyclooxygenase-2 et synthèse nitrique induisant d'oxyde comme potentiel cible. [Gaddipati et al, 2003 ; Huang et al, 2003].

U1 a également été montré pour inhiber l'activation de facteurs de transcription protéique de l'activateur (AP) facteur 1, et nucléaire (NF) $\beta$  dans des lignées de cellules leucémiques. [Natarajan et Bright, 2002 ; Pendurthi et al, 1997]. 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 l'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, [Perkins et al, 2002], on a signalé que la curcumine alimentaire a inhibé le skin [Limtrakul et al, 1997] chimiquement induit la carcinogénèse du foie. [Perkins et al, 2002].

L'administration orale d'U1 a également inhibé l'initiation du rayonnement induit

des tumeurs mammaires et de l'hypophyse ainsi que la promotion tumorale [Limtrakul et al, 1997] diéthyl-stilbestrol induite dans les glandes mammaires des rats initiés avec le rayonnement. [Nakamura et al, 1998] Le U1 a été converti en tetrahydrocurcumin (THU1), un des métabolites principaux, et THU1 a été observé dans le serum [Inano et al, 2000] Jusqu'à ces dernier temps, pas assez d'études ont été effectués sur l'absorption, le métabolisme, et les activités biologiques autres que des effets anti-inflammatoires (figure 7).



**Figure 7:** différentes métabolites de curcumin [Bharat et al, 2006]

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 neurodégénératives ont comme conséquence la perte de neurones et de synapses fonctionnels. Bien que les futures thérapies de cellules souches offrent un certain espoir, les traitements courants pour la plupart de ces maladies sont moins qu'un espoir proportionné et notre meilleur moyen c'est d'empêcher ou de prévenir contre ces maladies dévastatrices. Les approches de neuroprotection seront 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 pleiotropiques avec le potentiel neuroprotecteur, l'efficacité, y compris des activités anti-inflammatoires, antioxydantes, et d'anti-agrégation-protéine. Celles-ci peuvent être réalisées aux niveaux sub-micromolaires. Les courbes de la dose-réponse de la curcumine sont fortement dose-dépendantes et souvent biphasées de sorte que le besoin *in vitro* de données doit être interprété avec précaution ; beaucoup d'effets ne pourraient pas être réalisables en tissus cibles lors de la prescription orale *in vivo*. Cependant, en dépit des soucis concernant la disponibilité biologique orale faible, la curcumine a au moins 10 actions neuroprotectrices connues et évidentes qui pourraient être réalisables *in vivo*. En effet, les données de la culture cellulaire et du modèle animal prouvent que la curcumine alimentaire est un candidat fort pour l'usage dans la prévention ou le traitement des maladies neurodégénératives relatives à l'âge comme l'Alzheimer, le Parkinson, et les accidents cérébrovasculaires. Les résultats prometteurs ont déjà mené aux épreuves cliniques pilotes continues. **[Mashelkar, 2006]**

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 préparée et évaluée biologiquement. La curcumine montre un éventail des activités [antibactérien, anti-inflammatoire, hypolipidémique, hépatoprotective, 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 curcuminoides 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. **[Mashelkar, 2006]**

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-dérivés 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. [Mashelkar, 2006]

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. [Mashelkar, 2006]

#### **5.4.4 Absorption et métabolisme de la curcumine :**

La curcumine est un polyphénol antioxydant, le pont dinone le rend vulnérable pour s'hydrolyser dans les solutions aqueuses dans une minute, particulièrement en un pH neutre ou élevé comme dans le sang ; mais dans les milieux lipidiques comme dans le cerveau, la curcumine est relativement stable. la curcumine peut être sulfatée ou glucoronidée par l'intestin ou bien lors d'un premier passage métabolique où il est rapidement filtré par les reins, il est possible que la curcumine est sulfatée par les sulfotransférases comme l'oestradiol ; mais ça reste qu'une

hypothèse.

La curcumine glucuronidée ne peut pas passer par la barrière hémato-encéphalique, pour cette raison, les glucuronides ne sont pas trouvés avec des niveaux détectables dans le cerveau.

Dans le sang, la curcumine est moins hydrolysée à cause des protéines comme l'albumine, d'autre part, la curcumine est vulnérable à une réduction rapide avec les oxydoréductases comme NADPH ou l'alcool déshydrogénase dans le foie.

Hors du corps humain, la curcumine est ainsi réduite en tétrahydrocurcumine et hexahydrocurcumine pendant moins de 4 heures.

Bien que le métabolisme soit rapide, l'absorption est faible et une glucuronidation rapide, la curcumine est bien absorbée chez les rongeurs avec une administration chronique.

Par contre, chez l'homme l'absorption semble plus difficile à cause de glucuronidation extensive dans l'intestin d'une part, et pour d'autres raisons inconnues.

Il n'y a pas une méthode précise et exacte pour mesurer la curcumine et ses métabolites.

La curcumine peut aussi se localiser dans les cellules endothéliales et les globules rouges avec des teneurs élevées.

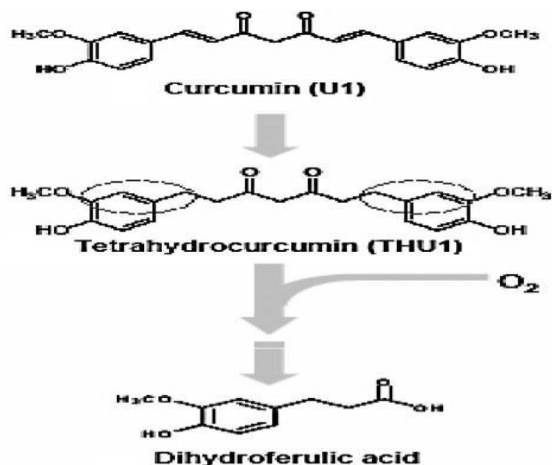
Une autre cause aussi, celle de la réduction dans le sang qui prend 4 heures ou plus ; peut masquer la bonne absorption de la curcumine qu'elle peut être attrapée pour diminution du pH. Il y a des progrès récents concernant la modification d'absorption de la curcumine entre autres les inhibiteurs de glucuronidation (la pipérine), la phosphatidyl-choline micelles ou les nanoparticules de lipides.

Plusieurs études sur l'absorption et le métabolisme de U1 ont été rapportées. Dans une première étude qui élucide la disposition métabolique de U1 chez le rat, U1 préparé avec le deutérium et le tritium. Les doses orales et intrapéritonéales de [3H] U1 menées à l'excrétion fécale de la majeure partie radioactive. Les métabolites biliaires principaux étaient les glucuronides de THU1 et hexahydro-curcumin. [Holder et al, 1978] une étude approfondie est également effectuée sur les analyses chimiques de la voie métabolique de U1, après balayage hydroperoxyde lipidique *in vitro*.

Une étude récente a étudié les propriétés pharmacocinétiques de U1 chez la souris et précise 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. [Inano et al, 1999]. Le traitement du plasma avec les glucuronidases a été rapporté pour donner la forme libre de THU1 et de U1, respectivement. Les structures chimiques

de ces métabolites, déterminées par spectrométrie de masse, ont suggéré qu'U1 ait été biotransformée premièrement au dihydrocurcumine 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, dihydrocurcumine glucuronoside, THU1- glucuronoside, et THU1 soient les métabolites principaux du U1 *in vivo* [Pan et al, 1999]

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 d'U1, nous avons constaté que THU1 a été observée dans le sérum. (Figure 8) [Inano et al, 1999].



**Figure 8.** Voie métabolique de curcumine dans le système biologique. [Reddy et Lokesh, 1994]

#### 5.4.5. Effet antioxydant préventif du curcumine :

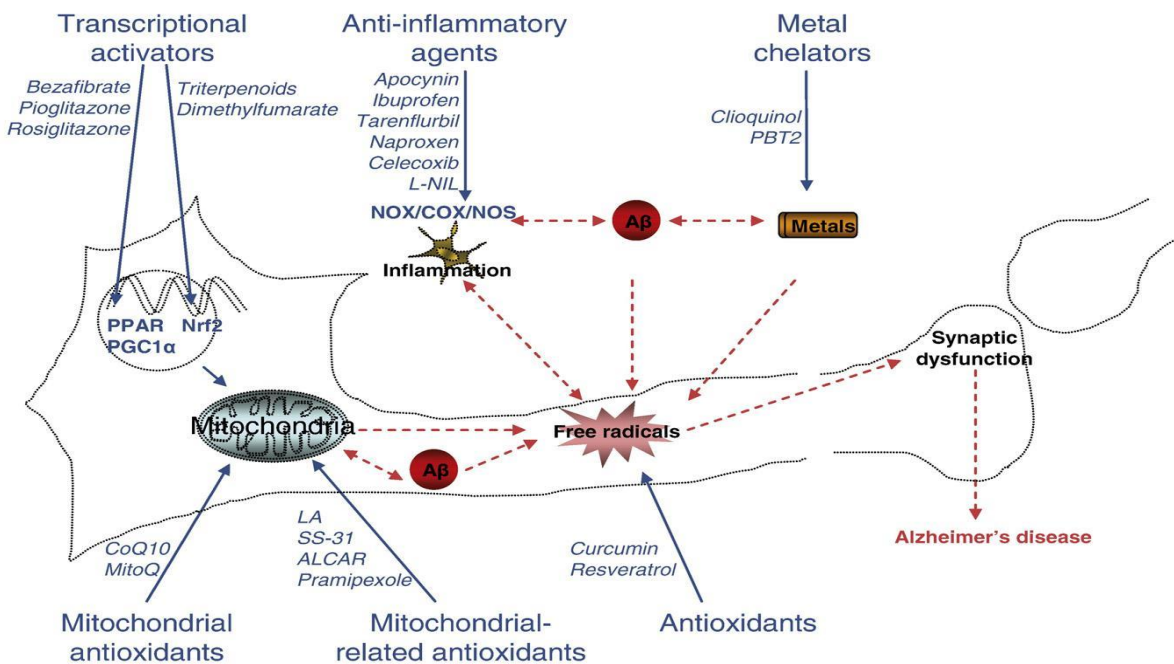
Les dommages oxydatifs jouent un rôle important dans la maladie d'Alzheimer ; les niveaux élevés des formes oxydatives des différentes molécules organiques (lipides, protéines, ADN et carbohydrates) sont décrits dans le cerveau, le fluide cérébrospinal, le sang et l'urine des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. [Pratico et al, 2002]

Les études épidémiologiques montrent une association entre les antioxydants et la diminution du risque de développement de la maladie [Khalil, 2010]

La production excessive de l'espèce réactive de l'oxygène (ROS) comme le radical hydroxy (OH) peut facilement lancer la peroxydation de lipides dans les membranes de cellules

pour former les peroxydes de lipides. La peroxydation de lipides 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. [Toshihiko, 2006 ; Sreejayan et Rao, 1996 ; Unnikrishnan et Rao, 1995 ; Sreejayan et Rao, 1997 ; Ruby et al, 1995]

On l'a également démontré qu'U1 empêche la génération du radical superoxyde. [Osawa et al, 1995] De ce contexte, nous avons été impliqués en mesurant l'activité antioxydante des curcuminoïdes *in vitro*. (Figure 9)



**Figure 9.** Le mécanisme du curcumin dans la M A [Heckl et al, 2004]

Après des analyses spectroscopiques de ces curcuminoïdes, l'activité antioxydante a été évaluée dans des analyses systèmes antioxydante *in vitro*. [Osawa et al, 1995] en comparant

l'activité des curcuminoids et du tetrahydrocurcumin *in vitro* par le biais de l'acide linoléique comme substrat dans un système d'éthanol/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), les résultats obtenus montrent 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.

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 [**Sugiyama et al, 1996**]

Plus récemment, nous avons examiné le rôle protecteur de THU1 sur le pouvoir oxydant dans cholestérol additif de l'alimentation des lapins, [**Naito et al, 2002**] 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. [**Okada et al, 2001**]. 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. [Itakura et al, 1998 ; Yamada et al, 2001 ; Uchida et al, 1998 ; **Ichihashi et al, 2001**] Ces aldéhydes réactifs peuvent facilement réagir avec des protéines,

acides nucléiques, et phospholipides aminé, accompagnés de la formation de modification stable et instable. [Kato et al, 1997 ; Kato et al, 1998 ; Kato et al, 1999]. Pendant ce dernier additif étudié, la formation des HEL dérivés de la réaction entre le lipide peroxydé et une partie de lysine a été reporté. [Esterbauer et al, 1991]. Nous avons identifié le hexanoyl-ethanolamine dans LDL et erythrocytes. [Tsuji et al, 2003]

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. [Kato et al, 1999]. 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. [Kato et al, 2000 ; Minato et al, 2003 ; Osakabe et al, 2002 ; Tsuda et al, 2002 ; Ueno et al, 2002 ; Kato et al, 2004]. Récemment, l'identification chimique de HEL in vivo a été accompli par l'application de la chromatographie liquide-spectrométrie de masse (LC / MS) [Ohtsukaand et Suzuki, 2000]. 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 [Ohtsukaand et Suzuki, 2000 ; Kato et al, 2000].

#### **5.4.6. Effets Néphroprotectifs de la curcumine**

Le stress oxydatif peut favoriser la formation d'une variété de médiateurs vaso- actifs qui peuvent affecter la fonction rénale directement en provoquant une vasoconstruction rénale ou de diminuer le coefficient d'ultrafiltration glomérulaire capillaire, réduisant ainsi le taux de filtration glomérulaire de manière significative et améliorer la clairance de créatinine et d'urée (dose-dépendante) et diminuer les niveaux élevés de la créatinine de sérum. [Garcia-Cohen et al, 2000].

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. [Mason, 1990] les changements fonctionnels provoqués par CsA sont dose dépendante et sont habituellement réversibles après un traitement à court terme de CsA . [Remuzzi et Perico, 1995]. 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. [Jones et Shoskes, 2000]. 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 niveau 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. [Okada et al, 2001]. 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- déoxyguanosine (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 un agent néphroprotectif puissant.

#### **5.4.7. Effets Hépatoprotectifs 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. **[Reddy et Lokesh, 1994]**. 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. **[Soni et al, 1997]** .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. **[Firozi et al, 1996]**.

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 (CCl<sub>4</sub>) en hépatotoxicité chez les rats. **[Park et al, 2000]**. Ils peuvent également réduire les dommages du foie aigu (causé par les CCl<sub>4</sub>) en abaissant le taux de l'ALAT et phosphatase alcaline dans le sang. En conclusion l'U1 peut améliorer le dommage du foie aigu et subaigu induit par CCl<sub>4</sub>.

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 cet effet. [Okada et al, 2001]. Il est également constaté que la curcumine est un chimioprotecteur hautement prometteur.

#### **5.4.8. Effets Neuroprotectifs des curcuminoids :**

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. [Cole et al, 2003 ; Ringman et al, 2005]

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, Huntingtin, 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. [Garcea et al, 2001 ; Lao et al, 2006] Inversement, beaucoup de curcumine a rapporté des effets toxiques sont atteints seulement à des doses qui ne seront pas atteint dans les tissus systémique avec administration orale. Un des obstacles principaux avec la curcumine, comme avec d'autres composés manquant de à 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.

### **6. 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 Etats-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. [Brookmeyer et al ; 1998]

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 dystrophique ") et des cellules gliales activées environnantes et pénétrantes un gisement aqueux de protéine plus centrale des fibrilles amyloïdes composées du peptide des  $\beta$ - 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  $\beta$ -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 dégradable, les oligomères, les protofilaments, et, en conclusion, les filaments feuillet riches plissés qui ont les propriétés de souillure histochimiques de l'amyloïde. Ces filaments amyloïdes déposés dans les plaques peuvent être visualisées avec les colorants amyloïdes thioflavine S et le rouge Congo. Le 2-acide aminés les plus longs d'A1-42, typiquement une espèce mineure, forme des agrégats davantage que mille fois plus rapidement que ceux d'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 mutation possible, résultant en l'apparition précoce de la maladie d'Alzheimer (MA). Ainsi, la génétique de la MA impliquent 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 de induisent la pathogénèse. [Hardy, 1997 ; Selkoe, 1997] Des modèles de souris transgéniques qui surexpriment l'APP humaine mutante développer 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.

### 6.1. 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  $\beta$ A accumulés. [Lim et al 2001]. Il est également constaté que le curcumine réduisait des dommages oxydants, inflammatoire, et les déficits cognitifs chez les rats recevant des infusions de  $\beta$ A en SNC. [Frautschy et al, 2001] Des essais de 293 cellules transfectées avec l'APP humaine et la production de  $\beta$ A mesurables ont échoué à montrer des preuves de l'inhibition de la production réduite de la sécrétase  $\beta$ . Cependant, parce que la curcumine ressemble structurellement au ligand amyloïde- du rouge Congo, nous avons examiné la capacité de la curcumine de lier l'amyloïde et d'empêcher l'agrégation de  $\beta$ A et de constater qu'elle est dépendant a la dose nécessaire pour bloquer l'agrégation de  $\beta$ 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  $\beta$ A et la formation de fibrille in vitro ;mais la curcumine a également empêché la formation des oligomères de  $\beta$ A toxiques et est aisément entrée dans le cerveau pour marquer des plaques *in vivo*. [Yang et al, 2005].

Plus important encore, nous avons constaté que la curcumine semble réduire l'amyloïde préformé in vitro et l'accumulation de l'A $\beta$  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 derniers stades 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. [Das et al, 2001 ; Sung et al, 2004]. La capacité de curcumine in vivo à réduire l'accumulation de  $\beta$ -amyloïde pourrait découler de multiples activités au delà de ce premier mécanisme:(1- inhibition obligatoire directe de formation globale de la  $\beta$ A. La formation amyloïde a été montrée pour être limitée par cinq mécanismes additionnels :(2- chélation du métal, [Huang et al, 2004] ; (3- la vitamine antioxydante E, [Sung et al, 2004];(4- abaissant le cholestérol [Fassbender et al, 2001, Refolo et al, 2001] et réduisant l'expression  $\beta$  de l'enzyme BACE1 de secretase en réduisant son induction par les deux ; (5- cytokines pro- inflammatoires [interleukin (II) 1 et facteur de nécrose de tumeur (TNF) [Sastre et al, 2003]. (6 - la curcumine agissant sur la transcription de hydroxynonanal du produit 4 de peroxydation de lipide. [Tabaton, 2004] La curcumine pourrait fonctionner pour limiter la production d'amyloïde par inhibition directe de granulates et de contrôle de l'ensemble des cinq de ces voies, y compris les chélateurs des métaux, [Tamagno et al, 2005] les dommages limiteur oxydatif mieux que

la vitamine E, [Baum, 2004] abaissant le cholestérol, réductrices les cytokines pro-inflammatoires, [Lim et al, 2001 ; Venkatesanand, 2000 ; Peschel et al, 2006], de peroxydation de lipides [Lim et al, 2001] et l'oxydation des protéines [Lim et al, 2001]. 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 M, que la curcumine peut induire des enzymes de la phase II dans les astrocytes et oxygénase de l'hème des neurones *in vitro* [Jiao et al, 2006].

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* [Ohtsukaand et Suzuki, 2000]. (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. [Cummings et al, 2001]. L'expression élevée des transgènes de HSP protège clairement de la neurotoxicité donnant des agrégats protéiques intra neuronale. [Cummings et al, 2001].

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*. [Kato et al, 1998].

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  $\beta$ A soluble *in vivo*. [Kato et al, 2001]. Ces données encouragent le développement continu de la curcumine comme agent anti-amyloïde et d'efforts pour comprendre ses mécanismes d'action.

## 6.2. Inhibition de la toxicité amyloïde

Les mécanismes par lesquels les agrégats du peptide amyloïde  $\beta$  agir pour la cause de la MA restent floues, mais elles semblent inclure l'induction de dommages oxydatifs

[Garcia-Aloz et al, 2006 ; Behl et al, 1992]. Bien que l'inflammation et la neurotoxicité [Behl et al, 1994 ; Mrakand et Griffin, 2001], le dernier médiateur par l'activation JNK. [Xie et al, 2002, ; Wei et al, 2002], 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. [Minogue et al, 2003].

La pathogenèse de la maladie d'Alzheimer (MA) implique également l'accumulation d'agrégats de protéines, y compris la  $\beta$  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. [Kuner et al, 1998 ; Gamblin et al, 2000], la pathologie de la protéine tau semble induire le pouvoir oxydatif et le dysfonctionnement mitochondriale. [Zhu et al, 2002]

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.

## • Matériels et méthodes :

L'étude expérimentale comporte deux grandes parties :

**1. Première partie** : un effectif de 35 souris de souche (swiss) mâles et femelles provenant de l'institut Pasteur âgées de  $30 \pm 2$  jours, un poids moyen de  $25 \pm 2$  g et élevés à l'animalerie de l'université de Mostaganem dans des conditions optimales d'hygrométrie, de température de  $25^\circ\text{C} \pm 5^\circ$ , de cycle nyctéméral 12h/12h et une ration alimentaire journalière provenant de l'ONAB de 18g/jour / souris avec accès libre à l'eau (eau distillée).

La mesure de l'évolution pondérale et la consommation d'eau étaient hebdomadaires pour chaque souris.

### 1.1. Intoxication et traitement

Les souris ont été intoxiquées par le chlorure d'aluminium ( $\text{AlCl}_3$ ) dissout dans l'eau distillée et administré par voie orale. La plante médicinale choisie dans notre étude pour le traitement de la neurotoxicité d'aluminium est le Curcuma *longa* dont le principe actif est la curcumine dissoute avec le poivre dans l'eau distillée et administrée aux souris avec différentes doses selon le protocole de (Kumar et al ; 2009).

### 1.2. Répartition des lots :

Cette partie expérimentale s'intéresse à la neurotoxicité d'Al ( $\text{AlCl}_3$  par voie orale); et l'effet du traitement antioxydant de la curcumine.

**Lot 1** : Le lot des souris témoin (**T**) (n=7)

**Lot 2** : Le lot des souris intoxiquées par le chlorure d'aluminium ( $\text{AlCl}_3$ ) (**I**) à une dose de (100 mg/kg) administrée par voie orale. (n=7)

**Lot 3** : Le lot des souris intoxiquées par le chlorure d'aluminium ( $\text{AlCl}_3$ ) à une dose de (100 mg/kg) administrée par voie orale et traitées par le curcumin à raison de (45 mg/kg du poids corporel) avec une dose correspondante du poivre (à une dose de 1/3 afin de multiplier sa biodisponibilité plasmatique selon le protocole de (Shoba et al ; 1998) administrée par voie orale (**IT1**) (n=7)

**Lot 4** : Le lot des souris intoxiquées par le chlorure d'aluminium ( $\text{AlCl}_3$ ) à une dose de (100 mg/kg) administrée par voie orale et traitées par le curcumin à raison de (60 mg/kg du poids corporel) avec une dose correspondante du poivre administrée par voie orale (**IT2**) (n=7)

**Lot 5** : Le lot des souris traitées par le curcumin à une dose de (45 mg/kg) (**Tr**) par voie orale

(n=7)

□ La durée totale de cette expérimentation est trois mois.

## **2. Deuxième partie :**

Un effectif total de 20 souris (swiss) âgées de  $30 \pm 2$  jours et pesant  $25 \pm 2$  grs et qui ont été élevées dans les mêmes conditions.

La mesure de l'évolution pondérale et la consommation d'eau étaient hebdomadaires pour chaque souris.

### **2.1. Provocation de la maladie d'Alzheimer et traitement :**

Cette étude s'intéresse à la provocation du désordre neurodégénératif chez les souris, l'intoxication est aigüe et dure un mois.

Les souris ont été intoxiquées par une dose de chlorure d'Aluminium ( $AlCl_3$ ) dissoute dans de l'eau distillée et administrée par voie orale au même temps avec une solution de D- Galactose administrée par voie intra-péritonéale (IP), afin de provoquer la maladie et le désordre. [Pan Rui et al, 2008]

La plante médicinale choisie pour le traitement de la maladie d'Alzheimer est la curcumine qui a été administrée aux souris avec différentes doses.

### **2.2.Répartition des lots :**

**Lot 1 :** Le lot des souris témoin (**T**) (n=5)

**Lot 2 :** Le lot modèle Alzheimer, la provocation se fait en administrant par voie orale une dose de chlorure d'aluminium ( $AlCl_3$ ) préparée à raison de (100 mg/kg.) avec 0,1 ml de D-Galactose administrée par voie intra-péritonéale (IP) à une dose de 200mg/kg/jour (**Alz**) (n=5)

**Lot 3 :** Lot des souris modèle Alzheimer traité qui ont reçus une dose de chlorure d'Aluminium ( $AlCl_3$ ) de 100mg/kg par voie orale pendant 22 h/24h + 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 (Alz tr) (n=5).

**Lot 4 :** Le lot des souris traitées suite à une administration d'une dose de 0.2 ml de curcumin injectée par voie (IP) à raison de 200mg/kg/jour (**Tr**) (n=5).

## **3. Les paramètres étudiés**

Les souris des deux parties expérimentales subissent les mêmes tests dans ces deux parties d'expérimentation, on était intéressé par l'étude de:

A) Paramètres neurologiques :

1- Comportement

2- Mémoire

B) Quelques paramètres biologiques : hématologiques et biochimiques

C) Paramètres histologiques

### **3.1. Évaluation comportementale :**

L'évaluation comportementale fonctionnelle est exigée, c'est un élément clé pour examiner le statut nerveux (détermination du comportement). Ces directives s'appliquent aux animaux dans des *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 :**

La mesure des déplacements horizontaux et des redressements est effectuée par moyen d'une cage de 32X32 cm<sup>2</sup> divisée en 16 cases identiques numérotées de 1 à 16, les animaux sont inclus dans la cage, dont le nombre de cases visitées est calculé en quatre phases, 5min chacune.

NB : le silence total est recommandé dans cette expérience.

Le déclenchement du mouvement a été incrémenté chaque fois qu'une coupure dans l'activité ambulatoire s'est produite pour la 1<sup>ère</sup> 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.

#### **3.1.2. Test de 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 surélevés 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.

L'essai de Trous 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 d'une drogue (82 jours pour la première expérience et 30 jours pour la seconde). La plaque en bois, est mise à 50 centimètres au-dessus de la terre, perforée de 16 trous d'inspection, de 2 centimètres de diamètre chacun et espacés de 5 centimètres entre eux. Le nombre de l'immersion principale des souris a été compté pendant 3 répétitions, 3mn chacune. Les résultats ont été exprimés en score de nombre de plongées de tête dans le trou.

### **3.1.3. Anxiété/curiosité**

L'essai standard de labyrinthe en croix surélevé est couramment utilisé pour évaluer l'anxiété comme facteur de mesurer le comportement chez les rongeurs (Rats/souris) ainsi que leur désir d'explorer les nouveaux environnements.

Le labyrinthe est habituellement construit en forme de croix, avec deux bras ouverts et deux bras protégés, le tout est surélevé au dessus du sol.

La sécurité est fournie par les bras protégés tandis que les bras ouverts offrent la valeur exploratoire. Un animal anxieux aura naturellement tendance à préférer les espaces clos et sombres aux espaces ouverts et éclairés. Dans ce contexte, le comportement anxiété-curiosité est mesuré par le degré auquel le rongeur évite les bras ouverts du labyrinthe pendant 4 phases de 5 minutes chacune.

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 intoxiqués ou atteints de la maladie d'Alzheimer (MA).

#### **3.1.4. Test d'anxiété (compartiment noir/blanc) :**

Ce test est décrit par [Costall et al ; 1989] et permet une évaluation rapide de l'anxiété.

Dans ce test, 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 communicants (obscurité/lumière).

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 de dimensions (50 x 40 x 20 centimètres) chacun avec un espace de (7 x10 centimètres) qui relie les deux.

Dans ce test, l'expérimentateur doit être assis toujours au même endroit pour l'observation.

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

#### **3.1.5. Test de Persolt**

Plus connu sous le nom du test de nage forcée [Persolt et al, 1977], c'est un test de désespoir, consiste à maintenir les souris dans un bain d'eau tiède de 21°C d'une hauteur de 16cm ou plus, afin que pas toucher le fond, la souris nage pour maintenir sa tête hors de l'eau (ne puisse pas toucher le fond) puis s'immobilise par désespoir.

Les souris ont été observées pendant 5 minutes chacune et le « temps d'immobilité », a été enregistré. On a noté que la période ou le temps d'immobilité est réduit par les produits neurotoxiques, un comportement dépressif a été observé chez les souris intoxiquées et model Alzheimer comparées aux souris témoins.

### **3.2. Tests de mémoire :**

#### **3.2.1. Le labyrinthe à 8 bras**

L'évaluation de la mémoire de l'animal nécessite différents types de labyrinthes. Elles ont été employées en neurologie, depuis les deux derniers siècles.

Les chercheurs nous ont proposé récemment plusieurs modèles, le plus utilisé est celui de labyrinthe radial à 8 bras essayant principalement d'évaluer l'exactitude du choix entre les issues présentées (8 bras) en même jour, pour pouvoir 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 [Wan et al, 1997] 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. Il est constitué d'une zone centrale et de 8 portes coulissantes (facilement détachables) donnant accès à 8 bras de même taille.

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 [Wan et al, 1997]. Dans cette version, un morceau de la nourriture est déposé 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 de 5 jours et 3 minutes par essai par jour.

#### **B. Mémoire non spatiale de préférence conditionnée :**

Au cours de cette expérimentation, seulement deux bras du labyrinthe sont utilisés. Un bras éclairé avec un morceau de 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, remise 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.

#### **C. Distinction des positions :**

Dans ce test 6 bras du labyrinthe sont utilisés celle-ci se trouve placée dans une pièce comportant divers indices externes au labyrinthe ordinaire (affiches). La souris est déposé sur la plate forme centrale et les 6 bras sont ouverts l'un après l'autre ; 3 bras 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 au total).

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

#### **3.2.2. La Piscine de Morris :**

Ce type de labyrinthe est le plus utilisé pour évaluer les capacités à mémoriser et à gérer les informations spatiales chez l'animal dans une situation aversive [Kumar, 2009]. La tâche consiste pour l'animal à localiser, à l'aide des indices distaux hétérogènes, une plateforme "refuge" (sur laquelle la souris va chercher à se réfugier pour fuir le milieu liquide), dans un bassin rempli d'eau opacifiée par l'addition d'un colorant (colorant blanc). Pour mener à bien 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 [Kumar, 2009], ce paradigme est devenu des "références 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 d'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.

Durant la mémoire spatiale de référence (MSR), la plateforme est rendue invisible pour l'animal en étant légèrement immergée et l'oblige à utiliser une stratégie basée sur une représentation mentale de sa position.

Dans le cas de la mémoire spatiale de travail (MST), la plateforme est apparente en étant émergée et donc visible ce qui permet à la souris d'utiliser une stratégie de guidage.

L'animal doit apprendre la position spatiale de la plateforme dans l'environnement afin de se sauver.

Les performances sont évaluées à partir des mesures du temps nécessaire pour atteindre la plateforme « temps de latence », et ce temps diminue au fil des essais et comme représenté au terme de l'apprentissage, une souris normale est capable d'atteindre la plateforme en utilisant le trajet le plus court quelque soit son point de départ.

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

### **3.3. Sacrifice et analyse biologique**

Les souris sont anesthésiées par le chloral (10%) en injectant une dose de (3 ml /kg) de poids corporel de souris par voie intra péritoniale.elles sont par la suite sacrifiées et les échantillons de sang des souris de la première expérience sont recueillis dans des tubes EDTA-k3 comme anticoagulant pour l'exploration hématologique ; d'autres échantillons sont recueillis dans des tubes héparinés pour l'analyse biochimique.

Le sang des souris de la deuxième expérience sont destinés uniquement à l'analyse biochimique (taux de cholestérol).

Pour l'étude histologique. Les souris sont disséquées et les organes cibles (cerveau, foie et reins) sont prélevés et fixés dans du formol à 10%.

#### **A. Analyse hématologique**

L'analyse de cellules de sang remonte à 330 ans au paravant 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.

Un volume de 1 à 2 ml de sang a été prélevé de chaque souris est rempli dans des tubes EDTA, conservés à 4°C. L'analyse hématologique comporte la numérotation des globules blancs, les globules rouges (hématies) et le dosage de l'hémoglobine.

#### **B. Analyse de quelques paramètres biochimiques**

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 du 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 à la famille de S100/calmodulin/parvalbumin/troponin C [Sedaghat, 2008].

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 le  $Zn^{+2}$  et le calcium. Leur propriété importante est qu'ils peuvent seulement être trouvés dans des 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 cellules nerveuses

Les échantillons obtenus, sont centrifugés à 500 tr/s le surnageant (sérum) est récupéré pour le dosage du calcium et les protéines totales.

Les taux de chaque élément étudié est déterminé par la mesure de l'absorbance par la technique spectrophotométrique.

### **1. Calcium :**

L'analyse de la calcémie est commandée 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.

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. [Lab tests, 2008]

1. Ajouter 100ml de solution de calcium à 10ml du sérum de sang d'échantillon. Mélanger et laisser le réagir ( $\geq 20$ min). Le calcium est un 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. [Dialab, 2008]

### **2. Protéines :**

Le sang se compose des cellules, de plaquettes et du plasma. Le plasma est la partie liquide de sang, il contient plusieurs substances soluble 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 µl de solution de protéine) à 10 µl du sérum du sang. Et la densité optique était lue avec les solutions étalons de la protéine totale. [Dialab, 2008].

### **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. [Dialab, 2008].

### **4. Dosage des hormones sexuelles :**

Les analyses ont été effectuées seulement sur les sérums sanguins des souris femelles contenus dans des tubes héparinés.

#### **4.1. Dosage de l'Estradiol II – E2 :**

Test immunologique, pour la détermination quantitative *in vitro* de l'estradiol dans le sérum et le plasma. Ce test par électrochimiluminescence « ECLIA » s'utilise sur les analyseurs Elecsys et Cobas e. Les estrogènes jouent un rôle important dans le développement des caractères sexuels. Ils contrôlent avec les progestatifs, tous les processus importants de la reproduction chez la femme.

L'estrogène biologiquement le plus actif est le 17 $\beta$ -estradiol. Il s'agit d'une hormone stéroïdienne d'un poids moléculaire de 272 Da.

Les estrogènes sont principalement synthétisés dans l'ovaire (follicule, corps jaune), mais également en faible quantité dans les cellules interstitielles de Leyding des testicules.

#### **Principe :**

Le principe du dosage est un principe dit de « compétition », la durée totale du cycle analytique dure 18 minutes (voir annexe).

Le test Elecsys Estradiol II fait appel au principe de compétition en utilisant un anticorps polyclonal spécifique dirigé contre le 17  $\beta$ - estradiol.

L'estradiol endogène, libéré de l'échantillon sous l'action de la mestérolone, pour les sites de liaison de l'anticorps biotinylé.

#### **4.2. Dosage de la FSH (hormone folliculo-stimulante) :**

Test immunologique pour la détermination quantitative *in vitro* de la FSH (follicle- stimulating hormone ou hormone folliculo-stimulante) dans le sérum et le plasma

Ce test par électrochimiluminescence « ECLIA » s'utilise sur les analyseurs Elecsys et cobas e. La FSH, comme la LH (hormone lutéinisante) appartient à la famille des gonadotropines. Ces deux hormones agissent conjointement sur les fonctions gonadiques (ovaires et testicules) et sur la croissance.

Comme la LH, la TSH et l'hCG, la FSH est une glycoprotéine constituée de deux sous-unités (les chaînes alpha et bêta). Son poids moléculaire est d'environ 32000Da.

Chez la femme, les gonadotrophines agissent au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire et des ovaires sur la régulation et le contrôle du cycle menstruel.

Chez l'homme, la FSH induit la spermatogénèse.

La détermination de la FSH est utilisée pour déterminer les causes de dysfonctionnements de l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonades.

Le dosage associé de la FSH et de la LH est indiqué dans les cas suivants :

Les maladies congénitales à aberrations chromosomiques, les aménorrhées, les ovaires polykystiques et le suivi des ménopauses.

#### **Principe :**

Le principe du dosage est un principe dit « méthode sandwich », et la durée totale du cycle analytique est de 18 minutes (voir annexe).

Le test Elecsys FSH fait intervenir deux anticorps monoclonaux spécifiques de la FSH ; les réactions croisées avec LH, TSH, hCG, hGH et hPL (lactogène placentaire humain) sont négligeables.

#### **4.3. Dosage de la LH (Hormone lutéinisante) :**

Test immunologique pour la détermination quantitative *in vitro* de l'hormone lutéinisante dans le sérum et le plasma.

Ce test par électrochimiluminescence « ECLIA » s'utilise sur les analyseurs Elecsys et cobas e. Comme la FSH, la LH (hormone lutéinisante) appartient à la famille des gonadotrophines. Ces deux hormones agissent conjointement sur les fonctions gonadiques (ovaires et testicules) et sur la croissance.

Comme la FSH, la TSH et l'hCG, la LH est une glycoprotéine constituée de deux sous-unités (les chaînes alpha et bêta). Cette hormone protéique, constituée de 121 acides aminés et de trois chaînes glucidiques, a un poids moléculaire d'environ 29500 Da.

Chez la femme, les gonadotrophines agissent au niveau de l'axe hypothalamo- hypophysaire et des ovaires sur la régulation et le contrôle du cycle menstruel.

La détermination de la LH est utilisée pour déterminer les causes de dysfonctionnements de l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonades.

Le dosage associé de la LH et de la FSH est indiqué dans les cas suivants (syndrome de Turner par ex.), ovaires polykystiques, aménorrhées, suivi des ménopauses et présomption de déficience des cellules de Leyding.

### **Principe :**

Le principe du dosage est dit « méthode sandwich ». La durée totale du test est de 18 minutes (voir annexe).

Le test Elecsys LH utilise deux anticorps monoclonaux spécifiques de la LH humaine. Les deux anticorps spécifiques utilisés reconnaissent un épitope constitué des deux sous-unités, les anticorps marqués au ruthénium reconnaissent un épitope de la chaîne B.

De ce fait, les réactions croisées que présente le test Elecsys LH avec la FSH, la TSH, l'hCG, l'Hgh et l'hPL (lactogène placentaire humain) sont négligeables.

### **C. Etude histologique :**

Les coupes histologiques sont réalisées au niveau des organes cibles : cerveau, foie et reins.

Une étude histologique complémentaire a été réalisée chez d'autres organes qui peuvent accumuler l'Al et être une source de pathologies liées à sa neurotoxicité : la glande surrénale, l'intestin, la thyroïde et les ovaires.

#### **1. Fixation :**

La fixation a pour but la conservation des structures et le durcissement des pièces. Elle doit se faire immédiatement après le prélèvement, par immersion du matériel dans un grand volume de liquide fixateur.

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 coupées. Le tissu biologique doit être soutenu dans une matrice dure pour permettre aux sections suffisamment minces d'être coupées en général 2-5  $\mu\text{m}$ . 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 durcie. 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-fixes (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 accomplie en utilisant la congélation, le tissu non-fixe 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 2à5 micromètre d'épaisseur de tissu , puis étaler les films sur la surface d'un bain-marie (chauffé à 40c<sup>o</sup>), 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<sup>o</sup> ,enfin les mettre dans une étuve (55-60c<sup>o</sup> ) facilitant le déparaffinage.

Les sections montées traitent la tache appropriée.

## 5. Colorations :

L'hématoxyline et éosine (coloration H&E) est la tache microscopique légère la plus généralement utilisée en histologie et histopathologie. Hematoxylin, un colorant basique, colore en violet les noyaux dûs à une affinité des acides nucléiques du noyau de cellules et l'éosine, un colorant acide, teinte en rose le 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 (chaque bac 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), suivi d'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, cerveau). 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 $\beta$ , cette substance amyloïde peut également liant le rouge Congo. [218]

## 6. Montage

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.

Les coupes colorées sont montées entre lames et lamelles avec une résine synthétique dont l'indice de réfraction est voisin de celui du verre.

## **7. Observation et lecture 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 leurs 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 la plus utilisée en histologie car elle colore les noyaux en couleur mauve et le cytoplasme en rose claire permettant ainsi estimer la structure cellulaire.

### **Analyse statistique :**

Les résultats expérimentaux ont été exprimés par moyenne plus ou moins l'erreur standard de SEM. L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le logiciel SPSS. L'analyse de variance (Anova) et le test de LSD ont été utilisés pour comparer les différents groupes expérimentaux. au seuil  $P < 0,05$  le résultat est considéré comme significatif

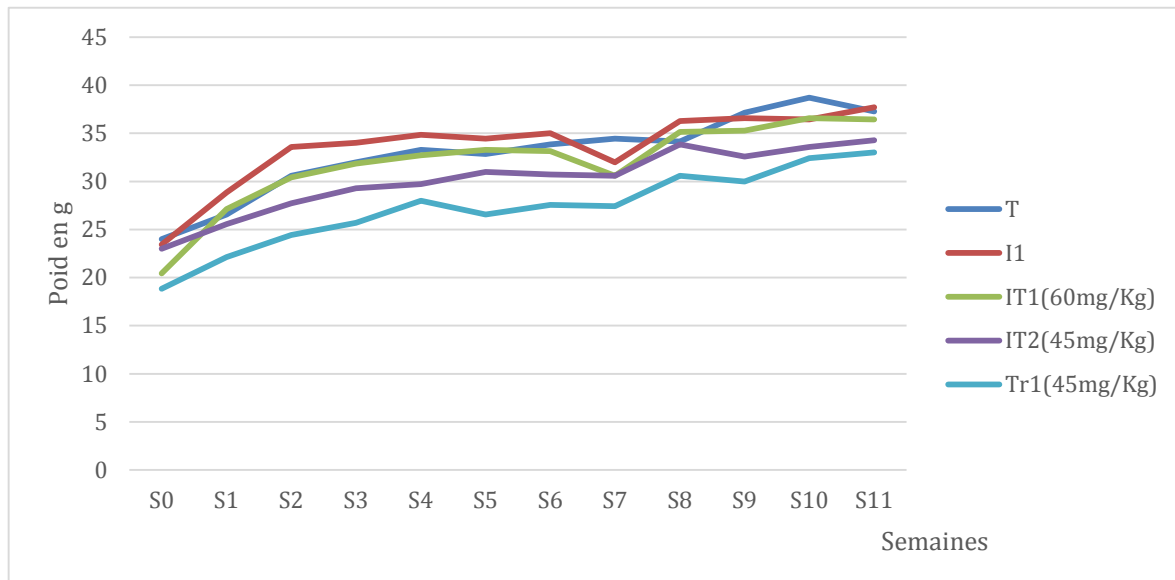
## **II. Résultat et discussion**

### **II.1. Résultats**

#### **II.1.1 : Première partie d'expérimentation :**

##### **1. Evolution pondérale :**

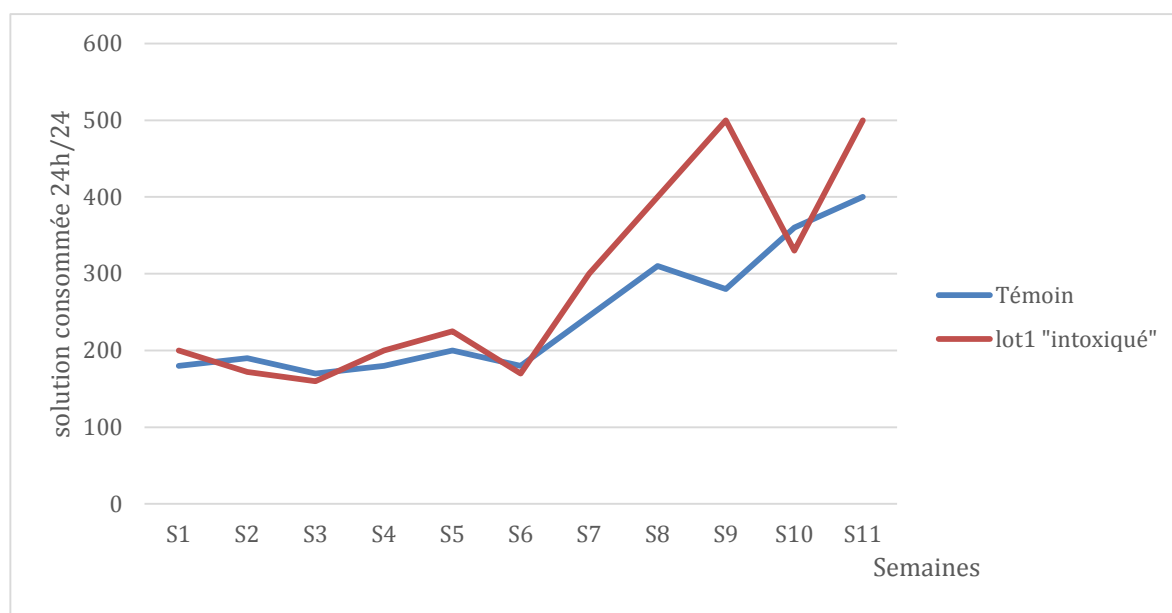
Suivant les résultats obtenus, on constate une prise de poids corporel remarquable chez les souris d'expérimentation comparées aux souris témoins (figure 10).



**Figure 10 : l'évolution pondérale chez les souris intoxiquées « I1 » par l'AlCl<sub>3</sub> (100mg/kg par 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 parV.O) comparées aux témoins durant 11 semaine d'expérimentation.**

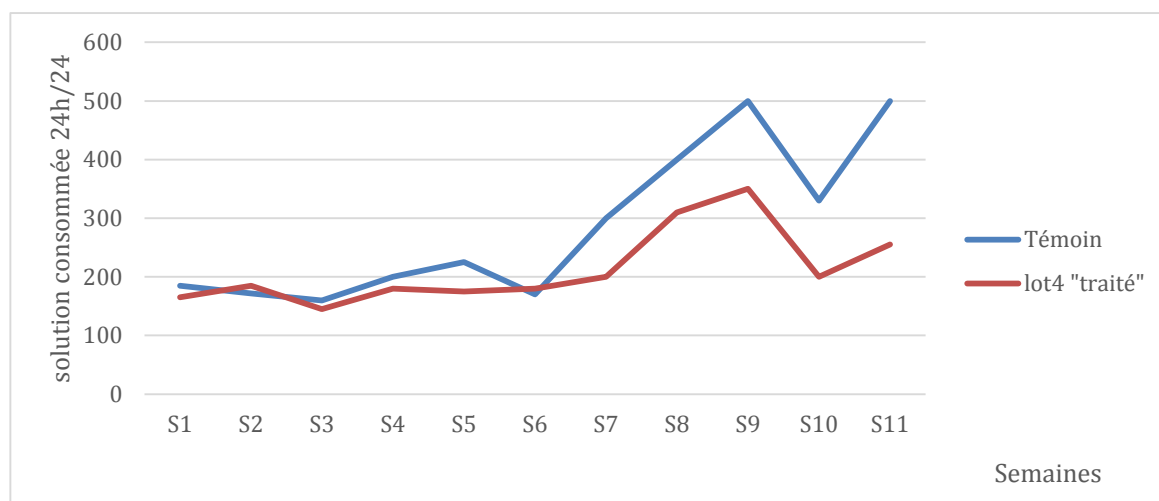
## **2. Solution consommée :**

La consommation de solution est plus importante chez les souris intoxiquées par une dose de 100mg/kg comparée aux souris témoins pendant les 11 semaines (figure11).



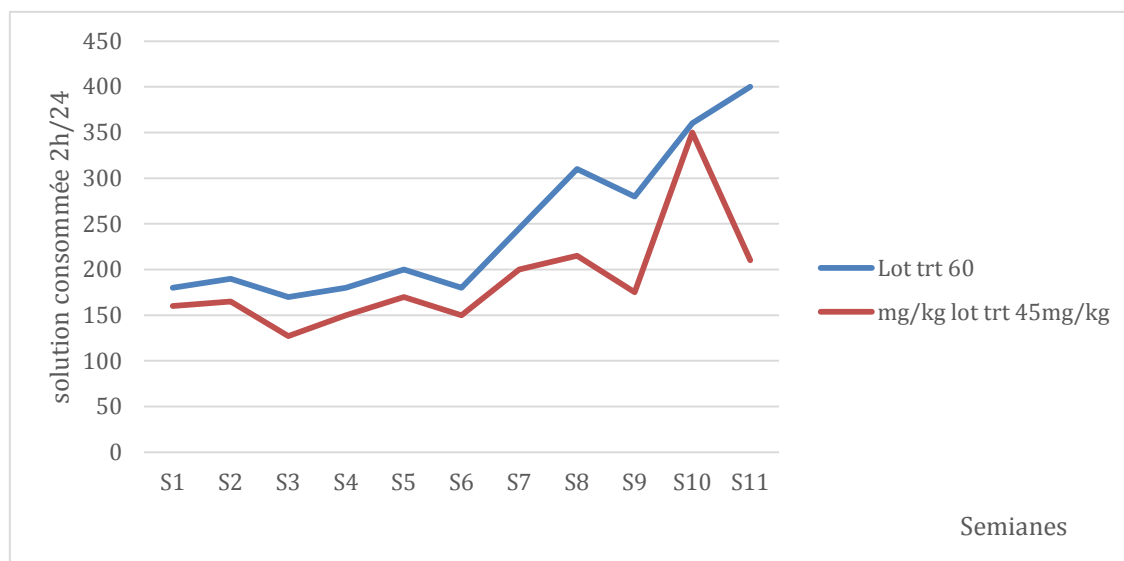
**Figure 11 : le volume de la Solution consommée chez les souris intoxiquées « I1 » par l'AlCl<sub>3</sub> (100mg/kg V.O), comparé à celui consommé par les témoins durant 11 semaines d'expérimentation**

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



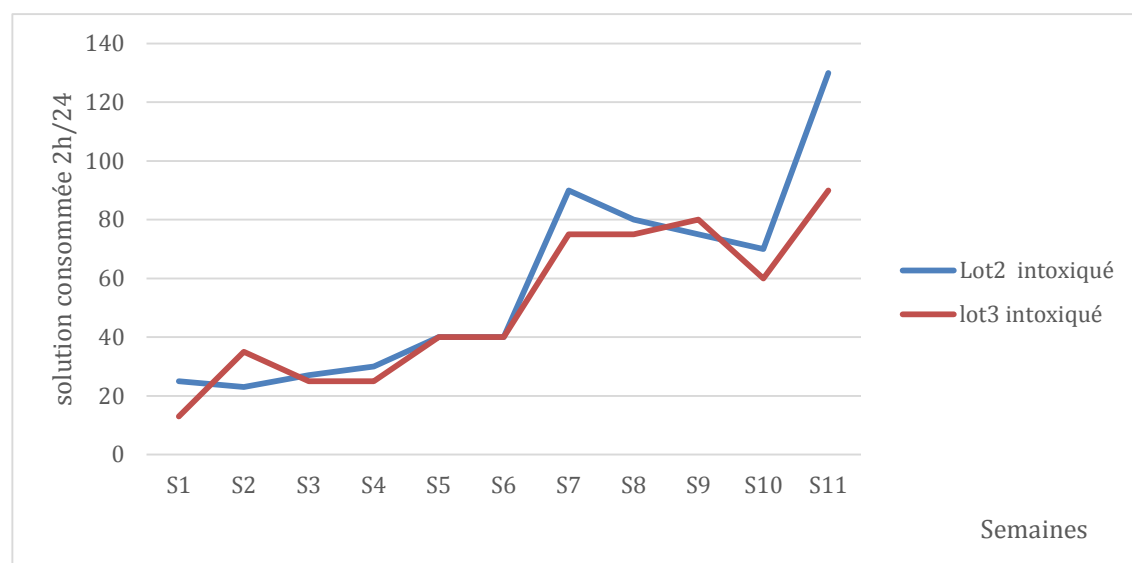
**Figure 12: le volume de la Solution consommée chez les souris traitées (Tr1) par le curcumin (45mg/kg) comparées aux témoins durant 11 semaines**

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.**

Pas de différence entre le volume de la solution de chlorure d'AlCl<sub>3</sub> (100mg/kg) consommée par les les deux lots intoxiqués traités (IT1, IT2). (Figure 14)



**Figure 14 : le volume de la Solution d'AlCl<sub>3</sub> à une dose de 100 mg/kg consommée par les deux lots intoxiqués traités (45mg/kg et 60mg/kg parV.O), durant 11 semaines**

### 3. Les paramètres comportementaux :

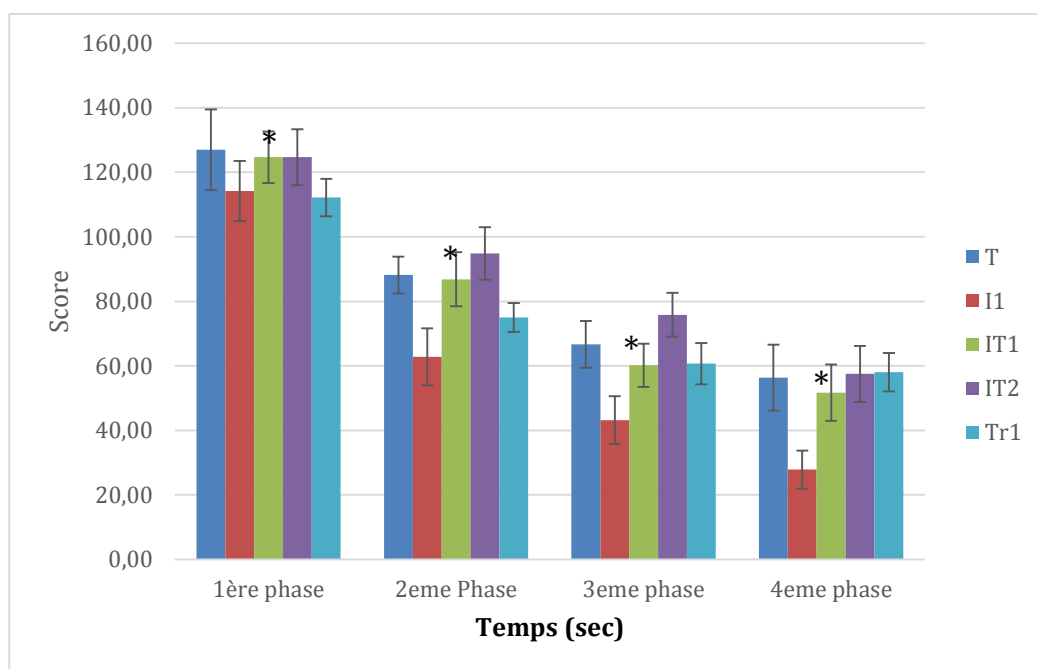
#### 2.1. Test de l'activité locomotrice :

Les résultats obtenus après une intoxication chronique au chlorure d'Aluminium suivi

d'un traitement par le curcumin démontrent clairement qu'il ya une hypoactivité des souris intoxiquées durant les quatre phases d'expérimentation

D'après les résultats obtenus, les intoxiquées traitées sont plus actives par rapport aux intoxiquées, avec une légère différence dans l'activité locomotrice entre le groupe intoxiqué traité avec une dose de 60mg/kg de curcumin et l'intoxiqué traité avec une dose de 45mg/kg.

On note que les souris traitées par le curcumin ont dévoilés des résultats qui sont approximativement les mêmes que ceux des souris témoins (Figure 15)



**Figure 15 : résultat de test de l'activité locomotrice chez les souris intoxiquées (I1) par l'AlCl<sub>3</sub> (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**

**Différence significative (P<0,05)**

### 3.2. Test de curiosité :

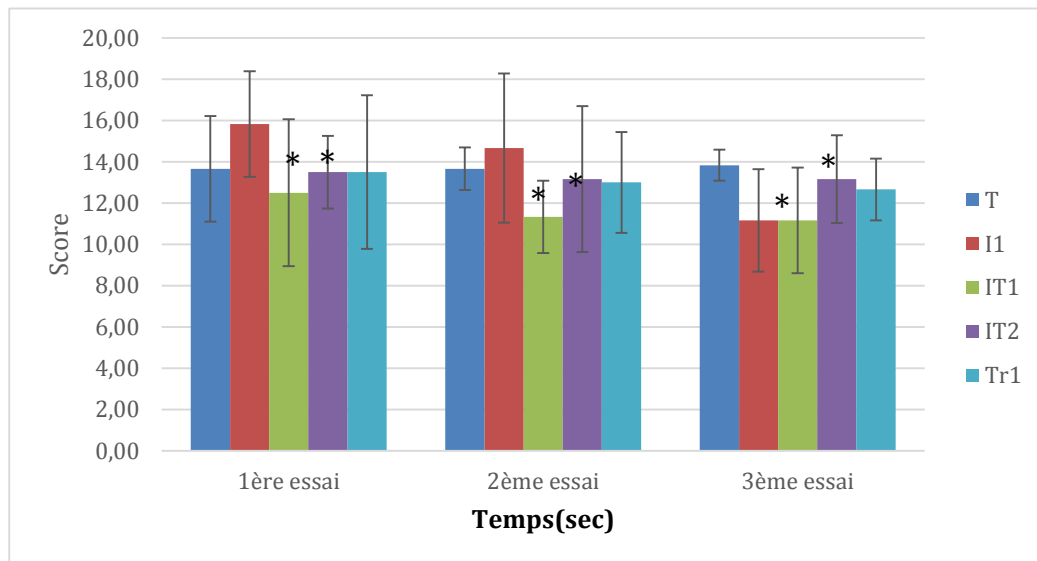
Les résultats obtenus lors de test de curiosité prouvent un résultat significatif car les souris intoxiquées sont plus exploratrices que les souris témoins pendant les 2 premières phases, elles deviendront moins exploratrices comparées aux souris témoins durant les deux dernières phases.

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 aux intoxiquées traitées (IT1 :60mg/Kg) qui sont moins exploratrices.

Concernant les intoxiquées traitées avec des doses différentes, 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.

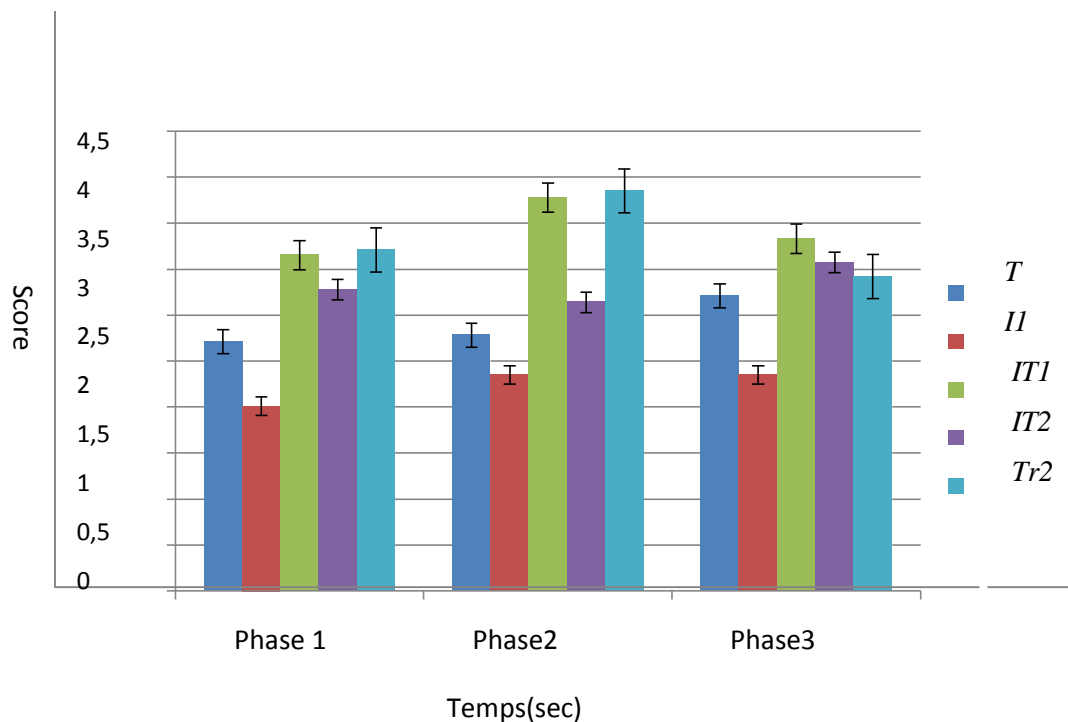
Seulement les souris traitées par le curcumin se sont comportées presque comme les témoins. (Figure 16)



**Figure 16 : résultat du test de la curiosité chez les souris intoxiquées « I1 » par l'AlCl<sub>3</sub> (100mg/kg par V.O), intoxiquées et traitées « IT1,IT2 » par le curcumin (45mg/kg et 60mg/kg par V.O), traitées « Tr1 » par le curcumin (45mg/kg V.O) comparées aux témoins durant 11 semaines différence significative (P <0,05)**

### 3.3. Toilettage :

D'après les résultats, on remarque que les souris intoxiquées ne se toilettent pas assez de fois comparées aux autres groupes de l'expérimentation.

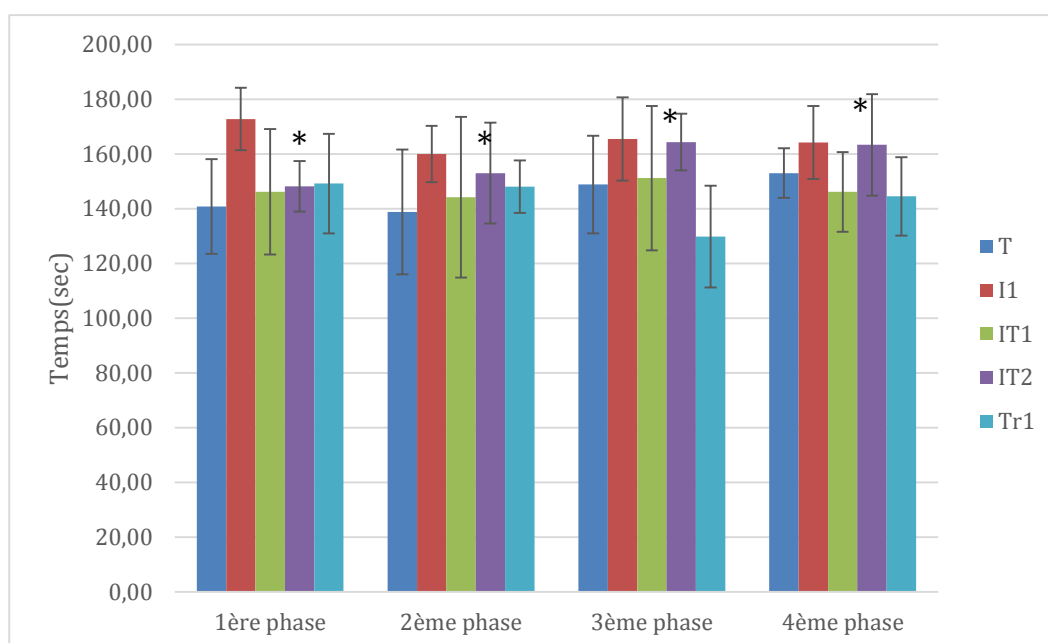


**Figure 17 : résultats de test de toilettage chez les cinq groupes : I1 (100mg/Kg de AlCl<sub>3</sub> par V.O), « IT1, IT2» (100mg/kg de AlCl<sub>3</sub> par V.O) et 60-45mg/Kg de curcumin par V.O) et « Tr1 » par une dose de (45mg/Kg de curcumin) comparés au témoin T**

### 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.

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



**Figure18 : résultat de test d'anxiété chez les souris intoxiquées « I1 » par l'AlCl<sub>3</sub> (100mg/kg par V.O), intoxiquées et traitées « IT1,IT2 »par le curcumin à une dose de(60mg/kg et 45mg/kg par V.O), traitées « Tr1 »par le curcumin (45mg/kg) comparées aux témoins durant 11 semaines**

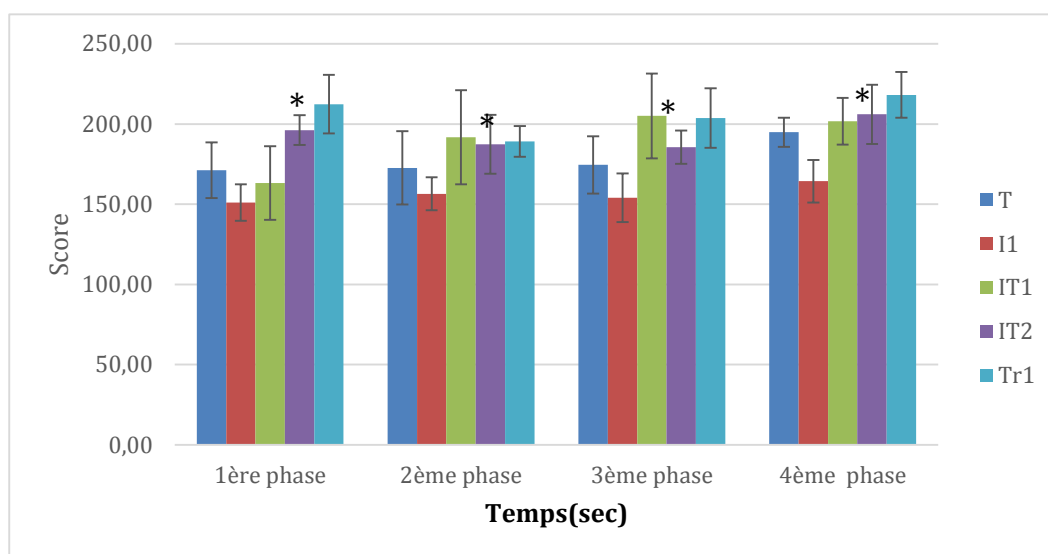
**Différence significative (P<0,05)**

### 3.5. Test de croix :

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

Pour les intoxiquées traitées qui préfèrent séjourner dans les couloirs protégés ce qui prouve que les résultats obtenus sont clairement significatif.

Pour le lot traité par le curcumin on remarque qu'il a une préférence de rester longtemps dans le bras protégé comparé au groupe témoin et les autres groupes. (Figure 19)

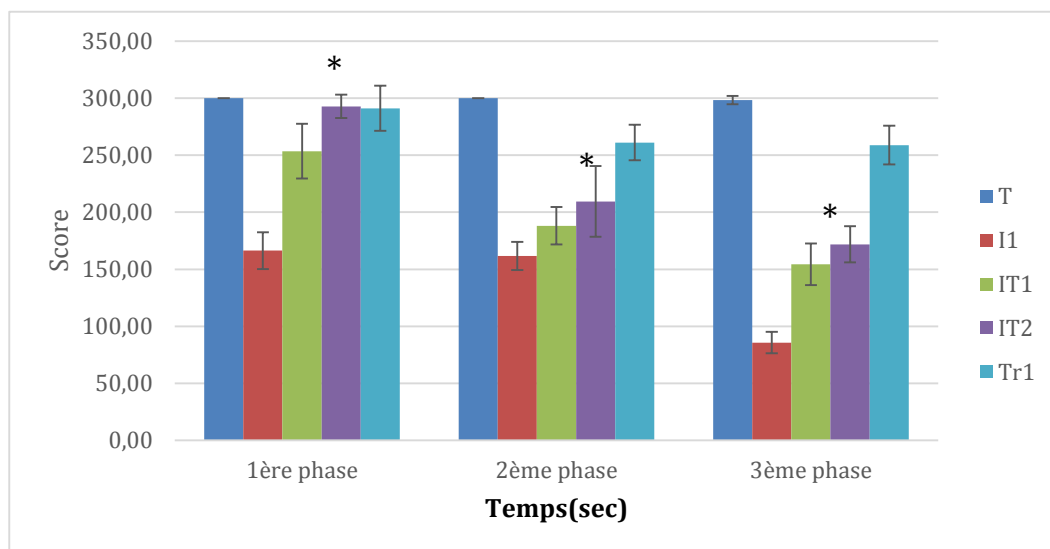


**Figure 19 : résultat de test de labyrinthe à deux bras surélevé chez les souris intoxiquées « I1 » par l'AlCl<sub>3</sub> (100mg/kg par V.O), intoxiquées et traitées « IT1, IT2 » par le curcumin (60mg/kg et 45mg/kg) par voie orale, traitées « Tr1 » par le curcumin (45mg/kg) comparées aux témoins durant 11 semaines  
Différence très significative (P <0,01)**

### 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 durant les trois phases est beaucoup plus important que les souris intoxiquées qui ont enregistrés un temps très court.

A propos des intoxiquées, on remarque que les souris prennent plus de temps à nager par rapport aux intoxiquées, les résultats sont significatifs. (Figure 20)



**Figure 20 : résultat de test de la nage forcée chez les souris intoxiquées « I1 » par l'AlCl<sub>3</sub> (100mg/kg par V.O), intoxiquées et traitées « IT1, IT2 » par le curcumin (45mg/kg et 60mg/kg par V.O), traitées « Tr1 » par le curcumin (45mg/kg par V.O) comparées aux témoins durant 11 semaines**

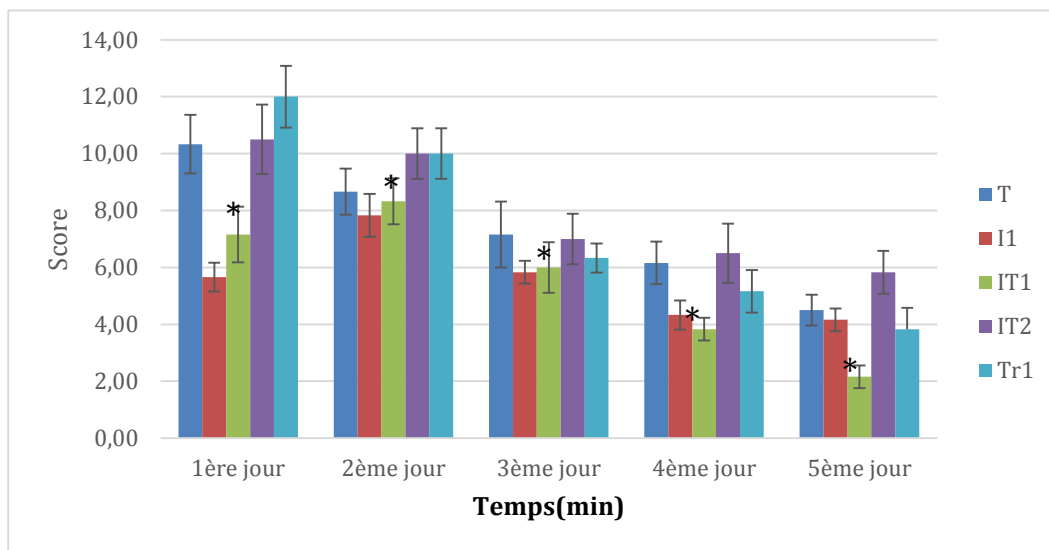
**Différence significative (P < 0,05)**

#### 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 répétés est beaucoup plus important chez les témoins, traités et les intoxiqués traités « avec une dose de 45mg/kg » par rapport aux intoxiqués. (Figure 21)

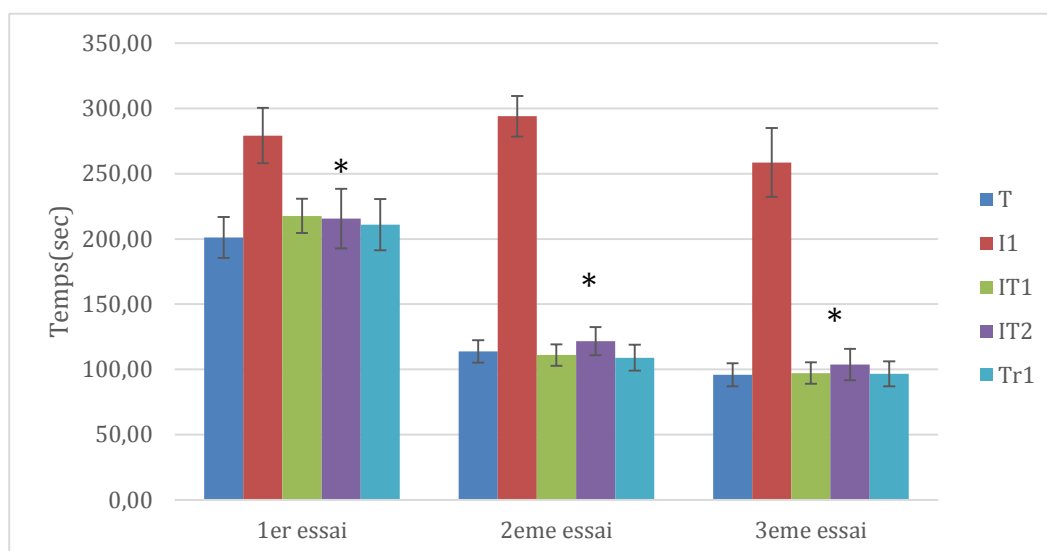


**Figure 21 : résultat de test de mémoire spatiale de travail (nombre d'erreurs) chez les souris intoxiquées « I1 » par l' $AlCl_3$  (100mg/kg par V.O), intoxiquées et traitées « IT1, IT2 » par le curcumin (60mg/kg et 54mg/kg par V.O), traitées « Tr1 » par le curcumin (45mg/kg par V.O) comparées aux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

**Différence très significative (P <0,01)**

## 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 pour arriver à l'aliment dans le bras éclairé (résultat significatif) contrairement aux souris témoins et intoxiquées traitées qui mettent un temps très court pour arriver au bras éclairé. (Figure 22)

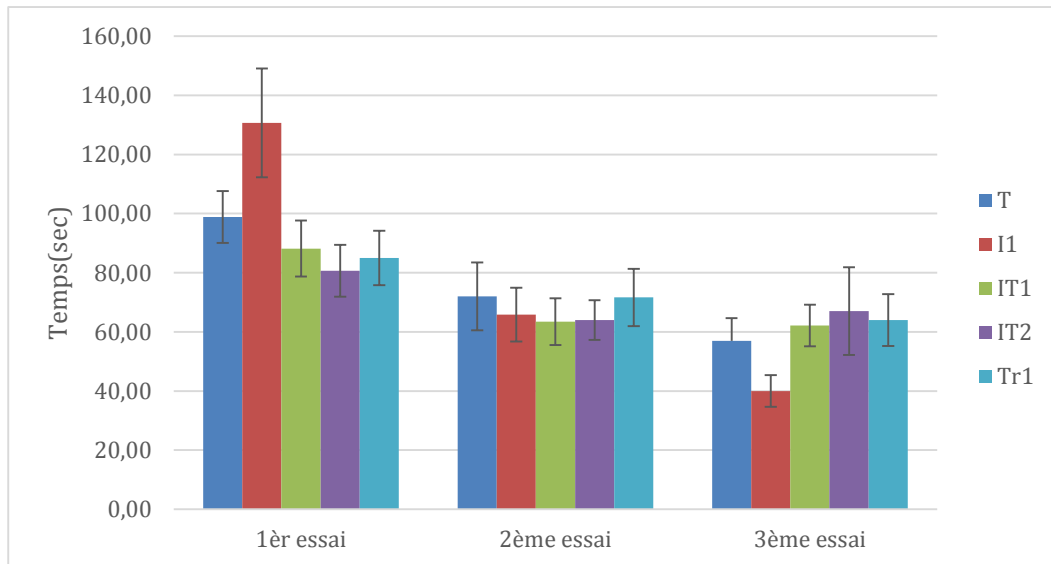


**Figure22 : résultat de test de mémoire non spatiale de préférence conditionnée chez les souris intoxiquées « I1 » par l'AlCl<sub>3</sub> (100mg/kg par V.O), intoxiquées et traitées « IT1, IT2 » par le curcumin (60mg/kg et 45mg/kg par V.O), traitées « Tr1 » par le curcumin (45mg/kg V.O) comparées aux témoins durant 11 semaines**

**Différence significative (P <0,05)**

### C)-Distinction de position :

Dans ce test, on note 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



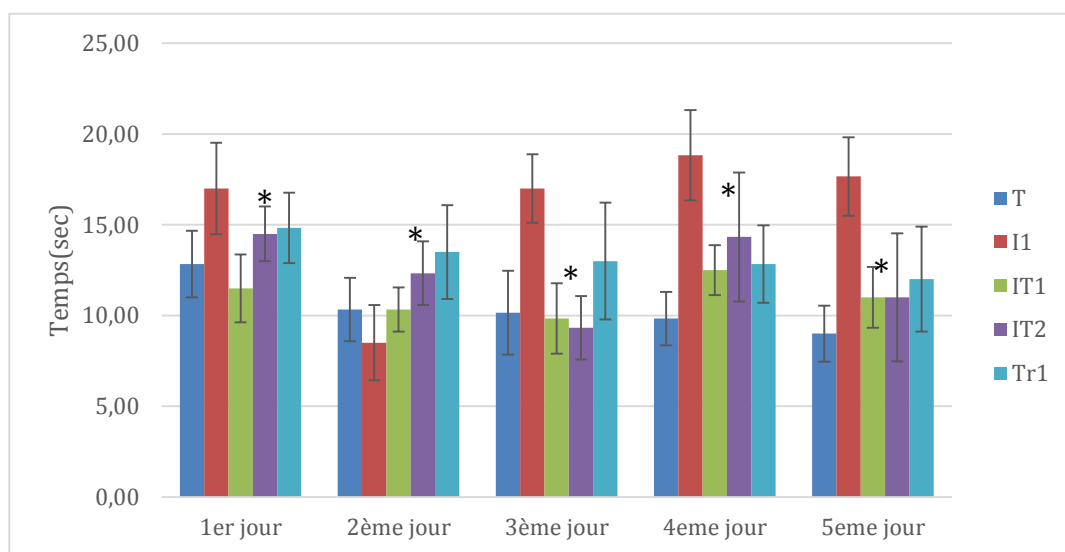
**Figure 23 : résultat de test de distinction de position chez les souris intoxiquées « I1 » par l'AlCl<sub>3</sub> (100mg/kg par V.O), intoxiquées et traitées « IT1, IT2 » par le curcumin (60mg/kg et 45mg/kg V.O), traitées « Tr1 » par le curcumin (45mg/kg par V.O) comparées aux témoins durant 11 semaines  
différence non significative**

## 1.4.2. La piscine de Morris :

### A)-Mémoire spatiale de référence :

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 surtout le 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> jour comparées aux autres groupes qui mettent moins de temps

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



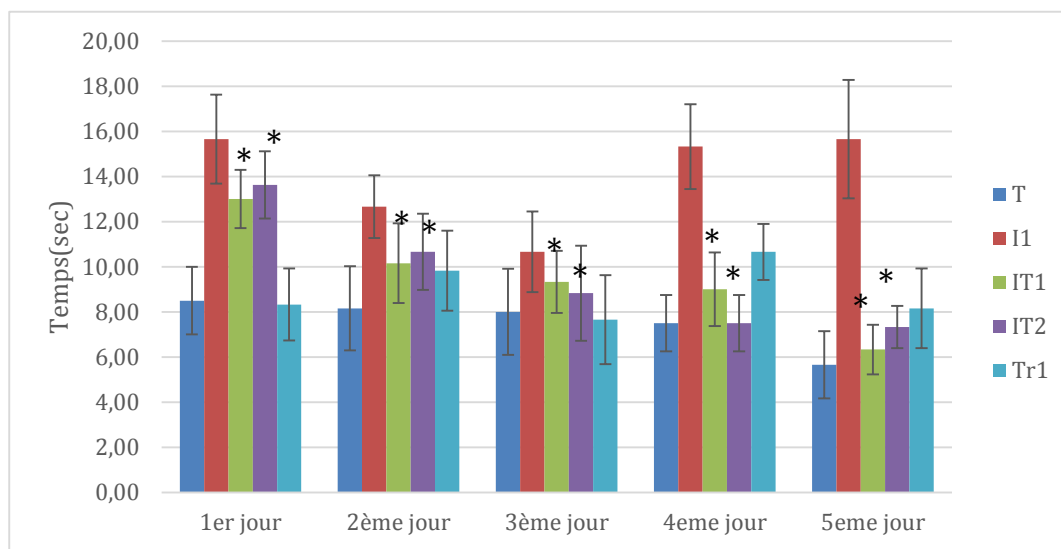
**Figure 24 : résultat de test de piscine de Morris « mémoire spatiale de référence » chez les souris intoxiquées « I1 » par l'AlCl<sub>3</sub> (100mg/kg par V.O), intoxiquées et traitées « IT1, IT2 » par le curcumin (45mg/kg et 60mg/kg par V.O), traitées « Tr1 » par le curcumin (45mg/kg par V.O) comparées aux témoins durant 11 semaines**

**Différence significative (P<0,05)**

## B)-Mémoire spatiale de travail :

Dans cette épreuve de mémoire spatiale de travail, on constate que la durée mise pour atteindre la plateforme invisible est très importante chez les intoxiquées par rapport aux autres groupes, chez lesquels la durée est très courte.

Si on compare les intoxiquées avec les intoxiquées traitées on constate que ces derniers ont pris moins de temps pour arriver à la plateforme. (Figure25)



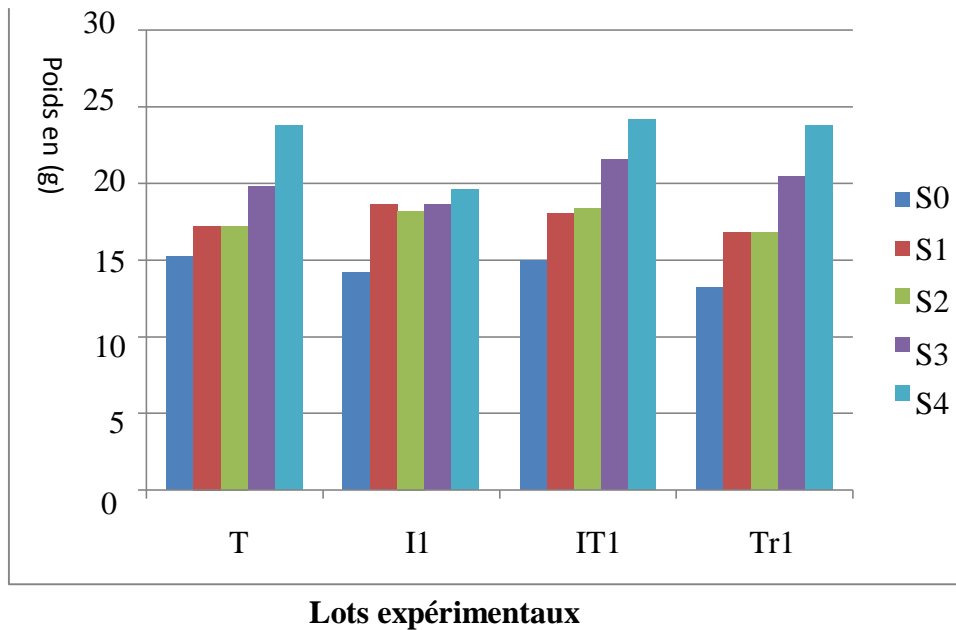
**Figure 25 : résultat de test de piscine Morris « mémoire spatiale de travail » chez les souris intoxiquées « I1 » par l'AlCl<sub>3</sub> (100mg/kg par V.O), intoxiquées et traitées « IT1, IT2 » par le curcumin (45mg/kg et 60mg/kg par V.O), traitées « Tr1 » par le curcumin (45mg/kg par V.O) comparées aux témoins durant 11 semaines**

**Différence significative (P < 0,05)**

## II.1.2. Deuxième partie expérimentale :

### 2.1. Evolution pondérale

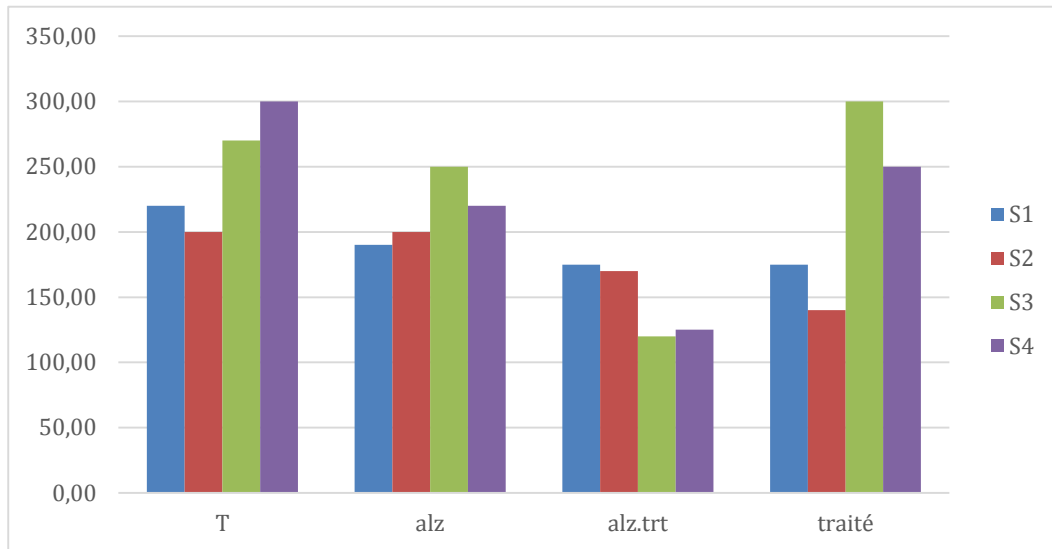
La prise du poids chez les trois groupes témoin (T), Alzheimer traité (IT1) et traité (Tr1) est progressive, contrairement au groupe modèle Alzheimer (II).



**Figure 26 : L'évolution pondérale chez les souris modèle Alzheimer « II » provoqué par l'AlCl<sub>3</sub> (100mg/kg par V.O) et le D-Galactose (200mg/Kg par I.P) ; Alzheimer provoqué par l'AlCl<sub>3</sub> (100mg/kg par V.O) le D-Galactose (200mg/Kg par I.P) traitées par le curcumin (200mg/kg par I.P) (IT1) ; traitées (Tr1) par le curcumin (200mg/kg I.P) et témoins durant 1 mois**

## 2.2. Solution consommée :

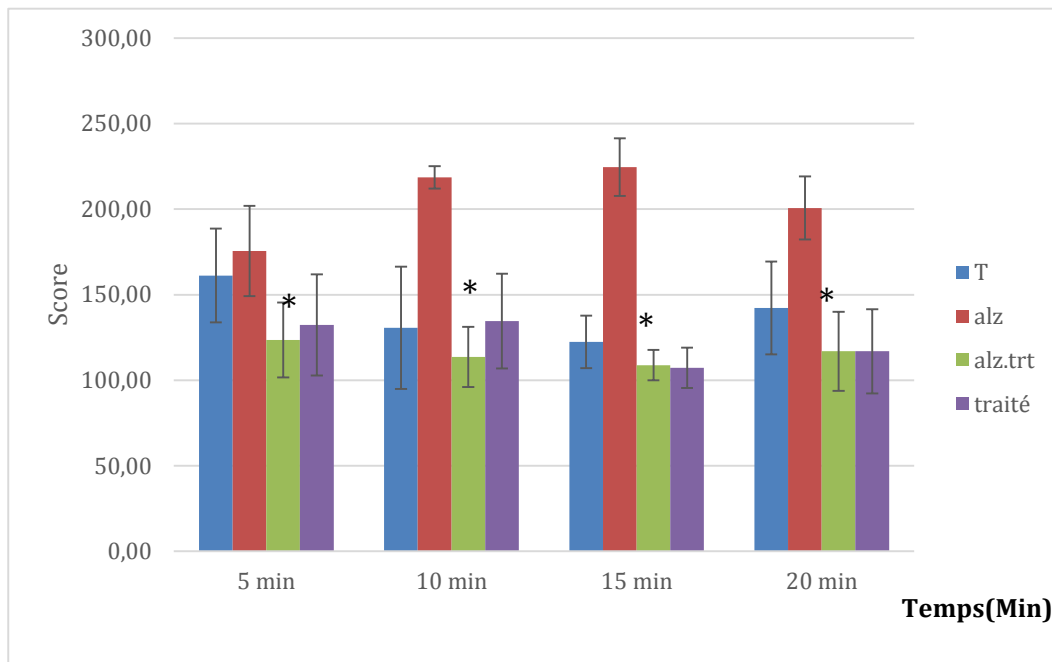
La solution consommée chez les quatre groupes : Alzheimer (I1), Alzheimer traité (IT1), traité (Tr1) et témoin (T), augmente durant la durée d'expérimentation d'une façon non significative. (Figure 27)



**Figure 27 :le volume de la solution consommée chez les souris modèle Alzheimer (I1) provoqué par l'AlCl<sub>3</sub> (100mg/kg par V.O) et le D-Galactose (200mg/Kg par I.P) ; Alzheimer provoqué par l'AlCl<sub>3</sub> (100mg/kg par V.O) le D-Galactose (200mg/Kg par I.P) traitées par le curcumin (200mg/kg par I.P) (IT1) ; traitées (Tr1) par le curcumin (200mg/kg par I.P) et témoins durant 1 mois**

### 2.3. Test d'anxiété /curiosité :

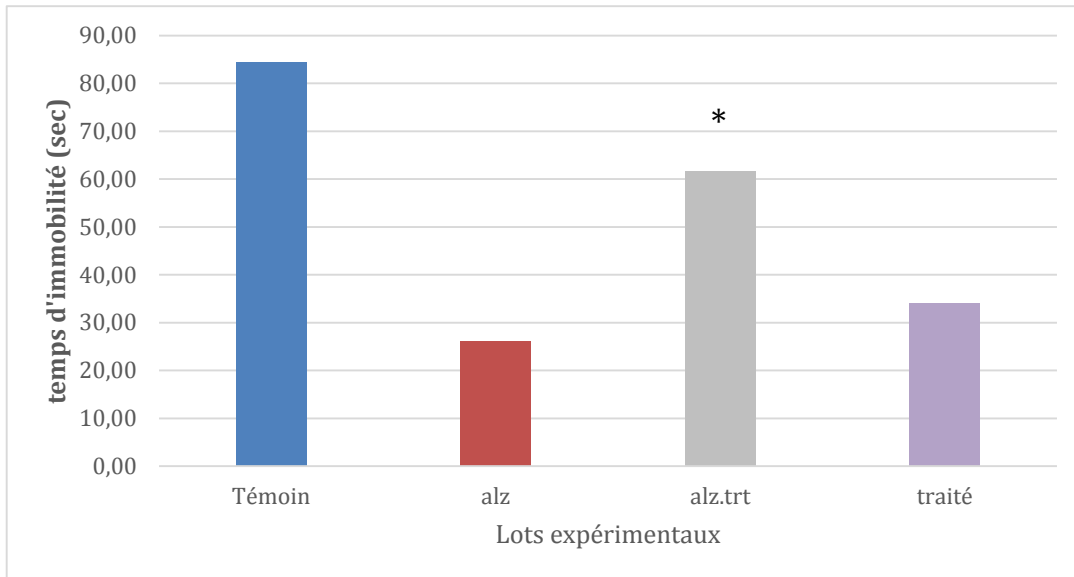
Le test de labyrinthe en croix surélevé indique un temps plus important dans le couloir du bras non protégé chez les souris modèle Alzheimer, comparées aux autres groupes



**Figure 28 : résultat de test de labyrinthe en croix surélevé chez les souris modèle Alzheimer (Alz) provoqué par l'AlCl<sub>3</sub> (100mg/kg par V.O) et le D-Galactose (200mg/Kg par I.P) ; Alzheimer provoqué par l'AlCl<sub>3</sub> (100mg/kg par V.O) le D-Galactose (200mg/Kg par I.P) traitées par le curcumin (200mg/kg par I.P) (Alz tr) ; traitées par le curcumin (200mg/kg par I.P) « Tr » et témoins « T » durant 1 mois**  
**Différence significative (P < 0,05)**

## 2.4. Nage forcée

Le groupe témoin marque une grande résistance dans l'eau, et un pouvoir de persistance beaucoup plus que les autres groupes, contrairement au modèle Alzheimer



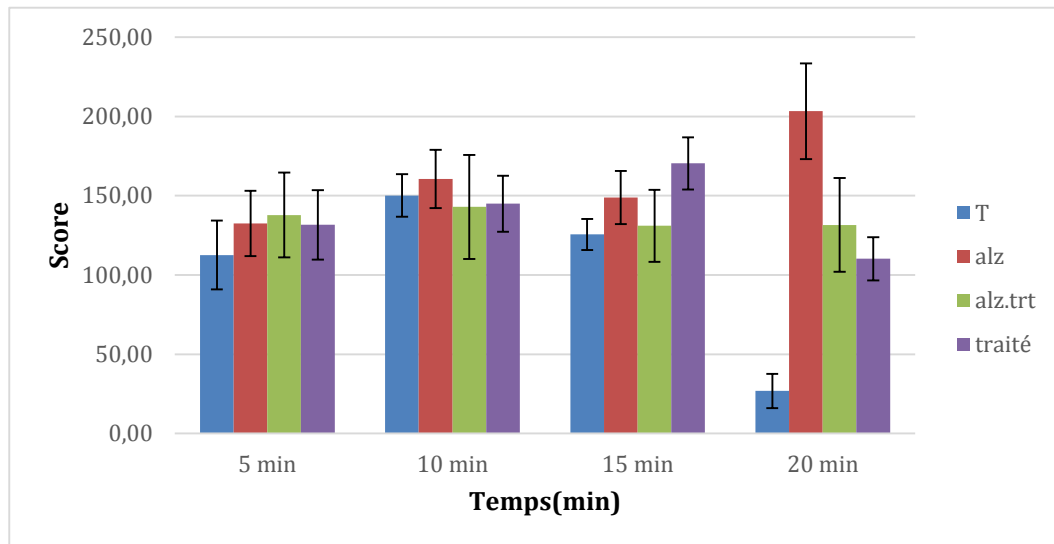
**Figure 29 : résultat de test de la nage forcée chez les souris modèle Alzheimer « Alz » provoqué par l'AlCl<sub>3</sub> (100mg/kg par V.O) et le D-Galactose (200mg/Kg par I.P) ; Alzheimer provoqué par l'AlCl<sub>3</sub> (100mg/kg par V.O) le D-Galactose (200mg/Kg par I.P) traitées par le curcumin (200mg/kg par I.P) « Alz.tr » ; traitées par le curcumin (200mg/kg par I.P) « Alz tr » et témoins « T »durant 1 mois**

**Différence significative (P <0,05)**

## 2.5. Test d'anxiété :

Le groupe modèle Alzheimer passe plus de temps dans le compartiment éclairé durant la 2<sup>ème</sup> et la 4<sup>ème</sup> phase d'expérimentation par rapport autres groupes.

Des résultats proches que ceux du groupe témoin sont obtenus par le groupe modèle Alzheimer traité durant les quatre phases.



**Figure 30 : résultat de test d'anxiété (deux compartiments noir/blanc) chez les souris modèle Alzheimer « Alz » provoqué par l'AlCl<sub>3</sub> (100mg/kg par V.O) et le D-Galactose (200mg/Kg par I.P) ; Alzheimer provoqué par l'AlCl<sub>3</sub> (100mg/kg par V.O) le D-Galactose (200mg/Kg par I.P) traitées par le curcumin (200mg/kg par I.P) « Alz.tr » ; traitées par le curcumin (200mg/kg par I.P) « Tr » et témoins « T » durant 1 mois**

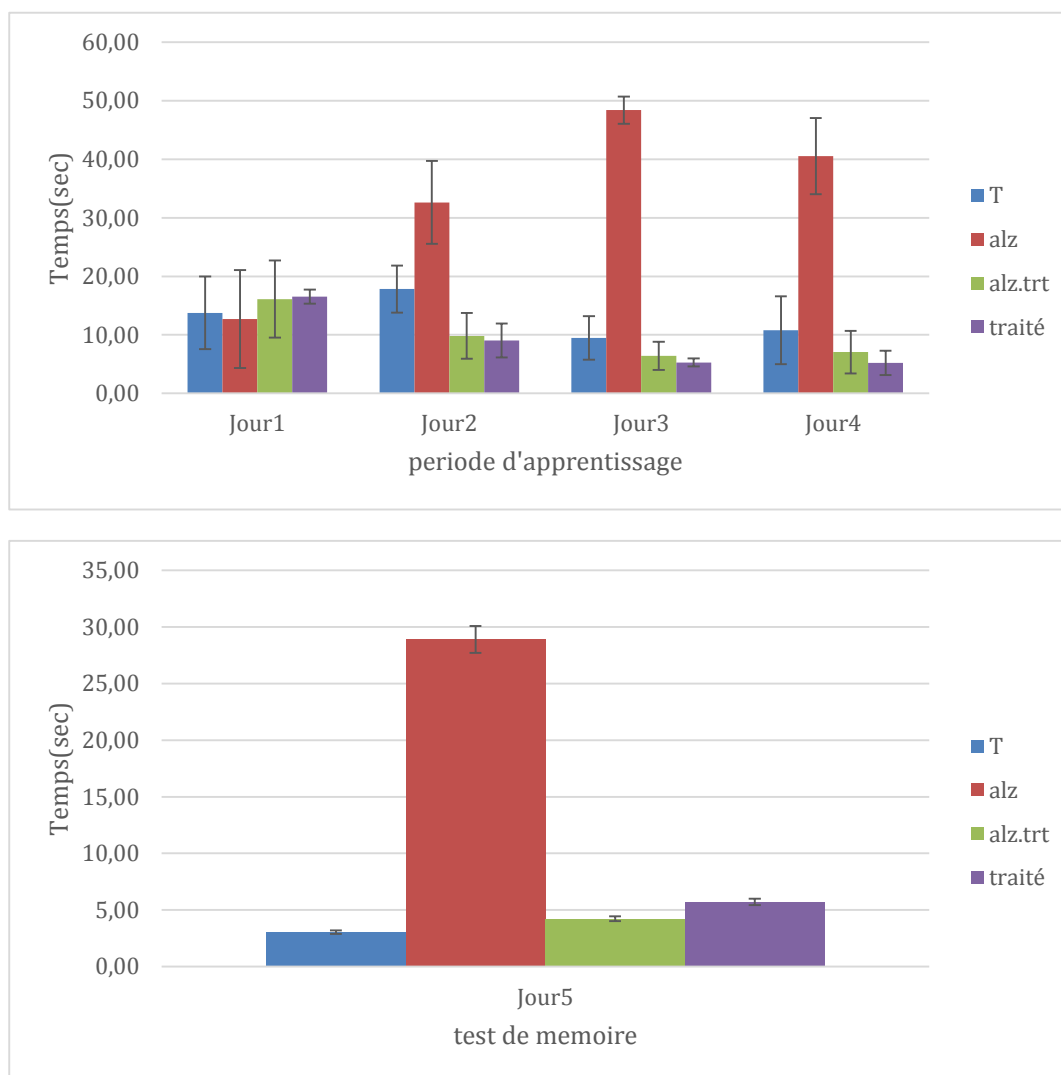
**Différence non significative**

## 2.6. Test de mémoire :

### 2.6.1. Le labyrinthe à 8 bras :

#### A)- Mémoire spatiale de travail :

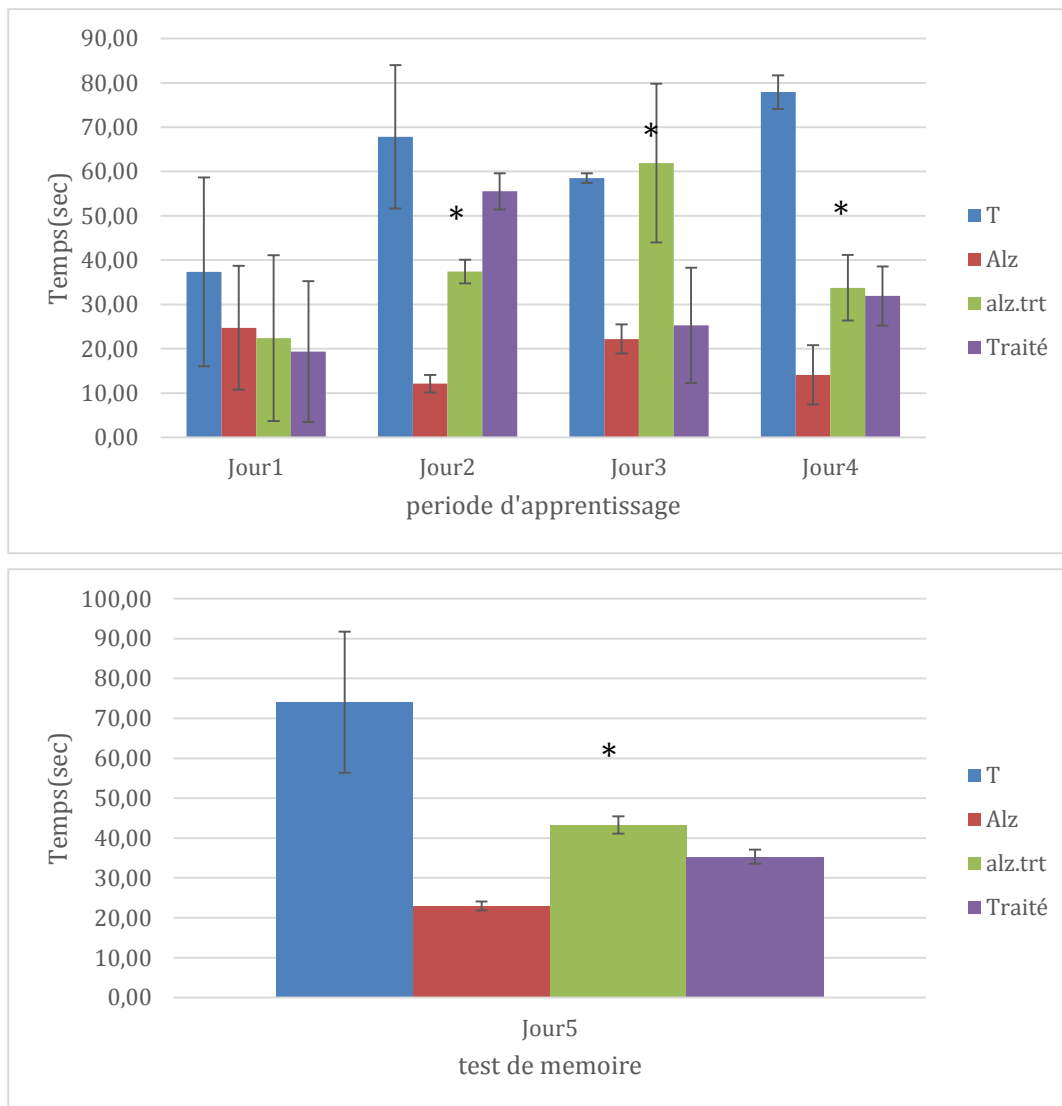
Durant les cinq jours d'apprentissage, le nombre de visites du bras répété est augmenté chez le groupe modèle Alzheimer, contrairement aux autres groupes. (Figure 31)



**Figure 31 : résultat de test d'apprentissage de labyrinthe à 8 bras chez les souris modèle Alzheimer « Alz » provoqué par l'AlCl<sub>3</sub> (100mg/kg par V.O) et le D-Galactose (200mg/Kg par I.P) ; Alzheimer provoqué par l'AlCl<sub>3</sub> (100mg/kg par V.O) le D-Galactose (200mg/Kg par I.P) traitées par le curcumin (200mg/kg par I.P) « Alz.tr » ; traitées par le curcumin (200mg/kg par I.P) « Tr » et témoins « T » durant 1 mois**

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

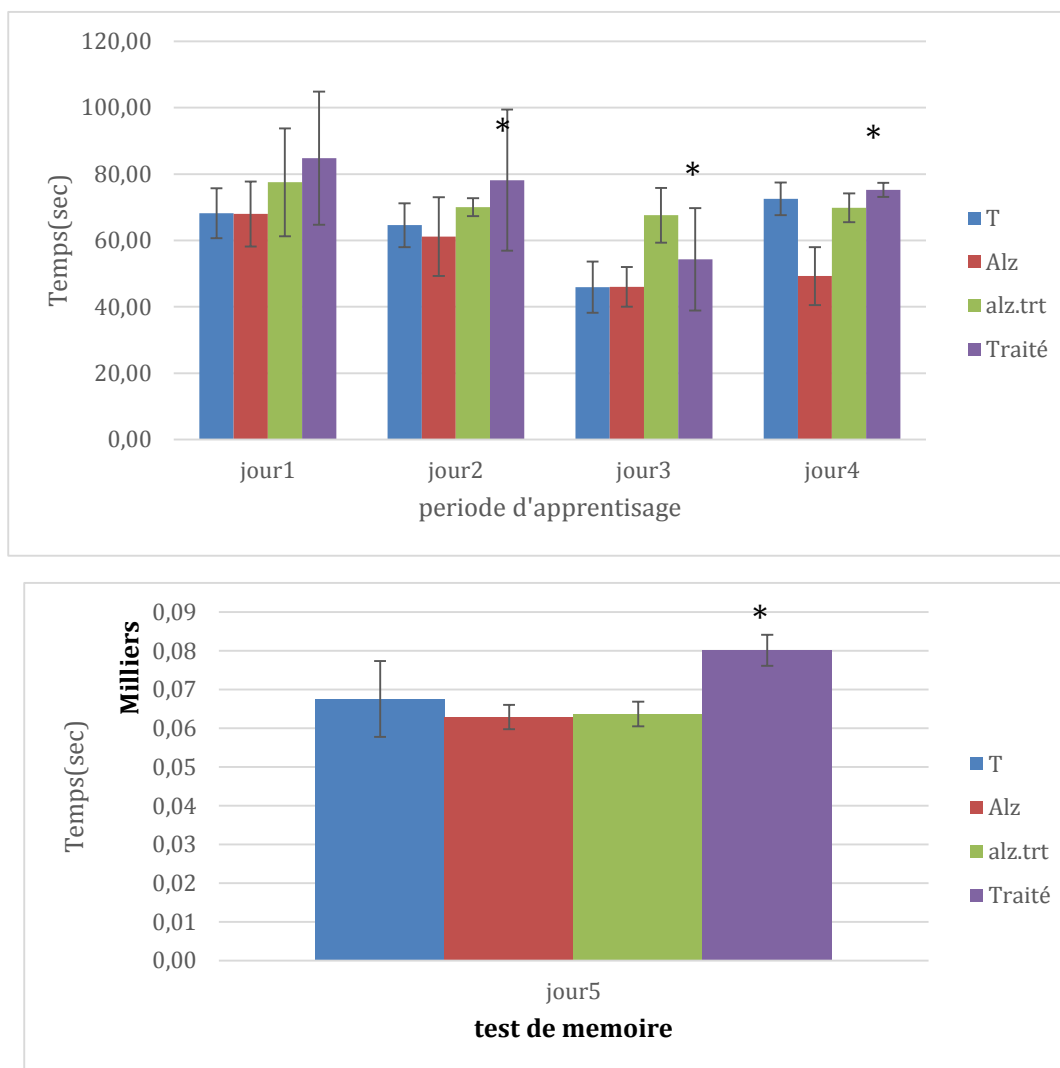
Les résultats obtenus durant les cinq jours d'expérimentation montrent que les souris modèle Alzheimer ne s'adaptent pas avec le labyrinthe contrairement au modèle Alzheimer traité dont le résultat est significatif. (Figure 32)



**Figure 32 : résultat de test d'apprentissage de labyrinthe à 8 bras (2bras seulement sont utilisés l'un éclairé avec aliment et l'autre non) chez les souris modèle Alzheimer « Alz » provoqué par l'AlCl<sub>3</sub> (100mg/kg par V.O) et le D-Galactose (200mg/Kg par voie I.P) ; Alzheimer provoqué par l'AlCl<sub>3</sub> (100mg/kg par V.O) le D-Galactose (200mg/Kg par I.P) traitées par le curcumin (200mg/kg par I.P) « Alz.tr » ; traitées par le curcumin (200mg/kg par I.P) « Tr » et témoins « T » durant 1 mois**  
**Différence significative (P<0,05)**

### C)-Distinction de position :

Dans ce test, on observe dans le dernier essai, 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 à 6 bras (2bras appâtés et deux non appâtés) chez les souris modèle Alzheimer « Alz » provoqué par l'AlCl<sub>3</sub> (100mg/ par V.O) et le D-Galactose (200mg/Kg par I.P) ; Alzheimer provoqué par l'AlCl<sub>3</sub> (100mg/kg par V.O) le D- Galactose (200mg/Kg par I.P) traitées par le curcumine (200mg/kg par I.P) « Alz.tr » ; traitées par le curcumine (200mg/kg par I.P) « Tr » et témoins « T » durant 1 mois.**

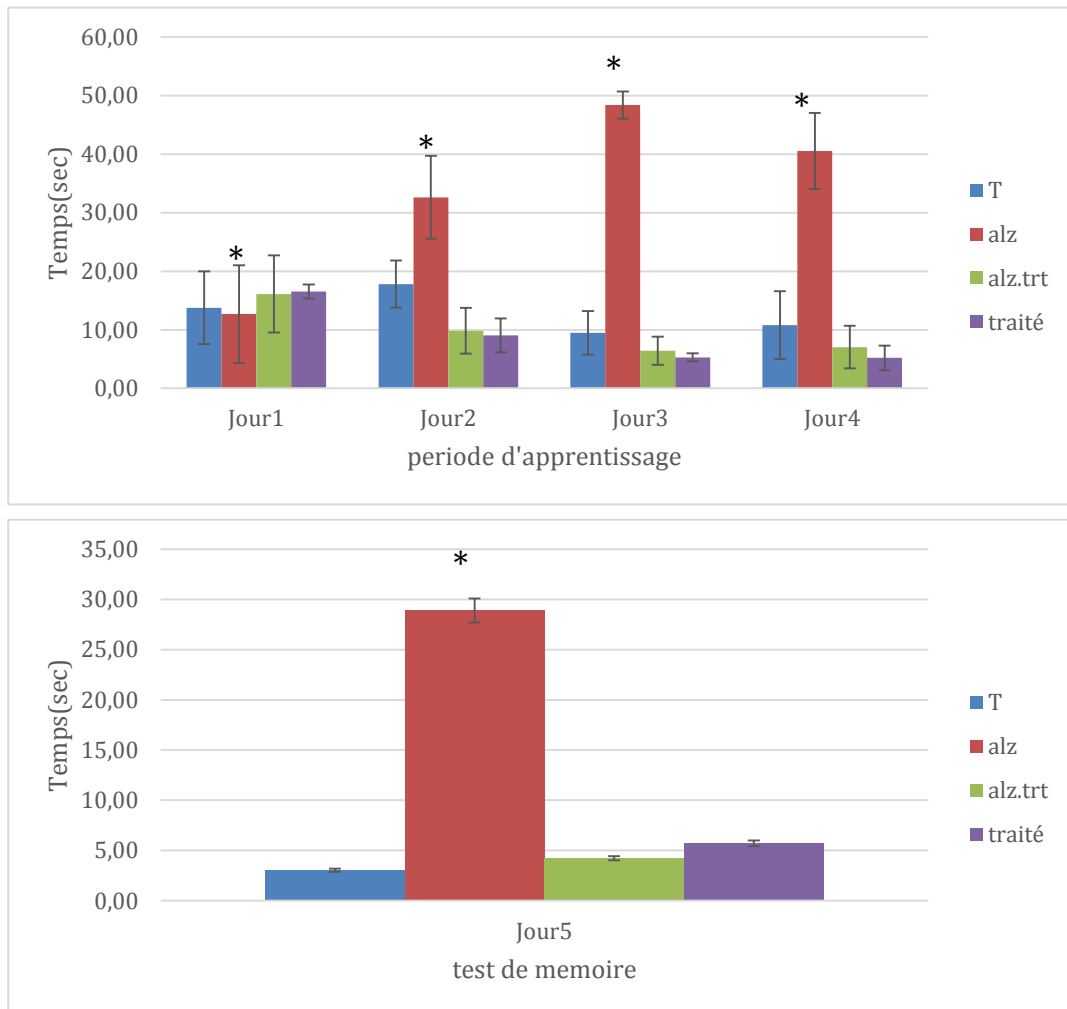
**Différence hautment significative (P <0,01)**

## 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 des intoxiquées traitées, leur durée de trajet vers la plate - forme visible est moins par rapport à celle des intoxiquées. (Figure34)

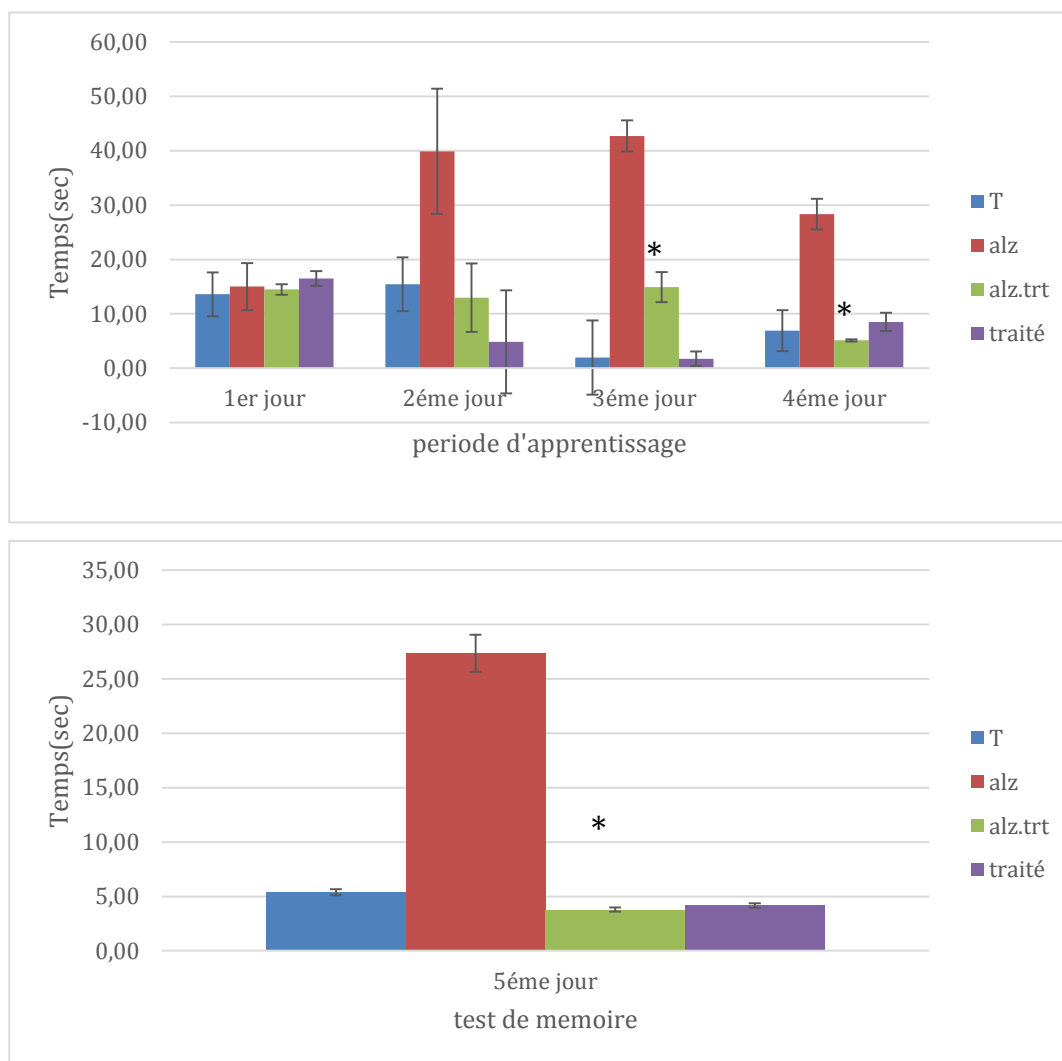


**Figure 34 : résultat de test d'apprentissage de la piscine de Morris (MSR) chez les souris modèle Alzheimer « Alz » provoqué par l'AlCl<sub>3</sub> (100mg/kg par V.O) et le D-Galactose (200mg/Kg par I.P) ; Alzheimer provoqué par l'AlCl<sub>3</sub> (100mg/kg par V.O) le D-Galactose (200mg/Kg par I.P) traitées par le curcumine (200mg/kg par I.P) « Alz.tr » ; traitées par le curcumine (200mg/kg par I.P) « Tr » et témoins « T » durant 1 mois Différence significative (P<0,05)**

## B)-Mémoire spatiale de travail :

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

Et si on compare le groupe modèle Alzheimer avec celui traité on voit que ces derniers ont pris moins de temps pour arriver à la plate- forme. (Figure35)

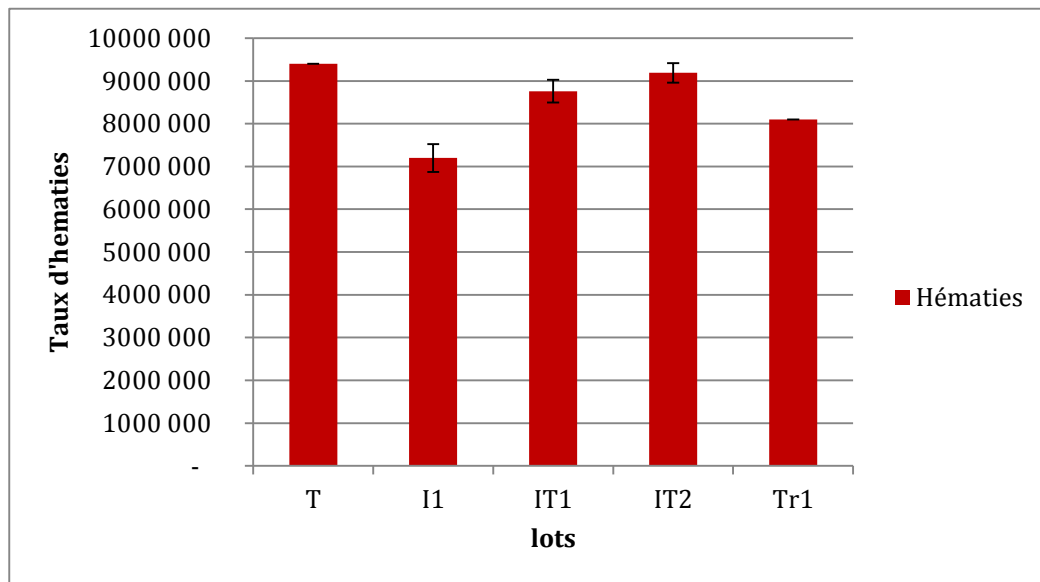


**Figure 35 : résultat de test d'apprentissage de la piscine de Morris (MST) chez les souris modèle Alzheimer « Alz » provoqué par l'AlCl<sub>3</sub> (100mg/kg par V.O) et le D-Galactose (200mg/Kg par I.P) ; Alzheimer provoqué par l'AlCl<sub>3</sub> (100mg/kg par V.O) le D-Galactose (200mg/Kg par I.P) traitées par le curcumin (200mg/kg par I.P) « Alz.tr » ; traitées par le curcumin (200mg/kg par I.P) « Tr » et témoins « T » durant 1 mois**

### 3. Résultat des analyses sanguines :

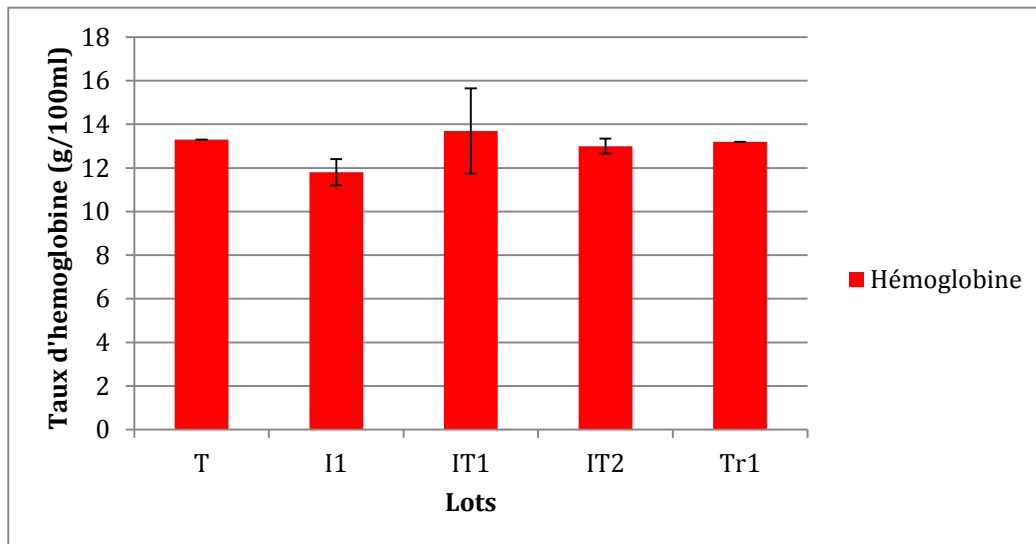
#### 3.1. Résultats de l'étude hématologique :

Suivant les résultats obtenus, le taux des hématies important chez le groupe témoin suivi par le groupe des intoxiquées traitées tandis que chez les intoxiquées on remarque une baisse très remarquable de ce taux qui peut se traduire par une anémie. (Figure 36)



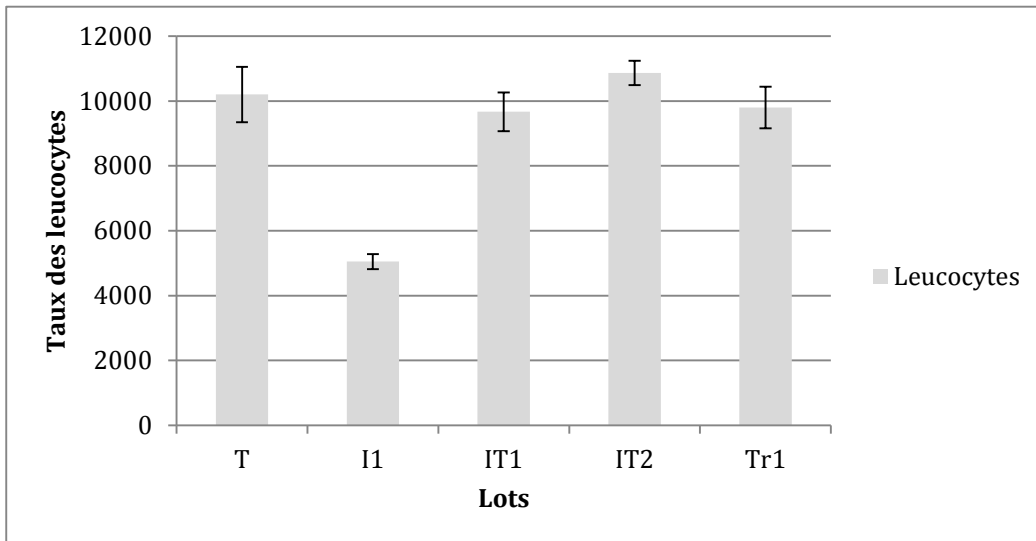
**Figure 36 : taux des hématies chez les souris intoxiquées (I1) par l' $\text{AlCl}_3$  (100mg/kg V.O), intoxiquées et traitées « IT1,IT2 » par le curcumin (60mg/kg et 45mg/kg V.O), traitées « Tr1 » par le curcumin (45mg/kg V.O) comparées aux témoins « T » durant 11 semaines**

Le taux de l'hémoglobine est élevé chez le groupe des témoins, les intoxiquées traitées et les traitées mais pour le groupe des intoxiquées on remarque qu'il y'a une diminution très claire dans ce taux, différence significative. (Figure37)



**Figure37 : Taux d'hémoglobine chez les souris intoxiquées « I1 » par l'AlCl<sub>3</sub> (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 « T » durant 11 semaines**

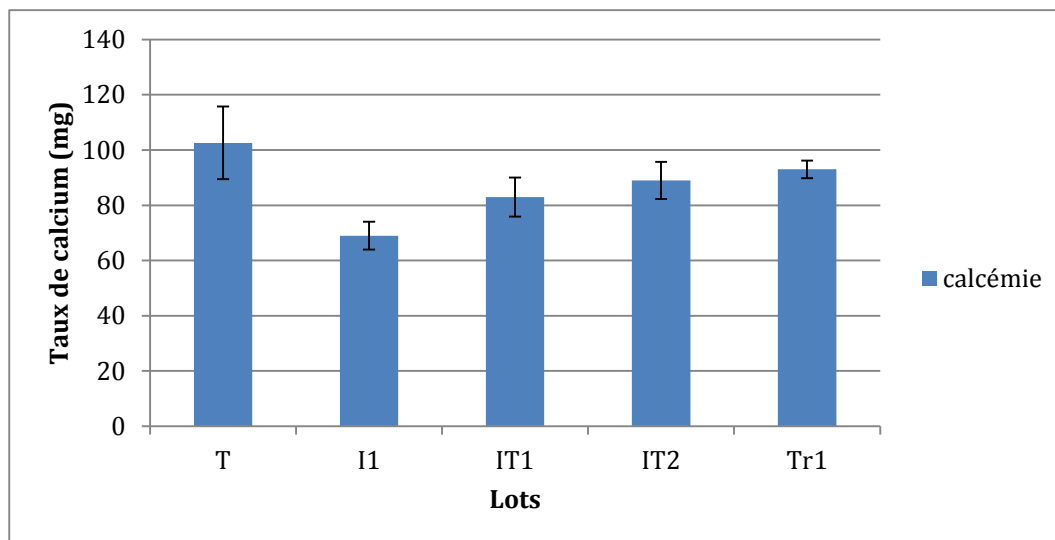
Les résultats obtenus concernant le taux de leucocytes montrent une légère différence entre le groupe intoxiqué qui présente un taux faible par rapport au groupe témoin. Mais aussi une différence très faible entre celui intoxiqué et intoxiqué traité. (Figure38)



**Figure 38 : taux des leucocytes chez les souris intoxiquées « I1 » par l'AlCl<sub>3</sub> (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 « T » durant 11 semaines**

### 3.2. Résultat de l'étude biochimique:

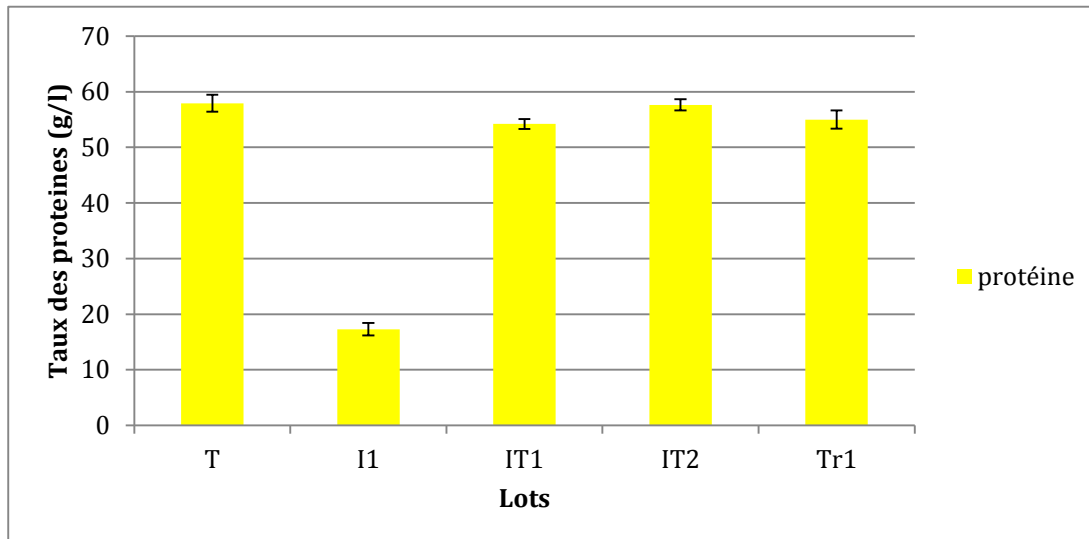
Les résultats du dosage du taux de calcium a révélé que la calcémie chez les souris intoxiquées est faible comparativement aux souris témoins, témoins traitées et intoxiquées traitées avec les deux doses. (Figure 39)



**Figure 39 : le taux de calcémie chez les souris intoxiquées « I1 » par l'AlCl<sub>3</sub> (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 « T » durant 11 semaines.**

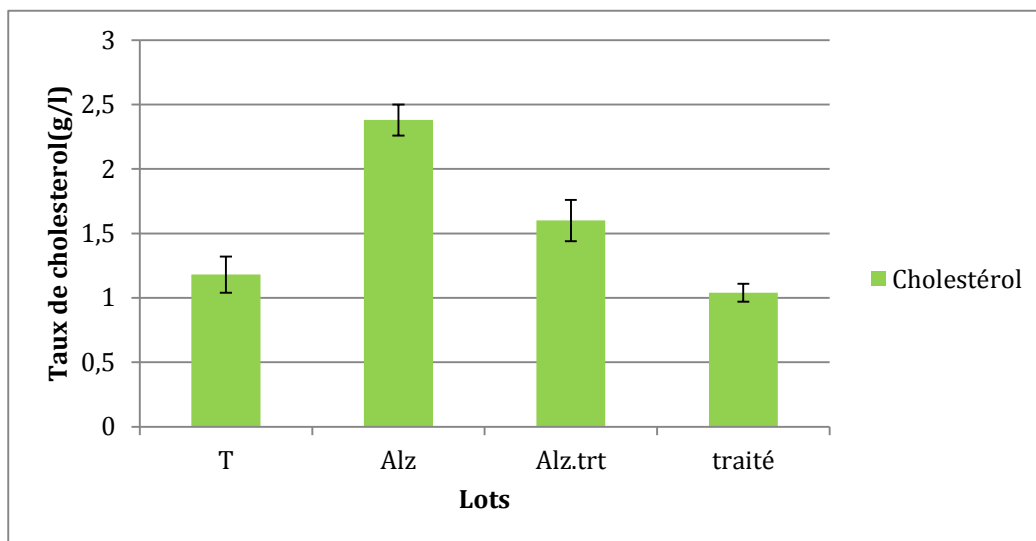
Le résultat du dosage des protéines totales montre que ce taux est élevé chez le groupe témoin comparé à celui intoxiqué.

Ce taux de protéines chez les intoxiquées traitées par les deux différentes doses est élevé par rapport chez les intoxiquées. Figure40



**Figure 40 : le taux de protéines en g/l chez les souris intoxiquées « I1 » par l'AlCl<sub>3</sub> (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 « T » durant 11 semaines**

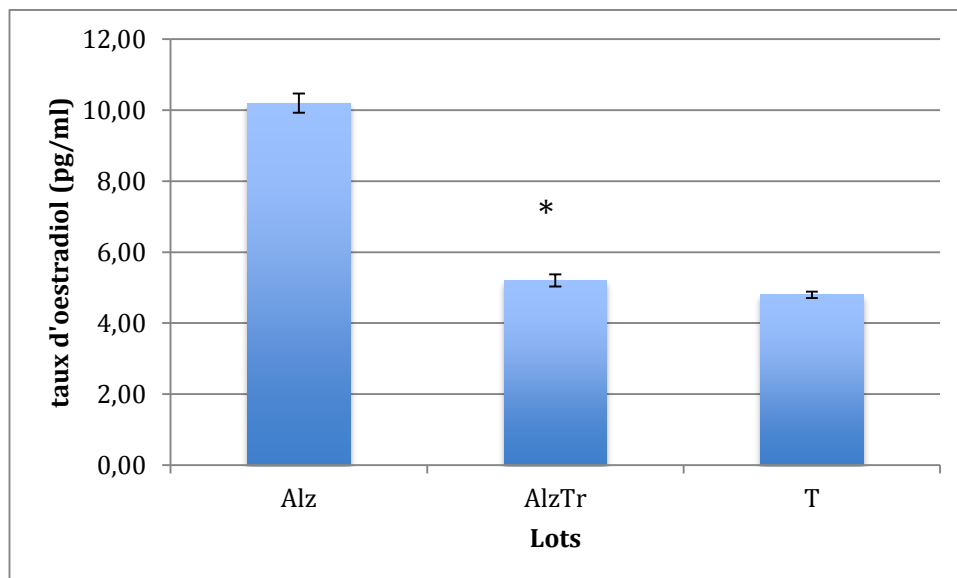
Le résultat du dosage de cholestérol, montre que ce taux est faible chez le groupe des souris modèle Alz comparé aux autres groupes. (Figure41)



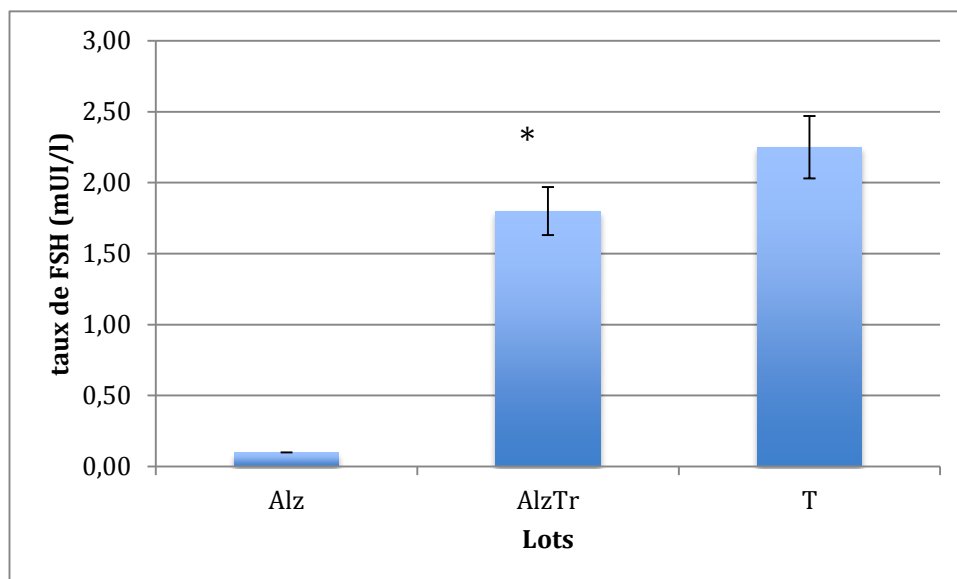
**Figure 41 : le taux de cholestérol en g/l chez les souris Alzheimer « Alz » provoqué par l'AlCl<sub>3</sub> (100mg/kg V.O) et le D-Galactose (200mg/Kg I.P) ; Alzheimer provoqué par l'AlCl<sub>3</sub> (100mg/kg V.O) le D-Galactose (200mg/Kg I.P) traitées par le curcumin (200mg/kg I.P) « Alz.tr »; traitées par le curcumin (200mg/kg I.P) « Tr» et témoins « T » durant 1 mois**

**Différence significative (P 0,05)**

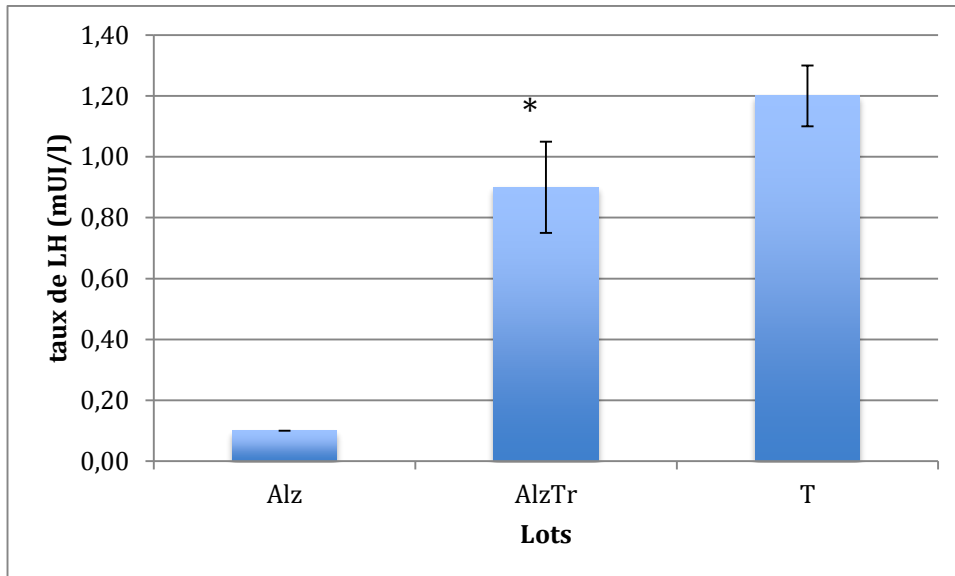
### 3.3) résultats du dosage hormonal



**Figure42 : Le taux d'oestradiol II (pg/ml) chez les souris femelles modèle Alzheimer « Alz » provoqué par l'AlCl<sub>3</sub> (100mg/kg V.O) et le D-Galactose (200mg/Kg I.P) ; modèle Alzheimer traitées par le curcumin (200mg/kg I.P) « Alz.tr » et témoins « T » durant 1 mois. Différence significative (P <0,05)**



**Figure 43 : Le taux de FSH (mUI/ml) chez les souris femelles modèle Alzheimer « Alz » provoqué par l'AlCl<sub>3</sub> (100mg/kg V.O) et le D-Galactose (200mg/Kg I.P) ; modèle Alzheimer traitées par le curcumin (200mg/kg I.P) « Alz.tr » et témoins « T » durant 1 mois. Différence significative (P <0.05)**



**Figure44 : Le taux de LH (mUI/ml) chez les souris femelles modèle Alzheimer « Alz » provoqué par l'AlCl<sub>3</sub> (100mg/kg V.O) et le D-Galactose (200mg/Kg I.P) ; modèle Alzheimer traitées par le curcumin (200mg/kg I.P) « Alz.tr » et témoins « T » durant 1 mois.**

**Différence significative (P< 0,05)**

Les résultats du dosage hormonal des deux gonadotrophines montrent un déficit important en taux de FSH et LH chez le groupe modèle « Alz » comparé aux groupes témoins et « Alz Tr » qui s'approchaient dans leurs taux sériques.

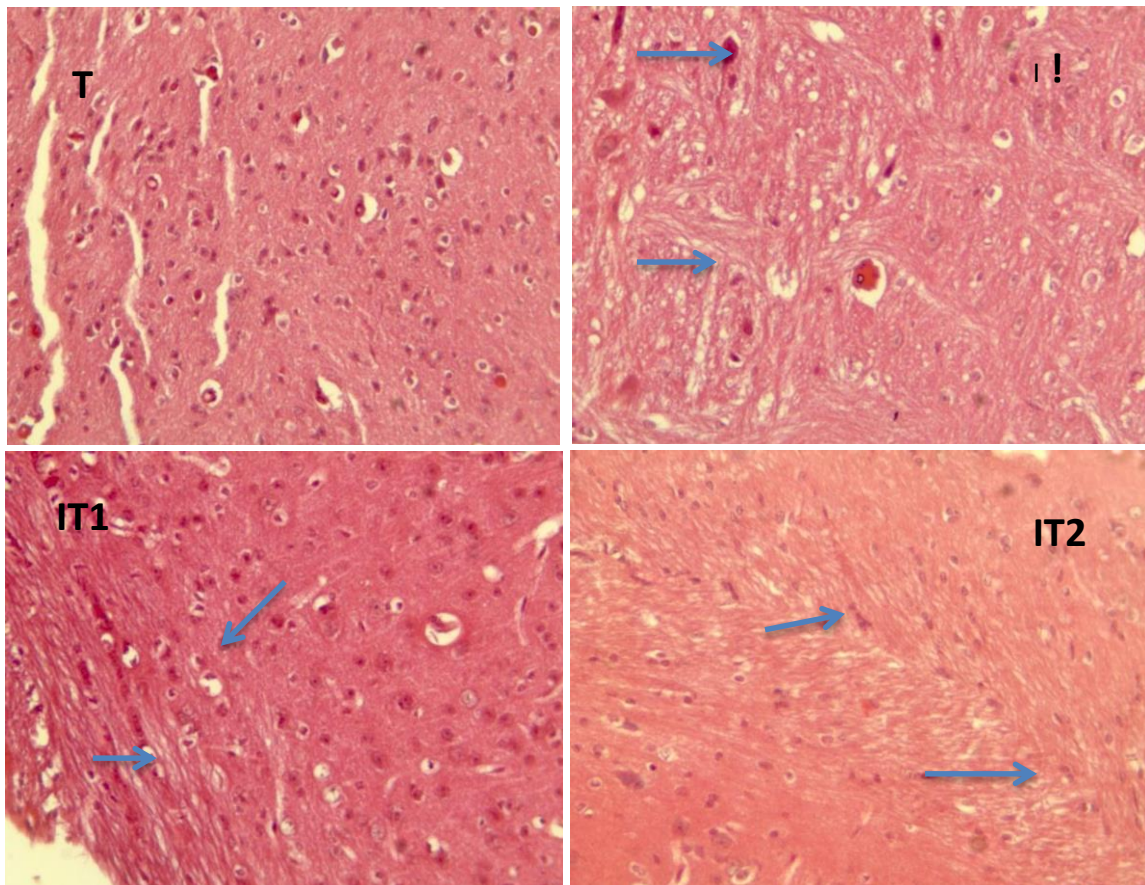
Le taux sérique de l'oestradiol II est élevé chez le groupe modèle « Alz » comparé aux groupes des souris témoins et « ALZ Tr » traitées.

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

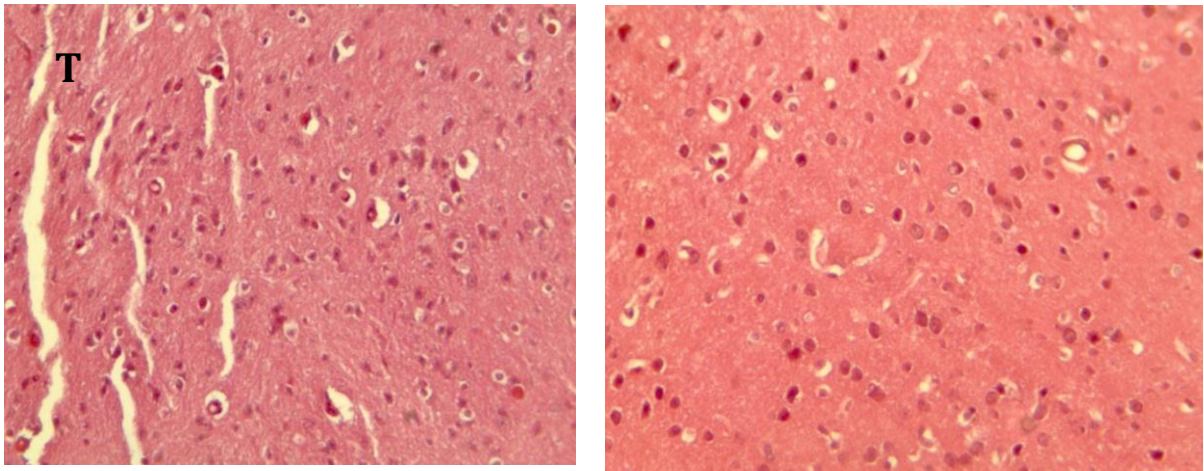
### 4.1. La neurotoxicité :

#### 4.1.1. Caractérisation des lésions au niveau du cerveau :

L'étude microscopique des coupes histologiques au niveau du cortex cérébral chez les souris intoxiquées par l' $\text{AlCl}_3$  (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

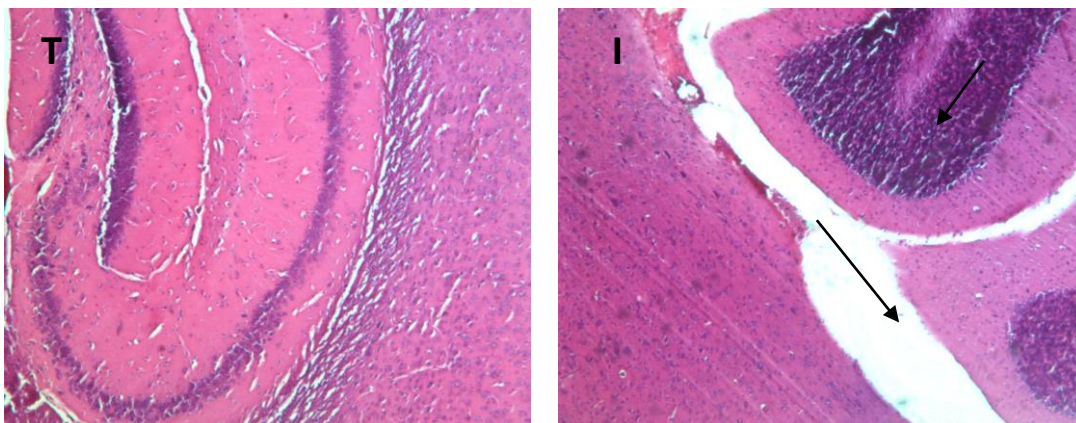


**Figure 45: Etude microscopique du cortex cérébral effectuée par la coloration (H.E) chez des souris intoxiquées par l' $\text{AlCl}_3$  à une dose de 100mg/kg et des souris intoxiquées traitées par le curcumin durant 11 semaines avec les deux doses (45 et 60mg/kg) ; (T) cortex cérébral d'une souris témoin (G×400). (I) cortex cérébral caractérisée par une diminution de la densité cellulaire et dégénérescence neuronale, une pycnose et congestion des vaisseaux (G×400), (IT1) pas d'œdème inflammatoire et une vacuolisation chez les intoxiquées traitées à une dose de 60mg/kg (G×400), (IT2) une persistance des lésions chez les souris intoxiquées traitées à une dose de 45mg/kg (G×400).**



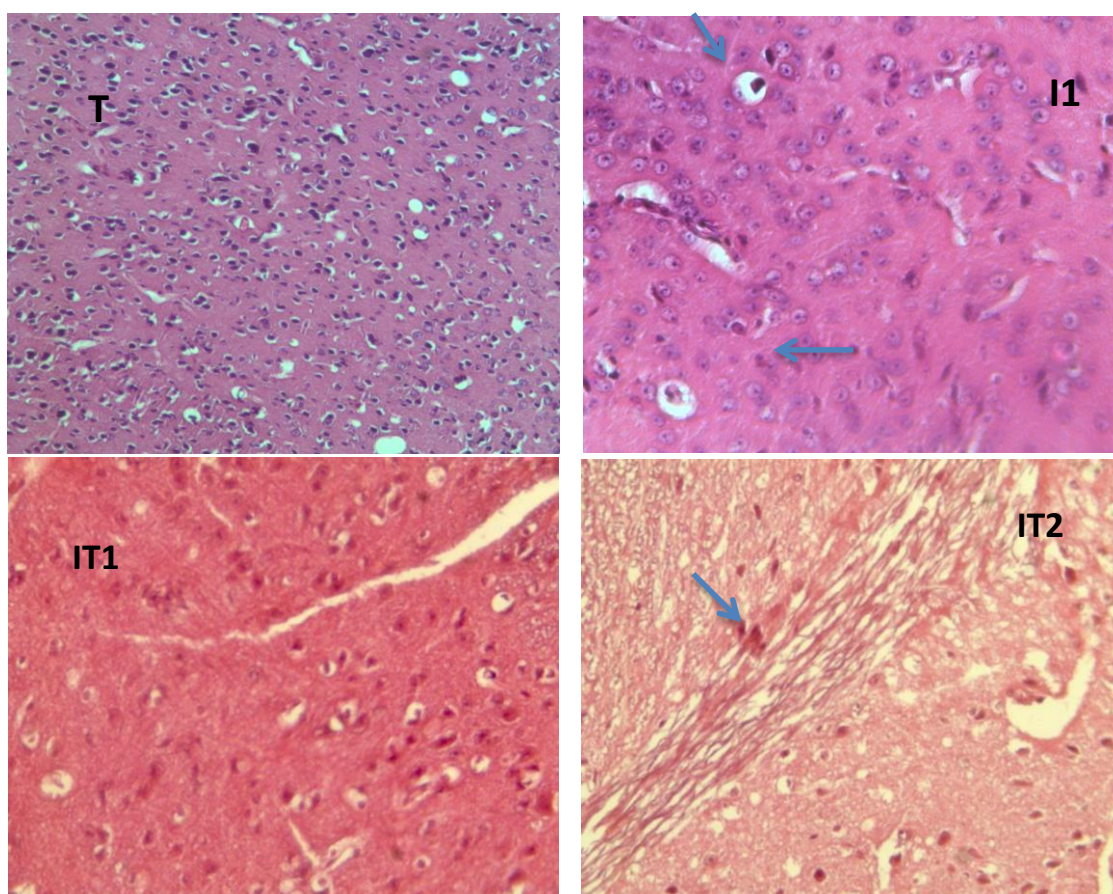
**Figure 46:Etude microscopique du cortex cérébral effectuée par la coloration(H.E) chez des souris témoins et témoins traitées.(T)cortex cérébral d'une souris témoin,(T Tr)cortex cérébral d'une souris témoin traitée à une dose de 45mg/kg (G×400).**

L'étude microscopique des coupes histologiques au niveau du cervelet (Figure47)



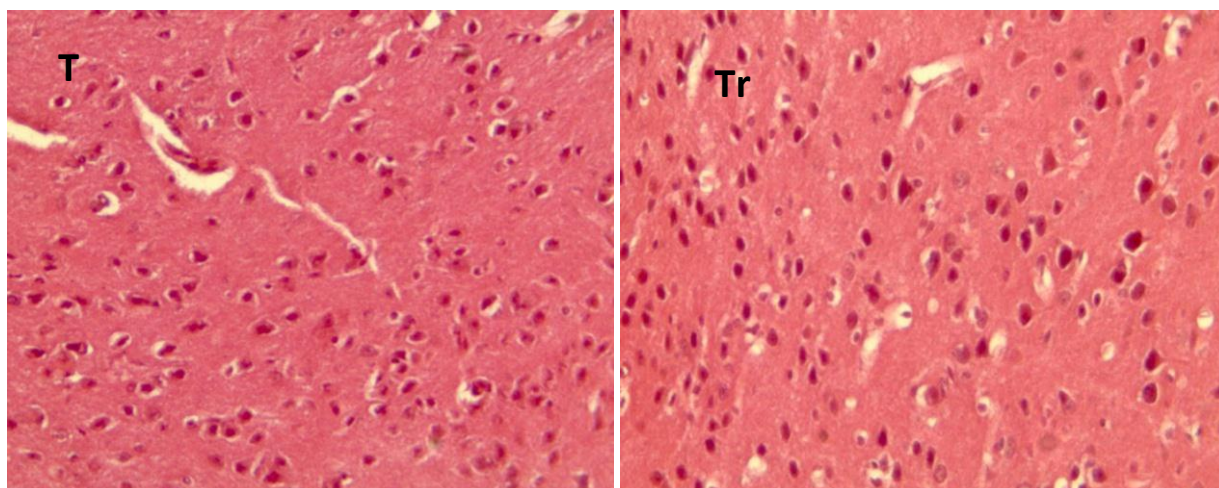
**Figure 47 : Etude microscopique du cervelet effectuée par la coloration(H.E) chez des souris témoins (T) et souris intoxiquées par l'AlCl<sub>3</sub> à une dose de 100mg/kg (I) vacuolisation, œdème et dégénérescence (G×200).**

L'étude microscopique des coupes histologiques au niveau de l'hippocampe. (Figure44)



**Figure 48 :Etude microscopique de l'hippocampe effectuée par la coloration(H.E) chez des souris intoxiquées par l'AlCl<sub>3</sub> 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 entre le cortex cérébral d'une souris témoin et souris témoins traitées par le Curcumin à une dose de 45mg/kg. (Figure 45)

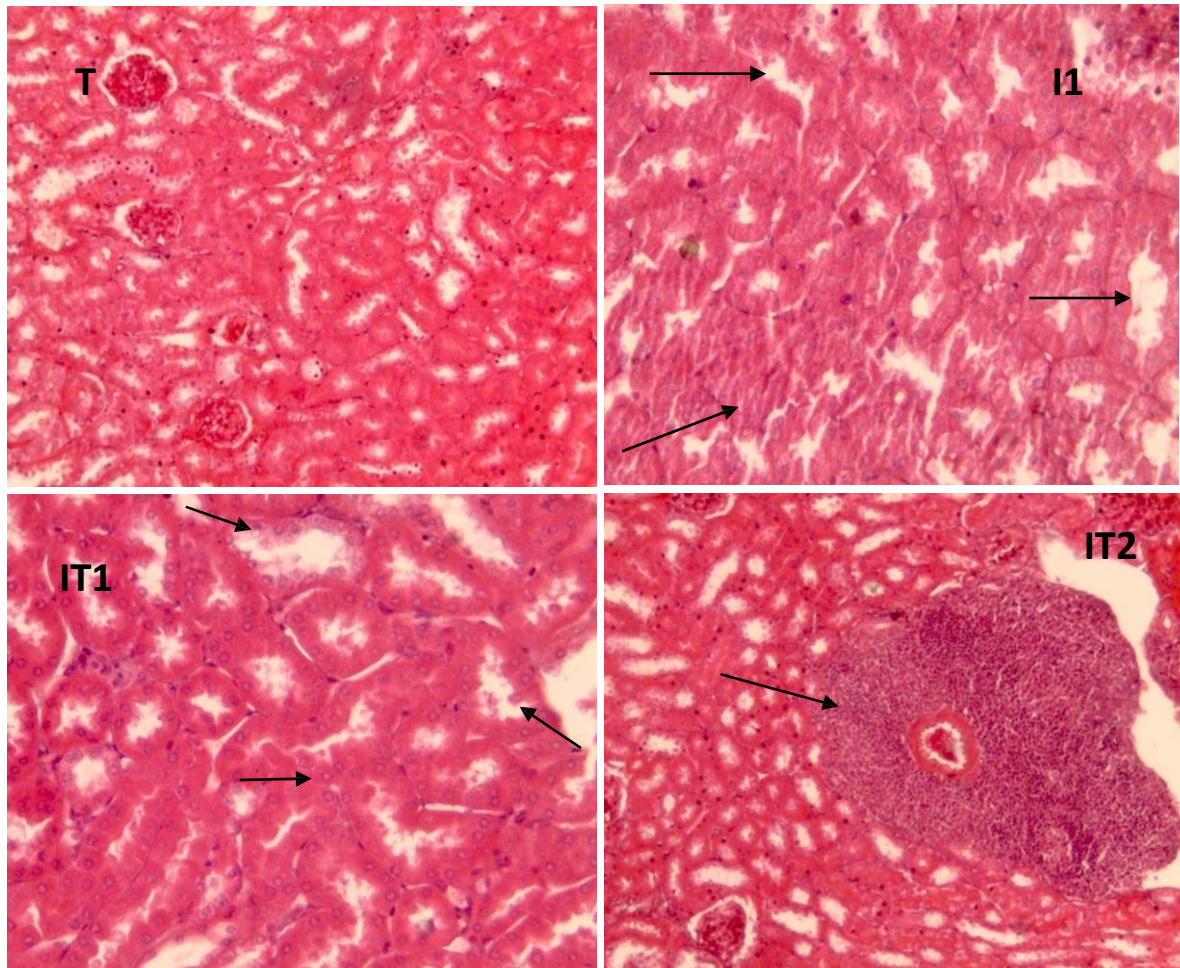


**Figure 49 : Etude microscopique d'un hippocampe effectuée par la coloration(H.E) chez une souris témoin et témoin traitée. (T) hippocampe d'une souris témoin (G×400) &(Tr1) hippocampe d'une souris témoin traitée à une dose de 45mg/kg (G×400).**

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

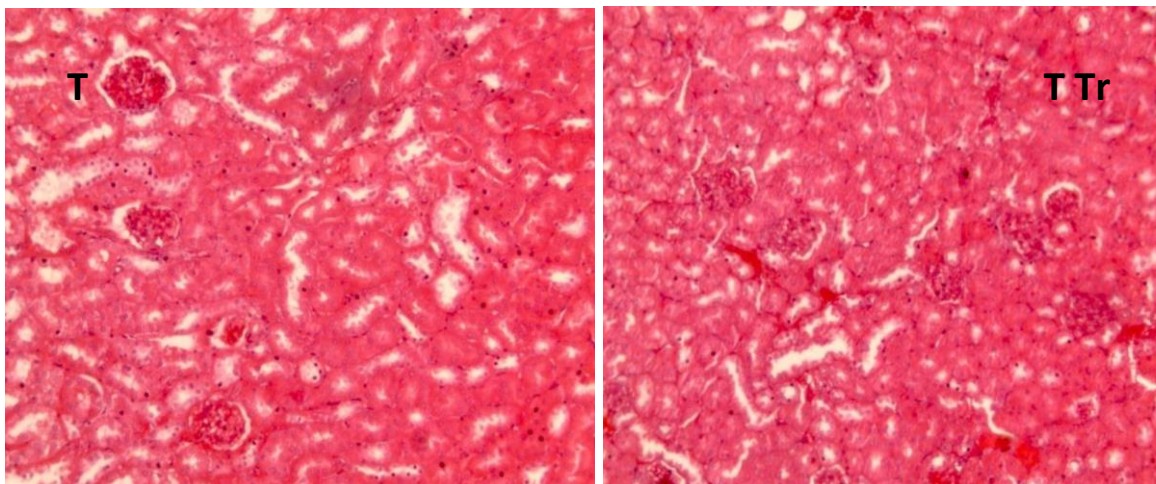
##### A)-au niveau des reins :

L'étude microscopique des coupes histologiques du tissu rénal (Figure 46)

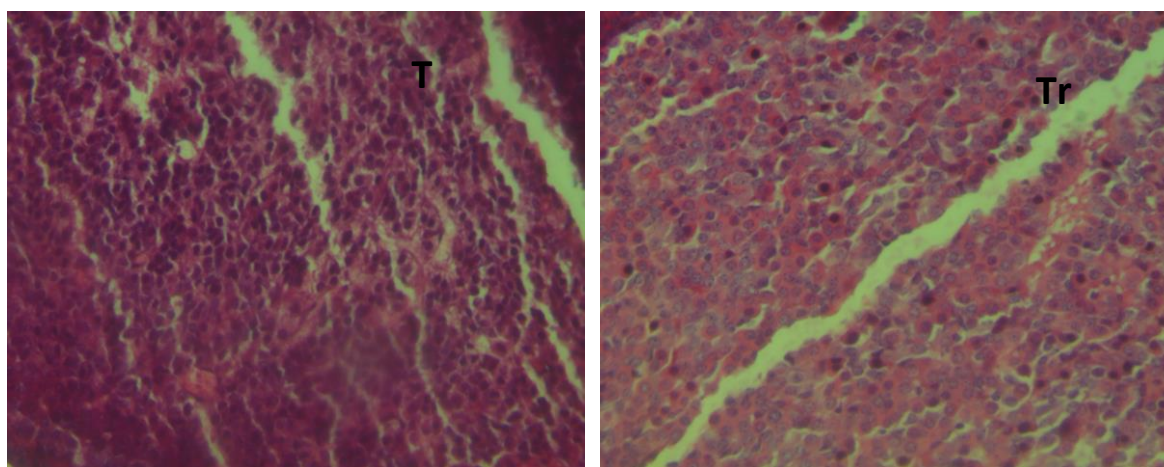


**Figure 50 :Etude microscopique des tissus rénaux effectuée par la coloration(H.E) chez des souris intoxiquées par l'AlCl<sub>3</sub> à une dose de 100mg/kg et des souris intoxiquées traitées par le curcumine durant 11 semaines avec les deux doses (45 et 60mg/kg) ; (T)tissu rénal d'une souris témoin (G×400).(I) dilatation des tubules rénaux, lyse cytoplasmique des cellules cuboïdales et réaction inflammatoire péri vasculaire (G×400), (IT1) le tissu présente une dilatation des tubules rénaux chez les intoxiquées traitées à une dose de 60mg/kg (G×400),(IT2)présente un infiltrat inflammatoire monocytaire intense,nodulaire péri vasculaire, tubules et glomérules réguliers chez les souris intoxiquées traitées à une dose de 45mg/kg (G×400).**

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



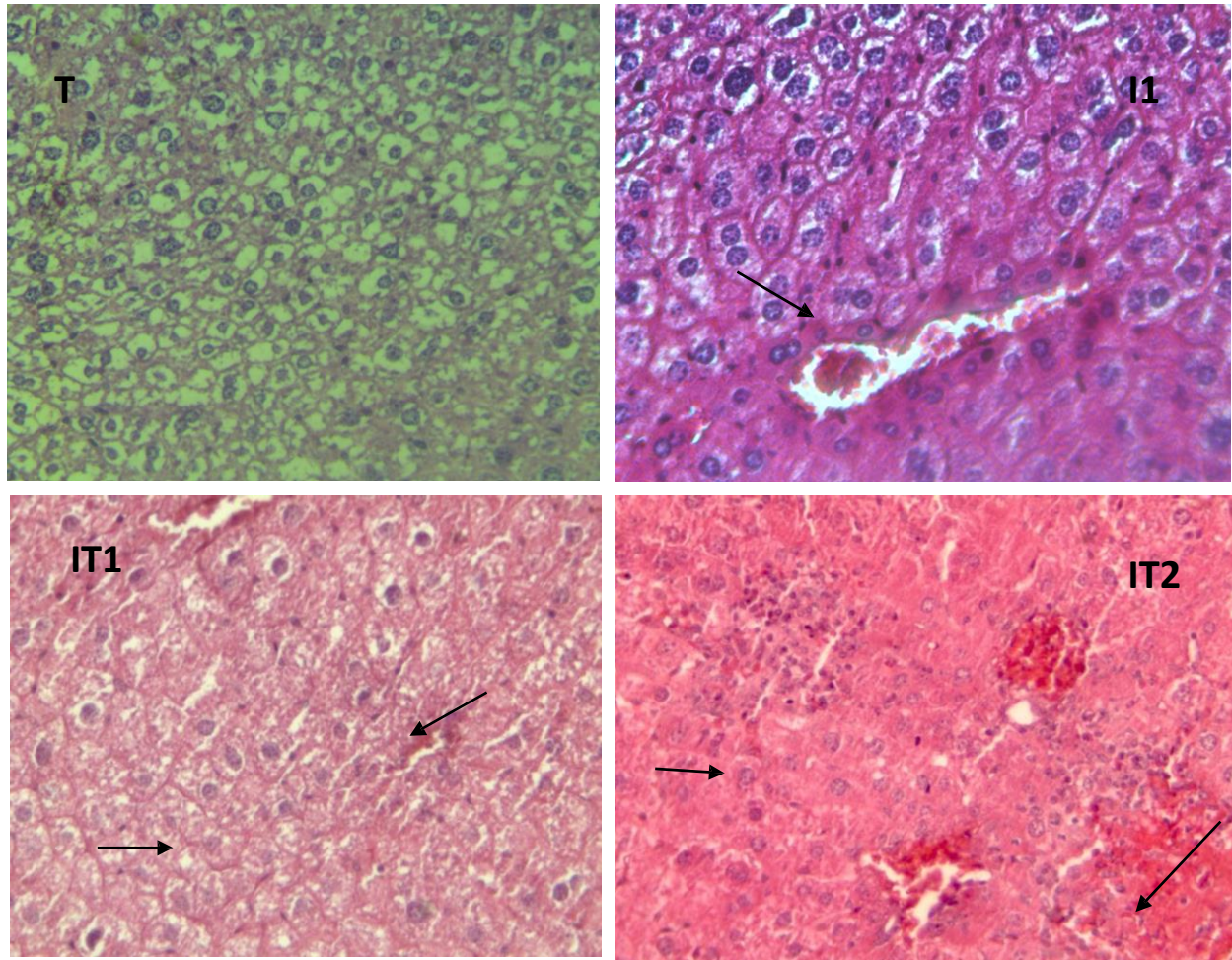
**Figure 51 : Etude microscopique des tissus rénaux effectuée par la coloration(H.E) chez des souris témoins comparées aux souris témoins traitées à une dose de 45mg/kg . (T)Tissu rénal chez une souris témoin (G×400), (Tr) tissu rénal chez une souris témoin traitée (G×400).**



**Figure 52 : Etude microscopique de la glande surrénale 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×200), (Tr) tissu rénale chez une souris témoin traitée (G×200).**

**B)-Des coupes réalisées au niveau du foie :**

L'étude microscopique des coupes histologiques du tissu hépatique. (Figure48)

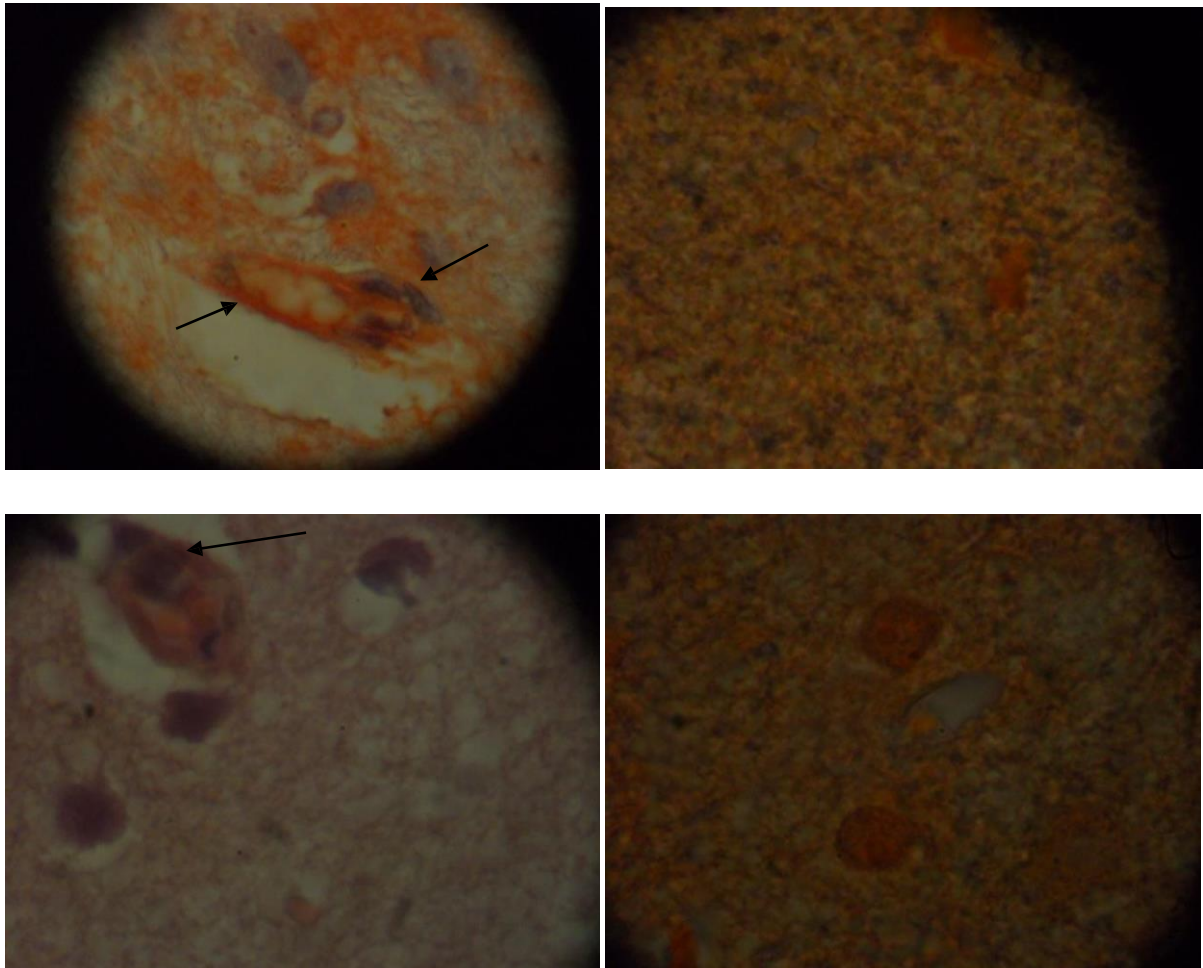


**Figure 53 :Etude microscopique des tissus hépatiques effectuée par la coloration(H.E) chez des souris intoxiquées par l'AlCl<sub>3</sub> à une dose de 100mg/kg et des souris intoxiquées traitées par le curcumin durant 11 semaines avec les deux doses (45 et 60mg/kg) ;(T) tissu rénal d'une souris témoins (G×400). (I) présence d'une nécrose cellulaire et ballonnisation des cellules et infiltrat inflammatoire monocytaire (G×400), (IT1) présence d' hépatocytes ballonnées sans nécrose ni infiltrat inflammatoire chez les intoxiquée traitées à une dose de 60mg/kg (G×400), (IT2) révèle une nécrose cellulaire et un infiltrat inflammatoire nodulaire monocytaire intense.**

## 4.2. Etude histologique de la neurotoxicité dans la maladie d'Alzheimer

### 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' $\text{AlCl}_3$  (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

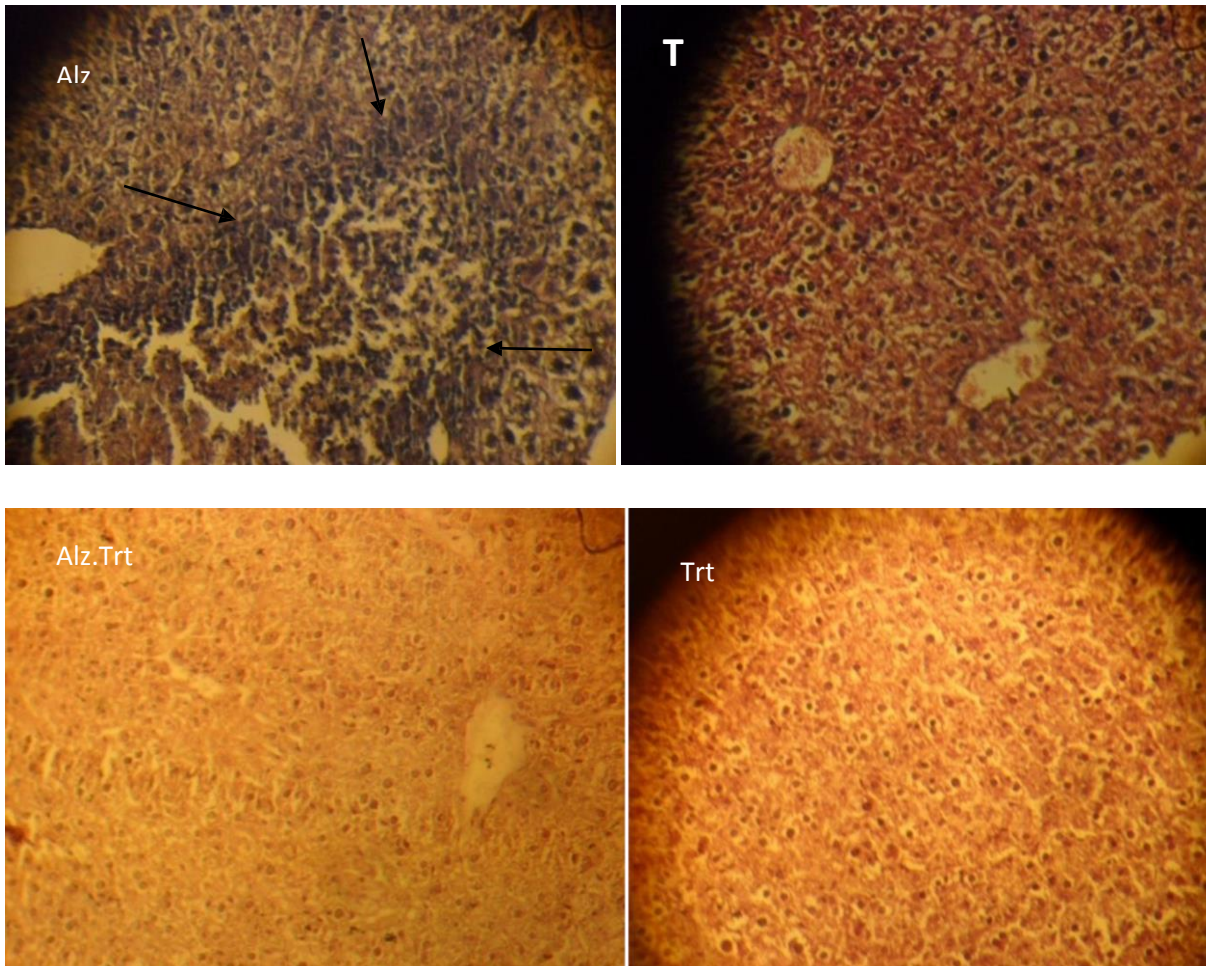


**Figure 54 : Etude microscopique des tissus nerveux effectuée par la coloration(R.C) à gauche (Gx400) et à droite (Gx1000) ; chez des souris Alzheimer (alz);des souris témoin (T), groupe Alzheimer traité (alz.trt) et le groupe traité : (alz) présente un rassemblement des noyaux résulte de la lyse cytoplasmique 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 tissu hépatique (Figure55)

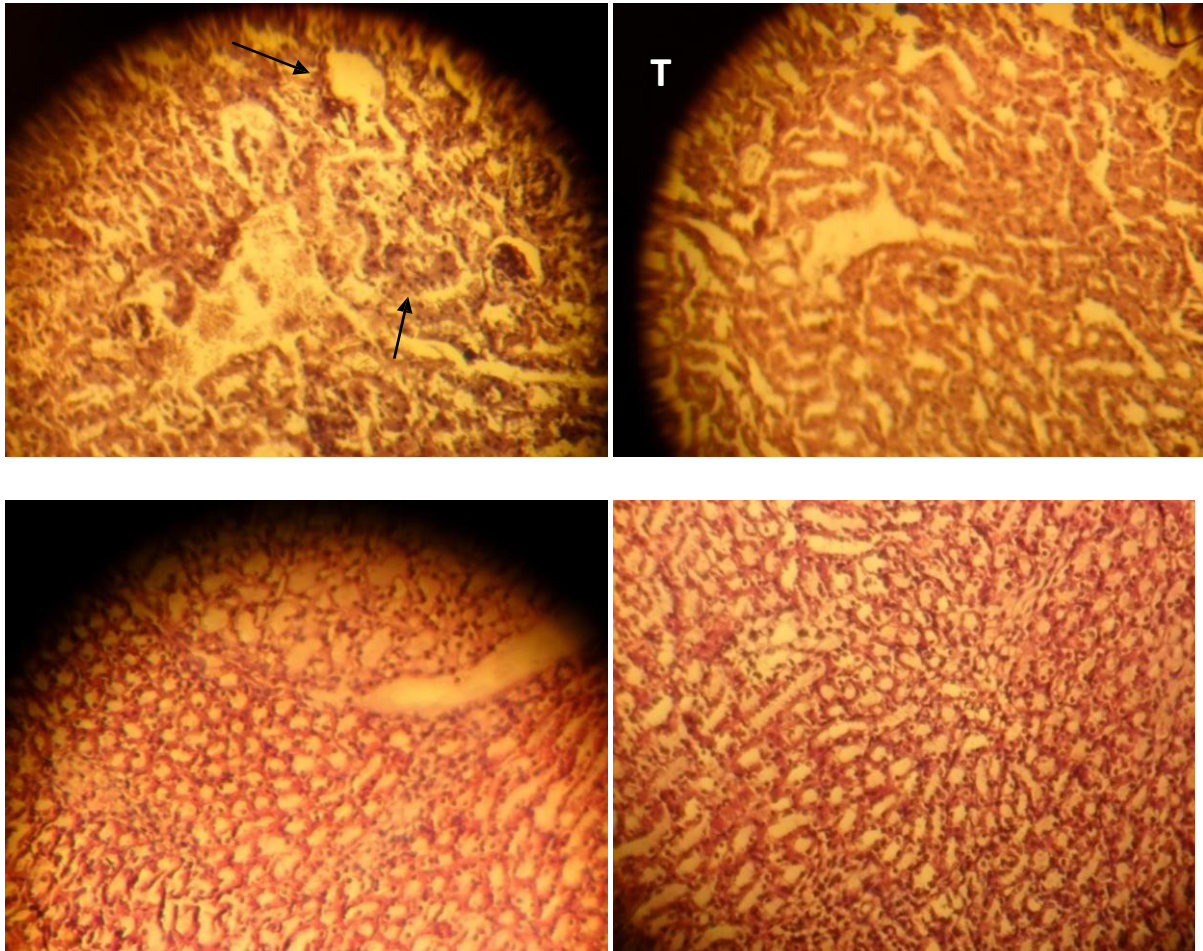


**Figure 55 : Etude microscopique des tissus hépatique effectuée par la coloration(H.E) chez des souris Alzheimer (alz) (provoqué par l'AlCl<sub>3</sub> 100mg/kg p.o + D-Gal 100mg/Kg I.P), des souris Alzheimer traitées par le curcumin (alz.trt), souris traité par le curcumin (trt) durant 1 mois et des 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) aspect normal des hépatocytes sans nécrose ni infiltrat inflammatoire ; (Trt) présente un tissus normal pas de lésions détectables.**

## B) Les reins:

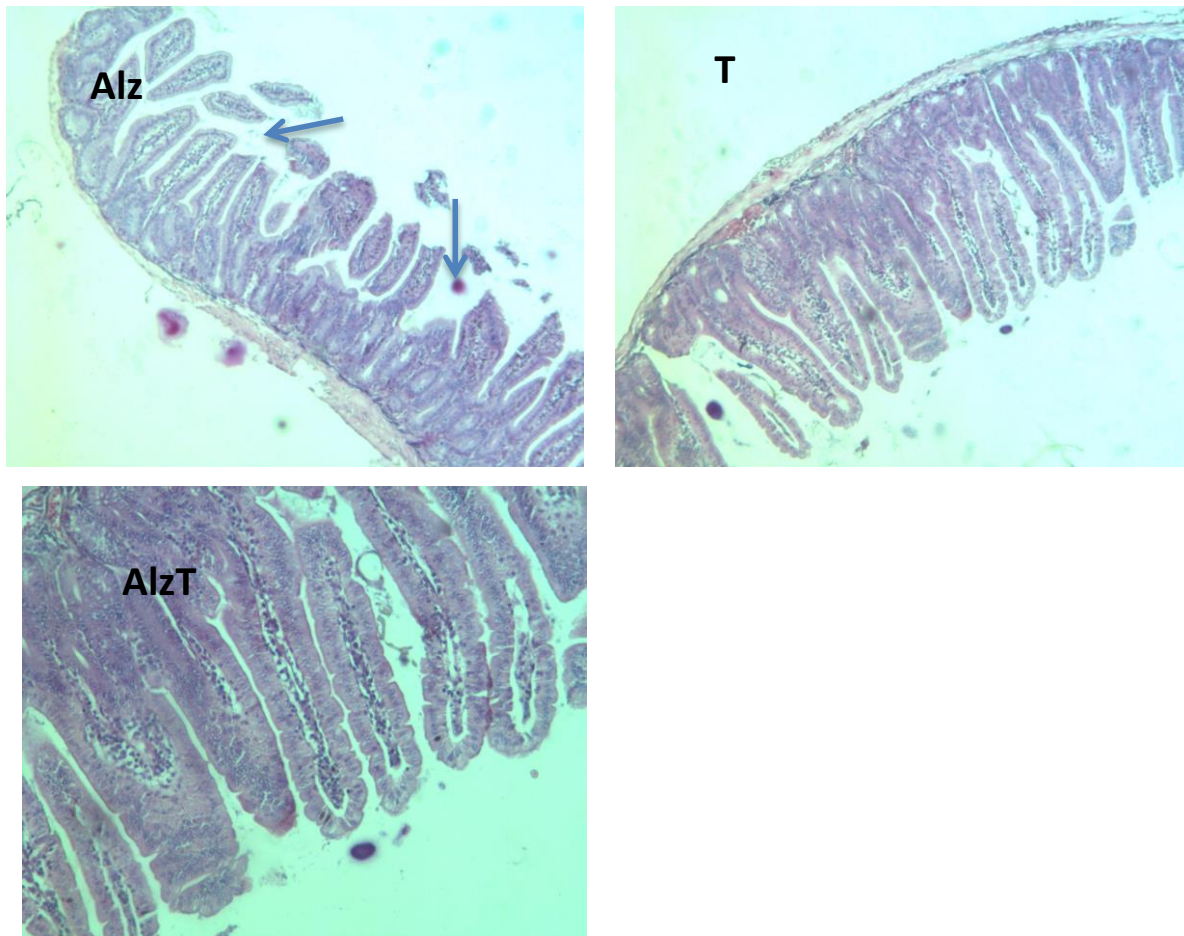
L'étude microscopique des coupes histologiques au niveau du rein (Figure 51)



**Figure 56 : Etude microscopique des tissus rénaux effectuée par la coloration(H.E) chez des souris modèle Alzheimer (provoqué par l' $\text{AlCl}_3$  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 rénal d'une souris témoin (G $\times$ 400),(Alz) dilatation des tubules rénaux, lyse cytoplasmique des cellules cuboïdales (G $\times$ 400), (Alz.trt) présente des tubules et glomérules réguliers comparés à ceux des témoins (T) et (Trt).**

### C) L'intestin :

L'étude microscopique des coupes histologique du tissu intestinal. (Figure57)



**Figure 57 : Etude microscopique du tissu intestinal effectuée par la coloration(H.E) chez des souris modèle Alzheimer Alz (provoqué par l'AlCl<sub>3</sub> 100mg/kg p.o + D-Gal 100 mg/kg I.P) et des souris Alzheimer traitées par le curcumin Alz T, durant 1mois et les témoins (T) ; (T) tissu intestinal d'une souris témoin (G×200). (Alz) infiltrat**

inflammatoire lympho- plasmocytaire, lyse cytoplasmique (G×50), aspect cellulaire régulier chez les souris (Alz. Trt) (Gx200) pareil à celui des souris (T) (Gx50).

#### D) La Thyroïde :

L'étude microscopique des coupes histologiques de la glande thyroïdale. (Figure58)

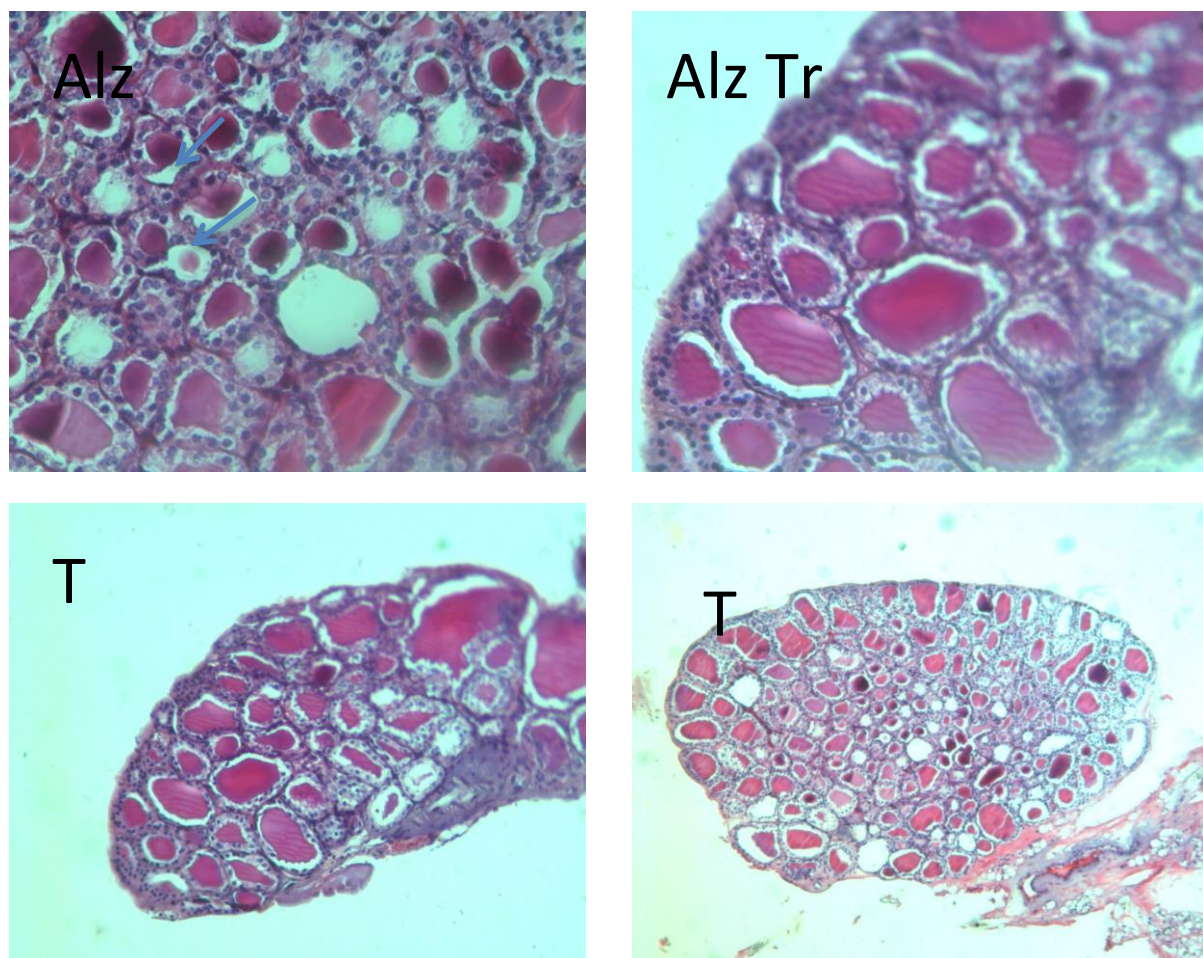


Figure 58 : Etude microscopique des tissus de la glande thyroïdale effectuée par la coloration(H.E) chez des souris modèle Alzheimer (Alz) (provoqué par l'AlCl<sub>3</sub> 100mg/kg

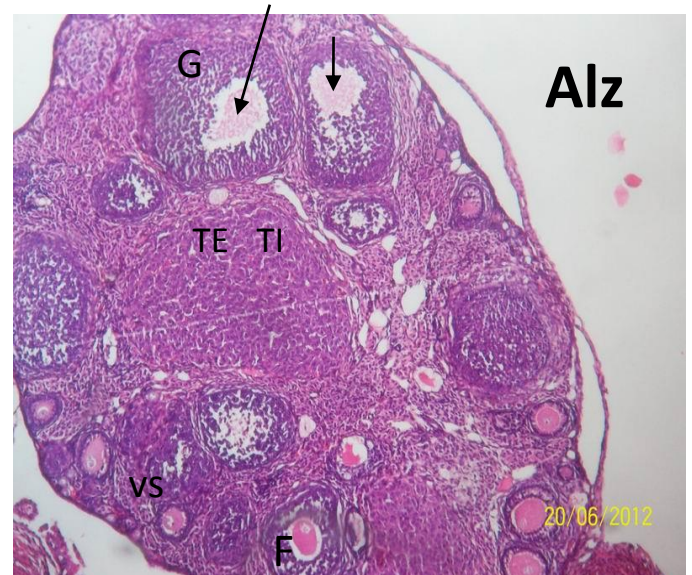
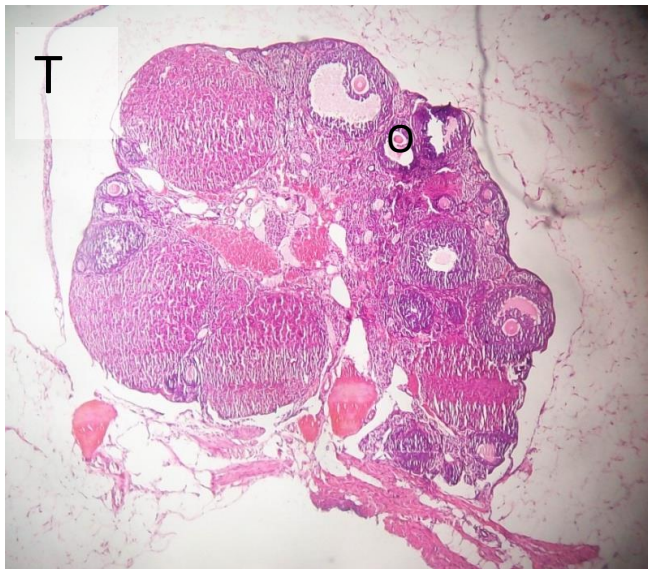
p.o + D-Gal 100 mg/kg I.P) et des souris Alzheimer traitées par le curcumin (Alz tr), durant 1mois et les témoins (T), (Gx100 et Gx200)

(T) : tissu d'une souris témoin

(Alz) : tissu d'une souris modèle Alzheimer : diminution de la taille des thyrocytes, d'origine dystrophique et nécrose cellulaire.

### E) Les ovaires :

L'étude microscopique des coupes histologiques des tissus ovariens (Figure59)



TE : cellule de la thèque externe,  
TI : cellule de la thèque interne,  
G: cellule de Granulosa,  
C: cavité antrale ou antrum,  
F: follicules,  
O: ovocyte ,  
vs : vaisseaux sanguins.

**Figure 59 : Etude microscopique des tissus ovariens effectuée par la coloration(H.E) chez des souris modèle Alzheimer (provoqué par l'AlCl<sub>3</sub> 100mg/kg p.o + D-Gal 100 mg/kg I.P) et des souris Alzheimer traitées par le curcumin (Alz tr) durant 1mois et les témoins (T)**

**(T) tissu d'un ovaire d'une souris témoin (G×400).**

**(Alz) atrophie ovarienne avec augmentation du volume folliculaire (syndrome poly kystique) (G×400), (Alz.trt) ovaire et follicule de tailles normales.**

## II.2. Discussion

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. L'aluminium gagne un accès facile au système nerveux central dans des conditions physiologiques normales et s'accumule dans les différentes régions du cerveau spécialement l'hippocampe.

Les métaux lourds sont connus pour agir sur le poids corporel des animaux, même lorsque les niveaux d'intoxication restent faibles.

Le suivi du poids corporel des souris indique d'une manière générale une prise de poids importante chez les souris intoxiquées en comparaison avec les souris témoins, témoins traitées et les souris intoxiquées traitées avec les deux doses (45 et 60mg/kg). Ces résultats qui restent non significatifs et ne concordent pas avec les travaux de [Pettersen et al, 1990] qui ont observé une perte de poids statistiquement non significative chez des sujets ayant reçu de l'aluminium qui serait due à une moindre consommation d'aliments. Des études menées chez les souris ont montrés 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 »]

Par contre, dans la deuxième partie nos résultats montrent une baisse de poids chez les souris modèle Alzheimer en dépit de la courte durée d'expérimentation (1 mois) et concordent avec d'autres travaux.

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.

Les résultats de la consommation d'eau montrent une augmentation chez tous les groupes durant toute la période d'expérimentation mais ces résultats restent non significatifs et ne concordent pas avec les travaux de [Domingo et al, 1987 ; Djebli et al, 2008] qui ont constatés dans leur étude que les souris intoxiquées buvaient moins d'eau que les témoins.

En revanche dans la deuxième expérience, on a remarqué que ce volume d'eau bue a diminué chez le groupe modèle Alzheimer surtout pendant la dernière période d'expérimentation.

Enfin, on peut dire que 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**]

L'objectif de notre étude est de démontrer l'effet neuroprotectif de curcumin contre les deux types de toxicité par l'aluminium. [**A.Kumar, 2009**] ainsi que pour protéger contre le développement de maladies neuro dégénératives (maladie d'Alzheimer) [**John M. Ringman et al, 2005**].

La curcumine est un principe actif extrait à partir du rhizome de curcuma longa et bien connu comme une drogue multifonctionnelle. Le Curcuma longa compte environ une douzaine de composés polyphénoliques (curcuminoïdes) qui fonctionnent comme de puissants antioxydants, une propriété significative à la lumière des nouvelles recherches suggérant que l'un d'entre eux, est bénéfique pour la santé appelée la curcumine, a d'importantes propriétés antioxydantes, anticancéreuses et anti-inflammatoires. [**Shirkant Mishra et Kalpana Palanivelu, 2008**]

Une étude in vivo a élucidé que l'administration de curcumin par voie orale protégerait les cellules cérébrales en augmentant la capacité des macrophages à éliminer la bêta amyloïde par inhibition des dépôts de  $\beta$  amyloïde, oligomérisation et phosphorylation de protéine tau dans le cerveau des modèles animaux atteints par la maladie d'Alzheimer [**Hamaguchi, 2010**].

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

Le test de l'activité locomotrice, reflètent l'anxiété des souris face à un environnement inconnu. Les résultats obtenus montrent que les souris intoxiquées sont hypoactives comparées aux souris témoins, témoins traitées et intoxiqués traitées avec les deux doses, ce résultat concorde avec les travaux de [**Golub et al, 1990 ; A.kumar, 2009**]

Cette hypoactivité se traduit par la baisse de l'activité de l'acétyl choline estérase [**A.Kumar, 2009**] et une désorganisation des neurones de l'hippocampe chez les intoxiquées

Par contre, l'hyperactivité des témoins traitées et les intoxiquées traitées se traduit par l'effet antioxydant de la curcumine qui permet de protéger les cellules cérébrales et apporte une protection efficace contre les lésions occasionées par les radicaux libres.

En 1995, des travaux scientifiques ont montré qu'une alimentation contenant de la curcumine diminuait le stress oxydatif en inhibant la peroxydation lipidique et neutralisant les radicaux superoxydes et hydroxyle [**Selvam et al, 2005**]

Le test de trous qui mesure le comportement d'exploration manifesté par les souris, à cet effet

on a remarqué durant ce test que les souris intoxiquées sont plus exploratrices (curieuses et dynamiques) que les souris témoins, témoins traitées et intoxiqués traitées avec les deux doses, ce résultat concorde avec les travaux de **[Djebli et al, 2008]**

Les résultats de l'épreuve d'anxiété dans les deux expériences indiquent que les souris intoxiquées passent plus de temps dans le compartiment éclairé (lumineux) signe de l'anxiété de l'animal intoxiqué contrairement aux souris témoins, témoins traitées et intoxiquées traitées qui préfèrent le compartiment obscur ce qui coïncide avec les travaux de **[Djebli et al.,2008 ; Rebai et al, 2008 ; Costall et al. ,1989]**

La peur des intoxiquées et leurs séjours dans la chambre blanche serait due au stress oxydatif dans les deux régions du cortex cérébral.

Le traitement entraîne une action antioxydante, ce qui rend les souris traitées calmes et préfèrent le compartiment obscur.

Durant le test de labyrinthe à 2 bras surélevés ; les résultats obtenus présentent une différence significative entre les souris intoxiquées et souris intoxiquées traitées avec les deux doses différentes de curcumine (45 et 60mg/kg), on note une amélioration de la mémoire remarquable chez le groupe des souris intoxiquées traitées ce qui concorde avec les travaux de **[Djebli et rebai, 2008]**. Cette différence n'est pas significative pour le résultat de test de labyrinthe à 2 bras de la deuxième expérience.

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 modèle Alzheimer sont les moins patients à résister dans l'eau, ce qui concorde avec les travaux de **[Sahin et al, 1995 ; Gardier et**

**Bourin, 2001]** qui ont montrés dans leur étude que les souris intoxiquées présentent une dépression due à la perte de l'espoir de s'échapper et donc s'immobilisent par désespoir **[David et al, 2006]**.

Ainsi ces résultats ont été importants pour l'évaluation du stress cognitif engendré par la prise d'aluminium et le traitement par la curcumine. Les troubles de comportement étant probablement liés avec l'apprentissage et la mémorisation des souris. Dans ce contexte, deux tests ont été retenus : labyrinthe radiaire et la piscine de Morris.

Dans le labyrinthe radiaire à 8 bras, l'évaluation de la mémoire spatiale de travail a montré que le nombre de couloirs répétés 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 enregistrés un temps

long pour arriver à l'aliment comparées aux souris témoins, témoins traitées et intoxiquées traitées.

Dans la deuxième expérience, le nombre de couloirs répétés est élevé chez le groupe de souris modèle Alzheimer comparé aux autres groupes de souris.

Concernant le test de distinction de positions, on a remarqué que les souris intoxiquées et les souris modèle Alzheimer passent moins de temps dans les bras appâtés contrairement aux souris témoins, témoins traitées et intoxiquées traitées.

Dans ce test, les souris intoxiquées montrent toujours une indécision avec un mauvais choix.

Par contre, une amélioration a été notée chez les souris modèle Alzheimer traitées, ces dernières ont tendance à visiter beaucoup plus les bras appâtés.

Nos résultats ont montré significatifs que les souris intoxiquées/modèle Alzheimer qui 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].**

Dans les deux versions du test de la piscine de Morris, la mémoire spatiale de travail (MST), et de référence (MSR), on a remarqué que les intoxiquées mettent beaucoup plus de temps pour trouver la plate-forme comparées aux témoins surtout les deux derniers jours d'essai. Les résultats obtenus révèlent un déficit d'apprentissage spatial et la capacité à mémoriser, résultat qui concorde avec les travaux de **[Luo et al, 2007]**

En revanche, le temps de latence semble être réduit au fur et à mesure des essais concernant les sujets traités par les deux doses différentes, donc les animaux sont parvenus à mémoriser l'emplacement de la plate-forme avec les essais répétés ce qui suggère l'effet stimulant du curcuma contre la toxicité par l'aluminium.

Une fois absorbé par l'intestin, l'aluminium gagne rapidement la circulation sanguine, on parle alors d'aluminium plasmatique, ou d'aluminium sérique ; une fraction de cet aluminium sera éliminée alors que la partie importante s'accumule dans les différents tissus en causant des lésions irréversibles.

Les résultats obtenus lors de l'étude hématologique indique que le taux des hématies et d'hémoglobine est faible chez les souris intoxiquées comparé aux souris témoins, témoins traitées et intoxiquées traitées, la diminution du taux d'hémoglobine se traduit par l'apparition d'une anémie hypochrome ferriprive et microcytaire .**[Gourier-Fréry et al, 2004]**

suite à l'ingérence de l'aluminium dans le métabolisme du fer et par l'action toxique de ce métal sur la lignée érythroblaste, cellules précurseurs des globules rouges, ce résultat concorde avec les travaux de **[Short, 1980].**

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, résultat qui coïncide avec les travaux de **[Shirkant Mishra et Kalpana Palanevelu, 2008]** qui ont constaté que la curcumine montre une amélioration dans l'absorption et l'ingestion des plaques amyloïdes.

L'Al par son action sur les mécanismes de défense liés aux GB et macrophages (catégorie de GB qui ont une fonction de phagocytose : capture et ingestion de particules étrangères à l'organisme). Ainsi ces macrophages, qui éliminent généralement les plaques amyloïdes chez les personnes en santé, échoue à le faire chez les personnes atteintes de la MA.

Concernant le dosage des paramètres biochimiques on a pu observé que le taux de calcémie est inférieur à celui des souris témoins, témoins traités et intoxiquées traités par les deux doses, ce résultat coïncide avec les travaux de **[Xuan Li et al, 2011]** qui suggère que parmi les effets neurotoxique de l'aluminium est qu'il peut arrêter les capacités du corps à assimiler et à faire usage du calcium, du phosphore et du fluor.

Cela empêche la croissance des os et réduit la densité osseuse. L'aluminium peut aussi causer des conditions qui retirent le calcium des os. L'une ou l'autre de ces situations peut amener à une faiblesse et la déformation de la structure osseuse avec des effets paralysants. La perturbation de l'homéostasie calcique intracellulaire suite à l'interférence au niveau de la captation du  $Ca^{++}$  par les canaux voltage dépendant et au niveau de la  $Ca^{++}$  ATPase, enzyme majeure dans l'extrusion du calcium.

La perturbation des systèmes de régulation du Ca intracellulaire peut causer des lésions neuronales irréversibles **[Lauwerys et al, 2001]**

Les résultats obtenus lors du dosage de protéines totales montrent que leur taux est beaucoup plus important chez les souris témoins, témoins traités et intoxiquées traités comparées aux intoxiquées qui ont enregistré un taux faible, ce résultat confirme les travaux de **[Gilbert et al, 1998]** qui ont montré que l'intoxication par le chlorure d'aluminium entraîne une accumulation au niveau hépatique et au niveau cérébral et une chute de taux de protéines plasmatiques totales, une réduction de croissance et une diminution de l'activité de la choline acétyltransférase. Les souris intoxiquées traités avec une dose de 45mg/kg ont présenté un taux de protéines qui s'approchait à celui des témoins, donc le curcuma serait responsable de l'augmentation du taux des protéines(activation enzymatique) par son action sur la peroxydation lipidique (oxydation des graisses), en maintenant un taux élevé d'enzymes anti-oxydantes et en réduisant la production de certains radicaux libres.

Le cholestérol joue un rôle important en dégénérescence neurofibrillaire résultant de la

neurotoxicité de l'aluminium, les résultats obtenus lors du dosage de la cholestérolémie chez le groupe modèle Alzheimer montrent un taux plus élevé comparés aux autres groupes, ces résultats concordent pas avec les travaux de **[Luigi Puglielli, 2003]**

Ceci peut être lié au type d'exposition à l'aluminium (toxicité aigue) et la dose administrée.

Les données bibliographiques indiquent que ce taux est augmenté suite à une intoxication aluminique qui induit des modifications dans le métabolisme, l'aluminium interfère avec le métabolisme de certains acides aminés présents dans le sang et provoque des changements de structure dans les lipoprotéines du cholestérol **[Fatemi et al, 1991]**.

Nos résultats indiquent que la curcumine a baissé les niveaux de cholestérol chez les groupes de souris intoxiquées traitées et traitées (leurs taux s'approchaient du taux du groupe témoin) comparés aux intoxiquées.

L'oxydation des LDL (mauvais cholestérol) joue un rôle important dans le développement de l'athérosclérose. Depuis quelques années, les capacités de la curcumine à diminuer les niveaux de cholestérol sont largement étudiés. Ainsi, les taux de cholestérols d'animaux nourris avec de petites doses de curcumine ont chuté de 50% par rapport à ceux d'animaux n'ayant pas reçu de curcumine. Le nutriment réduit les niveaux de cholestérol en interférant sur son absorption intestinale en augmentant l'excrétion des acides biliaires **[Mottlerlini .R et al, 2000]**.

Des substances chimiques (y compris l'aluminium) présentes dans l'environnement sont susceptibles d'altérer les différentes fonctions de l'organisme en agissant au niveau des récepteurs hormonaux des cellules, il y'a alors une perte de régulation du taux d'hormones, ceci est valable chez les animaux et chez l'homme, où cela se traduit le plus souvent par une perte de fertilité (baisse de 40% du nombre de spermatozoïdes dans certains pays) et une altération de la maturation sexuelle ou de la fonction thyroïdienne qui peut être cause de stérilité féminine

Les résultats du dosage hormonal des deux gonadotrophines (hormone de production) montrent un déficit important en taux de FSH et LH chez le groupe modèle « Alz » comparé aux groupes témoins et « Alz Tr » qui s'approchaient dans leurs taux sériques ce qui explique que l'aluminium peut être une cause de ces perturbations en agissant sur la régulation de leurs taux au niveau de l'axe hypothalamo- hypophysaire gonadotrope, ces résultats confirment les lésions importantes occasionnées par les radicaux libres au niveau du cerveau et les deux ovaires.

Le taux sérique de l'oestradiol II est élevé chez le groupe modèle « Alz » comparé aux groupes des souris témoins et « ALZ Tr » traitées, ce qui confirme cette hypothèse de désordre de la régulation hormonale au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire gonadotrope induite par des lésions neurodégénératives causées par l'AlCl<sub>3</sub>.

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.

Après ingestion chronique de chlorure d'aluminium, les souris testées neurologiquement ont présenté un déficit cognitif touchant principalement leur capacité d'apprentissage et de mémorisation. L'hippocampe et le cortex cérébral sont les structures clés de la mémoire. L'hippocampe étant indispensable à l'intégration de l'information spatiale, un déclin dans la capacité d'apprentissage ou de mémorisation serait probablement le résultat d'une détérioration de sa structure fonctionnelle.

Les observations microscopiques lors de notre étude présentent une différence significative entre souris intoxiquée traitée par les deux doses différentes et souris intoxiquée/ modèle Alzheimer surtout au niveau du cerveau et diverses lésions ont été révélées surtout au niveau de l'hippocampe, cela concorde avec les travaux de **[Giselle P et Lim et al, 2001]** qui ont signalé que l'aluminium provoque chez les souris intoxiquées des lésions caractérisées par une dégénérescence neuronale avec diminution de la densité cellulaire ainsi qu'une vacuolisation cytoplasmique sévère au niveau de l'hippocampe et dans le cortex cérébral **[Djebli et al, 2008]** et une dégénérescence neurofibrillaire en plus de la déposition amyloïde observée avec le rouge Congo chez les souris modèle Alzheimer, n'empêche qu'il existe des lésions persistantes modérées au niveau des cerveaux des souris intoxiquées traitées comparativement à ceux des témoins et témoins traitées, et un début de lésions chez les souris modèle Alzheimer traitées (intoxication subaigue).

Le foie joue un rôle clé dans le processus de détoxification de l'organisme. Il élimine du sang les substances néfastes, comme les toxines, puis les dégrade ou les transforme en des composés moins dangereux. Le glutathion est l'antioxydant indispensable au bon déroulement des phases I et II de la détoxification.

Lorsque les toxines arrivent en quantité trop élevée dans le foie, la production des radicaux libres est tellement importante que la totalité du glutathion disponible est consommée au cours de la phase I pour les neutraliser. Si ces niveaux ne sont pas rapidement reconstitués, les

processus de détoxification de la phase II vont s'arrêter avec pour conséquences de graves réactions toxiques provoquées par les substances intermédiaires issues de la phase I. il est donc important d'apporter des nutriments antioxydants comme la curcumine, qui protège le foie et stimule la synthèse de glutathion et induit la synthèse des enzymes protéiques au niveau des hépatocytes.

L'aluminium est véhiculé jusqu'au foie par la veine porte et cause des granulomes et des congestions sinusoidales et ballonnisation des cellules.

L'examen microscopique des coupes au niveau du foie des souris intoxiquées a nettement montré des anomalies caractéristiques dont principalement une congestion hépatique, des hémorragies localisées, des nécroses cellulaires et un infiltrat inflammatoire monocytaire

Ces lésions sont le résultat d'un stress oxydatif causé par l'aluminium, et qui favorise la formation de composés chimiques très réactifs appelés « radicaux libres » qui ont tendance à léser toute les membranes cellulaires 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 hémorragie et ballonnisation des cellules chez les souris traitées avec une dose de 45mg /kg, ce résultat coincide avec ceux de [Saleki, 2007], mais chez les souris modèle Alzheimer traitées, on a observé un aspect hémorragique au niveau de la veine porte conduisant à la formation d'un infiltrat inflammatoire.

On peut conclure que, le traitement par les deux doses de curcuma a révélé des hémorragies qui pourraient êtres expliquées par son action anticoagulante quand il est utilisé à forte dose.

Par ailleurs le curcuma a causé des accumulations périvasculaires hépatiques, qui seraient due à l'attraction des cellules inflammatoires par les polysaccharides qui sont parmi les compses essentiels du curcuma.

Néanmoins, les deux doses de curcumine utilisées ont réussis à régénérer le tissu hépatique par la présence des hépatocytes en multiplication (en mitose), et celles-ci semblent plus développées dans les tissus traités par la dose de 60mg/kg.

L'examen microscopique d'une coupe réalisée au niveau de la glande d'une souris intoxiquée montre une anomalie de la zone fasciculaire du cortex et la zone réticulaire de lacorticosurrénale. Ces lésions sont absentes dans les tissus hépatiques des souris témoins et traitées avec les deux doses.

Les coupes histologiques réalisées au niveau des tissus rénaux montrent à leur tour chez le sujet intoxiqué une hémorragie, une dilatation des tubules rénaux, lyse cytoplasmique des

cellules cuboïdales et disparition de la chambre glomérulaire.

Nos résultats concordent avec les travaux de [Sinha et al, 2005]

Il a été suggéré que l'aluminium en s'accumulant dans les reins est capable de générer des espèces réactives de l'oxygène à l'origine de la dégradation oxydative des lipides cellulaires, des protéines, et de l'ADN

Par contre chez les souris de la deuxième expérience, aucune lésion n'a été observée sauf une dilatation modérée chez le groupe modèle Alzheimer, ceci est du peut être à la durée d'intoxication qui était courte (1 mois).

Suite à son ingestion, l'aluminium gagne la circulation sanguine et sera acheminé vers l'intestin où il sera absorbé, ce dernier semble être touché suite à une ingestion de forte dose

Au niveau intestinal, l'examen microscopique révèle un infiltrat inflammatoire lympho plasmocytaire et une lyse cytoplasmique chez le groupe modèle Alzheimer par contre un aspect cellulaire régulier chez les souris modèle Alzheimer traité.

L'aluminium attaque aussi les glandes, l'examen de la thyroïde révèle une nécrose cellulaire avec diminution de la taille des thyrocytes suite à une dystrophie colloïdale chez le groupe modèle Alzheimer comparé aux autres groupes.

L'examen microscopique des ovaires chez le groupe modèle Alzheimer a révélé une atrophie ovarienne avec augmentation de la taille des folécules ovariens qui serait sans doute la conséquence d'un syndrome polykystique due à l'intoxication aluminique comparé aux souris témoins et traités

## Conclusion

L'objectif de la présente recherche était d'évaluer l'effet antioxydant et préventif de curcumin sur la neurotoxicité chronique de l'aluminium, ainsi que sur la neurodégénérescence (maladie d'Alzheimer) provoquée (subaigue/sub chronique).

L'effet neurotoxique de l'aluminium a été étudié à travers l'utilisation de modèles biologiques et cet effet a été prouvé par l'étude de l'aspect comportemental et de la mémoire

Toutefois, à ce jour, l'évaluation des risques sanitaires liés à l'exposition à l'aluminium se heurte à un certain nombre des difficultés, liées à la fois à la mesure de l'exposition à l'aluminium et à la mauvaise connaissance de la cinétique.

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.

La voie et la durée de l'administration, ainsi que les autres interactions peuvent 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 des lésions évidentes au niveau de tissus mous : le cerveau, le foie et les reins.

D'autres organes semblent être touchés par ces lésions comme l'intestin (comme étant un tissu responsable de l'absorption des toxiques) et les glandes (thyroïde et ovaires).

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

Le traitement par curcuma présente un grand bénéfice, car cette plante contient des principes actifs qui peuvent être extrêmement puissants.

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.

On a observé dans la première partie de l'étude, un ensemble de troubles neurologiques qui se traduit par une perturbation du comportement et un déficit de mémoire et d'apprentissage.

Perturbation dans les taux de paramètres biochimiques et un désordre hormonal.

Ces perturbations sont confirmées par une étude histologique qui a révélé microscopiquement Des lésions provoquées dans différents organes cibles.

Pour les souris 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 cette anomalie qui était élucidé en comparant les deux groupes modèle Alzheimer et Alzheimer traité, les tests neurologiques sont indispensables aussi pour décrire le comportement et la mémoire de l'animal qui étaient largement différents.

Les résultats obtenus lors des dosages biochimiques et hormonaux semblent indiquer que le curcuma serait responsable de l'augmentation du taux des protéines par son action sur la peroxydation lipidique, en maintenant un taux élevés d'enzymes antioxydantes et en réduisant la production de certains radicaux libres.

Au niveau hormonal, il a maintenu un taux dans les normes des hormones de production chez le groupe des femelles modèle Alzheimer traité comparé au groupe modèle Alzheimer, où on a noté un déficit important.

Enfin, le curcuma semble exercer un effet antioxydant puissant et dans l'état des connaissances actuelles, il est illusoire de recommander une augmentation des niveaux d'apports en polyphénols, un apport excessif en polyphénols à travers notamment la consommation de suppléments nutritionnels.

Seules les recherches à venir permettront de mieux préciser les niveaux d'apport les plus favorables au maintien de la santé.

# *Références bibliographiques*

## **Références bibliographiques:**

### **A**

**ABAL** Associação Brasileira do Alumínio. Alumínio e saúde. 2ª ed. São Paulo (SP).. 2000.

**Abd-Elghaffar S.K**, 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.

**Abu bakar M.G.**, TAYLOR A., FERNES 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

**Aggarwal, B.B.**, Kumar, A., and Bharti, A.C. Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res* 23(1A), 363–398, 2003.

**Alfrey AC.** Aluminium and renal disease. In: Bourke E, Mallick NP, Pollak VE. *Moving points in nephrology. Contrib Nephrol* 1993; 102:110-24.

**Anane R**, Bonini M, Grafeille J.M, Creppy E.E « Bioaccumulation of water soluble aluminium chloride in the hippocampus after transdermal uptake in mice" *Arch Toxicol*; 69, 8,568-571 (1995).

**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.

**ATSDR.** Toxicological Profile for Aluminum. July 1999.

**Atwood,D.A.** & Yearwood, B.C. (2000) the future of aluminium chemistry. *Journal of Organometallic chemistry* 600, 186-197

**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.

## B

**Barbaud A**, Schmutz JL, Mougeolle JM. Cutaneous immunoallergic reactions caused by vaccines. (Review) (120refs) (French). *Annals de dermatologie et de venerologie* 1995; 122(3):129-38

**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.

**Baum JL** 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).

**Behl C**, 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).

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

**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

**Bertram Lars1,\*** Christina M. Lill, 1, 2 and Rudolph E. Tanzi<sup>3</sup>; *The Genetics of Alzheimer Disease: Back to the Future* 2006; DOI 10.1016/j.neuron.2010.10.01

**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

**Bharat B.** Aggarwal Young-Joon Surh., Shishir Shishodia; 2007 Springer Science + Business Media, LLC. Library of Congress Control Number: 2006938892

**Bharat B.** Aggarwal, Chitra Sundaram, Nikita Malani, and Haruyo Ichikawa, 2006; *CURCUMIN: THE INDIAN SOLID GOLD*;

**Biery J.G.**, EVART R.P., GART J.J., “Relative activity of alpha tocopherol and gamma tocopherol in prevention oxidative red cell hemolysis.” *J.Nutr.* 1976 Jan; 106 (1):124-127

**Bohrer Denise**, Denise C. Bertagnolli, Sandra M. R. de Oliveira<sup>1</sup>, 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

**Bohrer<sup>1</sup>** Denise, Denise C. Bertagnolli<sup>1</sup>, Sandra M. R. de Oliveira<sup>1</sup>, Paulo C. do Nascimento<sup>1</sup>, Leandro M. de Carvalho<sup>1</sup> and Solange G. Pomblum<sup>2</sup>., *Drugs as a*

hidden source of aluminium for chronic renal patients; *Nephrol Dial Transplant* (2007)22: 605–611

**Bohrer-Sommeregger K**, Lindway H. Contact sensitivity to aluminium. *Contact Dermatitis* 1986; 15: 278-81

**Brookmeyer R**, 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).

**Buée L**, Delacourte A. Tauopathie et maladie d'Alzheimer, un processus degenerative à part entière. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2006 ; 4 :1-12.

## C

**Cacamo A**, Oddos S, Train LX, Laferla F.M. “Lithium reduces tau phosphorylation but not a beta or working memory deficits in transgenic model with both plaques and tangles”. *Am. J. Pathol.* 2007 May; 170(5): 16669-1675. Department of neurobiology and behavior, University of California Irvin, 1109 Gillespie Neuroscience Building, Irvin, CA 92697-4545, USA.

**Carson, J. A.** and Turner, A. J., 2002, Beta-amyloid catabolism: roles for neprilysin (NEP) and other metallopeptidases? *y. Neurochem.* 81: 1-8.

**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.

**Christopher A.** Shawa, and Michael S. Petrik; 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.

**Chuang S.W.E**, 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).

**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

**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

**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.

**Clemmensen O**, Knudsen HE, contact sensitivity to aluminum in a patient hyposensitized with aluminum precipitated grass pollen. *Contact Dermatitis* 1980; 6(5): 305-8.

**Conney A.H.**, Enzyme induction and dietary chemicals as approaches to cancer chemoprevention: The Seventh DeWitt S. Goodman lecture. *Cancer Res* 63, 7005–7031 (2003).

**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.

**Cole G.M.**, 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).

**Costa Ferreira Pricilla**, Kamila de Almeida Piai, *Angela Maria Magosso Takayanagui*, *Susana Inés Segura-Muñoz* 2008 *Rev Latino-am Enfermagem* 16(1):151-7

**Cristen Y.**, “Ginkgo Biloba and neurodegenerative disorders”; *Front.Biosc.* 2004 Sep; 9: 3091-3104.

**Cummings. C.J.**, Y. Sun, P. Opal, B. Antalffy, R. Mestril, 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).

## D

**Dartsch P.C.**, “Antioxidant potential of selected spirulina platensis preparation.” *Phytother.Res*; 2008; 52(5): 627-633.

**Das P.**, 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).

**David B.** Van Wyck ; Management of early renal anaemia; *Nephrol. Dial. Transplant.* (2000) 15 (suppl 3): 36-39.

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

**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.

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

**DIALAB** biotechnical instruments, F.Fabricante: Gmbh; Rev.03, 2008

**Djebli N.**, Benhamamouche M.S., “l’effet toxique de l’aluminium chez les souris” ; 2008. *Etude Neurologique .Hématologique .Toxicologique.*

**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

**Drüek** Tilman B, intestinal absorption of aluminium in renal failure; *Nephrol Dial transplant*(2002); (( suppl 2)):13-16

**Duke James A.**, Mary Jo Bogenschutz-Godwin., Judi duCellier., Peggy-Ann K. Duke; 2003; “CRC HANDBOOK OF Medicinal Spices” RS164 .C826 . 615'.321-- dc21

**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).

**Dumont** \*Magali, 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

## **E**

**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

**Enas A Khalil** . Study the possible protective and therapeutic influence of coriander (*Coriandrum sativum* L.) against neuro degenerative Disorders and Alzheimers disease induced by aluminum chloride in cerebral cortex of male albino rats. Department of

histology, National Organization for Drug Control and Research, 12553 Cairo, Egypt, 2010.

**Engel T;** Goni-Oliver P; Lucas J.J; Avila J; Hernandez F “chronic lithium administration to FTDP-17 tau and GSK- 3 beta over expressing mice prevents tau hyperphosphorylation and neurofibrillary tangle formation, but pre-formed neurofibrillary tangles do not revert. “ J. Neurochem 2006 Dec; 99(6): 1445-1455. Epub 2006 Oct 24. Centro de biologia molecular Severo Ochoa, (CSIC-C-UAM) Facultad de Ciencias, Universidad Autonoma de Madrid, Madrid 28049, Spain.

**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

**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.

**Esterbauer H,** R. J. Schaur, and H. Zdlner, Chemistry and biochemistry of 4 - hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. Free Radical. Biol Med 11, 81–128 (1991).

**Exley, C. A.** (2003). A biogeochemical cycle for aluminum? J. Inorg. Biochem. 97, 1–7.

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

**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

**Exley, C.** and Korchazhkina, O., 2001a, The association of aluminium and 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.

**Exley, C** , 2004, The prooxidant activity of aluminium. Free Rad. Biol. Med. 36: 380-387.

**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.

**Exley, C. and Korchazhkina, O. V.,** 2001c, Promotion of formation of amyloid fibrils by aluminium adenosine triphosphate (AlATP). J. Inorg. Biochem. 84: 215-224.

**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.

## F

**Fassbender .K.**, 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, 5856–5866(2001).

**Fatemi S.J.A**, Kadir F.H.A, Moore G.R “Aluminum transport in blood serum” *Biochem. J.* 1991 Dec 1; 280 (Pt2): 527-532.

Centre for Metalloprotein Spectroscopy and Biology, School of Chemical Sciences, University of East Anglia, Norwich, U.K.

**Fawcett HA**, Smith NP. Injection-site granuloma due to aluminum. *Archives of Dermatology* 1984; 120(10): 1318-22.

**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 genot3'pe of PLAUI, the gene encoding urokinase-type plasminogen activator on chromosome 10q22.2. *Neurogenetics* 4: 213-217.

**Firozi P.F**, 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).

**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.

**Frautschy S.A**, 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).

**Frost L**, Johansen P, Pedersen S, Veien N, Ostergaard PA, Nielsen MH. Persistent subcutaneous nodules in children hyposensitized with aluminum- containing allergen extracts. *Allergy* 1985; 40 (5): 368-72

## G

**Gaddipati J.P.**, 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).

**Gallego H**, Lewis EJ, Crutchfield CE3. Crystal deodorant dermatitis: irritant dermatitis to aluminum containing deodorant. *Cutis* 1999; 64(1):65-6

**Gamblin. T.C**, 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).

**Garcea. G**, D. J. Jones, R. Singh, A. R. Dennison, p. B. Farmer, R. A. Sharma, 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).

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

**Garcia-Cohen E.C**, 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).

**Garcia-Patos V**, Pujol RM, Alomar A, Curell R, Fernandez-Figueras MT, De Moragas JM. Persistent subcutaneous nodule in patients hyposensitized with aluminum- containing allergen extracts. *Archives of Dermatoloy* 1995; 131(12):1421-4

**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.

**Gault PM**, 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

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

**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

**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.

**Ghiso Jorge 1 & Thomas Wisniewski1**; An animal model of vascular amyloidosis;; Nature Neuroscience 7, 902 - 904 (2004) doi:10.1038/nn0904-902

**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.

**Golub, M.S.** and Gershwin, M.E., Effects of aluminum on brain lipid peroxidation, Toxicol. Lett., 51 : 213-219 (1990).

**Gomez M.**, ESPARZA J.L., NOGUES M.R., GIRALT M., CABRE M., DOMINGO J.L., « Prooxidant activity of aluminium in the rat hippocampus : gene expression of antioxidant enzyme after melatonin administration. »; Free.Radic.Biol.Med. 2005 Jan; 38(1): 104-111.

**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

**Gonzalez- Munoz M.J**, Messguer I; Sanchez-Reus MI, Shultz A, Olivero R; Benedi J; Sanchez-Muniz F. J « Beer consumption reduces cerebral oxidation caused by aluminum toxicity by normalizing gen expression of tumor necrotic food chem. Toxicol.2008 Mars; 46(3);1111-1118. Epub 2007 Nov 17. Departamento de Nutricion, Bromatologia y Toxicologia, Facultad de Farmacia, University de Alcala, Madrid, Spain.

**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

**Gourier-Fréry** Claire, 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

**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.

## H

**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.

**Hardy J**, Amyloid, the presenilins and Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 20, 154–159 (1997).

**Harris J.** Robins; 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

**Healy .J†\***, 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

**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.

**Hemmer W**, Wantke F, Focke M, Gotz M, Jarisch R. Evaluation of cutaneous hypersensitivity to aluminum by routine patch testing with AlCl<sub>3</sub>. *Contact Dermatitis* 1996; 34(3):217-8.

**Holder G.M**, J. L. Plummer, and A. J. Ryan, The metabolism and excretion of curcumin in the rat. *Xenobiotica* 8, 761–768 (1978).

**Hong Fang JI**, Hong yu Zhang Shandong provincial research for bioinformatic engineering and technique center for advanced study Shandong University of technology Zibo 255049 china *Acta pharmacol sin* 2008 Feb; 29(2): 143-151.

**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.

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

**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.

**Hu, L.**, Wong, T.P., Cote, S.L., Bell, K.F., and Cuello, 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.

**Huang C.D**, 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).

**Huang. X**, 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).

## I

**Ibnlkhayat IDRISSE** Meryem., Etude expérimentale des effets de l'aluminium chez le rat et la souris investigation clinique chez les hémodialysés ; (Thèse doctorat 2002) P4

**Ichihashi. K**, 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).

**Inano H**, 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).

**Inano H**, 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).

**Ingram E.M.**, Spillantini M.G., 2002, Tau gene mutations : dissecting the pathogenesis of FTDP-17. *Trends Mol Med*. 8: 555-562.

**Itakura. K**, T. Osawa, and K. Uchida, Structure of a fluorescent compound from 4-hydroxy-2-nonenal and N $\epsilon$ -hippuryllysine: A Model for fluorophores derived from protein modifications by lipid peroxidation. *J Org Chem* 63, 185–187 (1998).

## **J**

**James A. Duke**, Mary Jo Bogenschutz-Godwin Judi duCellier Peggy-Ann K.Duke; 2003  
CRC Handbook of Medicinal Spices 0-8493-1279-5

**Jiao. Y**, 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).

**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.

**Jones E.A** 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).

**Jucker.M**, K. Beyreuther., C. Haass., R.M. Nitsch., Y. Christen; “Alzheimer: 100Years and Beyond”2006 ; ISBN-13 978-3-540-37651-4 Springer Berlin Heidelberg New York

**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.

## **K**

**Kaizer R.R** Æ M. C. Corre<sup>^</sup>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

**Kato. Y**, 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).

**Kato. Y**, 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).

**Kato. Y**, Y. Mori, Y. Morimitsu, S. Hiroi, T. Ishikawa, and T. Osawa, Formation of N $\epsilon$ -(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).

**Kato Y**, X. Wu, M. Naito, H. Nomura, N. Kitamoto, and T. Osawa, Preparation of a monoclonal antibody to N $\epsilon$ -(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).

**Kato Y**, A. Yoshida, M. Naito, Y. Kawai, K. Tsuji, M. Kitamura, N. Kitamoto, and T. Osawa, Identification and Quantification of N $\epsilon$ -(hexanoyl)lysine in human urine by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Free Radical. Biol Med* 37, 1864–1874 (2004).

**Kato .Y**, 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).

**Kato. K**, 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).

**Klein Nicola P**, 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

**Kohli. K**, J. Ali, M. J. Ansari, and Z. Raheman, Curcumin: A natural anti-inflammatory agent. *Ind J Pharmacol* 37, 141–147 (2005).

**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.

**Kumar Sharma. Vivek** «fgMORRIS WATER MAZE – A VERSATILE COGNITIVE TOOL” *J Biosci Tech*, Vol 1 (1), 2009, 15.19.

**Kumar. ANIL**; 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

**Kuner. P**, R. Schubengel, and C. Hertel, Beta-amyloid binds to p57NTR and activates NFkappaB in human neuroblastoma cells. *J Neurosci Res* 54, 798–804 (1998).

**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

**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.

**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.

## L

**Lab Tests** Online “American Association for Clinical Chemistry” September 29, 2008  
HON Conduct 253967

**Lambert\* Veronique,** 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

**Lao C.D,** 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). Department of pharmacology, Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou, China.

**Lauwerys R.R,** Hoet P. “Industrial chemical exposure: Guidelines for biological monitoring” (2001) Lewis publishers. 3<sup>rd</sup> Ed; 638.

**Leureux Garance** « Curcuma en cuisine » (ISBN 978-2-84221-223-0) Editions La Plage 2010

**Lim G.P,** 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).

**Limtrakul .P,** 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).

**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

**Lopez S**, Pelaez A, Navarro LA, Montesinos E, Morales C, Carda C.

Aluminum allergy in patients hyposensitized with aluminum- precipitated antigen extracts. *Contact Dermatitis* 1994; 31(1):37-40.

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

**Luo Y.**, NIE J., GONG Q.H., LU Y.F., WU Q.,SHI J.S.,” Protective effect of Icariin against learning and memory deficit induced by aluminium in rats.”; *Clin.Exp.Pharmacol.physiol.* 2007 Aug; 34(8): 792-795.

Department of pharmacology, Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou, China.

## M

**Mark A**, Granstrom M. The role of aluminum for adverse reactions and immunogenicity of diphtheriatetanus booster vaccine. *Acta Paediatrica* 1994; 83(2): 159-63.

**Markesberry & Carney** 1999 Oxidative alterations in Alzheimer's disease., *Brain Pathol.* 1999 Jan; 9(1):133-46.

**Markesberry**, W.R, and Carney, J.M., 1999, Oxidative alterations in Alzheimer's disease. *Brain Pathol* 9: 133-146.

**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.

**Martin RB.** Aluminium in chemistry, biology and medicine. *Clin Chem* 1986; 32 : 1797-806.

**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.

**Masahiro** Kawahara<sup>1</sup> and Midori Kato-Negishi<sup>2</sup>., 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.

**Mashelkar R.A.**, 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

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

**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.

**Minato K.**, 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).

**Minogue. A.M.**, 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).

**Miu, A. C.**, Andreescu, C. E., Vasiu, R. and Olteanu, A. 1., 2003, A behavioral and histological study of the effects of long-term exposure of adult rats to aluminum, *Int. J. Neurosci.* 113: 1197-1211.

**Miu, A. C.**, Andreescu, C. E., Vasiu, R. and Olteanu, A. 1., 2003, A behavioral and histological study of the effects of long-term exposure of adult rats to aluminum, *Int. J. Neurosci.* 113: 1197-1211.

**Montiel** Teresa, Ricardo Quiroz-Baez, Lourdes Massieu, Clorinda Arias,, Role of oxidative stress on  $\beta$ -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

**Mori T.**, PARIS D, TOWN T, ROJANI 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

**Motterlini R** et al. Curcumin an antioxidant and anti-inflammatory agent, induces heme oxygenase-1 and protect endothelial cells against oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2000 Apr 15; 28 (8): 1303-12.

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

## N

**Nadkarni K.M** , *Curcuma longa*. In: K. M. Narkarni, ed. *India Materia Medica*. Bombay, Popular Prakashan Publishing, 1976, pp. 414–416.

**Naito M,** 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).

**Nakamura.Y,** 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).

**Natarajan .C** 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).

**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.

**Nobumasa** Takasugi<sup>1,3,4</sup>, Tomoki Sasaki<sup>1</sup>, Kunimichi Suzuki<sup>1</sup>, Satoko Osawa<sup>1</sup>, Hayato Isshiki<sup>1</sup>, Yukiko Hori<sup>1</sup>, Naoaki Shimada<sup>2</sup>, Takuya Higo<sup>2</sup>, Satoshi Yokoshima<sup>2</sup>, Tohru Fukuyama<sup>2</sup>, Virginia M.-Y. Lee<sup>5,6</sup>, John Q. Trojanowski<sup>5,6</sup>, Taisuke Tomita<sup>1,4</sup>, and Takeshi Iwatsubo<sup>1,3,4</sup>; BACE1 Activity Is Modulated by.

## O

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

**Okada K,** 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).

**Osakabe N,** A.Yasuda, M. Natsume, C. Sanbongi,Y. Kato,T. Osawa, andT.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).

**Osawa T**, Y. Sugiyama, M. Inayoshi, and S. Kawakishi, Antioxidative activity of tetrahydrocurcuminoids. *Biosci Biotech Biochem* 59, 1609–1612 (1995).

**Oshiro, S.**, 2002, A new effect of aluminum on iron metabolism in mammalian cells. *Struct. Bond.* 104: 59-77.

## P

**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

**Pan M.H**, T.-M. Huang, and J.-K. Lin, Biotransformation of curcumin through reduction and glucuronidation in mice. *Drug Metab Dispos*, 27, 486–494 (1999)

**Park E.J**, 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).

**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.

**Pilette J**; nous le protégerons! Poliomyélite.... Quel vaccin ? Quel risque ? « 15 Octob 1997. Ed. De l’Aronde.4280 Avin-Hannut. D/1997/6688/03.

**Pilette J** ; « Het poliovaccin.... Wonder ? of ramp?” 10 Janvier 2000. Ed. De L’Aronde 4280 Avin-Hannut. D/ 2000/6688/01.

**Pilette Jean** revue Aluminium et vaccine 2008

**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.

**Pendurthi U.R**, 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).

**Perkins S.W**, R. D. Verschoyle, K. Hill, L. Parveen, M. D. Threadgill, R. A. Sharma, RM. L. Williams, W. P. Steward, and A. J. Gescher, Chemopreventive efficacy and pharmacokinetics of U1 in the min/+ mouse, a model of familial adenomatous polyposis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 11, 535–540 (2002).

**Perrya G**, 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

**Peschel. D**, R. Koerting, and N. Nass, Curcumin induces changes in expression of genes involved in cholesterol homeostasis. J Nutr Biochem (2006).

**Petterson., J**. Chacket,D.S.Zwicker., Spraggue,G.H "Twenty six week toxicity study white Kasal in beagle dogs.J.Enviroin.Geochem.Health.12(1/2):121-127 (1990).

**Pratico D**, Uryu K, Sung S, Trojanowski JQ, Lee VMY.

Aluminum modulated brain amyloidosis through oxidative stress in APP transgenic mice.

FASEB J 2002; 16:1138-40.

**Priest, N.D.**2004. The biological behavior and bioavailability of aluminum in man, with special reference to studies employing aluminum 26 as a tracer: review and study update. J. Environ. Mon it. 6 (5): 375-403

**Puglielli, L.**, Tanzi, R.E., and Kovacs, D.M. Alzheimer's disease: the cholesterol connection. Nature Neuroscience 2003; 6: 345-351. 1, 2001, 21(21):8370–8377

## Q

## R

**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.

**Rao C.V**, 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).

**Rebai Ouafa** 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

**Reddy A.C** 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).

**Refolo L.M**, 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).

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

**Ringman. J.M**, 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.

**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.

**Ronneberg A**, Hadorsen T, Romundstad P, Andersen A. Occupational exposure and cancer incidence among workers from an aluminum smelter in western Norway. *Scand J Work Environ Health* 1999; 25: 207-14.

**Roskams A.J** 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*

**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

**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, Champion D. APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. *Nat Genet.* 2006 Jan;38(1):24-6.

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

**Ruby A.J**, G. Kuttan, K. D. Babu, K. N. Rajasekharan, nd R. Kuttan, Anti- tumour and antioxidant activity of natural curcuminoids. *Cancer Lett* 94, 79–83 (1995)

## S

**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).

**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

**Santucci**, Anthony C.; Cardiello, Julia "Memory Reactivation in Rats Treated With the 5-HT<sub>1</sub> A Agonist 8-OHDP AT: A Case of Gone, but Not Forgotten" *Behavioral Neuroscience*, Vol 118(1), Feb 2004, 248-252.

**Sastre. M.**, 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).

**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.

**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.

**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

**Schroeder JC**, Tolbert PE, Eisen EA, Monson RR, Hallock MF, Smith TJ, Woskie SR, Hammond SK and Milton DK. Mortality studies of machining fluid exposure in the automobile industry. IV: a case control study of lung cancer. *American Journal of Industrial Medicine* 1997; 31(5):525-33.

- Sedaghat. F**, A Notopoulos ; S100 protein family and its application in clinical practice HIPPOKRATIA 2008, 12, 4: 198-204
- Selkoe D.J**, Alzheimer's disease: Genotypes, phenotypes, and treatments. Science 275, 630–631 (1997).
- Shadnia S.**, MEHRPOUR O., ABDOLAHI M., “Unintentional poisoning by phosphine released from aluminium phosphide” Hum. Exp. Toxicol. 2008; 27 (1): 87-89
- 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
- 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.
- Sreejayan N** and M. N. Rao, Free radical scavenging activity of curcuminoids. Arzneimittelforschung 46, 169–171 (1996).
- Sreejayan N** and M. N. Rao, Nitric oxide scavenging by curcuminoids. J Pharm Pharmacol 49, 105–107 (1997).
- Sugiyama .Y**, S. Kawakishi, and T. Osawa, Involvement of the -diketone moiety in the antioxidative mechanism of tetrahydrocurcumin. Biochem Pharmacol 52, 519–525 (1996).
- Sung. S**, 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).
- Soni K.B**, 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).

**Selvam C**, Jachak SM, Thilagavathi R, Chakraborti AK. 2005 Apr "Design, synthesis, biological evaluation and molecular docking of curcumin analogues as antioxidant, cyclooxygenase inhibitory and anti-inflammatory agents"

Bioorg Med Chem Lett. 1; 15(7): 1793-7. Department of Natural Products, National Institute of Pharmaceutical Education and Research (NIPER), Sector 67, SAS Nagar, Punjab 160062, India.

**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.

**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.

**Sorgdrager B**, de Loof AJ, de Monchy JG, Pal TM, Dubois AE, Rijcken B.

Occurrence of occupational asthma in aluminum potroom workers in relation to preventive measures. International Archives of Occupational and Environmental Health 1998; 71(1): 53-9.

**Spofforth J**. Case of aluminum poisoning. Lancet 1921; 2:1301

## T

**Tabaton. M**, Oxidative stress and beta-APP proteolytic processing. Neurobiol Aging 25 (S2), S69 (S64-02-03) (2004).

**Tamagno. E**, 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).

**Tanino H**, Shimohama S, Sasaki Y, Sumida Y, Fujimoto S. Increase in phospholipase C- $\alpha$ 1 protein levels in aluminum-treated rat brains. Biochem Biophys Res Commun 2000 May; 271(3):620-5.

**Tariot PN**, Farlow MR, Grossberg GT and al. Memantine study group. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer Disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291:317-24.

**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.

**Theriault G**, De Guire L, Cordier S. Reducing aluminum: an occupation possibly associated with bladder cancer. *CMAJ* 1981; 124(4):419-22.

**Toshihiko Osawa**, 2006; NEPHROPROTECTIVE AND HEPATOPROTECTIVE EFFECTS OF CURCUMINOIDS

**Tsuda, T. 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).

**Tsuji K**, Y. Kawai, Y. Kato, and T. Osawa, Formation of N $\epsilon$ -(hexanoyl) ethanolamine, a novel phosphatidylethanolamine adduct, during the oxidation of erythrocyte membrane and low-density lipoprotein. *Biochem. Biophys Res Commun.* 306, 706–711 (2003).

**Tsuyoshi Hamaguchi.**, Kenjiro Ono., Masahito Yamada “REVIEW: Curcumin and Alzheimer's disease” *CNS Neuroscience & Therapeutics*. Volume 16, Issue 5, pages 285–297, October 2010

**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.

## U

**Uchida .K**, 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).

**Ueno Y**, 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).

**Unnikrishnan M.K** and M. N. Rao, Curcumin inhibits nitrogen dioxide induced oxidation of hemoglobin. *Mol Cell Biochem* 146, 35–37 (1995).

**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

## V

**Venkatesanand. P** 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).

**Verstraeten. Sandra.V** Æ Lucila Aimò 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

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

## W

**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.

**Wan, R.Q., K. Pang** and D.S. Olton, 1997. Nonhippocampal muscarinic receptors are required *Behave.* 58: 361-367.

**Ward, R. J., Zhang, Y. and Crichton, R. R.,** 2001, Aluminium toxicity and iron homeostasis/. *Inorg. Biochem.* 87: 9-14.

**Wei. W, 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).

**Wei. W, 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).

**Whitehead M W,** 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.

**Windblad B**, Jones RW, Wirth Y and al. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a Meta –analysis of randomized clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24:20-7.

**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.

**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.

**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.

## X

**Xie .Z**, M.Wei, T. E. Morgan, P. Fabrizio, D. Han, C. E. Finch, andV. D. Longo, Peroxynitrite mediates neurotoxicity of amyloid beta-peptide1-42- and lipopolysaccharideactivated microglia. *J Neurosci* 22, 3484–3492 (2002).

## Y

**Yamada .S**, 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).

**Yamanaka, K.**, Minato, N. and Iwai, K., 1999, Stabilization of iron regulatory protein 2, IRP2, by aluminum. *FebsLett.* 462: 216-220.

**Yang. F**, 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).

**Ye, C.P.**, Selkoe, D.J., and Hartley, D.M., 2003, Protofibrils of amyloid beta- protein inhibit specific K<sup>+</sup> currents in neocortical cultures. *Neurobiol. Dis.* 13: 177-190

**Yokel R.A;** (Blood-Brain Barrier flux of aluminum, manganese, iron and other metals suspected to contribute to metal –induced neuro degeneration) *J. Alzheimer Dis.* 2006 Nov; 10 (2-3): 223-253 college of pharmacy and graduate center for toxicology, University of Kentucky Medical center, Lexington, KY 40536-0082, USA

**Yokel RA.** The toxicology of aluminum in the brain: a review. *Neurotoxicology* 2006 October; 21(5):813-28.

**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

**Yousef 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

## Z

**Zhang Z.J.,** QIAN Y.H., HU H.T., YANG J., YANG G.D., “The herbal medicine *Dipsacus asper* wall extract reduces the cognitive deficit and overexpression of beta-Amyloid protein induced by aluminium exposure” *Life.Sci.* 2003 Sep; 73(19): 2443-2454.

**Zhu. X,** 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).

**Site Web:** ([http:// www. Torldepices.com/ index.php? url = /Fr/ plantes/angio-mon/Zingiberacee/curcuma/ longa.php](http://www.Torldepices.com/index.php?url=/Fr/plantes/angio-mon/Zingiberacee/curcuma/longa.php))

Revue 1999 article « faut-il avoir peur de l’aluminium » n° 360, mai 1999

# ***ANNEXES***

**Tableau 1 :**

L'évolution pondérale chez les 5 lots expérimentaux : lot intoxiquées (I1) par l'AlCl<sub>3</sub> à 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	IT 1	IT 2	Tr 1
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'AlCl<sub>3</sub> 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'AlCl<sub>3</sub> 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 par 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 traitées (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'AlCl<sub>3</sub> (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.

Groupe	T	I1	IT1	IT2	Tr1
phases					
1ère phase	127,00	114,16	124,66	124,66	112,16
ES	12,48	9,32	7,99	8,66	5,81
2eme Phase	88,16	62,83	86,83	94,83	75,00
ES	5,70	8,83	8,40	8,18	4,47
3eme phase	66,66	43,16	60,16	75,83	60,66
ES	7,25	7,38	6,73	6,79	6,37
4eme phase	56,33	27,83	51,66	57,50	58,00
ES	10,19	5,91	8,75	8,68	5,93

**Test de significativité :**

Colonne1	T.IT1	T.IT2	T.Tr1
P	0,0198997	0,1270708	0,0607801

**Tableau 7 :**

le test de curiosité chez les souris intoxiquées (I1) par l'AlCl<sub>3</sub> à 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.

<b>Groupes</b>					
<b>essais</b>	<b>T</b>	<b>I1</b>	<b>IT1</b>	<b>IT2</b>	<b>Tr1</b>
<b>1ère essai</b>	<b>13,66</b>	<b>15,83</b>	<b>12,50</b>	<b>13,50</b>	<b>13,50</b>
<b>ES</b>	<b>2,56</b>	<b>2,56</b>	<b>3,56</b>	<b>1,76</b>	<b>3,72</b>
<b>2ème essai</b>	<b>13,66</b>	<b>14,66</b>	<b>11,33</b>	<b>13,16</b>	<b>13,00</b>
<b>ES</b>	<b>1,03</b>	<b>3,61</b>	<b>1,75</b>	<b>3,54</b>	<b>2,44</b>
<b>3ème essai</b>	<b>13,83</b>	<b>11,16</b>	<b>11,16</b>	<b>13,16</b>	<b>12,66</b>
<b>ES</b>	<b>0,75</b>	<b>2,48</b>	<b>2,56</b>	<b>2,13</b>	<b>1,50</b>

**Test de significativité :**

<b>Colonne1</b>	<b>T.IT1</b>	<b>T.IT2</b>	<b>T.Tr1</b>
<b>P</b>	<b>0,0228090</b>	<b>0,0470891</b>	<b>0,0735985</b>

**Tableau 8 :**

le test d'anxiété chez les cinq lot d'expérimentation : intoxiquées (I1) par l'AlCl<sub>3</sub> à 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.

<b>Lots</b>					
<b>phases</b>	<b>T</b>	<b>I1</b>	<b>IT1</b>	<b>IT2</b>	<b>Tr1</b>
<b>1ère phase</b>	<b>140,83</b>	<b>172,78</b>	<b>146,16</b>	<b>148,16</b>	<b>149,16</b>
<b>ES</b>	<b>10,83</b>	<b>14,85</b>	<b>17,62</b>	<b>13,87</b>	<b>17,25</b>
<b>2ème phase</b>	<b>138,83</b>	<b>160,00</b>	<b>144,16</b>	<b>153,00</b>	<b>148,00</b>
<b>ES</b>	<b>15,31</b>	<b>17,30</b>	<b>18,21</b>	<b>18,14</b>	<b>12,94</b>
<b>3ème phase</b>	<b>148,83</b>	<b>165,50</b>	<b>151,16</b>	<b>164,33</b>	<b>129,83</b>
<b>ES</b>	<b>11,19</b>	<b>16,82</b>	<b>18,86</b>	<b>7,91</b>	<b>15,74</b>
<b>4ème phase</b>	<b>153,00</b>	<b>164,16</b>	<b>146,16</b>	<b>163,33</b>	<b>144,50</b>
<b>ES</b>	<b>21,65</b>	<b>16,71</b>	<b>19,11</b>	<b>9,04</b>	<b>11,74</b>

**Test de significativité :**

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 lots d'expérimentation : intoxiquées (I1) par l'AlCl<sub>3</sub> à 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					
Phases	T	I1	IT1	IT2	Tr1
1ère phase	171,16	151,00	163,16	196,16	212,33
ES	17,33	11,40	22,90	9,28	18,22
2ème phase	172,66	156,50	191,66	187,33	189,16
ES	22,83	10,27	29,34	18,44	9,60
3ème phase	174,50	154,00	205,00	185,50	203,66
ES	17,86	15,23	26,39	10,34	18,59
4ème phase	194,83	164,33	201,66	206,00	218,16
ES	9,06	13,32	14,55	18,50	14,33

**Test de significativité:**

Colonne1	T.IT1	T.IT2	T.Tr1
P	0,1197523	0,0091251	0,0066633

**Tableau 10 :**

Le test de la nage forcée chez les cinq lot d'expérimentation : intoxiquées (I1) par l'AlCl<sub>3</sub> 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					
Phases	T	I1	IT1	IT2	Tr1
1ère phase	300,00	166,33	253,50	292,83	291,16
ES	0,00	16,10	23,97	10,17	19,75
2ème phase	300,00	161,66	188,16	209,50	261,16
ES	0,00	12,39	16,35	31,11	15,53
3ème phase	298,33	85,66	154,33	171,83	258,83
ES	3,72	9,41	18,29	15,89	17,01

**Test de significativité :**

Colonne1	T.IT1	T.IT2	T.Tr1
P	0,0361650	0,0843961	0,051399

**Tableau 11 :**

**Nombre de couloir répété :**

le test de mémoire spatiale de travail chez les cinq lot d'expérimentation : intoxiquées (I1) par l'AlCl<sub>3</sub> à 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

<b>Groupes</b>					
<b>jours</b>	<b>T</b>	<b>I1</b>	<b>IT1</b>	<b>IT2</b>	<b>Tr1</b>
<b>1ère jour</b>	<b>10,33</b>	<b>5,66</b>	<b>7,16</b>	<b>10,50</b>	<b>12,00</b>
<b>ES</b>	<b>1,03</b>	<b>0,51</b>	<b>0,98</b>	<b>1,22</b>	<b>1,09</b>
<b>2ème jour</b>	<b>8,66</b>	<b>7,83</b>	<b>8,33</b>	<b>10,00</b>	<b>10,00</b>
<b>ES</b>	<b>0,81</b>	<b>0,75</b>	<b>0,81</b>	<b>0,89</b>	<b>0,89</b>
<b>3ème jour</b>	<b>7,16</b>	<b>5,83</b>	<b>6,00</b>	<b>7,00</b>	<b>6,33</b>
<b>ES</b>	<b>1,16</b>	<b>0,40</b>	<b>0,89</b>	<b>0,89</b>	<b>0,51</b>
<b>4ème jour</b>	<b>6,16</b>	<b>4,33</b>	<b>3,83</b>	<b>6,50</b>	<b>5,16</b>
<b>ES</b>	<b>0,75</b>	<b>0,51</b>	<b>0,40</b>	<b>1,04</b>	<b>0,75</b>
<b>5ème jour</b>	<b>4,50</b>	<b>4,16</b>	<b>2,16</b>	<b>5,83</b>	<b>3,83</b>
<b>ES</b>	<b>0,54</b>	<b>0,40</b>	<b>0,40</b>	<b>0,75</b>	<b>0,75</b>

**Test de significativité :**

<b>Colonne1</b>	<b>T.IT1</b>	<b>T.IT2</b>	<b>T.Tr1</b>
<b>P</b>	<b>0,0100096</b>	<b>0,0625203</b>	<b>0,4353443</b>

**Tableau 12:**

le test de mémoire non spatiale de préférence conditionnée chez les cinq lot d'expérimentation : intoxiquées (I1) par l'AlCl<sub>3</sub> 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.

<b>Lots</b>					
<b>Essai</b>	<b>T</b>	<b>I1</b>	<b>IT1</b>	<b>IT2</b>	<b>Tr1</b>
<b>1er essai</b>	<b>201,16</b>	<b>279,20</b>	<b>217,66</b>	<b>215,50</b>	<b>211,00</b>
<b>ES</b>	<b>15,68</b>	<b>21,22</b>	<b>13,15</b>	<b>22,81</b>	<b>19,61</b>
<b>2eme essai</b>	<b>113,83</b>	<b>294,00</b>	<b>111,00</b>	<b>121,66</b>	<b>109,00</b>
<b>ES</b>	<b>8,63</b>	<b>15,57</b>	<b>8,19</b>	<b>10,76</b>	<b>10,00</b>
<b>3eme essai</b>	<b>96,00</b>	<b>258,60</b>	<b>97,16</b>	<b>103,83</b>	<b>96,66</b>
<b>ES</b>	<b>8,83</b>	<b>26,31</b>	<b>8,20</b>	<b>12,04</b>	<b>9,64</b>

**Test de significativité :**

<b>Colonne1</b>	<b>T.IT1</b>	<b>T.IT2</b>	<b>T.Tr1</b>
<b>P</b>	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<sub>3</sub> 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					
Essais/min	T	I1	IT1	IT2	Tr1
1 <sup>er</sup> essai	98,83	130,66	88,16	80,66	85,00
ES	8,75	18,42	9,47	8,80	9,25
2 <sup>ème</sup> essai	72,00	65,83	63,50	64,00	71,66
ES	11,43	9,10	7,91	6,72	9,70
3 <sup>ème</sup> essai	57,00	40,00	62,16	67,00	64,00
ES	7,69	5,36	6,99	14,82	8,78

**Test de significativité**

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

lots d'expérimentation : intoxiquées (I1) par l'AlCl<sub>3</sub> à 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.

<b>facteurs</b>					
<b>Essais</b>	<b>T</b>	<b>I1</b>	<b>IT1</b>	<b>IT2</b>	<b>Tr1</b>
<b>1er jour</b>	<b>12,83</b>	<b>17,00</b>	<b>11,50</b>	<b>14,50</b>	<b>14,83</b>
<b>ES</b>	<b>1,83</b>	<b>2,52</b>	<b>1,87</b>	<b>1,51</b>	<b>1,94</b>
<b>2ème jour</b>	<b>10,33</b>	<b>8,50</b>	<b>10,33</b>	<b>12,33</b>	<b>13,50</b>
<b>ES</b>	<b>1,75</b>	<b>2,07</b>	<b>1,21</b>	<b>1,75</b>	<b>2,58</b>
<b>3ème jour</b>	<b>10,16</b>	<b>17,00</b>	<b>9,83</b>	<b>9,33</b>	<b>13,00</b>
<b>ES</b>	<b>2,31</b>	<b>1,89</b>	<b>1,94</b>	<b>1,75</b>	<b>3,22</b>
<b>4eme jour</b>	<b>9,83</b>	<b>18,83</b>	<b>12,50</b>	<b>14,33</b>	<b>12,83</b>
<b>ES</b>	<b>1,47</b>	<b>2,48</b>	<b>1,37</b>	<b>3,55</b>	<b>2,13</b>
<b>5eme jour</b>	<b>9,00</b>	<b>17,66</b>	<b>11,00</b>	<b>11,00</b>	<b>12,00</b>
<b>ES</b>	<b>1,54</b>	<b>2,16</b>	<b>1,67</b>	<b>3,52</b>	<b>2,89</b>

**Test de significativité:**

<b>Colonne1</b>	<b>T.IT1</b>	<b>T.IT2</b>	<b>T.Tr1</b>
<b>P</b>	<b>0,2338023</b>	<b>0,0459373</b>	<b>0,0038968</b>

**Tableau 15 :** test de piscine Morris « mémoire spatiale de travail » chez les cinq lots d'expérimentation: intoxiquées (I1) par l'AlCl<sub>3</sub> à 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					
Essais	T	I1	IT1	IT2	Tr1
1er jour	8,50	15,66	13,00	13,63	8,33
ES	1,50	1,97	1,29	1,49	1,59
2ème jour	8,16	12,66	10,16	10,66	9,83
ES	1,86	1,39	1,77	1,69	1,77
3ème jour	8,00	10,66	9,33	8,83	7,66
ES	1,91	1,79	1,37	2,11	1,97
4eme jour	7,50	15,33	9,00	7,50	10,66
ES	1,25	1,88	1,63	1,25	1,24
5eme jour	5,66	15,66	6,33	7,33	8,16
ES	1,49	2,62	1,10	0,94	1,77

**Test de significativité :**

Colonne1	T.IT1	T.IT2	T.Tr1
P	0,0194183	0,0383115	0,0616998

**Tableau 16 :**

Taux des hématies, d'hémoglobines et des globules blancs chez les souris intoxiquées par l'AlCl<sub>3</sub> 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					
Parametres	T	I1	IT1	IT2	Tr1
Hématies	9400000,00	7200000,00	8760000,00	9190000,00	8100000,00
ES	0,00	325000,00	267250,00	230000,00	0,00
Hémoglobine	13,30	11,80	13,70	13,00	13,20
ES	0,00	0,60	1,95	0,35	0,00
Leucocyte	10200,00	5050,00	9666,66	10866,00	9800,00
ES	850,00	234,00	600,00	376,16	642,20

**Tableau 17:**

Le taux de calcémie et des protéines totales chez les souris intoxiquées par l'AlCl<sub>3</sub> 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					
Parametres	T	I1	IT1	IT2	Tr1
calcémie	102,60	69,00	83,00	89,00	93,00
ES	13,16	5,07	7,07	6,70	3,24
protéine	57,92	17,28	54,20	57,63	55,00
ES	1,53	1,12	0,90	1,00	1,65

**Tableau 18:**  
**PARTIE II**

Evolution pondérale chez les 4 lots de la deuxième expérience : Alzheimer (alz) provoqué par l'AlCl<sub>3</sub> 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 .

<b>solution consommée</b>	<b>S0</b>	<b>S1</b>	<b>S2</b>	<b>S3</b>	<b>S4</b>
<b>T</b>	15,20	17,20	17,20	19,80	23,80
<b>ES</b>	1,92	1,30	1,64	2,28	4,08
<b>alz</b>	14,20	18,60	18,20	18,60	19,60
<b>ES</b>	1,30	1,51	1,30	1,67	2,40
<b>alz.trt</b>	15,00	18,00	18,40	21,60	24,20
<b>ES</b>	1,22	1,58	1,14	1,14	0,83
<b>traité</b>	13,20	16,80	16,80	20,40	23,80
<b>ES</b>	0,83	0,83	0,83	0,54	0,83

**Tableau 19:**

La solution consommée chez les 4 lots de la deuxième expérience : Alzheimer (alz) provoqué par l'AlCl<sub>3</sub> 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 .

<b>solution consommée</b>	<b>S1</b>	<b>S2</b>	<b>S3</b>	<b>S4</b>
<b>T</b>	<b>220,00</b>	<b>200,00</b>	<b>270,00</b>	<b>300,00</b>
<b>alz</b>	<b>190,00</b>	<b>200,00</b>	<b>250,00</b>	<b>220,00</b>
<b>alz.trt</b>	<b>175,00</b>	<b>170,00</b>	<b>120,00</b>	<b>125,00</b>
<b>traité</b>	<b>175,00</b>	<b>140,00</b>	<b>300,00</b>	<b>250,00</b>

**Tableau 20:**

Le test de curiosité/ anxiété chez les 4 lots de la deuxième expérience : Alzheimer (alz) provoqué par l'AlCl<sub>3</sub> 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 .

Colonne1	5 min	10 min	15 min	20 min
T	161,22	130,62	122,41	142,29
ES	27,38	26,47	21,88	29,58
alz	175,57	218,60	224,56	200,72
ES	35,77	6,47	17,58	27,66
alz.trt	123,56	113,63	108,86	116,91
ES	15,37	16,80	8,83	11,81
traité	132,34	134,61	107,34	116,91
ES	27,11	18,41	23,11	24,65

**Test de significativité:**

Colonne1	T.alz trt	T.trt
P	0,011095	0,0568933

**Tableau 21:**

Le test de la nage forcé chez les 4 lots de la deuxième expérience : Alzheimer (alz) provoqué par l'AlCl<sub>3</sub> 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.

Nage forcé	T	alz	alz.trt	traité
tps d'immobilité	84,27	26,03	61,72	33,92
ES	44,42	5,44	25,66	4,86

**Test de significativité :**

Colonne1	T.alz trt	T.trt
P	0,2437382	0,0403872

**Tableau 22:**

Le test d'anxiété chez les 4 lots de la deuxième expérience : Alzheimer (alz) provoqué par l'AlCl<sub>3</sub> 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 .

<b>Comp blanc</b>	<b>5 min</b>	<b>10 min</b>	<b>15 min</b>	<b>20 min</b>
<b>T</b>	<b>112,59</b>	<b>150,13</b>	<b>125,57</b>	<b>26,82</b>
<b>ES</b>	<b>21,64</b>	<b>20,56</b>	<b>26,82</b>	<b>21,99</b>
<b>alz</b>	<b>132,46</b>	<b>160,58</b>	<b>148,78</b>	<b>203,31</b>
<b>ES</b>	<b>13,44</b>	<b>18,39</b>	<b>32,82</b>	<b>17,67</b>
<b>alz.trt</b>	<b>137,82</b>	<b>142,93</b>	<b>131,00</b>	<b>131,55</b>
<b>ES</b>	<b>9,82</b>	<b>16,78</b>	<b>22,66</b>	<b>16,46</b>
<b>traité</b>	<b>131,60</b>	<b>144,94</b>	<b>170,40</b>	<b>110,19</b>
<b>ES</b>	<b>10,79</b>	<b>30,19</b>	<b>29,64</b>	<b>13,69</b>

**Test de significativité :**

<b>Colonne1</b>	<b>T.alz trt</b>	<b>T.trt</b>
<b>P</b>	<b>0,3664940</b>	<b>0,3598929</b>

**Tableau 23:**

Le test de mémoire référentielle effectué par le biais de la piscine de Morris MSR chez les 4 lots de la deuxième expérience : Alzheimer (alz) provoqué par l'AlCl<sub>3</sub> 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 .

Morris(MSR)	Jour1	Jour2	Jour3	Jour4	Jour5
T	13,77	17,82	9,50	10,80	3,04
ES	6,19	8,36	6,59	3,80	1,19
alz	12,69	32,63	48,40	40,55	28,90
ES	4,03	7,08	3,91	17,43	2,89
alz.trt	16,11	9,83	6,41	7,05	4,22
ES	3,72	2,33	2,41	3,31	0,68
traité	16,54	9,03	5,28	5,20	5,72
ES	5,81	6,50	3,62	1,86	2,09

**Test de significativité :**

Colonne1	T.alz trt	T.trt
P	0,3046676	0,2812572

**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'AlCl<sub>3</sub> 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					
Jour	1er jour	2ème jour	3ème jour	4ème jour	5ème jour
T	13,60	15,43	1,94	6,90	5,38
ES	4,03	4,34	0,97	1,34	1,70
alz	15,00	39,88	42,71	28,33	27,36
ES	4,94	11,52	6,30	9,49	5,93
alz.trt	14,47	12,97	14,90	5,13	3,79
ES	6,82	2,84	2,77	1,33	0,73
traité	16,50	4,84	1,74	8,50	4,16
ES	3,77	2,85	0,20	1,68	1,00

**Test de significativité :**

Colonne1	T.alz trt	T.trt
P	0,14440814	0,1587905

**Tableau 25:**

Le test de mémoire spatiale de préférence conditionnée chez les 4 lots de la deuxième expérience : Alzheimer (alz) provoqué par l'AlCl<sub>3</sub> 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**

Jour	Jour1	Jour2	Jour3	Jour4	Jour5
T	37,38	67,84	58,53	77,92	74,04
ES	21,30	14,00	18,70	15,90	17,70
Alz	24,74	12,11	22,22	14,12	22,97
ES	16,20	2,00	2,70	4,10	8,70
alz.trt	22,38	37,43	61,93	33,77	43,25
ES	1,10	3,30	17,90	13,00	2,20
Traité	19,38	55,53	25,32	31,91	35,36
ES	3,80	6,70	7,40	6,70	6,20

**Test de significativité :**

Colonne1	T.alz trt	T.trt
P	0,0226084	0,0046837

**Tableau 26:**

Le test de mémoire par distinction de position chez les 4 lots de la deuxième expérience : Alzheimer (alz) provoqué par par l'AlCl<sub>3</sub> 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

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

**Test de significativité :**

<b>Colonne1</b>	<b>T.alz trt</b>	<b>T.trt</b>
<b>P</b>	<b>0,1339935</b>	<b>0,0055851</b>

**Tableau 27:**

Le test de mémoire spatiale (labyrinthe à 8 bras) chez les 4 lots de la deuxième expérience : Alzheimer (alz) provoqué par par l'AlCl<sub>3</sub> 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

<b>Labyrinthe 8 bras</b>					
<b>jour</b>	<b>jour1</b>	<b>jour2</b>	<b>jour3</b>	<b>jour4</b>	<b>jour5</b>
<b>T</b>	<b>10,40</b>	<b>6,00</b>	<b>6,20</b>	<b>4,40</b>	<b>4,20</b>
<b>ES</b>	<b>1,94</b>	<b>1,87</b>	<b>2,86</b>	<b>1,14</b>	<b>2,16</b>
<b>Alz</b>	<b>10,00</b>	<b>9,66</b>	<b>9,00</b>	<b>7,66</b>	<b>9,33</b>
<b>ES</b>	<b>1,41</b>	<b>1,77</b>	<b>1,87</b>	<b>0,40</b>	<b>1,47</b>
<b>alz.trt</b>	<b>9,33</b>	<b>6,00</b>	<b>6,00</b>	<b>7,66</b>	<b>6,00</b>
<b>ES</b>	<b>2,16</b>	<b>1,41</b>	<b>1,87</b>	<b>1,63</b>	<b>1,41</b>
<b>Traité</b>	<b>6,00</b>	<b>9,00</b>	<b>4,33</b>	<b>6,66</b>	<b>4,33</b>
<b>ES</b>	<b>1,87</b>	<b>2,44</b>	<b>2,27</b>	<b>2,48</b>	<b>1,47</b>

**Test de significativité :**

Colonne1	T.alz trt	T.trt
P	0,1929662	0,4519780

**Tableau 28:**

le taux de cholestérol chez les 4 lots de la deuxième expérience : Alzheimer (alz) provoqué par par l'AlCl<sub>3</sub> 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 .

Lots	T	Alz	Alz.trt	traité
Cholestérol	1,18	2,38	1,60	1,04
ES	0,14	0,12	0,16	0,07

**Tableau 29:**

le taux d'oestradiol chez les 4 lots de la deuxième expérience : Alzheimer (alz) provoqué par par l'AlCl<sub>3</sub> 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 .

taux d'oestradiol (pg/ml)			
lots	Alz	AlzTr	T
	10,20	5,20	4,80
Es	0,27	0,17	0,09

**Test de significativité :**

Colonne1	T.alz trt	T.trt
P	0,0290001	0,0172800

**Tableau 30:**

le taux de FSH chez les 4 lots de la deuxième expérience : Alzheimer (alz) provoqué par par l'AlCl<sub>3</sub> 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 .

taux de FSH (mUI/l)			
lots	Alz	AlzTr	T
	0,10	1,80	2,25
Es	0,00	0,17	0,22

**Test de significativité :**

Colonne1	T.alz trt	T.trt
P	0,0143216	0,0111324

**Tableau 31:**

le taux de LH chez les 4 lots de la deuxième expérience : Alzheimer (alz) provoqué par par l'AlCl<sub>3</sub> 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 .

taux de LH (mUI/l)			
lots	Alz	AlzTr	T
	0,10	0,90	1,20
Es	0,00	0,15	0,10

**Test de significativité :**

Colonne1	T.alz trt	T.trt
P	0,0142812	0,0101325

## Neuroprotective Effect of Curcumin with a Fixator of Absorption against both Aluminium Neurotoxicity and Alzheimer's Disease (Experimental Studies in Mice)

Salima Douichene<sup>1\*</sup>, Nouredine Djebli<sup>1</sup>, Moussa Ahmed<sup>2</sup> and Kheira Zerrouki<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Biology, Faculty of SE & SNV, Laboratory of Micro Biology and Vegetal Biology (LMVB), Mostaganem University, Mostaganem, Algeria

<sup>2</sup>Department of Biology, Faculty of Sciences, Tiaret University, Tiaret, Algeria

### 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, and are not more than acetyl cholinesterase 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<sub>3</sub> 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 (PO and IP) on Curcumin<sub>3</sub> with a fixative of absorption and AlCl<sub>3</sub>.

**Keywords:** Curcumin; Neurodegenerative disorders; Alzheimer's disease; AlCl<sub>3</sub>

### Introduction

Aluminum (Al) is a common metal in the environment and one of the most abundant in the terrestrial crust. Human exposure to Al has been increasing over the last few decades [1]. This element appears mainly in food products and in drinking water derived from both natural sources and treatment methods. Oxidative injury has been suggested to contribute to neurodegenerative and metabolic disorders [2]. Epidemiological studies have indicated a link between Al in drinking water and AD and a variety of human and animal studies have implicated learning and memory deficit after Al exposure [3,4].

Drugs currently available on the market include different inhibitors of acetylcholine esterase and N-methyl D-aspartate (NMDA) receptor antagonist. These drugs improve the function of still intact neurons, but do not inhibit the ongoing degenerative process leading the neuronal cell death [5].

Curcumin is a biological active component of turmeric (*curcuma longa*) is used as a curry spice and herbal medicine for the treatment of inflammatory conditions, cancer, AIDS, and other diseases [6]. Results show that a low dose of curcumin significantly suppressed the inflammatory reactions, oxidative damage and plaque burden and decreased the amount of insoluble amyloid [7].

To assess a spectrum of learning and memory functions a battery of tests is needed. These tests are selected to assess behavior and memory. The present studies were undertaken to assess the neuroprotective effect of curcumin administrated with Al represented by behavior and memory tests, confirmed by the histological study of mice's brains.

### Materials and Methods

#### Chemicals

AlCl<sub>3</sub>+6H<sub>2</sub>O were purchased from Merck Chemical Co (Germany).

Curcumin and the other chemicals were purchased from Sigma-Aldrich Chemical Co.

#### Animals and treatment

Fifty five healthy adult mice weighting from 18-22 g were obtained from Pasteur institute Algeria. They were maintained at 24 ± 5°C with a 12 h light/dark cycle, and have been given a commercial pellet diet (ONAB Algeria) and fresh drinking water ad libitum.

The mice were randomly divided into four groups; each group containing seven mice (for each experience: neurotoxicity, Alzheimer's model): control group, neurotoxicity and Alzheimer model, intoxicated/Alzheimer treated groups and the control treated groups. AlCl<sub>3</sub> dissolved in distilled water administrated orally (100 mg/kg) for the intoxicated/Alzheimer's model groups, and intoxicated/Alzheimer's treated groups, with a D-Galactose IP (200 mg/kg) for the Alzheimer's model given for 11 weeks; in parallel of curcumin administration (45 mg orally-200 mg/kg IP) respectively for the intoxicated treated group and Alzheimer disease animal model. The control treated groups received the same doses of curcumin (45-200 mg/kg).

#### Behavioral tests

Functional behavioral assessment is required as part of testing

\*Corresponding author: Salima Douichene, Department of Biology, Faculty of SE & SNV, Laboratory of Micro Biology and Vegetal Biology (LMVB), Mostaganem University, Mostaganem, Algeria, E-mail: [itadz@yahoo.fr](mailto:itadz@yahoo.fr)

Received June 13, 2012; Accepted August 10, 2012; Published August 13, 2012

**Citation:** Douichene S, Djebli N, Ahmed M, Zerrouki K (2012) Neuroprotective Effect of Curcumin with a Fixator of Absorption against both Aluminium Neurotoxicity and Alzheimer's Disease (Experimental Studies in Mice). J Alzheimers Dis Parkinsonism 2:107. doi:10.4172/2161-0460.1000107

**Copyright:** © 2012 Douichene S, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

the nervous status (manifest determinations). These guidelines apply to animals in special tests, including those with locomotors activity, curiosity (holes test), anxiety/curiosity (maze on +), anxiety (black/white room) and Persolt test.

The assessment of animal memory using different types of mazes has been used in neurosciences [8]. Several models have been proposed recently, mainly trying to evaluate accuracy of choice between the alternatives presented in the same day of the session, instead of looking for the accumulated learning through successive days of training.

The Morris water maze is widely used to study spatial memory and learning. Animals are placed in a pool of water that is colored opaque with powdered non-toxic tempera paint, where they must swim to a hidden escape platform.

### Histological analysis

Mice from both studies were sacrificed with an overdose of Chloral.

After the step-through avoidance test, the brains of mice were removed right after sacrifices. Removed brains were then impressed in 10% neutral buffered formaldehyde for 24 hours. Serial coronal paraffin sections were cut at 4  $\mu$ m thickness for hematoxylin and eosin (H&E) and Congo red staining.

### Statistical analysis

The experimental results were reported as mean SEM. Statistical analysis was performed using SPSS Software. Analysis of variance (ANOVA) and LSD test were used to compare the experimental groups with the controls. One-way ANOVA p value using the post hoc Fischer's LSD test. P-value<0.05 was considered significant.

## Results and Discussion

### Behavioral tests

Performance of mice in the step through passive avoidance training and testing show a remarkable difference between the intoxicated treated/Alzheimer treated and the intoxicated/Alzheimer groups; the test of maze plus was assessed by the time spending in a covered arm squares noted as score per time of 20 mn, 5 mn each phases showed high activity for the intoxicated treated comparatively with the intoxicated group (Figure 1).

### Memory tests

When non-spatial memory test preferably conditional the results obtained during the three experimental tests show that mice intoxicated take much longer to reach the food in the arm lit unlike control mice, treated intoxicated and that put a very short time to get informed on the arm (Figure 2).

### Histological studies

H&E staining shows that there are typical neuropathological changes in the hippocampus of intoxicated/Alzheimer's model. In the control groups the neurons were full and arranged tightly, the nuclei were light stained. By comparison in the model group mice the cytoplasm of neuron were shrunken, the nuclei were side moved and dark stained, neurofibrillary degeneration and neurons loss were observed in hippocampus. Curcumin administration shows moderated neuropathological changes. The neurons recovered their characteristic shape, with prolonged neurofibrillary tangles (Figure 3). Congo red staining shows the beginning of injuries induced by Aluminium, characterized by assembling of nuclei resulting from cytoplasm

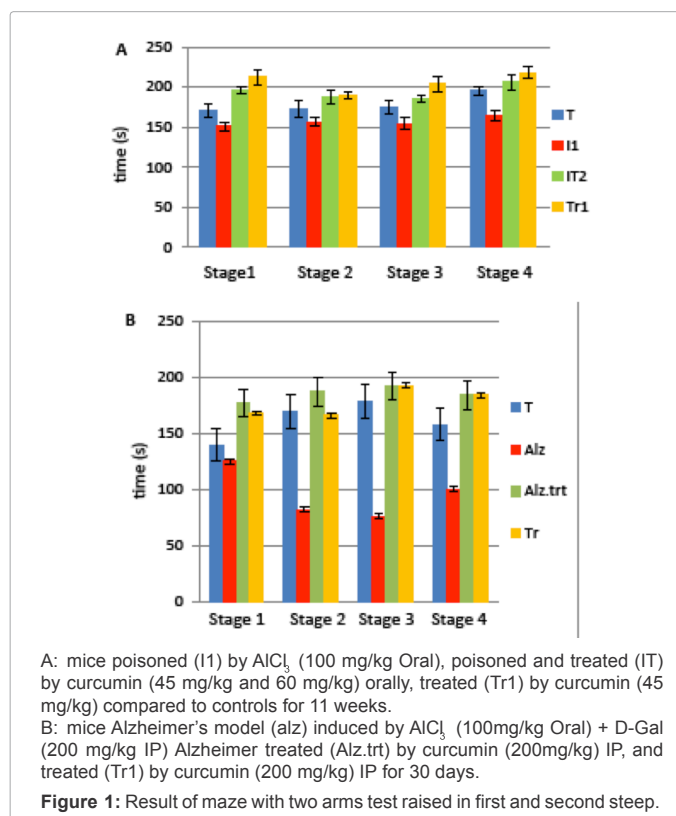
lysis, and a slowly reaction of neurodegenerative mechanism for the Alzheimer treated model. The control cell wasn't stained with the Congo red (Figure 4).

### Discussion

In the present study, the effects of Al exposure were investigated to describe the associated behavioral (Figures 1 and 2) and brain modifications. Neurodegenerative disease is characterized by progressive pathological changes in the brain (Figures 3 and 4) that translate into clinical signs of decline in cognitive abilities (memory), functional abilities, mood, behavior, and finally physical changes. The pathological changes in the Alzheimer's brain include deterioration and loss of neurons (nerve cells) leading to brain atrophy [8].

Dietary antioxidants cooperate with the body enzymes to protect the brain from free radical damage [9]. Curcumin (of curcuma longa) is used to improve mental concentration and memory capabilities. It has free radical scavenging and lipid peroxidation activities [10,11]. Also it is a potent antioxidant with low or no side effects, it increases antioxidant enzymes, hypoglycemic, antibacterial and antifungal properties [12,13]. The antioxidant activity of coriander could protect liver from oxidative damage [14] and from lead induced testis oxidative damage.

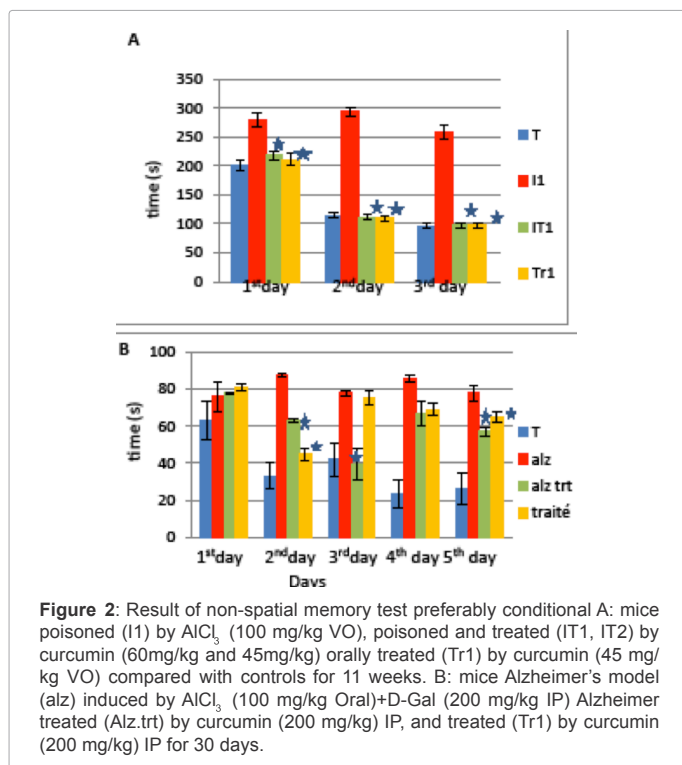
In this investigation the effect of curcumin with over load of aluminum chloride to mice lead to reduction of neurotoxicity and Alzheimer's disease appeared as shrunken decreasing of pyramidal cells, reduced effect of decreasing number of the pyramidal cells. These brain moderation changes induced by curcumin against aluminum chloride administration were due to reducing oxidative damage which contribute to disease pathogenesis and were in accordance with the aim of this study which is to prove the protective effect of curcumin against



A: mice poisoned (I1) by AlCl<sub>3</sub> (100 mg/kg Oral), poisoned and treated (IT) by curcumin (45 mg/kg and 60 mg/kg) orally, treated (Tr1) by curcumin (45 mg/kg) compared to controls for 11 weeks.

B: mice Alzheimer's model (alz) induced by AlCl<sub>3</sub> (100mg/kg Oral) + D-Gal (200 mg/kg IP) Alzheimer treated (Alz.trt) by curcumin (200mg/kg) IP, and treated (Tr1) by curcumin (200 mg/kg) IP for 30 days.

Figure 1: Result of maze with two arms test raised in first and second steep.



aluminium neurotoxicity [15], and also Alzheimer's disease by means of curcumin administration with Aluminium chloride [16].

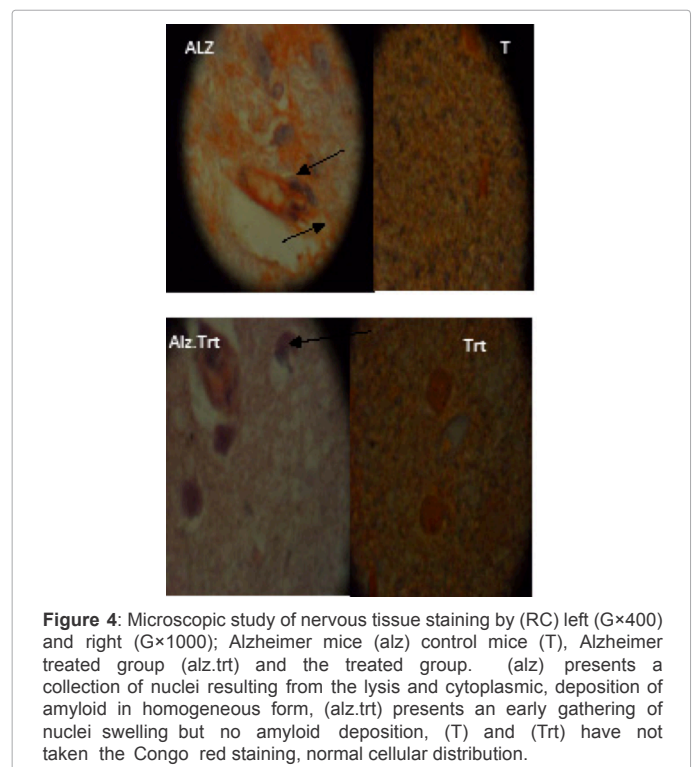
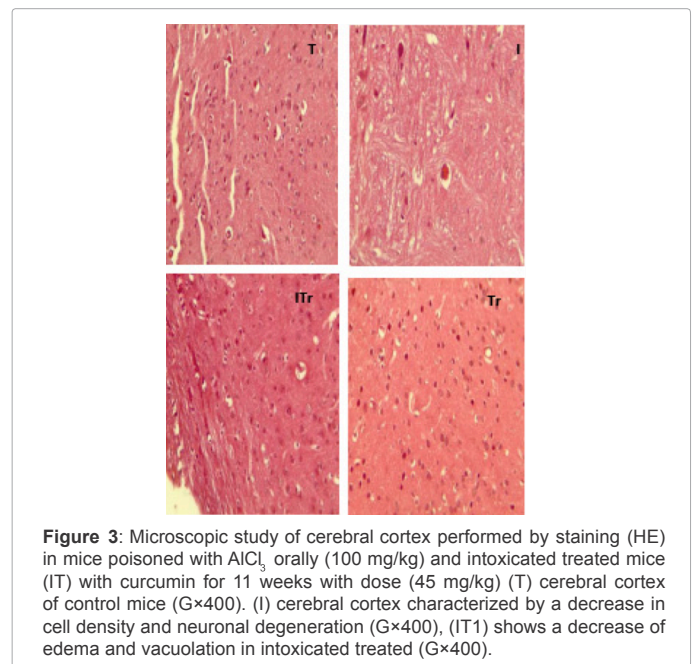
Mice were poisoned with Aluminium chloride (AlCl<sub>3</sub>) orally at 100 mg/kg/day in drinking water, another group poisoned with the same manner but treated with curcumin orally (45 mg/kg/day) for 11weeks. The animals of the control group received drinking water only during this period, and the control treated were received curcumin in distilled water (45 mg/kg). Results showed that curcumin moderated the Al effect on anxiety/curiosity of treated intoxicated animals (Figure 1). The same results were shown for the subchronic exposure to AlCl<sub>3</sub> in mice Alzheimer's model increase anxiety in opposite of the results obtained for the Alzheimer treated group.

Based on these results, it seems likely that enhanced in exploratory behavior in treated poisoned mice during the whole board test and locomotor activity may reflect the less anxiety response of an animal to an unfamiliar environment. The test was based on the adverse properties of the open field and in which antioxidant treatment-induced ease of exploratory activity is compared between treated poisoned and poisoned groups. This model permits simple and quick evaluation of the anxious behavior and its modification by pharmacological agents. In our present study forced swimming test showed a significantly increased immobility time of Al-treated mice. This test is a common behavioral test for assessing depression in which animals have given up the hope of escape and depression remains controversial [17], drugs with antioxidant activity reduce the time during which the animals remain immobile [18]. These observations were important for the evaluation of the cognitive tests in since impaired physiological functions or changed motor performance may conflict with learning and memory tests [19]. Most learning paradigms that require configural associations require a fully functioning hippocampus; however learning paradigms that can be solved using only elemental associations can be solved without input from this structure [20]. The memory task can test the hippocampus in

learning and memory. Results of the conditional memory documented that Al-treated mice showed no impairment in learning and memory in reference version of the test (Figure 2).

There is no animal model available that can mimic all the cognitive, behavioral and histopathological abnormalities observed in patient with Alzheimer disease [20].

Our histopathological study of chronic exposure shows obvious difference between the treated poisoned groups and the poisoned,



not very normal as a control and control treated, (Figure 3) but can also explain a deceleration of amyloid reaction, unlike the sub chronic exposure that wasn't very clear with H&E staining, which Congo red staining that showed (Figure 4) the amyloid formation and apoptosis for the poisoned group (Alzheimer's model) less important in treated Alzheimer's model [21].

## Conclusion

The distribution of aluminum in the tissues, as well as for the gavage infusion depends on the chemical species used and route of administration. We can therefore say that the route and duration of administration, and other interactions result in little damage in different tissues whose concentration depends on the chemical form.

Turmeric is being studied for the prevention of neurotoxicity and Alzheimer's, or to slow disease progression. Studies in humans have been launched, after promising trials in animals, but it's less bioavailability and it's fast eliminated by the liver detoxification pathways, obliged there administration with piperine exist in *Pepper nigrum*, inhibitor of the key enzyme involved in detoxification, which helps maintain a high rate of curcumin (*Curcuma longa*) longer.

The aim of this research was to evaluate the preventive effect of curcumin with a fixator of absorption on chronic neurotoxicity of aluminum, as well as Alzheimer's disease induced (subacute/chronic sub), through the use of biological models in behavioral, memory, and histological status of nerves.

## References

1. Silva VS, Cordeiro JM, Matos MJ, Oliveira CR, Gonçalves PP (2002) Aluminum accumulation and membrane fluidity alteration in synaptosomes isolated from rat brain cortex following aluminum ingestion: effect of cholesterol. *Neurosci Res* 44: 181-193.
2. Kawahara M, Kato-Negishi M (2011) Link between Aluminum and the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: The Integration of the Aluminum and Amyloid Cascade Hypotheses. *Int J Alzheimers Dis* 8: 276393.
3. Rondeau V, Iron A, Letenneur L, Commenges D, Duchêne F, et al. (2006) Analysis of the effect of aluminum in drinking water and transferrin C2 allele on Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 13: 1022-1025.
4. Wu TY, Chen CP, Jinn TR (2011) Traditional Chinese medicines and Alzheimer's disease. *Taiwan J Obstet Gynecol* 50: 131-135.
5. Pan R, Qiu S, Lu DX, Dong J (2008) Curcumin improves learning and memory ability and its neuroprotective mechanism in mice. *Chin Med J (Engl)* 121: 832-839.
6. Sahin Kavaklı H, Koca C, Alici O (2011) Antioxidant effects of curcumin in spinal cord injury in rats. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 17: 14-18.
7. Turgut G, Kaptanoğlu B, Turgut S, Enli Y, Genç O (2004) Effects of chronic aluminum administration on blood and liver iron-related parameters in mice. *Yonsei Med J* 45: 135-139.
8. Exley C (2005) The aluminium-amyloid cascade hypothesis and Alzheimer disease. *Subcell Biochem* 38: 225-234.
9. Xu Y, Ku B, Tie L, Yao H, Jiang W, et al. (2006) Curcumin reverses the effects of chronic stress on behavior, the HPA axis, BDNF expression and phosphorylation of CREB. *Brain Res* 1122: 56-64.
10. Green RJ, Stanton ME (1989) Differential ontogeny of working memory and reference memory in the rat. *Behav Neurosci* 103: 98-105.
11. Ho SC, Liu JH, Wu RY (2003) Establishment of the mimetic aging effect in mice caused by D-galactose. *Biogerontology* 4: 15-18.
12. Tian J, Ishibashi K, Ishibashi K, Reiser K, Grebe R, et al. (2005) Advanced glycation endproduct-induced aging of the retinal pigment epithelium and choroid: a comprehensive transcriptional response. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102: 11846-11851.
13. Wei H, Li L, Song Q, Ai H, Chu J, et al. (2005) Behavioural study of the D-galactose induced aging model in C57BL/6J mice. *Behav Brain Res* 157: 245-251.
14. Eskes R, Antonsson B, Osen-Sand A, Montessuit S, Richter C, et al. (1998) Bax-induced cytochrome C release from mitochondria is independent of the permeability transition pore but highly dependent on Mg<sup>2+</sup> ions. *J Cell Biol* 143: 217-224.
15. Kumar A, Dogra S, Prakash A (2009) Protective effect of curcumin (*Curcuma longa*), against aluminium toxicity: Possible behavioral and biochemical alterations in rats. *Behav Brain Res* 205: 384-390
16. Ringman JM, Frautschy SA, Cole GM, Masterman DL, Cummings JL (2005) A potential role of the curry spice curcumin in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2: 131-136.
17. Rebai O, Djebli NE (2008) Chronic Exposure to Aluminum Chloride in Mice: Exploratory Behaviors and Spatial Learning. *Adv Biol Res* 2: 26-33.
18. Gardier AM, Bourin M (2001) Appropriate use of "knockout" mice as models of depression or models of testing the efficacy of antidepressants. *Psychopharmacology (Berl)* 153: 393-394.
19. Borsini F, Meli A (1988) Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity? *Psychopharmacology (Berl)* 94: 147-160.
20. Yamada K, Nabeshima T (2000) Animal models of Alzheimer's disease and evaluation of anti-dementia drugs. *Pharmacol Ther* 88: 93-113.
21. Fernandez-Flores A (2010) Comparative study of Congo red fluorescence and immunohistochemistry in cutaneous amyloidosis. *Rom J Morphol Embryol* 51: 683-686.

Submit your next manuscript and get advantages of OMICS Group submissions

### Unique features:

- User friendly/feasible website translation of your paper to 50 world's leading languages
- Audio Version of published paper
- Digital articles to share and explore

### Special features:

- 200 Open Access Journals
- 15,000 editorial team
- 21 days rapid review process
- Quality and quick editorial, review and publication processing
- Indexing at PubMed (partial), Scopus, DOAJ, EBSCO, Index Copernicus and Google Scholar etc
- Sharing Option: Social-Networking Enabled
- Authors, Reviewers and Editors rewarded with online Scientific Credits



**Citation:** Douichene S, Djebli N, Ahmed M, Zerrouki K (2012) Neuroprotective Effect of Curcumin with a Fixator of Absorption against Aluminium Neurotoxicity and Alzheimer's Disease (Experimental Studies in Mice). J Alzheimers Dis Parkinsonism 2:107. doi:[10.4172/2161-1077.1000107](https://doi.org/10.4172/2161-1077.1000107)

Better discount for your subsequent articles  
Submit your manuscript at: <http://www.editorialmanager.com/acrgroup/>