



HAL
open science

Sélénium et maladies neurodégénératives liées au vieillissement : exemple de la maladie d'Alzheimer, de la maladie de Parkinson et de la sclérose latérale amyotrophique

Stéphanie Bonnevie-Perrier

► **To cite this version:**

Stéphanie Bonnevie-Perrier. Sélénium et maladies neurodégénératives liées au vieillissement : exemple de la maladie d'Alzheimer, de la maladie de Parkinson et de la sclérose latérale amyotrophique. Sciences pharmaceutiques. 2006. dumas-01501873

HAL Id: dumas-01501873

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01501873>

Submitted on 4 Apr 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



1^{er} exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 2006

n° 7034

**SELENIUM ET MALADIES NEURODEGENERATIVES
LIEES AU VIEILLISSEMENT :
exemple de la maladie d'Alzheimer, de la maladie de Parkinson et
de la sclérose latérale amyotrophique**

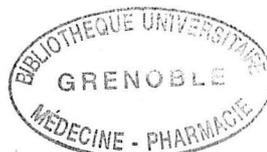
THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLOME D'ETAT

BONNEVIE-PERRIER Stéphanie

[Données à caractère personnel]



Thèse soutenue publiquement à la faculté de pharmacie de Grenoble

Le 6 juillet 2006

Devant le jury composé de :

Président du jury : Mme **ROUSSEL Anne-Marie**, Professeur

Mme **DEMEILLIERS Christine**, Maître de conférence, Directeur de Thèse

Mme **ARNAUD Josiane**, Praticien hospitalier

M. **MOREAUD Olivier**, Neurologue

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année 2006

**SELENIUM ET MALADIES NEURODEGENERATIVES
LIEES AU VIEILLISSEMENT :
exemple de la maladie d'Alzheimer, de la maladie de Parkinson et
de la sclérose latérale amyotrophique**

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLOME D'ETAT

BONNEVIE-PERRIER Stéphanie

[Données à caractère personnel]



Thèse soutenue publiquement à la faculté de pharmacie de Grenoble

Le 6 juillet 2006

Devant le jury composé de :

Président du jury : Mme **ROUSSEL Anne-Marie**, Professeur

Mme **DEMEILLIERS Christine**, Maître de conférence, Directeur de Thèse

Mme **ARNAUD Josiane**, Praticien hospitalier

M. **MOREAUD Olivier**, Neurologue

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : M. le Professeur P. DEMENGE
Vice-Doyenne : Mme A. VILLET

PROFESSEURS DE PHARMACIE

BAKRI	Abdelaziz	Pharmacie Galénique
BURMEISTER	Wilhelm	Biophysique
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique et Bio-Technique
DANEL	Vincent	Toxicologie
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Bio-Inorganique
DEMENGE	Pierre	Physiologie / Pharmacologie
DROUET	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie / Biotechnologie
FAVIER	Alain	Biochimie / Biotechnologie
GOULON	Chantal	Biophysique
GRILLOT	Renée	Parasitologie
LECLERC	Gérard	Chimie Organique
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique
RIBUOT	Christophe	Physiologie / Pharmacologie
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie
SEIGLE-MURANDI	Françoise	Botanique et Cryptogamie
STEIMAN	Régine	Biologie Cellulaire
WOUESSIDJEW	Denis	Pharmacie Galénique

PROFESSEUR ASSOCIE (PAST)

CHAMPON	Bernard	Pharmacie Clinique
----------------	---------	--------------------

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique
BARTOLI	Marie-Hélène	Pharmacie Clinique et Biotechn.
BOUMENDJEL	Ahcène	Pharmacognosie
BRETON	Jean	Parasitologie
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie et génie de la formulation
DELETRAZ	Martine	Droit Pharmaceutique Economie
DEMEILLERS	Christine	Biochimie
DESIRE	Jérôme	Chimie Bioorganique
DIJOUX-FRANCA	Marie-Geneviève	Pharmacognosie
DURMORT-MEUNIER	Claire	Virologie
ESNAULT	Danielle	Chimie Analytique
FAURE	Patrice	Biochimie
FAURE-JOYEUX	Marie	Physiologie-Pharmacologie
FOUCAUD-GAMEN	Jacqueline	Immunologie
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie Galénique
GERMI	Raphaële	Bactériologie
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie – Pharmacologie
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique
GUIRAUD	Pascale	Biologie Cellulaire et Génétique
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie
KRIVOBOK	Serge	Botanique – Cryptogamie
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique / Chimie Thérapeutique
PINEL	Claudine	Parasitologie
RAVEL	Anne	Chimie Analytique
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique
RIONDEL	Jacqueline	Physiologie - Pharmacologie
SEVE	Michel	Ens. Physique / Rech. Biochimie
TARBOURIECH	Nicolas	
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Bio-Inorganique
VILLEMAIN	Danielle	Mathématiques / Informatique
VILLET	Annick	Chimie Analytique
PROFESSEUR AGREGE (PRAG)		
ROUTABOUL	Christel	Chimie Générale

Au président du jury

Madame le professeur A.M. Roussel,
Qui m'a fait l'honneur de présider le jury de cette thèse,
Je la remercie pour ces enseignements au cours de mes études de Pharmacie.

Au maître de thèse

Madame C. DEMEILLIERS,
Je la remercie pour m'avoir proposé ce sujet.
Je tiens à lui exprimer toute ma reconnaissance pour sa disponibilité, ses précieux conseils, ainsi que pour m'avoir guidée pendant toute la rédaction de cette thèse.

Aux membres du jury

Madame J. ARNAUD et Monsieur O. MOREAUD,
Je les remercie pour l'intérêt qu'ils ont porté à mon travail et pour leur présence dans ce jury.

A mes parents,

Pour m'avoir permis de réaliser mes études dans les meilleures conditions.

Je les remercie pour leur confiance, leur soutien et leurs encouragements permanents.

A mon frère,

Pour tous les bons moments passés tout au long de nos études.

Je le remercie pour ses nombreux conseils, et son aide à la rédaction de cette thèse.

A Johan,

Pour sa patience et son soutien.

A Christophe et Franck, ainsi qu'à toute leur équipe,

Pour leur confiance depuis le début de mes études, et pour leurs encouragements.

A toute ma famille,

A mes amis.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	12
PREMIERE PARTIE : LE SELENIUM : GENERALITES	14
1. Historique	15
2. Propriétés chimiques du sélénium	16
3. Répartition du sélénium	16
4. Sources alimentaires de sélénium	17
5. Métabolisme	20
5.1. Absorption	20
5.2. Métabolisme	20
5.3. Distribution	23
5.4. Elimination	23
6. Rôle biologique du sélénium	24
7. Besoins et apports nutritionnels conseillés	30
8. Carence et déficit en sélénium	32
8.1. La carence en sélénium	32
8.2. Le déficit en sélénium	34
9. Toxicité du sélénium	35
10. Sélénium et cerveau	36
DEUXIEME PARTIE : LA MALADIE D'ALZHEIMER, DE PARKINSON ET LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE	38
1. La maladie d'Alzheimer	39
1.1. Signes cliniques et diagnostic	40
1.2. Physiopathologie	40
1.2.1. Les plaques séniles	41
1.2.2. La dégénérescence neurofibrillaire	43
1.3. Les facteurs génétiques	45
1.3.1. Les mutations du gène du précurseur de la protéine β -amyloïde	45

1.3.2. Les gènes des présénilines	46
1.3.3. L'hypothèse β -amyloïde	48
1.3.4. Gène de l'apolipoprotéine E et de l' α 2-macroglobuline	48
1.4. Le stress oxydant	50
1.4.1. Formation des radicaux libres	51
1.4.2. Rôle des métaux	52
1.4.3. Protéine β -amyloïde et stress oxydant	54
1.4.4. Les Conséquences du stress oxydant	55
2. La maladie de Parkinson	59
2.1. Signes cliniques et diagnostic	59
2.2. Physiopathologie	61
2.3. Les facteurs génétiques	63
2.4. Le stress oxydant	66
2.4.1. Catabolisme de la dopamine	67
2.4.2. Dysfonctionnement mitochondrial	70
2.4.3. Augmentation des concentrations en fer	72
2.4.4. Diminution des capacités anti-oxydantes	73
2.4.5. Les conséquences du stress oxydant	76
3. La sclérose latérale amyotrophique	77
3.1. Signes cliniques et diagnostic	77
3.2. Physiopathologie	78
3.3. Les facteurs génétiques	79
3.4. Le stress oxydant	84
3.4.1. Dysfonctionnement de la superoxyde dismutase à cuivre et zinc	84
3.4.2. L'hypothèse excitotoxique	84
3.4.3. Le dysfonctionnement mitochondrial	86
3.4.4. Les conséquences du stress oxydant	87

**TROISIEME PARTIE : SELENIUM ET MALADIE D'ALZHEIMER, DE PARKINSON
ET SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE** 90

1. Sélénium et maladie d'Alzheimer	91
1.1. Variations des taux de sélénium dans la maladie d'Alzheimer	91
1.1.1. Statut sélénié chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer	92

1.1.2. Etudes des taux de sélénium et activité des sélénoprotéines sur des cerveaux de patients atteints de la maladie d'Alzheimer _____	97
1.2. Intérêt de l'utilisation du sélénium dans la maladie d'Alzheimer _____	100
1.2.1. Statut sélénié et fonctions cognitives _____	101
1.2.2. Etudes d'intervention dans la maladie d'Alzheimer _____	103
2. Sélénium et maladie de Parkinson _____	107
2.1. Variation des taux de sélénium dans la maladie de Parkinson _____	107
2.1.1. Statut sélénié chez des patients atteints de la maladie de Parkinson _____	107
2.1.2. Etude des taux de sélénium et activité des sélénoprotéines sur des cerveaux de patients atteints de la maladie de Parkinson _____	111
2.2. Intérêt de l'utilisation du sélénium dans la maladie de Parkinson _____	113
2.2.1. Intérêt du sélénium dans les modèles animaux de la maladie de Parkinson _____	113
2.2.2. Etudes d'intervention dans la maladie de Parkinson _____	114
3. Sélénium et sclérose latérale amyotrophique _____	116
3.1. Variations des taux de sélénium dans la SLA _____	116
3.1.1. Statut sélénié chez des patients atteints de SLA _____	116
3.1.2. Etude du taux de sélénium et activité des sélénoprotéines sur des cerveaux de patients atteints de sclérose latérale amyotrophique _____	121
3.2. Intérêt de l'utilisation du sélénium dans la sclérose latérale amyotrophique _____	124
3.2.1. Sélénium et excitotoxicité _____	124
3.2.2. Etudes d'intervention dans la sclérose latérale amyotrophique _____	125
CONCLUSION _____	128
BIBLIOGRAPHIE _____	131
ANNEXES _____	156
ABREVIATIONS _____	168

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Liste des tableaux

Tableau 1 : Répartition en pourcentage des apports alimentaires journaliers en sélénium	18
Tableau 2 : Principales sources et teneurs des aliments en sélénium	18
Tableau 3 : Apports alimentaires en sélénium ($\mu\text{g}/\text{jour}$) et concentration sérique ($\mu\text{g}/\text{L}$) chez des adultes dans différents pays	19
Tableau 4 : Sélénoprotéines humaines ayant des fonctions connues	28
Tableau 5 : Sélénoprotéines humaines ayant des fonctions inconnues	29
Tableau 6 : Doses journalières recommandées par le « Nutrition Board » aux Etats Unis en 2000	30
Tableau 7 : Apports journaliers en sélénium dans quelques pays européens	31
Tableau 8 : Facteurs génétiques liés à la maladie d'Alzheimer	50
Tableau 9 : Principaux signes non moteurs de la maladie de Parkinson	61
Tableau 10 : Locus impliqués dans les formes familiales monogéniques de la maladie de Parkinson	63
Tableau 11 : Mise en évidence du stress oxydant dans la pathogenèse de la maladie de Parkinson	66
Tableau 12 : Variation des taux de sélénium et de l'activité sélénoprotéines dans le compartiment sanguin et le liquide céphalorachidien chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer par rapport aux témoins	92
Tableau 13 : Variation des taux de sélénium et de l'activité des sélénoprotéines dans différentes régions du cerveau de patients atteints de la maladie d'Alzheimer par rapport aux témoins	97
Tableau 14 : Variation du taux de sélénium et de l'activité des sélénoprotéines dans le compartiment sanguin et le liquide céphalorachidien chez des patients parkinsoniens par rapport aux témoins	107
Tableau 15 : Variation du taux de sélénium et de l'activité des sélénoprotéines dans différentes régions du cerveau de patients atteints de la maladie de Parkinson par rapport aux témoins	111

Tableau 16 : Variation des taux de sélénium et de l'activité des sélénoprotéines dans le compartiment sanguin chez des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique par rapport aux témoins	116
Tableau 17 : Informations cliniques des personnes incluses dans l'étude de Przedborski et al. (1996a)	119
Tableau 18 : Variation du taux de sélénium et de l'activité des sélénoprotéines dans le système nerveux central chez des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique par rapport aux témoins	121

Liste des figures

Figure 1 : Métabolisme du sélénium organique et minéral	21
Figure 2 : Représentation schématique des mécanismes d'incorporation du sélénium alimentaire dans les différentes catégories de protéines	22
Figure 3 : Prévalence de la maladie d'Alzheimer en fonction de l'âge	39
Figure 4 : Schéma des différentes mutations de l'APP et son métabolisme normal	42
Figure 5 : Localisation des différentes mutations de l'APP	46
Figure 6 : Schéma de la préséniline 1 indiquant les sites de mutation (la préséniline 2 à une structure identique)	47
Figure 7 : Les sources possibles de radical hydroxyl et de peroxyde d'hydrogène dans le cerveau	52
Figure 8 : Les mécanismes de défense antioxydants enzymatiques	55
Figure 9 : Voie protéolytique ubiquitine-protéasome	65
Figure 10 : Métabolisme de la dopamine	67
Figure 11 : Vue schématique d'une terminaison dopaminergique nigrostriatale illustrant les voies de synthèse de la dopamine et son métabolisme sous des conditions normales et en présence de neurotoxines	69
Figure 12 : Représentation schématique des différentes voies impliquées dans le métabolisme du glutathion	73
Figure 13 : Les différents rôle du glutathion	74
Figure 14 : Hypothèses sur les mécanismes du glutathion et de ses métabolites dans les neurones dopaminergiques	75
Figure 15A : Modèle du gène de la Cu/Zn superoxyde dismutase avec ses domaines fonctionnels, et localisation des mutations identifiées	81
15B : Hypothèses sur les gains de fonctions possibles de la Cu/Zn superoxyde dismutase mutée dans la sclérose latérale amyotrophique familiale	81
Figure 16 : Production du peroxyde d'azote à partir d'oxygène et d'oxyde nitrique en présence de Cu/Zn superoxyde dismutase déficiente en zinc	83
Figure 17 : Métabolisme du neurotransmetteur glutamate	85

INTRODUCTION

INTRODUCTION

L'allongement de l'espérance de vie observé depuis plus d'un siècle dans les pays industrialisés s'accompagne d'une augmentation des pathologies neurodégénératives liées à l'âge. Ces maladies se caractérisent par une perte lente et progressive des neurones. La dégénérescence va toucher le cortex cérébral dans la maladie d'Alzheimer, les noyaux gris centraux dans la maladie de Parkinson et la moelle épinière dans le cas de la sclérose latérale amyotrophique.

L'implication du stress oxydant dans la pathogenèse de ces trois maladies ne fait à présent aucun doute. Dès lors, la possibilité de l'utilisation d'antioxydants en général, et du sélénium en particulier a pu être envisagée dans la prévention et le traitement de ces pathologies.

Considéré comme toxique dans un premier temps, le sélénium n'a révélé son importance physiologique que dans un passé récent. C'est la découverte de la glutathion peroxydase et de son rôle dans la dégradation des radicaux libres qui a permis de comprendre les bases métaboliques de cet oligo-élément. En tant que constituant actif de la sélénocystéine, 21^{ème} acide aminé, le sélénium est incorporé de façon spécifique dans les protéines séléno-dépendantes, où il agit comme un centre redox. D'autres séléno-protéines identifiées depuis semblent posséder également des propriétés antioxydantes.

L'étude EVA (Berr et al., 2000) a permis de mettre en évidence une diminution de la concentration en sélénium au cours du vieillissement, celle-ci étant associée à un risque plus élevé de déclin des fonctions cognitives. Ces résultats, confirmés également par d'autres travaux, sont autant d'arguments supplémentaires en faveur de l'importance du sélénium chez la personne âgée.

L'objectif de ce travail est de réaliser un état des lieux des connaissances actuelles sur le rôle potentiel du sélénium dans trois pathologies neurodégénératives majeures : la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et la sclérose latérale amyotrophique. En se basant sur les différentes études réalisées sur ce thème, nous essayerons de montrer quel pourrait être le rôle et l'impact d'un déficit nutritionnel en sélénium dans l'apparition et l'évolution de ces pathologies. Puis, nous étudierons l'intérêt d'une éventuelle supplémentation en sélénium, seule et/ou combinée avec d'autres molécules anti-oxydantes.

PREMIERE PARTIE :

LE SELENIUM : GENERALITES

1. Historique

C'est au treizième siècle que l'on trouve le premier récit à propos du sélénium (Se), alors que cet élément n'est encore pas caractérisé. En effet, au cours de son voyage dans l'ouest de la Chine en 1295, Marco Polo remarque que ses chevaux perdent progressivement leurs sabots alors que les chevaux locaux se portent parfaitement bien. L'observation de leur régime alimentaire révèle que les chevaux de Marco Polo consomment une plante dangereuse, l'Astragale, alors que les autres l'évitent. Ce n'est que bien plus tard qu'il est établi que les sols de cette région de Chine sont très riches en Se et que les plantes du genre Astragale accumulent cet élément.

Après sa découverte en 1817 par le chimiste suédois Jons Jakobs Berzelius, le Se est d'abord considéré par les biologistes comme un élément toxique lorsqu'il est absorbé à dose élevée par les mammifères (Cesarini, 2004).

Ce n'est qu'en 1957 que le Se prend toute son importance grâce à Schwartz et Foltz qui mettent en évidence la relation entre les apports alimentaires en Se et la prévention de la nécrose hépatique induite par une alimentation pauvre en vitamine E chez le rat (Schwartz et Foltz, 1957).

La nécessité des apports alimentaires en Se est également observée dans les années 1970, quand une supplémentation systématique de la nourriture en sélénite de sodium a permis l'éradication presque totale de la maladie de Keshan. Celle-ci, caractérisée par une cardiomyopathie congestive fatale a touché plus de dix millions d'habitants de la région de Keshan située dans l'est de la Chine, région dont le sol a l'une des plus pauvres teneur en Se du monde. Cependant, bien que la supplémentation en Se protège la population de cette maladie, elle ne permet pas de corriger l'insuffisance cardiaque une fois qu'elle est apparue. De plus, la fréquence saisonnière de cette maladie laisse penser qu'un agent infectieux est impliqué en plus du déficit en Se (Thérond, 2003 ; Cesarini, 2004).

De même, la maladie de Kashin-Beck, pathologie articulaire touchant les enfants de cinq à treize ans a été associée à un statut faible en Se des populations vivant en Chine du nord, Corée du nord et est de la Sibérie, régions dont les sols sont pauvres en cet élément. Cependant, l'amélioration du statut nutritionnel en Se ne semble pas prévenir cette maladie. D'autres causes ont été avancées comme le déficit en iode ou des mycotoxines (Théron, 2003).

C'est à cette période que les chercheurs ont vraiment pris conscience de l'importance du Se dans notre alimentation.

La découverte de la glutathion peroxydase (GPX) par Rotruck et ses co-équipiers en 1973, a permis de comprendre en partie les bases métaboliques de la fonction nutritionnelle du Se. Le Se à travers la formation de l'acide aminé sélénocystéine est au cœur du centre catalytique de cette enzyme aux fonctions anti-oxydantes. Par la réduction du peroxyde d'hydrogène et des hydroperoxydes lipidiques, les GPXs protègent la cellule des dommages engendrés par les radicaux libres de l'oxygène (Salah Gallah, 2004). Depuis, d'autres sélénoprotéines dont certaines possèdent également des propriétés anti-oxydantes ont été découvertes, permettant d'expliquer en partie le rôle du Se dans la prévention des cancers, des maladies cardiovasculaires, et des infections virales ainsi que dans la régulation des fonctions thyroïdiennes, des fonctions immunitaires, de l'humeur et de la reproduction (Rayman, 2000).

2. Propriétés chimiques du sélénium

Le sélénium est un métalloïde du groupe de l'oxygène, de symbole Se, de numéro atomique 34, et de masse atomique 79.

Il appartient au groupe des métalloïdes bivalents (VIA), immédiatement après le soufre dans la classification périodique des éléments. Six isotopes stables existent à l'état naturel (74,76, 77, 78, 80, 82) (Thérond, 2003). Le Se présente de nombreux états d'oxydation (+6, +4, 0, -2) selon qu'il se trouve sous une forme organique ou minérale (Thérond, 2003).

Ses propriétés physico-chimiques sont proches de celles du soufre. Il peut donc se substituer au soufre dans les acides aminés soufrés pour former les composés analogues séliés : sélénométhionine (Se-Met) et sélénocystéine (Se-Cys). Ces acides aminés et en particulier la Se-Met sont les formes prédominantes du Se alimentaire.

Le Se inorganique (sélénite et sélénate, de valence respective +4 et +6) n'est généralement inclus dans l'alimentation que par l'intermédiaire d'un ajout volontaire (Martin, 2001).

3. Répartition du sélénium

Le Se est largement distribué dans l'écorce terrestre où il se trouve à un taux moyen de 0.2 µg par gramme de sol (Thérond, 2003).

Cependant, sa distribution est très variable suivant les régions du globe considérées : inférieur à 0.1 µg par gramme de sol dans les zones très pauvres en Se, dites séléniprives, comme la Finlande, la Nouvelle Zélande ou certaines régions de la Chine, jusqu'à 1200 µg par gramme de sol dans des terres très riches en Se, dites sélénifères comme au Vénézuéla (Cesarini, 2004).

La teneur en Se de l'eau de boisson est faible, de 2 à 3 µg par litre d'eau (Thérond, 2003).

De même, l'air ambiant est très pauvre en Se, les teneurs étant comprises entre 0.1 et 10 ng par m³ (Cesarini, 2004).

Le contenu des plantes en Se reflète en général celui du sol. Il peut varier de 0.1 à 10 000 µg par gramme de plante (Thérond, 2003).

Les végétaux absorbent le Se à partir du sol, principalement sous forme de sélénate, et le distribuent aux chloroplastes où il suit la voie d'assimilation du soufre. Il est activé par l'ATP sulfurylase pour former l'adénosine 5' phosphosélénate. A partir de celui-ci, le Se est réduit en sélénite, ce même qui réagit avec la sérine pour former la sélénocystéine. La sélénocystéine peut être encore métabolisée en sélénométhionine et méthylée pour former des produits comme la sélénométhylméthionine. Ou bien, une méthyl transférase spécifique de la sélénocystéine peut former la sélénométhylsélénocystéine permettant à la plante d'accumuler d'extraordinaires quantités de Se (Finley, 2005).

La nature du sol va également jouer un rôle important dans la richesse des végétaux. En effet, les sols alcalins facilitent l'oxydation du Se en sélénate, facilement absorbable, alors que les sols acides fixent le Se sous une forme insoluble (Thérond, 2003).

4. Sources alimentaires de sélénium

Dans notre alimentation, le Se est presque exclusivement sous forme de composés organiques associés aux protéines : sélénométhionine et sélénocystéine. La forme minérale, sélénite ou sélénate de sodium, est aussi retrouvée dans les aliments, mais dans de très faibles proportions (eaux de boissons et compléments alimentaires) (Neve et Favier, 1988).

D'une manière générale, ce sont les aliments les plus riches en protéine qui sont les meilleures sources de Se, alors que les légumes et les fruits (sauf l'ail, les brocolis, les champignons et les oignons) sont assez pauvres en cet élément (voir Annexe 1 + Tableau 1 pour la teneur en Se des différents aliments).

Source	Pourcentage
Alimentation protéinique	65,5
Aliments sucrés	15
Légumes et fruits	6
Boissons et potages	5,6
Autres	8

Tableau 1 : Répartition en pourcentage des apports alimentaires journaliers en sélénium (selon Oster & Prellwitz, 1989)

Les poissons, ainsi que les coquillages et les crustacés ont la plus grande concentration en Se du point de vue de l'apport alimentaire. Cependant, la biodisponibilité de l'élément serait limitée (20 à 50%) par rapport aux céréales et levure de bière (plus de 80%), certainement en raison de sa forte liaison avec le mercure et d'autres métaux lourds (Martin, 2001). Les viandes, les produits laitiers (particulièrement certains fromages), et les œufs sont également une excellente source de Se (voir tableau 2).

Aliments	Teneur ($\mu\text{g}/100\text{g}$)
Poissons	29 à 35
Coquillages	30 à 50
Œufs	19
Viandes	5 à 20
Fromages	4 à 9
Légumes et céréales	Selon la teneur des sols (10 à 3000)

Tableau 2 : Principales sources et teneurs des aliments en sélénium (Cesarini, 2004)

Il faut en tout cas toujours tenir compte du fait que la teneur en Se des aliments est fonction de celle du sol. Par exemple, la concentration en Se dans les viandes peut varier d'un facteur 10 (de 0,1 à 1 $\mu\text{g}/\text{g}$) si les animaux sont bien approvisionnés en Se. D'autre part, la biodisponibilité du Se est affectée par certains composés alimentaires, soit positivement (thiols, vitamine C), soit négativement (concentration en méthionine, métaux lourds, phosphore, fibres) (Martin, 2001).

L'ensemble de ces facteurs est donc à l'origine d'une importante variation de consommation de Se chez l'homme, comme le montre le tableau 3.

Pays	Apports alimentaires en $\mu\text{g}/\text{jour}$ (limites)	Concentration sérique en sélénium en $\mu\text{g}/\text{L}$ (limites)
Chine région séléniprive (Linxian)	10	30
Nouvelle-zélande	20-30	20-70
Finlande (avant 1978)	30-40	40-70
Italie	10-40	30-90
Pologne	-	45-115
Allemagne	25-85	50-90
Danemark	-	50-110
France	40-55	50-110
Suède	25-45	55-115
Belgique	45-55	60-110
Grèce	-	50-140
Finlande(après 1978)	35-55	60-110
Hollande	-	70-120
Portugal	-	80-120
Royaume-Uni	60	85-135
Etats-Unis	60-140	80-140
Etats-Unis (Wyoming)	200-700	180-460
Norvège	-	110-140
Canada	80-180	80-200
Japon	100	-
Régions sélénifères	200	400
Chine régions sélénifères (Hubei)	3200-6700	870-5570

Tableau 3 : Apports alimentaires en sélénium ($\mu\text{g}/\text{jour}$) et concentration sérique ($\mu\text{g}/\text{L}$) chez des adultes dans différents pays (Cesarini, 2004)

5. Métabolisme

5.1. Absorption

L'absorption du Se au niveau du tube digestif va dépendre de sa forme chimique. Le Se élémentaire n'est pas absorbé, il est irritant pour la muqueuse. Le Se organique est absorbé à environ 90%, alors que le Se minéral est absorbé soit totalement sous forme de sélénate, soit à environ 60% sous forme de sélénite de sodium (Cesarini, 2004). Whanger et al. (1976) ont montré que le sélénate et la sélénométhionine sont absorbés tout au long de l'intestin grêle mais avec un maximum au niveau duodéal. La sélénométhionine est absorbée contre un gradient de concentration par un transport actif qui est le même que celui utilisé pour la méthionine (Salah Gallah, 2004). De la même manière, sélénate et sulfate ont des structures similaires et sont absorbés par un procédé actif. Le sélénite est absorbé par simple diffusion mais celle-ci est facilitée par la présence d'autres groupements thiols (Martin, 2001), le mécanisme n'est pas commun à celui des sulfites. L'absorption de la sélénocystéine se fait par un mécanisme commun aux acides aminés basiques et ne semble pas être influencée par la cystéine (Venderland et al., 1992).

Dans le cas de la sélénométhionine et de la sélénocystéine, les acides aminés doivent être coupés des protéines par un procédé digestif avant d'être absorbés (Stahl et al., 2002).

5.2. Métabolisme

Au cœur du métabolisme du Se, on trouve le séléniure d'hydrogène H_2Se , comme le montre la figure 1.

Il est formé à partir des formes inorganiques du Se (sélénite et sélénate) qui vont être réduites via la formation de sélénodiglutathion et de glutathion séléнопersulfate.

L'autre voie conduisant au séléniure d'hydrogène a comme point de départ la sélénométhionine qui est la principale source alimentaire de Se. Celle-ci débute par une transsulfuration conduisant à la formation de sélénocystéine qui est ensuite dégradée en séléniure d'hydrogène par une β lyase (Ip, 1998). La sélénométhionine peut également être incorporée dans les protéines à la place de la méthionine réalisant ainsi une forme de stockage du Se. En effet, elle peut acyler l'ARN de transfert de la méthionine.

Au niveau de ce carrefour métabolique, le sélénure d'hydrogène va lui-même être métabolisé suivant deux voies distinctes :

- Il peut être le précurseur de la synthèse des sélénoprotéines, en fournissant le sélénophosphate (avec l'ATP en présence de sélénophosphate synthase) forme activée, à l'origine de l'incorporation spécifique de la sélénocystéine.
- Le sélénure d'hydrogène peut aussi subir une suite de méthylations par la S- adénylméthionine, conduisant à la formation de méthylsélénol, diméthyl sélénure et ion triméthylselenonium, qui sont les principales formes d'élimination du Se (Brenneisen et al., 2005).

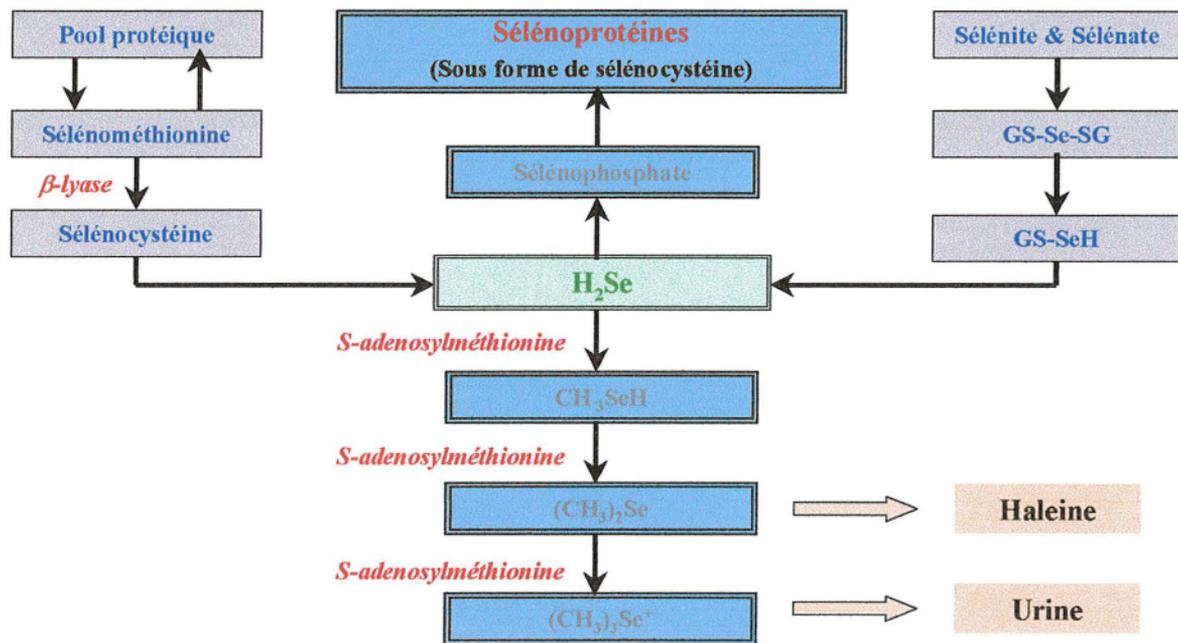


Figure 1 : Métabolisme du sélénium organique et minéral (d'après Ip, 1998)

Les protéines contenant du Se connues depuis longtemps sont divisées en trois groupes (Behne et kyriakopoulos, 2001) comprenant (figure 2):

- Les protéines dans lesquelles le Se est incorporé de façon non spécifique sous forme de sélénométhionine à la place de la méthionine, l'ARN de transfert ne distinguant pas ces deux acides aminés. Le taux d'incorporation est fonction du ratio sélénométhionine / méthionine : il augmente avec les apports en sélénométhionine (Behne et al., 1991), ou suite à un régime pauvre en méthionine (Butler et al., 1989).

- Les protéines de transport spécifique du Se, auxquelles le Se est rattaché par un mécanisme post-traductionnel.

Deux protéines ont été mises en évidence dans le foie de la souris, l'une de 14 kDa (Bansal et al., 1989), et l'autre de 56 kDa (Bansal et al., 1990). La forme chimique, comme le mode de liaison du Se à ces deux protéines sont inconnus. Leur concentration n'est pas augmentée par une supplémentation en Se et en outre leur gène ne présente pas la séquence caractéristique des sélénoprotéines. Aucune information n'est disponible sur la protéine de 56 kDa. Par contre une action similaire à une molécule de régulation de croissance cellulaire est attribuée à la protéine de 14 kDa. Une autre protéine de 17 kDa a été identifiée chez la souris, elle lie le sélénite administré in vivo ou in vitro (Sani et al., 1988). Sa fonction reste encore inconnue, mais elle pourrait jouer un rôle dans le transport intracellulaire du Se.

- Les vrais sélénoprotéines contenant du Se dans une forme génétiquement encodée. Le procédé d'incorporation spécifique du Se à l'intérieur des protéines fonctionnelles fait intervenir un mécanisme original en ce sens que le Se est introduit dans la structure primaire par un mécanisme co-translationnel, sous forme de sélénocystéine (considéré comme le vingt-et-unième acide aminé) grâce à la présence dans la séquence nucléotidique d'un codon UGA particulier, ce dernier constituant ordinairement un des trois codon stop, signal d'arrêt de la traduction.

Les sélénoprotéines sont responsables des effets biologiques du Se (voir tableau 4 et 5).

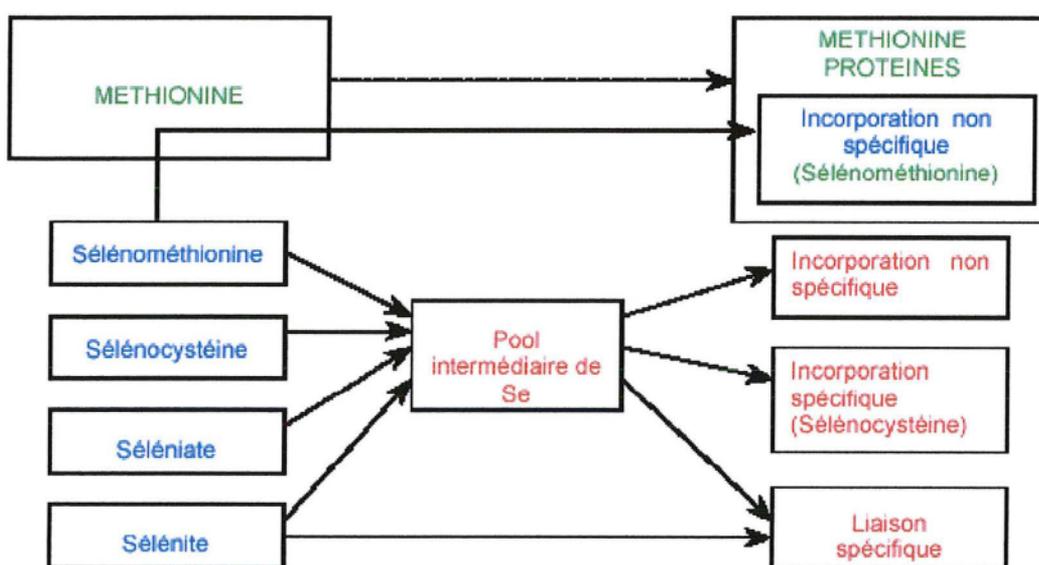


Figure 2 : Représentation schématique des mécanismes d'incorporation du sélénium alimentaire dans les différentes catégories de protéines (Behne et Kyriapopoulos, 2001).

5.3. Distribution

Après son absorption, le Se est fixé aux érythrocytes, à l'albumine et aux globulines plasmatiques. L'albumine semble être le récepteur immédiat et sert de transporteur vers les sites de fixation tissulaires (Bonnard et al., 2002). Le contenu total en Se du corps humain a été estimé entre 3 et 15 mg (Salah Gallah, 2004). La plus forte concentration se retrouve dans les reins (900 ng/g) suivi par le foie (300 ng/g) (Pincemail, 1999). Puis on le retrouve également à des doses plus faibles dans la rate, le pancréas, le cœur, le cerveau, les poumons, les os et le muscle squelettique. Les muscles squelettiques sont parmi les organes dont la teneur en Se est la plus faible (110 ng/g). Toutefois, en considérant la masse totale du corps humain, on constate que 25 à 50 % du Se du corps est retrouvé dans le muscle squelettique, 16 % dans l'os, 7 à 10 % dans le sang et seulement 4 % dans les reins (Oster et al. 1988, Zachara et al. 2001).

La demie vie du Se est estimée à 40 jours dans le foie, et à 30 jours dans le sang, les poumons, les reins, la rate, et le cœur (Bonnard et al., 2002).

Dans le cerveau, il existe vraisemblablement un mécanisme de régulation qui permet de capter et de retenir le Se dans des proportions bien supérieures aux autres organes. Si bien qu'en période de carence en Se, le cerveau retient cet élément au détriment d'autres tissus comme le foie, les reins ou les muscles (Stahl et al., 2002).

5.4. Elimination

L'excrétion du Se est dépendante de plusieurs facteurs incluant :

- Le niveau absolu des apports

L'homéostasie du Se est régulée via l'excrétion par les reins (50 à 70 %), sous forme libre ou sous forme de dérivés méthylés comme l'ion triméthylsélénonium (Stahl et al., 2002). Dans le cas d'apport en Se très important, les formes volatiles, diméthylséléniure et diméthylsélénium, sont excrétées par les poumons donnant une odeur alliagée à l'haleine (Bonnard et al., 2002). En cas d'apport faible, il y a conservation du Se qui sera dirigé en priorité vers certains organes (cerveau, glandes endocrines...) (Martin, 2001).

- la forme dans laquelle le Se est absorbé

Après une dose de charge de sélénate ou de sélénite de sodium par voie orale chez l'homme, l'excrétion urinaire et dans les fèces est sensiblement identique et importante (60% pour le sélénite, 68% pour le sélénate) pour les deux formes. En revanche, la sélénométhionine est plus fortement retenue, 26% de la dose est excrétée au bout de 24 heures dans les urines et les fèces. Cette forte rétention tissulaire de la sélénométhionine reflète à nouveau son incorporation préférentielle dans le pool protéique (Cesarini, 2004).

6. Rôle biologique du sélénium

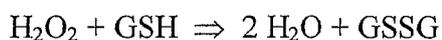
Actuellement, le sélénoprotéome humain comprend 25 sélénoprotéines (Kryukov et al, 2003) mais il est probable que d'autres sélénoprotéines n'aient pas encore été identifiées. Environ la moitié des sélénoprotéines identifiées semble être impliquée dans des fonctions antioxydantes. Cependant, l'importance et le rôle exact de ces sélénoprotéines dans les différents tissus et au cours de différents processus physiopathologiques liés au vieillissement (cancer, maladies cardio-vasculaires, fonctions cognitives) restent encore mal caractérisés (Kryukov et al., 2003).

Le Se incorporé dans les sélénoprotéines agit comme un centre redox. Ainsi, toutes les sélénoenzymes dont la fonction est connue catalysent des réactions d'oxydoréduction grâce aux propriétés du groupement sélénoyl de la sélénocystéine. La plupart d'entre elles sont impliquées dans la défense antioxydante (Salah Gallah, 2004).

Il existe plusieurs familles de sélénoprotéines :

- **les glutathions peroxydases (GPX)**

Ces enzymes jouent un rôle capital chez les eucaryotes dans la lutte contre les dommages oxydatifs. Elles catalysent en association avec le glutathion, la réduction du peroxyde d'hydrogène et des hydroperoxydes lipidiques et phospholipides en substances non dangereuses, eau et alcool, selon la réaction (Cesarini, 2004) :



Cette fonction permet de maintenir l'intégrité membranaire, de réduire la production des prostacyclines et de diminuer la propagation des dommages oxydatifs aux lipides, protéines, et ADN. Leur activité enzymatique est directement proportionnelle à l'apport en Se et il existe donc un lien étroit entre carence en Se et stress oxydant (Martin, 2001).

Plusieurs iso enzymes de la glutathion peroxydase ont été identifiées (Tapiero et al, 2003) :

- La GPX-1 est la sélénoprotéine la plus abondante chez les mammifères.

C'est une enzyme cytosolique exprimée dans tous les types de cellules, elle est présente dans les érythrocytes, les reins et le foie. C'est un tétramère contenant un atome de Se sous forme de sélénocystéine dans le site actif des quatre sous unités. Elle métabolise l'eau oxygénée et les hydroperoxydes des acides gras, à un moindre degré les hydroperoxydes phospholipidiques. Son activité est régulée dans le foie par le statut en Se.

- La GPX-2 ou glutathion peroxydase du tractus gastro-intestinal.

Elle est isolée du foie et du tractus gastro-intestinal. C'est un tétramère cytosolique catalysant la réduction de l'eau oxygénée.

- La GPX-3 ou glutathion peroxydase plasmatique.

Il s'agit d'un tétramère contenant quatre atomes de Se. C'est la deuxième sélénoprotéine la plus abondante dans le plasma après la sélénoprotéine P.

- La GPX-4 aussi appelée phospholipide hydroxyde glutathion peroxydase

Elle a été isolée du foie. Elle contient un atome de Se dans son site actif et se trouve également en abondance dans le cœur, le cerveau, les testicules post pubère. C'est une enzyme cytosolique qui réduit les hydroperoxydes d'origines diverses.

- La GPX-6

Cette enzyme a été découverte récemment et semble être exprimée exclusivement pendant le développement et dans l'épithélium olfactif.

- **la thiorédoxine réductase**

Elle permet le maintien de la thiorédoxine sous sa forme réduite et ainsi participe à la régulation de la viabilité et de la croissance cellulaire. La thiorédoxine réductase va jouer un rôle dans le contrôle du potentiel redox de la cellule en catalysant la régénération de la forme réduite de substances telles que les vitamines C et E. Il existe trois isoformes qui diffèrent par leur distribution dans les différents tissus et leur localisation intracellulaire.

- **les iodothyronines désiodases**

La triiodothyronine ou T₃ (forme active des hormones thyroïdiennes) est formée par abstraction d'un atome d'iode de la tétraiodothyronine (T₄) grâce à une réaction enzymatique catalysée par une désiodase à Se. Ces enzymes sont présentes en grande quantité dans le foie, les reins et la glande thyroïdienne. Trois désiodases à Se ont été décrites, qui peuvent soit activer ou inactiver les hormones thyroïdiennes faisant du Se un élément trace essentiel pour la régulation de ces hormones.

- **la sélénoprotéine P**

La sélénoprotéine P est une glycoprotéine extracellulaire synthétisée essentiellement par le foie, mais aussi par le cœur et le rein. C'est la plus importante sélénoenzyme du plasma, 40 à 60% du Se plasmatique est présent sous forme de sélénoprotéine P.

Sa structure est très particulière. En effet, elle contient un nombre exceptionnel (10) de sélénocystéine dans sa chaîne polypeptidique. Elle a à la fois un rôle de transport de Se et une fonction antioxydante, notamment de protection des cellules endothéliales contre le stress oxydant induit par les peroxinitrites.

- **la sélénoprotéine W**

Elle est retrouvée dans les muscles. Bien que sa fonction ne soit pas connue actuellement, elle semble jouer un rôle dans le métabolisme musculaire.

- **la sélénophosphate synthase**

L'incorporation de la sélénocystéine dans les sélénoprotéines est sous la dépendance du code génétique et nécessite cette enzyme. Elle catalyse la synthèse d'un Se phosphate, élément précurseur de la sélénocystéine.

Les tableaux 4 et 5 résument les caractéristiques des différentes sélénoprotéines humaines identifiées actuellement (Salah Galah, 2004) :

Protéines (Abréviations)	Réactions catalysées	Localisation tissulaire et cellulaire	Références
-------------------------------------	---------------------------------	--	-------------------

GLUTATHION PEROXYDASE (GPX)

Cytosolique (cGPX ou GPX-1)	$\text{ROOH} + 2\text{GSH} \rightarrow$ $\text{ROH} + \text{H}_2\text{O} + \text{GSSG}$	Cytoplasme cellulaire	Ursini et al., 1995 Kohrle et al., 2000 Kryukov et al., 2003
Gastro-intestinale (GI-GPX ou GPX-2)	$\text{ROOH} + 2\text{GSH} \rightarrow$ $\text{ROH} + \text{H}_2\text{O} + \text{GSSG}$	Tractus gastro- intestinal, intracellulaire	Ursini et al., 1995 Kohrle et al., 2000 Kryukov et al., 2003
Plasmatique (pGPX ou GPX-3)	$\text{ROOH} + 2\text{GSH} \rightarrow$ $\text{ROH} + \text{H}_2\text{O} + \text{GSSG}$	Plasma, reins, tractus gastro- intestinal	Ursini et al., 1995 Kohrle et al., 2000 Kryukov et al., 2003
Phospholipide- Hydroperoxyde (PH-GPX ou GPX-4)	$\text{ROOH} + 2\text{GSH} \rightarrow$ $\text{ROH} + \text{H}_2\text{O} + \text{GSSG}$	Membrane cellulaire	Ursini et al., 1995 Ursini et al., 1999 Kohrle et al., 2000 Kryukov et al., 2003
Glutathion- peroxydase (GPX-6)	$\text{ROOH} + 2\text{GSH} \rightarrow$ $\text{ROH} + \text{H}_2\text{O} + \text{GSSG}$	Epithélium olfactif, embryonnaire	Kryukov et al., 2003

IODOTHYRONINE DESIODINASES (DI)

Type I (DI1)	$rT_3 \rightarrow 3,3'-t_2$ $T_4 \rightarrow T_3$	Thyroïde, foie, reins	Kohrle , 2000 Kryukov et al., 2003
Type II (DI2)	$T_4 \rightarrow T_3$ $rT_3 \rightarrow 3,3'-T_2$	Cerveau, thyroïde, placenta	Kohrle , 2000 Kryukov et al., 2003
Type III (DI3)	$T_3 \rightarrow 3,3'-T_2$ $T_4 \rightarrow rT_3$	Cerveau, thyroïde	Hernandez et al., 1998 Kryukov et al., 2003

THIOREDOXINE REDUCTASES (TrxR)

Type 1 (TrxR1)	$Trx-S_2 + NADPH + H^+ \rightarrow Trx-(SH)_2 + NADP^+$	Foie, coeur, reins	Sun et al., 2001 Kryukov et al., 2003
Type 2 (TrxR2)	$Trx-S_2 + NADPH + H^+ \rightarrow Trx-(SH)_2 + NADP^+$	Testicules, mitochondrie	Kryukov et al., 2003 Gasdaska et al., 1999
Type 3 (TrxR3)	$Trx-S_2 + NADPH + H^+ \rightarrow Trx-(SH)_2 + NADP^+$	Foie, reins, coeur, mitochondrie	Sun et al., 1999 Sun et al., 2001 Lee et al., 1999 Kryukov et al., 2003

SELENOPHOSPHATE SYNTHETASE

(SPS2 ou selD2)	$ATP + \text{Sélénium} + H_2O \rightarrow AMP + \text{Sélénophosphate} + \text{Phosphate}$	Testicules, foie, mitochondrie	Kryukov et al., 2003 Guimaraes et al., 1996 Low et al., 1995
-----------------	--	-----------------------------------	---

Tableau 4 : Sélénoprotéines humaines ayant des fonctions connues (Salah Galah, 2004)

Protéines (Abréviations)	Localisation tissulaire et cellulaire	Références
Sélénoprotéine-P (Se-P)	Foie, cœur, testicules, reins, cerveau	Mostert, 2000 Moschos, 2000
Sélénoprotéine-W (Sel-W)	Musculaire, cerveau	Kryukov et al., 2003
Sélénoprotéine de 15 kDa (Sel 15kDa)	Thyroïde, parathyroïdes, prostate, granulocytes, lymphocytes-T	Gladyshev et al., 1998 Kryukov et al., 2003
Sélénoprotéine-H (Selh)		Kryukov et al., 2003
Sélénoprotéine-I (SelI)		Kryukov et al., 2003
Sélénoprotéine-K (SelK)		Kryukov et al., 2003
Sélénoprotéine-M (SelM)		Kryukov et al., 2003
Sélénoprotéine-N (Sel-N)		Kryukov et al., 2003
Sélénoprotéine-O (SelO)		Kryukov et al., 2003
Sélénoprotéine-R (SelR)		Kryukov et al., 2003
Sélénoprotéine-S (SelS)		Kryukov et al., 2003
Sélénoprotéine-T (SelT)		Kryukov et al., 2003
Sélémoprotéine-V (SelV)		Kryukov et al., 2003

Tableau 5 : Sélénoprotéines humaines ayant des fonctions inconnues (Salah Galah, 2004)

7. Besoins et apports nutritionnels conseillés

A l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus international concernant les apports nutritionnels conseillés. Les doses journalières recommandées aux Etats Unis ont été revues en 2000 par le « Food and Nutritional Board » (tableau 6). Elles sont basées sur les quantités journalières de Se nécessaires pour saturer l'activité enzymatique de la glutathion peroxydase sélénodépendante dans le plasma.

Catégories	Ages	Masculin (µg/jour)	Féminin (µg/jour)
Nourrissons	0-6 mois	15	15
	7-12 mois	20	20
Enfants	1-3 ans	20	20
	4-8 ans	30	30
	9-13 ans	40	40
Adolescents	14-18 ans	55	55
Adultes	19 ans et plus	55	55
Femmes enceintes			60
Femmes qui allaitent			70

Tableau 6 : Doses journalières recommandées par le « Nutrition board » aux Etats Unis en 2000 (Cesarini, 2004)

Afin d'obtenir une activité maximale de la glutathion peroxydase dans le plasma, la concentration en Se doit être de 89 à 114 µg par litre, soit environ 95µg de Se par litre de plasma (Rayman, 2000). Or, il n'est pas sûr qu'il soit nécessaire d'avoir une activité maximale de cette enzyme pour couvrir les besoins en Se, car d'autres sélénoprotéines (Se-P, 5'DI) maximisent leur activité pour des apports moindres en Se (Martin, 2001).

Différents pays ont établi des apports recommandés pour le Se : pays britanniques en 1991 (75 µg/jour chez l'homme, 60 µg/jour chez la femme), Allemagne en 2000 (30-70 µg/j), pays nordiques en 1996 (50 µg/j chez l'homme et 40 µg/j chez la femme).

Le comité scientifique de l'alimentation humaine (1993) pour l'Union européenne a proposé 40 µg/j comme besoin moyen et comme valeur de référence pour l'étiquetage, soit un ANC dérivé de l'ordre de 50 µg/j.

On peut considérer, même si l'apport optimal en Se est difficile à définir que la dose de 1 µg/kg de poids corporel et par jour est une dose adéquate. (Martin, 2001).

Cependant, dans la plupart des pays européens, ces recommandations restent encore difficiles à atteindre (voir tableau 7).

Pays	Apports (µg par jour)	Références
Royaume-Uni	29-39	UK Ministry of agriculture, Fisheries, Food, 1997
Belgique	28-61	Robberecht et Deelstra, 1994
France	29-43	Lamand et al., 1994
Allemagne (Bavière)	35	Kumpulainen et Salonen, 1996
Pays Bas	67	Kumpulainen, 1993
Danemark	38-47	Danish Government Food Agency, 1995
Suède	38	Kumpulainen, 1993
Suisse	70	Kumpulainen, 1993
Pologne	11-24	Kvicala et al., 1995, 1997
Slovaquie	38	Kadrabova, 1998

Tableau 7 : Apports journaliers en sélénium dans quelques pays européens (Rayman, 2000)

En dehors d'un effet nutritionnel (correction de carence), le Se possède des propriétés thérapeutiques de type pharmacologique, notamment en cancérologie. Des résultats prometteurs ont également été décrits en pathologie rhumatologique, infection et maladies cardio-vasculaires (Nève, 1993). Des doses quotidiennes d'au moins 200 µg par jour doivent alors être employées avec une sélénémie supérieure à 1,25 µmol/l (Nève, 1995). Le statut en Se des Français est inférieur à ces données, apports voisins de 50 µg/j et avec une sélénémie centrée sur 1,10 µmol/l (étude SU.VI.MAX, Hercberg et al., 2004 ; Arnaud et al., 2006).

Compte tenu de la biodisponibilité du Se dans les aliments, on peut penser que les apports recommandés ne sont pas optimaux pour l'ensemble de la population et correspondent plus à la définition d'un besoin minimal. Une supplémentation en Se à des doses de 50 à 100 µg par jour peut être envisagée pour des groupes de population à risque important de déficit (malnutrition, régimes spéciaux, sujet âgé) en particulier lorsque ce déficit risque d'être accru par une infection.

L'association vitamine E - Se est à favoriser car la vitamine E, antioxydant liposoluble, a une action complémentaire de celle du Se mais ne peut pas la remplacer (Nève, 1995).

8. Carence et déficit en sélénium

8.1. La carence en sélénium

La carence en Se est le résultat d'une faiblesse d'apport alimentaire, observée chez les personnes vivants dans des régions séléniprives, mais pas seulement. En effet, lors de désordres gastro-intestinaux sévères, l'absorption du Se est diminuée, notamment chez des patients ayant subi une résection importante de l'intestin grêle ou au cours de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn). De même, un déficit d'apport en Se peut être engendré par des régimes médicaux spécialisés (dans le cas de la phénylcétonurie, de régimes de longue durée) ou lors de nutrition parentérale exclusive sans Se pendant de longues périodes (Théron, 2003).

Dans la carence biologique en Se, on observe une baisse du Se plasmatique, de l'activité enzymatique de la GPX érythrocytaire ou plaquettaire, entraînant une incapacité d'inactivation des peroxydes d'hydrogène et des hydroperoxydes. Ceci va s'avérer très délétère pour la cellule et ses constituants, particulièrement pour les lipides membranaires.

Au niveau biologique on observe, outre la sélénémie faible, une macrocytose, une hémolyse, des troubles du système immunitaire, une concentration élevée en T₄, une augmentation de la créatine kinase musculaire, et d'autres modifications enzymatiques reflétant les fonctions musculaires et hépatiques (Nève, 1993).

En clinique, un ou plusieurs des symptômes suivants peuvent être observés lors d'une carence : la dystrophie des muscles squelettiques (entraînant douleur musculaire et difficultés à la marche), anémie, arthrose, arythmie cardiaque, retard de développement neurologique, hypothyroïdisme, asthme, dépigmentation des phanères, fréquence accrue d'infections. Ils sont généralement réversibles par administration de Se (Dodig et Cepelak, 2004, Nève, 1993). De part ses conséquences, la carence en Se va être impliquée dans de nombreuses pathologies très diverses, telles que la cardiomyopathie juvénile de Keshan ou la chondrodystrophie de Kashin-Beck comme vu précédemment (voir paragraphe 1).

La carence en Se est également impliquée dans l'augmentation de la virulence ou de la progression de certaines infections virales, ceci par le biais de l'augmentation du stress oxydant qui peut induire des mutations ou des changements dans l'expression de certains gènes viraux. C'est le cas dans la maladie de Keshan où la carence en Se, responsable de l'augmentation du stress oxydant engendre la mutation du virus de Coxsackie en une souche virulente responsable de la myocardite (Thérond, 2003).

Enfin, la chute des concentrations plasmatiques en Se paraît être associée à un plus grand risque de cancer du colon, foie, prostate et poumon (Yu et al., 1999 ; Knekt et al, 1998).

C'est à partir de l'apparition de ces troubles que l'on peut déterminer l'apport minimal en Se. Pour des concentrations plasmatiques en Se de l'ordre de 5 à 40 µg par litre, on observe des symptômes cliniques sévères (Thérond, 2003). Dans des zones séléniprives, notamment en Chine, on ne constate aucune manifestation de la maladie de Keshan pour des apports alimentaires supérieur à 30 µg par jour (Salah Gallah, 2004).

8.2. Le déficit en sélénium

Des déficits en Se ont été mis en évidence chez les personnes âgées, ceux-ci sont d'autant plus importants si la personne est institutionnalisée.

En France, chez des sujets âgés en bon état de santé, vivant à domicile, on note une diminution des concentrations sanguines en Se dans 3 à 5% de la population (Amorin Cruz et al., 1996). De plus, dans une étude menée sur 239 personnes âgées de 65 ans et plus, vivant à la maison, Berr et al. (1993) ont rapporté une décroissance significative du taux de Se plasmatique avec l'âge. Le Se érythrocytaire ainsi que l'activité de la GPX dans les érythrocytes étaient également diminués, mais de façon non significative. Cependant, une étude des pools échangeables de Se a été effectuée chez des sujets en bon état de santé, vivant à domicile ou hospitalisés pour baisse d'autonomie sans pathologie aiguë évolutive, comparés à un groupe témoin de sujets jeunes. Celle-ci a fait apparaître que le fait d'être malade ou en institution est un facteur plus important que l'âge lui-même dans l'altération du statut en Se (Ducros et al., 1997). En effet, l'incidence des déficits d'apport et d'un statut bas en Se augmente rapidement lorsque le sujet est institutionnalisé (Schmuck et al., 1996 ; Ducros et al., 2000)

Des concentrations basses en Se chez les personnes âgées sont significativement associées à la sénilité et au déclin cognitif (voir 3^{ème} partie chapitre 1.2.1). Simonoff et al. (1988), ont montré que la concentration en Se du sérum était plus basse en cas de sénilité que pour les contrôles du même âge. De plus, chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer la concentration en Se du cerveau est seulement de 60% par rapport à celle des témoins (Ceballos-Picot et al., 1996). D'autres études épidémiologiques ont également souligné des corrélations négatives entre le statut en Se et un risque accru d'altération de l'humeur et des fonctions cognitives (Benton et Cook, 1991 ; Hawkes et Hornbostel, 1996 ; Smorgon et al., 2004)

Chez des sujets très âgés, hospitalisés en unité de long séjour, on note un apport quotidien de 23 µg/j. Les conséquences sont importantes puisque 71% de ces patients ont un Se plasmatique inférieur à 0.57 µmol/L et leur GPX érythrocytaire est abaissée de 50% par rapport à celle de jeunes sujets sains (Martin, 2001). Leur moyen de lutte contre les radicaux libres pourrait donc être réduit, entraînant une diminution de la protection vis à vis de pathologies chroniques comme les cancers, les maladies neurodégénératives ou les maladies cardio-vasculaires.

L'étude Eva réalisée sur 1389 volontaires âgés de 59 à 71 ans, suivis sur une période de 9 ans a confirmé cette hypothèse. En effet, ils ont montré que chez les personnes âgées des concentrations basses en Se étaient associées à une augmentation du taux de mortalité (Akbaraly et al., 2005).

Le Se est essentiel à la protection contre le stress oxydant et la fonction immune du sujet âgé. Il permet de maintenir le pool intra lymphocytaire de glutathion réduit, ce qui protège les groupements thiols membranaires et préserve la réponse des cellules immunocompétentes vis à vis des mitogènes. Une supplémentation de sujets déficitaires restaure la réponse des lymphocytes aux mitogènes et leur permet d'atteindre le niveau de réponse du sujet adulte (Ducros et al., 1997), de même, qu'elle entraîne une amélioration des performances psychiques (Clausen et al., 1989).

9. Toxicité du sélénium

Les intoxications chroniques ou aiguës par le Se du fait de l'alimentation sont rares chez l'homme, y compris dans les régions sélénifères où le sol et l'eau sont très riches en Se. L'absorption orale d'une dose unique de 250 mg de Se, ou de 30 mg en prises répétées peut induire une toxicité aiguë qui est dans tous les cas d'origine criminelle ou accidentelle.

Les conséquences vont être nombreuses : au niveau du système central (faiblesse musculaire, irritabilité), du tractus respiratoire (œdème, hémorragie, spasme d'asphyxie et mort par arrêt respiratoire), du foie et du rein (nécrose hépatique et congestion rénale avec hémorragie), de la peau et des poils (dermatite et perte des poils). Une odeur alliagée de l'haleine est également rapportée avec des signes d'insuffisances cardiaques qui peuvent s'ajouter au tableau (Cesarini, 2004).

Les symptômes cliniques les plus fréquents en cas d'intoxication chronique par voie orale, ou sélénose, sont des signes cutanéophanériens avec chute des cheveux, blanchiment et fragilité des ongles, lésions érythémateuses de la peau et du cuir chevelu. On observe également des signes centraux, principalement des épisodes convulsifs, et des signes périphériques sous forme de polynévrites. D'autres symptômes peuvent survenir comme des troubles gastro-intestinaux, une odeur alliagée de l'haleine et de la sueur, de la fatigue, une irritabilité, un goût métallique (Cesarini, 2004).

Jusqu'à 1000 µg par jour, l'apport de Se n'entraînerait pas de signe clinique d'intoxication. La DL50 par voie orale chez l'homme est estimée entre 0.5 et 1 g de Se minéral (Nève, 1995).

Une valeur maximale de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ a été définie comme la dose n'induisant aucun risque d'effet délétère toute une vie durant (Levander et Whanger, 1996). Une dose limite de sécurité de 150 $\mu\text{g}/\text{j}$ a cependant été proposée en France en utilisant un facteur de sécurité de 10 ; cette limite est basse lorsque l'on sait que les apports journaliers de certains Européens sont de 100-200 $\mu\text{g}/\text{j}$ (Martin, 2001).

La Food and Nutritional Board aux Etats Unis a défini la dose maximale tolérée comme étant égale à 400 μg par jour pour les adultes pour prévenir le risque de développer une sélénose (Thérond, 2003).

En milieu industriel (industrie métallurgique, des lubrifiants, du verre, des peintures...), l'absorption par voie respiratoire de composés gazeux peut entraîner des signes cliniques de toxicité aiguë. Ces effets sont rencontrés après exposition par inhalation, avec des composés comme l'hexafluorure de Se, le dioxyde de Se et le séléniure d'hydrogène qui sont les plus toxiques (Cesarini, 2004).

10. Sélénium et cerveau

Dans le cerveau de l'homme adulte, le taux le plus élevé de Se est observé dans la substance grise et, en particulier, dans le putamen (Ejima et al., 1996) et le cervelet (Drasch et al., 2000). Le taux de Se dans le liquide céphalo-rachidien correspond à la moitié de la concentration du Se dans le sérum (Meseguer et al., 1999).

Le métabolisme cérébral du Se est différent de celui des autres organes. En effet, le cerveau retient le Se dans une proportion bien supérieure aux autres organes. Lorsqu'il existe un déficit en Se lié à l'alimentation, la concentration dans le cerveau reste prioritaire.

Une alimentation carencée en Se pendant 13 semaines a entraîné chez de jeunes rats une diminution de la séléniémie, mais a été sans effet sur la concentration en Se du cerveau (Prohaska et Ganther, 1976). De même, après une carence d'apport maintenue pendant 6 générations chez le rat, alors que le contenu en Se du foie, du muscle squelettique et du sang n'était que de 1 % par rapport aux animaux témoins, celui du cerveau conservait un étonnant 60% de la concentration retrouvée chez les rats contrôles (Behne et al., 2000).

Quand les réserves en Se sont limitées, le cerveau est le dernier tissu à voir sa concentration diminuer. C'est à l'inverse le premier organe à être réalimenté quand le Se est réintroduit dans l'organisme (Burk et al., 1972 ; Djujic et al., 1992).

Ce réajustement biologique consiste au transfert du Se depuis les tissus les moins vitaux jusqu'aux organes les plus cruciaux. Avec les organes endocrines et reproducteurs masculins, le cerveau retient le Se au détriment d'autres tissus comme le muscle, le rein et le foie (Behne et al., 1988).

Le cerveau, à la différence des autres organes à une affinité spéciale pour la Se-P. L'administration de Se-P marquée avec du ⁷⁵Se chez des rats carencés en Se a montré une distribution du Se vers le cerveau (Burk et al., 1991). C'est grâce à ce rôle de transport de la Se-P que le cerveau va être alimenté en priorité suite à une carence.

D'autres sélénoprotéines sont également retenues préférentiellement par le cerveau durant les périodes de carence. Ainsi, il en va de même pour la sélénoprotéine W qui est trouvée habituellement en plus grande concentration dans les muscles, mais également dans le cœur et le cerveau. Le mouton nourrit par un régime pauvre en Se a entraîné des niveaux plus bas en cette protéine dans tous les tissus, excepté au niveau du cerveau (Yeh et al., 1997). Une observation identique a été réalisée chez la souris (Sun et al., 2001).

Pareillement, chez le rat nourrit avec une alimentation carencée en Se, l'activité de la thioredoxine réductase a sensiblement diminuée dans le foie et les reins à l'inverse du cerveau (Hill et al., 1997, Whanger, 2001).

L'ensemble de ces éléments a conduit à l'opinion que, excepté sous des conditions d'extrême carence, le niveau de Se du cerveau n'est pas influencé par la disponibilité alimentaire (Prohaska et Ganther, 1976).

L'existence d'un mécanisme particulier de rétention du Se dans le cerveau pourrait refléter l'importance de cet élément au niveau du système nerveux central. De plus, son rôle primordial dans la lutte contre le stress oxydant en fait certainement un des acteurs principaux de la défense des cellules neuronales contre les radicaux libres de l'oxygène.

Cependant, malgré le tropisme particulier du Se pour le cerveau, le taux plasmatique de cet élément peut être abaissé dans les maladies neurodégénératives. Ceci nous permet d'envisager un rôle potentiellement bénéfique du Se dans ces maladies.

DEUXIEME PARTIE :

**LA MALADIE D'ALZHEIMER,
DE PARKINSON ET LA SCLEROSE
LATERALE AMYOTROPHIQUE**

1. La maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une pathologie neurologique progressive résultant de la perte irréversible de neurones, particulièrement dans le cortex et l'hippocampe (voir annexe 2 et 4) (Robert, 2003).

La maladie d'Alzheimer est la forme la plus commune de démence, impliquée dans 50 à 70% des cas de démence typique à début tardif (Hardi, 1997). C'est l'un des désordres neurodégénératifs le plus dévastateur, affectant 350 000 personnes en France et plus de 18 millions dans le monde. La maladie d'Alzheimer est principalement une affection du sujet âgé dont la prévalence passe de 1% entre 65 et 69 ans à 40 à 50 % chez les personnes âgées de 95 ans et plus (voir figure 3) (Robert, 2003).

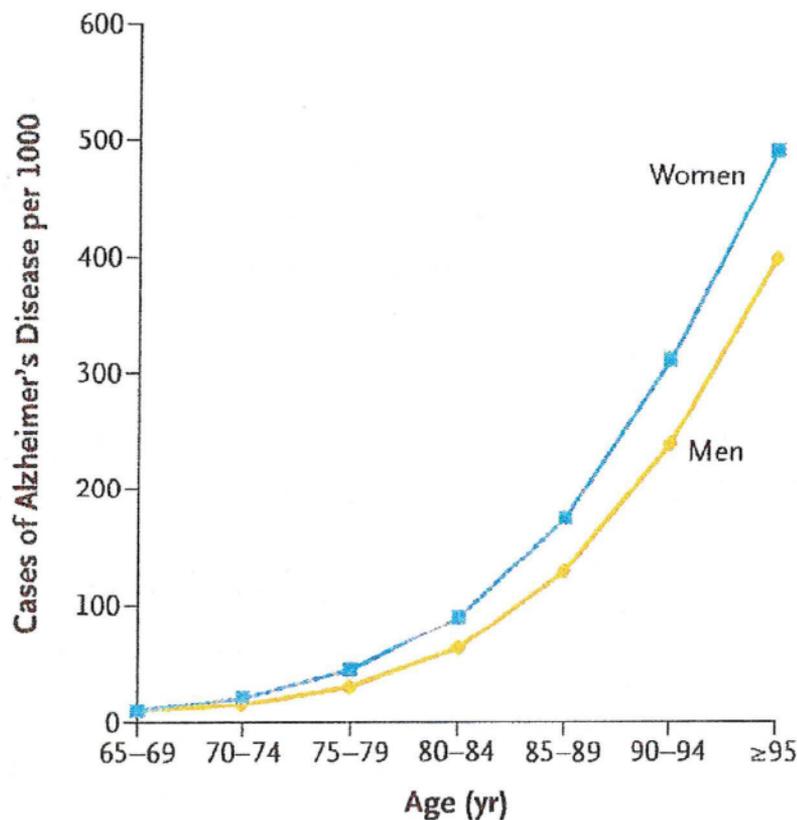


Figure 3 : Prévalence de la maladie d'Alzheimer en fonction de l'âge (Robert, 2003)

La maladie d'Alzheimer représente donc un problème majeur de santé publique en raison de sa prévalence importante dans la population âgée, de la sévérité de son tableau clinique et de l'absence de traitement curatif (Tetu, 2005).

1.1. Signes cliniques et diagnostic

Les signes cliniques présentent une grande hétérogénéité inter et intra individuelle. Ils regroupent des troubles cognitifs, du comportement et de l'humeur. Les troubles de la mémoire sont dans 75 % des cas les premières manifestations cliniques de la maladie (la mémoire des faits antérieurs est longtemps conservée).

Une fois déclarée, la maladie évolue en plusieurs stades (Schenckery, 1999) :

- Premier stade, la forme légère : le langage est conservé mais on observe une perte de la mémoire des faits et gestes très récents. A ces troubles se rajoutent ceux de l'attention. Les patients peuvent être aphasiques (trouble du langage comportant une perturbation soit de la compréhension, soit de l'expression, soit des deux) et/ou apraxiques (incapacité à effectuer un mouvement volontaire, malgré des fonctions motrices intactes) et/ou agnosiques (incapacité à reconnaître des objets, malgré des fonctions sensorielles intactes). Tous les signes apparaissent en deux à quatre ans, dans un ordre variable selon les patients.
- Deuxième stade, la forme modérée : il s'agit de la phase d'état avec une démence massive et des troubles psychotiques associés.
- Dernier stade, la forme sévère : durant cette phase, les signes s'aggravent, et la dépendance augmente.

Le diagnostic est basé sur l'examen neurologique, et l'exclusion d'autre cause de démence ; le diagnostic définitif ne peut être rendu que post-mortem après autopsie (Robert, 2003). D'après une estimation, la maladie d'Alzheimer est diagnostiquée 32 mois après le début des symptômes, et la durée moyenne de la maladie est de 8,5 ans (Salerno-Kennedy et Cashman, 2005).

1.2. Physiopathologie

Sur le plan neuropathologique, la maladie d'Alzheimer est causée par la mort de cellules neuronales résultant de la fibrillation et de l'agrégation de protéines dans le cerveau, appelées plaques séniles et dégénérescence neurofibrillaire. C'est l'association de ces deux types de lésions qui caractérise la maladie d'Alzheimer, car chacune d'entre elles peut être retrouvée dans d'autres pathologies.

Une fois les plaques séniles et la dégénérescence neurofibrillaire installées, les protéines β -amyloïde et tau qui les constituent vont produire des radicaux libres de l'oxygène qui vont générer des dommages cérébraux et induire la mort neuronale (Tetu, 2005).

1.2.1. Les plaques séniles

Les plaques séniles sont des dépôts extra neuronaux qui peuvent être trouvés dans le cerveau du sujet âgé sain. Mais dans le cadre de la maladie d'Alzheimer, la quantité de plaques séniles est importante et elles sont localisées dans une région particulière du cerveau : l'hippocampe (voir annexe 3). Elles sont aussi retrouvées dans les parois vasculaires, notamment dans les artérioles cérébrales et dans les artères leptoméningées (Dennis, 2004). Les plaques séniles sont formées de dépôts sphériques de substance amyloïde, d'un diamètre de 5 à 100 μm (Tetu, 2005). La substance amyloïde possède des propriétés physico-chimiques caractéristiques : coloration par le rouge congo, insolubilité due à sa conformation en feuillets plissés β des constituants protéiques (Duyckaerts et al., 1999). Le cœur de cette plaque est constitué d'une protéine anormale, insoluble et neurotoxique, la protéine β -amyloïde. Cette protéine est obtenue par clivage anormal d'une protéine physiologique : le précurseur de la protéine β -amyloïde (APP). Alors que certains dépôts sont uniquement constitués de substance amyloïde, d'autres sont entourés par des neurites en dégénérescence neurofibrillaires (Tetu, 2005).

Le dépôt de cette protéine β -amyloïde joue un rôle central dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer.

Le précurseur de la protéine β -amyloïde (APP), protéine d'environ 770 acides aminés, est codé par un gène situé sur le chromosome 21. C'est une grande protéine possédant un seul domaine transmembranaire (Dennis et Selkoe, 2004). Elle est exprimée dans les neurones et les cellules gliales, dans tout le système nerveux et dans bien d'autres tissus. Après sa synthèse dans le neurone, l'APP est transporté le long de l'axone et s'accumule dans les terminaisons présynaptiques (Tetu, 2005). Le rôle de l'APP reste encore inconnu.

L'APP a une courte demi-vie, il est métabolisé rapidement à travers deux voies dans toutes les cellules (Hardy, 1997), représentées dans la figure 4.

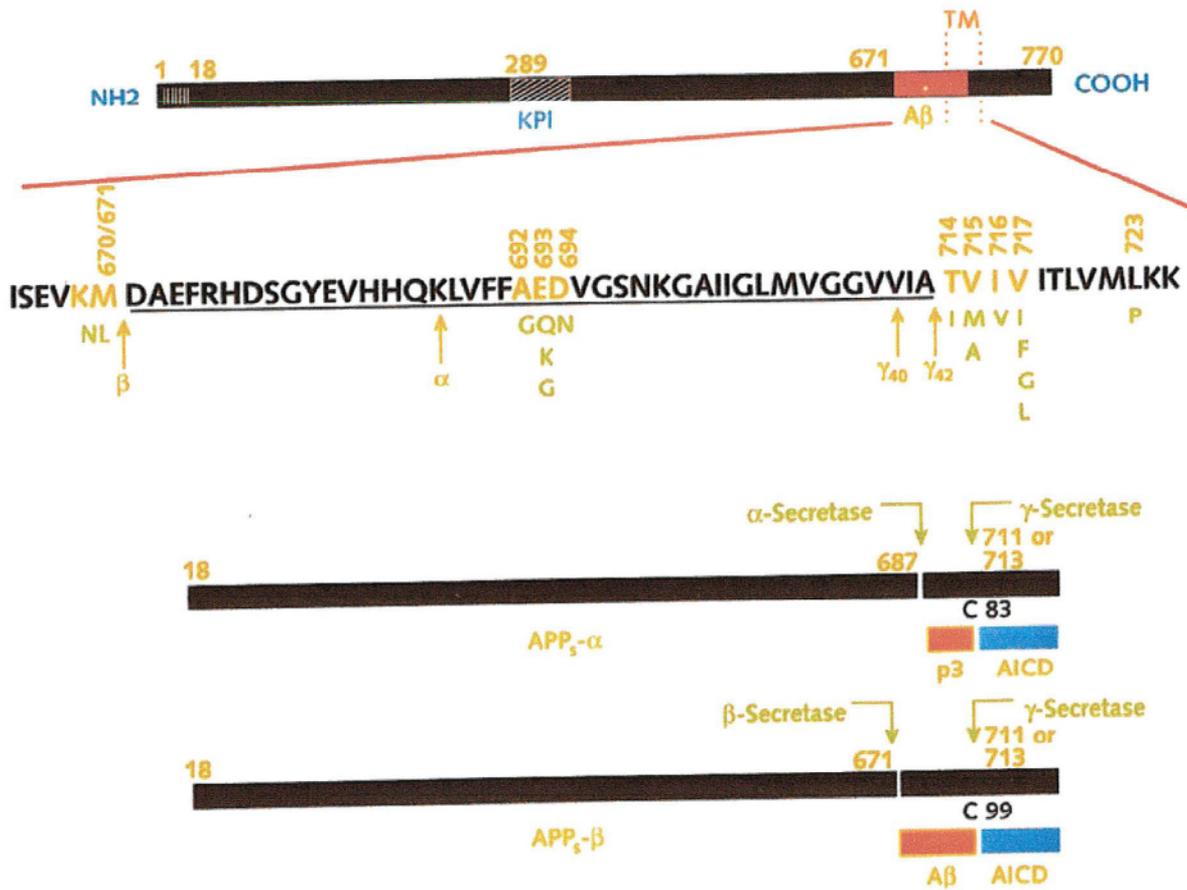


Figure 4 : Schéma des différentes mutations de l'APP (vert) et son métabolisme normal (Dennis, 2004)

Le métabolisme normal du précurseur de la protéine β -amyloïde fait intervenir trois enzymes, l' α -sécrétase, la β -sécrétase et la γ -sécrétase. L'hydrolyse la plus fréquente est réalisée par l' α -sécrétase au niveau de la séquence β -amyloïde du précurseur de la protéine β -amyloïde. Cette scission va libérer un large fragment appelé APP α qui est sécrété par l'extrémité de l'axone. Ainsi il reste un fragment de 83 acides aminés dans la région C-terminale (C83) qui reste ancré dans la membrane. Cette voie prévient donc la formation de protéine β -amyloïde. L'APP α joue un rôle dans le processus d'apprentissage et de mémoire. De plus il protège les neurones des lésions dues au stress oxydatif et à l'agrégation de plaques séniles (Tetu, 2005).

Quelques précurseurs de la protéine β -amyloïde qui ne sont pas sujet au clivage par l' α -sécrétase peuvent à la place être hydrolysés par une β -sécrétase. Une petite quantité d'un plus petit domaine extramembranaire de l'APP (appelé APP β) est libéré de la surface de la cellule, et le fragment C-terminal de 99 acides aminés (C99) est resté dans la membrane.

Le fragment C99 peut ensuite être clivé par une autre protéase : la γ -sécrétase, pour créer la protéine β -amyloïde. De même, le fragment C83 formé par l'action de l' α -sécrétase peut subir l'action de la γ -sécrétase pour générer un petit peptide composé des derniers 2/3 de la région β -amyloïde (désignée comme p3). En résumé C99 et C83 sont les substrats de la γ -sécrétase, laquelle crée les protéines β -amyloïde et p3, respectivement.

Lors d'un fonctionnement physiologique normal, une proportion beaucoup plus importante de la totalité des précurseurs de la protéine β -amyloïde de la cellule est clivée par l' α -sécrétase plutôt que par la β -sécrétase, d'où une production minimale de protéine β -amyloïde (Dennis et Selkoe, 2004).

Un facteur très important dans la voie β -amyloïde est la position de clivage de la γ -sécrétase. En effet, si la coupure a lieu entre les résidus 712 et 713, le résultat est une protéine β -amyloïde (A β) courte formée de 40 acides aminés (A β 40). Mais si cette scission se fait après l'acide aminé 714 on obtient une A β longue de 42 acides aminés (A β 42) qui est de loin beaucoup plus enclin à l'agrégation et moins hydrophobe que son homologue de 40 résidus (Iwatsubo et al., 1994). Le processus γ -sécrétase est donc le centre de la production de longue A β . Chez les personnes en bonne santé, la protéine β -amyloïde formée de 40 acides aminés et celle de 42 résidus représentent respectivement 90% et 10% des peptides β -amyloïdes normalement produits par les cellules du cerveau tout au long de la vie (Dennis et Selkoe, 2004).

Cette forme à 42 acides aminés a une importance particulière dans la pathogenèse, car elle peut former des fibrilles toxiques insolubles et peut s'accumuler en plaque sénile (Iwatsubo et al., 1994).

1.2.2. La dégénérescence neurofibrillaire

La dégénérescence neurofibrillaire est due à une agrégation de formes hyperphosphorylées de la protéine Tau dans le cytoplasme des neurones, entraînant la dépolymérisation des microtubules axonaux (Salerno-Kennedy et Cashman, 2005).

Dans le fonctionnement physiologique normal, la protéine tau se lie aux protéines microtubulaires qui forment le cytosquelette des axones afin de les stabiliser. La protéine tau, en se détachant de son site de liaison au microtubule va s'autopolymériser et sera phosphorylée, empêchant de ce fait son rattachement aux protéines du cytosquelette. La protéine tau pathologique, anormalement phosphorylée, va se polymériser sous la forme de paires de filaments associés en hélice dans le corps cellulaire et les prolongements neuritiques. Ces filaments sont responsables de la dégénérescence neuronale. Les bases moléculaires précises de leur formation sont encore inconnues, d'autant qu'aucune mutation sur le gène de la protéine tau n'a été retrouvée dans le cerveau des patients Alzheimer (Rosenberg, 2000).

La hiérarchisation et l'invasion de la dégénérescence neurofibrillaire est caractéristique de la maladie : région hippocampique puis cortex temporal, puis ensemble du cortex et nombreux noyaux corticaux (voir annexe 2 et 3). Cette hiérarchisation de la dégénérescence neurofibrillaire va permettre d'expliquer l'apparition de certains signes cliniques. En effet, la dégénérescence neurofibrillaire commence fréquemment par l'atteinte des aires de l'hippocampe qui sont impliquées dans le traitement des informations afin de les stocker sous forme de mémoire permanente. Ceci est corrélé avec le déficit clinique observé dans les premiers stades de la maladie qui se traduit par des difficultés d'apprentissage et de création de mémoire à court terme, alors que la mémoire des faits antérieurs est conservée (Munoz et Feldman, 2000).

La dégénérescence neurofibrillaire est systématiquement présente dans la région hippocampique des personnes âgées de plus de 75 ans. Le processus dégénératif de la maladie se développe d'abord silencieusement, définissant une phase infraclinique qui peut durer plusieurs dizaines d'années car la dégénérescence neuronale est d'abord compensée par les neurones encore fonctionnels. Quand la compensation sera insuffisante, les premiers signes cliniques apparaîtront. A ce stade, les lésions cérébrales seront déjà nombreuses. Les atteintes des régions corticales associatives (cortex préfrontal temporal supérieur, pariétal) permettront ensuite de diagnostiquer la maladie possible puis probable. Au dernier stade de la maladie, le processus dégénératif a gagné la totalité des régions cérébrales et quelques régions sous corticales (Tetu, 2005).

Le développement de cette dégénérescence neurofibrillaire est le point majeur et probablement le principal mécanisme de mort neuronale dans la maladie d'Alzheimer.

1.3. Les facteurs génétiques

La plupart des cas de maladie d'Alzheimer ne sont pas dûs à un défaut génétique spécifique et sont caractérisés par une survenue relativement tardive, entre 65 et 85 ans. Néanmoins, les études épidémiologiques indiquent que 30% des patients atteints de la maladie d'Alzheimer ont une histoire familiale de la maladie. Toutefois, la plupart d'entre elles n'ont encore pas d'explication moléculaire et les gènes impliqués ne sont encore pas découverts. Pour 10 % des formes familiales, on observe une transmission autosomique dominante à pénétrance complète, ce qui signifie que les porteurs de mutations développeront inexorablement la maladie vers l'âge de 55 ans (Migliore et Coppede, 2002 ; Rosenberg, 2000). C'est le cas des personnes porteuses de mutations sur les gènes codant pour le précurseur de la protéine β -amyloïde et les gènes des présénilines 1 et 2.

1.3.1. Les mutations du gène du précurseur de la protéine β -amyloïde

Les mutations sur le gène de la protéine β -amyloïde sont impliquées dans moins de 0.1 % des cas de maladie d'Alzheimer (Dennis, 2004).

Les altérations du gène du précurseur de la protéine β -amyloïde peuvent conduire aux symptômes de la maladie d'Alzheimer par deux voies distinctes :

- Le précurseur de la protéine β -amyloïde peut être surexprimé à cause de l'augmentation du nombre de gènes, comme c'est le cas dans la trisomie 21.
- Ce gène peut être aussi la cible de mutations ayant pour conséquence l'augmentation de la production de protéines β -amyloïde par le clivage de son précurseur ou favorisant l'agrégation de la protéine β -amyloïde.

La plupart des mutations du gène de l'APP liées à une forme familiale de la maladie d'Alzheimer, représentées sur la figure 5, sont localisées sur le site de clivage de la β -sécrétase. De cette façon, on observe une augmentation de la production cellulaire des deux formes $A\beta_{40}$ et $A\beta_{42}$. Il peut exister des mutations juste après le site de la γ -sécrétase, lesquelles vont augmenter sélectivement le peptide β -amyloïde de 42 résidus. D'autres mutations sont également localisées après le site de l' α -sécrétase, site localisé à l'intérieur de la région β -amyloïde. Elles accroissent l'agrégation de la protéine β -amyloïde ou augmentent sa production (Dennis, 2004).

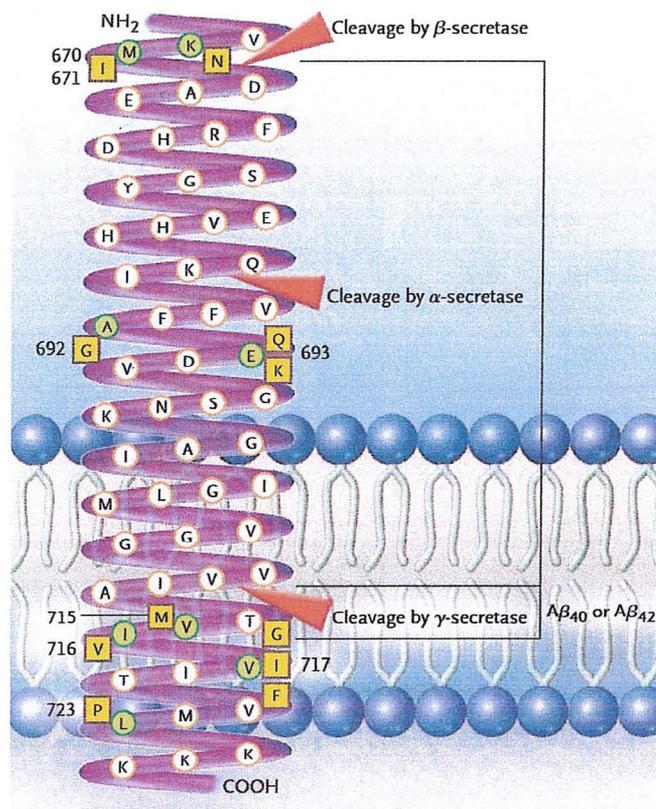


Figure 5 : Localisation des différentes mutations de l'APP (Robert, 2003). Les acides aminés normaux sujets aux mutations sont entourés de vert. Les acides aminés résultant de la mutation sont encadrés de jaune.

1.3.2. Les gènes des présénilines

Les présénilines constituent une famille de protéines situées sur les membranes intracellulaires. On en connaît deux : la préséniline 1 codée par un gène situé sur le chromosome 14 et la préséniline 2 dont le gène est situé sur le chromosome 1. Ces gènes ont une expression ubiquitaire et plusieurs épissages alternatifs ont été caractérisés selon les tissus (Hardy, 1997).

La préséniline 1 est une protéine comprenant 6 à 9 domaines transmembranaires et une grande boucle hydrophile à orientation cytoplasmique entre les domaines transmembranaires 6 et 7.

La préséniline 2 possède 67% d'homologie avec la séquence de la préséniline 1.

Dans le cerveau, les présénilines sont largement exprimées en particulier au niveau du cortex, de l'hippocampe, du thalamus, du locus coeruleus et du bulbe olfactif. L'expression est majoritairement intraneurale, faiblement gliale. Au niveau intracellulaire, elles sont localisées sur les membranes du réticulum endoplasmique, du Golgi et du noyau (Tetu, 2005).

La fonction normale des présénilines reste floue, mais des travaux récents montrent que l'interaction entre les présénilines et l'APP dans les cellules neuronales du corps est importante pour l'organisation du trafic vésiculaire. Quand ce processus est interrompu, la délivrance des vésicules synaptiques aux terminaisons présynaptiques est défectueuse et le déficit en neurotransmetteurs qui en découle peut accélérer la perte neuronale (Munoz et Feldman, 2000).

Jusqu'ici plus de 100 mutations ont été identifiées sur le gène de la préséniline 1 (représentées sur la figure 6), alors que seulement 6 l'ont été pour le gène de la préséniline 2 (Dennis et Selkoe, 2004). Les mutations du gène de la préséniline 1 sont impliquées dans plus de 50 % des maladies d'Alzheimer à début précoce (Martin, 1999).

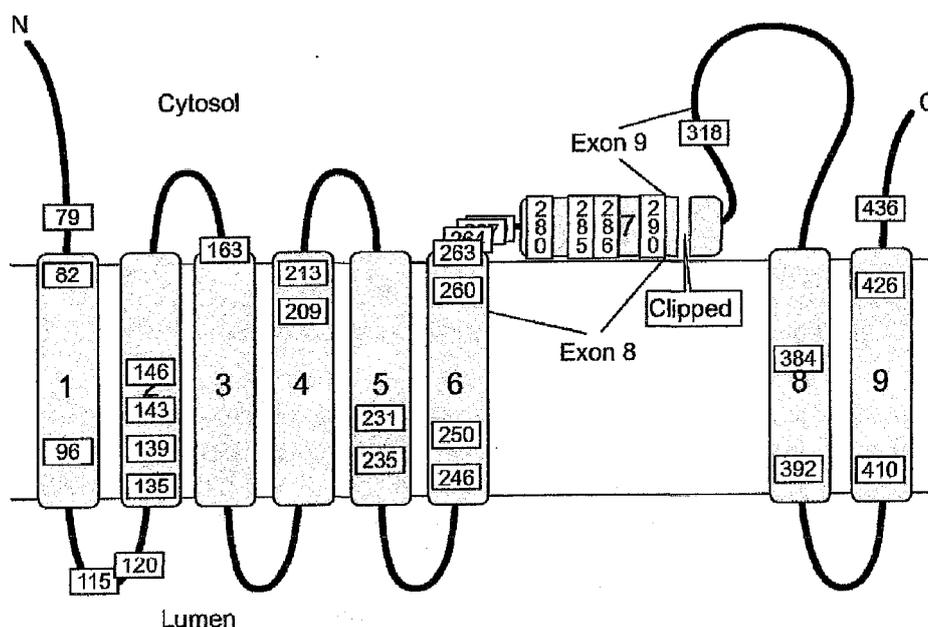


Figure 6 : Schéma de la préséniline 1 indiquant les sites de mutation (la préséniline 2 a une structure identique) (Hardi, 1997)

Dans les formes de maladie d'Alzheimer précoces, les mutations sur les gènes des présénilines (comme celles sur le gène de l'APP) peuvent modifier le site de clivage pour favoriser le site de la γ -sécrétase. En particulier, ces mutations vont favoriser l'augmentation de production du peptide A β 42 toxique, qui peut être multiplié par un facteur supérieur à 10, au détriment du plus court et moins toxique peptide A β 40 (Robert, 2003 ; Murayama, 1999 ; Eckman, 1997).

D'après ces conséquences, il semblerait que la préséniline 1 soit en réalité la γ -sécrétase elle-même ou un cofacteur nécessaire à l'activité γ -sécrétase (Wolfe, 1999).

1.3.3. L'hypothèse β -amyloïde

L'identification des mutations des gènes de l'APP et des présénilines ne suggère pas seulement un mécanisme commun à travers lequel les mutations sur ces gènes exercent leurs effets délétères, mais apporte aussi l'évidence d'un rôle direct du peptide A β 42 et des présénilines dans la pathogenèse de la maladie (Hardy et Selkoe, 2002). La protéine A β 42 étant probablement la première espèce neurotoxique impliquée dans la pathogenèse de la maladie (Robert, 2003). Ces faits ont conduit à l'hypothèse dominante sur le processus de la maladie : « L'hypothèse amyloïde » laquelle propose qu'une surproduction ou un échec dans l'élimination du peptide β -amyloïde de 42 résidus est toujours le point central dans la maladie (Hutton, 1998).

Le reste du processus pathologique incluant la dégénérescence neurofibrillaire engendrée par la protéine tau, est supposé comme étant le résultat d'un déséquilibre entre la production d'A β et la clairance de A β (Hardy et Selkoe, 2002).

1.3.4. Gène de l'apolipoprotéine E et de l' α 2-macroglobuline

Parallèlement à ces formes de maladie d'Alzheimer dites à début précoce, il existe d'autres systèmes génétiques qui prédisposent à la maladie mais qui ne l'imposent pas forcément, comme l'allèle ϵ 4 du gène codant pour l'apolipoprotéine E (apoE).

L'apoE est produite majoritairement dans le foie. Toutefois, sa synthèse est également effectuée dans les astrocytes, les oligodendrocytes, les cellules de Schwann et la microglie (Tetu, 2005). L'apoE aide au transport du cholestérol à travers les systèmes vasculaires et neuronaux. Dans le cerveau, l'apoE est un transporteur essentiel du cholestérol, ceci explique son rôle dans le phénomène de neuroplasticité (Christen, 2000).

Le gène de l'apoE situé sur le chromosome 19 existe sous trois formes alléliques : ϵ 2, ϵ 3, et ϵ 4 dont les fréquences dans la population sont respectivement de 8%, 78% et 14% (Munoz et Feldman, 2000). Bien qu'aucune mutation n'ait été trouvée sur le gène de l'apoE, une de ses trois variantes génétiques, l'allèle ϵ 4, augmente de façon significative le risque de maladie d'Alzheimer. Des centaines d'études dans le monde montrent que le début de la maladie d'Alzheimer est de 10 à 20 ans plus tôt chez les personnes homozygotes pour l'allèle ϵ 4 par rapport au porteur des allèles ϵ 2 et ϵ 3. Chez les personnes hétérozygotes pour ϵ 4, le début de la maladie est avancé de 5 à 10 ans (Farrer et al., 1997).

La présence de l'allèle $\epsilon 4$ augmente le risque de développer la maladie d'Alzheimer par 5 à 15 fois. Si bien que les personnes ayant un génotype $\epsilon 4/\epsilon 4$ ont 95% de chance de développer la maladie après l'âge de 80 ans (Roses, 1994).

Les 3 isoformes de l'apoE varient dans leur affinité pour la protéine β -amyloïde. La variante apoE4 augmente le dépôt de fibrilles β -amyloïde résultant en feuillets β plissés (Martin, 1999).

Poirier (1994) maintient que l'apoE a un effet bénéfique pour la protection neuronale mais que l'isoforme E4 est moins performante que les isoformes E2 et E3. En d'autres termes, l'apoE4 n'est pas toxique, mais elle est seulement moins capable de produire ses effets bénéfiques.

Miyata et Smith (1996) ont montré que l'apoE a un effet bénéfique contre les radicaux libres. L'apoE réduit la mort neuronale causée par le peroxyde d'hydrogène et la protéine β -amyloïde à travers une activité antioxydante. Cet effet est clairement visible avec l'isoforme E2, mais moins avec E3 et encore moins avec E4. Cependant, Leininger-muller et al. (1998) ont montré que l'apoE est sensible à l'attaque par les radicaux libres, avec une réponse qui est isoforme dépendante. L'isoforme E4 est plus sensible que l'isoforme E3, laquelle est plus sensible que E2.

Ramassamy et al. (1998) ont établi une autre relation existante entre le génotype de l'apoE et la lipoperoxydation chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Ils ont montré que le niveau de peroxydation dans le cerveau de personnes développant la maladie d'Alzheimer est dépendant du génotype de l'apoE et est plus importante quand l'allèle $\epsilon 4$ est présent. Cette découverte est importante car elle explique pourquoi certaines études montrent une augmentation de la peroxydation lipidique alors que d'autres ne trouvent pas de changement dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Ils ont montré également que le niveau de peroxydation dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer est inversement proportionnel à la concentration de l'apoE. Ceci confirme l'hypothèse que l'apoE a un effet bénéfique contre la lipoperoxydation et que cet effet est plus prononcé quand le patient ne possède pas d'allèle $\epsilon 4$.

Bien que l'apoE soit un facteur de risque majeur pour la maladie d'Alzheimer, il n'est jamais ni suffisant pour le développement de la maladie, ni spécifique à celle-ci (Martin, 1999).

Un second locus lié à la maladie d'Alzheimer tardive a été identifié sur le chromosome 12 codant pour l' α 2-macroglobuline. Il s'agit d'une protéase qui pourrait contribuer à l'élimination des dépôts amyloïdes. Il a été montré que la délétion de la région 5' d'épissage de l'exon 18 favorisait l'apparition de la démence. Cette mutation serait présente chez plus de 30% patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Blacker et al., 1998).

Le tableau 8 résume l'ensemble des facteurs génétiques impliqués dans la maladie d'Alzheimer.

GENETIC FACTOR	CHROMOSOME INVOLVED	AGE AT ONSET (YR)	PERCENTAGE OF EARLY-ONSET CASES LINKED TO FACTOR	PERCENTAGE OF ALL CASES LINKED TO FACTOR
Down's syndrome	21	>35	NA	NA
Amyloid precursor protein mutation	21	45-66	<1	<0.1
Presenilin 1 mutation	14	28-62	50	1-2
Presenilin 2 mutation	1	40-85	<1	<0.1
Alpha ₂ -macroglobulin mutation	12	>70	NA	30
Apolipoprotein E ϵ 4 allele	19	>60	NA	40

Tableau 8 : Facteurs génétiques liés à la maladie d'Alzheimer (Martin, 1999)

1.4. Le stress oxydant

Bien que l'hypothèse amyloïde soit vraisemblable, elle reste manifestement incomplète, particulièrement parce qu'elle n'explique pas la relation entre la formation de dépôt amyloïde et le développement de la dégénérescence neurofibrillaire. Les radicaux libres jouent probablement un rôle dans ce processus. L'hypothèse des radicaux libres dans le processus de vieillissement montre que l'accumulation d'espèces réactives de l'oxygène entraîne des dommages sur les composants majeurs de la cellule : le noyau, l'ADN nucléaire et mitochondrial, les membranes et les protéines cytoplasmiques. De plus, les radicaux libres interviennent dans un certain nombre de voie de signalisation cellulaire. Une augmentation d'espèce réactive de l'oxygène peut entraîner la mort cellulaire ainsi que d'autres formes de dommages irréversibles (Christen, 2000).

Le cerveau est particulièrement vulnérable au stress oxydatif pour plusieurs raisons :

- Le métabolisme du cerveau nécessite une grande quantité d'oxygène.
- Il a seulement un faible niveau de défense antioxydante.
- Il contient une concentration élevée d'acides gras polyinsaturés qui sont des substrats potentiels de la peroxydation lipidique.
- Il est riche en métaux de transition actifs dans les réactions enzymatiques qui peuvent potentiellement catalyser la formation de radicaux (Behl, 1997).

Le fait que l'âge soit le facteur de risque clé dans la maladie d'Alzheimer apporte un support considérable pour l'hypothèse des radicaux libres. Ceci parce que les effets de l'attaque par les radicaux libres, en particulier ceux produits par les espèces oxygénées activées, peuvent s'accumuler au fil des ans (Benzi et Moretti, 1995).

Certains auteurs considèrent même que le dommage oxydant constitue l'évènement le plus précoce dans la maladie d'Alzheimer (Nunomura et al., 2001)

1.4.1. Formation des radicaux libres

Le système nerveux central tire son énergie presque totalement de la phosphorylation oxydative qui se produit dans la chaîne respiratoire de la mitochondrie. Dans celle-ci, l'ATP est généré par la réduction de l'oxygène en eau via le transfert séquentiel d'électrons et de trois protons. Durant ce processus, une fuite d'électrons de haute énergie peut potentiellement causer la formation de radicaux superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) et, à travers l'action de la superoxyde dismutase (SOD), peut finalement produire du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Le radical superoxyde est un agent de la toxicité de l'oxygène et la SOD en fournit une défense importante. En plus, de nombreux autres mécanismes cellulaires enzymatiques ou non enzymatiques peuvent générer le radical superoxyde ou H_2O_2 . Dans le système nerveux, le peroxyde d'hydrogène peut être produit enzymatiquement par différentes oxydases comme la SOD et la xanthine oxydase. Une autre source d' H_2O_2 est l'auto oxydation non enzymatique des catécholamines. Le radical superoxyde peut être produit encore par d'autres sources, comme les lipooxygénases, les cyclooxygénases et diverses flavines oxydases (Behl, 1997).

L'ensemble de ces mécanismes est regroupé dans la figure 7.

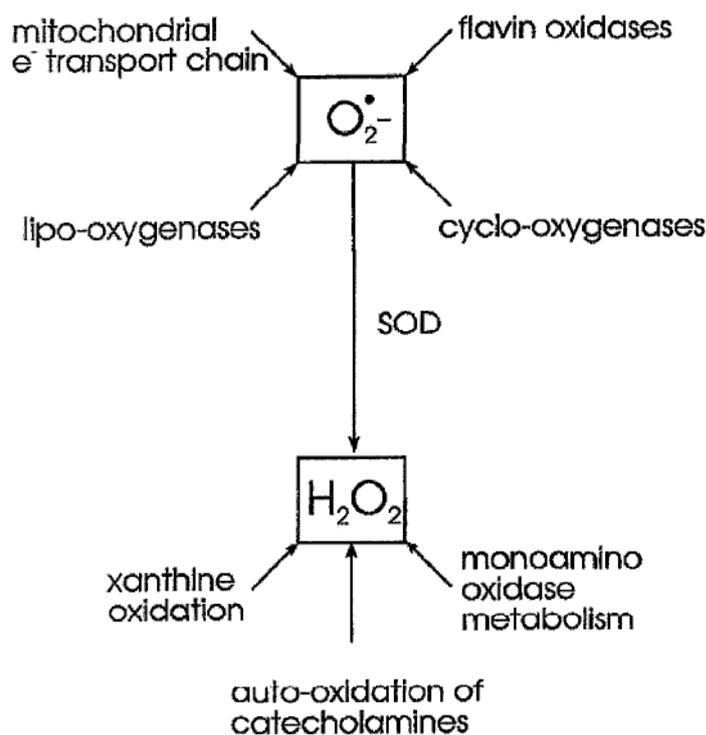


Figure 7 : Les sources possibles de radical hydroxyle et de peroxyde d'hydrogène dans le cerveau (Behl, 1997)

Une autre source potentielle de médiateur oxydé que le cerveau des malades peut rencontrer provient de la réponse inflammatoire suite à l'activation microgliale. La protéine A β a un pouvoir chémoattractif vis à vis des cellules gliales (Davis et al., 1992) et peut activer une voie cytolytique microgliale, directement ou indirectement, qui conduit finalement à la formation du radical oxyde nitrique (NO) (Meda et al., 1995).

1.4.2. Rôle des métaux

Les métaux peuvent jouer un rôle dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer, par différents mécanismes. Entre autre, ils ont un rôle catalytique majeur dans la production des radicaux libres. L'attention a été centrée sur différents métaux dans la maladie d'Alzheimer, incluant le fer, l'aluminium, le cuivre et le zinc.

Le fer est impliqué dans la formation du radical libre hydroxyle comme décrit dans la réaction de Fenton (Markesbery, 1997):



La concentration en fer dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer est élevée (Deibel et al., 1996). Le fer, la transferrine et la ferritine ont été retrouvés dans les plaques séniles (Grundke-Iqbal et al., 1990 ; Loeffler et al., 1995). La distribution du fer dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer suit la distribution des plaques séniles et des dégénérescences neurofibrillaires (Smith et al., 1997). Le fer relié aux lésions peut prendre part à un processus oxydatif *in-situ*.

L'aluminium a été suggéré comme étant un facteur causal dans la maladie d'Alzheimer en partie à cause de rapports montrant la toxicité de cet élément, de l'élévation de la concentration en aluminium dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Crapper et al., 1980), et de l'association entre les concentrations en aluminium dans l'eau et la prévalence de la maladie d'Alzheimer. Cependant, quelques études ont montré clairement que le contenu en aluminium n'est pas augmenté dans les régions du cerveau des patients souffrant de la maladie Alzheimer qui sont sélectivement vulnérables au changement neuropathologique associé à la maladie (Bjertness et al., 1996).

La possibilité de l'implication du cuivre dans la maladie d'Alzheimer est supportée par le fait que le cuivre fonctionne comme un catalyseur dans la production des espèces oxygénées réactives et par le fait que la molécule de l'APP possède un site de fixation du cuivre. La liaison du Cu (II) conduit à la modification de l'APP via l'oxydation des cystéines 144 et 158, laquelle conduit à la formation de cystine et de Cu (I). L'oxydation des deux cystéines en cystine entraîne la production de deux électrons, seulement un est nécessaire pour la réduction du Cu (II) en Cu (I). L'électron restant peut être impliqué dans la production du radical hydroxyl (Multhaup et al., 1996).

Deibel et al. (1996) ont montré des concentrations plus basses en cuivre dans cinq zones du cerveau chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, particulièrement dans l'hippocampe. Cette baisse des concentrations en cuivre va avoir des conséquences importantes sur le processus de neurodégénérescence, car ce métal est essentiel pour de nombreuses réactions enzymatiques, incluant la cytochrome c-oxydase et la Cu/Zn superoxyde dismutase (Linder et Hazegh-Azam, 1996).

Le dernier métal cité comme un facteur de risque possible dans la maladie d'Alzheimer est le zinc. L'APP transporte du Zn(II), et cette liaison module les propriétés fonctionnelles de l'APP (inhibition du clivage de l'APP par l' α -sécrétase) (Bush et al., 1994).

1.4.3. Protéine β -amyloïde et stress oxydant

Une relation double existe entre la protéine β -amyloïde et la production de radicaux libres. Non seulement le processus oxydatif permet de transformer la forme libre en une forme agrégée de protéine β -amyloïde *in-vitro* (Dyrks et al., 1992), mais le peptide β -amyloïde peut être une source de radicaux libres par lui-même. La protéine β -amyloïde interagit avec les cellules de l'endothélium vasculaire produisant un excès de radicaux libres superoxydes. L'anion superoxyde peut récupérer l'EDRF (endothelium-derived relaxing factor) qui n'est autre que le NO (oxyde nitrique) pour produire des agents oxydants responsables de la peroxydation lipidique (Thomas et al., 1996). Bien que ceci concerne l'endothélium vasculaire et non pas le neurone, ces informations supportent l'hypothèse que la protéine β -amyloïde agit via la production de radicaux libres et joue un rôle dans le processus neurodégénératif.

De nombreuses études *in-vitro* ont montré un effet toxique direct du peptide β -amyloïde sur des cultures de neurones (Roher et al., 1991 ; Yoshikawa et al., 1992). Si ceci reflète la situation *in-vivo*, ce phénomène peut offrir une explication sur le rôle du processus amyloïde dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer. Behl et al. (1992) ont montré que la toxicité de A β sur des lignées cellulaires PC12 est prévenue par la vitamine E et par les antioxydants en général. Une seconde étude menée par les mêmes auteurs a montré que le peroxyde d'hydrogène était le médiateur de la toxicité A β , ceci expliquant pourquoi les catalases, lesquelles dégradent le peroxyde d'hydrogène, protègent les cellules contre la toxicité β -amyloïde (Behl et al., 1994). En sélectionnant des clones de lignée cellulaire résistante pour la toxicité β -amyloïde, cette même équipe a montré qu'ils contenaient des concentrations élevées en enzymes antioxydantes : catalase et GPX (Sagara et al., 1996). De plus, ces études *in-vitro* ont montré que la peroxydation lipidique se produit à un stade final dans ces cellules (Behl et al., 1994). L'augmentation de la peroxydation des lipides membranaires qui peut avoir lieu dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer coïncide avec ces conclusions. L'accumulation de peroxyde d'hydrogène dans les cellules peut ensuite entraîner la formation du radical hydroxyl via la réaction de Fenton et finalement la peroxydation de lipides membranaires et la mort cellulaire (Behl, 1997).

Mais H_2O_2 peut également fonctionner comme un inducteur de l'activité d'un facteur de transcription : NF- κ B (Behl et al., 1994). Celui-ci active la réponse au stress dans les cellules immunitaires. L'augmentation d'activité de NF- κ B protège les neurones contre la toxicité β -amyloïde (Barger et al., 1995). De nouvelles informations suggèrent que NF- κ B joue un rôle important dans les désordres neurodégénératifs. Goodman et Mattson (1996) ont montré que l'activation de NF- κ B pouvait induire l'expression de gènes protecteurs, tels que ceux des enzymes antioxydantes. Ces informations sont en contradiction avec celles de Grilli et al. (1996) concernant le rôle protecteur de l'aspirine vis à vis des neurones. L'effet bénéfique de l'aspirine se produit à travers l'inhibition de NF- κ B. Barger et al. (1999) ont donné une explication pour ces résultats contradictoires, l'activation de NF- κ B dans les cellules gliales est probablement neurotoxique alors que son implication dans les neurones est probablement neuroprotectrice.

1.4.4. Les Conséquences du stress oxydant

Dans les cellules en bonne santé, il y a un réglage minutieux de l'équilibre entre la génération d'espèces oxygénées réactives et les différents systèmes de défense antioxydants enzymatiques (voir figure 8) ou non enzymatiques.

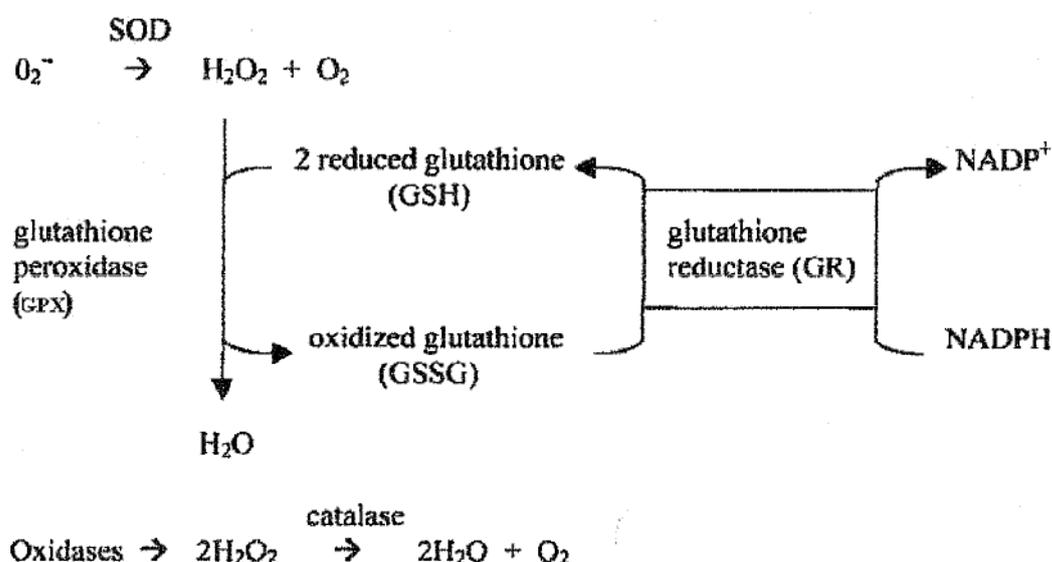


Figure 8 : Les mécanismes de défense antioxydants enzymatiques (Maier et Chan, 2002)

Le fait que les systèmes de défense puissent être ralentis, de même que le fait qu'une accumulation de dommages oxydatifs puisse contribuer au processus du vieillissement ou aux désordres liés à l'âge, indique que cet équilibre peut être perturbé. Un tel déséquilibre peut conduire à l'accumulation de radicaux libres responsables de dommages importants au niveau cellulaire.

Bien que les informations ne soient pas toujours très consistantes, des études ont montré les conséquences délétères de produits du stress oxydant sur certains types de cellules dans la maladie d'Alzheimer. L'étude post-mortem des cerveaux de patients souffrant de maladie d'Alzheimer montre une augmentation des modifications oxydatives des protéines, une augmentation de l'oxydation de l'ADN, et une augmentation de la peroxydation des lipides membranaires.

L'oxydation de l'ADN mitochondrial (ADNmt), et à un moindre niveau de l'ADN nucléaire a été observée dans le cortex pariétal des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Mecocci et al., 1994) aussi bien que chez des personnes âgées non atteintes par cette pathologie. Cependant, les délétions sur l'ADNmt ne présentent pas la même cinétique d'accumulation dans la maladie d'Alzheimer que chez les patients non atteints par cette pathologie. En effet Corral-Debrinski et al. (1994) ont mis en évidence 15 fois plus de délétion chez les sujets jeunes (âge inférieur à 75 ans) atteints de la maladie d'Alzheimer par rapport aux contrôles du même âge, alors que les patients âgés de plus de 75 ans ont présenté 1/5 des délétions des sujets témoins âgés. De plus, les auteurs ont retrouvé 4 fois plus de délétion sur l'ADNmt chez les patients jeunes atteints de la maladie d'Alzheimer par rapport aux patients plus vieux. L'oxydation des protéines a également été observée chez les personnes âgées avec ou sans maladie d'Alzheimer, mais elle apparaît plus marquée chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer dans les régions présentant les altérations histopathologiques les plus sévères (Hensley et al., 1995).

Beaucoup d'études ont montré une augmentation de la peroxydation lipidique dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, notamment dans le lobe temporal, où les altérations histopathologiques sont très visibles (Palmer et Burns, 1994 ; Lovell et al., 1995 ; Marcus et al., 1998). Mais ces observations n'ont pas été corroborées par d'autres études (Hayn et al., 1996 ; Lyras, 1997), suggérant que ces résultats inconstants sont liés au génotype de l'apoE (voir première partie, chapitre 1.3.4).

Alors que l'oxydation des protéines et de l'ADN peut avoir des effets délétères à long terme, l'oxydation d'autres substrats, comme les lipides membranaires, peut entraîner une perturbation immédiate de l'intégrité des membranes et finalement induire la perte de fonctions membranaires (Ames et al., 1993).

Les enchevêtrements neurofibrillaires peuvent également subir des dommages oxydatifs. En effet, des groupements carbonyles ainsi que d'autres modifications oxydatives post-traductionnelles des neurofilaments ont été mises en évidence (Smith et al., 1995 ; Schweers et al., 1995). De façon plus importante, des modifications oxydatives peuvent aussi affecter les résidus tyrosines des protéines. Ceci peut entraîner une nitration des tyrosines kinases induite par les peroxy-nitrites hautement réactifs (produit de la réaction entre l'oxyde nitrique et le radical superoxyde) qui peut conduire à l'altération de la phosphorylation des neurofilaments. Au final, ceci peut avoir des effets dommageables sur les neurones (Behl, 1997).

Dans le tissu cérébral des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, on a observé des changements pathologiques au niveau des enzymes mitochondriales, suggérant un dysfonctionnement du métabolisme énergétique (Simonian et Hyman, 1993 ; Parker et Parks, 1995). Ceci est corroboré par l'observation d'une altération pathologique du métabolisme oxydatif du glucose avec l'âge (Hoyer et al., 1996). Beaucoup d'études ont montré des niveaux bas de phosphorylation oxydative dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Simonian et Hyman, 1993 ; Mutisya et al., 1994 ; Parker et Parks, 1995). Cette diminution conduit à un déficit en énergie et à une production potentiellement toxique de radicaux libres.

La chaîne de transport d'électrons qui induit la formation d'ATP se fait par un système enzymatique complexe consistant en 5 phases distinctes : complexe 1 (NADH déshydrogénase), complexe 2 (succinate deshydrogénase), complexe 3 (ubiquinol-cytochrome-c réductase), complexe 4 (cytochrome-c oxydase) et complexe 5 (ATP synthase). Mutisya et al. (1994) ont montré que l'activité de la cytochrome-c oxydase était réduite de 25 à 30% dans le cortex cérébral des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, par rapport aux contrôles.

Il existe également certain polymorphisme sur des gènes mitochondriaux codés par l'ADN mitochondrial (tRNA^{GLN}, ND1, 12S, 16S) ou l'ADN nucléaire (mtTFA). Ceux-ci peuvent entraîner la baisse d'efficacité des sous unités de la chaîne de transport d'électrons et de ce fait, augmenter la production de radicaux libres (Coskun et al., 2004 ; Howell et al., 2005).

Une inhibition du turn-over énergétique pourrait ensuite favoriser la voie amyloïde dans le métabolisme de l'APP (Gabuzda et al., 1994). De ce fait, une plus grande quantité d'Aβ potentiellement toxique pourrait être candidate à l'agrégation et donc à la formation de plaques séniles. De même que pour les enchevêtrements neurofibrillaires, Aβ peut aussi être oxydée, formant un peptide Aβ plus favorable à l'agrégation (Dyrks et al., 1992).

Le déficit mitochondrial peut donc influencer le développement de la maladie en déclenchant deux événements nuisibles que sont : la production de radicaux libres destructeurs et la réduction de ressources énergétiques.

Toutes ces observations montrant l'implication des espèces oxygénées réactives dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer ouvrent la possibilité d'utiliser en thérapeutique des piègeurs de radicaux libres et des antioxydants.

2. La maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est une affection neurodégénérative invalidante, deuxième en fréquence après la maladie d'Alzheimer (Corti et Brice, 2003). Sa prévalence (nombre de cas total dans une population donnée) en augmentation lui confère un poids socio-économique grandissant : elle est de l'ordre de 84 à 160 pour 100 000 habitants et augmente avec l'âge. En France, on estime que le chiffre de patients oscille entre 70 000 et 100 000. L'incidence (nombre de nouveaux cas dans une population donnée dans une période donnée) est de l'ordre de 5 à 24 pour 100 000 habitants par an. Très faible avant 40 ans, elle augmente rapidement jusqu'à 80 ans pour décroître ensuite. Le risque d'être atteint est équivalent pour les deux sexes. L'âge moyen d'apparition des premiers symptômes se situe entre 55 et 60 ans et 10 % des parkinsoniens débent leur maladie avant 40 ans. Par rapport à une population témoin non atteinte, la mortalité est deux fois supérieure à âge égal chez les parkinsoniens (Dujardin et Defebvre, 2002 ; Vanderheyden et Bouilliez, 2004).

2.1. Signes cliniques et diagnostic

Un syndrome parkinsonien est un syndrome moteur défini par la présence d'une akinésie associée à au moins l'un des symptômes suivants : tremblement de repos, rigidité extrapyramidale et instabilité posturale.

- L'akinésie est une réduction de la motricité automatique et volontaire en l'absence de toute paralysie. Elle se distingue de l'hypertonie à laquelle elle est presque constamment associée. Sous ce terme d'akinésie qui désigne le plus souvent l'ensemble des troubles moteurs rencontrés dans la maladie de Parkinson, il faut distinguer l'akinésie proprement dite correspondant à un défaut d'initiation du mouvement, de l'hypokinésie correspondant à la réduction d'amplitude du mouvement, et enfin de la bradykinésie traduisant la lenteur d'exécution du mouvement.
- Le tremblement, est le signe le plus classique du syndrome parkinsonien. Il s'agit typiquement d'un tremblement de repos constaté lorsque le segment de membre se trouve en position de relâchement musculaire complet. Il est fait d'oscillations rythmiques, régulières, de faible amplitude, au rythme lent de 4 cycles par seconde. Le plus souvent, il intéresse l'extrémité des membres supérieurs.

- L'hypertonie extrapyramidale ou rigidité, est un état de contraction des muscles au repos. Celle-ci est généralisée, mais prédomine sur les muscles fléchisseurs. Elle est continue, homogène et égale quels que soient le degré et la vitesse d'étirement du membre. L'hypertonie se majore à la fatigue, au froid et s'atténue au cours du sommeil.
- Les troubles de la marche restent modérés au début de la maladie, se limitant à une légère gêne pour accélérer le pas. Les difficultés sont majorées au démarrage (retard d'initiation à la marche), au demi-tour ou lors de franchissement d'obstacles ou du passage d'une porte. Les enrayages cinétiques (blocages) et les piétinements sur place (phénomène de freezing) peuvent durer plusieurs secondes et céder lorsque l'on demande au patient d'enjamber un obstacle. L'instabilité posturale est considérée comme un signe tardif. Celle-ci favorise les chutes avec des risques de traumatismes, source d'un handicap fonctionnel.

Les signes cardinaux du syndrome parkinsonien peuvent être associés à d'autres symptômes apparaissant à des degrés variables au cours de l'évolution de la maladie, ou même parfois au stade initial, entraînant progressivement une majoration du handicap fonctionnel (Dujardin et Lefebvre, 2002). Le tableau 9 regroupe l'ensemble des troubles accessoires non moteurs associés aux principaux symptômes de la maladie.

<p><i>1. Signes psychologiques et psychiatriques</i> dépression, anxiété, démence, hallucination, sommeil fragmenté, hypersomnie diurne, cauchemars, phénomène des jambes sans repos.</p>
<p><i>2. Signes sensoriels</i> douleurs, crampes, paresthésies, akathisie (sensation de jambe sans repos), déficit olfactif, déficit de perception de contrastes visuels.</p>
<p><i>3. Signes autonomes</i> hypotension artérielle orthostatique, réduction de la motricité intestinale, troubles vésicaux, troubles de la thermorégulation, séborrhée, perte de poids, troubles sexuels.</p>

Tableau 9 : Principaux signes non moteurs de la maladie de Parkinson (Vanderheyden et Bouillez, 2004)

Le diagnostic de maladie de Parkinson probable se fait sur des critères cliniques par la présence des principaux signes : akinésie, rigidité, tremblement, instabilité, évoqués précédemment. Un début asymétrique des symptômes et une bonne réponse au traitement par levodopa viennent appuyer le diagnostic de maladie de Parkinson, et sont les arguments les plus importants permettant de discriminer cette pathologie d'un autre diagnostic.

Le diagnostic définitif ne pourra être prononcé qu'après une exploration post mortem (De Lau et Breteler et al., 2006).

2.2. Physiopathologie

La maladie de Parkinson est parfaitement définie sur le plan anatomique, se traduisant par une dépopulation des neurones pigmentés de la substantia nigra pars compacta (SNpc) associée à la signature histologique que constitue la présence dans les neurones de corps de Lewy.

La perte neuronale touche essentiellement le système dopaminergique (voir annexe 7), principalement la pars compacta de façon hétérogène, touchant plus sévèrement la partie caudale et ventrolatérale. La partie interne du locus niger à l'origine du système méso-cortico-limbique serait touchée plus tardivement au cours de la maladie et plus souvent en cas de démence associée. D'autres formations pigmentées du tronc cérébral (locus coeruleus, noyau dorsal du vague) ou non pigmentées (noyau basal de Meynert, noyau raphe dorsalis) sont le siège de lésions analogues.

Les corps de Lewy dont la présence est indispensable au diagnostic neuropathologique de la maladie de Parkinson sont des inclusions neuronales éosinophiles intracytoplasmiques, sphériques, composées principalement de fibrilles d'alpha-synucléine, décrites dans les noyaux sous-corticaux touchés par la perte neuronale. Ils ne sont pas spécifiques de la maladie de Parkinson. Ils peuvent s'observer dans 8 à 15 % des cas de cerveaux d'individus normaux de plus de 65 ans mais aussi dans d'autres maladies dégénératives (Dujardin et Defebvre, 2002 ; Lotharius et Brundin, 2002a).

La principale anomalie neurochimique de la maladie de Parkinson est la baisse des taux de dopamine au sein du striatum (prédominant dans le putamen) (voir annexe 5 et 6). Cette baisse est la conséquence directe de la raréfaction des neurones dopaminergiques nigro-striataux qui normalement libèrent la dopamine dans le striatum. Il faut une chute marquée des taux de dopamine striatale de plus de 50 % pour que le syndrome parkinsonien apparaisse. Plus de 60 % des neurones pigmentés de la substantia nigra pars compacta sont perdus dans la maladie de Parkinson, ceci aboutit à une diminution de plus de 90 % de la dopamine dans le striatum. Auparavant, se produisent des phénomènes de compensation avec une hyperactivité des neurones résiduels. L'apparition des premiers signes parkinsoniens est donc précédée d'une période préclinique qui dure probablement plusieurs années.

Des systèmes non dopaminergiques sont aussi le siège d'une perte neuronale, en particulier les systèmes : noradrénergique (annexe 8) issu du locus coeruleus, sérotoninergique (annexe 9) issu du raphé, cholinergique (annexe 10) issu du noyau basal de Meynert et du noyau pédonculo-pontin, enfin adrénérgique issu du bulbe rachidien. Ces systèmes projettent de manière diffuse sur diverses structures encéphaliques, corticales et sous-corticales (Dujardin et Defebvre, 2002).

2.3. Les facteurs génétiques

La contribution de facteurs génétiques à la pathogénie de la maladie de Parkinson ne fait aucun doute. Des études de jumeaux ont mis en évidence un taux de concordance plus élevé chez les jumeaux monozygotes que chez les dizygotes (Tanner et al., 1999 ; Piccini et al., 1999). Le risque d'incidence de la maladie est également significativement plus élevé, par rapport à la population générale, chez les parents de premier degré de sujets atteints (Marder et al., 1996 ; Sveinbjornsdottir et al., 2000). Enfin, au moins huit locus (PARK 1 à 8) responsables de formes monogéniques de maladie de Parkinson ont été identifiés comme le montre le tableau 10.

Un facteur génétique est impliqué dans 10 % des cas de maladie de Parkinson (De Lau et Breteler, 2006)

Locus	Gène	Fréquence (nombre de familles)	Transmission	Âge moyen de début (ans)	Présence de corps de Lewy
PARK1	4q21-22 <i>α-synucléine</i>	13	AD	≈ 45 (20-85)	+
PARK2	6q25-27 <i>parkine</i>	> 100	AR	Précoce (3-64)	(à l'exception d'un cas)
PARK3	2p13	6	AD	59 (37-89)	+
PARK4	4p15	1	AD	33	+
PARK5	4p14 <i>UCH-L1</i>	1	AD (?)	50	ND
PARK6	1p35-36	9	AR	≈ 40 (30-68)	ND
PARK7	1p36 <i>DJ-1</i>	2	AR	≈ 33 (27-40)	ND
PARK8	12p11.2-q13.1	1	AD	51	-

Tableau 10 : Locus impliqués dans les formes familiales monogéniques de maladie de Parkinson (Corti et Brice, 2003).

(AD : transmission autosomique dominante ; AR : transmission autosomique récessive ; ND : non déterminée)

On ne connaît pas encore la fonction de tous les gènes impliqués, ni dans quelle mesure ils interviennent dans la pathogénèse de la maladie de Parkinson. Dans l'état actuel des connaissances, trois gènes sont clairement associés à la maladie, le gène de l' α -synucléine (PARK 1), de la parkine (PARK 2) et de DJ-1 (PARK 7). Divers arguments plaident en faveur de l'implication d'un quatrième gène codant pour l'ubiquitine hydrolase UCH-L1 (ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1) (PARK 5).

Le gène de l' α -synucléine (PARK 1) est responsable d'une forme rare de maladie de Parkinson, transmise selon le mode autosomique dominant. Il peut être le siège de deux mutations faux-sens différentes (Polymeropoulos et al., 1997 ; Kruger et al., 1998). Les patients porteurs de ces mutations présentent une maladie de Parkinson sévère, dont l'âge moyen de début des symptômes se situe autour de 46 ans (Lotharius et Brundin, 2002a). L' α -synucléine est une petite protéine neuronale enrichie dans de nombreuses régions cérébrales (néocortex, hippocampe, gyrus denté, bulbe olfactif, striatum, thalamus, cervelet) dans lesquelles elle se concentre au niveau des terminaisons synaptiques (Maroteaux et al., 1988 ; Iway et al., 1995). Sa fonction n'est pas encore élucidée, mais il semble qu'elle joue un rôle majeur dans le recyclage des vésicules synaptiques (Lotharius et Brundin, 2002b). Des fibrilles insolubles d' α -synucléine ont été mises en évidence en tant que composant majeur des corps de Lewy (Spillantini et al., 1997). La toxicité de l' α -synucléine semble donc être en relation avec sa tendance à former des fibrilles de type amyloïde (Conway et al., 1998). La présence de celles-ci rendrait compte de la neurodégénérescence observée aussi bien dans les syndromes parkinsoniens dus aux mutations du gène de l' α -synucléine que dans la maladie de Parkinson idiopathique.

Les mutations sur le gène de la parkine (PARK 2) sont associées à une maladie de Parkinson juvénile à transmission autosomale récessive, avec un début avant l'âge de 40 ans (Kitada et al., 1998). La parkine est une ϵ 3 ubiquitine ligase, elle intervient dans l'une des voies majeures de dégradation des protéines cellulaires, la voie ubiquitine-protéasome (figure 9). Celle-ci est impliquée dans le rattachement de l'ubiquitine aux protéines substrats, cette poly-ubiquitinylation fonctionnant comme un signal de ciblage vers la voie de dégradation par le protéasome (Lansbury et Brice, 2002). La perte de cette fonction entraînerait une accumulation délétère de substrats non ubiquitinylés qui serait à l'origine de la dégénérescence neuronale chez les patients porteurs de mutation du gène de la parkine (Hardy et al., 2003).

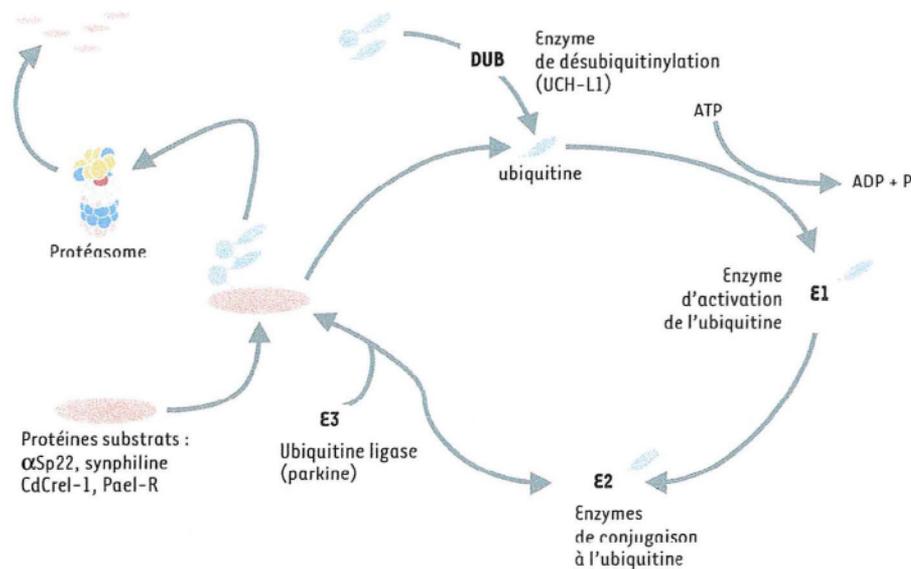


Figure 9 : Voie protéolytique ubiquitine-protéasome (Corti et Brice, 2003).

L'ubiquitinylation est un signal de dégradation permettant de cibler les protéines cellulaires vers leur dégradation par le protéasome. Ce processus dépendant de l'ATP requiert l'action séquentielle de trois enzymes, nommées respectivement $\epsilon 1$, $\epsilon 2$ et $\epsilon 3$, qui conduisent à l'addition covalente de molécules d'ubiquitine sur des protéines spécifiques de substrats. Dans cette voie interviennent également des enzymes de désuubiquitinylation (ubiquitine hydrolases) qui permettent de recycler des monomères d'ubiquitine indispensables à l'adressage de protéines cellulaires vers la dégradation par le protéasome.

Un second gène témoigne du rôle clé d'un défaut d'ubiquitinylation dans la dégénérescence neuronale observée au cours de la maladie de Parkinson. En effet, une mutation sur le gène codant pour UCH-L1 (PARK 5) est responsable d'un syndrome parkinsonien transmis sur le mode autosomique dominant (Leroy et al., 1998). UCH-L1 est hautement exprimée dans le cerveau et constitue approximativement 1 % des protéines cérébrales (Lansbery et Brice, 2002). Le rôle pathogène d'UCH-L1 reste à démontrer, puisque à ce jour aucune autre mutation dans son gène n'a été retrouvée dans la maladie de Parkinson. Néanmoins, l'activité hydrolase du mutant paraît réduite de 50 % dans un test *in vitro* (Liu et al., 2002), laissant entrevoir la possibilité que cette mutation pourrait compromettre la dégradation de protéines cellulaires par le protéasome en diminuant la quantité de monomère d'ubiquitine disponible.

Récemment, une délétion génomique et une mutation ponctuelle du gène DJ-1 (PARK 7) ont été identifiées comme responsables d'une maladie de Parkinson transmise sur le mode autosomique récessif. DJ-1, une protéine ubiquitaire est un protagoniste de multiples interactions protéine-protéine par lesquelles elle semble intervenir dans de nombreuses voies moléculaires (Bonifati et al., 2003). Néanmoins, seule la détermination précise de sa fonction permettra de relier cette protéine à la pathogénie de la maladie de Parkinson.

2.4. Le stress oxydant

L'évidence de l'implication du stress oxydant dans la maladie de Parkinson vient du fait que les neurones dopaminergiques les plus sévèrement affectés dans cette maladie sont ceux qui sont exposés de façon constitutive aux plus fortes quantités de radicaux libres.

Une variété de marqueurs et d'indices (regroupés dans le tableau 11) chez les parkinsoniens et dans les modèles animaux montrent l'implication des radicaux libres de l'oxygène et du stress oxydant dans la pathogénèse de la maladie de Parkinson (Zhang, 2000).

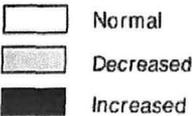
Healthy individuals	Incidental Lewy body disease (presymptomatic PD)	Advanced PD
	Lewy bodies Some cell loss Normal dopamine concentrations Glutathione Complex I Iron	Lewy bodies Severe cell loss Reduced dopamine concentrations Glutathione Complex I Ferritin Iron MDA formation Lipid hydroperoxides 8-Hydroxydeoxyguanosine SOD 5-S-cysteinyl dopamine Ascorbic acid α -tocopherol Catalase Glutathione peroxidase γ -Glutamyltranspeptidase
		

Tableau 11 : Mise en évidence du stress oxydant dans la pathogénèse de la maladie de Parkinson (Schulz, 2000)

Dans la substance noire, la plupart des neurones dopaminergiques contiennent de la neuromélanine, témoin d'une auto-oxydation importante de la dopamine. Les concentrations élevées de superoxyde dismutase que contiennent ces neurones suggèrent qu'ils sont exposés à de fortes quantités de radicaux libres.

Or, dans cette même région, les moyens de défense contre le stress oxydant sont faibles. Les astrocytes sont en effet les seules cellules à contenir une enzyme déterminante dans la détoxification des radicaux libres, la glutathion peroxydase. Cette enzyme permet de neutraliser le peroxyde d'hydrogène produit par le métabolisme oxydatif de la dopamine et surtout celui produit par la réduction des radicaux libres qu'effectue la superoxyde dismutase. Son rôle est d'autant plus important que la catalase, capable aussi de neutraliser le peroxyde d'hydrogène, est peu active dans le système nerveux central. Or, l'environnement astrocytaire est particulièrement peu dense dans la substantia nigra pars compacta. Cette région, où le risque de l'apparition d'un stress oxydatif est élevé, est la plus sévèrement atteinte dans la maladie de Parkinson. Un dysfonctionnement métabolique produisant un excès de radicaux libres pourrait donc avoir des conséquences délétères plus marquées dans les neurones de la substance noire, potentiellement plus vulnérables, que dans les autres neurones dopaminergiques. Ceci expliquerait la distribution lésionnelle observée dans le mésencéphale au cours de la maladie. La cause d'un tel dysfonctionnement n'est actuellement pas identifiée. Elle pourrait se situer à de multiples niveaux : catabolisme de la dopamine, mitochondrie, augmentation du fer, diminution des défenses antioxydantes (Rascol, 1998, Zhang, 2000).

2.4.1. Catabolisme de la dopamine

La dégradation de la dopamine se fait selon deux grandes voies : une voie enzymatique et une voie non-enzymatique, dite auto-oxydative. Ces deux voies sont représentées sur le schéma suivant :

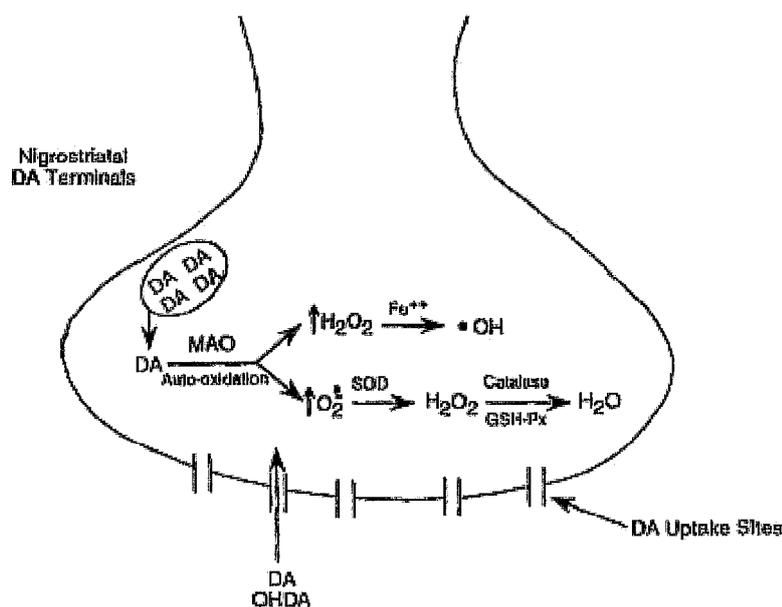
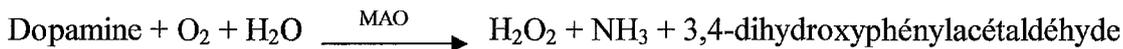


Figure 10 : Métabolisme de la dopamine (d'après Cadet et Brannock, 1998)

- La voie enzymatique (Spina et Cohen, 1989) :



La dégradation oxydative utilise en particulier la monoamine oxydase (MAO). Cette enzyme provoque la désamination de la dopamine via la formation de peroxyde d'hydrogène, un précurseur immédiat de radicaux libres. En effet, ce dernier peut à son tour être converti en radical hydroxyle en présence de fer via la réaction de Fenton (Voir deuxième partie, chapitre 2.4.3) (Rascol, 1998 ; Adams et al, 2001 ; Lotharius et Brundin, 2002b).

- La voie non-enzymatique :

En raison de ses cycles catéchol instables, la dopamine peut subir une oxydation spontanée en présence de molécules d'oxygène (Lotharius et Brundin, 2002b). L'auto-oxydation de la dopamine conduit à la formation de neuromélanine et peut générer des espèces possédant des fonctions de quinone (DA-quinone) ou semiquinone ainsi que d'autres espèces radicalaires oxygénées telles que le peroxyde d'hydrogène ou le radical superoxyde (Schulz, 2000).

Immédiatement après sa synthèse, la dopamine est enfermée dans des vésicules synaptiques par le transporteur vésiculaire des monoamines 2 (VMAT2). En raison de leur faible pH et de l'environnement dépourvu de MAO, les sites de stockage synaptiques gênent la dégradation de la dopamine. Dans le cytoplasme, au contraire, la dégradation spontanée ou enzymatique de la dopamine est hautement favorisée. De ce fait, un défaut de séquestration pourrait potentiellement conduire à un stress oxydant dopamine-dépendant et à la mort cellulaire (Lotharius et Brundin, 2002b). La figure 11 rend compte des effets délétères de la dopamine cytoplasmique. Ici, le relargage de la dopamine à partir des vésicules de stockages est réalisé *in vitro* en utilisant l'amphétamine (AMPH) ou un autre toxique, le MPP⁺.

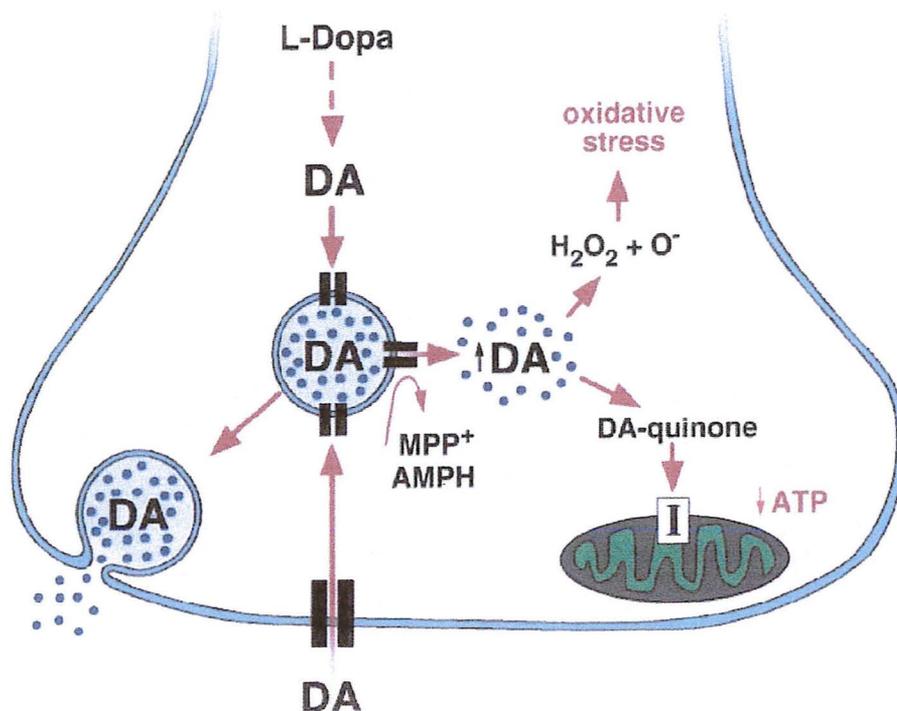


Figure 11 : Vue schématique d'une terminaison dopaminergique nigrostriatale illustrant les voies de synthèse de la dopamine et son métabolisme sous des conditions normales et en présence de neurotoxines (Lotharius et Brundin, 2002b)

Au vu de ces mécanismes, les neurones dopaminergiques pourraient donc produire de façon pathologique un excès de radicaux libres, soit par une dégradation accrue de la dopamine, soit par un dysfonctionnement de ce catabolisme. Une augmentation du turn-over des neurotransmetteurs a bien été établie dans les neurones dopaminergiques survivants à l'autopsie de cerveaux parkinsoniens (Hornykiewicz et Kish, 1987) et chez les animaux avec des lésions partielles de la voie nigrostriatale (Hefti et al., 1980 ; Altar et al., 1987). Cette augmentation serait apparentée à une réponse compensatoire à la perte de neurones dopaminergiques. L'augmentation sélective du turn-over du neurotransmetteur s'accompagne d'une surproduction d' H_2O_2 et par conséquent d'une demande croissante en système de détoxification dans les neurones restant (Spina et Cohen, 1989)

En plus des effets délétères des radicaux libres de l'oxygène, sur les macromolécules cellulaires, la dopamine et plusieurs de ses métabolites peuvent aussi inhiber le complexe I de la chaîne de transport d'électrons, une enzyme essentielle à la synthèse d'ATP cellulaire (voir figure 11 et deuxième partie, chapitre 2.4.2) (Ben-Shachar et al., 1995).

2.4.2. Dysfonctionnement mitochondrial

Les mitochondries sont présentes dans toutes les cellules et fournissent la majorité de l'énergie sous la forme d'ATP. Les tissus avec des besoins élevés en énergie comme le cerveau, les muscles squelettique et cardiaque, contiennent le plus grand nombre de mitochondries. La chaîne respiratoire mitochondriale comprend cinq complexes enzymatiques (I à V) inclus dans la membrane interne de la mitochondrie. De ces 5 complexes, le complexe I : NADH CoQ10 réductase est le plus gros, formé de 41 sous-unités (Orth et Schapira, 2002). Le long de cette chaîne respiratoire s'effectue le transport d'électrons et la réduction de l'oxygène pour générer, à travers la membrane interne de la mitochondrie, un gradient de proton nécessaire à la synthèse de l'adénosine triphosphate (ATP) (Rascol, 1998).

L'hypothèse de l'implication des mitochondries dans le processus oxydatif de la maladie de Parkinson vient des constatations suivantes (Orth et Shapira, 2002) :

- Les neurones dopaminergiques contiennent d'importantes quantités de mitochondries.
- La mitochondrie est impliquée dans une variété de réactions cellulaires, lesquelles pouvant conduire à la formation d'anions superoxydes, de radicaux hydroxyles et de peroxyde d'hydrogène.
- Les complexes I et III en particulier sont associés à la production d'anion superoxyde. L'inhibition de ces complexes va résulter en une augmentation de la production de radicaux libres.

La première évidence d'un rôle potentiel de la respiration mitochondriale dans la maladie de Parkinson est venue de la compréhension de l'action du MPTP (1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine). Le MPTP est une neurotoxine synthétique. Sa découverte remonte au début des années 1980, lors de l'apparition de syndrome parkinsonien irréversible (bradykinésie, rigidité) chez des toxicomanes suite à la consommation d'un dérivé synthétique de fentanyl contenant 3 % de MPTP. L'analyse post-mortem des cerveaux de ces patients a confirmé la lésion de la substance noire, révélant ainsi l'intérêt expérimental du MPTP. Que ce soit chez l'homme, le primate non humain ou la souris, le MPTP induit la perte des neurones dopaminergiques de la substance noire, ainsi qu'une diminution massive des quantités de dopamine dans le système nigro-striatal (Lambeng, 2002).

Le métabolisme du MPTP se fait en quatre étapes (Parker, 1998 ; Rascol, 1998 ; Zhang, 2000 ; Orth et Schapira, 2002 ; Dawson et Dawson, 2003) :

- Le MPTP traverse la barrière hémato-encéphalique puis est converti en son métabolite actif et toxique, le MPP⁺ (1-méthyl-4-phénylpyridinium) par la monoamine oxydase B présente dans les cellules gliales.
- Le MPP⁺ est transporté de façon active dans les terminaisons neuronales principalement dopaminergiques. Il a en effet une forte affinité pour le système de recapture de la dopamine.
- L'accumulation intracellulaire du MPP⁺ est favorisée par la neuromélanine qui, en s'y complexant, retarde sa libération sous forme libre dans le cytoplasme, et par les transporteurs vésiculaires des monoamines (VMAT2) qui, en le confinant dans les vésicules synaptiques, réduisent sa concentration cytosolique et par conséquent ses effets délétères.
- Le MPP⁺ cytosolique est enfin transporté de manière active vers les mitochondries où il bloque l'activité du complexe I de la chaîne respiratoire, ce qui provoque une inhibition de la synthèse de l'ATP et la génération de radicaux libres.

Un déficit spécifique et significatif de l'activité du complexe I a été montré dans l'analyse post mortem de la substance noire de patients atteints de la maladie de Parkinson par rapport à des sujets témoins appariés (Schapira et al., 1990 ; Janetzky et al., 1994). Le défaut paraît être restreint à ces deux composants : complexe I et substance noire (Gu et al., 1998).

De plus, certains polymorphismes de l'ADN mitochondrial (ND5, ND3...) sont également associés à la maladie de Parkinson (Howell et al., 2005 ; Bender et al., 2006).

Plusieurs études ont montré une augmentation des enzymes MnSOD mitochondriale (Saggu et al., 1989) et CuZnSOD cytosolique (Martilla et al., 1988). Alors que d'autres investigateurs ont rapporté une augmentation de la MnSOD mais pas de la CuZnSOD dans le liquide céphalorachidien des patients (Yoshida et al., 1994). Ces enzymes appartiennent à la famille des superoxydes dismutases qui constituent la première ligne de défense vis à vis du radical superoxyde via la formation de peroxyde d'hydrogène. Ces modifications dans l'activité de la MnSOD peuvent refléter une réponse adaptative à l'augmentation des taux de superoxyde produits dans le cerveau des parkinsoniens. Il est de ce fait possible que ces changements enzymatiques soient liés au déficit du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale sachant que ce désordre augmente la production du radical superoxyde (Cadet et Brannock, 1998).

La diminution de la synthèse d'ATP liée au blocage du complexe I va entraîner également une perturbation de l'homéostasie du calcium cytoplasmique. Les niveaux croissants de calcium cytoplasmique déclenchent l'activation de l'oxyde nitrique synthase (NOS), il s'ensuit l'augmentation de superoxyde et d'oxyde nitrique susceptible de générer le radical peroxinitrite. L'accumulation intramitochondriale de calcium de même que la formation de peroxinitrite peuvent entraîner la mort cellulaire (Orth et Shapira, 2002).

2.4.3. Augmentation des concentrations en fer

Chez les personnes souffrant de la maladie de Parkinson, un métabolisme anormal du fer a été mis en évidence dans les ganglions de la base (voir annexe 5). Des investigations histologiques et biochimiques ont spécifiquement montré une augmentation du fer total et de Fe^{3+} dans la SNpc des malades par rapport aux témoins du même âge (Reiderer et al., 1989 ; Sofic et al., 1991 ; Hirsch et al., 1991), alors que les taux de fer ne sont pas augmentés dans la pars reticulata de la substance noire, ni dans les autres structures ganglionnaires basales (Sofic et al., 1991 ; Dexter et al., 1992). La ferritine est la principale protéine de stockage du fer dans le cerveau (90 % du fer est lié à la ferritine), celle-ci maintient le fer dans une forme non réactive dans la cellule (Double, 1998). Les résultats sont controversés : Dexter et al. (1992) ont rapporté une diminution des taux de ferritine dans le cerveau des patients parkinsoniens, alors que Reiderer et al. (1989) ont trouvé une augmentation.

Le rôle du fer dans la pathogenèse de la maladie est d'autant plus important qu'il peut générer le radical hydroxyle (OH^{\bullet}) hautement réactif, via la réaction de Fenton (Everse, 2005) :



De plus, le fer favorise l'auto-oxydation de la dopamine dans les neurones de la substance noire, libérant du peroxyde d'hydrogène supplémentaire (Ben-Shachar et al., 1995). Le fer catalyse également la conversion de l'excès de dopamine en neuromélanine, un pigment noir-marron insoluble qui s'accumule dans tous les neurones dopaminergiques des humains avec l'âge (Sulzer et al., 2000). En général, la neuromélanine est neuroprotectrice et séquestre les ions possédant une activité redox dans la cellule. Elle possède une affinité élevée pour l'ion Fe^{3+} . Cependant quand elle est rattachée à une trop grande quantité de Fe^{3+} , la neuromélanine a tendance à devenir pro-oxydante et réduit Fe^{3+} en Fe^{2+} . Ce dernier ayant une affinité faible pour la neuromélanine est libéré (Ben-Shachar et al., 1991).

Ceci augmente le pool libre de fer et de ce fait la fraction de fer capable de réagir avec H_2O_2 . Cette hypothèse est renforcée par l'observation que les neurones pigmentés sont préférentiellement détruits au cours de la maladie de Parkinson (Bharath, 2002).

2.4.4. Diminution des capacités anti-oxydantes

La diminution des capacités de détoxification des radicaux libres pourrait également être responsable d'une accumulation exagérée des radicaux libres.

L'altération la plus forte et significative des défenses anti-oxydantes est la chute de concentration de glutathion (GSH). Le glutathion joue un rôle important dans le cerveau par la dégradation de H_2O_2 formé durant le métabolisme cellulaire. Le GSH est l'un des composés centraux du mécanisme de détoxification de la cellule, comme le montre le schéma de son métabolisme ci-dessous.

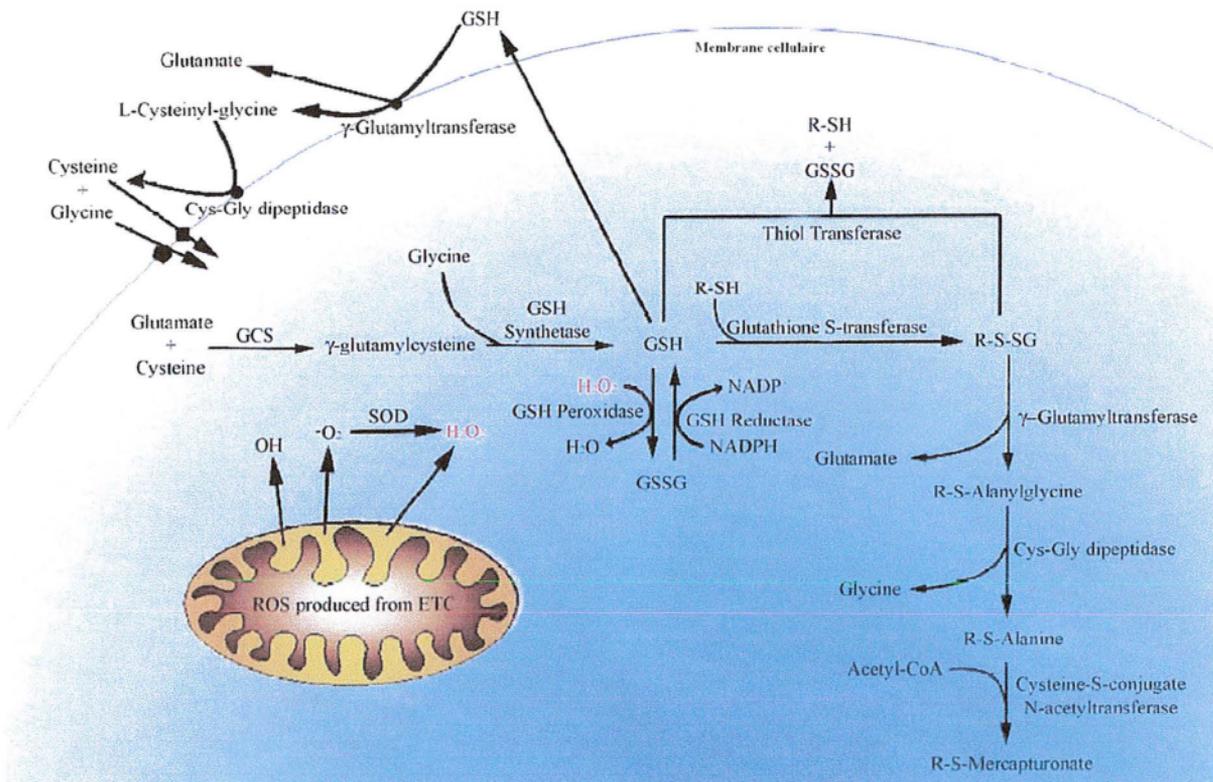


Figure 12 : Représentation schématique des différentes voies impliquées dans le métabolisme du glutathion (Bharath et al., 2002).

(GSH : glutathion réduit, GSSG : glutathion oxydé, GCS : γ -glutamyl cystéine synthase, ROS : espèces radicalaires de l'oxygène, ETC : chaîne de transport des électrons)

En général, les concentrations de GSH sont inférieures dans la substance noire en comparaison aux autres aires du cerveau. Les variations relatives des niveaux de GSH dans les différentes régions du cerveau sont : cortex > cervelet > hippocampe > striatum > substantia nigra (Bharath et al., 2002). Cependant durant la maladie de Parkinson, il y a une réduction supplémentaire des taux de GSH dans la substance noire et le degré de sévérité de la maladie est corrélé à l'ampleur de la perte de glutathion (Sofic et al., 1992). En réalité, la variation du GSH est le premier indicateur du stress oxydant durant la progression de la maladie de Parkinson suggérant une augmentation concomitante des espèces radicalaires oxygénées (Bharath et al., 2002). Bien qu'une diminution des concentrations de glutathion réduit de 30 à 40 % ait été détectée, il n'y a pas d'augmentation correspondante des taux de glutathion oxydé (GSSG) (Sofic et al., 1992 ; Sian et al., 1994). Ces résultats sont spécifiques pour la maladie de Parkinson et pour une région du cerveau : la substantia nigra pars compacta. Les conséquences d'une telle diminution sont d'autant plus importantes que le GSH est impliqué dans de nombreux systèmes de défense comme illustré dans la figure 13.

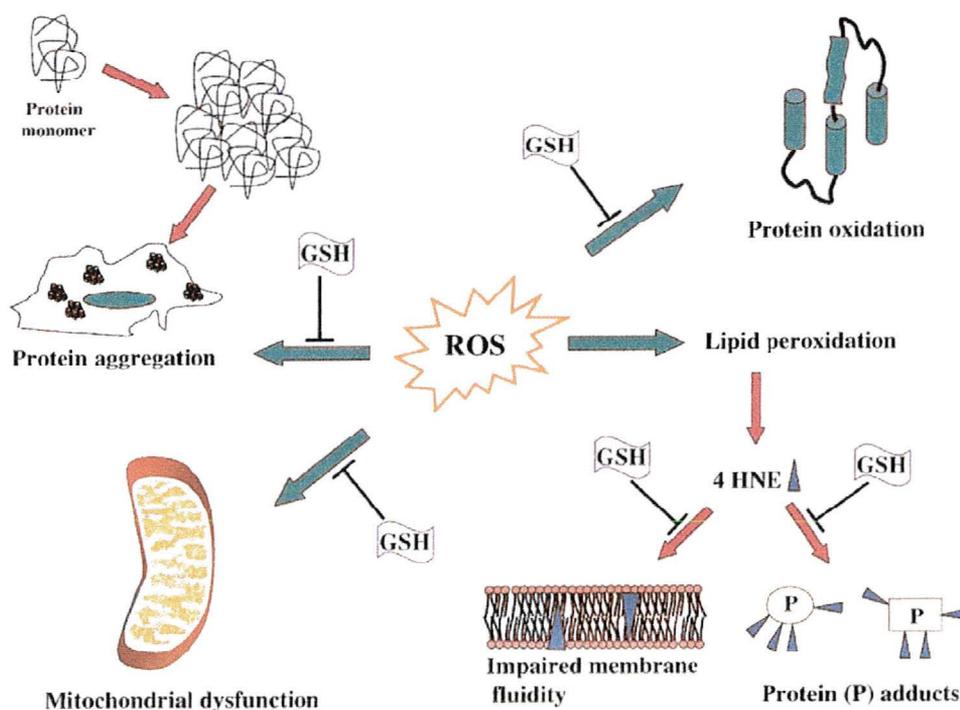
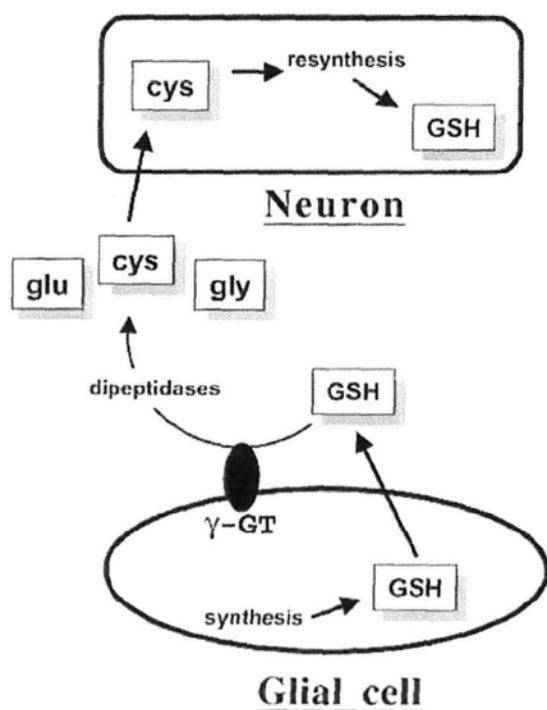


Figure 13 : Les différents rôles du glutathion (Barath et al., 2002).

Hormis son rôle dans la détoxification des radicaux libres eux-mêmes, le GSH peut protéger les neurones contre la formation d'agrégats protéiques lesquels forment les corps de Lewy à l'intérieur des cellules, le dysfonctionnement mitochondrial lié à l'inhibition du complexe I, les effets délétères de la peroxydation lipidique par le 4HNE, et l'oxydation protéique.

La raison de la déplétion en GSH dans la maladie de Parkinson n'est pas claire. Parce qu'il n'y a pas d'augmentation correspondante de GSSG, elle ne peut pas être expliquée seulement par le stress oxydant. Cependant, il n'y a pas d'échec dans la synthèse du GSH, parce que l'activité de l'enzyme γ -glutamyl-cystéine synthase (GCS) est normale dans la substantia nigra des parkinsoniens (Sian et al., 1994). A contrario, il y a une augmentation de l'activité de la γ -glutamyltransferase (γ GT) chez les parkinsoniens (Sian et al., 1994). Le GSH extracellulaire sert de substrat pour la γ GT astrogliale. Le produit de la réaction entre le GSH et la γ GT est le dipeptide cysteinylglycine, il est hydrolysé en cystéine et en glycine, lequel peut être capté et utilisé par les neurones dans la synthèse du GSH (figure 14 partie gauche). Parce que le neurone ne peut pas capter directement le GSH, l'augmentation d'activité de la γ GT peut refléter une surexpression compensatoire pour fournir le dipeptide précurseur pour les neurones pour générer plus de GSH. Alternativement, le relargage de GSH à partir des cellules gliales et l'augmentation d'activité de la γ GT peut être l'étape initiale dans la pathogenèse de la maladie de Parkinson (figure 14 partie droite).

Neuroprotective action of extracellular cystein:



Possible neurotoxic action of (excessive) extracellular cystein in dopaminergic neurons:

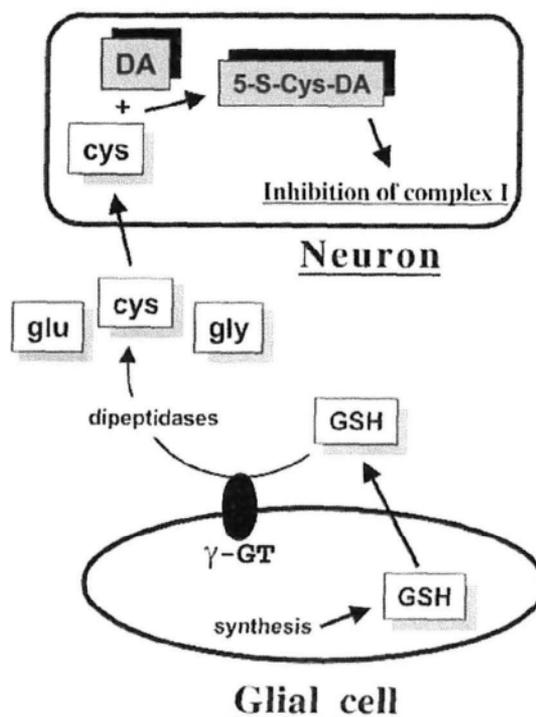


Figure 14 : Hypothèses sur les mécanismes du glutathion et de ses métabolites dans les neurones dopaminergiques (Schulz, 2000)

Si la cystéine n'est pas utilisée pour la synthèse du glutathion, elle peut réagir avec la dopamine-o-quinone, laquelle résulte de l'oxydation non enzymatique de la dopamine, pour former la 5-S-cystéinyl dopamine (Spencer et al., 1998). Ce dérivé peut finalement être converti en un dérivé dihydrobenzothiazine hautement réactif, lequel pouvant agir comme un inhibiteur irréversible du complexe I de la mitochondrie. Il semblerait donc que la déplétion du GSH précède l'inhibition du complexe I de la mitochondrie (Schulz, 2000).

2.4.5. Les conséquences du stress oxydant

Dans la maladie de Parkinson, les cellules nigrales sont soumises à un stress oxydant intense se traduisant par une augmentation de sous-produits oxydés de lipides, protéines ou ADN.

En effet, les taux de malondialdéhydes et d'hydroperoxydes lipidiques (marqueurs de l'oxydation des lipides) sont dix fois plus élevés que la normale dans la substantia nigra de patients atteints de la maladie de Parkinson (Dexter et al., 1989a, 1989b).

Le 4-Hydroxy-2-nonenal (4HNE) est un produit de la peroxydation lipidique qui peut réagir avec des protéines pour former des adduits stables. Yoritaka et al. (1996) ont montré que 58 % des neurones nigraux des patients parkinsoniens, et seulement 9 % des neurones nigraux dans le groupe témoin contenaient des protéines modifiées par le 4HNE.

L'oxydation protéique est mise en évidence par Floor et Wetzel (1998) qui ont montré que le taux de protéines carbonylées était deux fois plus important dans la substantia nigra par rapport aux autres régions du cerveau chez les parkinsoniens. Cependant, un autre groupe a montré que cette augmentation était répandue à d'autres aires du cerveau (Alam et al., 1997a). La détection immunohistochimique de 8-hydroxyguanosine a révélé une augmentation importante de ce marqueur de l'ADN et de l'ARN oxydé dans les neurones nigraux de personnes souffrant de la maladie de Parkinson (Alam et al., 1997b ; Zhang et al., 1999).

Le rôle du stress oxydant dans la pathogenèse de la maladie de Parkinson ne fait à présent aucun doute. Toutefois, il reste à déterminer la chronologie des événements, à savoir à quel moment et dans quelle mesure le stress oxydant peut déclencher le processus pathologique, ou accélérer sa progression. Ces informations seront très importantes pour l'élaboration d'un éventuel traitement anti-oxydant qui au vu des dommages engendrés par les radicaux libres pourrait s'avérer très utile dans la prévention ou le ralentissement de la maladie.

3. La sclérose latérale amyotrophique

La sclérose latérale amyotrophique (SLA ou maladie de Charcot) est une pathologie progressive et fatale où la neurodégénérescence affecte principalement, bien que non exclusivement, les motoneurones de la moelle épinière, du bulbe et du cortex moteur (Migliore et Coppede, 2002). Il s'agit d'une maladie rare puisque sa prévalence est évaluée entre 3 et 5 cas pour 100 000 habitants (Dupuis et al., 2001). Elle débute en général au cours de la 4^{ème} ou de la 5^{ème} décennie pour conduire à la mort en deux à trois ans à la suite d'une atrophie musculaire généralisée résultant de la dégénérescence des motoneurones. La similitude entre les formes sporadiques et les formes familiales de la maladie présage de mécanismes communs qui restent pour la plupart à élucider. Aucun traitement efficace n'est actuellement disponible (Fauquet et Chneiweiss, 1998 ; Dupuis et al., 2001).

3.1. Signes cliniques et diagnostic

La SLA est une maladie particulièrement cruelle. Les premiers signes de la maladie sont d'abord une faiblesse, puis une atrophie musculaire. Dans les 3 à 5 années qui suivent, tout mouvement volontaire devient impossible, c'est à dire que les patients perdent progressivement toute capacité à marcher, parler et respirer. Comme la maladie n'affecte pas les fonctions cognitives, ni d'ailleurs le domaine sensoriel, les patients subissent cette dégradation inéluctable, parfaitement conscients de ce qui leur arrive (Bear et al., 2002).

La symptomatologie est faite essentiellement d'une paralysie de type neurogène périphérique avec amyotrophie et fasciculations (décharges asynchrones et arythmiques des fibres nerveuses motrices), d'un syndrome pyramidal avec hyper-reflexie ostéotendineuse et enfin de troubles bulbaires à type de paralysie labio-glosso-pharyngée.

Ces trois syndrômes en s'associant de façon variable peuvent, du moins au début de l'affection, réaliser des formes cliniques diverses (Bogousslavsky, 2001) :

- Forme commune à début brachial (50 % des cas)

Elle se caractérise par une amyotrophie débutant le plus souvent à l'extrémité distale des membres supérieurs. Bien que souvent asymétriques au début, l'amyotrophie et la paralysie consécutive se bilatéralisent rapidement et suivent une évolution ascendante, gagnant les muscles de l'avant bras, du bras, de l'épaule et du tronc. L'atrophie s'accompagne de fasciculations. Le syndrome pyramidal se caractérise par une hyper-reflexie ostéotendineuse nette au niveau des territoires amyotrophiés.

- Forme bulbaire (30 % des cas)

Elle est définie par l'apparition d'une paralysie labio-glosso-pharyngée avec atteinte de la langue, du voile du palais, du pharynx, du larynx, des muscles péribuccaux et masticateurs. Les troubles de la phonation et de la déglutition sont les premiers observés. La langue s'atrophie et, est le siège de fasciculations.

- Forme pseudopolynévritique (20 % des cas)

Cette forme débute aux membres inférieurs, souvent de façon unilatérale, puis s'étend aux membres supérieurs. Cette forme se caractérise par l'absence de troubles sensitifs et l'existence de fasciculations non seulement dans les muscles atrophiés, mais au delà.

- Formes à début respiratoire

Elles sont exceptionnelles. Le tableau clinique est celui d'une insuffisance respiratoire aiguë.

Le diagnostic de la SLA requiert la présence (Bogousslavsky, 2001) :

- de signes d'atteinte du motoneurone périphérique, détectés par l'examen clinique, électrophysiologique, ou neuropathologique.
- de signes d'atteinte du 1^{er} motoneurone, détectés par l'examen clinique, avec une extension progressive d'une région à une autre.

3.2. Physiopathologie

La SLA est principalement associée à une dégénérescence des motoneurones α . Ces motoneurones sont issus de la corne ventrale de la moelle épinière et sont directement responsables de la production de la force par les muscles (voir annexe 11 et 12 pour les schémas des motoneurones). Leur destruction se traduit donc par une faiblesse musculaire et une atrophie qui sont caractéristiques d'une atteinte des unités motrices. Par ailleurs, on note une atteinte des neurones du cortex moteur qui innervent les motoneurones α mais, curieusement, les autres types de neurones du système nerveux ne sont pas affectés par la maladie (Bear et al., 2002). La dégénérescence sélective des neurones moteurs rend compte de l'atteinte purement motrice, dans cette maladie dégénérative.

Les processus pathogéniques primaires de la destruction des motoneurones dans la SLA sont probablement multifactoriels et les voies moléculaires précises conduisant à la mort cellulaire des neurones moteurs sont encore à présent inconnus.

Ces dernières années, deux résultats de recherche particulièrement importants ont permis de faire évoluer la compréhension de la physiopathologie de la SLA. Premièrement, en 1993, Rosen et al. ont rapporté l'association de mutations ponctuelles sur le gène de la Cu/Zn superoxyde dismutase (SOD1) avec quelques cas de SLA héréditaires. Au vu des similarités cliniques et pathologiques entre les formes familiales et sporadiques de la SLA, il est probable que ces deux sous-groupes partagent des mécanismes communs menant aux dommages cellulaires.

Secondairement, en 1995, Rothstein et al. ont montré qu'il y a une perte spécifique de la protéine gliale de transport du glutamate (EAAT2) dans les aires du système nerveux central atteintes dans la SLA sporadique (SLAS).

Ces deux études ont contribué au développement de deux hypothèses majeures sur les facteurs contribuant aux dommages des neurones moteurs dans la SLA, que sont le stress oxydant et la toxicité induite par le glutamate (excitotoxicité), qui seront développées dans la suite de cette thèse (Cookson et Shaw, 1999).

3.3. Les facteurs génétiques

La plupart des patients développant une SLA ont la forme sporadique de la maladie. Cependant, dans 5 à 10 % des cas, la SLA est héréditaire, à transmission autosomique dominante. Pour une petite partie de ces patients, environ 10 à 20 % des cas, des mutations sont retrouvées sur le gène de la superoxyde dismutase à cuivre et zinc (SOD1). Ces cas représentent seulement 1 à 2 % de l'ensemble des patients développant une SLA (Orrell, 1999). Pour les autres cas de forme familiale de la SLA où le gène de la SOD1 n'est pas impliqué, les gènes responsables ne sont pas encore identifiés.

La SOD1 est une métalloenzyme formée de 153 acides aminés avec des sites de liaison au cuivre et au zinc. L'enzyme fonctionne comme un homodimère, avec un ion cuivre, essentiel pour la réaction de dismutation, retenu à la base du canal actif par quatre résidus histidine. La SOD1 est une enzyme cytosolique, ubiquitaire dans sa distribution.

Il existe deux autres formes de l'enzyme superoxyde dismutase : la superoxyde dismutase à manganèse (MnSOD, SOD2) localisée dans la mitochondrie, et la SOD3 qui est extracellulaire. Chaque isoenzyme est codé par un gène situé sur des chromosomes différents. Le rôle principal de ces 3 isoformes est de catalyser la conversion (dismutation) du radical superoxyde ($O_2^{\bullet-}$) en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) (voir schéma 8) (Robberecht, 2000a ; Cookson et Shaw ; 1999).

A coté de sa fonction dismutase première, la SOD1 a une variété d'activités subsidiaires incluant :

- une activité peroxydase qui résulte en la formation de radicaux hydroxyls à partir du peroxyde d'hydrogène (Wiedau-Pazos et al., 1996) ou de l'anion superoxyde (Liochev et al., 1997)
- la production d'espèce nitronium à partir du peroxydinitrite (Beckman et al., 1993)

Le site actif de la SOD1 normale sous forme de canal peut imposer des contraintes spatiales pour l'accès des molécules au site contenant le cuivre (Cookson et Shaw, 1999)

Jusqu'ici plus de 60 mutations différentes du gène de la SOD1 ont été identifiées dans la SLA familiale, incluant les 5 exons et jamais les séquences non codées (introns) (Voir Figure 15A). Aucune anomalie n'a été retrouvée sur la SOD2 et la SOD3 dans la SLA. La majorité des mutations sont des substitutions d'une simple paire de base exonique. Les sites de mutations affectent la stabilité du dimère ou le repliement en feuillet bêta de la protéine SOD1 (Cookson et Shaw, 1999).

Le mécanisme moléculaire à travers lequel ces mutations entraînent la mort sélective des motoneurones est mal compris. Les effets délétères des mutations de la SOD1 se traduisent plus probablement par un gain de fonction toxique, plutôt que par la perte de la fonction dismutase normale. En effet, toutes les mutations identifiées jusqu'ici sont des mutations faux-sens et plusieurs d'entre elles laissent intacte l'activité dismutase de l'enzyme (Robberecht, 2000a). De plus, des souris pour lesquelles le gène de la SOD1 a été supprimé ne développent pas une maladie des motoneurones spontanée (Reaume et al., 1996). Alors que des souris transgéniques mutantes pour le gène de la SOD1 développent une perte des neurones moteurs malgré une activité endogène de la SOD1 normale (Gurney et al., 1994). Il est donc largement accepté que les enzymes mutées gagnent une fonction cytotoxique, dont la nature n'est encore pas claire. Plusieurs hypothèses sont proposées pour expliquer le gain de fonction toxique des mutants SOD1, elles sont regroupées dans la figure 15B.

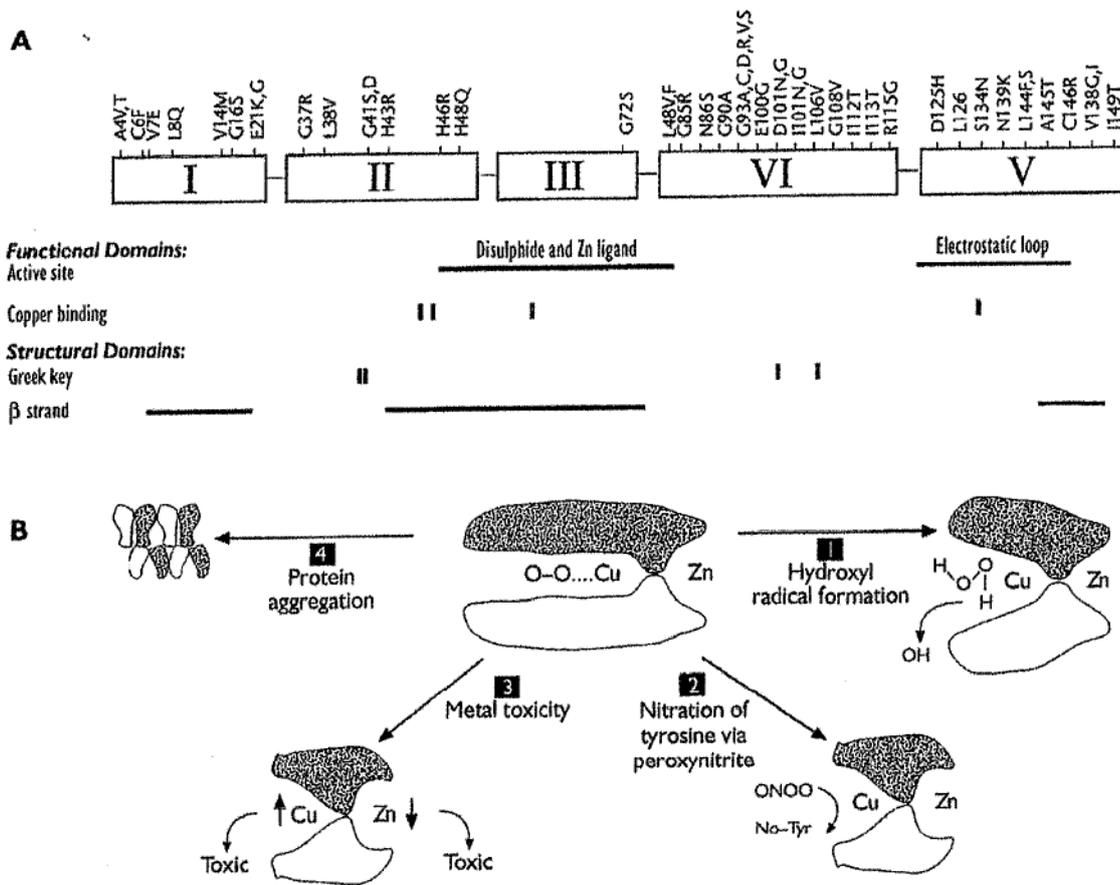


Figure 15 : A : Modèle du gène de la Cu/Zn superoxyde dismutase avec ses domaines fonctionnels, et localisation des mutations identifiées.

B : Hypothèses sur les gains de fonctions possibles de la Cu/Zn superoxyde dismutase mutée dans la SLA familiale (Cookson et Shaw, 1999).

Beaucoup de mutations peuvent causer une altération dans le site actif de l'enzyme SOD1. Le canal actif des protéines mutantes a une configuration légèrement plus ouverte que celui des enzymes normales, lequel peut potentiellement autoriser une accessibilité plus large des molécules au site actif du cuivre. De ce fait, ces changements permettent de laisser réagir les mutants SOD1 avec d'autres substrats comme le peroxyde d'hydrogène et le peroxynitrite, de la même façon que son substrat normal, l'anion superoxyde (Robberecht, 2000b).

Quatre hypothèses majeures ont ainsi été proposées pour expliquer le gain de fonction toxique des mutants SOD1 (Figure 15B). Deux hypothèses impliquent l'altération du métabolisme des radicaux libres ou leur produits de réaction, mais d'autres hypothèses ne sont pas directement liées au stress oxydant (Cookson et Shaw, 1999 ; Ferrante, 1997 ; Bredesen et al., 1996).

- Formation du radical hydroxyl

Le peroxyde d'hydrogène peut sous certaines conditions, interagir avec le site actif de la SOD1 pour produire le radical hydroxyle. Lors d'un fonctionnement normal, le profil chargé du canal enzymatique ainsi que le taux local de production du peroxyde d'hydrogène, excluent la production de quantité significative de radicaux hydroxyls. Cependant, il est possible que les mutations de la SOD1 puissent avoir comme conséquence un défaut de protection du site actif contenant le cuivre, augmentant l'accès au peroxyde d'hydrogène et/ou pourrait retarder la sortie de H₂O₂, et de ce fait augmenter la production du radical hydroxyl (Wiedau-Pazos et al., 1996). Les radicaux hydroxyls peuvent réagir *in situ* avec la SOD1 elle-même, entraînant une inactivation de l'enzyme, ou peuvent diffuser au dehors, dans le cytosol pour endommager d'autres cibles cellulaires.

- Toxicité du cuivre et du zinc

Crow et al. (1997) ont montré que les enzymes SOD1 mutées ont une affinité réduite pour le zinc. La perte de zinc entraîne une altération importante des propriétés redox de la SOD1, elle devient ainsi toxique pour les motoneurones. Plutôt que d'agir en piègeur de radicaux libres, le cuivre présent dans la SOD déficiente en zinc peut prendre un électron sur les antioxydants cellulaires pour le transférer ensuite sur une molécule d'oxygène, ayant pour conséquence la production de superoxyde. L'anion superoxyde peut dans un deuxième temps réagir avec l'oxyde nitrite afin de produire du peroxynitrite (Beckman et al., 2001). Le schéma suivant représente le mécanisme de la toxicité induite par le cuivre dans une enzyme déficiente en zinc.

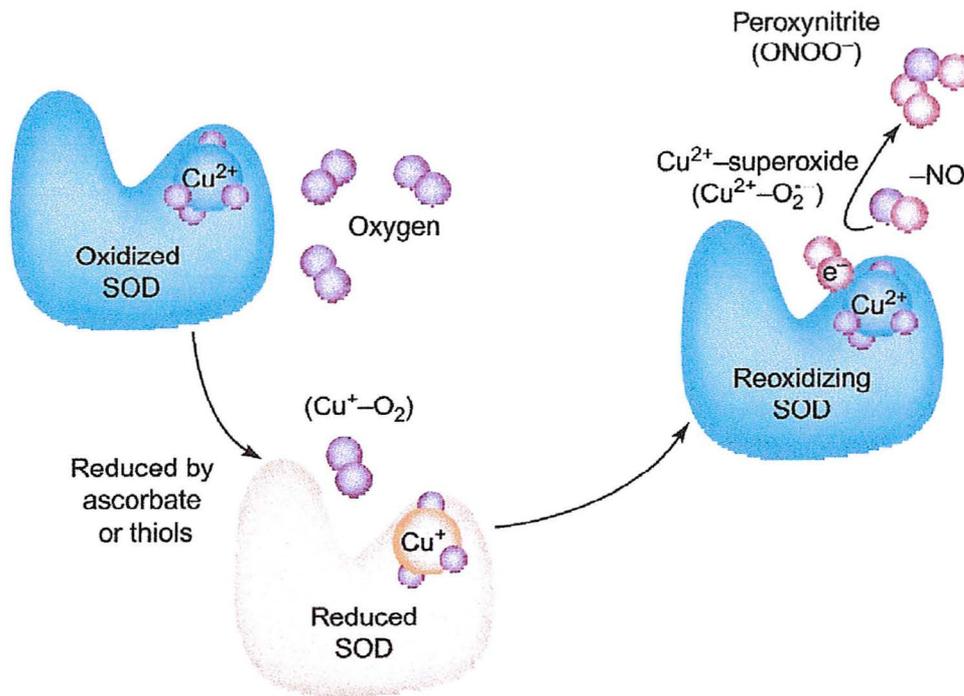


Figure 16 : Production du peroxynitrite à partir d'oxygène et d'oxyde nitrique en présence de Cu/Zn superoxyde dismutase déficiente en zinc (Beckman et al., 2001).

L'atome de cuivre de la SOD déficiente en zinc est réduit par un antioxydant. Le cuivre réduit réagit avec une molécule d'oxygène, produisant l'anion superoxyde. L'oxyde nitrique est une petite molécule hautement diffusible qui peut entrer dans le site actif de la SOD pour se combiner au superoxyde et produire du peroxynitrite

- Nitration des résidus tyrosines des protéines

Sous des conditions physiologiques normales, l'anion superoxyde peut se combiner avec l'oxyde nitrique pour former le peroxynitrite. Cette réaction est encore plus importante dans le cas de mutation de la SOD avec augmentation de la production de peroxynitrite, comme on vient de le voir.

La SOD1 normale ou mutante peut catalyser la nitration de résidus tyrosine de protéines en utilisant le peroxynitrite comme substrat, avec la génération d'ions nitronium. Le canal formant le site actif étant plus large chez les protéines SOD1 mutées, l'accès au site actif sera augmenté pour le peroxynitrite. Les neurofilaments protéiques et la tyrosine kinase sont des protéines particulièrement susceptibles aux dommages induits par la formation de nitrotyrosine et les deux sont cruciales pour un fonctionnement normal des neurones moteurs (Beckman et al., 1993).

- Agrégation protéique

Il a été suggéré que les protéines mutantes SOD1 peuvent s'accumuler et former des agrégats intracellulaires toxiques (Durham et al., 1997).

Des inclusions cytoplasmiques ressemblant au corps de Lewy contenant majoritairement la SOD1 sont également retrouvées dans la SLAS. L'hypothèse que ces agrégats causent la SLA est particulièrement attirante parce que des agrégats de protéines sont fréquemment associés avec d'autres maladies neurodégénératives (Valentine, 2002).

Il est clair que, quel que soit le mécanisme impliqué dans la toxicité cellulaire en présence de SOD1 mutante, il doit y avoir un degré de sélectivité pour les neurones moteurs, étant donné que ce sont les cellules les plus affectées chez les patients humains comme dans les modèles de souris transgéniques. Une des raisons pouvant être que la SOD1 est exprimée à un niveau très élevé dans ce type de cellule (Pardo et al., 1995 ; Bergeron et al., 1996). De plus, il a été suggéré que les neurones moteurs sont particulièrement sensibles au stress oxydant étant donné leur grande taille et leur long processus axonal.

3.4. Le stress oxydant

3.4.1. *Dysfonctionnement de la superoxyde dismutase à cuivre et zinc*

Comme nous venons de le voir, les mutations sur le gène de la SOD1 sont responsables d'un gain de fonction de l'enzyme qui résulte en la production d'une grande quantité de radicaux libres. C'est pourquoi, en raison de la présence d'un stress oxydant dans les formes familiales comme sporadiques, il était logique de penser au départ que la SLAS était causée également par un défaut sur la SOD1, celui-ci étant non héréditaire.

Cependant, cette hypothèse est très peu probable car l'activité de la SOD1 est normale dans les globules rouges comme dans le cortex moteur des patients atteints de SLAS. De plus, des mutations somatiques du gène de la SOD1 sont absentes dans le cortex moteur des patients atteints de SLAS (Bowling et al., 1993 ; Robberecht, 1994).

3.4.2. *L'hypothèse excitotoxique*

Bien que le mécanisme de la pathogenèse de la SLAS soit encore inconnu, de nombreuses hypothèses ont été proposées pour expliquer la mort des motoneurones. Parmi celles-ci, l'autoimmunité (Smith, 1996) et la toxicité résultant d'une excitabilité glutamatergique.

Nous ne développerons que cette dernière hypothèse, le cadre de cette thèse étant limité au rôle du stress oxydant.

Un défaut de transport du glutamate a été montré dans la SLAS et serait un facteur causal probable. Actuellement, quatre types de transporteurs des acides aminés excitateurs sont connus, à forte affinité et dépendants du Na et du K : glutamate/aspartate transporteur 1 (GLAST ou EAAT1), glutamate transporteur 1 (GLT-1 ou EAAT2), excitatory amino acid carrier 1 (EAAC1 ou EAAT3), et excitatory amino acid transporter 4 (EAAT4). Les transporteurs EAAT1 et EAAT2 sont exprimés par les astrocytes, EAAC1 par les astrocytes immatures et les neurones, et EAAT4 par les neurones exclusivement.

Dans des conditions normales (Figure 17), quand la terminaison pré-synaptique est dépolarisée, le glutamate est relargué par un processus calcium dépendant. Il diffuse à travers la fente synaptique où il peut activer des récepteurs spécifiques : NMDA ou non-NMDA (AMPA/kainate). Les compartiments extracellulaire et synaptique sont ensuite débarrassés du glutamate par les transporteurs du glutamate localisés sur les astrocytes et les neurones (Rothstein, 1996a).

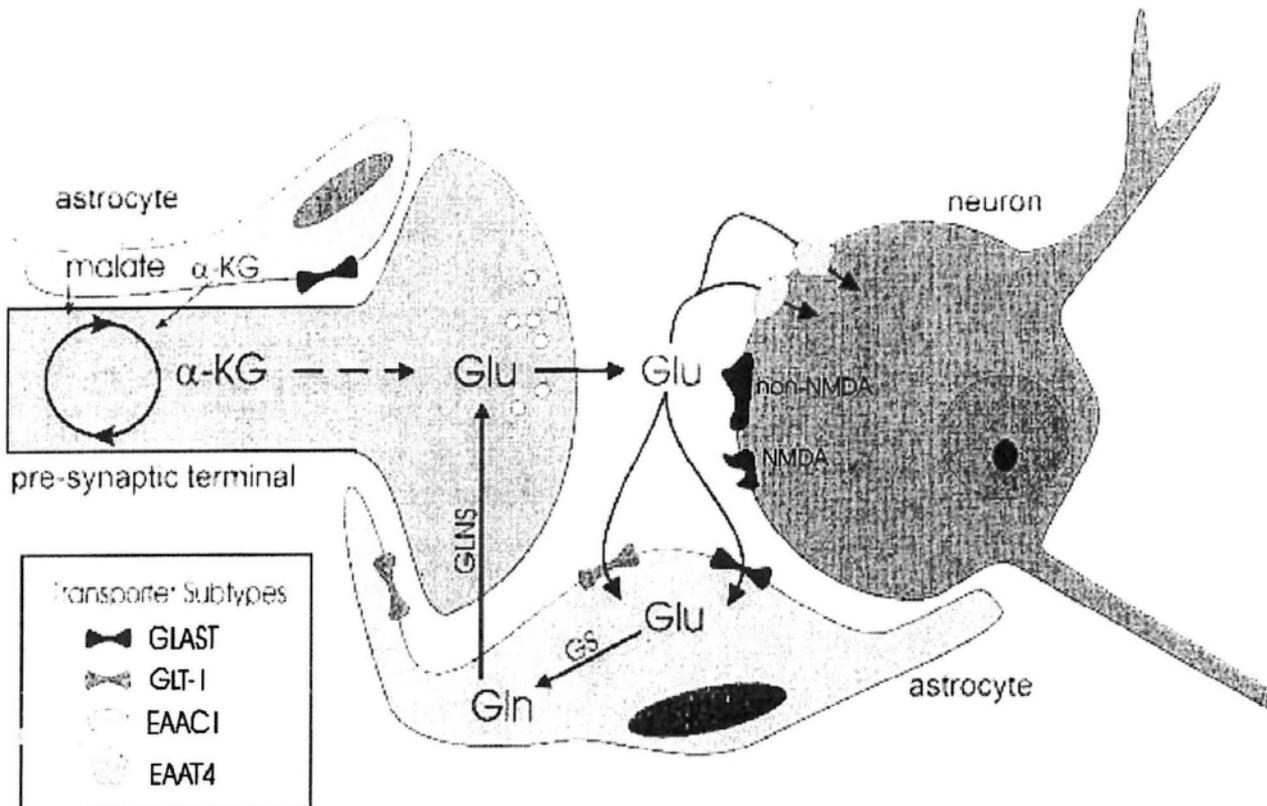


Figure 17 : Métabolisme du neurotransmetteur glutamate (Rothstein, 1996a)

En 1995, le groupe de Rothstein a montré que dans 2/3 des cas de SLAS, la fonction d'un transporteur astrocytaire du glutamate, GLT-1 ou EAAT2, était abolie. Ce résultat vient à l'appui de l'hypothèse excitotoxique : un défaut de recapture du glutamate provoquerait une stimulation excessive des récepteurs de type AMPA/kainate et NMDA dont résulterait une production accrue de radicaux hydroxyl, superoxyde et peroxyde nitrique, par l'activation de voies intracellulaires enzymatiques, génératrices de radicaux libres (Rothstein, 1996a). En utilisant des oligonucléotides antisens perfusés en intramédullaire et inhibant l'expression des transporteurs astrocytaires du glutamate, soit EAAT2, soit GLAST, le même groupe parvient à induire une dégénérescence des motoneurones, tandis que l'inhibition du transporteur neuronal, EAAC1, s'avère sans effet (Rothstein et al, 1996b).

Le mécanisme conduisant à l'absence de EAAT2 dans la SLAS pourrait être un épissage aberrant du messenger de EAAT2 conduisant à la production d'un transporteur non fonctionnel. En outre, cette anomalie d'épissage ne résulte pas d'une mutation du gène de EAAT2, mais apparaît liée à un défaut de la machinerie d'épissage, le spliceosome (Fauquet et Chneiweiss, 1998).

De plus, une des cibles du stress oxydant peut être le transporteur glial du glutamate EAAT2 lui-même. En effet, ce transporteur peut être la cible du stress oxydant provoquant son dysfonctionnement, ou source de radicaux libres quand il est endommagé. Les anomalies induites par l'oxydation de la protéine EAAT2 peuvent conduire également à une accumulation de glutamate dans l'espace extracellulaire et résulter en une mort des neurones moteurs par un phénomène excitotoxique (Julien, 2001).

3.4.3. Le dysfonctionnement mitochondrial

Dans une étude sur des souris mutantes pour le gène SOD1, le début de la maladie était corrélé à une augmentation soudaine du nombre de vacuoles représentant des mitochondries dilatées (Kong et Xu, 1998). Ceci suggère que la toxicité des enzymes SOD1 mutées était médiée par un dommage sur les mitochondries dans les motoneurones. Cette étude montre également que l'altération des mitochondries semble être un évènement précoce dans le processus pathogène de la SLA.

Cependant, les mitochondries peuvent être également une cible potentielle du stress oxydant et du peroxy-nitrite, lequel peut inhiber l'activité d'enzymes clés mitochondriales (Bolanos et al., 1995). Des mesures de l'activité de certaines enzymes mitochondriales ont été réalisées sur des échantillons de tissus en post mortem chez les patients atteints de SLA. Fujita et al. (1996) ont rapporté une diminution de l'activité de la cytochrome-c-oxydase dans la moelle épinière de patients souffrant de SLA par rapport au contrôle. Dans les cas sporadiques de SLA, aucune anomalie dans l'activité des complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale n'a été retrouvée, bien que l'activité du complexe I semble augmentée dans certains cas familiaux (Ferrante et al., 1997). Une étude pour laquelle l'activité des enzymes mitochondriales a été mesurée dans une biopsie de muscle de patients développant une SLA a montré que l'activité de la cytochrome c oxydase était inaltérée, alors que l'activité de la NADH :CoQ reductase (complexe I) était diminuée par rapport aux témoins (Wiedemann et al., 1998). Ceci va potentiellement augmenter la production de radicaux libres, car la mitochondrie est un puissant producteur de radicaux libres de l'oxygène, et plus spécifiquement sous des conditions d'inhibition partielle de la chaîne respiratoire.

L'ouverture de pores mitochondriaux (MPT), événement clé dans le contrôle de l'apoptose, est sensible au stress oxydant et à l'élévation prolongée de calcium libre intracellulaire (Miller, 1998). Le peroxy-nitrite peut causer l'afflux de calcium à partir de la mitochondrie via le MPT (Packer et al., 1997).

Comme la mitochondrie contrôle la production cellulaire d'ATP et de NAD, l'inhibition des fonctions mitochondriales entraîne la diminution des réserves de ces intermédiaires indispensables. De plus, la diminution de la production d'énergie augmente la susceptibilité des neurones pour la toxicité induite par le glutamate (Greene et al., 1998).

En conséquence, le métabolisme énergétique mitochondrial est inextricablement relié avec d'autres mécanismes déterminant pour la physiopathologie de la SLA incluant stress oxydant, toxicité glutamatergique et homéostasie intracellulaire de calcium.

3.4.4. Les conséquences du stress oxydant

La présence de lésions oxydatives dans les formes sporadiques et familiales de la SLA peut être mise en évidence, aussi bien sur le plan biochimique qu'histologique. Les cibles d'un tel stress oxydant sont multiples, en particulier sur les neurofilaments.

Les neurofilaments sont un composant majeur du cytosquelette des neurones. Ils sont responsables de la maintenance de la forme de la cellule et du calibre de l'axone. Ils jouent également un rôle important dans le transport axonal. Ces neurofilaments peuvent subir une nitration des résidus tyrosine ainsi qu'une hyperphosphorylation. En raison de l'expression particulièrement élevée de neurofilaments dans les motoneurones due à leur axone très long, les motoneurones vont être une cible privilégiée pour la nitration des résidus tyrosines (Cookson et Shaw, 1999).

Les réactions des radicaux libres et d'autres espèces oxydantes puissantes avec des biomolécules conduisent à des modifications qui peuvent être estimées par des études biochimiques :

- Une augmentation de l'oxydation des protéines a été retrouvée dans le cortex moteur (Bowling et al., 1993) et la moelle épinière des patients atteints de SLAS (Shaw et al., 1995). L'oxydation des protéines peut être causée par la réaction avec le peroxynitrite ou les radicaux libres de l'oxygène. Une telle augmentation n'a pas été retrouvée dans les formes familiales (Ferrante et al., 1997).
- L'ADN peut également être modifié par les radicaux libres, en particulier une modification peut conduire à la formation du 8-hydroxy-2'-désoxyguanosine (8OHdG). Ferrante et al. (1997) ont rapporté une augmentation de 8OHdG dans le cortex moteur des patients développant la forme sporadique de la SLA mais pas dans les formes familiales. Ces mêmes auteurs, en utilisant une technique différente, ont montré une augmentation de cette base modifiée dans la moelle épinière pour les deux formes de SLA. Les dommages oxydatifs sur les bases de l'ADN peuvent se produire aussi bien pour l'ADN nucléaire que pour l'ADN mitochondrial. En effet des études sur des souris transgéniques pour le gène de la SOD1 ont mis en évidence des dommages mitochondriaux entraînant une vacuolisation des mitochondries (Wong et al., 1995 ; Kong et Xu, 1998).
- Le stress oxydant peut également conduire à une peroxydation lipidique, évaluée par le taux de TBARS. Bonnefont-Rousselot et al. (2000), ont mis en évidence une élévation significative des taux de TBARS plasmatique. Un autre marqueur de la peroxydation lipidique est le malondialdéhyde. Bien que Ferrante et al. (1997) n'aient pas montré d'augmentation du malondialdéhyde dans le cortex moteur des patients, ils ont quand même rapporté une augmentation des protéines modifiées par le malondialdéhyde par coloration dans les deux formes de SLA.

La présence de dommages oxydatifs dans les deux formes de SLA suggère que le mécanisme de dégénérescence des neurones moteurs implique le stress oxydant indépendamment de l'étiologie primaire. La lutte contre les radicaux libres grâce à l'utilisation d'antioxydants apparaît donc comme un facteur primordial dans la prévention ou traitement de la maladie.

TROISIEME PARTIE :

SELENIUM ET

MALADIE D'ALZHEIMER,

DE PARKINSON ET SCLEROSE

LATERALE AMYOTROPHIQUE

Le stress oxydant et la production d'espèces radicalaires de l'oxygène sont fortement impliqués dans la physiopathologie des maladies neurodégénératives liées à l'âge comme la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et la sclérose latérale amyotrophique. Les déficits d'apport en micronutriments anti-oxydants, très fréquents chez les sujets âgés (étude EVA ; Flood et Carr, 2004), pourraient donc favoriser l'apparition et/ou le développement de ces pathologies.

Le Se est un oligo-élément essentiel qui constitue le site actif de plusieurs sélénoprotéines possédant des fonctions anti-oxydantes (voir tableau 4), telle que la glutathion peroxydase. De plus, le Se présente un tropisme particulier pour le cerveau, comme décrit dans la première partie (paragraphe 10). Il a été montré également une corrélation négative et significative entre niveau de Se plasmatique et déclin des fonctions cognitives chez le sujet âgé (Berr et al., 2000 ; Smorgon et al., 2004).

De ce fait, nous émettons l'hypothèse qu'il pourrait exister un lien entre le statut sélénié et l'apparition et/ou l'évolution plus ou moins rapide de ces pathologies et qu'une supplémentation en Se pourrait être envisagée pour prévenir ou au moins ralentir la progression de ces pathologies.

1. Sélénium et maladie d'Alzheimer

1.1. Variations des taux de sélénium dans la maladie d'Alzheimer

Afin de mettre en évidence une altération du statut en sélénium dans la maladie d'Alzheimer, des mesures du taux de sélénium ont été réalisées soit dans le compartiment sanguin et le liquide céphalorachidien de patients mais également dans différentes régions du cerveau, en post mortem.

Le Se, sous forme de sélénocystéine est une part intégrante de l'enzyme glutathion peroxydase, qui est l'un des principaux systèmes de défense antioxydants. De plus, l'augmentation des dommages dus aux radicaux libres dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer peut être facilitée par un dysfonctionnement de ses mécanismes de défenses antioxydants (Markesbery, 1999). Il est donc important d'observer également les variations de cette enzyme au cours de la maladie d'Alzheimer pour rendre compte de l'importance du Se dans cette pathologie.

1.1.1. Statut sélénié chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer

Compartiment	A/C	Age A	Variation	Références
Erythrocytes	4/C		= GPX	Sulkava et al. (1986)
Erythrocytes	9/16	34-64	↑ GPX	Anneren et al. (1986)
Sérum Erythrocytes	55/24		↓ Se (dénutri) ↓ GPX (dénutri)	Jeandel et al. (1989)
Plasma	25/C		↓ GPX / contrôles plus jeunes	Perrin et al. (1990)
Sang	24/28		↑ Se	Basun et al. (1991)
Plasma Erythrocytes	40/34	84.2 ± 7.5	↑ Se & GPX = Se & GPX	Ceballos-Picot et al. (1996)
LCR et sérum	27/34	73.6 ± 7.4	= Se	Meseguer et al. (1999)
Erythrocytes	20/23	80.1 ± 5.6	= GPX	Bourdel-Marchasson et al. (2001)
Plasma	11/11	78 ± 2	↑ Se	Licastro et al. (2001)
Plasma	63/56	76.8 ± 6.9	↓ GPX / C ↑ GPX / MCI	Rinaldi et al. (2003)
Sérum	8/11	79 ± 5	↓ Se / C ↓ Se / CIND	Smorgon et al. (2004)

Tableau 12 : Variation des taux de sélénium et de l'activité des sélénoprotéines dans le compartiment sanguin et le liquide céphalorachidien chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer par rapport aux témoins

(A/C : nombre de patients atteints de la maladie d'Alzheimer dans l'étude / nombre de personnes du groupe témoin, Age A : âge moyen des patients atteints de maladie d'Alzheimer en années, MCI : Mild Cognitive Impairment, CIND : Cognitive impairment Non-Dementia)

L'étude menée par Jeandel et al. (1989) a montré une diminution des taux sériques de Se principalement dans le sous-groupe de patients dénutris atteints de la maladie d'Alzheimer. Dans ce sous-groupe, une variation identique a été retrouvée pour d'autres molécules antioxydantes comme la vitamine E, la vitamine C et le zinc ainsi que pour les systèmes enzymatiques antioxydants tels que la SOD et la GPX.

Une sous nutrition pourrait donc entraîner une diminution des défenses antioxydantes. Ces patients seraient alors moins bien armés pour lutter contre les radicaux libres. Il aurait été intéressant d'avoir en parallèle l'état des fonctions cognitives chez ces patients. On aurait pu ainsi vérifier l'existence d'une corrélation entre les fonctions cognitives, le stress oxydant, et l'état nutritionnel.

Pour leur étude, Ceballos-Picot et al. (1996), ont sélectionné des participants (patients atteints de la maladie d'Alzheimer et contrôles) vivant dans la même institution. La mesure des taux de Se et de l'activité de la GPX a été réalisée à la fois dans le sérum et les érythrocytes. Au niveau érythrocytaire, aucune différence n'a été retrouvée pour les taux de Se et de GPX entre les patients atteints de maladie d'Alzheimer et les contrôles. En revanche, dans le plasma, le Se et la GPX sont significativement augmentés chez les personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer par rapport aux témoins, après ajustement pour l'âge. Cette variation au niveau plasmatique apparaît de façon beaucoup plus nette avant l'âge de 80 ans. De plus, une corrélation négative a été retrouvée entre les taux de Se et de GPX plasmatiques et érythrocytaires, et l'âge. Cette corrélation est visible uniquement dans le groupe des personnes malades. Ce résultat laisse donc penser que l'altération du statut antioxydant se fait à un stade précoce de la maladie entraînant une augmentation des défenses antioxydantes. Par la suite, les mécanismes de défense pourraient s'affaiblir avec l'âge et l'avancement de la maladie.

Les résultats de Ceballos-Picot et al. (1996) ont été confirmés par plusieurs études. En effet, Licastro et al. (2001) et Basun et al. (1991) ont également montré une augmentation du Se et de l'activité de la GPX dans le plasma chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Alors que l'absence de variation du taux de GPX au niveau érythrocytaire a été confirmée par Sulkava et al. (1986) et Bourdel-Marchasson et al. (2001). L'évolution de l'activité de la GPX rapportée par l'ensemble de ces études pourrait refléter l'importance de la formation des radicaux libres de l'oxygène dans le compartiment extracellulaire au cours de la maladie d'Alzheimer.

L'étude de Anneren et al. (1986) vient à l'encontre de ces résultats. Ils ont rapporté en effet, une augmentation de l'activité de GPX dans les érythrocytes chez 9 patients atteints de la maladie d'Alzheimer par rapport aux témoins. Ce résultat pourrait indiquer que le stress oxydant est également présent à l'intérieur des cellules provoquant une augmentation des défenses antioxydantes. Si on regarde l'âge des patients de l'étude (34 à 64 ans), on se rend compte que ces personnes étaient bien plus jeunes que les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer recrutées dans les autres études. On pourrait donc encore penser que les défenses antioxydantes augmentent au début de la maladie puis vont diminuer par la suite comme on le soupçonnait dans l'étude de Ceballos-Picot (1996). Cependant, l'échantillon utilisé n'était composé que de 9 personnes ce qui n'est pas vraiment représentatif.

Perrin et al (1990) ont également pris en considération le facteur âge. Ils ont comparé l'activité de la GPX ainsi que d'autres enzymes antioxydantes, SOD et catalase, chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer par rapport à deux groupes témoins, l'un composé de contrôles du même âge, et l'autre composé de sujets contrôles plus jeunes. Ils ont montré que l'activité des enzymes antioxydantes dans le sang des patients souffrants de la maladie d'Alzheimer et du groupe contrôle du même âge était diminuée par rapport au groupe référence plus jeune. Ce résultat confirme que les capacités de défenses antioxydantes diminuent avec l'âge entraînant un stress oxydant responsable des dommages liés au vieillissement.

Outre le fait que la concentration moyenne en Se dans le sérum et dans le liquide céphalorachidien n'était pas significativement différente chez les personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer par rapport aux témoins, Meseguer et al. (1999) n'ont rapporté aucune corrélation significative chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer entre le LCR ou les niveaux sériques de Se, et les différents facteurs : âge, âge de début de la maladie d'Alzheimer, durée de la maladie, score au minimal test, indice de masse corporelle. Ces résultats suggèrent que les concentrations en Se dans le liquide céphalorachidien ne sont apparemment pas reliées aux processus du stress oxydant dans le cerveau dans la maladie d'Alzheimer. Mais, cette normalité des taux de Se dans le LCR n'empêche pas le fait qu'il puisse y avoir une diminution en cet élément dans certaines régions du cerveau qui ne serait pas répercutée au niveau du LCR.

Dans une étude réalisée en 2003, Rinaldi et al. ont montré une diminution de la GPX, ainsi que d'autres antioxydants, dans le plasma de patients atteints de maladie d'Alzheimer ayant un statut nutritionnel correct, par rapport au groupe témoin. En parallèle ils ont étudié un troisième groupe souffrant d'un déclin cognitif léger (MCI : Mild Cognitive Impairment), ce trouble étant assimilé à un stade précoce de la maladie d'Alzheimer (Morris et al., 2001). Dans ce dernier groupe, ils ont rapporté également une diminution de tous les systèmes antioxydants étudiés, enzymatiques (SOD, GPX) ou non. Il semble donc que les sujets développant un MCI et plus tard la maladie d'Alzheimer, présentent une réponse inadéquate des enzymes antioxydantes à contrer une hyperproduction de radicaux libres dans la condition d'un stress oxydant naissant. De plus, ils ont trouvé une augmentation significative des enzymes SOD et GPX dans le plasma des malades souffrant de maladies d'Alzheimer par rapport aux personnes atteintes de MCI. A travers ces résultats, on peut penser qu'il se produit une détérioration du statut antioxydant à un stade précoce de la maladie d'Alzheimer et qu'il y a ensuite une adaptation et/ou une augmentation des défenses antioxydantes pour lutter contre ce stress oxydant. Etant donné que le risque de développer une maladie d'Alzheimer pour des patients souffrant de MCI augmente chaque année après le diagnostic (Petersen et al., 1999), et que les niveaux d'antioxydants plasmatiques sont très bas dans le MCI comme dans la maladie d'Alzheimer, on peut penser qu'il serait intéressant d'améliorer le statut antioxydant par un apport nutritionnel, afin de ralentir la progression vers la maladie d'Alzheimer, et même de diminuer l'apparition de MCI. Ceci impliquerait donc une supplémentation à un stade très précoce de la maladie (sous réserve de pouvoir faire un diagnostic précoce).

Dans une étude récente, Smorgon et al. (2004) ont comparé les taux de Se sérique chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer par rapport aux contrôles. Ils ont également mesuré le taux de Se chez un groupe de patients souffrant de CIND (cognitive impairment non-dementia). Le CIND représente une phase subclinique de démence, défini par une perte de la mémoire à court, et à long terme, uniquement. Il n'y a pas de trouble fonctionnel, l'autonomie et les fonctions cognitives globales ne sont pas affectées. La sélénémie a été abaissée de façon significative dans le groupe de patients atteints de la maladie d'Alzheimer par rapport au groupe contrôle et au groupe de patients atteints de CIND. Le fait que les concentrations en Se sont également abaissées au cours de la CIND pourrait indiquer que l'altération de statut en Se se fait à un stade précoce de la maladie d'Alzheimer.

Ce résultat confirme en parti celui rapporté par Rinaldi et al. (2003) qui avaient également montré une diminution précoce des défenses antioxydantes. Cependant, dans l'étude de

Smorgon et al. (2004), on observe une détérioration du statut en Se avec l'aggravation de la pathologie, alors que dans l'étude précédente, l'activité de la GPX a été augmentée chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer par rapport aux personnes atteintes de MCI.

Il ressort de l'analyse du statut sélénié et des sélénoprotéines chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, une grande hétérogénéité de résultats.

Un des biais possible pouvant expliquer cette discordance de résultats est le choix du groupe contrôle. En effet, les sujets utilisés comme témoins sont du même âge que les patients, donc il est fortement possible que le groupe contrôle contienne des individus à un stade très précoce de démence étant donné que la fréquence des démences augmente avec l'âge. De plus, comme nous l'avons vu dans la deuxième partie (chapitre 1.1) le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer est très difficile à réaliser.

D'autres études sont donc encore nécessaires afin de vérifier si l'altération du statut sélénié et des différents sélénoprotéines sont impliqués dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer, et à quel stade elle se produit. Ces études devront comporter un grand nombre de patients, être très prudentes sur le choix des sujets témoins, et différencier les patients selon leur âge et le stade de la maladie.

1.1.2. Etudes des taux de sélénium et activité des sélénoprotéines sur des cerveaux de patients atteints de la maladie d'Alzheimer

Compartiment	A/C	Age A	Variation	Référence
Cerveau (cortex)			= Se	Ehmann et al. (1986)
Cerveau (hippocampe, lobes temporaux, lobes frontaux)			= GPX	Kish et al. (1986)
Noyau basal de Meynert Amygdale Hippocampe			↑ Se = Se = Se	Thompson et al. (1988)
Fraction du lobe temporal (tissu entier, noyau, mitochondrie, microsome)	10/12	59-93	↓ Se microsomes = Se autres régions	Wenstrup et al. (1990)
Cerveau			= GPX	Richardson et al. (1993)
Hippocampe			↓ Se	Corrigan et al. (1993)
Cerveau			= GPX	Chen et al. (1994a)
Cerveau	13/10	77.5	↑GPX hippocampe	Lovell et al. (1995)
Cortex frontal	10/14	76 ± 9	= GPX	Hayn et al. (1996)
Cerveau	10/10		↑ GPX hippocampe, lobes temporaux = GPX cervelet	Aksenov et al. (1998)
Glande pituitaire (hypophyse)	43/15		= Se	Cornett et al. (1998a)
Cerveau (7 régions)	58/21		↑ Se amygdale = Se autres régions	Cornett et al (1998b)
Cerveau	10/9	79	= GPX	Marcus et al. (1998)

Tableau 13 : Variation du taux de sélénium et de l'activité des sélénoprotéines dans différentes régions du cerveau de patients atteints de la maladie d'Alzheimer par rapport aux témoins.

Les différentes lésions présentes dans la maladie d'Alzheimer, plaques séniles et dégénérescence neurofibrillaires, sont localisées principalement dans l'hippocampe. On pouvait donc s'attendre à rencontrer une perturbation du statut en Se particulièrement dans cette région du cerveau. Bien que Corrigan et al. (1993) aient effectivement rapporté une diminution du Se dans l'hippocampe des patients atteints de la maladie Alzheimer par rapport aux témoins, cela n'a pas été le cas pour Thompson et al. (1988) qui n'ont trouvé aucune variation du taux de Se.

La région temporale qui est le siège d'une dégénérescence neurofibrillaire importante dans la maladie d'Alzheimer a été utilisée pour mettre en évidence une variation du taux de Se. Wenstrup et al. (1990) ont rapporté une diminution de Se uniquement à l'intérieur des microsomes du lobe temporal. Des structures du lobe temporal ont également été étudiées comme l'amygdale, mais là encore les résultats divergent entre Cornett et al. (1998b) qui ont montré une augmentation du taux de Se chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer et Thompson et al. (1988) qui n'ont retrouvé aucune modification par rapport aux témoins.

Le noyau basal de Meynert qui dégénère dans la maladie d'Alzheimer (Fix DJ, 2006) présente une augmentation des concentrations en Se dans le cerveau des patients atteints de maladie d'Alzheimer d'après Thompson et al. (1988).

Lovell et al. (1995) ont exploré différentes régions du cerveau : amygdale, hippocampe, cortex piriforme, gyrus temporal supérieur et moyen, lobule pariétal inférieur, gyrus frontal moyen, pole occipitale et cervelet chez des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer en comparaison à des sujets contrôles. Ils ont mis en évidence une augmentation significative de GPX dans l'hippocampe, ainsi qu'une augmentation modérée mais non significative de GPX dans l'amygdale et le cortex piriforme. En revanche, l'augmentation dans ces différentes structures du cortex temporal médian était significative par rapport aux autres régions du cerveau chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer. De plus, ils ont rapporté une variation similaire pour d'autres systèmes antioxydants que sont la glutathion réductase et la SOD. Les résultats de cette étude montrent une forte corrélation entre l'augmentation de peroxydation lipidique retrouvée dans l'hippocampe, l'amygdale, le cortex piriforme et l'augmentation des défenses antioxydantes dans ces mêmes régions.

Ceci suggère une augmentation compensatoire de l'activité des enzymes antioxydantes en réponse à l'augmentation des radicaux libres et des dommages oxydatifs dans les régions les plus affectées par la maladie.

Cette même constatation est réalisée pour l'étude de Aksenov et al. (1998) qui ont observé une augmentation de GPX dans l'hippocampe et les lobes temporaux, là où les lésions de la maladie d'Alzheimer sont les plus importantes, alors qu'il n'y a pas d'augmentation dans le cervelet.

Des résultats contradictoires ont été rapportés par Kish et al. (1986), Richardson et al. (1993), Chen et al. (1994a) et Hayn et al. (1996) qui n'ont pas retrouvé de variation d'activité pour la GPX dans les différentes régions du cerveau chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer. Il en a été de même pour Marcus et al. (1988), qui n'ont pas mis en évidence de changement significatif dans l'activité de la GPX bien qu'ils aient observé une légère augmentation des taux de GPX dans la région frontale, ainsi qu'une légère diminution dans la région temporale et le cervelet chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer par rapport aux sujets témoins.

Dans les études sur les cerveaux de patients atteints de maladie d'Alzheimer réalisées en post mortem, tous les patients sont au stade terminal de la maladie, la plupart du temps dans un état catéchyque et sous-alimentés. Au regard des résultats de ces différentes études, on peut conclure que l'activité de la GPX est soit inchangée, soit augmentée dans le cerveau des personnes malades. Cela suggère que la dénutrition n'engendre pas de déclin des défenses antioxydantes dans le cerveau ou, alternativement, que la présence du stress oxydant chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer est capable d'augmenter la production d'antioxydant dans le cerveau en période de sous-nutrition. Il apparaît donc une contradiction avec les résultats de Jeandel et al. (1989) qui ont décrit une diminution des systèmes de défense antioxydantes que sont, la GPX, la SOD, la vitamine C et la vitamine E dans le sang d'un sous groupe de patients atteints de la maladie d'Alzheimer dénutris, et qui ont attribué cette déficience à une nutrition inadéquate.

L'analyse des différentes études rend compte d'une importante disparité de résultat sur les taux de Se et des sélénoprotéines dans les différents compartiments chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.



De telles discordances peuvent être expliquées par plusieurs facteurs :

- le nombre de patients recrutés est généralement faible
- l'âge des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer est différent selon les études
- l'état d'avancement de la maladie est variable selon les patients étudiés, parfois même, le stade de la maladie n'est pas pris en compte
- les méthodes d'analyse sont souvent différentes d'une étude à l'autre

Il semble donc utile de se demander dans quelle mesure la nutrition, et en particulier un apport sélénié pourrait jouer un rôle sur les défenses antioxydantes et sur l'évolution de la maladie d'Alzheimer.

1.2. Intérêt de l'utilisation du sélénium dans la maladie d'Alzheimer

L'hypothèse d'un effet bénéfique du Se sur la prévention et le ralentissement de la progression de la maladie d'Alzheimer est basée sur les constatations suivantes :

- le stress oxydant est fortement impliqué dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer (Christen, 2000)
- le Se en tant que composant du site actif des sélénoprotéines, joue un rôle primordial dans la défense contre les radicaux libres (Cesarini, 2004). De plus, il a été montré qu'une supplémentation en Se a un effet protecteur vis à vis des dommages liés au stress oxydant chez le rat (Chen et Tappel, 1994b) comme chez la personne âgée (Tolonen et al., 1988).
- la supplémentation en Se peut réduire l'incidence et la mortalité liées aux cancers, pathologies également étroitement liées au stress oxydant (Sundstrom et al., 1989 ; Clark et al., 1996,).
- le Se a un effet protecteur potentiel dans les pathologies cardiaques qui sont également des maladies associées au stress oxydant (Pincemail et al., 1999)
- un déficit en Se est corrélé à un déclin plus important des fonctions cognitives (Berr et al., 2000 ; Smorgon et al., 2000).

1.2.1. Statut sélénié et fonctions cognitives

Afin de juger d'un éventuel intérêt du Se dans la prévention ou le traitement de la maladie d'Alzheimer, il faut dans un premier temps évaluer si les concentrations sériques en cet élément trace sont associées ou non aux performances de mémorisation et aux fonctions cognitives.

- Etudes épidémiologiques

En 1998, une analyse transversale dans l'étude EVA réalisée sur 1166 personnes âgées de 60 à 70 ans n'a montré aucune association entre chacun des indicateurs biologiques (taux plasmatique de Se, caroténoïdes, et TBARS, et vitamine E, GPX, Cu/Zn SOD dans les érythrocytes) et le score au MMSE (Berr et al., 1998). Des associations ont été observées seulement entre des niveaux bas en caroténoïdes et un score faible pour deux tests explorant l'attention visuelle et le raisonnement logique.

En utilisant le même échantillon issu de l'étude EVA, Berr et al. (2000) ont réalisé une étude longitudinale basée sur le suivi des fonctions cognitives évaluées par un test cognitif global (le MMSE), sur 4 années. Les résultats ont montré que l'augmentation des taux plasmatiques de TBARS (thiobarbituric acid reactive substances), est un facteur de risque significatif du déclin cognitif. De plus, le risque de déclin cognitif chez les individus qui présentent un niveau élevé de TBARS est plus important chez les sujets avec des niveaux plasmatiques bas en Se ou en caroténoïdes, ou des taux de vitamine E intra érythrocytaire faible, que chez les individus qui ont un taux plus élevé d'antioxydants. Par l'étude des taux en différents antioxydants, Berr et al. (2000) ont rapporté que des niveaux bas de Se dans le plasma sont associés à une augmentation significative du risque de déclin cognitif. Une augmentation légère, mais non significative du risque de déclin cognitif est également retrouvée chez les personnes présentant des taux plasmatiques de caroténoïdes faibles. Toutefois, aucune corrélation n'a été mise en évidence entre le taux de vitamine E dans les érythrocytes et les performances au test.

Les résultats rapportés par Smorgon et al. (2000) sont en accord avec les informations fournies par l'étude EVA (Berr et al., 2000). Ils ont montré également que les personnes âgées ayant les meilleures fonctions cognitives sont celles avec les concentrations plasmatiques en Se les plus élevées.

Perkins et al. (1999) ont mesuré les taux plasmatiques de différents antioxydants : Vitamine C, vitamine A, vitamine E, caroténoïdes et Se, chez 4809 personnes âgées de plus de 60 ans non institutionnalisées. En parallèle, ils ont évalué les performances de mémorisation de chaque sujet. L'analyse des résultats montre que des niveaux bas en vitamine E sont associés à une faible capacité de mémorisation, alors qu'aucune corrélation n'a été mise en évidence entre les concentrations plasmatiques en vitamine A, β -carotène, vitamine C, Se et la perte de mémoire.

- Etudes d'intervention

Gray et al. (2003) ont mené une large étude épidémiologique longitudinale sur un groupe composé de 2082 personnes de plus de 75 ans ne présentant aucun trouble cognitif. Dans cette étude, 10,8% des sujets prenaient un supplément contenant au moins un antioxydant (Vitamine A, C, E, Se, ou zinc). A la fin des 7 années d'étude, ils ont observé une diminution significative du risque de 29 à 34 % de développer un trouble cognitif ou un déclin cognitif évalué par le SPMSQ (Short Portable Mental Status Questionnaire).

Le parallèle avec le Se est impossible à réaliser puisque 116 (5,6 %) sujets prennent un supplément sous forme d'un seul antioxydant, seulement 7 d'entre eux contiennent du β -carotène, du Se ou du zinc sous la forme d'une seule entité. 5,2 % prennent un antioxydant sous forme d'un complexe de multivitamines. La proportion de la population prenant chacun des antioxydants était la suivante :

- Vitamine C : 9 %
- Vitamine E : 7,3 %
- Vitamine A : 4,7 %
- Zinc : 4,7 %
- Sélénium : 1,6 %

La diminution du risque est donc attribuée à l'ensemble des antioxydants et il n'y a pas de relation pour chacun d'entre eux. Aucune relation dose-dépendante ou durée-dépendante n'a été retrouvée entre l'utilisation d'antioxydants et le déclin cognitif. De plus, ils ont rapporté qu'une utilisation passée d'antioxydants n'a aucun effet protecteur sur le déclin cognitif.

Une étude épidémiologique transversale, portant sur 1059 personnes âgées de plus de 65 ans, vivant en milieu rural et non institutionnalisés a été réalisée par Mendelsohn et al. (1998). Dans ce groupe, 32.3 % des sujets prenaient un complément nutritionnel contenant au moins un antioxydant (Vitamine A, E, C, β -carotène, Se ou zinc), et 70.5% d'entre eux utilisaient un complexe multivitaminé. Les personnes supplémentées étaient principalement des femmes ou des sujets avec un niveau d'étude élevé. Chaque personne a subi une batterie de 15 tests cognitifs. De façon générale, les utilisateurs d'antioxydants ont mieux réussi les tests que les non-utilisateurs. Mais, après ajustement pour l'âge, le sexe et l'éducation, il n'y avait pas de différence significative. Une hypothèse pouvant expliquer ce résultat pourrait être que le type de personnes prenant des compléments nutritionnels à base d'antioxydant sont également les moins à risque de déclin cognitif (femme et haut niveau d'étude). Là encore, aucun parallèle spécifique ne peut être réalisé avec le Se.

L'ensemble de ces études ne permet pas d'affirmer l'intérêt d'une supplémentation nutritionnelle en Se pour prévenir ou diminuer le déclin des fonctions cognitives chez le sujet âgé. Cependant, il existe un certain nombre d'arguments permettant de montrer l'intérêt de réaliser une étude d'intervention chez des patients à un stade précoce. En effet, la diminution de la concentration en Se avec l'âge (voir première partie, paragraphe 8.2) ainsi que l'association entre le déclin cognitif et la faible concentration plasmatique en Se mis en évidence dans l'étude EVA, amène à considérer que le maintien d'un statut sélénié correct au cours du vieillissement pourrait permettre de prévenir ou au moins de ralentir le déclin des fonctions cognitives.

1.2.2. Etudes d'intervention dans la maladie d'Alzheimer

On possède à ce jour très peu d'études évaluant l'intérêt du Se dans la prévention ou le ralentissement de la maladie d'Alzheimer. Quelques études épidémiologiques ont été réalisées évaluant l'action d'un cocktail d'antioxydants, mais jamais le Se seul.

Dans l'étude de Planas et al. (2004), l'administration d'une supplémentation en micronutriment n'a montré aucun bénéfice sur la progression de la maladie d'Alzheimer. Sur les 44 personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer incluses dans cette étude, 23 ont reçu une supplémentation en micronutriment, les 21 personnes restantes n'ont pas bénéficié de supplémentation. Le taux de Se a été augmenté dans le groupe supplémenté par rapport au groupe témoin, mais ceci n'a apporté aucun bénéfice sur la progression de la maladie.

Leszek et al., (1999) ont réalisé une étude sur 46 patients atteints de la maladie d'Alzheimer, divisés en trois groupes :

- le premier groupe reçoit un composé appelé « colostrin » , c'est un polypeptide riche en proline issu de colostrum bovin. Ce composé agit comme un inducteur de l'interféron gamma et d'autres cytokines.
- le deuxième groupe reçoit 100 µg de Se sous forme organique
- le troisième groupe reçoit un placebo

L'étude s'est déroulée sur un an, comprenant des cycles de traitement de 3 semaines, séparés par deux semaines sans prise de complément.

Les résultats ont montré que l'état de 8 patients sur les 15 traités par colostrin s'est amélioré et les 7 autres se sont stabilisés. Dans le groupe recevant du Se, aucun état n'est amélioré, mais 13 patients sur les 15 se sont stabilisés. Alors que dans le groupe placebo, seulement 8 patients sur 16 ont vu leur état stabilisé durant les 12 mois de l'étude.

Il apparaît donc un effet bénéfique du Se sur l'évolution de la maladie d'Alzheimer au cours de cette étude.

Les études d'intervention par supplémentation en Se chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer sont rares. Les auteurs se sont plutôt intéressés à l'utilisation d'autres molécules antioxydantes telle que la vitamine E, la vitamine C et le β -carotène dans cette maladie. C'est ainsi que Engelhart et al. (2002) ont montré que des apports alimentaires élevés en vitamine C et E étaient associés à une incidence plus faible de la maladie d'Alzheimer après un suivi sur une période de 6 ans. Mais là encore, les résultats vont être très différents suivant les études. En effet, Morris et al. (2002a), ont suggéré dans leur étude que la vitamine E d'origine alimentaire, mais pas d'autres antioxydants (vitamine C et β -carotène), pouvait être associée à une diminution du risque de maladie d'Alzheimer.

Cette association a été observée uniquement chez les individus non porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ le l'apolipoprotéine E.

Dans une étude portant sur la supplémentation en vitamine E versus placebo, chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer sous une forme modérément sévère, Sano et al. (1997), ont montré que le traitement par cet antioxydant pouvait retarder à la fois, la progression de la maladie et l'institutionnalisation. De même, les résultats obtenus par Morris et al. (1998), suggèrent que l'utilisation de suppléments de vitamine C et E à haute dose peut diminuer le risque de maladie d'Alzheimer.

Très peu d'études ont été réalisées sur l'utilisation du Se au cours de la maladie d'Alzheimer, et les résultats rapportés sont souvent contradictoires.

Plusieurs facteurs peuvent expliquer la divergence de résultat entre les différentes études (Perkins et al., 1999):

- le choix de la population étudiée
- l'évaluation du statut en antioxydant : par mesure des taux plasmatiques, ou par évaluation de l'apport nutritionnel
- l'interaction entre les différentes vitamines et les éléments traces
- les types de tests à travers lesquels sont évalués la mémoire et les fonctions cognitives.

Il est donc très difficile de conclure sur l'intérêt d'une supplémentation en Se dans la maladie d'Alzheimer. Des travaux supplémentaires à grande échelle sont nécessaires. De plus, le stade de la maladie est un facteur à prendre en considération. Etant donné que certaines études ont montré que le statut sélénié était perturbé dès le début de la maladie et notamment au cours du MCI et du CIND, une supplémentation précoce pourrait être envisagée. Il se pourrait que dans un stade avancé de la maladie d'Alzheimer, le stress oxydant soit si important que l'apport d'antioxydant soit sans effet.

On peut penser également que le Se est indispensable, mais qu'utilisé seul, il n'est pas suffisant pour lutter contre l'énorme quantité de radicaux libres produits au cours de la maladie d'Alzheimer. D'autres molécules antioxydantes peuvent également avoir un effet bénéfique contre le stress oxydant. De plus, il existe une synergie d'action entre ces différentes molécules.

Comme pour le Se, les études réalisées sur les associations entre les vitamines antioxydantes et les fonctions cognitives montrent des résultats controversés.

En effet, certaines études ont trouvé des liens entre la perte de mémoire et des niveaux faibles (dans le sérum, ou dans les apports nutritionnels) en β -carotène (Perrig et al., 1997 ; Jama et al., 1996) et en vitamine C (Perrig et al., 1997 ; Goodwin et al., 1983 ; La Rue et al. 1997). D'autres études ont montré une relation entre la vitamine E et les fonctions cognitives (La Rue et al., 1997 ; Morris et al., 2002b). Alors que d'autres n'ont rapporté aucune association entre le déficit en cette vitamine antioxydante et la cognition (Jama et al., 1996 ; Kalmijn et al., 1997). L'étude longitudinale de Masaki et al. (2000), a montré que l'utilisation de vitamine C et E a été associée à un déclin cognitif plus faible par rapport aux personnes n'utilisant pas ces vitamines, mais aucun effet bénéfique n'a été rapporté sur la maladie d'Alzheimer. Toutefois, certains résultats plaident en faveur d'une diminution du risque de la maladie d'Alzheimer par l'emploi de vitamine E, vitamine C et des caroténoïdes.

Même si tous ces résultats sont controversés, ils laissent quand même l'espoir d'un rôle des antioxydants dans la prévention ou le ralentissement de la progression de la maladie d'Alzheimer. Cependant des études complémentaires doivent être réalisées avant de promouvoir l'intérêt d'une supplémentation antioxydante chez les personnes âgées. Celles-ci sont nécessaires afin de déterminer la dose efficace de chaque élément. La durée de la supplémentation est, elle aussi, très importante car il semble qu'une supplémentation passée ne protège pas pour l'avenir. La supplémentation pose également le problème de la biodisponibilité, l'apport d'antioxydants sous forme alimentaire est mieux assimilé et plus efficace que la forme chimique (Morris et al., 2002a)

De plus, l'efficacité des antioxydants peut également être biaisée par une variété de facteurs individuels, tels que la génétique, l'histoire personnelle du patient (consommation d'alcool, de tabac...), l'environnement...

Il reste encore beaucoup de questions en suspend et seule la réalisation de travaux complémentaires grande échelle permettra d'y répondre.

2. Sélénium et maladie de Parkinson

2.1. Variation des taux de sélénium dans la maladie de Parkinson

2.1.1. Statut sélénié chez des patients atteints de la maladie de Parkinson

Compartiment	P/C	Age P	Variation	Référence
Erythrocytes	17(9T+6NT) / 9		= GPX	Poirier et Barbeau (1987)
Erythrocytes			↓ GPX	Kilinc et al. (1988)
Plasma Erythrocytes	25 stade précoce (A) / 25 stade avancé (B)	63.2 ± 7.8 / 68.0 ± 5.8	↓ Se (12.5 %) B/A ↓ GPX (30.4 %) B/A = Se	Johannsen et al. (1991)
Sérum	18 / 19	59.3 ± 2.2	↑ GPX	Kalra et al. (1992)
Sérum LCR	28 / 43	65.5 ± 9.1	= Se = Se ↑ Se chez parkinsoniens sans levodopa	Aguilar et al. (1998)
Sang	80 P		Se ≤ 95 µg/l dans 97 %	Chazot (2002)
Erythrocytes	15(NT) stade précoce / 50	40-60	= GPX	Sudha et al. (2003)
Erythrocytes	115(T) / 37	58.2	↓ GPX	Abraham et al. (2005)

Tableau 14 : Variation des taux de sélénium et des sélénoprotéines dans le compartiment sanguin et le liquide céphalorachidien chez des patients parkinsoniens par rapport aux témoins

(P/C : nombre de parkinsoniens dans l'étude / nombre de personne du groupe témoin, Age P : âge moyen des parkinsoniens en années, NT : patients non traités pour la maladie de Parkinson, T : patients traités pour la maladie de Parkinson)

Poirier et Barbeau (1987) n'ont rapporté aucune modification des marqueurs du stress oxydant dans le compartiment sanguin pour le groupe de patients parkinsoniens (traités ou non) par rapport au groupe contrôle. En effet, la mesure du malondialdéhyde, marqueur de la peroxydation lipidique, n'a pas montré de variations significatives pour les patients atteints de la maladie de Parkinson. Il en a été de même pour l'activité des différents systèmes antioxydants (GPX, SOD, catalase) dans les érythrocytes.

Aucun changement non plus dans l'étude de Aguilar et al. (1998) qui ont étudié un groupe de patients parkinsoniens composé de 28 personnes, dont 8 malades sans traitement et 20 personnes traitées par des antiparkinsoniens seuls ou associés à la levodopa. L'analyse du taux de Se dans le plasma et le LCR chez ces patients bien que légèrement augmenté, n'a pas montrée de différence significative par rapport aux témoins. De plus, les auteurs n'ont rapporté aucune corrélation significative entre les taux en Se dans le plasma et le LCR et les différentes valeurs : âge, âge de début des symptômes et durée de la maladie. Cependant, ils ont observé une augmentation significative du taux de Se dans le LCR chez les patients non traités par levodopa par rapport aux contrôles, montrant ainsi que la dopathérapie pourrait induire une diminution du taux de Se.

En 1991, Johannsen et al. ont réalisé une étude intéressante et différente des précédentes. En effet, ils ont mesuré la différence entre les taux de Se dans le plasma et les érythrocytes, ainsi que l'activité érythrocytaire de la glutathion peroxydase chez des parkinsoniens à un stade précoce de la maladie ou à un stade avancé. 50 patients présentant une maladie de Parkinson idiopathique ont été inclus dans l'étude, et divisés en deux groupes :

- le groupe A, composé de 25 personnes diagnostiquées récemment pour la maladie de Parkinson, et présentant une réponse linéaire au traitement par levodopa
- le groupe B, composé de 25 personnes à un stade tardif de la maladie, avec une réponse fluctuante au traitement.

9 patients du groupe A et 6 du groupe B étaient supplémentés en Se.

Ils ont observé une diminution de 30,4 % de l'activité de la GPX chez les patients du groupe B par rapport au groupe A. Après exclusion des personnes supplémentées en Se, la réduction n'était plus que de 22,4 % tout en étant toujours significative.

Les résultats ont été un peu différents en ce qui concerne les taux plasmatiques en Se, les auteurs ont observé une réduction significative de 12,5 % dans le groupe B par rapport au groupe A.

Cette différence n'était plus significative après exclusion des patients recevant du Se. Pour la concentration en Se dans les globules rouges, les deux groupes n'étaient pas significativement différents.

La supplémentation en Se n'a pas engendré d'augmentation du taux de GPX érythrocytaire dans le groupe B. Seule la concentration en Se plasmatique a augmenté de 13.9 % dans ce groupe, mais celle-ci n'était pas significative. A l'inverse, dans le groupe diagnostiqué récemment, la supplémentation en Se a eu pour effet d'augmenter la GPX érythrocytaire et le Se plasmatique de façon significative.

Les 3 patients les plus âgés du groupe A supplémentés en Se présentaient un niveau très élevé de GPX érythrocytaire, montrant ainsi que le stade de la maladie est plus important que le facteur âge sur l'activité antioxydante de cette enzyme. En effet, les auteurs ont montré une corrélation significative entre la durée de la maladie et la GPX dans les deux groupes, ce qui n'a pas été le cas entre l'âge et la GPX, également pour les deux groupes.

D'après les résultats de cette étude, il semble donc que le stade tardif de la maladie de Parkinson soit associé à une diminution de l'activité antioxydante, exprimée ici par une décroissance significative de l'activité de la GPX. Cependant, ils ne nous permettent pas de dire si la réduction de GPX érythrocytaire prend part dans la pathogenèse, ou si c'est une conséquence de la maladie et/ou du traitement médicamenteux.

Si cette hypothèse selon laquelle l'altération des défenses antioxydantes se produit à un stade tardif de la maladie est vraie, elle pourrait expliquer la disparité des résultats présentés dans les différentes études. En effet, on peut penser que les études qui n'ont pas montré de différences entre les taux de Se ou de GPX (Aguilar et al., 1998 ; Poirier et Barbeau, 1987) ont pu être réalisées sur des parkinsoniens en majorité à un stade précoce. A l'inverse, les études qui ont montré une diminution de Se et GPX (Kilinc et al., 1988) ont pu être réalisées en majorité sur des patients à un stade tardif. Seulement, ceci n'est qu'une hypothèse car ces études ne précisent pas le stade dans lequel se trouve les patients atteints de la maladie de Parkinson.

Cette hypothèse va être confirmée par deux études plus récentes, celles de Sudha et al. (2003) et de Abraham et al. (2005). En effet, Sudha et al. (2003) ont mesuré l'activité de la GPX dans les érythrocytes de 15 patients avec une maladie de Parkinson au stade initial, sans traitement.

Dans l'échantillon de sujets malades, l'activité des enzymes antioxydantes GPX et SOD n'a pas été modifiée de façon significative en comparaison aux témoins, et ceci malgré l'augmentation de peroxydation lipidique dans les érythrocytes estimée par le taux de malondialdéhyde.

A l'opposé, dans l'étude de Abraham et al. (2005) la plupart des 115 patients n'étaient plus à un stade précoce de la maladie de Parkinson et tous ont reçu un traitement depuis 6 mois à 12 ans. La diminution de l'activité des différentes enzymes antioxydantes, SOD, catalase et GPX chez les patients parkinsoniens à un stade avancé par rapport au contrôle, ont confirmé l'hypothèse de Johansenn et al. (1991). De même que pour ces derniers, ils n'ont pas montré de corrélation entre les taux des différentes enzymes et l'âge des patients. Cependant ils ont mis en évidence une corrélation négative entre la sévérité des symptômes et l'activité des enzymes antioxydantes.

Seuls Kalra et al. (1992) ont montré une augmentation significative de l'activité de deux enzymes antioxydantes, GPX et SOD, dans le sérum de personnes atteintes de la maladie de Parkinson idiopathique par rapport aux témoins. Mais, là encore, ce résultat pourrait entrer dans le cadre de l'hypothèse précédente. En effet, Johansenn et al. (1991) ont montré que les défenses antioxydantes diminuaient avec la durée de la maladie, mais ils n'ont pas réalisé de dosage par rapport à des contrôles sains. Il se pourrait donc bien que l'activité des enzymes antioxydantes augmente dans un premier temps, à un stade très précoce de la maladie, par rapport aux sujets sains pour diminuer ensuite, avec l'avancement des symptômes.

Il ne s'agit là que d'une hypothèse, car pour la plupart des études on ne sait pas à quel stade se trouvaient les patients. Afin de vérifier dans quelle mesure et à quel moment se produit une altération des défenses antioxydantes, d'autres études sont nécessaires, avec plus de sujets, en les séparant selon les différents stades et leurs différents traitements. Les différentes thérapies pouvant interférer avec le statut antioxydant.

Une étude régionale a réalisé le dosage du Se sanguin chez 80 patients atteints de la maladie de Parkinson (Chazot, 2002). 21 patients avaient un taux inférieur à 60 µg/l, 56 patients avaient un taux compris entre 60 et 95 µg/l et 3 un taux supérieur à 95 µg/l.

Etant donné que la GPX atteint son maximum d'activité pour un taux de Se de 95 µg/l (Rayman, 2000), on remarque que la grande majorité des patients de cette étude n'ont pas atteint ce taux et donc que la GPX ne pourrait pas jouer entièrement son rôle de lutte contre les radicaux libres. Cependant, il faut vérifier si ce que l'on observe au niveau sanguin est bien le reflet de ce qui se passe au niveau des régions cérébrales les plus touchées par la maladie.

2.1.2. Etude des taux de sélénium et activité des sélénoprotéines sur des cerveaux de patients atteints de la maladie de Parkinson

Compartiment	P / C	Age P	Variation	Référence
Substancia nigra Noyau caudé Putamen			↓ GPX (- 60 %) ↓ GPX ↓ GPX (- 50 %)	Ambani et al. (1975)
Cerveau	2 / 4		= Se	Larsen et al. (1981)
Cortex frontal Cortex temporal Noyau caudé Putamen Globus pallidus externe Substancia nigra	12 / 11	76 ± 2	↓ GPX (- 20 %) = GPX = GPX ↓ GPX (- 14 %) ↓ GPX (- 26 %) ↓ GPX (-19 %)	Kish et al. (1985)
Cerveau			= GPX	Marttila et al. (1988)
Cerveau moyen	4 / 4		↑ GPX	Damier et al. (1993)
Cerveau			= GPX	Sian et al. (1994)

Tableau 15 : Variation du taux de sélénium et de l'activité des sélénoprotéines dans différentes régions du cerveau de patients atteints de la maladie de Parkinson par rapport aux témoins

Une seule étude (Larsen et al., 1981) a réalisé le dosage du Se dans 24 zones du cerveau chez 2 malades atteints de la maladie de Parkinson. Ces dosages n'ont pas montré de différences par rapport à 3 malades atteints d'insuffisance rénale et d'un malade atteint de SLA. Mais nous ne pouvons tirer aucune conclusion de ce résultat, l'échantillonnage utilisé étant bien trop petit.

Deux autres études ont rapporté une diminution de l'activité de la GPX dans le cerveau au cours de la maladie de Parkinson.

Ambani et al. (1975) ont montré une diminution importante de l'activité de la GPX dans la substantia nigra, dans le putamen et le noyau caudé des parkinsoniens en comparaison au groupe témoin, ces trois régions correspondant à celles les plus touchées dans la maladie de Parkinson.

Une telle variation, mais en proportion nettement inférieure, a été également retrouvée par Kish et al. (1985) dans la substantia nigra et le putamen de personnes décédées suite à la maladie de Parkinson. Cependant, ces mêmes auteurs ont montré une diminution de l'activité de la GPX dans le globus pallidus externe et le cortex frontal, régions normalement épargnées au cours de la maladie.

Ces résultats ne nous permettent donc pas de conclure sur l'importance et le rôle du déficit en GPX dans le cerveau au cours de la maladie de Parkinson. D'autant plus que ceux-ci sont controversés par des études ultérieures. En effet, Martilla et al. (1988) ainsi que Sian et al. (1994) n'ont pas montré de variation de l'activité de la GPX dans aucune région du cerveau de personnes atteintes de la maladie de Parkinson par rapport aux témoins.

Damier et al. (1993) ont montré par immunoréactivité une augmentation de densité de la GPX dans les cellules autour des neurones dopaminergiques survivant, alors qu'ils ont rapporté une faible densité de GPX dans les cellules autour des neurones dopaminergiques les plus vulnérables dans la maladie de Parkinson chez les sujets contrôles. D'après les auteurs, il semblerait que le taux de GPX soit un facteur crucial dans la protection contre le stress oxydant impliqué dans la maladie de Parkinson.

2.2. Intérêt de l'utilisation du sélénium dans la maladie de Parkinson

2.2.1. *Intérêt du sélénium dans les modèles animaux de la maladie de Parkinson*

Des études réalisées sur le rat ont montré qu'une alimentation déficiente en Se est associée avec une augmentation du turn-over de la dopamine dans la substantia nigra (Castano et al., 1993 ; Romeros-Ramos et al., 2000) et dans l'hippocampe (Castano et al., 1995). Etant donné que l'augmentation du turn-over de la dopamine entraîne une augmentation de la production de radicaux libres (Voir deuxième partie, chapitre 2.4.1), il semble important de maintenir un apport optimal en Se chez les patients atteints de la maladie de Parkinson afin de réduire le stress oxydant.

Des études plus récentes portent sur l'effet protecteur du Se par rapport à des substances neurotoxiques.

- La métamphétamine est une substance neurotoxique qui entraîne une diminution de la dopamine et de ses métabolites au niveau du striatum. L'effet neurotoxique est lié en partie au fait que la métamphétamine provoque une augmentation de radicaux libres. Ceci a conduit à rechercher un éventuel effet protecteur du Se contre cette neurotoxicité. Une étude réalisée chez la souris (Iman et al., 1999) a montré que l'apport en sélénite de sodium dans l'eau de boisson atténuait la neurotoxicité de la métamphétamine 72 heures après son injection au niveau du noyau caudé.

Dans une autre étude, Kim et al (1999) ont montré également que la toxicité de la métamphétamine était atténuée par l'administration de Se. Chez les souris supplémentées en Se, l'effet de la métamphétamine sur la déplétion en dopamine a été atténué de façon significative à la fois dans le striatum et la substantia nigra. Cet effet était lié, en particulier, à une augmentation de l'activité de la GPX chez les souris supplémentées.

- La 6-hydroxy-dopamine (6-OHDA) a un effet neurotoxique et constitue un modèle expérimental de la maladie de Parkinson. Dans l'étude de Zafar et al. (2003), les rats ont été prétraités par du sélénite de sodium pendant 7 jours. Au 8^{ème} jour, la 6-OHDA a été injectée dans le striatum du côté droit. Deux semaines après cette injection, l'activité motrice a été évaluée. L'activité de la GPX et le taux de dopamine au niveau du striatum ont été mesurés trois semaines après. L'apport de Se, a montré un effet positif sur la locomotion et sur l'effet antioxydant, diminuant la perte de dopamine au niveau du striatum par rapport au témoin sans supplémentation.

Les effets protecteurs du Se sur la neurodégénérescence dans les modèles animaux de la maladie de Parkinson sont encourageant. Même s'ils ne nous permettent pas de conclure à un intérêt certain de la supplémentation chez les malades, ils apportent l'évidence qu'un apport optimal en Se est nécessaire au contrôle du stress oxydant impliqué dans le processus pathogène.

2.2.2. Etudes d'intervention dans la maladie de Parkinson

En 1986, Cadet et al. ont été les premiers à émettre l'hypothèse de l'intérêt d'une association vitamine E, Se dans le traitement de la maladie de Parkinson. En effet ces deux antioxydants peuvent agir en synergie, leur cible sur le stress oxydant étant différente :

- La vitamine E possède une action antioxydante au niveau des lipides en interrompant la phase de propagation de la peroxydation radicalaire des acides gras et un effet stabilisateur de membrane (Testud, 2001).
- Le Se exerce son activité au travers des protéines séléno-dépendantes et en particulier de la GPX qui détruit le peroxyde d'hydrogène (voir première partie, chapitre 6).

Cette association d'antioxydant peut être efficace à un stade précoce de la maladie afin d'en ralentir sa progression. Cependant, elle peut également avoir un intérêt à un stade plus avancé en association avec les traitements agonistes antiparkinsoniens afin d'en diminuer les effets secondaires. En effet, les traitements à base de L-DOPA, les plus employés, sont générateurs d'une grande quantité de radicaux libres au cours de leur métabolisme.

Pour confirmer les effets bénéfiques d'une telle association dans la prévention, le ralentissement ou le traitement de la maladie de Parkinson des études sont nécessaires. Malheureusement, nous ne disposons d'aucun travail sur l'utilisation du Se dans cette pathologie. En revanche, d'autres molécules antioxydantes ont fait l'objet d'étude dans la prévention ou le ralentissement de la maladie de Parkinson.

Une grande étude clinique en double aveugle contre placebo : l'étude DATATOP (« Deprenyl and Tocopherol Antioxidant Therapy of Parkinsonism ») n'a pas montré d'efficacité d'une dose quotidienne de 2000 UI d' α tocophérol synthétique dans la progression de la maladie de Parkinson.

De plus, Etminan et al. (2005) ont réalisé une méta-analyse sur les apports en vitamine E, vitamine C et caroténoïdes et le risque de maladie de Parkinson. Ni la vitamine C, ni le β -carotène n'ont semblé avoir d'effet neuroprotecteur sur l'apparition de cette pathologie.

A l'inverse, l'analyse a montré qu'une alimentation riche en vitamine E protège contre le développement de cette maladie. La contradiction avec le résultat de l'étude DATATOP pourrait venir de plusieurs raisons :

- la vitamine E d'origine alimentaire serait plus active et aurait une pénétrance plus importante au niveau du cerveau que la forme synthétique.
- l'alimentation apporte en plus de la vitamine E une quantité importante d'autre micronutriment qui pourrait également avoir un effet positif sur la maladie de Parkinson
- la vitamine E serait moins active une fois les premiers symptômes de la maladie apparue, que dans la phase présymptomatique.

Devant l'échec des différentes études à montrer le bénéfice de l'utilisation d'un seul antioxydant dans la maladie de Parkinson, on peut émettre l'hypothèse qu'un complexe d'antioxydant serait plus approprié dans le contrôle de cette pathologie.

Dans une revue générale sur l'intérêt des antioxydants multiples dans la prévention et le traitement de la maladie de Parkinson, Prasad et al. (1999) ont recommandé l'utilisation d'un supplément antioxydant composé de vitamine A (retinyl palmitate, 5000UI /j), β -carotène naturel (15 mg/jour), vitamine E (d- α -tocopherol 100 UI/j), vitamine C (calcium ascorbate 500 mg/j), vitamine D (400 UI/j), vitamines B, sélénium (100 μ g/j), chrome (50 μ g/j), zinc (15 mg/j). Ce supplément est dépourvu de fer, cuivre et manganèse car il existe une interaction possible avec la vitamine C qui pourrait produire une augmentation du taux de radicaux libres.

Un tel complexe pourrait être utilisé à tous les stades de la maladie, en prévention, au stade précoce pour en limiter la progression, à un stade plus tardif, en complément des traitements antiparkinsoniens classiques. L'apport en sélénium pourra être augmenté à 200 μ g/j une fois la dopathérapie instaurée, celle-ci entraînant une augmentation du taux de radicaux libres.

Même si la combinaison de plusieurs antioxydants paraît tout à fait indiquée dans la maladie de Parkinson, il ne s'agit là que de suppositions. Avant de promouvoir une telle supplémentation, des études d'intervention à grande échelle sont nécessaires afin de confirmer sa pertinence et son intérêt à tous les stades de la maladie.

3. Sélénium et sclérose latérale amyotrophique

3.1. Variations des taux de sélénium dans la SLA

3.1.1. Statut sélénié chez des patients atteints de SLA

Compartiment	SLA / C	Age SLA	Variations	Références
Erythrocytes	40 / 62		↑ Se	Nagata et al. (1985)
Sérum	40 / 31		↓ Se	Khare et al. (1990)
Erythrocytes			= Se	
Sérum	19		↓ GPX	Mitchell et al. (1993)
Plasma	21 SLAS /		↓ Se } stade avancé ↓ Se } de la SLA	Moriwaka et al. (1993)
Erythrocytes	36			
Erythrocytes	49/24		= GPX pour SLAS (↓ pour IGF-I, SLAS) = GPX pour SLAF	Przedborski et al. (1996a)
Plasma	21 SLAS/7		↓ GPX	Moumen et al. (1997)
Sérum	16 SLAS/39		= Se	Vinceti et al. (1997)
Erythrocytes	33 / 66	54.5 ± 13	= GPX (Asp ⁹⁰ Ala SOD1)	Andersen et al. (1998)
Erythrocytes	35 SLAS/C		↓ GPX	Apostolski et al. (1998)
Plasma	167/62	59 ± 13	= Se	Bonnefont-Rousselot et al. (2000)
Plasma & erythrocytes			= GPX	
Sang total	20 SLAS	56.8 ± 11	= Se	Pamphlett et al. (2001)
Plasma	/20		= Se	
Erythrocytes			= Se	
Erythrocytes			↓ GPX (Leu ¹⁴⁴ Phe SOD1)	Nikolic-Kokic et al. (2006)

Tableau 16 : Variations des taux de sélénium et de l'activité des sélénoprotéines dans le compartiment sanguin chez des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique par rapport aux témoins.

(SLA/C : nombre de patients atteints de SLA / nombre de personne du groupe témoin ; SLAS : sclérose latérale amyotrophique sporadique ; SLAF : sclérose latérale amyotrophique familiale ; Age SLA : âge des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique)

A la lecture du tableau ci-dessus, seul Nagata et al. (1985) ont mis en évidence une élévation de la séléniémie chez les patients atteints de SLA par rapport au groupe contrôle, et à un autre groupe formé de personnes souffrant de maladies neurologiques autres que la SLA.

Dans l'étude de Moriwaka et al., (1993) les taux de Se dans le sang et dans les érythrocytes étaient significativement inférieurs chez les 21 personnes atteintes de SLA sous sa forme sporadique, par rapport au groupe composé des 36 contrôles incluant 19 patients atteints d'autres maladies neurologiques. Cette chute des concentrations en Se a été montrée chez des patients se trouvant à un stade avancé de la SLA.

Khare et al. (1990) avaient déjà mis en évidence une telle variation de la concentration en Se dans le sang au cours de la SLA. Mais, à la différence de Moriwaka et al. (1993), ils n'ont rapporté aucune modification de la concentration intraérythrocytaire de Se chez les personnes atteintes de cette maladie.

Les études plus récentes (Vinceti et al. 1997, Bonnefont-Rousselot et al. 2000, Pamphlett et al. 2001), et réalisées sur un plus grand nombre de patients (Bonnefont-rousselot et al., 2000) montrent toutes qu'il n'y a aucune variation de la séléniémie au cours de la SLA par rapport aux contrôles. Vincenti et al (1997) vont même jusqu'à montrer que les concentrations en Se sont identiques dans un sous groupe de patients présentant la plus grande incapacité (issue de leur échantillon de patients atteints de SLA de départ), par rapport aux témoins.

Dans leur étude, Bonnefont-Rousselot et al. (2000) ont évalué le statut oxydatif chez de nombreux patients souffrant de SLA (sans mutation de la SOD) traités ou non par riluzole. Ce médicament agit au niveau du métabolisme du glutamate, perturbé dans la SLA, et responsable de l'excitotoxicité (voir partie 2 chapitre 3.4.2). Sur les 167 personnes étudiées atteintes de SLA, 124 étaient traitées par du riluzole et 43 patients étaient sans traitement, le tout contre 62 sujets contrôles. Les résultats de cette étude ne montrent aucune variation significative entre les patients souffrant de SLA (traités ou non) et les témoins pour le taux de Se plasmatique, mais également pour l'activité dans le plasma et les érythrocytes de la GPX, et les concentrations en vitamine E, β -carotène et la vitamine A. Seules les TBARS et l'activité de la SOD1 ont été significativement augmentés dans la SLA. Ces informations reflètent la présence d'un déséquilibre de la balance oxydants / antioxydants dans le plasma des personnes malades, en faveur d'un stress oxydant mis en évidence par l'élévation du taux de TBARS, marqueur de la peroxydation lipidique.

Un autre marqueur de la lipoperoxydation, le malondialdéhyde (MDA) a été utilisé par Moumen et al. (1997) pour mettre en évidence l'augmentation du stress oxydant dans la SLA. Ils ont rapporté également une diminution significative de l'activité de la GPX dans le plasma des patients présentant la forme sporadique de la SLA par rapport aux sujets témoins. Cette variation est identique quelle que soit la forme clinique de la maladie. De plus, les auteurs ont observé une augmentation de l'activité de la SOD1 dans le plasma des patients atteints de SLAS par rapport aux contrôles. L'excès de MDA reflète l'augmentation de peroxydation lipidique et, indirectement confirme un dysfonctionnement des systèmes de destruction des radicaux libres ou une augmentation de la synthèse de ces espèces radicalaires dans la SLA. En effet, l'augmentation de la concentration plasmatique en SOD peut entraîner un excès de production d' H_2O_2 , ceux-ci ne pouvant être métabolisés par la GPX déficitaire, conduit finalement à une production de radical hydroxyle incontrôlée et à la peroxydation lipidique.

Ce déséquilibre est également mis en évidence par Apostolski et al. (1998) qui ont rapporté, outre la diminution de SOD1, une diminution de l'activité de la GPX intraérythrocytaire de patients souffrant de SLA par rapport aux contrôles.

De même, Mitchell et al. (1993) ont détecté un déclin significatif et progressif de l'activité de la GPX dans le sérum en parallèle à la progression de la maladie chez 19 patients souffrant de SLA suivis pendant 24 semaines.

L'intérêt de l'étude suivante est de pouvoir comparer l'évolution du pouvoir antioxydant dans les différentes formes (familiale ou sporadique) de la SLA. Dans ce but, Przedborski et al. (1996a) ont mesuré l'activité des 3 systèmes antioxydants enzymatiques majeurs : la SOD1, la catalase et la GPX. Le tableau 16 regroupe les informations cliniques des personnes participant à l'étude.

	Contrôles	SLAS	SLAF-0	SLAF-1
Nombre de patients	24	31	10	8
Age au début de l'étude (an)	58 ± 8	55 ± 14	53 ± 15	50 ± 10
Sexe	15 f; 9 h	14 f; 7 h	7 f; 3 h	1 f; 7 h
Age de début (an)	—	54 ± 14	51 ± 15	45 ± 11
Durée des symptômes (mois)	—	24 ± 12	25 ± 12	46 ± 40*

Tableau 17 : Informations cliniques des personnes incluses dans l'étude de Przedborski et al. (1996a)

SLA : SLA sporadique; *SLAF-0* : SLA familiale sans mutations de la SOD1 identifiées;

SLAF-1, SLA familiale avec des mutations de la SOD1 identifiées.

* Différence significative ($P < 0.05$) entre les *SLAF-1* et les patients *SLAF-0* et *SLAS*.

L'âge des participants au moment de l'étude, ainsi que l'âge de début des symptômes ne sont pas significativement différents entre les différents groupes étudiés. Seule la durée des symptômes a été rallongée de façon significative dans le groupe de patients présentant une forme familiale de la SLA avec mutation sur le gène de la SOD1 par rapport aux formes sporadique et familiale sans mutation.

Dans cette étude, sur les 31 patients souffrant de SLAS, 27 participaient à un essai clinique en double aveugle de l'IGF-I (Insulin-like growth factor I). 7 d'entre eux recevaient 50 µg/kg d'IGF-I, 14 recevaient 100 µg/kg d'IGF-I et 6 recevaient un placebo deux fois par jour, pendant neuf mois. Cette molécule est étudiée ici dans le traitement de la SLA car elle semble ralentir la progression de la perte fonctionnelle au cours de la maladie (Silani et al., 2001).

Les résultats ont montré que l'activité érythrocytaire de la SOD1 était réduite exclusivement dans les formes familiales de SLA associées à une mutation de la SOD1. Ils ont observé une réduction significative de l'activité de la GPX dans les formes sporadiques de SLA mais pas dans les formes familiales. Toutefois, si on compare les différents groupes de patients présentant une SLAS, cette variation n'a été significative que pour les personnes sous IGF-I à 100 µg/kg. Pour les 11 patients qui n'étaient pas sous IGF-I, l'activité de la GPX était diminuée par rapport au contrôle, mais ce résultat n'était pas significatif. Nous n'avons pas d'explication pour l'effet de IGF-I sur l'activité de la GPX. Aucune perturbation n'a été mise en évidence pour la catalase.

Dans le groupe des 49 patients souffrant de SLA (familiale et sporadique), 14 d'entre eux prenaient de la vitamine E (300-3000 U / jour) et 9 prenaient de la vitamine C (1,5-3 g / jour), β -carotène (25000 U / jour) ou les deux. La prise de vitamine E, vitamine C ou β -carotène n'a pas modifié l'activité des trois enzymes antioxydantes.

Les deux études suivantes sont encore plus spécifiques car elles s'intéressent seulement à un type de mutation de la SOD1 responsable de formes familiales de la SLA.

Andersen et al. (1998) ont étudié les conséquences éventuelles sur le statut oxydant de la mutation Asp⁹⁰Ala sur le gène de la SOD1 responsable d'une des formes de SLA familiale.

Plusieurs groupes ont été étudiés :

- 33 personnes homozygotes pour la mutation Asp⁹⁰Ala sur la SOD1, ayant développé la SLA
- 11 personnes homozygotes pour la mutation Asp⁹⁰Ala sur la SOD1, ne présentant pas de SLA
- 114 personnes hétérozygotes pour la mutation Asp⁹⁰Ala sur la SOD1, aucune ne souffrant de SLA
- 66 contrôles homozygotes pour le gène normal.

Aucune variation de l'activité de la GPX n'a été mise en évidence dans chacun de ces groupes.

Il semblerait donc que cette mutation ne soit pas responsable d'une augmentation d'activité de la SOD1 laquelle aurait entraîné une augmentation de la production de H₂O₂ et par cette voie de fait une augmentation de l'activité GPX. Cette observation pourrait confirmer que les conséquences délétères des mutations sur la SOD1 seraient le résultat d'un gain de fonction toxique de l'enzyme, plutôt que d'un emballement de son activité dismutase normale.

Nikolic-Kokic et al. (2006) ont mesuré l'activité de la GPX chez des patients présentant une SLA associée à une autre mutation (Ile144Phe) sur le gène de la SOD1. Ils ont rapporté une diminution de l'activité intraérythrocytaire de la SOD1 et de la GPX chez ces patients, ainsi que chez les porteurs sains de la mutation.

Les différentes mutations sur la SOD1 ayant des conséquences différentes, il est donc difficile de conclure de façon globale sur l'évolution de l'activité des enzymes antioxydantes et leur rôle dans la pathogenèse.

Quelles se soient les formes, familiales ou sporadiques, de la SLA, les résultats contradictoires des différentes études ne nous permettent pas de conclure à un rôle éventuel du Se dans la pathogenèse de la maladie. Toutefois, aucune des études présentes dans le tableau 16 ne montrent d'augmentation de l'activité GPX dans le sang des patients atteints de SLA, celle-ci étant indispensable à la lutte contre le stress oxydant. Il est indispensable de regarder si cette constatation peut être également réalisée sur le site des lésions ou s'il ne s'agit que d'un phénomène périphérique.

3.1.2. Etude du taux de sélénium et activité des sélénoprotéines sur des cerveaux de patients atteints de sclérose latérale amyotrophique

Compartiment	SLA/C	Age SLA	Variation	Références
Cerveau	1 / 5		= Se	Larsen et al. (1981)
Cerveau				Khare et al. (1990)
Moelle épinière			↑ Se	
Moelle épinière : région cervicale lombaire & thoracique	15 / 7		↑ Se = Se	Mitchell et al. (1991)
Moelle épinière, région lombaire	38 SSLA / 22		↑ Se ↑ GPX	Ince et al. (1994)
Moelle épinière, région lombaire	38 / 22		↑ Se	Markesbery et al. (1995)
Moelle épinière			= GPX	Fujita et al. (1996)
Gyrus préfrontal Cortex cérébelleux	9 SSLA / 9 C		↓ GPX = GPX	Przedborski et al. (1996b)

Tableau 18 : Variation du taux de sélénium et de l'activité des sélénoprotéines dans le système nerveux central chez des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique par rapport aux témoins

Au niveau du cerveau, l'étude de Larsen et al. (1981) montre une concentration identique en Se dans la SLA par rapport à 3 patients avec une insuffisance rénale chronique et 2 avec la maladie de Parkinson. Cependant, ces résultats sont à interpréter avec prudence. En effet, l'échantillon n'est composé que d'un seul patient atteint de SLA, ce qui est peu représentatif.

L'étude de Ince et al. (1994) a été réalisée sur 38 patients décédés suite à une SLAS et 22 contrôles incluant 6 cas sans troubles neurologiques et 16 personnes ayant souffert d'un trouble neurologique différent de la SLA. Au niveau de la moelle épinière, une augmentation significative du taux de Se a été rapportée chez les malades atteints de SLA par rapport au groupe témoin. L'activité de la principale enzyme séléno-dépendante, la GPX, est également augmentée chez ces malades dans la région étudiée. A l'inverse, les autres systèmes enzymatiques antioxydants (SOD1, SOD2, catalase, glutathion réductase) n'ont pas subi de variation d'activité dans la région lombaire de la moelle épinière chez les personnes atteintes de SLA.

Les résultats de cette étude sur le taux de Se viennent confirmer ceux d'études précédentes, comme celle de Khare et al. (1990) qui ont rapporté une augmentation de Se dans la moelle épinière de malades. Ou encore, Markesbery et al. (1995) qui ont mis en évidence une élévation de la concentration en Se, fer et zinc dans la région lombaire de la moelle épinière lombaire. Toutefois, aucune corrélation significative n'a été retrouvée entre la durée de la maladie, la sévérité des signes cliniques et les taux de Se ou de fer. Ceci suggère que l'accumulation de ces éléments peut apparaître aussi bien tôt que tard dans le processus pathogène.

L'augmentation de fer dans la maladie des neurones moteurs de la moelle épinière, également rapporté par Ince et al. (1994), peut entraîner l'augmentation de la formation d'espèces réactives de l'oxygène. Cette étude supporte donc l'hypothèse radicalaire induisant la dégénérescence des neurones dans la maladie du motoneurone.

Mitchell et al., en 1991 avaient déjà rapporté une augmentation de la concentration en Se dans la moelle épinière au cours de la SLA, mais dans une région différente que pour Ince et al. (1994). En effet, Mitchell et al. (1991) ont observé cette variation de Se uniquement dans la région cervicale, les régions dorsale et thoracique ayant présenté une concentration normale en Se par rapport aux témoins.

Przedborski et al. (1996b) ont mesuré l'activité de différentes enzymes antioxydantes dans deux régions du cerveau :

- le gyrus préfrontal du cortex cérébral, région affectée par la SLA
- le cortex du cervelet, région épargnée au cours de la SLA.

L'activité de la GPX est réduite de façon significative dans la région atteinte au cours de la SLA, par rapport aux témoins. A l'inverse, le cortex cérébelleux qui n'est pas touché par la maladie, ne présente pas de modification de la GPX. Le stress oxydant résultant de la diminution d'activité de la GPX apparaît ici comme l'un des facteurs causals des dommages rencontrés dans la SLA. En effet, Przedborski et al. (1996b) concluaient que les régions les plus atteintes par la maladie sont également celles qui présentent une altération des défenses antioxydantes. Il aurait été intéressant que les auteurs évaluent également l'activité de la GPX au niveau de la moelle épinière chez ces personnes. Cela nous aurait permis de confronter les résultats à ceux de Ince et al. (1994), ceux-ci ayant montré au contraire une augmentation de l'activité de la GPX.

Concernant la concentration en Se chez les patients atteints de SLA, les résultats au niveau central sont totalement différents de ceux retrouvés au niveau périphérique, dans le compartiment sanguin. En effet, la totalité des études rapportent une augmentation de la concentration en Se dans la moelle épinière au cours de la SLA, à différents niveaux selon les auteurs. Il semblerait donc qu'il y ait une réponse adaptative au stress oxydant dans les régions les plus atteintes par la maladie. Cependant, ces résultats ne nous permettent pas de conclure si cette modification a lieu à un stade précoce ou plus tard dans la progression de la maladie, en réponse à l'augmentation des dommages oxydatifs.

De plus, seuls Ince et al. (1994) ont trouvé une augmentation de la GPX dans la moelle épinière de personnes malades, en parallèle à celle de Se. Les autres études (Fujita et al., 1996 ; Przedborski et al., 1996b) montrent soit une diminution, soit une stabilisation de l'activité de la GPX, dans la moelle épinière ou le cerveau au cours de la SLA.

Les différentes conclusions de ces études restent donc contradictoires. La seule certitude est que le stress oxydant est bien impliqué dans le processus pathogène de la SLA. Reste à déterminer dans quelle mesure on peut influencer sur la protection contre les radicaux libres. L'apport d'antioxydants, en particulier le Se, peut-il jouer un rôle dans la prévention ou la progression de la SLA ?

3.2. Intérêt de l'utilisation du sélénium dans la sclérose latérale amyotrophique

L'effet du Se dans la SLA a d'abord été supposé toxique, lié à l'excès de Se dans le sol aux Etats-Unis (Kilness et Hichberg, 1977) ou dans l'eau de boisson dans le nord de l'Italie (Vinceti et al. 1996). Une étude épidémiologique récente (Bergomi et al., 2002) établie en Italie sur 22 personnes présentant une SLAS contre 40 contrôles, n'a pas confirmé que l'excès de zinc, de cuivre et de Se serait un facteur de risque dans la SLA. Au contraire, ils ont montré une relation inverse entre le taux de Se retrouvé dans les ongles des orteils des patients souffrant de SLA et l'incapacité induite par la maladie. Cette corrélation peut suggérer que les concentrations en Se sont influencées par la progression de la maladie par différents mécanismes possibles :

- par diminution des apports alimentaires en cet élément
- par interférences dans le métabolisme du Se, par un mécanisme inconnu
- par augmentation de son utilisation dans d'autres tissus pour la synthèse d'enzymes antioxydantes séléno-dépendantes, comme la GPX.

Mais cette corrélation peut suggérer à l'inverse que les concentrations en Se influencent la progression de la maladie. Une diminution des concentrations en Se pouvant entraîner une aggravation de la maladie. S'il s'avérait qu'une telle relation était présente dans la SLA, une supplémentation en Se serait alors tout indiquée.

3.2.1. Sélénium et excitotoxicité

Comme nous l'avons montré dans le chapitre 2 paragraphe 3.4.2, la toxicité induite par le glutamate serait un facteur important dans la pathogenèse de la SLA. De plus, l'étude épidémiologique longitudinale de Nelson et al. (2000) réalisée entre 1990 et 1994 vient conforter cette hypothèse. En effet, ils ont montré que les apports en glutamate étaient associés à une augmentation du risque de SLA dans la population étudiée.

L'intérêt du Se dans la lutte contre l'excitotoxicité est apparu récemment dans une étude portant sur les neurones en culture, mais également *in vivo*. En effet, Savaskan et al. (2002) ont montré que les rats déficients en Se étaient plus susceptibles à l'excitotoxicité induite par le glutamate, que les rats recevant une alimentation adéquate en Se. La conséquence de cette susceptibilité était une perte neuronale plus importante. Inversement, le Se sous forme de sélénite protège contre la mort cellulaire induite par le glutamate.

Cet effet neuroprotecteur n'est probablement pas lié directement à l'effet antioxydant du Se, car le Se est efficace même dans les cas de déplétion du taux de GSH. Ce dernier en tant que cofacteur essentiel de la GPX inhibe son activité s'il est absent. Il semblerait plutôt que l'effet protecteur du Se soit lié à une synthèse protéique induite par le sélénite. Cette hypothèse vient de l'étude de Gu et al. (1997) qui ont montré que le traitement par sélénite lors de la différenciation des lignées cellulaires d'oligodendrocytes était capable d'induire les gènes de la myéline. De ce fait, il est également possible que le traitement par sélénite puisse induire l'expression ou l'induction d'autres protéines et par là même assurer une protection neuronale.

3.2.2. Etudes d'intervention dans la sclérose latérale amyotrophique

Dans leur étude, Apostolski et al. (1998), ont montré dans un premier temps qu'il y avait une diminution de l'activité de la GPX dans le sang de 35 patients atteints de SLA. Cette chute d'activité pourrait être une des causes de l'augmentation du stress oxydant à l'origine de la neurodégénérescence présente dans la SLA. Ils ont mesuré l'effet d'une administration exogène de Se, d'antioxydants, d'acides aminés, de nimodipine (bloqueur des canaux calciques), ainsi que d'une combinaison de tous ces éléments, sur l'activité de la GPX. Ils ont montré que seule une utilisation simultanée de tous ces composants était capable d'augmenter l'activité de la GPX et la quantité de vitamine E chez les patients atteints de SLAS. De plus, en se basant sur les résultats des essais cliniques, ce traitement a ralenti l'évolution de la maladie.

L'intérêt du Se dans la SLA découle à la fois de son implication dans la défense contre le stress oxydant au travers des sélénoprotéines, mais également de son rôle dans la lutte contre l'excitotoxicité, ces deux mécanismes étant impliqués dans la pathogenèse de la SLA. Malgré ceci, des études d'intervention à grande échelle manquent encore afin de démontrer l'effet bénéfique du Se, s'il existe, dans la SLA.

D'autres études réalisées à partir de vitamines antioxydantes permettent de mettre en évidence l'intérêt d'un traitement antioxydant dans la prévention ou la progression de la SLA.

C'est dans ce but que Desnuelle et al. (2001) ont réalisé une étude portant sur 289 patients présentant une SLA depuis moins de 5 ans, et traités par riluzole.

Cet essai clinique en double aveugle a testé l'efficacité de la prise quotidienne de 500mg de Vitamine E pendant un an, contre placebo, dans le traitement de la SLA. Après 12 mois de traitement, la vitamine E n'a pas montré d'efficacité sur la détérioration fonctionnelle. Le taux de survie n'a pas été influencé par le traitement. Cependant, trois mois après le début de l'étude, l'analyse des marqueurs du stress oxydant a montré une augmentation de l'activité plasmatique de la GPX ainsi qu'une diminution du taux de TBARS dans le groupe de patients recevant du riluzole associé à la vitamine E. De plus, les patients recevant de la vitamine E passent moins facilement de la forme modérée à la forme sévère de la maladie. Malgré l'absence d'amélioration sur la survie et les fonctions motrices par la prise de vitamine, son effet positif sur le statut oxydant reste tout de même très intéressant et prometteur.

A l'heure actuelle, la vitamine E semble donc jouer un rôle dans cette pathologie, mais là encore les résultats sont controversés.

Une grande étude longitudinale a suivi le taux de mortalité par SLA sur un échantillon de 957 740 individus âgés de plus de 30 ans, du 1^{er} janvier 1989 au 31 décembre 1998 (Ascherio et al., 2005). Au préalable, en 1982, chaque personne avait rempli un questionnaire renseignant l'utilisation d'antioxydants, vitamine E, vitamine C, complexe de multivitamines (composition non transmises), ainsi que la fréquence et la durée des prises.

Dans la période de l'étude, 525 personnes sont décédées suite à la SLA. La mortalité par SLA a été diminuée par 62 % chez les utilisateurs de vitamine E à long terme (supérieur à 10 ans). A l'inverse, aucune association n'a été retrouvée avec l'utilisation de vitamine C ou de suppléments multivitaminés. Cependant, on observe une diminution de la mortalité lorsque ces 2 suppléments sont associés à la vitamine E. Il est possible que l'association vitamine E avec la vitamine C ou vitamine E avec des multivitamines soit encore plus efficace que la vitamine E seule. Afin de juger de l'effet préventif de l'association, il aurait été préférable d'avoir des indications sur l'incidence plutôt que sur la mortalité de la SLA.

La réduction de mortalité par utilisation de vitamine E seule par rapport à un supplément de multivitamines comprenant également de la vitamine E peut être liée à un effet dose dépendant. En effet, les compléments formés uniquement de vitamine E sont dosés de façon beaucoup plus importante que lorsqu'elle est associée au sein d'un complexe. Une dose minimale est donc certainement indispensable à l'action de la vitamine E dans la prévention de la SLA, ceci également pour les autres antioxydants.

Dans une méta-analyse réalisée sur l'utilisation des antioxydants dans le traitement de la SLA l'évidence d'une efficacité des antioxydants seuls ou en association est encore insuffisante (Orrell et al., 2005). Les auteurs concluaient que les études étaient mal conçues, avec un faible nombre de participants et une durée trop courte.

Nous disposons de très peu d'éléments sur l'intérêt du sélénium dans la SLA. Si un petit nombre d'arguments laissent à penser que le sélénium ainsi que les autres antioxydants pourraient avoir un rôle dans la prévention ou la progression de la SLA, des études complémentaires sont encore nécessaires afin d'évaluer l'intérêt d'une supplémentation.

Quels sont les antioxydants à utiliser? A quelle dose? A quel moment ?

CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR : Stéphanie BONNEVIE PERRIER

TITRE :

SELENIUM ET MALADIES NEURODEGENERATIVES LIEES AU VIELLISSEMENT :
exemple de la maladie d'Alzheimer, de la maladie de Parkinson et de la sclérose latérale
amyotrophique.

CONCLUSION

Aujourd'hui, il est clairement admis que le sélénium est un oligoélément essentiel, d'une importance fondamentale en biologie humaine. Un certain nombre de protéines dépendantes du sélénium possède des propriétés anti-oxydantes. Cependant, des progrès sont encore nécessaires afin de connaître l'activité de l'ensemble des sélénoprotéines.

Le sélénium présente un métabolisme très particulier au niveau du cerveau. En effet, même en période d'extrême carence, le sélénium est maintenu de façon préférentielle au niveau de cet organe. Cependant, il apparaît que le niveau plasmatique de sélénium diminue au cours du vieillissement, et en particulier lorsque le sujet âgé est institutionnalisé. D'autre part, un certain nombre d'études épidémiologiques ont mis en évidence des corrélations négatives entre statut en sélénium et risque accru d'altération de l'humeur et des fonctions cognitives.

Dès lors, de nombreuses études ont été réalisées pour rendre compte des variations de la séléniémie et des sélénoprotéines dans différents compartiments tissulaires, au cours de la maladie d'Alzheimer, de Parkinson et de la sclérose latérale amyotrophique. Les résultats rapportés sont contradictoires. Toutefois, certains d'entre eux ont montré une diminution de sélénium dans le sang ainsi que dans les régions les plus affectées par les maladies. Des travaux complémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats. Ils permettraient en outre de placer cet évènement dans la chronologie de la maladie, afin de prévenir le plus tôt possible un éventuel déficit en sélénium par une supplémentation adaptée.

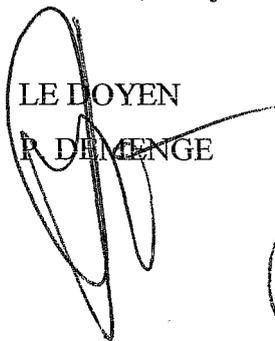
Les études épidémiologiques, et les études d'interventions sur le sélénium dans les pathologies neurodégénératives sont assez rares. Elles ne permettent pas de conclure sur l'utilité d'une supplémentation au cours de ces maladies. Cependant, certains résultats plaident en faveur de l'intérêt du sélénium dans les maladies neurodégénératives et d'autres études à grande échelle sont nécessaires afin de confirmer ces espoirs.

Actuellement, le sélénium n'a pas fait encore la preuve formelle de son intérêt dans la prévention ou le ralentissement de la progression des maladies neurodégénératives. L'association avec d'autres molécules antioxydantes agissant sur des cibles différentes, telles que les caroténoïdes ou encore les vitamines E et C , pourrait s'avérer très utile dans la lutte contre les radicaux libres impliqués dans la maladie d'Alzheimer, de Parkinson, et la sclérose latérale amyotrophique.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 8 juin 2006

LE DOYEN
P. DEMENGE



LE PRESIDENT DE THESE

Pr. A.M. ROUSSEL



BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAHAM S., SOUNDARARAJAN CC., VIVEKANANDHAN S., BEHARI M. Erythrocyte antioxidant enzymes in Parkinson's disease. *Indian J. Med. Res.*, 2005, **121** : 111-5
- ADAMS JD., CHANG M., KLAIDMAN L. Parkinson's disease - Redox mechanisms. *Curr. Med. Chem.*, 2001, **8** : 809-4
- AGUILAR MV., JIMENEZ-JIMENEZ FJ., MOLINA JA. et al. Cerebrospinal fluid sélénium and chromium levels in patients with Parkinson's disease. *J. Neural. Transm.*, 1998, **105** : 1245-51
- AKBARALY NT., ARNAUD J., HININGER-FAVIER I., GOURLET V., ROUSSEL AM., BERR C. Selenium and mortality in the elderly : results from the EVA study. *Clin. Chem.*, 2005, **51** : 2117-23
- AKSENOV M.Y., TUCKER H.M., NAIR P., et al. The expression of key oxidative stress - handling genes in different brain regions in Alzheimer's disease. *J. Mol. Neurosci.*, 1998, **11** : 151-64
- ALAM ZI., DANIEL SE., LEES AJ., MARSDEN DC., JENNER P., HALLIWELL B. A generalised increase in protein carbonyls in the brain in Parkinson's but not incidental lewy body disease. *J. Neurochem.*, 1997a, **69** : 1326-9
- ALAM A., JENNER A., DANIEL SE. et al. Oxidative DNA damage in the parkinsonian brain : an apparent selective increase in 8-hydroxyguanine levels in substantia nigra. *J. Neurochem.*, 1997b, **69** : 1196-203
- ALTAR CA., MARIEN MR., MARSHALL JF. Time course of adaptations in dopamine biosynthesis, metabolism, and release following nigrostriatal lesions : implications for behavioral recovery from brain injury. *J. Neurochem.*, 1987, **48** : 390-9
- AMBANI LM., VAN WOERT MH., MURPHY S. Brain peroxidase and catalase in Parkinson's disease. *Arch. Neurol.*, 1975, **32** : 114-18
- AMES BN., SHIGENAGA MK., HAGEN TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative disease of aging. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993, **90** : 7915-22
- AMORIN CRUZ JA., MOREIRAS O., BRZOZOWSKA A. Longitudinal changes in the intake of vitamins and minerals of elderly Europeans. *SENECA Investigators. Eur. J. Clin. Nutr.*, 1996, **50** : S77-85
- ANDERSEN PM., NILSSON P., FORSGREN L., MARKLUND SL. CuZn-superoxide dismutase, extracellular superoxide dismutase, and glutathione peroxidase in blood from individuals homozygous for Asp⁹⁰Ala CuZn-superoxide dismutase mutation. *J. Neurochem.*, 1998, **70** : 715-20

ANNEREN G., GARDNER A., LUNDIN T. Increased glutathione peroxidase activity in erythrocytes in patients with Alzheimer's disease/senile dementia of Alzheimer's type. *Acta Neurol. Scand.*, 1986, **73** : 586-9

APOSTOLSKI S., MARINKOVIC Z., NIKOLIC A., BLAGOJEVIC D., SPASIC MB., MICHELSON AM. Glutathione peroxidase in amyotrophic lateral sclerosis : the effects of selenium supplementation. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.*, 1998, **17** : 325-29

ARNAUD J., BERTRAIS S., ROUSSEL AM. et al. Serum selenium determinants in French adults : the SU.VI.MAX study. *Br. J. Nutr.*, 2006, **95** : 313-20

ASCHERIO A., WEISSKOPF MG., O'REILLY EJ. et al. Vitamin E intake and risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. neurol.*, 2005, **57** : 104-10

BANSAL MP., COOK RG., DANIELSON KG., MEDINA D. A14 kilodalton selenium-binding protein in mouse liver is fatty acid-binding protein. *J. Biol. Chem.*, 1989, **264** : 13780-4

BANSAL MP., MUKHOPADHYAY T., SCOTT J., COOK RG., MEDINA D. DNA sequencing of a mouse liver protein that binds selenium : implications for selenium's mechanism of action in cancer prevention. *Cardiogenesis*, 1990, **11** : 2071-3

BARGER SW., HORSTER D., FURUKAWA K., GOODMAN Y., KRIEGLSTEIN J., MATTSON MP. Tumor necrosis factors alpha and beta protect neurons against amyloid beta-peptide toxicity : evidence for involvement of a kappa B-binding factor and attenuation of peroxide and Ca²⁺ accumulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995, **92** : 9328-32

BARGER SW., MAO X., MOERMAN AM., RANGANATHAN A. Mechanistic and metaphorical connections between NF- κ B and the secreted Alzheimer's β -amyloid precursor protein. In : PATTERSON P., KORDON C., CHRISTEN Y. eds. *Neuro-immune interactions end neurological and psychiatric disorders*. Heidelberg, Germany : Springer-Verlag, 1999 : 57-72

BASUN H., FORSSELL L.G., WETTERBERG L., WINBLAG B. Metals and trace elements in plasma and cerebrospinal fluid in normal aging and Alzheimer's disease. *J. Neural Transm. Park. Dis. Dement. sect.*, 1991, **3** : 231-58

BEAR MF., CONNORS BW., PARADISO MA. *Neurosciences à la découverte du cerveau*. Pradel, Rueil-Malmaison, 2002

BECKMAN JS., CARSON M., SMITH CD., KOPPENOL WH. ALS, SOD and peroxynitrite. *Nature*, 1993, **364** : 584

BECKMAN JS., ESTEVEZ AG., CROW JP., BARBEITO L. Superoxide dismutase and the death of motoneurons in ALS. *Trends Neurosci.*, 2001, **24** : S15-20

BEHL C., DAVIS J., COLE GM., SCHUBERT D. Vitamin E protects nerve cells from amyloid beta protein toxicity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1992, **186** : 944-50

BEHL C., DAVIS JB., LESLEY R., SCHUBERT D. Hydrogen peroxide mediates amyloid beta protein toxicity. *Cell.*, 1994, **77** : 817-27

BEHL C. Amyloid β -protein toxicity and oxidative stress in Alzheimer's disease. *Cell Tissue res.*, 1997, **290** : 471-80

BEHNE D., HILMERT H., SCHEID S., GESSNER H., ELGER W. Evidence for specific selenium targets tissues and new biologically important selenoproteins. *Biochim. Biophys. Acta*, 1988, **966** : 12-21

BEHNE D., KYRIAKOPOULOS A., SCHEID S., GESSNER H. Effects of chemical form and dosage on the incorporation of selenium into tissue proteins in rats. *J. Nutr.*, 1991, **121** : 806-14

BEHNE D., PFEIFER H., ROTHLEIN D., KYRIAKOPOULOS A. Cellular and subcellular distribution of Se and Se containing proteins in the rats. In : Trace elements in man and animals, ROUSSEL AM., FAVIER AE., ANDERSON RA. eds. Kluwer/Olennum, New York, 2000, **10** : 29-34

BEHNE D., KYRIAKOPOULOS A. Mammalian selenium-containing proteins. *Annu. Rev. Nutr.*, 2001, **21** : 453-73

BENDER A., KRISHNAN KJ., MORRIS CM. et al. High levels of mitochondrial DNA deletions in substantia nigra neurons in aging and Parkinson disease. *Nat. Genet.*, 2006, **38** : 515-7

BEN-SHACHAR D., RIEDERER p., YODIM MB. Iron-melanin interaction and lipid peroxidation : implications for Parkinson's disease. *J. Neurochem.*, 1991, **57** : 1609-14

BEN-SHACHAR D., ZUK R., GLINKA Y. Dopamine neurotoxicity : inhibition of mitochondrial respiration. *J. Neurochem.*, 1995, **64** : 718-23

BENTON D., COOK R. The impact of selenium supplementation on mood. *Biol. Psychiatry*, 1991, **29** : 1092-8

BENZI G., MORETTI A. Are reactive oxygen species involved in Alzheimer's disease? *Neurobiol. Aging.*, 1995, **16** : 661-74

BERGERON C., PETRUNKA C., WEYER L. Copper/zinc superoxide dismutase expression in the human central nervous system. Correlation with selective neuronal vulnerability. *Am. J. Pathol.*, 1996, **148** : 273-9

BERGOMI M., VINCETI M., NACCI G. et al. Environmental exposure to trace elements and risk of amyotrophic lateral sclerosis : A population-based case-control study. *Environ. Res.*, 2002, **89** : 116-23

BERR C., NICOLE A., GODIN J. et al. Selenium and oxygen-metabolizing enzymes in elderly community residents : a pilot epidemiological study. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 1993, **41** : 143-8

BERR C., RICHARD MJ., ROUSSEL AM., BONITHON-KOPP C. Systemic oxidative stress and cognitive performance in the population-based EVA study. *Free Radic. Biol. Med.*, 1998, **24** : 1202-8

BERR C., BALANSARD B., ARNAUD J., ROUSSEL AM., ALPEROVITCH A. Cognitive decline is associated with systemic oxidative stress : the EVA study. *JAGS*, 2000, **48** : 1285-91

BHARATH S., HSU M., KAUR D. Glutathione, iron and parkinson's disease. *Biochem. Pharmacol.*, 2002, **64** : 1037-48

BJERTNESS E., CANDY JM., TORVIK A. et al. Content of brain aluminum is not elevated in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 1996, **10** : 171-4

BLACKER D., WILCOX MA., LAIRD NM. et al. Alpha-2 macroglobulin is genetically associated with Alzheimer disease. *Nat. Genet.*, 1998, **19** : 357-60

BOGOUSSLAVSKY J., LEGER JM., MAS JL. Pathologie médullaire, DOIN, Courtry, 2001.

BOLANOS JP., HEALES SJ., LAND JM., CLARK JB. Effect of peroxynitrite on the mitochondrial respiratory chain : differential susceptibility of neurones and astrocytes in primary culture. *J. Neurochem.*, 1995, **64** : 1965-72

BONIFATI V., RIZZU P., VAN BAREN MJ. et al. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science*, 2003, **10** : 256-9

BONNARD N., BRONDEAU MT., PILLIERE F., PROTOIS JC., SCHNEIDER O., SERRE P. Sélénium et composés. INRS, 2002, Fiche toxicologique 150

BONNEFONT-ROUSSELOT D., LACOMBLEZ L., JAUDON MC et al. Blood oxidative stress in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Sci.*, 2000, **178** : 57-62

BOURDEL-MARCHASSON I., DELMAS-BEAUVIEUX M.C., PEUCHANT E. et al. Antioxidant defences and oxidative stress markers in erythrocytes and plasma from normally nourished elderly Alzheimer patients. *Age and Ageing*, 2001, **30** : 235-41

BOWLING AC., SCHULZ JB., BROWN RH Jr., BEAL MF. Superoxide dismutase activity, oxidative damage, and mitochondrial energy metabolism in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurochem.*, 1993, **61** : 2322-5

BREDESEN DE., WIEDAU-PAZOS M., GOTO JJ. et al. Cell death mechanisms in ALS. *Neurology*, 1996, **47** : S36-8

BRENNEISEN P., STEINBRENNER H., SIES H. Selenium, oxidative stress, and health aspects. *Mol. Aspects Med.*, 2005, **26** : 256-67

BURK RF., BROWN DG., SEELY RJ., SCAIEF CC 3rd. Influence of dietary and injected selenium on whole-body retention of $^{75}\text{SeO}_3^{2-}$ in the rat. *J. Nutr.*, 1972, **102** : 1049-55

- BURK RF., HILL KE., READ R., BELLEW T. Response of rat selenoprotein P to selenium administration and fate of its selenium. *Am. J. Physiol.*, 1991, **261** : 26-30
- BUSH AI., PETTINGELL WH Jr., PARADIS MD., TANZI RE. Modulation of A beta adhesiveness and secretase site cleavage by zinc. *J. Biol. Chem.*, 1994, **269** : 12152-8
- BUTLER JA., BEILSTEIN MA., WHANGER PD. Influence of dietary methionine on the metabolism of selenomethionine in rats. *J. Nutr.*, 1989, **119** : 1001-9
- CADET JL. The potential use of vitamin E and selenium in parkinsonism. *Med. Hypotheses*, 1986, **20** : 87-94
- CADET JL., BRANNOCK C. Free radicals and pathobiology of brain dopamine systems. *Neurochemistry International*, 1998, **32** : 117-31
- CASTANO A., CANO J., MACHADO A. Low selenium diet affects monoamine turnover differentially in substantia nigra and striatum. *J. Neurochem.*, 1993, **61** : 1302-7
- CASTANO A., AYALA A., RODRIGUEZ-GOMEZ JA. et al. Increase in dopamine turnover and tyrosine hydroxylase enzyme in hippocampus of rats fed on low selenium diet. *J. Neurosci. Res.*, **42** : 684-91
- CEBALLOS-PICOT I., MERAD-BOUDIA M., NICOLE A. Peripheral antioxidant enzyme activities and selenium in elderly subjects and in dementia of alzheimer's type- place of the extracellular glutathione peroxidase. *Free Radical Biology & Medicine*, 1996, **20** : 579-87
- CESARINI J.P. Le sélénium : actualités, John Libbey, Paris, 2004
- CHAZOT EN. Sélénium et maladie de Parkinson : dosage de sélénium sanguin chez 80 patients atteints de maladie de Parkinson idiopathique. thèse, 2002, Faculté de Lyon.
- CHEN L., RICHARDSON J.S., CADWELL J.E., ANG L.C. Regional brain activity of free radical defense enzymes in autopsy samples from patients with Alzheimer's disease and from nondemented controls. *Int. J. Neurosci.*, 1994a, **75** : 83-90
- CHEN H., TAPPEL AL. Protection by vitamin E selenium, trolox C, ascorbic acid palmitate, acetylcysteine, coenzyme Q, beta-carotene, canthaxanthin, and (+)-catechin against oxidative damage to liver slices measured by oxidized heme proteins. *Free Radic. Biol. Med.*, 1994b, **16** : 437-44
- CHRISTEN Y. Oxidative stress and Alzheimer disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000, **71** : S621-9
- CLARK LC., COMBS GF Jr., TURNBULL BW. et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. *JAMA.*, 1996, **277** : 1957-63
- CLAUSEN J., NIELSEN SA., KRISTENSEN M. Biochemical and clinical effects of an antioxidative supplementation of geriatric patients. A double blind study. *Biol. Trace Elem. Res.*, 1989, **20** : 135-51

- CONWAY KA., HARPER JD., LANSBURY PT. Accelerated in vitro fibril formation by a mutant alpha-synuclein linked to early-onset Parkinson disease. *Nat. Med.*, 1998, **4** : 1318-20
- COOKSON MR., SHAW PJ. Oxidative stress and motor Neurone Disease. *Brain Pathology*, 1999, **9** : 165-86
- CORNETT CR., EHMANN WD., WEKSTEIN DR., MARKESBERY WR. Trace elements in Alzheimer's disease pituitary glands. *Biol. Trace Elem. Res.*, 1998a, **62** : 107-14
- CORNETT CR., MARKESBERY WR., EHMANN WD. Imbalances of trace elements related to oxidative damage in Alzheimer's disease brain. *Neurotoxicology*, 1998b, **19** : 339-45
- CORRAL-DEBRINSKI M., HORTON T., LOTT MT. Marked changes in mitochondrial DNA deletion levels in Alzheimer brains. *Genomics*, 1994, **23** :471-6
- CORRIGAN F.M., REYNOLDS G.P., WARD N.I. Hippocampal tin, aluminum and zinc in Alzheimer's disease. *Biometals*, 1993, **6** : 149-54
- CORTI O., BRICE A. La maladie de Parkinson : que nous apprennent les gènes responsables des formes familiales. *M/S*, 2003, **11** : 613-9
- COSKUN PE., BEAL MF., WALLACE DC. Alzheimer's brains harbor somatic mtDNA control-region mutations that suppress mitochondrial transcription and replication. *Proc. Natl. Acad. Sci; USA*, 2004, **101** :10726-31
- CRAPPER DR., QUITTKAT S., KRISHNAN SS., DALTON AJ., DE BONI U. Intranuclear aluminum content in Alzheimer's disease, dialysis encephalopathy, and experimental aluminum encephalopathy. *Acta Neuropathol. (Berl)*, 1980, **50** : 19-24
- CROW JP., SAMPSON JB., ZHUANG Y., THOMPSON JA., BECKAN JS. Decreased zinc affinity of amyotrophic lateral sclerosis-associated superoxide dismutase mutants leads to enhanced catalysis of tyrosine nitration by peroxynitrite. *J. Neurochem.*, 1997, **69** : 1936-44
- DAMIER P., HIRSCH EC., ZHANG P., AGID Y., JAVOY-AGID F. Glutathione peroxidase, glial cells and Parkinson's disease. *Neuroscience*, 1993, **52** : 1-6
- DAVIS JB., McMURRAY HF., SCHUBERT D. The amyloid beta-protein of Alzheimer's disease is chemotactic for mononuclear phagocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1992, **189** : 1096-100
- DAWSON TM., DAWSON VL. Molecular pathways of neurodegeneration in Parkinson's disease. *Science*, 2003, **302** : 819-22
- DE LAU LM., BRETHER MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.*, 2006, **5** : 525-35
- DEIBEL MA., EHMANN WD., MARKESBERY WR. Copper, iron, and zinc imbalances in severely degenerated brain regions in Alzheimer's disease : possible relation to oxidative stress. *J. Neurol. Sci.*, 1996, **143** : 137-42

DENNIS J., SELKOE MD., Alzheimer disease: Mechanistic understanding predicts. Novel therapies. *Ann Intern Med*, 2004, **140** : 627-38

DESNUELLE C., DIB M., GARREL C., FAVIER A. A double-d, placebo-controlled randomized clinical trial of alpha-tocopherol (vitamin E) in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. ALS riluzole-tocopherol study group. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.*, 2001, **2** : 9-18

DEXTER DT., CARTER CJ., WELLS FR. et al. Basal lipid peroxidation in substantia nigra is increased in Parkinson's disease. *J. Neurochem.*, 1989a, **52** : 381-89

DEXTER DT., WELLS FR., LEES AJ. et al. Increased nigral iron content and alterations in other metal ions occurring in brain in Parkinson's disease. *J. Neurochem.*, 1989b, **52** : 1830-6

DEXTER DT., JENNER P., SCHAPIRA AH., MARSDEN CD. Alteration in levels of iron, ferritin, and other trace metals in neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia. The Royal Kings and Queens Parkinson's disease research group. *Ann. Neurol.*, 1992, **32** : S94-100

DJUJIC IS., JOZANOV6STANKOV O., MANDIC M., DEMAJO M., VRVIC MM. Selenium content and distribution in rat tissues irradiated with gamma rays. *Biol. Trace Elem. Res.*, 1992, **33** : 197-204

DUYCKAERTSC., COLLE MA., DELATOUR B., HAUW JJ. Maladie d'Alzheimer : les lésions et leur progression. *Rev. Neurol.*, 1999, **155** : S17-27

DODIG S., CEPELAK I. The facts and controversies about selenium. *Acta Pharm*, 2004, **54** : 261-76

DOUBLE KL., MAYWALD M., SCHMITTEL M. In vitro studies of ferritin iron release and neurotoxicity. *Journal of neurochemistry*, 1998, **70** : 2492-9

DRASCH G., MAIL DER S., SCHLOSSER C., ROIDER G. Content of non-mercury-associated selenium in human tissues. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2000, **77** : 219-30

DUCROS V., FAURE P., FERRY M., COUZY F., BIAJOUX I., FAVIER A. The sizes of the exchangeable pools of selenium in elderly women and their relation to institutionalization. *Br; J. Nutr.*, 1997, **78** : 379-96

DUCROS V., FERRY M., FAURE P. et al. Distribution of selenium in plasma of french women : relation to age and selenium status. *Clin. Chem.*, 2000, **46** : 731-3

DUJARDIN K., DEFEBVRE L. Neuropsychologie de la maladie de Parkinson et des syndromes apparentés. Masson, Paris, 2002

DUPUIS L., DE TAPIA M., LOEFFLER JP. Sclérose latérale amyotrophique et transport axonal : le lièvre ou la tortue ? *M/S*, 2001, **17** : 122-4

DURHAM HD., ROY J., DONG L., FIGLEWICZ DA. Aggregation of mutant Cu/Zn superoxide dismutase proteins in a culture model of ALS. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1997, **56** : 523-30

DYRKS T., DYRKS E., HARTMANN T., MASTERS C., BEYREUTHER K. Amyloidogenicity of beta A4 and beta A4-bearing amyloid protein precursor fragments by metal-catalysed oxidation. *J. Biol. Chem.*, 1992, **267** : 18210-7

ECKMAN CB., MEHTA ND., CROOK R., A new pathogenic mutation in the APP gene (I716V) increases the relative proportion of A β 42(43). *Human Molecular Genetics*, 1997, **6** : 2087-9

EHMANN W.D., MARKESBERY W.R., ALAUDDIN M., HOSSAIN T.I., BRUBAKER E.H. Brain trace elements in Alzheimer's disease. *Neurotoxicology*, 1986, **7** : 195-206

EJIMA A., WATANABE C., KOYAMA H., MATSUNO K., SATOH H. Determination of selenium in the human brain by graphite furnace atomic absorption spectrometry. *Biol. Trace Elem. Res.*, 1996, **54** : 9-21

ENGELHART MJ., GEERLING ML., RUITENBERG A. et al. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA.*, 2002, **287** : 3223-9

ETMINAN M., GILL SS., SAMII A. Intake of vitamin E, vitamin C, and carotenoids and the risk of Parkinson's disease : a meta-analysis. *Lancet Neurol.*, 2005, **4** : 362-5

EVERSE J., COATES PW. Role of peroxidases in Parkinson disease: A hypothesis. *Free Radical Biology and Medicine*, 2005, **38** : 1296-310

FARRER LA., CUPPLES LA., HAINES JL. et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA*, 1997, **278** : 1349-56

FAUQUET M., CHNEIWEISS H. Un mécanisme inédit d'épissage aberrant d'un ARN messenger à l'origine de formes sporadiques de la sclérose latérale amyotrophique. *M/S*, 1998, **14** : 968-70

FELTEN DL., JOZEFOWICZ RF. Atlas de neurosciences humaines de Netter. Masson, Paris, 2006

FERRANTE RJ., BROWNE SE., SHINOBU LA. et al. Evidence of Increased Oxidative Damage in Both Sporadic and Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Journal of Neurochemistry*, 1997, **69** : 2064-74

FINLEY J. W. Selenium accumulation in plant foods. *Nutrition Reviews*, 2005, **23** : 196-202

FIX JD. Neuro-anatomie, DeBoeck Université, Bruxelles, 2006.

FLOOD KL., CARR DB. Nutrition in the elderly. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 2004, **20** : 125-9

FLOOR E., WETZEL MG. Increased protein oxidation in human substantia nigra pars compacta in comparison with basal ganglia and prefrontal cortex measured with an improved dinitrophenylhydrazine assay. *J. Neurochem.*, 1998, **70** : 268-75

FUJITA K., YAMAUCHI M., SHIBAYAMA K., ANDO M., HONDA M., NAGATA Y. Decreased cytochrome c oxidase activity but unchanged superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities in the spinal cords of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurosci. Res.*, 1996, **45** : 276-81

GABUZDA D., BUSCIGLIO J., CHEN LB., MATSUDAIRA P., YANKNER BA. Inhibition of energy metabolism alters the processing of amyloid precursor protein and induces a potentially amyloidogenic derivative. *J. Biol. Chem.*, 1994, **269** : 13623-8

GASDASKA PY., BERGGREN MM., BERRY MJ., POWIS G. Cloning, sequencing and functional expression of a novel human thioredoxin reductase. *FEBS Lett.*, 1999, **442** : 105-11

GLADYSHEV VN., JEANG KT., WOOTTON JC., HATFIELD DL. A new human selenium-containing protein. Purification, characterization, and cDNA sequence. *J. Biol. Chem.*, 1998, **273** : 8910-5

GOODMAN Y., MATTSON MP. Ceramide protects hippocampal neurons against excitotoxic and oxidative insults, and amyloid beta-peptide toxicity. *J. Neurochem.*, 1996, **66** : 869-72

GOODWIN JS., GOODWIN JM., GARRY PJ. Association between nutritional status and cognitive functioning in a healthy elderly population. *JAMA*, 1983, **249** : 2917-21

GRAY SL., HANLON JT., LANDERMAN LR. et al. Is antioxidant use protective of cognitive function in the community-dwelling elderly? *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, 2003, **1** : 3-10

GREENE JG., SHEU SS., GROSS RA., GREENAMYRE JT. 3-nitropropionic acid exacerbates N-methyl-D-aspartate toxicity in striatal culture by multiple mechanism. *Neuroscience.*, 1998, **84** : 503-10

GRILLI M., PIZZI M., MEMO M., SPANO P. Neuroprotection by aspirin and sodium salicylate through blockade of NF-kappaB activation. *Science*, 1996, **274** : 1383-5

GRUNDKE-IQBAL I., FEMING J., TUNG YC., LASSMANN H., IQBAL K., JOSHI JG. Ferritin is a component of the neuritic (senile) plaque in Alzheimer dementia. *Acta neuropathol. (Berl)*, 1990, **81** : 105-10

GU Y., ROYLAND JE., WIGGINS RC., KONAT GW. Selenium is required for normal upregulation of myelin genes in differentiating oligodendrocytes. *J. Neurosci. Res.*, 1997, **47** : 626-35

GU M., OWEN AD., TOFFA SEK. et al. Mitochondrial function, GSH and iron in neurodegeneration and lewy body diseases. *J. Neurol. Sci.*, 1998, **158** : 24-9

GUIMARAES MJ., PETERSON D., VICARI A. et al. Identification of a novel selD homolog from eukaryotes, bacteria, and archaea: is there an autoregulatory mechanism in selenocysteine metabolism? Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996, **93** : 15086-91

GURNEY ME., PU H., CHIU AY. et al. Motor neuron degeneration in mice that express a human Cu,Zn superoxide dismutase mutation. Science, 1994, **264** : 1772-5

HARDY J. Amyloid, the presenilins and Alzheimer's disease. TINS, 1997, **20** : 154-159

HARDY J., SELKOE DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. Science, 2002, **298** : 962-4

HARDY J., COOKSON MR., SINGLETON A. Genes and parkinsonism. Lancet Neurology, 2003, **2** : 221-8

HAWKES WC., HORNBOSTEL L. Effects of dietary selenium on mood in healthy men living in a metabolic research unit. Biol. Psychiatry, 1996, **39** : 121-8

HAYN M., KREMSER K., SINGEWALD N. et al. Evidence against the involvement of reactive oxygen species in the pathogenesis of neuronal death in down's syndrome and Alzheimer's disease. Life Sci., 1996, **59** : 537-44

HEFTI F., MELAMED E., WURTMAN RJ. Partial lesions of the dopaminergic nigrostriatal system in rat brain : biochemical characterization. Brain Res., 1980, **11** : 123-37

HENSLEY K., HALL N., SUBRAMANIAM R. et al. brain regional correspondence between Alzheimer's disease histopathology and biomarkers of protein oxidation. J. Neurochem., 1995, **65** : 2146-56

HERCBERG S., GALAN P., PREZIOSI P. et al. The SU.VI.MAX study. A randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. Arch. Intern. Med., 2004, **164** : 2335-42

HERNANDEZ A., PARK JP., LYON GJ., MOHANDAS TK., St GERMAIN DL. Localization of the type 3 iodothyronine deiodinase (DIO3) gene to human chromosome 14q32 and mouse chromosome 12F1. Genomics., 1998, **53** : 119-21

HILL KE., McCOLLUM GW., BOEGLIN ME., BURK RF. Thioredoxin reductase activity is decreased by selenium deficiency. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1997, **234** : 293-5

HIRSCH EC., BRANDEL JP., GALLE P., JAVOY-AGID F., AGID Y. Iron and aluminium increase in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease : an X-ray microanalysis. J. Neurochem., 1991, **56** : 446-51

HORNYKIEWICZ O., KISH SJ. Biochemical pathophysiology of Parkinson's disease. Adv. Neurol., 1987, **45** : 19-34

HOWELL N., ELSON JL., CHINNERY PF., TURNBULL DM. mtDNA mutations and common neurodegenerative disorders. Trends Genet., 2005, **21** : 583-6

HOYER S., HENNEBERG N., KNAPP S., LANNERT H., MARTIN E. Brain glucose metabolism is controlled by amplification and desensitization of the neuronal insulin receptor. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1996, **777** : 374-9

HUTTON M., PEREZ-TUR J., HARDY J. Genetics of Alzheimer's disease. *Essays Biochem.*, 1998, **33** : 117-31

IMAM SZ., NEWPORT GD., ISLAM F., SLIKKER W., ALI SF. Selenium, an antioxidant, protects against methamphetamine-induced dopaminergic neurotoxicity. *Brain Res.*, 1999, **818** : 575-8

INCE PG., SHAW PJ., CANDY JM., et al. Iron, selenium and glutathione peroxidase activity are elevated in sporadic motor neuron disease. *Neurosci. Lett.*, 1994, **182** : 87-90

IP C. Lesson from basic research in selenium and cancer prevention. *J. Nutr.*, 1998, **128** : 1845-54

IWATSUBO T., ODAKA A., SUZUKI N., MIZUSAWA H., NUKINA N., IHARA Y. Visualization of A beta 42(43) and A beta 40 in senile plaques with end-specific A beta monoclonals : evidence that an initially deposited species is A beta 42(43). *neuron.*, 1994, **13** : 45-53

IWAY A., MASLIAH E., YOSHIMOTO M. et al. the precursor protein of non-A beta component of Alzheimer's disease amyloid is a presynaptic protein of the central nervous system. *Neuron.*, 1995, **14** : 467-75

JAMA JW., LAUNER LJ., WITTEMAN JC. et al. Dietary antioxidants and cognitive function in a population-based sample of older persons. The Rotterdam study. *Am J Epidemiol.*, 1996, **144** : 275-80

JANETZKY B., HAUCK S., YODIM MB. et al. Unaltered aconitase activity, but decreased complex I activity in substantia nigra pars compacta of patients with Parkinson's disease. *Neurosci. Lett.*, 1994, **169** : 126-8

JEANDEL C., NICOLAS M.B., DUBOIS F., NABET-BELLEVILLE F., PENIN F., CUNY G. Lipid peroxidation and free radical scavengers in Alzheimer's disease. *Gerontology*, 1989, **35** : 275-82

JOHANNSEN P., VELANDER G., MAI J., THORLING EB., DUPONT E. Glutathione peroxidase in early and advanced Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatric*, 1991, **54** : 679-82

JULIEN JP. Amyotrophic lateral sclerosis : unfolding the toxicity of the Misfolded. *Cell*, 2001, **104** : 581-91

KALMIJN S., FESKENS EJ., LAUNER LJ., KROMHOUT D. Polyunsaturated fatty acids, antioxidants, and cognitive function in very old men. *Am J Epidemiol.*, 1997, **145** : 33-41

KALRA J., RAJPUT AH., MANTHA SV., PRASAD K. Serum antioxidant enzyme activity in Parkinson's disease. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 1992, **110** : 165-8

- KHARE SS., EHMANN WD., KASARSKIS EJ., MARKESBERY WR. Trace element imbalances in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotoxicology*, 1990, **11** : 521-32
- KILINC A., YALCIN AS., YALCIN D., TAGA Y., EMERK K. Increased erythrocyte susceptibility to lipid peroxidation in human Parkinson's disease. *Neurosci. Lett.*, 1988, **87** : 307-10
- KILNESS AW., HICHBURG FH. Amyotrophic lateral sclerosis in a high selenium environment. *JAMA*, 1977, **237** : 2843-4
- KIM HC., JHOO WK., CHOI DY. et al. Protection of methamphetamine nigrostriatal toxicity by dietary selenium. *Brain Res.*, 1999, **851** : 76-86
- KISH SJ., MORITO C., HORNYKIEWICZ O. Glutathione peroxidase activity in Parkinson's disease brain. *Neurosci. Lett.*, 1985, **58** : 343-6
- KISH S.J., MORITO C.L., HORNYKIEWICZ O. Brain glutathione peroxidase in neurodegenerative disorders. *Neurochem. Pathol.*, 1986, **4** : 23-8
- KITADA T., ASAKAWA S., HATTORI N. et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature*, 1998, **392** : 605-8
- KNEKT P., MARNIEMI J., TEPPU L., HELIOVAARA M., AROMAA A. Is low selenium status a risk factor for lung cancer. *Am J Epidemiol*, 1998, **148** : 975-82
- KOHRLE J. The deiodinase family : selenoenzymes regulating thyroid hormone availability and action. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2000, **57** : 1853-63
- KONG J., XU Z. Massive mitochondrial degeneration in motor neurons triggers the onset of amyotrophic lateral sclerosis in mice expressing a mutant SOD1. *J. Neurosci.*, 1998, **18** : 3241-50
- KRUGER R., KUHN W., MULLER T., et al. Ala30Pro mutation in the gene encoding alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Nat. Genet.*, 1998, **18** : 106-8
- KRYUKOV GV, CASTELLANO S, NOVOSELOV SV. et al. Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science*, 2003, **300** : 1439-43
- KURLANDER HM., PATTEN BM. Metals in spinal cord tissue of patients dying of motor neuron disease. *Ann. Neurol.*, 1979, **6** : 1-6
- LA RUE E., KOEHLER KM., WAYNE SJ., CHIULLI SJ., HAALAND KY., GARRY PJ. Nutritional status and cognitive functioning in a normally aging sample : a 6-y reassessment. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1997, **65** : 20-9
- LAMBENG N., HOUREZ R., TORCH S. Mort neuronale dans les modèles expérimentaux de la maladie de Parkinson. *M/S*, 2002, **18** : 457-66

LANSBURY PT., BRICE A. Genetics of Parkinson's disease and biochemical studies of implicated gene products. Commentary. *Current Opinion in Cell Biology*, 2002, **14** : 653-60

LARSEN NA., PAKKENBERG H., DAMSGAARD E., HEYDORN K., WOLD S. Distribution of arsenic, manganese, and selenium in the human brain in chronic renal insufficiency, Parkinson's disease, and amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Sci.*, 1981, **51** : 437-46

LEE SR., KIM JR., KWON KS. et al. Molecular cloning and characterization of a mitochondrial selenocysteine-containing thioredoxin reductase from rat liver. *J. Biol. Chem.*, 1999, **274** : 4722-34

LEININGER-MULLER B., JOLIVALT C., BERTRAND P., SIEST G. Oxidation of human apolipoprotein E : isoforms susceptibility and protection with Ginkgo biloba EGb 761 extract. In : PACKER L., CHRISTEN Y., eds. ginkgo biloba extract (EGb 761) study : lessons from cell biology. Paris, Elsevier, 1998 : 357-66

LEROY E., BOYER R., AUBURGER G. et al. the ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature*, 1998, **395** : 351-2

LESZEK J., INGLOT AD., JANUSZ M., LISOWSKI J., KRUKOWSKA K., GEORGIADES JA. Colostrin : a proline-rich polypeptide (PRP) complex isolated from ovine colostrum for treatment of Alzheimer's disease. *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 1999, **47** : 377-85

LEVANDER OA., WHANGER PD., Deliberations and evaluations of the approaches, endpoints and paradigms for selenium and iodine dietary recommendations. *J. Nutr.*, 1996, **126** : S2427-23

LEVANDER AO. Selenium requirements as discussed in the 1996 joint WHO/IAEA/WHO expert consultation on trace elements in human nutrition *Biomed. Environ. Sci.*, 1997, **10** : 214-219

LICASTRO F., PEDRINI S., DAVIS L.J., et al. α -1-Antichymotrypsin and oxidative stress in the peripheral blood from patients with probable Alzheimer disease : a short-term longitudinal study. *Alzheimer's Disease and Associated Disorders*, 2001, **15** : 51-5

LINDER MC., HAZEGH-AZAM M. Copper biochemistry and molecular biology. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1996, **63** : S797-811

LIOCHEV SI., CHEN LL., HALLEWELL RA., FRIDOVICH I. Superoxide-dependent peroxidase activity of H48Q : a superoxide dismutase variant associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1997, **346** : 263-8

LIU Y., FALLON L., LASHUEL HA., LIU Z., LANSBURY PT. The UCH-L1 gene encodes two opposing enzymatic activities that affect α -synuclein degradation and Parkinson's disease susceptibility. *Cell*, 2002, **111** : 209-18

LOEFFLER DA., CONNOR JR., JUNEAU PL. et al. transferrin and iron in normal, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease brain regions. *J. Neurochem.*, 1995, **65** : 710-24

LOTHARIUS J., BRUNDIN P. Pathogenesis of Parkinson's disease : dopamine, vesicles and α -synuclein. *Nat. rev. Neurosci.*, 2002a, **3** : 932-42

LOTHARIUS J., BRUNDIN P. Impaired dopamine storage resulting from α -synuclein mutations may contribute to the pathogenesis of Parkinson's disease. *Human Molecular Genetics*, 2002b, **11** : 2395-407

LOVELL M.A., EHMANN W.D., BUTLER S.M., MARKESBERY W.R. Elevated thiobarbituric acid-reactive substances and antioxidant enzyme activity in the brain in Alzheimer's disease. *Neurology*, 1995, **45** : 1594-601

LOW SC., HARNEY JW., BERRY MJ. Cloning and functional characterization of human selenophosphate synthetase, an essential component of selenoprotein synthesis. *J. Biol. Chem.*, 1995, **270** : 21659-64

LYRAS L., CAIRNS NJ., JENNER A., JENNER P., HALLIWELL B. An assessment of oxidative damage to proteins, lipids, and DNA in brain from patients with Alzheimer's disease. *J. Neurochem.*, 1997, **68** : 2061-9

MAIER CM., CHAN PH. Role of superoxide dismutase in oxidative damage and neurodegenerative disorders. *Neuroscientist.*, 2002, **8** : 323-34

MARAYAMA O., TAMITO T., NIHONMATSU N. et al. Enhancement of amyloid β 42 secretion by 28 different presenilin 1 mutations of familial Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, 1999, **265** : 61-3

MARCUS D.L., THOMAS C., RODRIGUEZ C., et al. Increased peroxidation and reduced antioxidant enzyme activity in Alzheimer's disease. *Experimental Neurology*, 1998, **150** : 40-4

MARDER K., TANG MX., MEJIA H. et al. Risk of Parkinson's disease among first-degree relatives : A community-based study. *Neurology*, 1996, **47** : 155-60

MARKESBERY WR., EHMANN WD., CANDY JM. et al. Neutron activation analysis of trace elements in motor neuron disease spinal cord. *Neurodegeneration*, 1995, **4** : 383-90

MARKESBERY WR. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease. *Free Radic. Biol. Med.*, 1997, **23** : 134-147

MARKESBERY WR. The role of oxidative stress in Alzheimer disease. *Arch. Neurol.*, 1999, **56** : 1449-52

MAROTEAUX L., CAMPANELLI JT., SCHELLER RH. Synuclein : a neuron-specific protein localized to the nucleus and presynaptic nerve terminal. *J. Neurosci.*, 1988, **8** : 2804-15

MARTIN JB. Molecular basis of the neurodegenerative disorders. *N. Engl. J. Med.*, 1999, **340** : 1970-80

MARTIN A. Apports nutritionnels conseillés pour la population française. Tec & Doc Lavoisier, Paris, 2001

MARTTILA RJ., LORENTZ H., RINNE UK. Oxygen toxicity protecting enzymes in Parkinson's disease. Increase of superoxide dismutase-like activity in the substantia nigra and basal nucleus. *J. Neurol. Sci.*, 1988, **86** : 321-31

MASAKI KH., LOSONCKY KG., IZMIRLIAN G. et al. A ssociation of vitamine E and C supplement use with cognitive function and dementia in elderly men. *Neurology.*, 2000, **54** : 1265-72

MECOCCI P., MAC GARVEY U., BEAL MF. Oxidative damage to mitochondrial DNA is increases in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*, 1994, **36** : 747-51

MEDA L., CASSATELLA MA., SZENDREI GI. et al. Activation of microglial cells by beta-amyloid protein and interferon-gamma. *Nature*, 1995, **374** : 647-50

MENDELSON AB., BELLE SH., STOEHR GP., GANGULI M. Use of antioxidant supplements and irs association with cognitive function in a rural elderly cohort. *Am. J. Epidemiol.*, 1998, **148** : 38-44

MESEGUER I., MOLINAJA., JIMENEZ-JIMENEZ F.J. et al. Cerebrospinal fluid levels of selenium in patients with Alzheimer's disease. *J. neural. Transm.*, 1999, **106** : 309-15

MIGLIORE L., COPPEDE F. Genetic and environmental factors in cancer and neurodegenerative diseases. *Mutation research*, 2002, **512** : 135-53

MILLER RJ. Mitochondria - the Kraken wakes! *Trends Neurosci.*, 1998, **21** : 95-7

MITCHELL JD. Heavy metals and trace elements in amyotrophic lateral sclerosis. *neuro. Clin.*, 1987, **5** : 43-60

MITCHELL JD., EAST BW., HARRIS IA., PENTLAND B. Manganeses, selenium and other trace elements in spinal cord, liver and bone in motor neurone disease. *Eur. Neurol.*, 1991, **31** : 7-11

MITCHELL JD., GATT JA., PHILLIPS TM. et al. Cu/Zn superoxide dismutase free radicals, and motoneuron disease. *Lancet*, 1993, **342** : 1051-2

MIYATA M., SMITH JD. Apolipoprotein E allele-specific antioxidant activity and effects on cytotoxicity by oxidative insults and beta-amyloid peptides. *Nat. Genet.*, 1996, **14** : 55-61

MORIWAKA F., SATOH H., EJIMA A. et al. mercury and selenium contents in amyotrophic lateral sclerosis in Hokkaido, the northernmost island of Japan. *J. Neurol. Sci.*, 1993, **118** : 38-42

MORRIS MC., BECKETT LA., SCHERR PA. et al. Vitamin E and vitamin C supplement use and risk of incident Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 1998, **12** : 121-126

MORRIS JC., STORANDT M., MILLER JP. et al. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.*, 2001, **58** : 397-405

MORRIS MC., EVANS DA., BIENIAS JL. et al. Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *JAMA.*, 2002a, **287** : 3230-7

MORRIS MC., EVANS DA., BIENIAS JL., TANGNEY CC., WILSON RS. Vitamin E and cognitive decline in older persons. *Arch. Neurol.*, 2002b, **59** : 1125-32

MOSCHOS MP. Selenoprotein P. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2000, **57** : 1836-45

MOSTERT V. Selenoprotein P : properties, functions, and regulation. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2000, **376** : 433-8

MOUMEN R., NOUVELOT A., DUVAL D., LECHEVALIER B., VIADER F. Plasma superoxide dismutase and glutathione peroxidase activity in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurological sciences*, 1997, **151** : 35-9

MULTHAUP G., SCHLICKSUPP A., HESSE L. et al. The amyloid precursor protein of Alzheimer's disease in the reduction of copper (II) to copper (I). *Science*, 1996, **271** : 1406-9

MUNOZ DG., FELDMAN H. Causes of Alzheimer's disease. *CMAJ*, 2000, **162** : 65-72

MURAYAMA O., TOMITA T., NIHONMATSU N. et al. Enhancement of amyloid beta 42 secretion by 28 different presenilin 1 mutations of familial Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.*, 1999, **265** : 61-3

MUTISYA EM., BOWLING AC., BEAL MF. Cortical cytochrome oxydase activity is reduced in Alzheimer's disease. *J. Neurochem.*, 1994, **63** : 2179-84

NAGATA H., MIYATA S., NAKAMURA S., KAMEYAMA M., KATSUI Y. Heavy metal concentrations in blood cells in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Sci.*, 1985, **67** : 173-8.

NELSON LM., MATKIN C., LONGSTRETH WT. Jr., McGUIRE V. Population-based case-control study of amyotrophic lateral sclerosis in western Washington state. II. *Diet. Am. J. Epidemiol.*, 2000, **151** : 164-73

NEVE J., FAVIER A. Selenium in medicine and biology. Proceeding of the second international congress on trace elements in medicine and biology. Avoriaz, France, 1988. New York, Walter et Gruyter, 1989.

NEVE J. Rôle essentiel et indications cliniques du sélénium. *Med Hyg*, 1993, **51** : 741-6

NEVE J. Sélénium. Dossier scientifique de l'Institut Française pour la Nutrition, 1995, **7** : 71-76

NIKOLIC-KOKIC A., STEVIC Z., BLAGOJEVIC D., DAVIDOVIC B., JONES DR., SPASIC MB. Alterations in anti-oxidative defence enzymes in erythrocytes from sporadic

amyotrophic lateral sclerosis (SALS) and familial ALS patients. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2006, **44** : 589-93

NUNOMURA A., PERRY G., ALIEV G., et al. Oxidative damage is the earliest event in Alzheimer disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 2001, **60** : 759-67

ORRELL RW. Amyotrophic lateral sclerosis: copper/zinc superoxide dismutase (SOD1) gene mutations. *Neuromuscular Disorders*, 1999, **10** : 63-8

ORTH M., SCHAPIRA AHV. Mitochondrial involvement in Parkinson's disease. *Neurochemistry International*, 2002, **40** : 533-41

OSTER O., SCHMIEDEL G., PRELLWITZ W. The organ distribution of selenium in German adults. *Biol Trace Elem Res*, 1988, **15** : 23-45

PACKER MA., SCARLETT JL., MARTIN SW., MURPHY MP. Induction of the mitochondrial permeability transition by peroxynitrite. *Biochem. Soc. Trans.*, 1997, **25** : 909-14

PALMER AM., BURNS MA. Selective increase in lipid peroxidation in the inferior temporal cortex in Alzheimer's disease. *Brain Res.*, 1994, **645** : 338-42

PAMPHLETT R., McQUILTY R., ZARKOS K. Blood levels of toxic and essential metals in motor neuron disease. *Neurotoxicology*, 2001, **22** : 401-10

PARDO CA., XU Z., BORCHELT DR., PRICE DL., SISODIA SS., CLEVELAND DW. Superoxide dismutase is an abundant component in cell bodies, dendrites, and axons of motor neurons and in a subset of other neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995, **92** : 954-8

PARKER WD Jr., PARKS JK. Cytochrome c oxidase in Alzheimer's disease brain : purification and characterization. *Neurology*, 1995, **45** : 482-6

PARKER WD Jr., SWERDLOW RH. MITOCHONDRIAL GENETICS'98 - Mitochondrial dysfunction in idiopathic Parkinson disease. *Am. J. Hum. Genet.*, 1998, **62** : 758-762

PERKINS AJ., HENDRIE HC., CALLAHAN CM. et al. Association of antioxidants with memory in a multiethnic elderly sample using the third national health and nutrition examination survey. *Am. J. Epidemiol.*, 1999, **150** : 37-44

PERRIG WJ., PERRIG P., STAHELIN HB. The relation between antioxidants and memory performance in the old and very old. *J. Am. geriatr. Soc.*, 1997, **45** : 718-24

PERRIN R., BRIANCON S., JEANDEL C. et al. Blood activity of Cu/Zn superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase in Alzheimer's disease : a case-control study. *Gerontology*, 1990, **36** : 306-13

PETERSEN RC., SMITH GE., WARING SC., IVNIK RJ., TANGALOS EG., KOKMEN E. Mild cognitive impairment : clinical characterization and outcome. *Arch. Neurol.*, 1999, **56** : 303-8

PICCINI P., BURN DJ., CERAVOLO R., MARAGANORE D., BROOKS DJ. The role of inheritance in sporadic Parkinson's disease : evidence from a longitudinal study of dopaminergic function in twins. *Ann. Neurol.*, 1999, **45** : 577-82

PINCEMAIL J., NEVE J., DEFRAIGNE JO., MEURISSE M., LIMET R. Antioxydant et prévention des maladies cardiovasculaires 4^{ème} partie : le sélénium. *Medi sphere*, 1999, 93

PLANAS M., CONDE M., AUDIVERT S. et al. Micronutrient supplementation in mild Alzheimer disease patients. *Clinical Nutrition*, 2004, **23** : 265-72

POIRIER J., BARBEAU A. Erythrocyte antioxidant activity in human patients with Parkinson's disease. *Neurosci. Lett.*, 1987, **75** : 345-8

POIRIER J. Apolipoprotein E in animal models of CNS injury and in Alzheimer's disease. *Trends Neurosci.*, 1994, **17** : 525-30

POLYMEROPOULOS MH., LAVEDAN C., LEROY E. et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*, 1997, **276** : 2045-7

PRASAD KN., COLE WC., KUMAR B. Multiple antioxidants in the prevention and treatment of Parkinson's disease. *Curr. Opin. Neurol.*, 1999, **12** : 761-70

PROHASKA JR., GANTHER HE. Selenium and glutathione peroxidase in developing rat brain. *J. Neurochem.*, 1976, **27** : 1379-87

PRZEDBORSKI S., DONALDSON DM., MURPHY PL. et al. Blood superoxide dismutase, catalase and Glutathione peroxidase activities in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurodegeneration*, 1996a, **5** : 57-64

PRZEDBORSKI S., DONALDSON D., JAKOWEE M. et al. Brain superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase activities in amyotrophic lateral sclerosis. *ann. Neurol.*, 1996b, **39** : 158-65

RAHER AE., BALL MJ., BHAVE SV., WAKADE AR. Beta-amyloid from Alzheimer disease brains inhibits sprouting and survival of sympathetic neurons. *Biochem. Biophys. res. Commun.*, 1991, **174** : 572-9

RAMASSAMY C., KRZYWOKOWSKI P., BASTIANETTO S., et al. Apolipoprotein E, oxidative stress and EGb 761 in Alzheimer's disease brain. In : PACKER L., CHRISTEN Y., eds. *Ginkgo biloba extract (EGb 761) study : lesson from cell biology*. Paris, Elsevier, 1998, 69-83

RASCOL A. *La maladie de Parkinson*. Acanthe, Masson, 1998

RAYMAN M.P. The importance of selenium to human health. *The Lancet*, 2000, **356** : 233-41

REAUME AG., ELLIOTT JL., HOFFMAN EK. et al. motor neurons in Cu/Zn superoxide dismutase-deficient mice develop normally but exhibit enhanced cell death after axonal injury. *Nat. Gent.*, 1996, **13** : 43-7

REIDERER P., SOFIC E., RAUSCH WD. et al. Transition metals, ferritin, glutathione, and ascorbic acid in parkinsonian brains. *J. Neurochem.*, 1989, **52** : 515-20

RICHARDSON J.S. Free radicals in the genesis of Alzheimer's disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1993, **24** : 73-6

RINALDI P., POLIDORI M.C., METASTASIO A., et al. Plasma antioxidants are similarly depleted in mild cognitive impairment and in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 2003, **24** : 915-9

ROBBERECHT W., SAPP P., VIAENE MK. et al. Cu/Zn superoxide dismutase activity in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurochem.*, 1994, **62** : 384-7

ROBBERECHT W. Genetics of amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol*, 2000a, **247** : 2-6

ROBBERECHT W. Oxidative stress in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol.*, 2000b, **247** : 1-6

ROBERT L., NUSSBAUM MD., ELIS CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *The new england journal of medicine*, 2003, **348** : 1356-64

ROHER AE., BALL MJ., BHAVE SV., WAKADE AR. Beta-amyloid from Alzheimer disease brains inhibits sprouting and survival of sympathetic neurons. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1991, **174** : 572-9

ROMEROS-RAMOS M., VENERO JL., CANO J., MACHADO A. Low selenium diet induces tyrosine hydroxylase enzyme in nigrostriatal system of the rat. *Mol. Brain. Res.*, 2000, **84** : 7-16

ROSEN DR., SIDDIQUE T., PATTERSON D. et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*, 1993, **362** : 59-62

ROSENBERG R. The molecular and genetic basis of AD: The end of the beginning: The 2000 Wartenberg lecture. *Neurology*, 2000, **54** : 2045-54

ROSES AD. Apolipoprotein E affects the rate of Alzheimer disease expression : beta-amyloid burden is a secondary consequence dependent on APOE genotype and duration of disease. *J. neuropathol. exp. Neurol.*, 1994, **53** : 429-37

ROTHSTEIN JD., VAN KAMMEN M., LEVEY AI., MARTIN LJ., KUNCL RW. Selective loss of glial glutamate transporter GLT-1 in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Neurol.*, 1995, **38** : 73-84

ROTHSTEIN JD. Excitotoxicity hypothesis. *Neurology*, 1996a, **47** : S19-26

ROTHSTEIN JD., DYKES-HOBERG M., PARDO CA. et al. Knockout of glutamate transporters reveals a major role for astroglial transport in excitotoxicity and clearance of glutamate. *Neuron.*, 1996b, **16** : 675-86

- ROTRUCK JT., POPE AL., GANTHER HE., SWANSON AB., HAFEMAN DG., HOEKSTRA WG. Selenium : biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science*, 1973, **179** : 588-90
- SAGARA Y., DARGUSCH R., KLIER FG., SCHUBERT D., BEHL C. Increased antioxidant enzyme activity in amyloid beta protein-resistant cells. *J. Neurosci.*, 1996, **16** : 497-505
- SAGGU H., COOHSEY J., DEXTER D. et al. A selective increase in particulate superoxyde dismutase activity in parkinsonian substantia nigra. *J. Neurochem.*, 1989, **53** : 692-7
- SALAH GALLAH M. Purification et caractérisation de la sélénoprotéine P humaine Etude préliminaire et ses propriétés anti-oxydantes. Thèse, Grenoble, 2004, 11-25
- SALERNO-KENNEDY R., CASHMAN KD. Relationship between dementia and nutrition-related factors and disorders : an overview. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 2005, **75** : 83-95
- SANI BP., WOODARD JL., PIERSON MC., ALLEN RD. Specific binding proteins for selenium in rat tissues. *Carcinogenesis*, 1988, **9** : 277-84
- SANO M., ERNESTO C., THOMAS RG. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease cooperative study. *N. Engl. J. Med.*, 1997, **336** : 1216-1222
- SAVASKAN NE., BRAUER AU., KUHBACHER M. et al. Selenium deficiency increases susceptibility to glutamate-induced excitotoxicity. *FASED J.*, 2002, **17** : 112-4
- SCHAPIRA AH., COOPER JM., DEXTER D., CLARK JB., JENNER P., MARSDEN CD. Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *J. Neurochem.*, 1990, **54** : 823-7
- SCHENCKERY J. La maladie d'Alzheimer. *Le moniteur des pharmacies.*, 1999, **2297** : 5-8
- SCHMUCK A., ROUSSEL AM., ARNAUD J., DUCROS V., FAVIER A., FRANCO A. Analyzed dietary intakes plasma concentrations of zinc, copper, and selenium, and related antioxidant enzyme activities in hospitalized elderlywomen. *J. Am. Coll. Nutr.*, 1996, **15** : 462-8
- SCHULZ JB., LINDENAU J., SEYFRIED J. Glutathione, oxidative stress and neurodegeneration. *Eur. J. Biochem.*, 2000, **267** : 4904-11
- SCHWARTZ K., FOLTZ C. M. Selenium as an integral part of factor 3 against dietary liver necrotic degeneration. *Journal of the American Chemistry Society*, 1957, **79** : 3292
- SCHWEERS O., MANDELKOW EM., BIERNAT J., MANDELKOW E. Oxidation of cysteine-322 in the repeat domain of microtubule-associated protein tau controls the in vitro assembly of paired helical filaments. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995, **92** : 8463-7
- SHAW PJ., INCE PG., FALKOUS G., MANTLE D. Oxidative damage to protein in sporadic motor neuron disease spinal cord. *Ann. Neurol.*, 1995, **38** : 691-5

SIAN J., DEXTER DT., LEES AJ., DANIEL S., JENNER P., MARSDEN CD. Glutathione-related enzymes in brain in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.*, 1994, **36** : 356-61

SILANI V., BRAGA M., CARDIN V., SCARLATO G. The pathogenesis of ALS : implications for treatment strategies. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 2001, **35** : 25-39

SIMONIAN NA., HYMAN BT. Functional alterations in Alzheimer's disease : diminution of cytochrome oxidase in the hippocampal formation. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1993, **52** : 580-5

SIMONOFF M., CONRI C., FLEURY B. et al. Serum and erythrocyte selenium in normal and pathological states in France. *Trace Elements in Medecine*, 1988, **5** : 64-9

SMITH MA., RUDNICKA-NAWROT M., RICHEY PL. et al. Carbonyl-related posttranslational modification of neurofilament protein in the neurofibrillary pathology of Alzheimer's disease. *J. Neurochem.*, 1995, **64** : 2660-6

SMITH RG., SIKLOS L., ALEXIANU ME. et al. Autoimmunity and ALS. *Neurology*, 1996, **47** : S40-6

SMITH MA., HARRIS PL., SAYRE LM., PERRY G. Iron accumulation in Alzheimer disease is a source of redox-generated free radicals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, **94** : 9866-8

SMORGON C., MARI E., ATTI AR. et al. Trace elements and cognitive impairment : an elderly cohort study. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 2004, **9** : S393-402

SOFIC E., PAULUS W., JELLINGER K., RIEDERER P., YODIM MB. Selective increase of iron in substantia nigra zona compacta of parkinsonian brains. *J. Neurochem.*, 1991, **56** : 978-82

SOFIC E., LANGE KW., JELLINGER K., REIDERER P. Reduced and oxidized glutathione in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease. *Neurosci. Lett.*, 1992, **142** : 128-30

SOLERNO-KENNEDY R., CASHMAN KD., Relationship between dementia and nutrition-related factors and disorders: An overview. *Int. J. Vitam. Nutr. res.*, 2005, **75** : 83-95

SPENCER JP., JENNER P., DANIEL SE., LEES AJ., MARSDEN DC., HALLIWELLB. Conjugates of catecholamines with cysteine and GSH in Parkinson's disease : possible mechanisms of formation involving reactive oxygen species. *J. Neurochem.*, 1998, **71** : 2112-22

SPILLANTINI MG., SCHMIDT ML., LEE VN., TROJANOWSKI JQ., JAKES R., GOEDERT M. Alpha-synuclein in lewy bodies. *Nature*, 1997, **388** : 839-40

SPINA MB., COHEN G. Dopamine turnover and glutathione oxidation : Implications for Parkinson disease. *Neurobiology*, 1989, **86** : 1398-400

STAHL W., BERG H., ARTHUR J. Bioavailability and metabolism. *Molecular aspects of medicine*, 2002, **23** : 39-100

STRITTMATTER WJ., ROSES AD. Apolipoprotein E and Alzheimer disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995, **92** : 4725-4727

SUDHA K., ROA AV., ROA S., ROA A. Free radical toxicity and antioxidants in Parkinson's disease. *Neurol. India*, 2003, **51** : 60-2

SULKAVA R., NORDBERG U.R., ERKINJUNTTI T., WESTERMARCK T. Erythrocyte glutathione peroxidase and superoxide dismutase en Alzheimer's disease and other dementias. *Acta. Neurol. Scand.*, 1986, **73** : 487-9

SULZER D., BOGULAVSKY J., LARSEN KE. et al. Neuromelanin biosynthesis is driven by excess cytosolic catecholamines not accumulated by synaptic vesicles. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000, **97** : 11869-74

SUN QA., WU Y., ZAPPACOSTA F. et al. Redox regulation of cell signaling by selenocysteine in mammalian thioredoxin reductases. *J. Biol. Chem.*, 1999, **274** : 24522-30

SUN QA., ZAPPACOSTA F., FACTOR VM., WIRTH PJ., HATFIELD DL., GLADYSHEV VN. Heterogeneity within animal thioredoxin reductases. Evidence for alternative first exon splicing. *J. Biol. Chem.*, 2001, **276** : 3106-14

SUN Y., BUTLER JA., WHANGER PD. Glutathione peroxidase activity and selenoprotein W levels in different brain regions of selenium-depleted rats. *J. Nutr. Biochem.*, 2001, **12** : 88-94

SUNDSTROM H., KORPELA H., SAJANTI E., KAUPPILA A. Supplementation with selenium, vitamine E and their combination in gynaecological cancer during cytotoxic chemotherapy. *Carcinogenesis.*, 1989, **10** : 273-8

SVEINBJORNSDOTTIR S., HICKS AA., JONSSON T. et al. Familial aggregation of Parkinson's disease in Iceland. *N. Engl. J. Med.*, 2000, **343** : 1765-70

TANNER CM., OTTMAN R., GOLDMAN SM. et al. Parkinson disease in twins an etiologic study. *JAMA*, 1999, **281** : 341-6

TAPIERO H., TOWNSEND D.M., TEW K.D. The antioxidant role of selenium and seleno-compounds. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2003, **57** :134-44

TESTUD A. Rôle de la vitamine E dans la prévention du risque cardiovasculaire. Thèse, 2001, Faculté de pharmacie de Grenoble.

TETU D. Facteurs génétiques et stress oxydatif impliqués dans la maladie d'Alzheimer. Thèse, 2005, Faculté de pharmacie de Grenoble

THEROND P. LE SELENIUM Un oligoélément essentiel pour la santé humaine. *Cah. Nutr. Diet.*, 2003, **38** : 250-6

- THOMAS T., THOMAS G., McLENDON C., SUTTON T., MULLAN M. Beta-amyloid-mediated vasoactivity and vascular endothelial damage. *Nature.*, 1996, **380** : 168-71
- THOMPSON C.M., MARKESBERY W.R., EHMANN W.D., MAO Y.X., VANCE D.E. Regional brain trace-element studies in Alzheimer's disease. *Neurotoxicology*, 1988, **9** : 1-7
- TOLONEN M., SARNA S., HALME M. et al. Anti-oxidant supplementation decreases TBA reactants in serum of elderly. *Biol. Trace Elem. Res.*, 1988, **17** : 221-8
- URSINI F., MAIORINO M., BRIGELIUS-FLOHE R. et al. Diversity of glutathione peroxydases. *Methos Enzymol.*, 1995, **252** : 38-53
- URSINI F., HEIM S., KIESS M. et al. Dual function of the selenoprotein PHGPx during sperm maturation. *Science*, 1999, **285** : 1393-6
- VALENTINE JS. Do oxidatively modified proteins cause ALS ? *Free Radical Biology & Medecine*, 2002, **33** : 1314-20
- VANDERHEYDEN JE., BOUILLIEZ DJ. Traiter le Parkinson : prise en charge globale et multidisciplinaire du patient parkinsonien. De Boeck, Bruxelles, 2004
- VENDELAND SC, BUTLER JA, WHANGER PD. Intestinal absorption of selenite, selenate and selenomethionine in the rat. *J. Nutr. Biochem.*, 1992, **3** : 359-65
- VINCETI M., GUIDETTI D., PINOTTI M. et al. Amyotrophic lateral sclerosis after long-term exposure to drinking water with high selenium content. *Epidemiology*, 1996, **7** : 529-32
- VINCETI M., GUIDETTI D., BERGOMI M. et al. Lead, cadmium, and selenium in the blood of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Ital. J. Neurol. Sci.*, 1997, **18** : 87-92
- WARD N.I., MASON J.A., Neutron activation analysis for identifying elemental status in Alzheimer's disease. *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, 1987, **113** : 293-8
- WENSTRUP D., EHMANN WD., MARKESBERY WR. Trace element imbalances in isolated subcellular fractions of Alzheimer's disease brains. *Brain Res.*, 1990, **533** : 125-31
- WHANGER PD, PEDERSEN ND, HATFIELD J, WESWIG PH. Absorption of selenite and selenomethionine from ligated digestive tract segments in rats. *Proc Soc Exp Biol Mol*, 1976, **153** : 295-7
- WHANGER PD. Selenium and the brain : a review. *Nutr. Neurosci.*, 2001, **4** : 81-97
- WIEDAU-PAZOS M., GOTTO JJ., RABIZADEH S. et al. Altered reactivity of superoxide dismutase in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science*, 1996, **271** : 446-7
- WIEDEMAN FR., WINKLER K., KUZNETSOV AV. et al. Impairment of mitochondrial function in skeletal muscle of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Sci.*, 1998, **156** : 65-72

WOLFE MS., XIA W., OSTASZEWSKI BL. et Al. Two transmembrane aspartates in presenilin-1 required for presenilin endoproteolysis and gamma-secretase activity. *Nature*, 1999, **398** : 466-7

WONG PC., PARDO CA., BORCHELT DR. et al. An adverse property of a familial ALS-linked SOD1 mutation causes motor neuron disease characterized by vacuolar degeneration of mitochondria. *Neuron.*, 1995, **14** : 1105-16

YEH JY., GU QP., BEILSTEIN MA., FORSBERG NE., WHANGER PD. Selenium influences tissue levels of selenoprotein W in Sheep. *J. Nutr.*, 1997, **127** : 394-402

YORITAKA A., HATTORI N., uCHIDA K., TANAKA M., STADTMAN ER., MIZUNO Y. Immunohistochemical detection of 4-hydroxynonenal protein adducts in Parkinson disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 1996, **93** : 2696-701

YOSHIDA E., MOKUNO K., AOKI S. et al. Cerebrospinal fluid levels of superoxide dismutases in neurological diseases detected by sensitive enzyme immunoassays. *J. Neurol. Sci.*, 1994, **124** : 25-31

YOSHIKAWA K., AIZAWA T., HAYASHI Y. Degeneration in vitro of post-mitotic neurons overexpressing the Alzheimer amyloid protein precursor. *Nature*, 1992, **359** : 64-7

YU MW., HORNG IS., HSU KH., CHIANG YC., LIAW YF., CHEN CJ. Plasma selenium levels and risk of hepatocellular carcinoma among men with chronic hepatitis virus infection. *Am J Epidemiol*, 1999, **15** : 367-74

ZACHARA BA., PAWLUK H., BLOCH-BOGUSLAWSKA E. et al. Tissue level, distribution, and total body selenium content in healthy and diseased in Poland. *Arch. Environ Health*, 2001, **56** :461-6

ZAFAR KS., SIDDIQUI A., SAYEED I., AHMAD M., SALIM S., ISLAM F. Dose-dependant protective effect of selenium in rat model of Parkinson's disease : neurobehavioral and neurochemical evidences. *J. Neurochem.*, 2003, **84** : 438-446

ZHANG J., PERRY G., SMITH MA. et al. Parkinson's disease is associated with oxidative damage to cytoplasmic DNA and RNA in substantia nigra neurons. *Am. J. Pathol.*, 1999, **154** : 1423-9

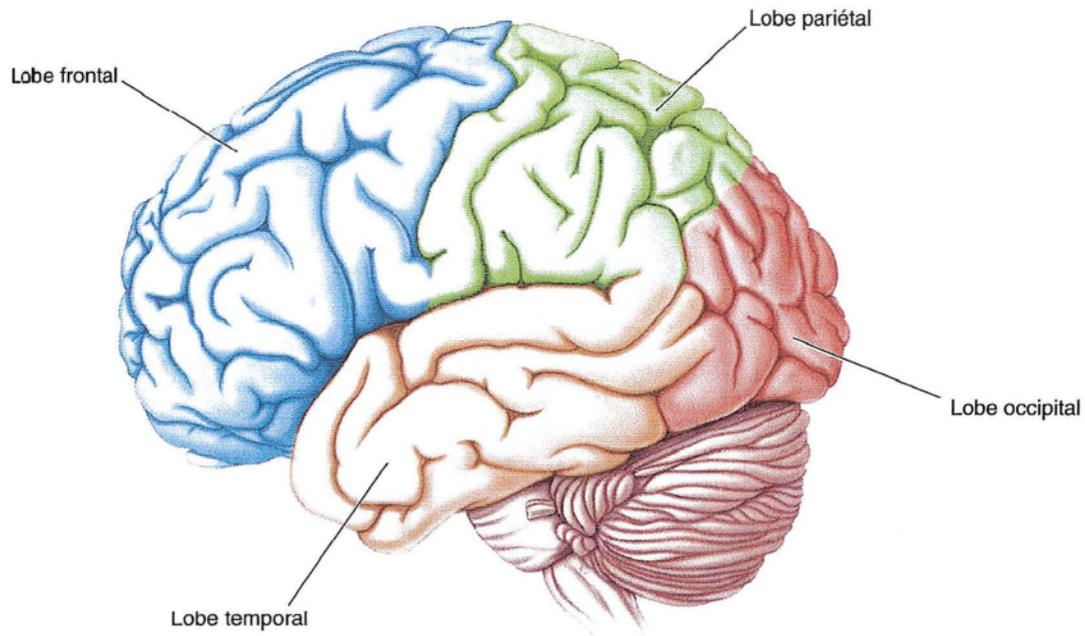
ZHANG Y., DAWSON VL., DAWSON TM. Oxidative stress and genetics in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurobiology of disease*, 2000, **7**: 240-50

ANNEXES

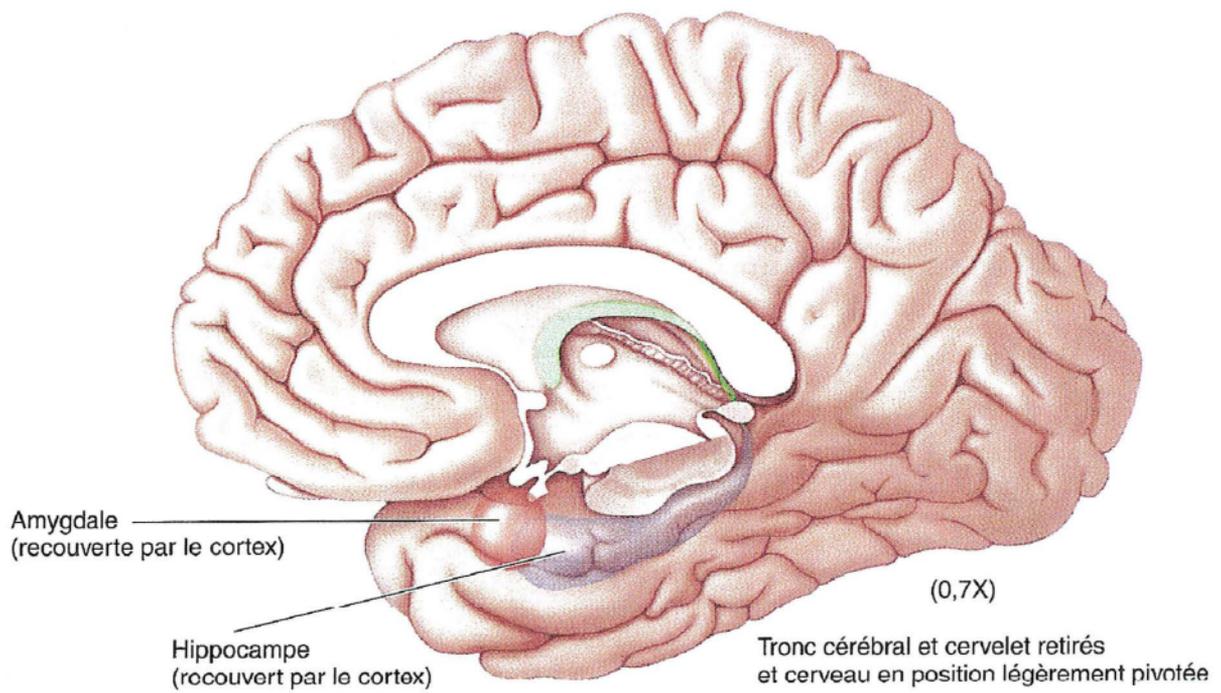
Annexe 1 : Tableau des aliments riches en sélénium (AFSSA, 2001)

Teneur en sélénium (µG/100g)	Lait et produits laitiers	Céréales et dérivés	Produits carnés	Fruits, légumes et autres végétaux	Œufs et ovoproduits	Poissons, mollusques et crustacés	Autres
100-200			Rognon de porc cru Rognon de bœuf cru				
60-100			Foie de lapin cru			Thon cru Calmar cru Thon au naturel Limande crue	
40-60			Foie de porc cru Foie de veau cru			Moule cuite à l'eau Maquereau au vin blanc	
30-40			Escalope de dinde sautée			Hareng cru Lotte crue Huitre crue Maquereau sauce moutarde	
20-30			Roti de porc cuit			Colin cru Merlu cru Cabillaud cru Saumon cru	Moutarde
15-20			Echine de porc en roti Lapin cru Jambon cru		Œuf entier	Poisson pané frit Truite de rivière crue	Hamburger Pizza Pâtes aux œufs cuites
10-15		Riz blanc cru	Paté de foie de porc Steack de cheval cru Poulet cru Cervelle crue Cotelette de porc cru Jambon cuit	Poivron rouge cru Haricot blanc sec			
8-10	Livarot Fromage de chèvre demi-sec Saint-Paulin Gouda		Cuisse de poulet rotie Escalope de veau crue				
6-8	Edam Beaufort Emmental Roquefort Maroilles Saint-Nectaire Comté Féta Fromage des Pyrénées		Bœuf cru Mouton cru Saucisse pur porc cuite	Ail frais Raisin sec Lentille cuite			
3-6	Camembert Cantal Pont l'Évêque Munster Reblochon	Pain de mie Pain de seigle et froment Farine blanche	Cotelette d'agneau crue	Amande Champignon de couche cru Champignon appetisé			Biscuits type petit beurre

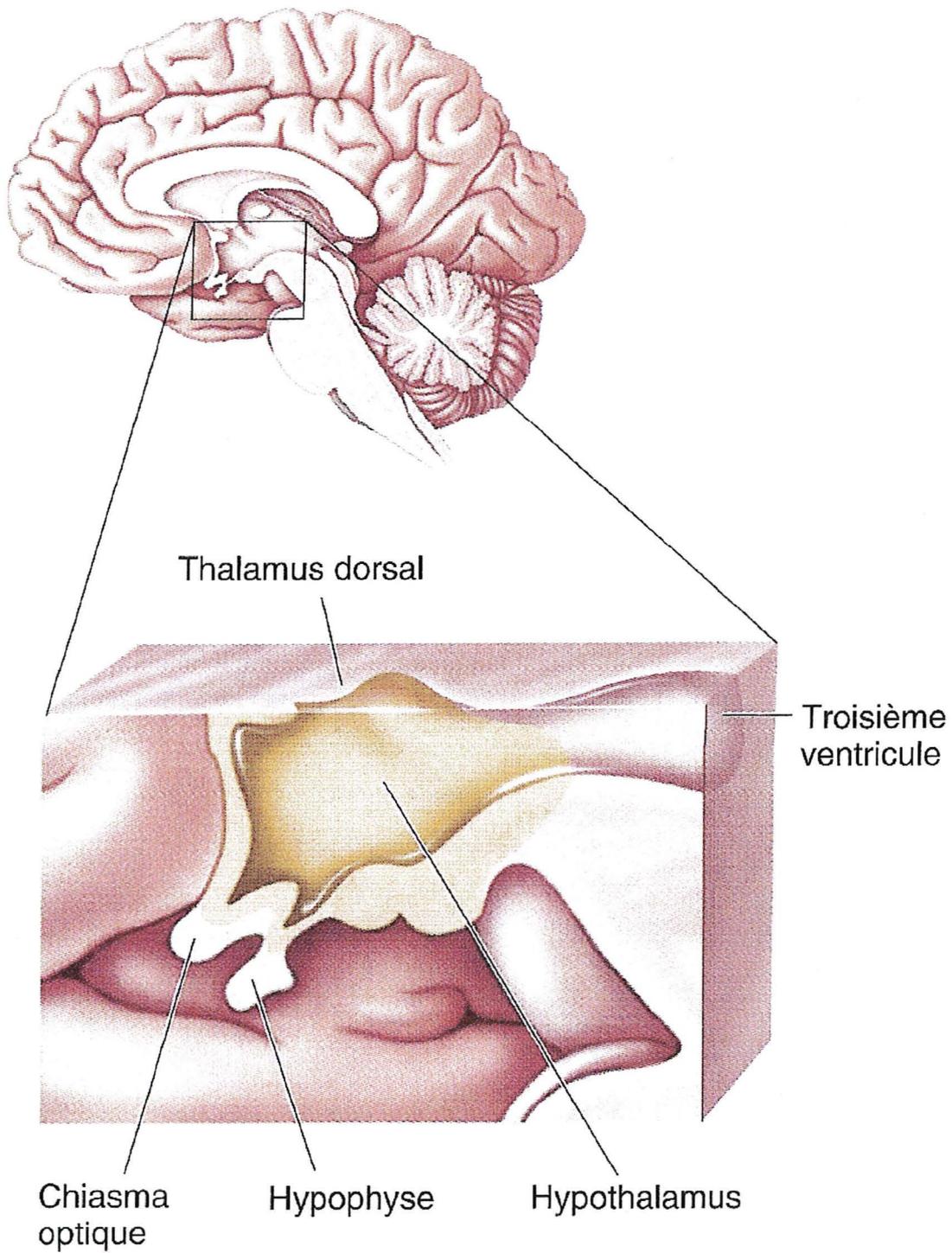
Annexe 2 : Les lobes cérébraux (Bear et al., 2002)



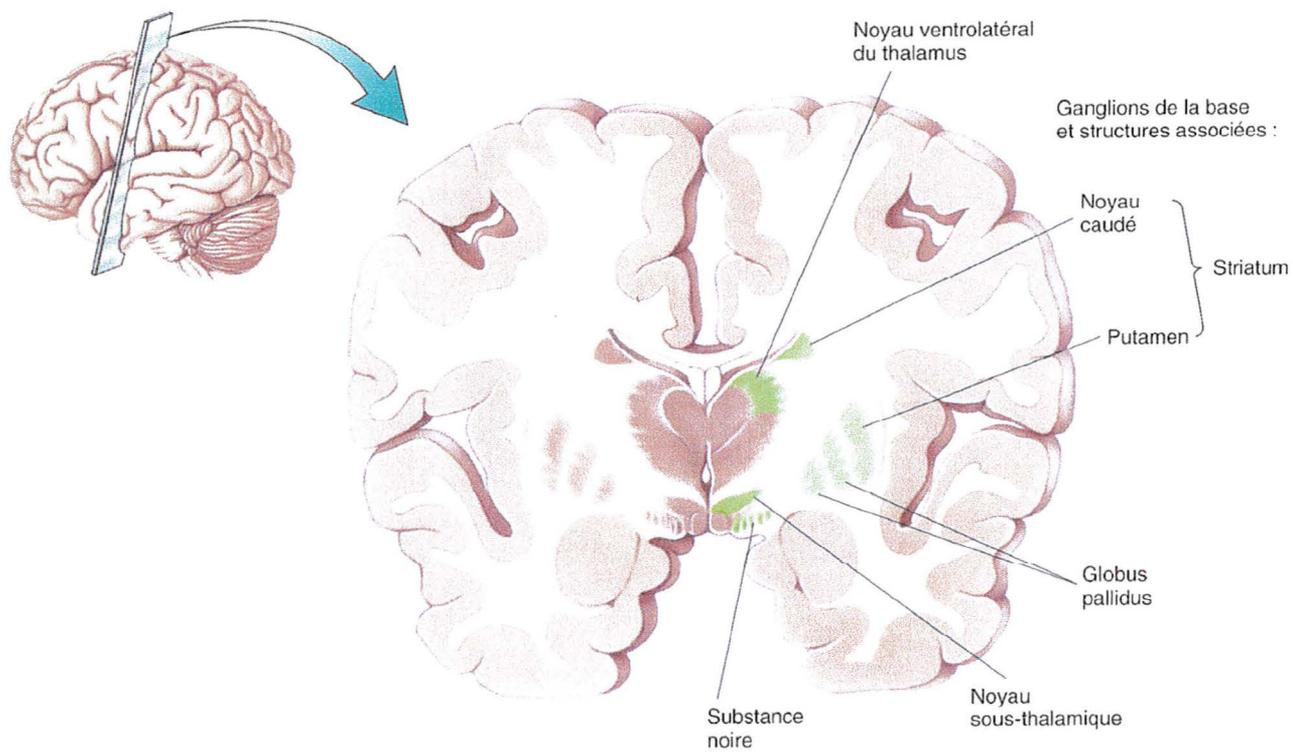
Annexe 3 : Localisation anatomique de l'amygdale et de l'hippocampe (Bear et al., 2002)



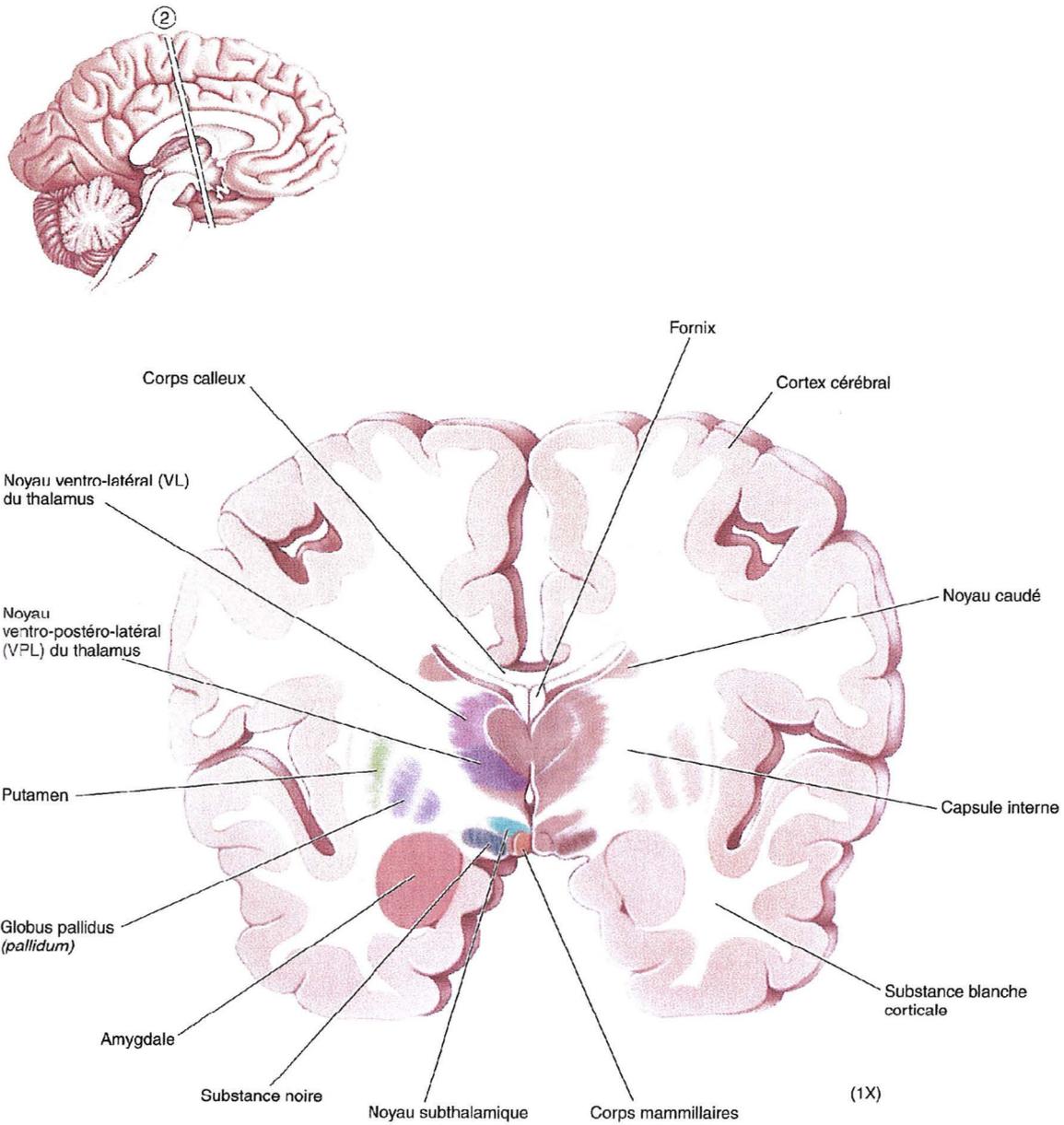
Annexe 4 : Localisation anatomique de l'hypothalamus et de l'hypophyse (glande pituitaire)
(Bear et al., 2002)



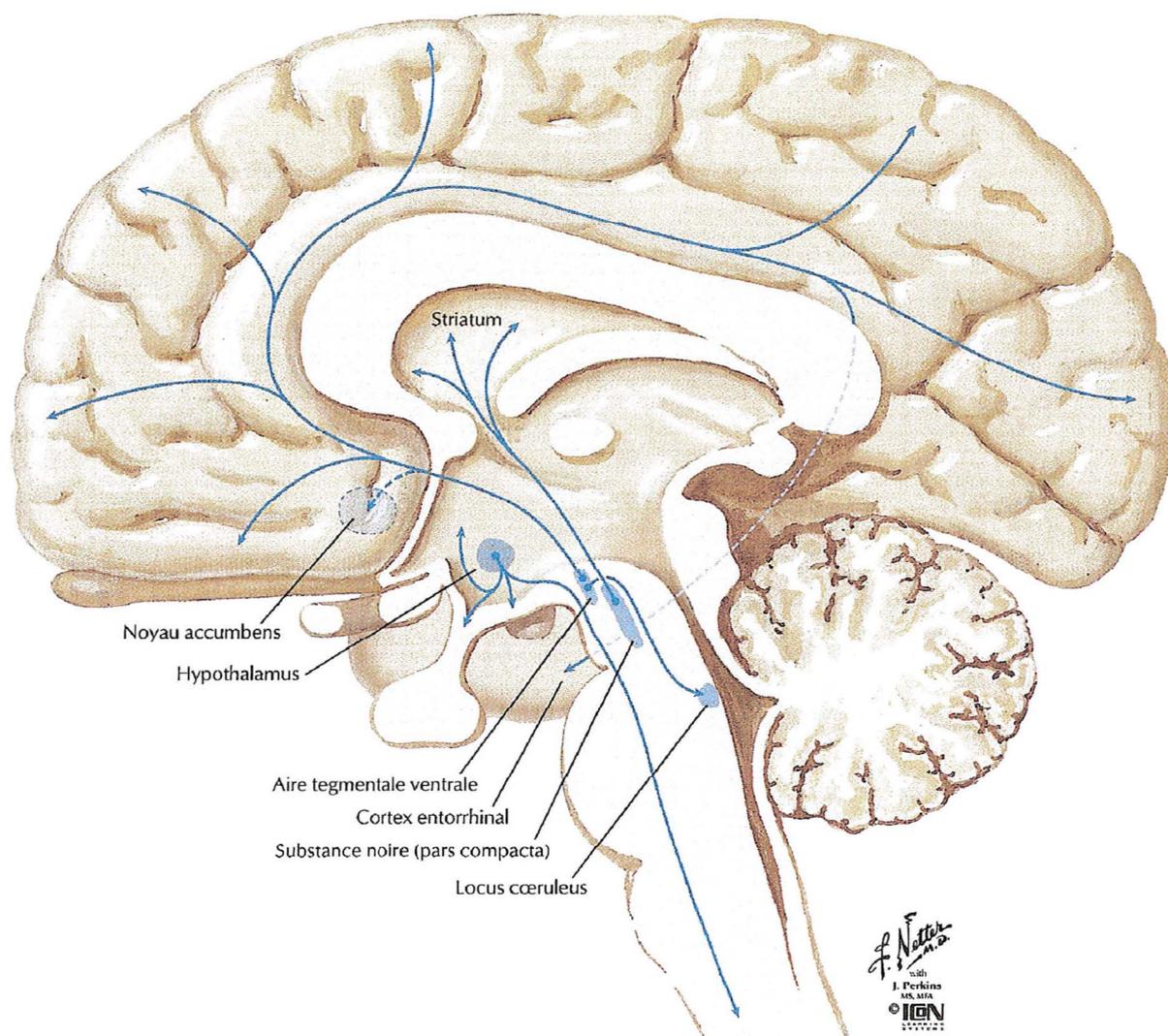
Annexe 5 : Ganglions de la base et les structures qui leur sont associées (Bear et al., 2002)



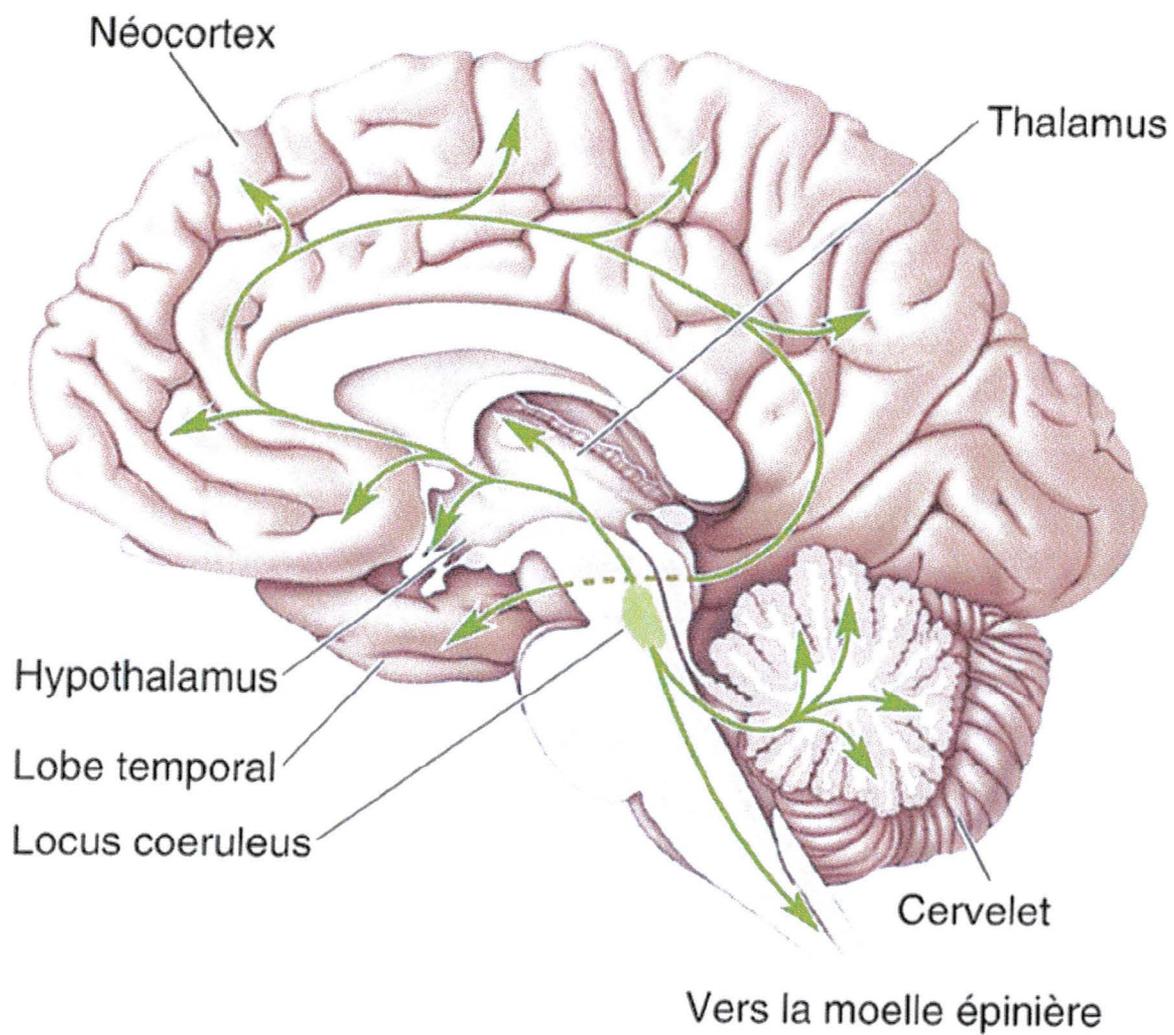
Annexe 6 : Principales structures et faisceaux nerveux du cerveau antérieur au niveau du thalamus moyen (Bear et al., 2002)



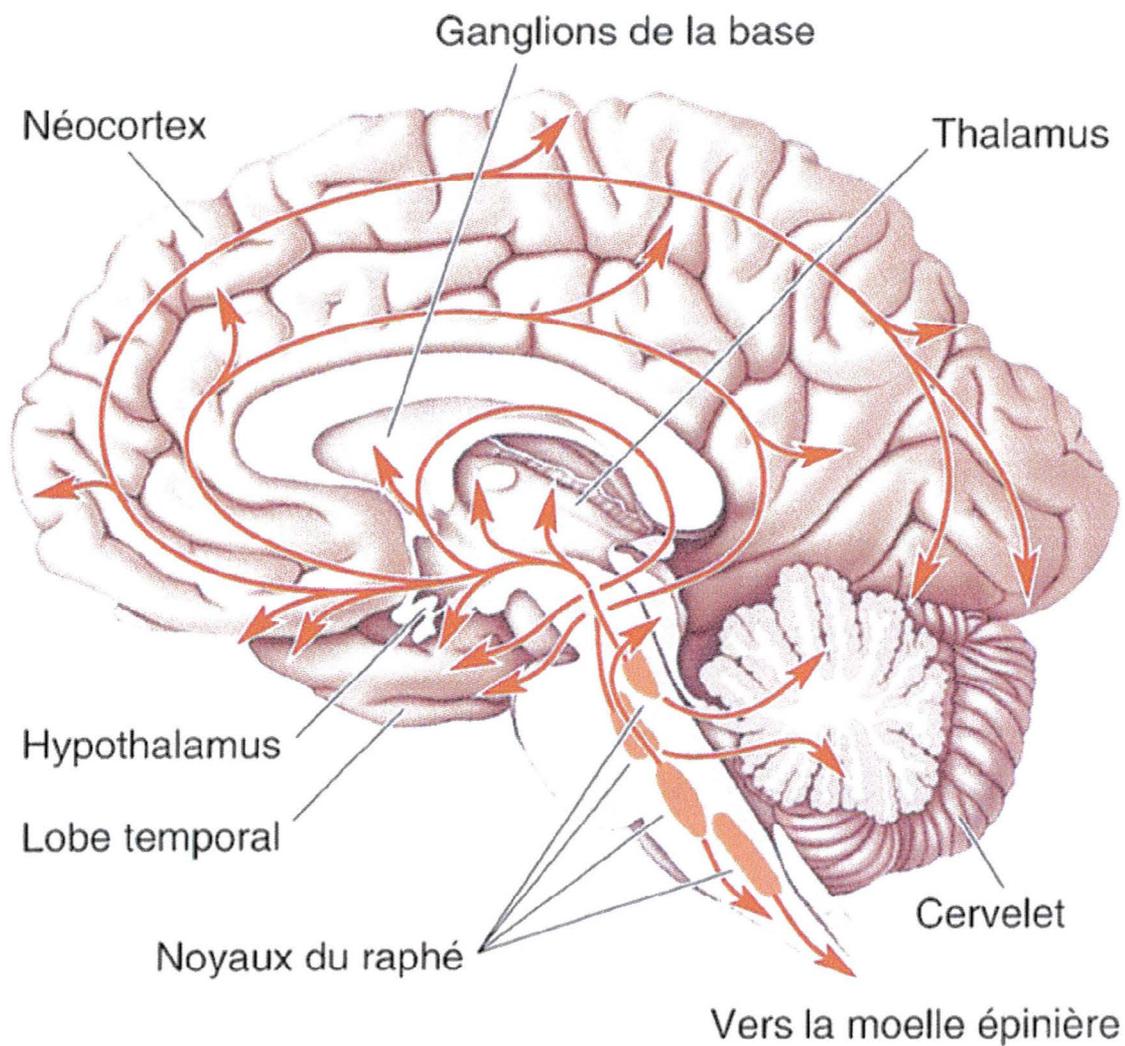
Annexe 7 : Les voies dopaminergiques (Felten et Jozefowicz, 2006)



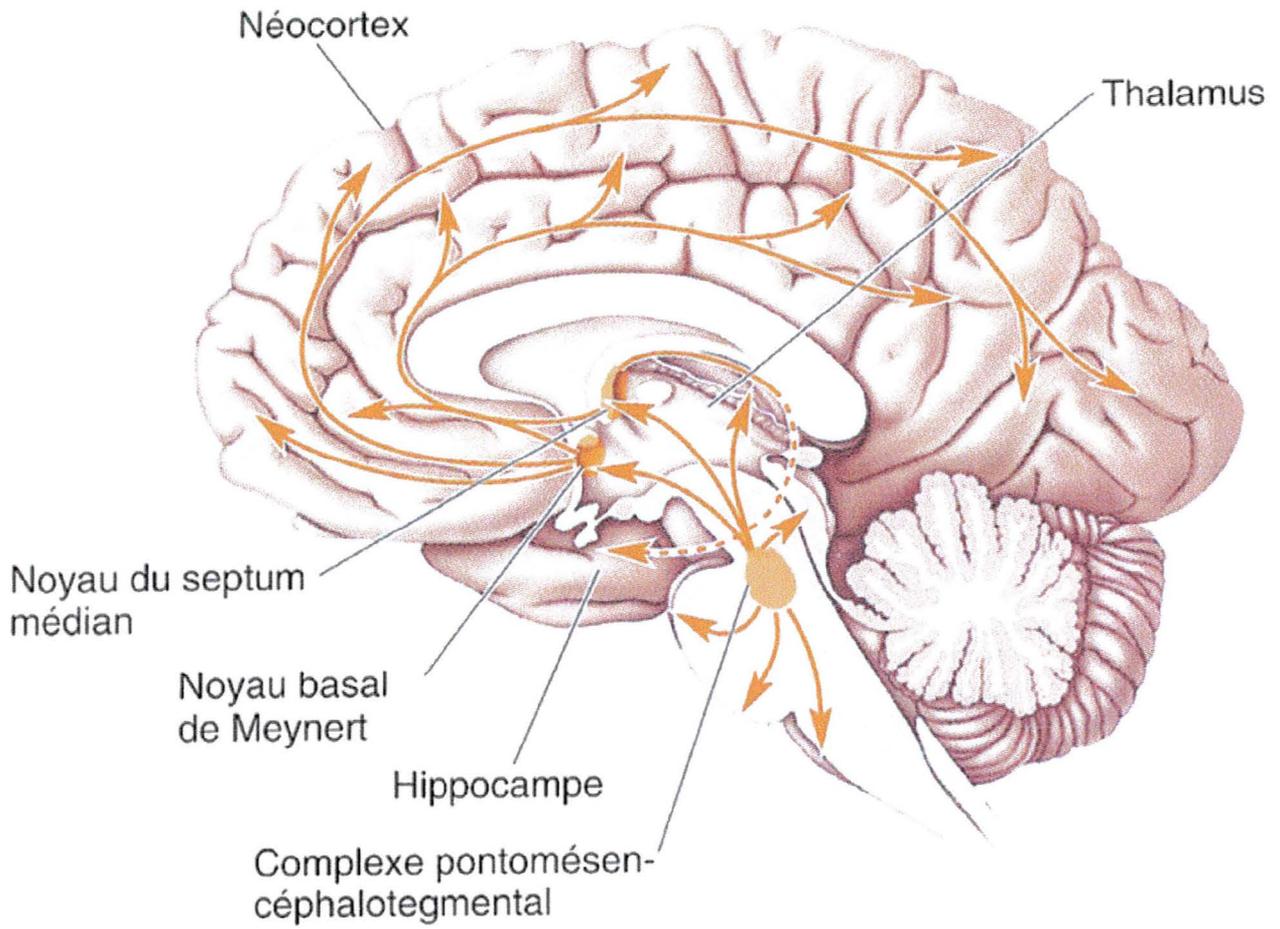
Annexe 8 : Les voies noradrénergiques (Bear et al., 2002)



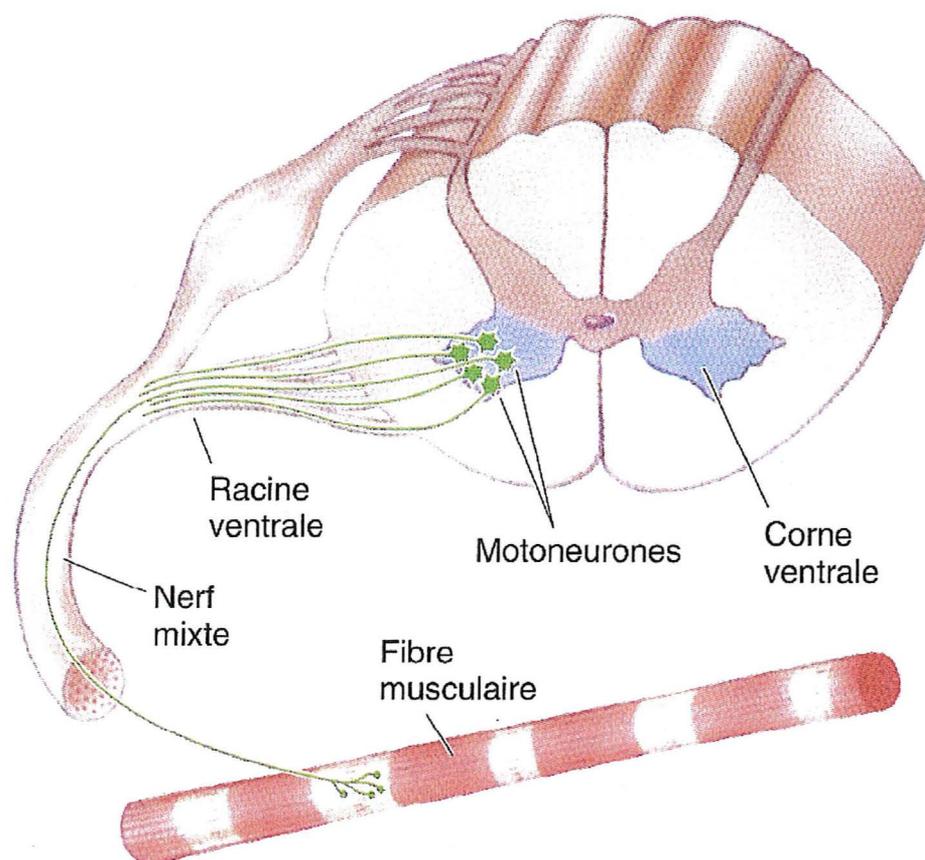
Annexe 9 : Les voies sérotoninergiques (Bear et al., 2002)



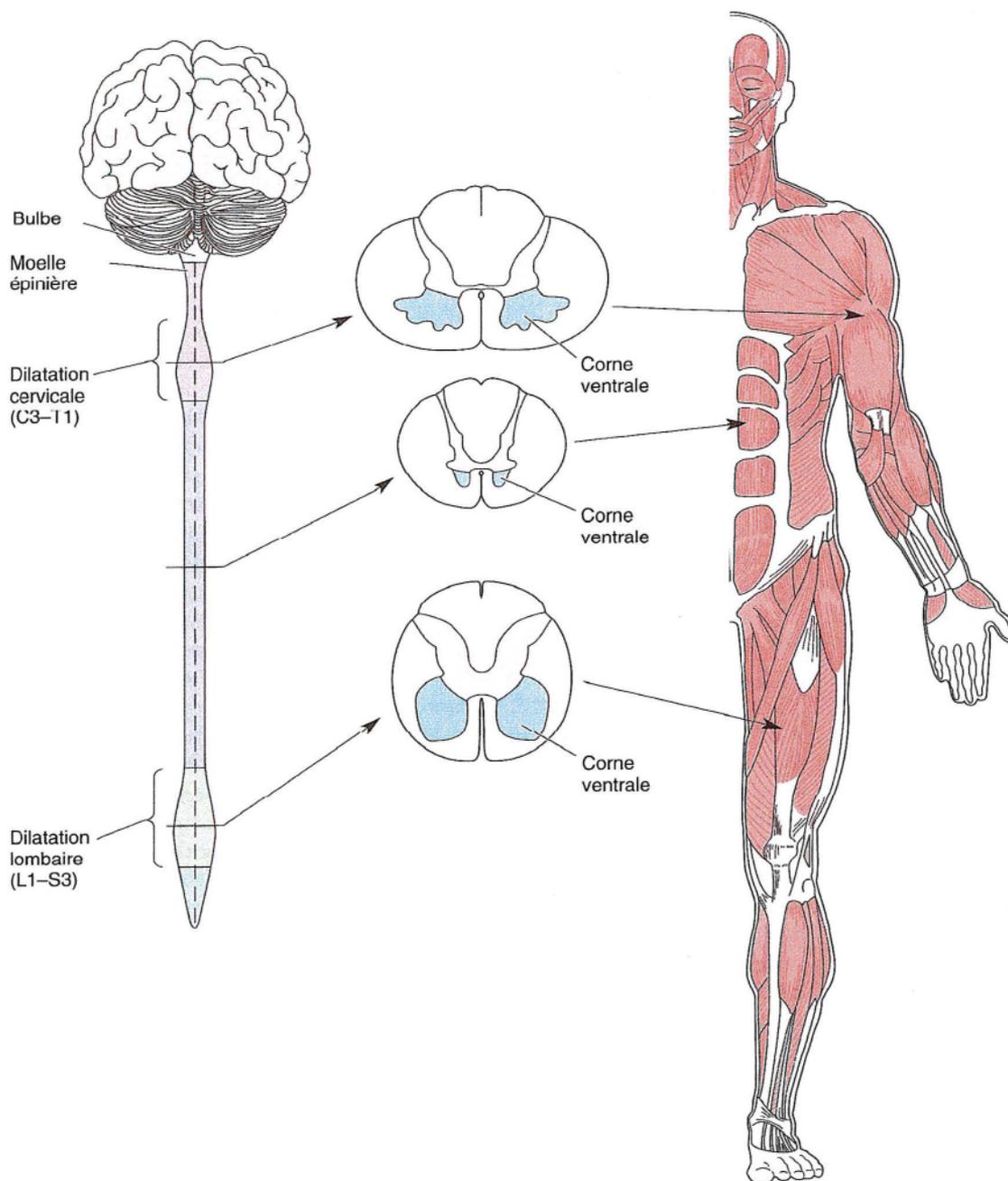
Annexe 10 : Les voies cholinergiques (Bear et al., 2002)



Annexe 11 : Innervation des muscles par les motoneurones. Les motoneurones innervant les muscles sont localisés au niveau de la corne ventrale de la moelle épinière (Bear et al., 2002).



Annexe 12 : Répartition des motoneurones au niveau de la moelle épinière (Bear et al., 2002)



ABBREVIATIONS

ABBREVIATIONS

- A β : Protéine β -amyloïde
- A β 40 : Protéine β -amyloïde courte, formée de 40 acides aminés
- A β 42 : Protéine β -amyloïde longue, formée de 42 acides aminés
- ADNmt : Acide Désoxy riboNucléique mitochondrial
- APP : Précurseur de la Protéine β -amyloïde
- ApoE : Apolipoprotéine E
- CIND : Cognitive Impairment Non-Dementia
- DI : Iodothyronine désiodinase
- DATATOP : Deprenyl and Tocopherol Antioxidant Therapy of Parkinsonism
- EDRF : Endothelium-derived relaxing factor
- ETC : Chaîne de Transport des Electrons
- EVA : Etude du Vieillissement Artériel
- γ GT : γ -Glutamyl Transferase
- GCS : γ -Glutamyl Cystéine Synthase
- GPX : Glutathion Peroxydase
- GSH : Glutathion réduit
- GSSG : Glutathion oxydé
- IGF-1 : Insulin Growth Factor 1
- H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène
- LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
- MAO : MonoAmine Oxydase
- MCI : Mild Cognitive Impairment
- MMSE : Mini-Mental Status Examination
- MPP+ : 1-Méthyl-4-Phényl-1,2,3,6,-tétrahydropyridine
- MPT : Pores mitochondriaux
- MPTP : 1-Méthyl-4-Phényl Pyridium
- NO : Oxyde nitrique
- O₂⁻ : Radical superoxyde
- ROS : Radicaux Libres de l'Oxygène
- Se : Sélénium
- Se-Cys : Séléno-Cystéine

Se-Met : Sélénio-Méthionine
Se-P : Sélénoprotéine-P
SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique
SLAF : Sclérose Latérale Amyotrophique Familiale
SLAS : Sclérose Latérale Amyotrophique Sporadique
SNpc : Substantia Nigra Pars Compacta
SOD : Superoxyde Dismutase
SOD1 : Superoxyde Dismutase à cuivre et zinc
SPMSQ : Short Portable Mental Status Questionnaire
SU.VI.MAX : Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants
T4 : Tétraiodothyronine
TBARS : Thiobarbituric Acid Reactive Substances
TrxR : Thioredoxine Réductase
UCH-L1 : Ubiquitin Carboxy-terminal Hydrolase-L1
4-HNE : 4-Hydroxy-2-Nonénal
6-OHDA : 6-HydroxyDopamine
8OHdG : 8-Hydroxy-2'-désoxyGuanosine



Serment

des

Apothicaire

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.

