



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Larbi Tébessi -Tébessa-
Faculté des Sciences Exactes et Sciences de la Nature et de la Vie
Département de biologie Appliquée



Mémoire

Pour l'Obtention du Diplôme de Master

Domaine: Sciences de la nature et de la vie

Filière: Sciences biologique

Spécialité: biologie moléculaire et cellulaire

Alzheimer's disease and Dementia in Tébessa: Risk factors

Présenté par :

Melle : HAMLAM Amal

Melle : DJEDOUANI Amira

Devant le jury

Dr. ZEGHIB Assia	M.C.B	U.L.T. Tébessa	Président
Pr. ROUABHI Rachid	Prof	U.L.T. Tébessa	Rapporteur
Mr. MENACEUR Fouad	M.C.A	U.L.T. Tébessa	Examineur

Date de soutenance: 27/06/2020

Année universitaire: 2019/2020

المخلص:

يعرف مرض الزهايمر على أنه المرض العصبي الأكثر شيوعا عند كبار السن ، ليس له أسباب محددة لكن النتائج ترجح عدة عوامل جينية و بيئية .

ويتمثل الهدف من عملنا في دراسة عوامل الخطر التي ينطوي عليها مرض الزهايمر في منطقة تبسة. ولهذا، أجريت الدراسة على 500 شخص (111 مريض مقارنة مع 389 سليم) الذين تتراوح أعمارهم بين 65 إلى 102 سنة من كلا الجنسين. وقد دُفد في مستشفى بوقرة بولعراس في تبسة. ومؤسسة (CNAS) .

كشفت دراستنا أن الفئة العمرية الأكثر هيمنة من 80 إلى 89 سنة. وجدنا أن العمر هو عامل الخطر الرئيسي المؤكد مع انتشار يتضاعف كل 4 سنوات من سن 65 بنسبة 6.3% من الأشخاص الذين تتراوح أعمارهم بين 65 إلى 69 و 28.8% بعد 80 سنة. تم تقدير مستوى المخاطر من خلال حساب نسبة الأرجحية في دراسة أحادية العامل المتغير. تظهر النتائج أن النساء هن الأكثر عرضة للمرض أكثر من الرجال بنسبة 66.66% مقابل 33.66%، أيضا ضغط الدم، السكري، السمنة، الاكتئاب تزيد من خطر الإصابة بشكل كبير.

من جهة أخرى فإن استعمال التصوير بالرنين المغناطيسي و التعرض للتعذيب في الماضي هي عوامل تزيد من خطرا لإصابة بالزهايمر مع التقدم في السن. أيضا أثبتت الدراسة أن ممارسة الرياضة و الأنشطة الفكرية والعمل هي عوامل وقائية ضد هذا المرض العصبي.

لا يوجد علاج نهائي حتى الآن ، يتم استخدام الأدوية لإبطاء تقدم المرض والحفاظ على استقلالية المريض لأطول فترة ممكنة ، من أجل تأخير القبول في المؤسسة. بالإضافة إلى ذلك ، يمكن الجمع بين الإدارة غير الدوائية من أجل إدارة الاضطرابات السلوكية.

الكلمات المفتاحية: مرض الزهايمر، الوراثة ، عوامل الخطر، العمر ، الجنس.

Abstract

Alzheimer's disease is defined as the most common neurodegenerative disease in the elderly, it has no specific causes but the results suggest several genetic and environmental factors.

The aim of our work is to study the risk factors involved in Alzheimer's disease in the Tebessa region. Therefore, the study was conducted on 500 people (111 patients compared to 389 healthy) between the ages of 65 to 102 years of both sexes. It was carried out at Bougara Bouarrass Hospital in Tebessa. The CNAS Corporation.

Our study revealed that the most dominant age group is from 80 to 89 years old. We found age to be the main confirmed risk factor with prevalence doubling every 4 years from age 65 at 6.3% of people aged 65 to 69 and 28.8% after 80 years. The risk level was estimated by calculating the probability ratio in the single-factor variable study. The results show that women are 66.66% more likely to be sick than men versus 33.66%, as well as blood pressure, diabetes, obesity, and depression increase their risk significantly.

On the other hand, the use of magnetic resonance imaging and exposure to torture in the past are factors that increase the risk of developing Alzheimer's with age. Also, the study demonstrated that exercise, intellectual activities and work are preventive factors against this neurological disease. There is no definitive treatment yet, medications are used to slow disease progression and maintain patient independence for as long as possible, in order to delay admission to the institution. Additionally, non-drug administration can be combined to manage behavioral disorders.

Key words: Alzheimer's disease, genetics, risk factors, age, sex.

Résumé

La maladie d'Alzheimer (MA) est la plus fréquente des maladies neurodégénératives du sujet âgées. Elle ne connaît pas d'étiologie précise, cependant, une multitude de facteurs génétiques et environnementaux sont incriminés.

L'objectif de notre travail est l'étude des facteurs de risque de MA dans la région de Tébessa. Pour cela, l'étude a été menée sur 500 personnes (111 personnes atteintes du MA par rapport à 389 personnes âgées de 65 à 102 ans des deux sexes). Son été réalisée au niveau de l'hôpital Bougera Boulaares à Tébessa. Et l'établissement CNAS.

Notre étude a révélé que La tranche d'âge la plus dominante des 80 à 89 ans .Nous avons trouvé **l'âge** est le principal facteur de risque avéré avec une prévalence qui double tous les 4 ans à partir de 65 ans (6,3% des personnes âgées de 65 ans à 69 ans, 28,8% après 80 ans).

Le pourcentage des **femmes** malades était supérieur à celui d'hommes (66,6% contre 33,3%). Il ya d'autre pathologies telles que l'hypertension artérielle, le diabète, l'obésité et les antécédents dépressifs se sont montrés significativement liée à la survenues de la MA. De même, l'utilisation de l'IRM et l'exposition à la torture dans le passé constituent des facteurs de risque de la MA. En revanche, des habitudes de vie telles que les activités sportives et intellectuelles et le fait d'être travailleur se sont montrés comme des facteurs protecteurs contre cette maladie.

Aucun traitement curatif n'existe à ce jour, les médicaments utilisés servent à ralentir l'évolution de la maladie et à garder l'autonomie du malade le plus longtemps possible, afin de retarder l'entrée en institution. De plus, une prise en charge non médicamenteuse peut être associée afin de gérer les troubles psychocomportementaux.

Mots clé : maladie d'Alzheimer, génétique, facteurs de risque, âge, sexe.

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, louange à « **ALLAH** » : le tout puissant, le très miséricordieux qui nous a donné la santé, la force, le courage, la volonté et beaucoup de la patience pour achever ce modeste travail.

A mon encadreur, le Professeur **Rouabhi Rachid**

Vous m'avez fait l'honneur de diriger et encadrer mon travail.

Je vous remercie pour votre disponibilité, le partage de vos connaissances, votre esprit critique et vos conseils avisés.

Je vous adresse mes remerciements les plus sincères.

Soyez assurée de ma parfaite considération.

A **Dr MENACEUR Fouad** Université Larbi Tébessi-Tébessa.

A **Dr ZEGHIB Assia** Université Larbi Tébessi-Tébessa.

C'est un honneur que vous m'avez accordé en acceptant d'être les membres de ce Jury veuillez trouver ici le témoignage de remerciements et de profond respect.

Dédicace



*A dieu
le tout puissant de nous
avoir donné la santé,
le courage
et la volonté à réaliser
au bien ce travail Nous avons
le plaisir de dédier ce modeste
travail à :
Nos chers parents
Nos amis*

Liste des abréviations

MA : Maladie d'Alzheimer.

L'Apo E : l'apolipoprotéine E.

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique.

APP : protéine précurseur de l'amyloïde

A β : amyloïde beta.

DNF : Dégénérescence neurofibrillaires.

ChAT : la choline acetyltransferase.

AchE : L'acétylcholinestérase.

MMSE : Mini Mental State Examination.

PS1 : présénilines 1.

PS2 : présénilines 2.

ϵ : allèle.

AA : acides aminés.

AVC : les accidents vasculaires cérébraux.

HTA : hypertension artérielle.

OR : odds ratio.

IC : intervalle de confiance.

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien.

P-tau : tau phosphorylée.

TEP : la tomographie par émission de positons.

TEMP : La tomographie par émission monophotonique.

NMDA: N-Methyl- D-Aspartate.

Liste des tableaux

N°	Titre	Page
1	Les premiers symptômes	17
2	Estimation des échantillons étudiés	47
3	Description de l'âge des 111 personnes incluses dans l'étude en fonction de leur statut vis-à-vis de la maladie.	47
4	Prévalence total de la maladie d'Alzheimer selon le sexe et l'âge	49
5	prévalence partiel de maladies d'Alzheimer selon le sexe	50

Liste des figures

N°	Titre	Page
1	Dessin des plaques séniles par Alois Alzheimer	5
2	Les lobes externes du cerveau humain	6
3	Schéma d'un neurone	7
4	Processus de la mémoire	8
5	Comparaison entre un cerveau d'un sujet sain et d'un malade d'Alzheimer	9
6	Comparaison entre voie non-amyloïdogénique et voie amyloïdogénique	10
7	Rôle du peptide β -amyloïde	11
8	la cascade amyloïde	12
9	Implication de l'hyperphosphorylation de tau dans la dissociation des microtubules et dans la mort neuronale	13
10	Représentation schématique du rôle de la protéine Tau dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer	14
11	Plaques séniles	15
12	les stades de maladie d'Alzheimer	20
13	maladie d'Alzheimer familiale à transmission autosomale dominant	23
14	Représentation schématique des trois isoformes de l'ApoE : E2, E3 et E4	24
15	Représentation schématique des principales mutations pathogènes de l'APP	25
16	Localisation des principales mutations de la protéine préseéniline 1	26
17	Arbre décisionnel concernant la place des biomarqueurs dans le diagnostic de MA	37
18	Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase	38

N°	Titre	Page
19	Récepteur NMDA au repos bloqué par la Mémantine et récepteur NMDA activé	39
20	Immunothérapie dans la maladie d'Alzheimer : Immunothérapie active (1) et immunothérapie passive (A)	42
21	Une carte géographique montrant le Lieux de la réalisation de l'enquête (EPH Bouguerra Boulaares Bekarria)	44
22	la répartition de l'échantillon selon l'âge	48
23	Répartition de l'échantillon selon le sexe	48
24	Répartition du nombre de personnes malade d'Alzheimer au-delà de 65 ans selon le sexe	49

Table des matières

المخلص

Résumé

Abstract

Remerciements

Dédicace

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction

Synthèse bibliographique

Chapitre I: La maladie d'Alzheimer

I. Généralités	3
1. Définition	3
2. Historique.....	4
II. Physiopathologie	5
1. Anatomie du cerveau.....	5
2. Rappel sur le Système nerveux central.....	6
3. Rappel sur la mémoire.....	8
III. Les mécanismes de la maladie d'Alzheimer	9
1. Atrophie cérébrale	9
2. Lésions neuronales	9
IV. l'atteinte des systèmes de neurotransmetteurs	15
1. Le système cholinergique.....	15
2. Les autres systèmes de neurotransmetteurs.....	16
V. Les symptômes	16
VI. Les différentes formes	17
VII. Les phases de la maladie d'Alzheimer	19

Chapitre II: Facteurs pouvant influencer la maladie

I. Facteurs de risques	22
1. Facteurs associés non modifiables.....	22
• Age.....	22
• Sexe.....	22
• Antécédent familiaux.....	22
• Les facteurs de risque génétique.....	22
2. Facteurs associés modifiables	27
a. Les facteurs cardiovasculaires	27
• Diabète.....	27
• Pression artériel.....	27

• Dyslipidémie.....	29
b. facteurs socio-environnementaux.....	29
• Tabagisme.....	29
• Alcool.....	29
• Niveau d'éducation.....	30
• Environnement social.....	30
• Obésité et inactivité physique.....	30
• Richesse du réseau social et des activités.....	30
c. Facteurs liés à la nutrition.....	31
d. Facteurs médicaux.....	32
• Dépression.....	32
• Anémie.....	33
• Pathologies cardiaques.....	33
• Traumatismes crâniens.....	33
II. Facteurs protecteurs.....	33
1. Vie Sociale	33
2. L'alimentation	34
3. Sport	34

Chapitre III : Les principales stratégies diagnostiques et thérapeutiques

I. Diagnostic.....	36
II. Les traitements.....	38
1. Traitements médicamenteux.....	39
2. Traitements non médicamenteux.....	39
3. perspective thérapeutique	40

Chapitre IV : Partie pratique

matériels et méthodes

Résultats

Discussion

Conclusion

Références bibliographique

Annexe

Introduction

Introduction

Le cerveau est un organe mystérieux et irremplaçable. C'est un système de contrôle de l'organisme, il commande et régule l'ensemble des organes du corps. Il permet ainsi la perception et l'adaptation au monde qui nous entoure (Marfai, 2013).

Le système nerveux est devenu de plus en plus complexe au cours de l'évolution, augmentant les capacités intellectuelles et d'apprentissage. Ce qui explique le fait que toute atteinte de cet organe entraîne de lourdes conséquences sur la vie de l'individu atteint (Marfai, 2013).

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, le terme de démence est défini comme « un syndrome, généralement chronique ou évolutif, dans lequel on observe une altération de la fonction cognitive, plus importante que celle que l'on pourrait attendre du vieillissement normal. Elle affecte la mémoire, le raisonnement, l'orientation, la compréhension, le calcul, la capacité d'apprentissage, le langage et le jugement ; la conscience, elle, n'est pas touchée ». Il existe différents types de démence tel que les démences vasculaires, les démences à corps de Lewy, les dégénérescences lobaires fronto-temporales ainsi que la plus connue et la plus fréquente : la maladie d'Alzheimer (Decroix, 2016).

La maladie d'Alzheimer est la première cause de syndrome démentiel chez les sujets de plus de 65 ans. C'est une maladie neurodégénérative, dont la physiopathologie est encore mal comprise, malgré les avancées scientifiques de ces dernières années. À côté des facteurs de risque bien établis de la maladie (âge, sexe, niveau d'éducation, allèle 4 de l'ApoE) des études épidémiologiques ont identifié des facteurs potentiels, non génétiques, qui pourraient moduler le risque de survenue de la MA. Les paramètres évalués sont nombreux et concernent notamment les facteurs de risque cardiovasculaires, certains comportements (activité physique, activités de loisir, consommation modérée d'alcool) ainsi que des traitements pharmacologiques. La possibilité de contrôler certains facteurs de risque laisse entrevoir le concept prometteur d'une "possible" prévention primaire de la MA (Vogel, 2006).

MA est devenue un problème de santé publique. Dans le but d'une prévention, il est important de connaître son épidémiologie au Tébessa. L'objectif de cette étude était d'identifier les facteurs de risque de démence dans une population des personnes âgées tébessiennes.

Chapitre I
La maladie d'Alzheimer

I. Généralités

1. Définition

La Maladie d'Alzheimer constitue la cause la plus fréquente de démence ; elle représente un véritable problème de santé publique.

Donc la démence est une affection cérébrale qui entraîne une altération de la mémoire et autres fonctions cognitives avec une répercussion fonctionnelle et sociale. Cette pathologie se caractérise par l'affaiblissement de la sensibilité, de l'intelligence et de la volonté de l'individu. Elle est caractérisée par une évolution irrémédiablement progressive de ce déficit. La démence est généralement due à une atteinte cérébrale organique plus ou moins diffuse, un processus de dégénérescence des neurones, vasculaire, infectieuse, traumatique, toxique ou tumorale.

On distingue 2 types de démences dégénératives en fonction de la localisation:

- 1) Les démences corticales comprenant la maladie d'Alzheimer, les démences frontales et les démences à corps de Lewy.
- 2) Les démences sous corticales en rapport avec la Chorée de Huntington, la maladie de Creutzfeld-Jacob, la maladie de Parkinson et la maladie de Steele Richardson (Bakchine et Habert, 2007).

La définition anatomie-clinique de la maladie d'Alzheimer se caractérise par l'association d'un syndrome démentiel d'évolution progressive (avec des troubles mnésiques (qui se rapporte à la mémoire) importants au premier plan) et des lésions cérébrales caractéristiques. Le diagnostic de certitude s'effectue par la visualisation de ces lésions lors de l'autopsie, {l'examen histologique du cerveau, par l'existence de plaques amyloïdes et de dégénérescences neurofibrillaires et d'une perte neuronale.

Le diagnostic pré-mortem reste probabiliste, le syndrome démentiel correspond à la définition médicale suivante : troubles des fonctions cognitives (mémoire, langage, praxies, gnoses, fonctions exécutives, etc...) suffisamment importants pour retentir sur la vie quotidienne et qui durent depuis au moins 6 mois (Has, 2011).

2. Historique

La maladie d'Alzheimer a été initialement décrite par Alois Alzheimer un médecin psychiatre, neurologue allemand, à travers le cas de l'un de ses patient Mme Deter.

Le cas Auguste Deter : il s'agit du premier cas décrit de la maladie d'Alzheimer. Cette femme âgée de 51 ans a été admise à la clinique de Francfort le 25 novembre 1901. Alois Alzheimer.

L'examina alors qu'elle présentait une incroyable quantité de symptômes allant d'une Compréhension et d'une mémoire réduites, jusqu'à l'aphasie, la perte du sens de l'orientation, des comportements imprévisibles, de la paranoïa, des hallucinations auditives et un délabrement psychosocial avancé.

Elle souffrait donc d'une dégradation progressive de ses facultés cognitives. Alzheimer continua à la suivre jusqu'à sa mort le 8 avril 1906, date à laquelle il étudia les caractéristiques anatomopathologiques de la maladie grâce à l'autopsie du cerveau qui révéla des plaques et des enchevêtrements neurofibrillaires.

L'éponyme Alzheimer, utilisé à l'origine pour qualifier la démence présénile, fut employé ensuite pour décrire plus généralement les démences primaires : la démence sénile de type Alzheimer. Dès 1907, Fischer lui aussi décrit des cas semblables chez des sujets âgés et en 1911 Alzheimer décrit son second cas (Maurer, et *al.*, 1997).

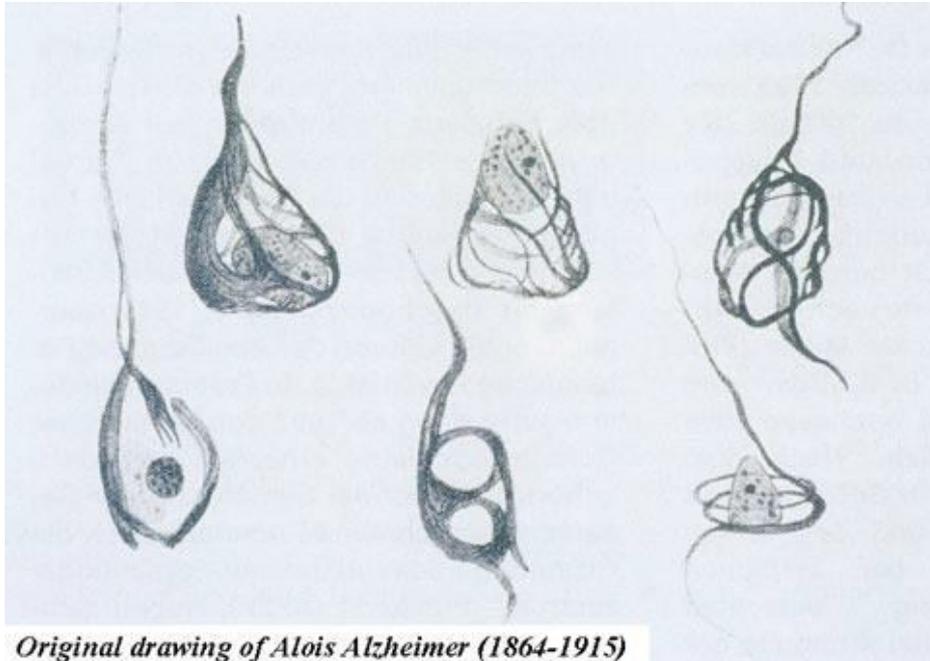
Cette description est confirmée lors de l'essor de la neuroscience au 20ème siècle. En effet, dans les années 70, les chercheurs isolent les neurotransmetteurs. Dans la Maladie d'Alzheimer, on fait alors l'hypothèse d'un déficit en Acétylcholine.

Autour des années 80, l'intérêt général pour la Maladie d'Alzheimer grandit. En effet, elle est de plus en plus fréquente, les sujets à risque étant de plus en plus nombreux du fait de l'augmentation de l'espérance de vie. Avec l'avancée de la recherche, on connaît la composition des plaques séniles (peptides A β) et des neurofibrilles (protéines tau), principales altérations du système nerveux central en lien avec la Maladie d' Alzheimer.

En 1987, on découvre une mutation génétique intervenant dans la forme génétique de la Maladie d'Alzheimer (Delacourte, 1997). Les premières thérapeutiques visant la cognition (ensemble des processus mentaux), en inhibant l'acétylcholinestérase, sont mises sur le marché à partir de 1994. S'en suivent de nombreuses découvertes sur les marqueurs et la génétique, qui aboutissent.

Ensuite à l'idée de Dale Schenk en 1999, aux premiers essais thérapeutiques de vaccination

(Schenk, et *al.*, 1999). Avec notamment la collaboration entre Elan et Wyeth qui lancent les premières études cliniques chez l'homme avec la molécule en 1992 mais finalement arrêtée pour effets indésirables graves (Spinney, 2004).



Original drawing of Alois Alzheimer (1864-1915)

Figure 1 : Dessin des plaques séniles par Alois Alzheimer (site web 1).

II. physiopathologie

1. Anatomie du cerveau

Le cerveau humain est le plus volumineux des éléments du système nerveux central, il est constitué de deux hémisphères : l'hémisphère droit et l'hémisphère gauche.

Ces deux hémisphères sont composés de quatre lobes connectés entre eux. Si l'un des lobes est altéré, la personne peut présenter des troubles du comportement, de la mémoire....

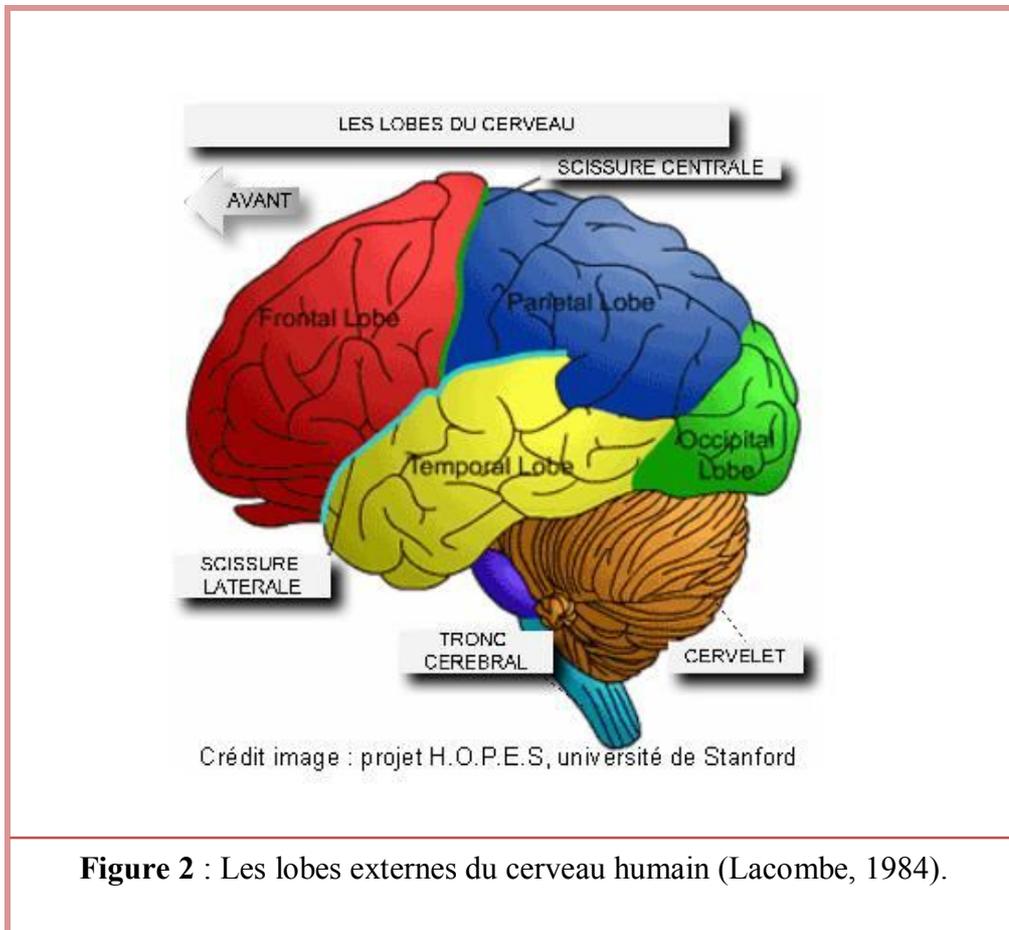
- Le lobe temporal et l'hippocampe : renferment le centre de l'apprentissage récent et de la mémoire immédiate, il permet d'enregistrer des informations liées à l'audition, l'odorat et la vue.

- Le lobe pariétal : est le centre sensitif, il analyse et permet de comprendre les informations.

- Le lobe frontal : est situé à l'avant du cerveau, le côté gauche sera plus développé chez les droitiers et inversement pour le côté droit chez les gauchers. Ce lobe est une zone motrice, il possède en sa partie postérieure le centre moteur, il est le centre de la planification et de l'organisation des actions. Cette zone est aussi le centre du langage parlé, écrit, de la compréhension

des mots. Si une lésion est observée le patient pourra présenter des troubles du langage ainsi que des troubles de la déglutition.

- Le lobe occipital : renferme l'aire visuelle.



Ces deux hémisphères sont recouverts par une couche externe appelée cortex cérébral. Ce dernier est composé de plusieurs régions, qui seront nécessaires dans la perception visuelle, la perception des sons et des odeurs, certaines vont permettre aussi de former les souvenirs et de contrôler les mouvements du corps (Lacombe, 1984).

2. Rappel sur le Système nerveux central

C'est la partie du système nerveux qui se situe dans la boîte crânienne et la colonne vertébrale. L'autre partie est le système nerveux périphérique qui comprend les filets nerveux que l'on retrouve dans tout le corps.

Le système nerveux assure la perception de l'environnement et permet d'élaborer une réponse (Cnrs, 2012). Il est spécialisé dans la conduction, la transmission et le traitement des informations (Poirier, 2012).

L'élément principal du système nerveux central est le neurone (des dizaines de milliards), ou encore appelé cellule nerveuse. Ces cellules sont constituées d'un corps cellulaire, d'un centre trophique et de prolongements (les dendrites et l'axone) qui assurent la contiguïté de l'influx nerveux par l'intermédiaire des synapses qui sont les points de contact entre les neurones (figure 3) (Brailon, 2002).

Cette communication s'effectue au moyen de neurotransmetteurs, libérés par le neurone et capables de stimuler ou inhiber les autres neurones (Moore, et *al.*, 2006).

Certains de ces réseaux sont responsables de fonctions très importantes telles que la mémoire, le langage, la concentration, la résolution de problèmes, l'humeur, le comportement.

Ce sont ces réseaux qui seront spécifiquement touchés dans la maladie d'Alzheimer, alors que ceux contrôlant la fonction motrice et sensorielle seront épargnés (Croisile, 2010).

L'intégrité anatomique du neurone est indispensable pour son fonctionnement (du corps cellulaire jusqu'aux prolongements) (Lacombe, 2007).

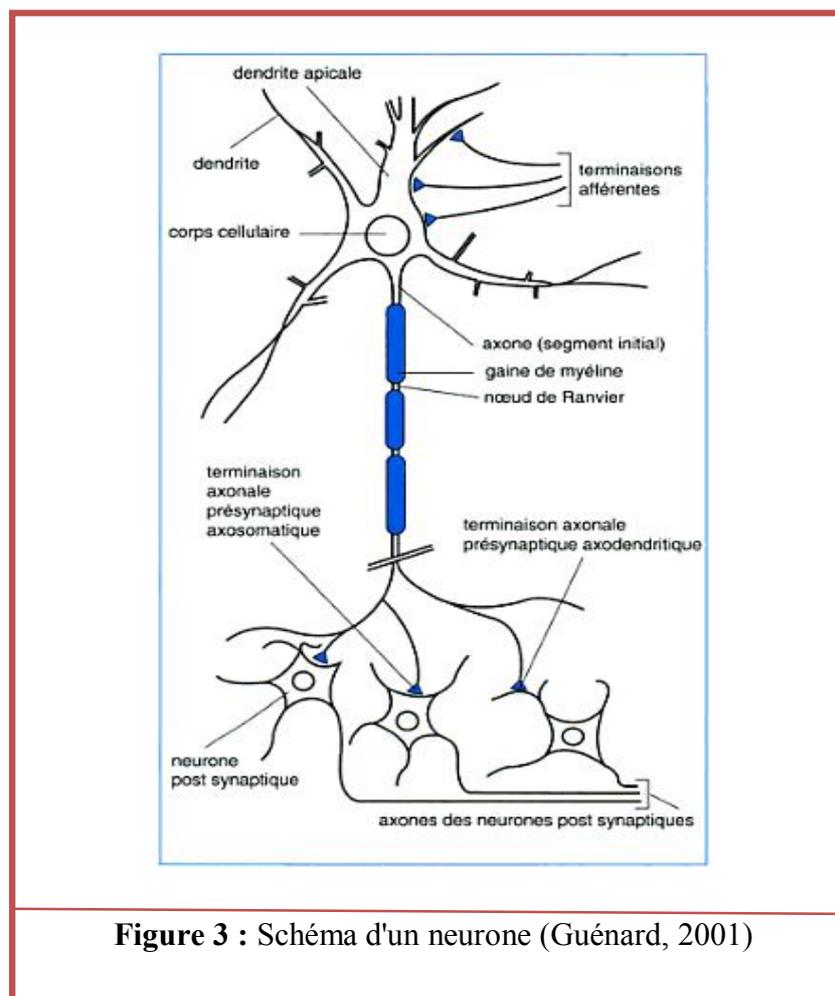


Figure 3 : Schéma d'un neurone (Guénard, 2001)

3. Rappel sur la mémoire

La mémoire est une fonction importante du cerveau. La mémoire permet l'homme de se construire et de s'adapter à son environnement. Elle lui permet également d'acquérir et de conserver des informations qu'il pourra utiliser ultérieurement (figure 4), ce qui suppose que le système nerveux soit capable de stocker et restituer ces données (Zavialoff et Brenot, 1989). C'est un processus qui nous entraîne à aborder différemment une situation ultérieure, en ayant la capacité à se rappeler du passé. (Robert, 2008).

Alors, on distingue classiquement la mémoire à court terme et la mémoire à long terme. La première concerne la rétention temporaire d'informations. Elle est aussi appelée mémoire de travail. Toutes les nouvelles informations passent par la mémoire à court terme, qui présente une capacité de stockage limitée mais sous un format facilement accessible. Cette information pourra ensuite être oubliée ou passer dans la mémoire à long terme qui est plus durable grâce à une consolidation et un stockage (Guénard, 2001).

La mémoire à long terme est divisée en 2 : la mémoire non déclarative (ex. procédurale) et la mémoire déclarative (épisode et sémantique). Les neuromédiateurs jouent un rôle important, par exemple on constate une diminution de la concentration d'acétylcholine au niveau du cerveau, lors de la perte de neurones (Tohgi et *al.*, 1994), ce qui peut entraîner des troubles de la mémoire. Les troubles de la mémoire sont au centre du diagnostic de la maladie d'Alzheimer parce qu'ils sont particulièrement marqués dans cette pathologie. La mémoire épisodique est particulièrement vulnérable (Eustache, 2006).



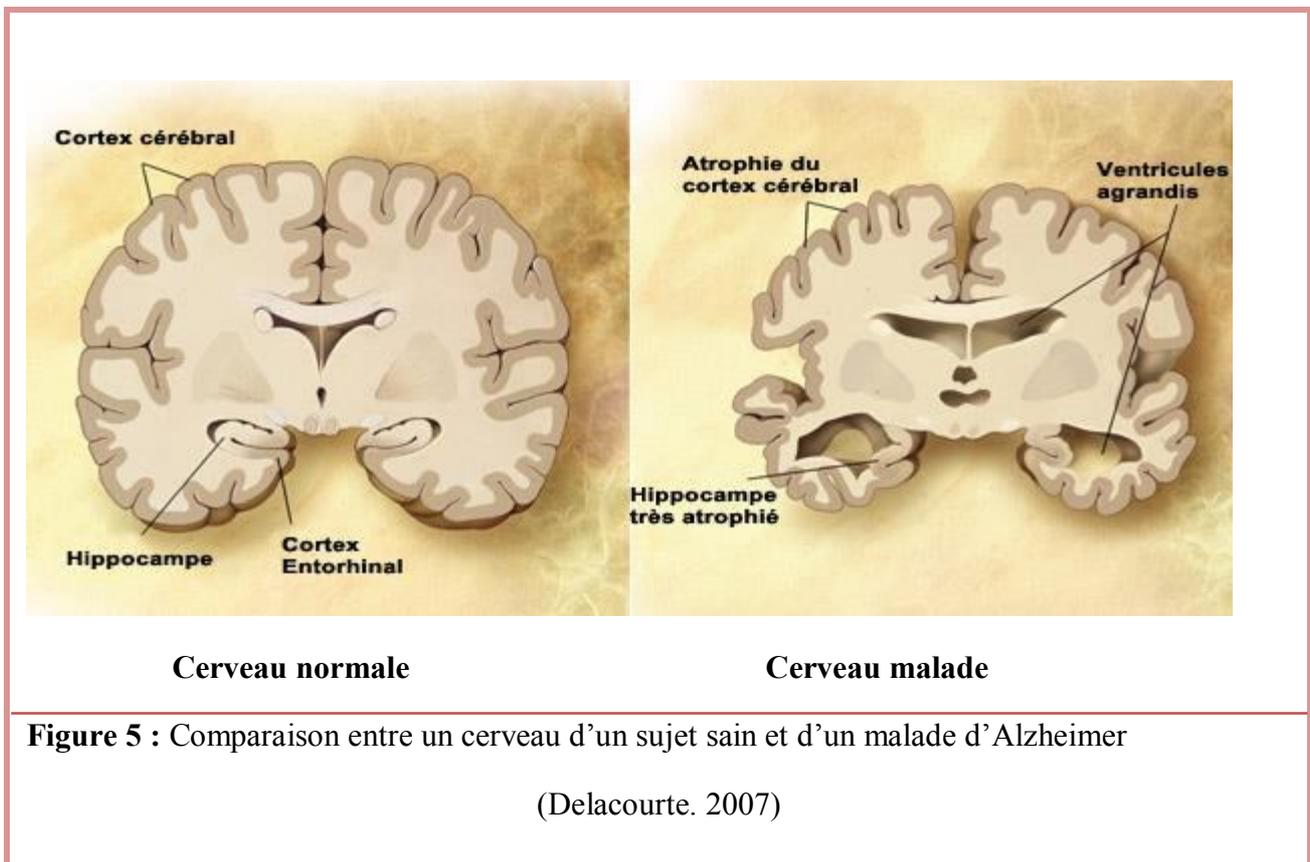
Figure 4 : Processus de la mémoire (Zavialoff et Brenot, 1989)

III. Les mécanismes de la maladie d'Alzheimer

1. Atrophie cérébrale

Chez les malades d'Alzheimer une atrophie corticale pourra être observée, avec une perte d'environ de 8% de son poids tous les 10 ans contrairement à un sujet sain qui ne perd que 2%. Au cours du vieillissement chez le sujet sain, l'atrophie touchera les lobes frontaux, alors que chez les malades d'Alzheimer cette perte sera surtout localisée au niveau de l'hippocampe (figure 5). Puis ces lésions se propageront aux autres aires du cerveau comme celle du langage, de la réalisation des gestes et celle du raisonnement. Ces différentes lésions seront distinguées grâce à la technique de l'IRM ou du scanner.

Deux classifications décrivent l'atteinte progressive des différentes régions du cerveau : la classification de Braak ou la classification de Delacourte (Delacourte. 2007).



2. Lésions neuronales

Le début de la physiopathologie est encore mal connu à ce jour, les spécialistes commencent à connaître le mécanisme qui induit les démences.

Il y aurait deux causes principales qui apparaissent environ 10 ans avant l'arrivée des premiers symptômes : les dépôts amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires.

a. Dépôts extracellulaires du peptide β -amyloïde

La protéine précurseur de l'amyloïde est un composant normal du système nerveux, elle est située au niveau transmembranaire des neurones. Cette protéine joue un rôle dans la neurotransmission, par sa présence en quantité importante au niveau des synapses et aussi par sa fonction de facteur de croissance.

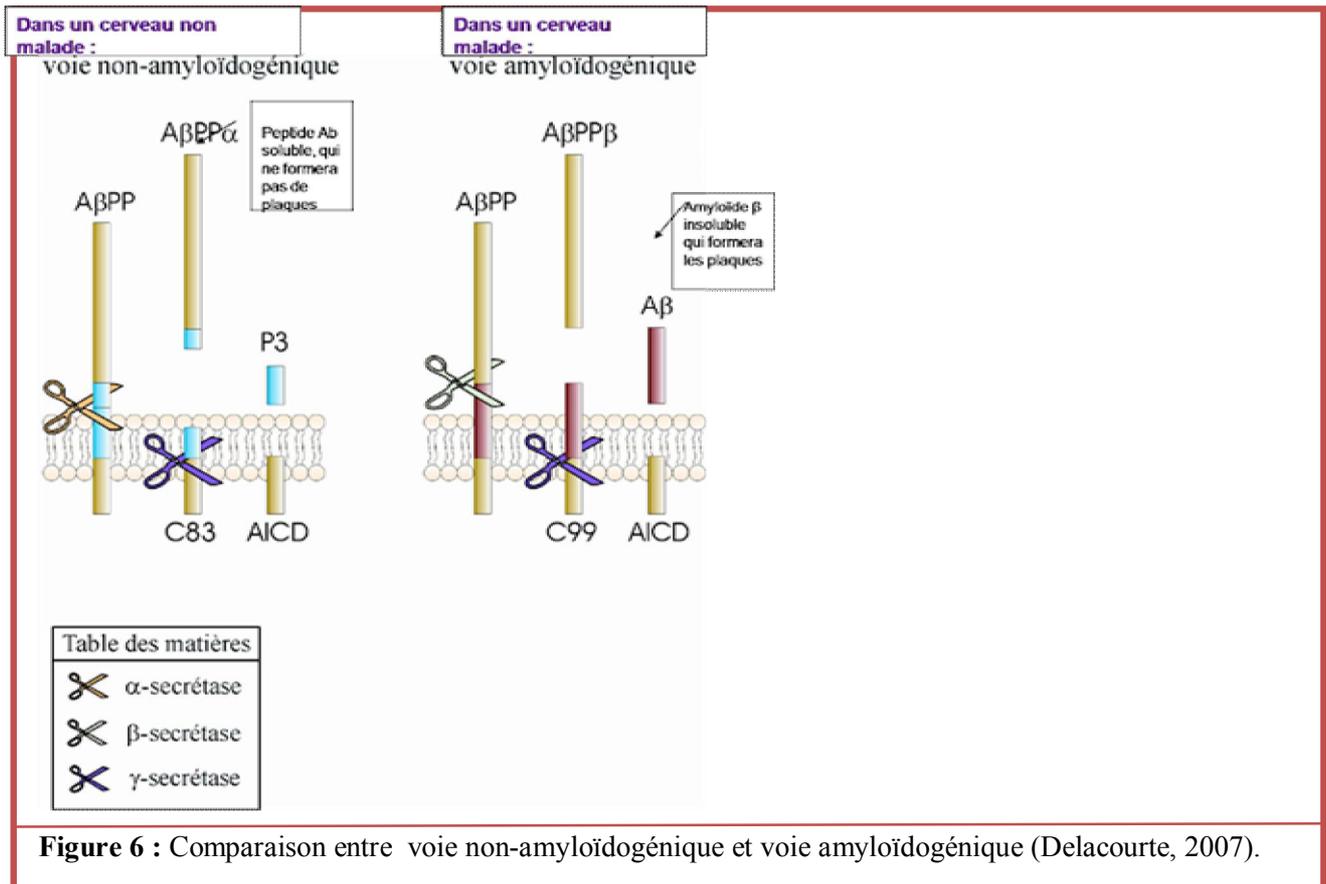
La protéine APP sera dégradée selon 2 voies dont une responsable de la maladie.

o Voie non-amyloïdogénique

En temps normal, la protéine APP est coupée par l' α -secretase puis par la γ -secretase, entraînant ainsi la libération de la protéine α -amyloïde puis du fragment gamma, qui sera ensuite dégradé normalement par les lysosomes (Delacourte, 2007).

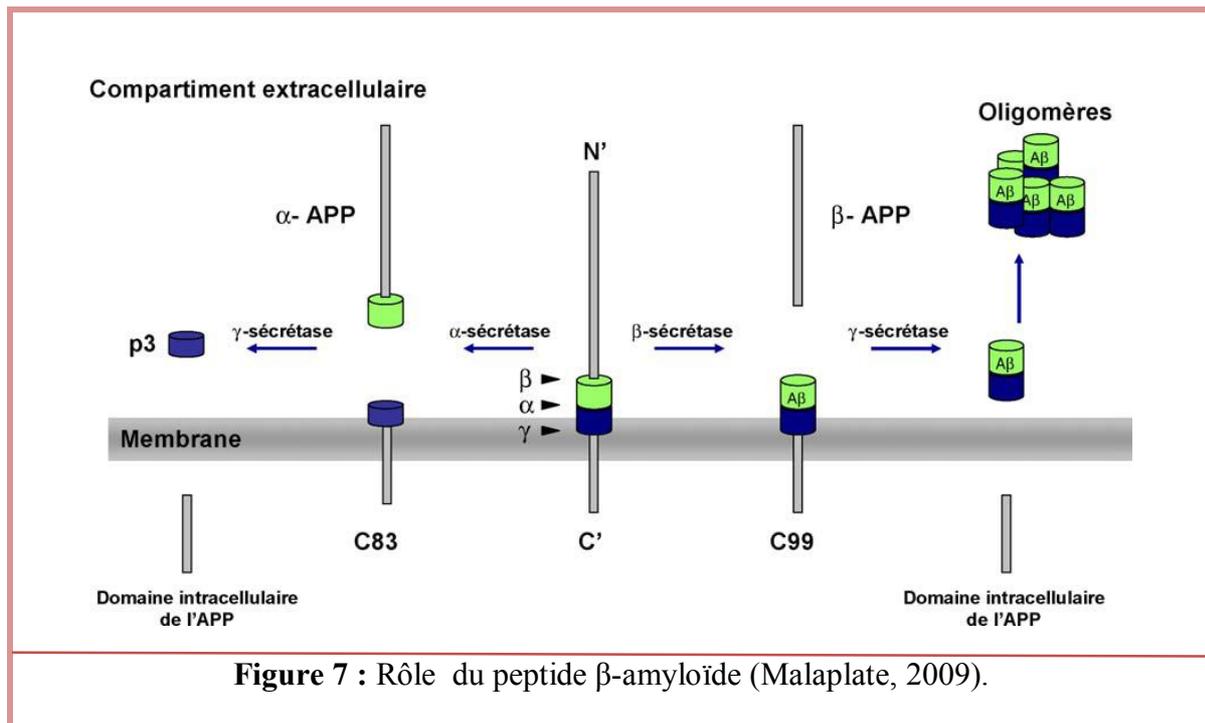
o Voie amyloïdogénique

Chez les malades atteints de la maladie d'Alzheimer, il existe une mutation du gène codant pour la protéine APP sur le chromosome 21, cela empêche l'action de l' α -secrétase, la protéine APP sera alors coupée par la β -secrétase. Puis action de la γ -sécrétase et donc libération du fragment β -amyloïde, qui ne sera pas dégradé par les lysosomes. Nous observerons une accumulation de la protéine β -amyloïde d'environ 40 à 42 acides aminés. L' $A\beta_{40}$ pose peu de problème contrairement au fragment $A\beta_{42}$ qui lui sera insoluble et va s'agglutiner et former des dépôts amyloïde (Figure 6).



Ces dépôts présenteront un effet toxique pour le cerveau dû à une entrée massive de calcium, ce qui va stimuler la microglie et donc augmenter la production de radicaux libres, entraînant une réaction inflammatoire et ainsi causer la mort neuronale par nécrose ou apoptose.

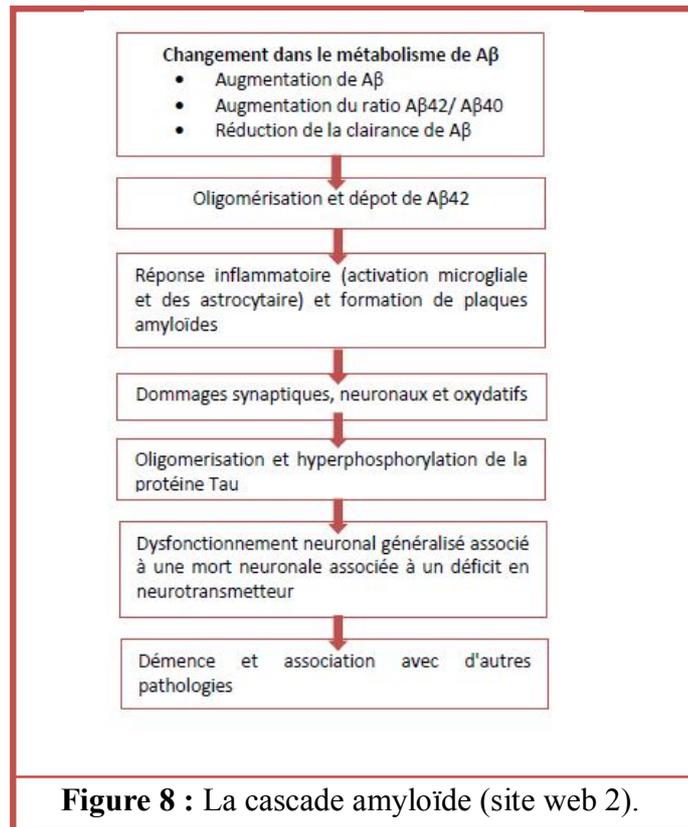
Toute cette cascade extracellulaire se passe à la surface des neurones, et commence par le cortex pour se propager ensuite dans l'hippocampe. Ces dépôts empêchent donc le bon fonctionnement des neurones et entraînent une mauvaise transmission des messages nerveux (Delacourte, 2007).



La maturation de la protéine précurseur du peptide amyloïde Physiologiquement, la protéine APP subit deux clivages enzymatiques successifs par une β -secretase, puis une γ -secretase, conduisant à la libération des fragments sAPPa et p3 (figure 7).

La voie faisant intervenir les β - et γ -secretase conduit quant à elle à la production du peptide β -amyloïde, très hydrophobe et capable de s'agréger en oligomères, puis en fibrilles. Qui constitueront l'élément principal des plaques amyloïdes Bien que les dépôts de peptide A β en plaques amyloïdes constituent une caractéristique majeure de la MA (malaplate, 2009).

De plus, des évidences génétiques, biochimiques et pathologiques montrent la présence d'une cascade amyloïde (figure 8) qui supporte l'idée que l'accumulation et l'agrégation du peptide A β sont la première raison de la MA (Chen, et *al.*, 2000).



b. La protéine tau

La protéine tau est principalement localisée dans le cerveau (le cortex, l'hippocampe et le cervelet) et plus particulièrement dans les neurones (Goedert, 1989).

Dans les conditions pathologiques de la MA, une augmentation anormale de la protéine tau hyperphosphorylée est observée. Cette dernière, insoluble dans l'eau, a une capacité à s'auto-agréger, ce qui rend inaccessible aux phosphatases un certain nombre de site de phosphorylation (Medina. et *al.*, 2014).

Ainsi, le détachement de tau des microtubules après hyperphosphorylation affecte le fonctionnement cellulaire normal des neurones (figure9), le transport axonal et entraîne un dysfonctionnement synaptique ainsi qu'une mort neuronale. De plus, cette hyperphosphorylation permet une agrégation de ces protéines pour former un enchevêtrement de neurofibrilles qui forme le constituant principal des amas neurofibrillaires intra neuronaux (Bourdenx. et *al.*, 2015).

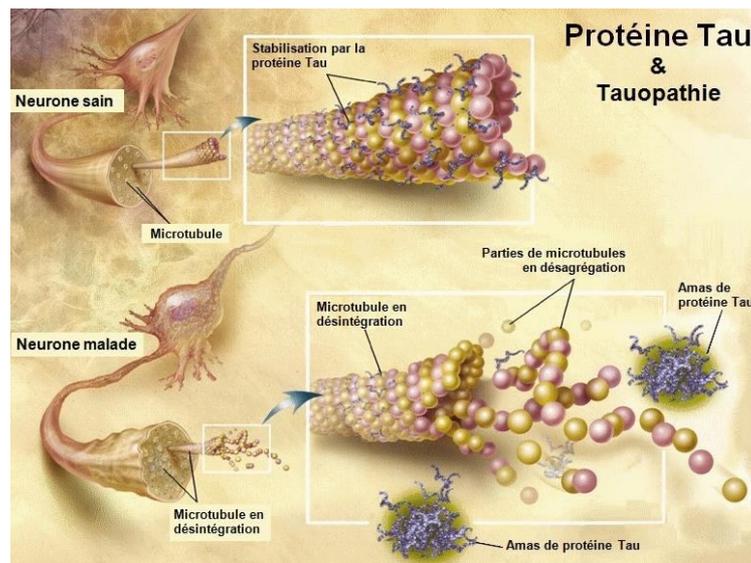


Figure 9: Implication de l'hyperphosphorylation de tau dans la dissociation des microtubules et dans la mort neuronale (site web 3).

c. Dégénérescences neurofibrillaires et protéine Tau

Dégénérescence neurofibrillaires et protéine Tau de nombreux neurones dans les régions cérébrales affectées contiennent des amas de fibrilles anormales, s'accumulant dans les corps cellulaires des neurones et dans leurs prolongements. On les retrouve également dans les neurites à la périphérie des plaques séniles. La formation des DNF fait intervenir la protéine tau, une protéine cytosolique associée aux microtubules dont le rôle physiologique est de stabiliser le cytosquelette, indispensable au trafic intraneuronal. Lorsque cette protéine est hyperphosphorylée par l'intermédiaire de diverses kinases, elle perd sa fonction stabilisatrice, entraînant une désorganisation du cytosquelette et la formation de neurones dystrophiques (figure 10) (Spillantini et Goedert, 1998).

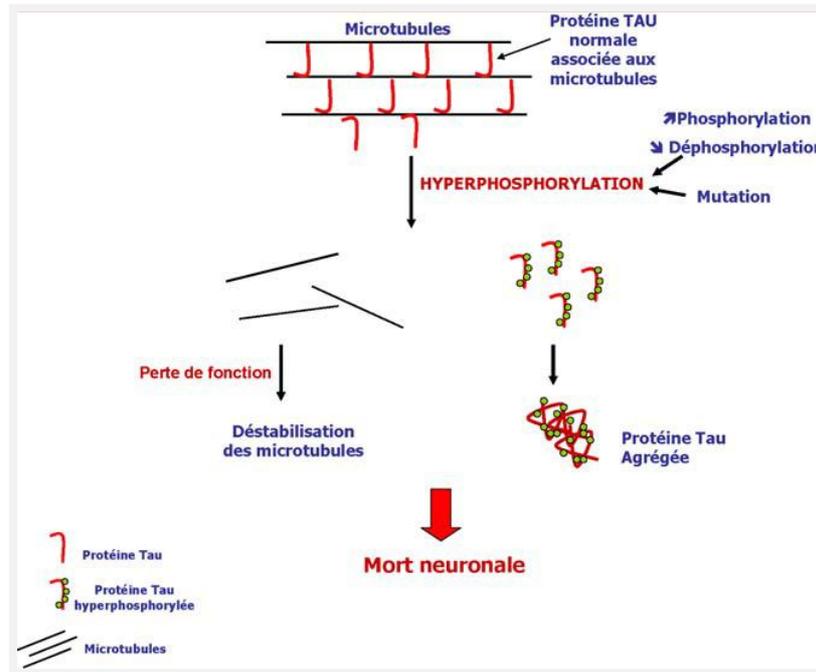


Figure 10 : Représentation schématique du rôle de la protéine Tau dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer (Spillantini et Goedert, 1998).

La protéine tau est une protéine associée aux microtubules dont le rôle est de stabiliser le cytosquelette. Son hyperphosphorylation conduit à une modification sa structure et à une perte de fonction dont la conséquence se traduit par une désorganisation du cytosquelette et la formation de neurites dystrophiques.

Ces DNF sont intra-neuronales, débutent dans l'hippocampe, puis elles vont se propager dans tout le cerveau. Ces DNF sont responsables de l'apparition des symptômes. (Delacourte, et al, 2007 ; Lehmann, et al., 2014).

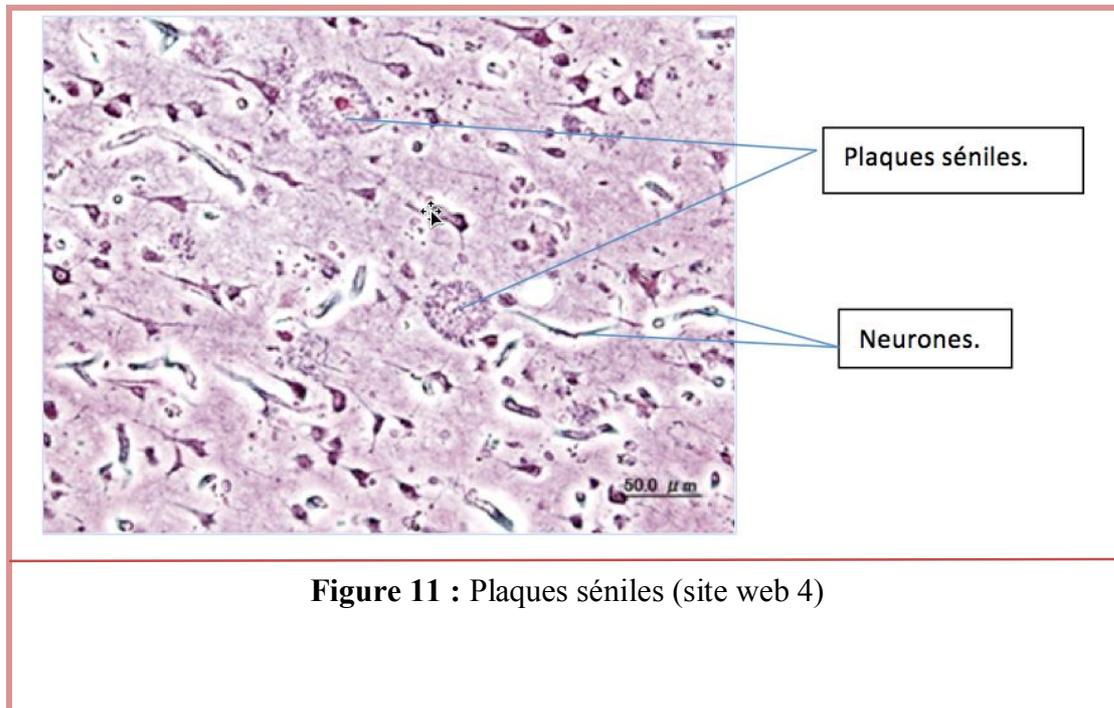
Dans la maladie d'Alzheimer, la plupart des grands neurones de la substance grise-corticale sont affectés par la DNF. L'extension progressive des DNF entraîne une perte neuronale et une atteinte des systèmes de neuromédiateurs. Les symptômes de la maladie apparaissent lorsque les régions corticales associatives sont atteintes (Union Nationale des Associations Alzheimer ,2006).

d. Plaques séniles

Les plaques séniles sont principalement constituées de substance amyloïde. Appelées aussi plaques neurales, elles représentent des accumulations anormales du peptide β -amyloïde. En concentration excessive, ce peptide entraîne la mort cellulaire. (Cudenneq,et. Teillet. 2002). Les plaques séniles rassemblent les deux types de lésions vues précédemment, c'est-à-dire que dans le

cerveau des malades d'Alzheimer, nous observons des «plaques» qui présentent en leur centre des dépôts β -amyloïde et en leur périphérie des lésions neurofibrillaires.

En plus de ces deux lésions, il y a une inflammation neuronale due à la présence de protéines inflammatoires, de cytokines pro-inflammatoires et des cellules microgliales en surnombre. (Sarazin, 2009).



IV. L'atteinte des systèmes de neurotransmetteurs

1. Le système cholinergique

Le système cholinergique : est le plus précocement atteint dans la MA. L'activité de l'enzyme de synthèse de l'acétylcholine, la choline acetyltransferase (ChAT), est anormalement basse dans le cerveau des patients Alzheimer, surtout dans les régions affectées par la maladie comme l'hippocampe et le cortex cérébral (Davies, 1976). Les neurones cholinergiques sont situés essentiellement d'une part dans le septum avec des projections vers l'hippocampe et d'autre part dans le noyau basal de Meynert, avec des projections diffuses vers le cortex. Le métabolisme d'APP et $A\beta$ semblent étroitement liés à l'activité cholinergique (Auld, et *al.*, 1998). L'acétylcholinestérase : (AChE) dégrade l'acétylcholine au niveau de la fente synaptique. Les anticholinestérasiques qui inactivent cette enzyme et augmentent les taux d'acétylcholine, sont la base des traitements symptomatiques actuels contre la maladie d'Alzheimer. Les récepteurs cholinergiques : Les agonistes muscariniques et nicotiniques pourraient avoir une activité pharmacologique intéressante, en interférant avec le métabolisme de l'APP et de ses catabolites (Fisher, et *al.*, 2003 ; Pakaski et Kast, 2003 ; Lahiri et *al.*, 2004). Les récepteurs

muscariniques situés sur les neurones post-synaptiques sont relativement épargnés. L'activation des récepteurs muscariniques provoque une activation de la protéine kinase C, qui stimule la voie non-amyloïdogénique, avec une sécrétion de fragments APP alpha neuroprotecteur et une diminution du peptide A β , potentiel neurotoxique. Les récepteurs nicotiques sont des canaux ioniques, situés essentiellement du côté présynaptique, avec une action sur le relargage d'acétylcholine. Le peptide A β a une haute affinité pour les récepteurs nicotiques alphas 7 et pourrait exercer sa toxicité en partie via cette interaction (Wang, 2000).

2. Les autres systèmes de neurotransmetteurs

La DNF va s'étendre rapidement à de nombreuses régions corticales et sous-corticales, ce qui explique que de nombreux systèmes de neurotransmetteurs soient atteints. A vrai dire, aucun système ne semble épargné, qu'il soit glutamatergique, monoaminergique ou GABA ergique. Les grandes cellules pyramidales atteintes d'une manière privilégiée par la DNF sont glutamatergiques (Wang, 2000).

V. Les symptômes

Les symptômes évoluent dans le temps. Cette évolution est variable d'un individu à l'autre. Les troubles de la mémoire forment le symptôme le plus fréquent. Ils doivent être associés à un autre trouble des fonctions cognitives pour que le diagnostic de maladie d'Alzheimer puisse être évoqué. Il peut s'agir :

De troubles du langage (aphasie).

De difficultés à effectuer certains gestes (apraxie).

De la perte de la reconnaissance des objets ou des personnes (agnosie).

Ou encore de la perte des fonctions exécutives, c'est-à-dire de la capacité à adapter son comportement à un contexte donné (ministère des solidarités et de la santé, 2018). Les premiers symptômes qui apparaissent dans la maladie d'Alzheimer, peuvent être classés selon 2 catégories, les troubles cognitifs et non cognitifs (tableau 1) (Avet, 2008).

Tableau 1 : Les premiers symptômes

Troubles cognitifs	Troubles non cognitifs
<ul style="list-style-type: none">• Troubles de la mémoire• Aphasie (troubles du langage)• Apraxie (troubles des mouvements)• Agnosie (troubles de la reconnaissance)• Désorientation (spatiale et temporelle)• Troubles attentionnels	<ul style="list-style-type: none">• Troubles du comportement (agitation, apathie, désintérêt, ...)• Modification de l'affectivité (irritabilité, agressivité, explosions caractérielles, troubles anxieux, symptômes dépressifs ...)

VI. Les différentes formes

On distingue principalement deux formes : la forme familiale et la forme sporadique.

1. La forme familiale

Les formes héréditaires de la maladie d'Alzheimer sont très rares (0.3% des cas en France) (Croisile, 2009). Cette forme se caractérise par un début de la maladie à un âge précoce. Elle survient avant l'âge de 65 ans (souvent avant 50 ans) et se transmet de façon autosomique dominante (de ce fait si l'un des parents est porteur du gène muté, l'enfant aura une chance sur deux de porter ce gène muté et donc de déclarer la maladie). Trois gènes sont impliqués dans cette forme : (Goate, 1991 ; Levy-Lahad, 1995).

- Gène de l'APP (chromosome 21).
- Gène de la preseniline 1 (chromosome 14).
- Gène de la preseniline 2 (chromosome 1).

Les mutations des gènes de la préseniline sont responsables de plus de la moitié des cas génétiques de maladie d'Alzheimer. Mais ces trois mutations aboutissent à la production plus importante des peptides A β (plus particulièrement A β 42) (Georges, et *al.*, 2005).

2. La forme sporadique

La plus grande partie des cas diagnostiqués pour la maladie d'Alzheimer sont sous la forme sporadique, c'est à dire qu'il s'agit d'un cas isolé sans relation avec le génotype de la famille du patient (non héréditaire), mais en lien avec la génétique de l'individu lui-même. Cette forme

présente cependant les mêmes caractères pathologiques que ce que l'on pourrait retrouver dans la forme familiale (Georges, et *al.*, 2005).

VII. Les phases de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer passe par différentes phases, qui en huit à douze ans aboutiront au décès du patient. Si l'évolution et la durée varient d'un individu à l'autre, on constate que les cas précoces ont tendance à évoluer plus rapidement (Lainé, 2014). La maladie d'Alzheimer que l'on peut découper en quatre stades en (Phaneuf,et Bal-Craquin, 2007) en fonction du MMSE (Mini Mental State Examination, Folstein, Folstein et McHugh, 1975).

- **Le stade pré-clinique (ou phase asymptomatique)**

Cette phase peut s'étendre de 15 à 25 ans durant lesquels les lésions cérébrales apparaissent silencieusement. Progressivement, quelques symptômes plus ou moins décelables émergent comme des oublis plus fréquents, l'égarment des objets, le manque du mot, les difficultés de pensées abstraites, l'humeur changeante, le manque d'intérêt. Une hypothèse serait que des mécanismes de compensation neuronaux interviendraient durant cette phase pour compenser les pertes (Phaneuf,et Bal-Craquin, 2007).

- **Stade léger (MMSE > 20 cette phase peut varier de 2 à 4 ans)**

Caractérisée par des troubles mnésiques et comportementaux, la phase légère est la première phase de la maladie d'Alzheimer. Elle s'étend sur une période de deux à quatre ans. Des troubles de la mémoire récente ou épisodique sont visibles (la mémoire épisodique concerne les éléments récents comme les dernières vacances par exemple. Au contraire la mémoire sémantique regroupe les connaissances générales comme le fait que la Terre soit ronde). Ces troubles mnésiques sont suffisamment importants pour interférer sur le quotidien du patient. Il peut avoir des problèmes dans la gestion de son budget ou dans sa capacité à utiliser les transports. Des troubles du langage et de l'attention sont également des symptômes d'un début d'Alzheimer. La personne peut oublier certains mots ou avoir des difficultés légères à s'exprimer.

Les symptômes de la phase légère peuvent parfois être confondus avec une dépression. Conscient de ses difficultés, le patient perd souvent l'intérêt pour des tâches habituelles : jardinage, bricolage, courses ou encore visites des proches (Lainé, 2014).

- **Stade modéré (MMSE compris entre 10 et 20, peut durer de 2 à 6 ans)**

Évoluant sur une période de deux à six ans, la phase modérée présente les symptômes caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. La perte d'autonomie est significative et les troubles mnésiques et comportementaux s'aggravent. Contrairement au stade précédent, le patient nie ou sous-estime ses difficultés. Il perd ses repères spatiaux et temporels. La présence d'un tiers devient vite indispensable pour gérer le quotidien. En effet, le patient ne reconnaît plus les objets usuels. Par conséquent, son environnement peut être une source d'accidents. En termes de communication, le langage se détériore peu à peu. Le malade ne s'exprime plus de façon spontanée et son discours devient incohérent. Au-delà des troubles mnésiques et comportementaux, on peut observer des modifications de la personnalité, une agressivité, une perte d'intérêt ou encore des troubles de l'alimentation et du sommeil. Le patient commence également à avoir des difficultés à reconnaître ses proches. (Lainé, 2014).

Stade sévère (MMSE < 10, peut durer de 2 à 4 ans)

La phase sévère évolue sur deux à quatre ans. Elle est caractérisée par une très grave atteinte de la mémoire. Le phénomène de mémorisation est totalement altéré. En plus des souvenirs récents, le patient oublie également les événements survenus tout au long de sa vie. Le langage oral et écrit est dégradé de façon majeure, jusqu'au mutisme. La compréhension est quant à elle définitivement altérée.

Les troubles physiques sont eux aussi très importants. Le patient a beaucoup de difficultés à se déplacer et tombe fréquemment. A ce stade, le maintien à domicile devient très compliqué pour l'entourage. Le placement en institution est alors quasiment obligatoire (Lainé, 2014).

• Stade terminal

La phase terminale dure en moyenne deux années. Le patient perd alors toute autonomie. Il ne peut plus communiquer ni se déplacer. L'évolution conduit irrémédiablement le malade vers un état grabataire. Grande fatigue, perte de poids et infections bronchiques entraînent le décès du patient huit à douze ans après le diagnostic de la maladie (Lainé, 2014).

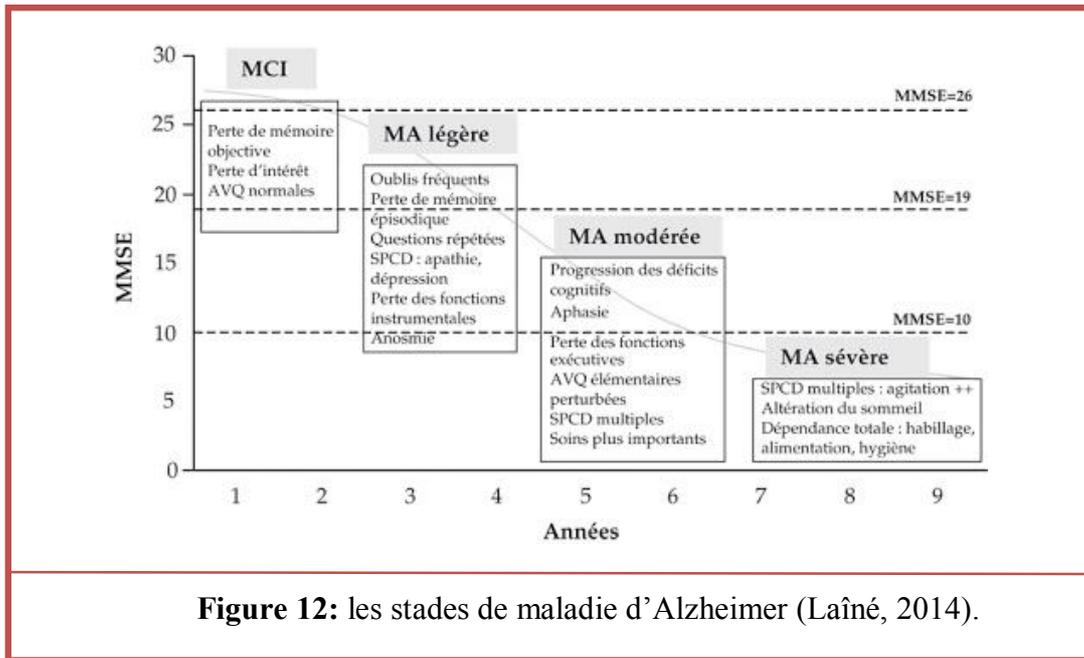


Figure 12: les stades de maladie d'Alzheimer (Lafné, 2014).

Chapitre II:
FACTEURS POUVANT
INFLUENCER LA MALADIE

I .Les facteurs de risque

La maladie d'Alzheimer est en fait une pathologie multi-factorielle faisant intervenir de multiples facteurs combinés entre eux. (Gustafson, 2006).

1. Facteurs associés non modifiables

o L'âge

Le premier et principal facteur de risque de démence est l'âge (Alexander, et *al.*, 2015). L'âge est le facteur de risque le plus évoqué dans les études épidémiologiques. Le nombre de nouveaux cas de malades Alzheimer augmente de façon exponentielle avec l'avancée dans l'âge après 65 ans (Fratiglioni, et *al.*, 2000).

L'avancement en âge est le facteur de risque principal pour l'apparition d'une maladie d'Alzheimer sporadique, sans caractère familial. Toutes les études épidémiologiques font état d'une augmentation importante de la prévalence de la MA avec l'âge (Herrmann, et *al.*, 1999).

o Sexe

La maladie d'Alzheimer touche deux fois plus de femmes que d'hommes. Les changements hormonaux qui surviennent à la ménopause, particulièrement la diminution de l'œstrogène a été évoquée pour expliquer le phénomène (Iapre, 2010).

Les données de prévalence rapportent dans la grande majorité des cas une plus grande fréquence de la démence chez les femmes. En effet, différents auteurs rapportent une prévalence plus élevée de la démence chez les femmes, quelle que soit la population d'origine (Jorm, et *al.*, 1987 ; Roccaet, *al.*, 1991 ; Bachman, et *al.*, 1992 ; Corso, et *al.*, 1992 ; Kiyoharae, *al.*, 1994 ; Manubens, et *al.*, 1995 ; Graves, et *al.*, 1996 ; Woo, et *al.*, 1998; Bowirrat, et *al.*, 2002 ; Zhou, et *al.*, 2006).

o les antécédents familiaux

La présence d'une démence chez un parent multiplierait Par deux ou quatre le risque de démence (launer, et *al.*, 1999).

o Les facteurs de risque génétique

La maladie d'Alzheimer est considérée comme une maladie complexe et génétiquement hétérogène : Complexe car il n'existe pas de modèle unique ou simple expliquant le mode de transmission de cette maladie et hétérogène car de nombreuses mutations ou polymorphismes de gènes interagissent avec des facteurs non génétiques dans le développement de cette maladie (Chartier-Harlin et *al.*, 2004).

○ Les quatre déterminants génétiques identifiés

Notre compréhension de la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer provient en grande partie de l'étude depuis ces 10 dernières années de formes rares, précoces et monogéniques de l'affection. Les mutations des gènes de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) et des présénilines 1 et 2 (PS1et2) identifiées dans ces formes aboutiraient à un mécanisme commun : une augmentation de la proportion du peptide A β 1-42 par rapport au peptide A β 1-40 (Hardy, 1997). La taille de ce peptide joue en effet un rôle crucial, la forme la plus longue étant la plus amyloïdogénique et la plus neurotoxique. Cette accumulation anormale de peptides A β conduirait à la neurodégénérescence, puis à la démence. Ces données sont à l'origine du concept de la cascade amyloïde, dans laquelle le métabolisme de l'APP et l'A β jouent un rôle central dans le développement de la MA.

À côté des gènes responsables d'un déterminisme mendélien, un quatrième gène impliqué dans la physiopathologie de la maladie a été identifié. Il s'agit du gène de l'apolipoprotéine E (APOE). Ce gène présente un polymorphisme de structure donnant naissance à trois allèles (ϵ 2, ϵ 3, ϵ 4). La fréquence de l'allèle ϵ 4 est significativement plus élevée chez les malades que dans la population générale. Cette association a d'abord été retrouvée chez des patients âgés, puis étendue à des patients ayant un âge de début plus précoce qu'ils soient familiaux ou sporadiques. L'allèle ϵ 4 apparaît comme un facteur de susceptibilité génétique augmentant de 3 à 5 fois le risque de développer la maladie chez les porteurs d'une copie de cet allèle (Farrer, et *al.*, 1997).

Chromosome	Gène	Age moyen de début	Effet d'une mutation	Pathologie	Clinique
21	précurseur du b peptide	50	b peptide 40-42 α	PS DNF mort neuronale	similaire à MA sporadique
14	préséniline 1	40-50	b peptide 42 α	PS DNF mort neuronale	similaire à MA sporadique
1	préséniline 2	50	b peptide 42 α	PS DNF mort neuronale	similaire à MA sporadique

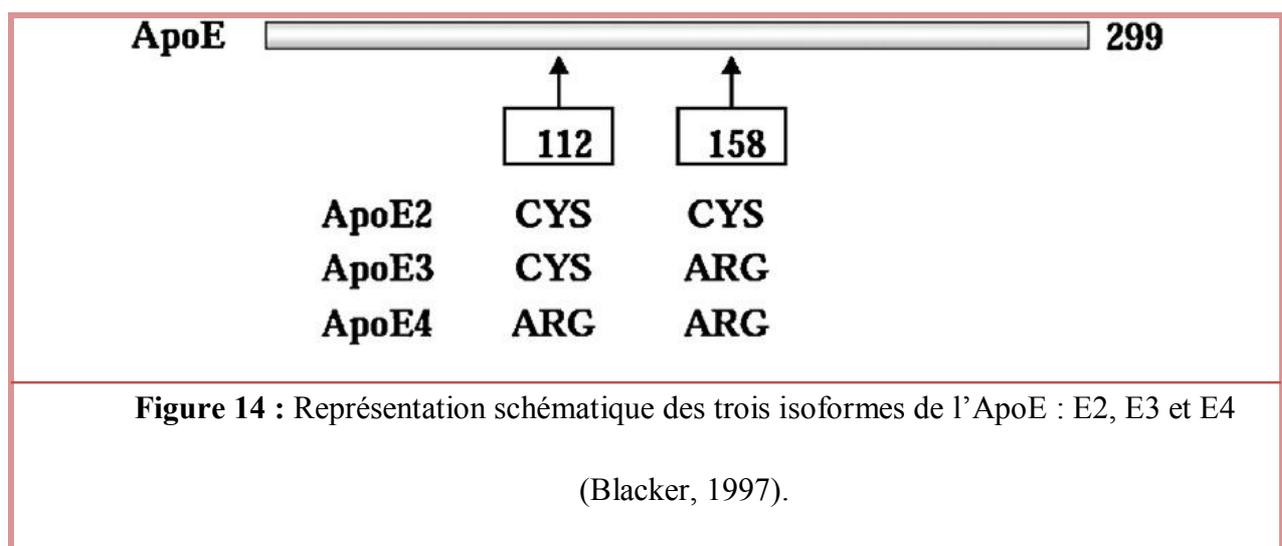
Tableau 2. Maladie d'Alzheimer familiale à transmission autosomale dominante.
PS: plaques séniles; DNF: dégénérescence neurofibrillaire; MA: maladie d'Alzheimer.

Figure 13: maladie d'Alzheimer familiale à transmission autosomale dominante

✓ Gène de l'apolipoprotéine E

Sur le chromosome 19, le gène de l'apolipoprotéine E, protéine sérique déjà bien connue pour son rôle dans le transport des lipides et du cholestérol sanguins, s'exprime de façon polymorphique dans la population sous forme de trois allèles E2, E3, E4 (figure13). À l'origine de trois protéines différant uniquement par deux acides aminés aux positions 112 et 158. De très nombreux travaux ont montré que la présence de l'allèle E4 accroît le risque relatif de maladie d'Alzheimer (familiale tardive et sporadique) et que, parallèlement, l'âge d'apparition des symptômes diminue avec le nombre d'allèles E4. D'après des estimations du «National institute of mental health» (Blacker, 1997).

La fréquence de l'allèle E4 se situe entre 30 et 60% chez les patients Alzheimer et entre 11 et 16% chez les sujets contrôles d'âge équivalent. L'effet de l'allèle E4 paraît particulièrement marqué dans la tranche de population de 60 à 70 ans. Dans la population normale, la fréquence de l'allèle E4 diminue avec l'âge et semble significativement moins élevée chez les centenaires. Il faut relever que la présence de l'allèle E4 est aussi associée à un risque accru d'athérosclérose cérébrale mais que son implication dans la MA ne semble pas mettre en jeu ce type de mécanisme pathologique (Slooter, 1999). L'allèle E4 semble plutôt contribuer à un dysfonctionnement du transport lipidique lors de la réinnervation et de la synaptogenèse compensatoire dans une MA débutante, ainsi que moduler l'intégrité du système cholinergique et l'efficacité des traitements cholinergiques. Une interaction avec les mécanismes conduisant à la plaque sénile et à la dégénérescence neurofibrillaire n'est pas exclue (Poirier, 1999).



➤ Gène de la protéine β amyloïde

La protéine β amyloïde se trouve au cœur de la plaque sénile, dans le cerveau des patients atteints de MA. Il s'agit d'un peptide de 42/43 acides aminés (AA), appelé β peptide, dont la séquence est localisée à l'intérieur de celle de son précurseur («Amyloid protein precursor»/APP), une grande molécule transmembranaire d'environ 700 AA, jouant notamment un rôle dans la stimulation de la croissance neuronale et le maintien des contacts synaptiques. On sait actuellement qu'il existe trois voies métaboliques de sécrétion du β peptide, dirigées par trois enzymes exerçant une fonction de sécrétase. L' α sécrétase scinde le précurseur au milieu de la séquence du β peptide, empêchant son dépôt dans le milieu extracellulaire, tandis que les β et γ sécrétases le coupent juste en dehors de cette séquence, laissant le fragment amyloïdogène dans la membrane ou dans le milieu extracellulaire, avec la possibilité de former des dépôts β amyloïde, puis des plaques séniles (Small, et Mclean,1999).

Les mutations sur le gène APP concernent une vingtaine de familles à travers le monde. Elles entraînent un changement d'un ou deux acides aminés dans la protéine, précisément dans la région des sites d'action des sécrétases, et interfèrent avec les processus de sécrétion. Une surproduction du β peptide ou de sa forme longue, à 42-43 AA, résulte de ces mutations et va favoriser la cascade amyloïde, cascade pathologique dont tous les mécanismes sont loin d'être élucidés (Small, et McLean, 1999 ; Neve, et Robakis, 1998).

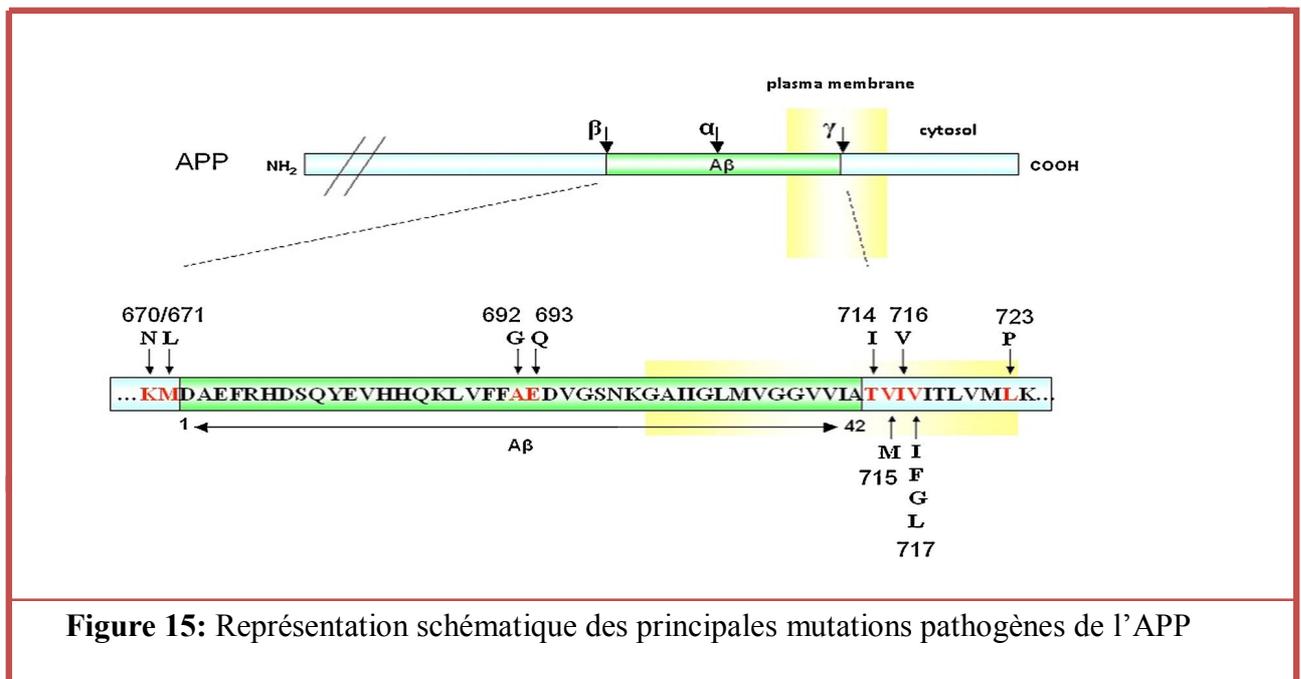
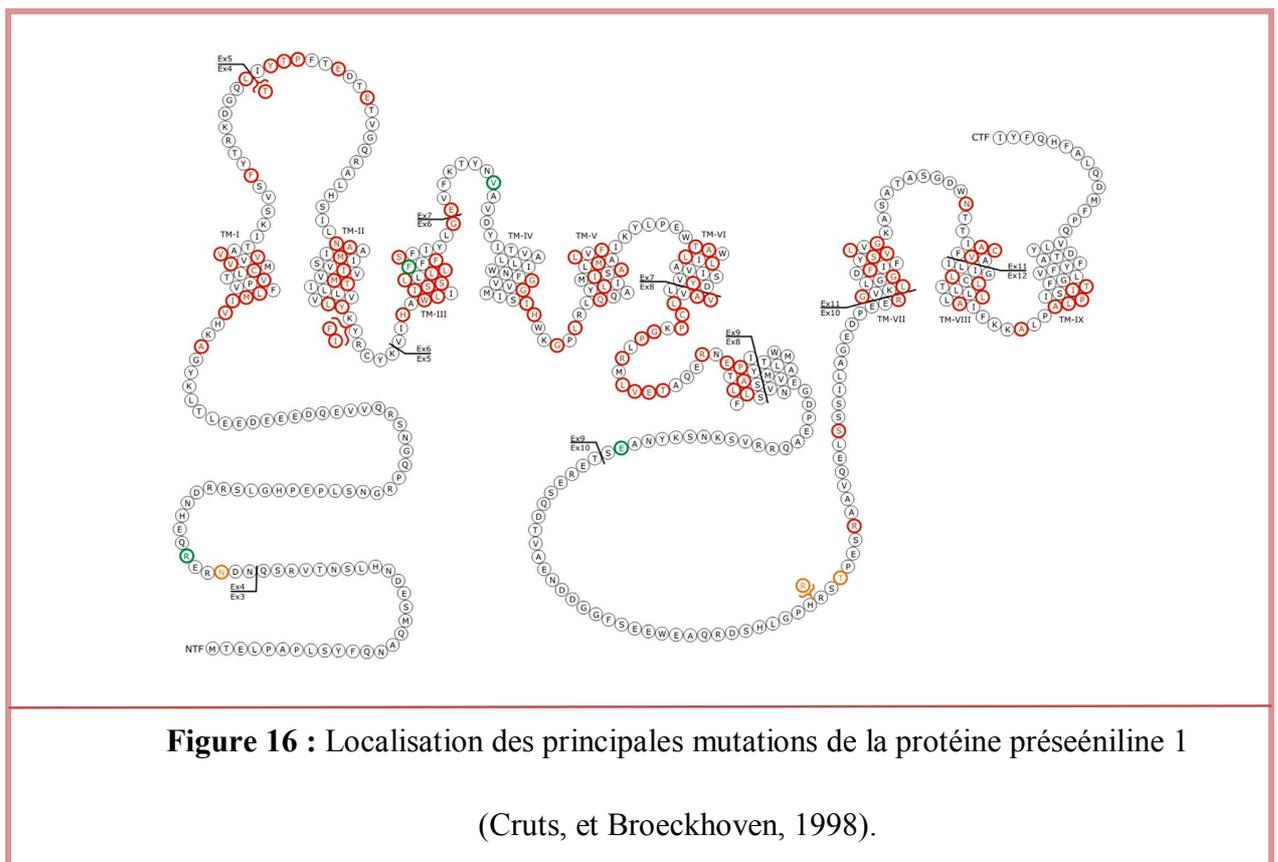


Figure 15: Représentation schématique des principales mutations pathogènes de l'APP

➤ Gènes des présénilines

Le rôle des présénilines 1 et 2 (PS1 et PS2), deux protéines transmembranaires de séquence et de structure très voisines, apparaît de plus en plus crucial pour l'étiopathologie de la MA. En effet, les mutations sur les gènes de PS1 et PS2 interfèrent également avec le métabolisme du b peptide, en induisant une surproduction de sa forme longue, plus amyloïdogène. De très récents travaux incitent à penser que les présénilines affectent le métabolisme d'APP à travers une action sur la g sécrétase, ou qu'elles pourraient être elles-mêmes des g sécrétases (Haas, et Strooper, 1999). A ce jour, au moins 50 mutations différentes ont été identifiées pour la préséniline 1, sur une trentaine de sites, dans plus de 80 familles à début précoce de différentes origines ethniques, tandis que seulement trois sites de mutations ont été identifiés pour la préséniline 2 et concernent principalement des familles de même origine ethnique, le groupe dit des Allemands de la Volga et une famille italienne (Cruts, et Broeckhoven, 1998).



En rouge, les mutations reconnues comme pathogènes; en vert, les mutations non pathogènes ; et en orange, les mutations dont la pathogénicité est encore discutée.

2. Facteurs associés modifiables

a. Les facteurs cardiovasculaires

Les mécanismes par lesquels les facteurs de risque vasculaire peuvent induire des troubles cognitifs sont multiples : ils favorisent les accidents vasculaires cérébraux (AVC), ils favorisent les lésions vasculaires cérébrales dites silencieuses (infarctus, micro-infarctus Corticaux, micro-saignements, anomalies de la substance blanche) qui favorisent elles mêmes l'atrophie cérébrale, fortement liée au déclin cognitif, ils favorisent la maladie d'Alzheimer, les lésions Alzheimer et les lésions vasculaires du cerveau se potentialisent, expliquant que chez un patient ayant des lésions infra cliniques de MA, un AVC peut anticiper le début d'une MA

○ **Diabète**

Si la description de la plupart des complications liées au diabète est ancienne, de plus en plus de travaux, relativement récents, évoquent l'association possible entre le diabète et la survenue d'une altération des fonctions cognitives et/ou d'une maladie d'Alzheimer (Boyle, et *al.*, 2001). Différents mécanismes seraient impliqués avec un effet direct de la vasculopathie diabétique ou un effet indirect favorisant les lésions neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer. Ainsi, les produits de la dégradation glucidique seraient impliqués dans la pathogénèse de la maladie d'Alzheimer (Smith, et *al.*, 1996) ; (Sasaki, et *al.*, 1998). Le rôle de l'enzyme de dégradation de l'insuline au niveau cérébral dans la régulation du métabolisme de la protéine bêta-amyloïde est possible et des travaux montrent une interaction avec l'ApoE4 (Selkoe, et *al.*, 2000 ; Bian, et *al.*, 2004).

○ **Pression artérielle**

L'existence d'une relation entre hypertension artérielle (HTA) et lésions neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer (atrophie cérébrale, plaques séniles et dégénérescence neurofibrillaire ou DNF) a été décrite avec une approche prospective dans la cohorte HAAS (Honolulu-Asia Aging Study) (Petrovitch, et *al.*, 2000). Cette étude montre qu'une augmentation de la pression artérielle systolique ($PAS \geq 160$ mmHg) en milieu de vie est associée à un plus faible poids cérébral et à davantage de plaques séniles dans le néocortex et l'hippocampe. Une augmentation de la pression artérielle diastolique ($PAD \geq 95$ mmHg) est associée à un plus grand nombre de DNF dans l'hippocampe. Ces résultats sont en accord avec une bonne part de la littérature qui montre une association entre pression artérielle élevée et démence incidente ou déclin des fonctions cognitives (Tzourio, et *al.*, 1999). La revue de (Qiu, et *al.*, 2005).

○ **Dyslipidémie**

Le cholestérol joue un rôle essentiel dans l'organisation et la fonction des membranes des neurones, et sa quantité dans le cerveau est contrôlée au travers de sa synthèse in situ, de son transport et de sa dégradation. Plusieurs arguments laissent penser que le cholestérol joue un rôle important dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer. D'une part, l'allèle $\epsilon 4$ du gène codant l'apolipoprotéine E (ApoE), transporteur du cholestérol, est considéré comme l'un des facteurs de risque les plus importants de la maladie. D'autre part, l'ApoE a été identifiée dans les plaques séniles. Enfin, les concentrations de cholestérol cérébral sont augmentées chez les patients souffrant de MA.

Le cholestérol est un composant important du cerveau et de nombreux travaux soutiennent l'hypothèse de son rôle dans la formation des plaques amyloïdes (Sambamurti, et *al.*, 2004). Les études sur les niveaux de cholestérol, le déclin des fonctions cognitives et les démences sont très contradictoires (Shobab, et *al.*, 2005).

b. facteurs socio-environnementaux

○ **Tabagisme**

L'évaluation de l'effet du tabagisme sur le risque de déclin cognitif et de MA est difficile en raison du biais de survie : les non-fumeurs ayant une espérance de vie plus longue, ont de ce fait un risque de déclin cognitif plus élevé que les fumeurs.

Toutefois, l'analyse des études de cohortes, utilisant des méthodes statistiques prenant en compte ce risque compétitif entre mortalité et déclin cognitif, suggèrent que le tabagisme est un facteur de risque indépendant de déclin cognitif et de MA (Bull, et Natle, 2017).

○ **Alcool**

C'est à partir des travaux de l'étude Paquid sur le caractère protecteur d'une consommation modérée de vin (Lemeshow, et *al.*, 1998). que se sont développés de multiples travaux qui, globalement, montrent un effet plutôt protecteur d'une consommation modérée d'alcool, et pas spécifiquement de vin, dans le risque de maladie d'Alzheimer (Letenneur, et *al.*, 2004). Parmi les explications avancées, cette consommation modérée serait associée à un mode de vie protecteur des consommateurs modérés, à une diminution du risque cardiovasculaire, à une action directe de l'alcool sur le métabolisme de l'acétylcholine ou, plus spécifiquement pour le vin, à un rôle protecteur des composés flavonoïdes (Savaskan, et *al.*, 2003).

○ Niveau d'éducation

Un bas niveau d'éducation, évalué par le nombre d'années d'éducation formelle ou le plus haut niveau d'étude atteint, est souvent associé à un risque majoré de développer une maladie d'Alzheimer dans les études de cohorte (Sulkava, et *al.*, 1985 ; Fratiglioni, et *al.*, 1991 ; Hill, et *al.*, 1993 ; Stern, et *al.*, 1994). Dans certains cas, on trouve une relation dose-effet, avec un risque de maladie d'Alzheimer d'autant plus élevé que le niveau d'éducation est bas (Ott, et *al.*, 1995).

Dans d'autres cas, comme le montrent les données françaises de l'étude Paquid, on trouve un risque accru pour les sujets n'ayant pas obtenu le certificat d'étude (Letenneur, et *al.*, 2000). Ces résultats sont en accord avec l'hypothèse selon laquelle les sujets ayant un haut niveau d'étude ont une plus grande capacité de réserve cérébrale qui leur permettrait d'exprimer leur maladie différemment (Letenneur, et *al.*, 1999). D'autres facteurs de risque évoqués dans la maladie d'Alzheimer seraient associés à cette capacité de réserve, comme un petit périmètre crânien, de moins bonnes performances intellectuelles, associées à une moindre activité intellectuelle au cours de la vie. En revanche, après le diagnostic de maladie d'Alzheimer, un niveau d'éducation élevé pourrait être associé à une vitesse de déclin des fonctions cognitives plus rapide (Scarmeas, et *al.*, 2006).

○ Environnement social

Un faible réseau social augmente le risque de démence de 60 % (Fratiglioni, et *al.*, 2000). Les interactions sociales ont donc un effet protecteur et l'inactivité psychosociale un effet néfaste (Bernhardt, et *al.*, 2002). Le risque de MA est deux fois plus élevé chez les personnes se sentant seules. Ce sentiment de solitude serait associé à une augmentation du risque de démence à un âge tardif indépendamment de ses causes principales (Wilson, et *al.*, 2007).

○ Obésité et inactivité physique

L'obésité et l'inactivité sont associées à un risque augmenté de déclin cognitif, mais l'intrication avec d'autres facteurs de risque (hypertension artérielle et diabète en particulier) rend le lien de cause à effet difficile à établir (Bull, et Natle. 2017).

○ Richesse du réseau social et des activités

De nombreux travaux ont évoqué le rôle protecteur de la richesse du réseau social et des activités sociales sur le déclin des fonctions cognitives (Wilson, et *al.*, 2002) ; (Barnes, et *al.*, 2004 ;

Holtzman, et *al.*, 2004). Une revue de 15 études longitudinales en Europe et aux États-Unis trouve un effet globalement favorable de la richesse des contacts sociaux et des activités, qu'elles soient intellectuelles ou non, sur le déclin des fonctions cognitives ou la survenue d'une démence, parfois d'une maladie d'Alzheimer (Fratiglioni, et *al.*, 2004).

D'autres études montrent que des activités de loisirs comme la lecture, le jeu, la danse, le jardinage, le bricolage, les voyages sont associées à un risque moindre de maladie d'Alzheimer ou d'autres démences (Fabrigoule, et *al.*, 1995). En revanche, des activités moins stimulantes comme la télévision seraient associées à un risque accru d'altération cognitive (Wang, et *al.*, 2006).

Récemment, une étude a montré que la richesse du réseau social pouvait influencer la relation entre la sévérité des lésions anatomo-pathologiques (en particulier les neurofibrilles) et le niveau de fonctionnement cognitif (Bennett, et *al.*, 2006).

c. Facteurs liés à la nutrition

Les questions soulevées dans le domaine de la nutrition sont également nombreuses et auraient pu, pour une part, être traitées dans le cadre des facteurs de risque vasculaires. Le vieillissement est associé à une réduction des apports tant en micro- qu'en macronutriments mais aussi à des modifications dans l'absorption et le métabolisme des nutriments. Le déclin des fonctions cognitives peut entraîner des changements dans les comportements alimentaires et, de ce fait, être à l'origine de déficiences nutritionnelles. Les études longitudinales sont les plus adaptées pour rechercher les associations. Elles doivent être suffisamment longues pour s'assurer que le comportement alimentaire a bien précédé le déclin cognitif et non l'inverse. Dans les travaux sur la nutrition résumés ici (Luchsinger, et Mayeux, 2004 ; Del, et *al.*, 2006 ; Gillette, et *al.*, 2007), trois approches sont possibles selon que l'on s'intéressera aux :

- apports alimentaires avec évaluation des apports en micro- et macronutriments (questionnaire ou enquête alimentaire).
- statut biologique pour certains composés : vitamines, acides gras.
- suppléments alimentaires.

d. Facteurs médicaux

Différents facteurs médicaux ont été étudiés afin de déterminer s'ils pouvaient être considérés comme des facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer (Jorm, 2000).

○ Dépression

La dépression est associée à une augmentation du risque de maladie d'Alzheimer même s'il est difficile de préciser si elle représente un véritable facteur de risque ou un prodrome de la maladie. Les symptômes dépressifs sont en effet extrêmement fréquents dans la maladie d'Alzheimer et en particulier dans les stades débutants. Les suivis de cohortes révèlent des résultats discordants. Certaines de ces études montrent une augmentation significative du risque de la maladie d'Alzheimer chez les sujets aux antécédents de dépression (Buntinx, *et al.*, 1996 ; Devanand, *et al.*, 1996) ; (Berger, *et al.*, 1999 ; Geerlings, *et al.*, 2000 ; Wilson, *et al.*, 2002 ; Fuhrer, *et al.*, 2003 ; Kessing, *et al.*, 2003 ; Modrego et Ferrandez, 2004 ; Dal, *et al.*, 2005 ; Gatz, *et al.*, 2005). et d'autres ne trouvent aucune relation (Chen, *et al.*, 1999 ; Palsson, *et al.*, 1999 ; Li, *et al.*, 2001 ; Lindsay, *et al.*, 2002 ; Steffens, *et al.*, 2004 ; Andersen, *et al.*, 2005). Ces discordances peuvent être expliquées en partie par la variabilité des outils de dépistage de la dépression. Une revue de la littérature et une méta-analyse récente réalisée par Ownby et ses collaborateurs (2006) suggèrent que la dépression pourrait être un facteur de risque indépendant de la maladie d'Alzheimer (OR=1,90 ; IC 95 % [1,55-2,33]). Si cela se confirmait, la dépression pourrait être considérée comme un des facteurs de risque modifiables de la maladie d'Alzheimer.

Selon la méta-analyse de Jorm (Jorm. 2000). Il existe une association entre dépression et démence (RR : 1,8-3,5) et plusieurs interprétations ont été proposées de la moins à la plus plausible.

- les traitements antidépresseurs sont des facteurs de risque de démence.
- la démence et la dépression ont des facteurs de risque communs.
- la dépression est un syndrome prodromique de la démence.
- la dépression est réactionnelle à des troubles cognitifs précoces.
- la dépression, par ses conséquences cognitives ou fonctionnelles, permet de détecter plus tôt une démence débutante.
- la dépression est un facteur causal de la démence.

○ Anémie

L'impact de l'anémie en tant que facteur de risque potentiel de démence reste débattu (Broe, et *al.*, 1990; Kokmen, et *al.*, 1990 ; Milward, et *al.*, 1999 ; Beard, et *al.*, 1997). Les études longitudinales sont rares. Atti et ses collaborateurs (Atti, 2006). Rapportent une relation positive entre l'anémie et le risque de démence dans une population de 1377 sujets de plus de 75 ans. Un travail prospectif récent réalisé chez 1744 sujets de plus de 71 ans vivant à domicile va dans le même sens. En effet, les sujets anémiques sont plus à risque d'altération cognitive (mesurée par le test de Pfeiffer) durant le suivi de 4 ans ($p=0,0001$) (Denny, et *al.*, 2006).

○ Pathologies cardiaques

Certains travaux ont également montré une association entre altération cognitive et insuffisance cardiaque (Schall, et *al.*, 1989 ; Bornstein, et *al.*, 1995 ; Acanfora, et *al.*, 1996 ; Zuccala, et *al.*, 1997 ; Cacciatore, et *al.*, 1998). Une étude longitudinale de 9 ans en Suède a permis le suivi d'une cohorte de 1 301 sujets âgés de plus de 75 ans indemnes de démence. Dans ce travail, l'insuffisance cardiaque est non seulement associée à la démence (HR=1,84 ; IC 95 % [1,35-2,51]) mais aussi à la maladie d'Alzheimer (HR=1,80 ; IC 95% [1,25-2,61]) (Qiu, et *al.*, 2006). D'autres auteurs rapportent également une telle association (Torre, 2006 ; Polidori, et *al.*, 2006).

○ Traumatismes crâniens

La possible association entre traumatisme crânien et risque accru de MA a été démontrée par un certain nombre d'études, surtout lorsque le traumatisme date de moins de dix ans, qu'il existe des facteurs familiaux et qu'il y a eu perte de conscience (Schofield, 1997). Cette association pourrait être basée sur les observations selon lesquelles un dépôt de b peptide se produit dans le tissu cérébral de patients traumatisés, particulièrement chez les personnes âgées, favorisant ainsi une combinaison des risques. La présence de l'allèle E4 de l'apolipoprotéine E ajouterait un risque supplémentaire en freinant la réparation cellulaire après un traumatisme (Graham, et *al.*, 1999).

II. Facteurs protecteurs

1. Vie sociale

Différents facteurs diminueraient le risque de développer la maladie comme un niveau d'étude élevé, une activité professionnelle stimulante, un entourage important, un bon niveau d'éducation, des activités de loisir. Tous ces facteurs semblent retarder l'apparition des premiers symptômes et leurs sévérités, ils ne diminuent pas la perte en neurones mais permettent une bonne plasticité

cérébrale, entraînant ainsi une adaptabilité permanente du cerveau (Hanon, 2011 ; EL Kadmiri, 2013).

2. L'alimentation

Une alimentation saine, type méditerranéenne, diminuerait le risque d'apparition de démence, comme une consommation régulière de poisson ou une alimentation riche en fruits et légumes. De plus, une consommation modérée de vin aurait un effet bénéfique (Hanon, 2011 ; EL Kadmiri, 2013).

3. Sport

La pratique d'une activité sportive régulière, telle que la marche serait neuroprotecteur (Hanon, 2011 ; EL Kadmiri, 2013).

Chapitre III:
Les principales stratégies
diagnostiques et thérapeutiques

I. Diagnostic

La maladie d'Alzheimer est la plus fréquente des démences chez le sujet âgé. Le diagnostic repose sur des données cliniques (troubles de la mémoire associés à un ou plusieurs autres troubles cognitifs, retentissant sur l'autonomie) et sur l'exclusion d'autres diagnostics par des examens complémentaires simples biologie sanguine, imagerie cérébrale (Olivier, 2004).

Les résultats du bilan neuropsychologique sont également cruciaux pour déterminer le diagnostic. Certains tests sont sensibles et spécifiques aux troubles cognitifs dans la maladie d'Alzheimer. La présence de ces troubles nous indiquera un probable entrée dans un processus neurodégénératif.

Enfin, les marqueurs biologiques forment le troisième élément constitutif du diagnostic. Le dosage des taux de protéines bêta-amyloïdes et tau dans le liquide céphalo-rachidien, l'analyse des IRM (structure anatomique et fonctionnelle du cerveau) et TEP (métabolisme d'une cellule neuronale) viendront appuyer les hypothèses des neurologues (Groupe Hospitalier La Pitié-Salpêtrière, 2004).

1. Les étapes du diagnostic

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer en centre spécialisé est réalisé en deux étapes :

- **Rechercher l'existence de troubles des fonctions cognitives et/ou constater l'existence d'un syndrome démentiel**
 - Le bilan neuropsychologique

Le bilan neuropsychologique permet de déterminer les troubles cognitifs du patient à travers une série de tests. Il évalue non seulement la mémoire mais aussi d'autres fonctions cognitives telles que l'orientation dans le temps et dans l'espace, le raisonnement, le langage, la compréhension et l'attention. Ces tests permettent de distinguer des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer, même à un stade très précoce, des personnes saines puis des patients atteints de démence. Cet examen est réalisé par un/une neuropsychologue. Les tests sont adaptés au patient en fonction de son niveau socioculturel et en fonction du stade d'évolution de la maladie (Groupe Hospitalier La Pitié-Salpêtrière, 2004).

- **Trouver des signes spécifiques de la maladie**

- Imagerie cérébrale morphologie

L'IRM permet de détecter une atrophie corticale et notamment une atrophie des hippocampes (structure cérébrale impliquée dans la mémoire, dont la taille est souvent diminuée dans la maladie d'Alzheimer). Elle permet par ailleurs d'éliminer d'autres causes de démences telles que la présence de lésions vasculaires, d'une tumeur cérébrale ou d'un hématome. Dans le cas où un examen IRM est contre-indiqué (notamment pour les patients ayant un pacemaker), un scanner cérébral peut être prescrit.

- Biomarqueurs du LCR

Concernant les biomarqueurs du LCR, de nombreuses études récentes visent à étudier leur place et leur précision diagnostique dans la MA. Les biomarqueurs du LCR (Motter, et *al.*, 1995) ; (Vandermeeren, et *al.*, 1993). Seraient le reflet des processus pathogéniques responsables de la maladie, à savoir l'agrégation des peptides amyloïdes β et l'hyperphosphorylation tau. Dans la MA, la concentration du peptide amyloïde β 1-42 (Ab42) est abaissée dans le LCR, alors que celle du peptide amyloïde β 1-40 (Ab40) reste normale ou très légèrement abaissée. De plus, la concentration des protéines tau totale (t-tau) et tau phosphorylée (p-tau) est élevée dans le LCR par rapport aux sujets sains (Buerger, et *al.*, 2002).

- Imagerie cérébrale fonctionnelle

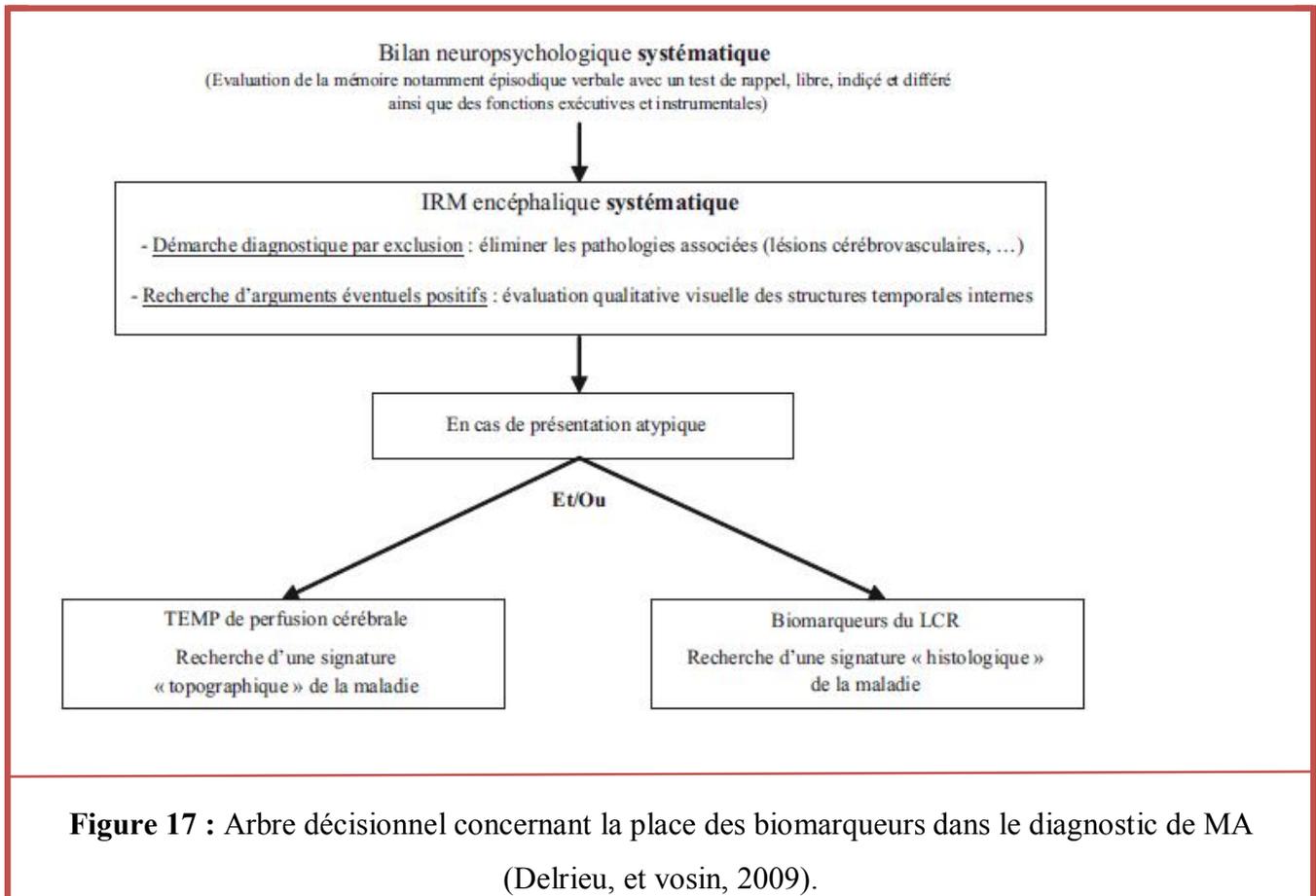
La tomographie par émission monophotonique (TEMP) et la tomographie par émission de positons (TEP) permettent d'étudier, respectivement, la perfusion cérébrale et le métabolisme glucidique cérébral (Rowe, et *al.*, 2007).

La TEP permet d'avoir accès à une imagerie dite fonctionnelle. Elle permet de mettre en évidence un hypo-métabolisme (c'est-à-dire un fonctionnement moins efficace du cerveau) et de visualiser les lésions cérébrales caractéristiques de la maladie, notamment les plaques amyloïdes (Groupe Hospitalier La Pitié-Salpêtrière, 2004).

- Les examens biologiques

Les examens de laboratoires (analyses de sang et d'urine) permettent de dépister des pathologies pouvant entraîner des troubles cognitifs rapidement réversibles avec la mise en place d'un traitement adapté (carence en vitamine, en hormone, infection...). Les dosages de la vitamine B12 et B9 ainsi qu'un bilan thyroïdien sont utiles pour exclure d'autres causes de démence.

Avant 2007 un diagnostic de certitude ne pouvait être établi qu'uniquement en post-mortem, grâce à l'étude anatomo-pathologique du cerveau (figure 16). Aujourd'hui, les moyens mis à notre disposition, grâce aux avancées de la recherche et de la technologie, permettent d'établir un diagnostic non équivoque de maladie d'Alzheimer du vivant du patient (Groupe Hospitalier La Pitié Salpêtrière, 2004).



- Etude génétique

Le génotypage de l'apolipoprotéine E n'est recommandé ni comme test de dépistage de la maladie d'Alzheimer, ni comme test diagnostique complémentaire de la maladie d'Alzheimer. Après consentement écrit, la recherche d'une mutation sur l'un des trois gènes actuellement en cause (APP, PS1, PS2) peut être réalisée chez les patients avec des antécédents familiaux de démence évocateurs d'une transmission autosomique dominante. Si une mutation a été identifiée chez un patient, un diagnostic pré-symptomatique peut être réalisé chez les apparentés qui le souhaitent et avec leur consentement écrit. Ce diagnostic pré-symptomatique ne peut être entrepris que dans le cadre d'une procédure d'information et de prise en charge se déroulant au sein d'une consultation multidisciplinaire de génétique (Has, 2008).

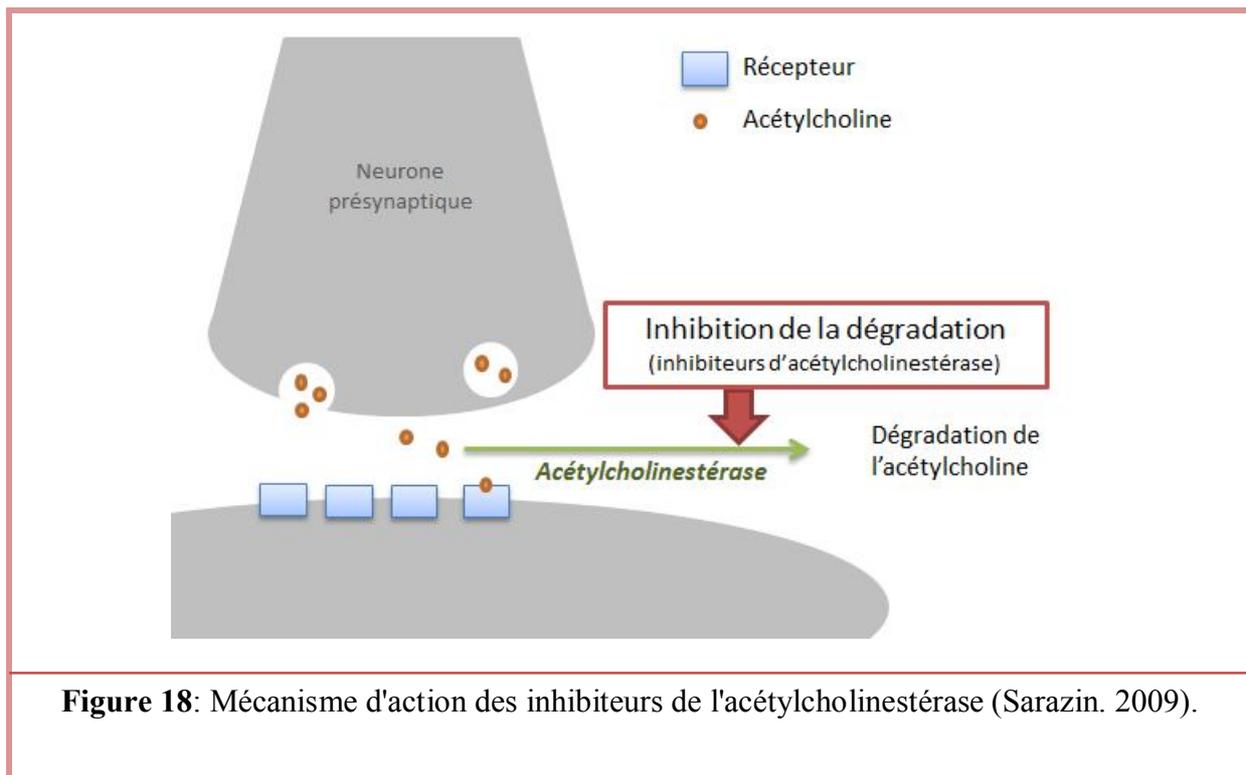
II. Les traitements

Face à l'augmentation dramatique du nombre de patients touchés par la maladie d'Alzheimer, de nombreuses voies de recherche, médicamenteuses ou non, se sont développées au cours des 20 dernières années. Certaines ont abouti à la commercialisation de traitements médicamenteux symptomatiques comme les anticholinestérasiques ou la mémantine (Seux, 2008).

1. Traitements médicamenteux

Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

L'acétylcholinestérase est une enzyme qui dégrade physiologiquement l'Ach en choline et en acide acétique, mais dans la MA nous observons une perte importante d'Ach au niveau cérébral donc les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase vont éviter la dégradation de l'Ach en bloquant l'action des AchE (Sarazin, 2009).



Il s'agit de la seule classe de médicaments ayant une indication spécifique contre la maladie d'Alzheimer. L'acétylcholine sécrétée par les neurones au niveau des terminaisons synaptiques est rapidement dégradée par une enzyme nommée l'acétylcholinestérase. Ce traitement inhibe donc l'action de ladite enzyme et maintient donc une concentration plus élevée d'acétylcholine dans le cerveau. Il est purement supplétif, il n'agit pas sur les causes de la maladie. Néanmoins, les études

menées avec ces médicaments ont montré une amélioration des fonctions intellectuelles et une efficacité sur les troubles comportementaux des patients se trouvant à des stades débutants de la maladie. Ainsi, l'avancée de la maladie est freinée. La tacrine a été le premier médicament de ce type mais il n'est plus distribué depuis quelques temps en raison de son hépatotoxicité. Le donépézil, la rivastigmine ou la galantamine (Lücker, et *al.*, 2003).

L'office Fédéral des Assurances Sociales a inscrit trois inhibiteurs de l'acétylcholinestérase dans la liste de spécialités: Aricept (donépézil), Reminyl (galantamine) et Exelon (rivastigmine), remboursés par les caisses-maladies depuis 1997.

Ces médicaments peuvent entraîner des effets secondaires tels que des nausées, des diarrhées, des vomissements, une anorexie, dont il faut prévenir l'entourage. Avant de prescrire un tel médicament, le médecin doit procéder à un examen médical approfondi. Par la suite, il contrôle tous les trois mois l'efficacité du traitement et l'interrompt s'il est sans effets. Ce traitement n'est efficace que s'il est mis sur pied dans les stades précoces de la maladie (Lücker, et *al.*, 2003).

○ Antagonistes des récepteurs NMDA : Mémantine (Ebixa)

Dérivé du noyau adamantane, structure chimique proche de celle l'amantadine. Antagoniste du récepteur glutamatergique NMDA (N-Methyl- D-Aspartate). Action stimulante de la cognition par effet anti neurotoxique du glutamate. Une longue durée d'action (plusieurs mois). Demi-vie courte 60-80 heures. Métabolisme modeste et minime par le CYP 450. Excrétion essentiellement rénale sous forme inchangée. Forme galénique : comprimé à 5mg et 10mg (Bourbon, 2015).

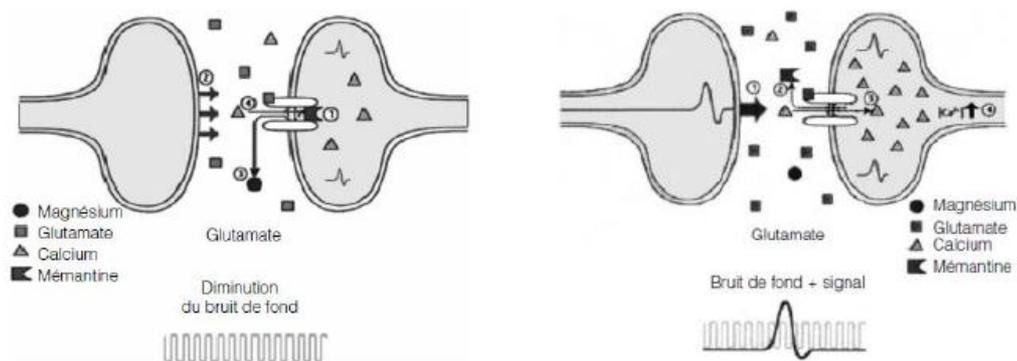


Figure 19 : Récepteur NMDA au repos bloqué par la Mémantine et récepteur NMDA activé ce nouveau médicament a reçu l'autorisation de mise sur le marché dans l'Union Européenne en août 2002 sous le nom d'Axura et Ebixa (Lücker, et *al.*, 2003).

Les avantages de la Mémantine: intéressante dans les formes les plus avancées de la maladie.
Inconvénient: peu d'efficacité sur les formes légères à modérées de la maladie, prise biquotidienne.
Produit non encore disponible en Algérie. Palmarès Meilleure efficacité sur les formes modérées à sévères et une bonne tolérance (Bourbon, 2015).

○ **Produits disponibles en Algérie**

Le donépézil est le premier produit commercialisé en Algérie :

Aricept* (Laboratoires Pfizer) ; Boite de 30 comprimés, 5 et 10 mg : Prix : boîte 5mg 8899,22 DA, boîte 10mg 8531,00 DA. Remboursement sécurité sociale 100% (pas de tarif de référence)

Dozycept * (Laboratoires Abdi Ibrahim) Boite de 30 comprimés, 5 et 10 mg Prix : boîte 5mg 5837,22 DA, boîte 10mg 6335,85 DA. Remboursement sécurité sociale 100%(pas de tarif de référence).

Rivastig *(Laboratoires ... Pharmidal N.S) Sol. Buvable 2mg/ml Boite 1flacon. De 125ml + seringue doseuse de 3ml Prix et tarif en cours. SARL Générique (Bourbon, 2015).

2. Traitements non médicamenteux

Il est important de ne pas se limiter à une prescription uniquement médicamenteuse. Il existe des prises en charge non pharmacologiques destinées à traiter certains troubles ponctuels. Elles sont souvent précieuses dans l'amélioration des conditions de vie. Il s'agit de l'orthophonie, la kinésithérapie, l'ostéopathie, la prise en charge psychologique, l'ergothérapie, la psychomotricité etc.

Ces prises en charge peuvent aider à stimuler les capacités cognitives et motrices du malade, et également à atténuer l'anxiété, le stress, les changements d'humeur. Pour finir, l'attitude de l'entourage (aidants familiaux, professionnels) joue un rôle important dans le quotidien du malade. Des techniques de communications adaptées existent. Il ne faut pas non plus négliger l'adaptation de l'environnement. La stimulation, de manière proportionnée des capacités restantes, cognitives, sensorielles et motrices du malade est également encouragée (Groupe Hospitalier La Pitié-Salpêtrière, 2004).

3. Perspective thérapeutique

Actuellement les médicaments sur le marché ne permettent pas de guérir la maladie d'Alzheimer, c'est pourquoi les scientifiques continuent leurs recherches. Ils essayent de trouver des traitements qui agissent directement sur le mécanisme physiopathologique, sur la formation des plaques amyloïdes et non plus sur le déficit cholinergique.

- **Inhibiteur de la β -secrétase**

Les recherches se sont portées vers la BACE 1, cette aspartylprotéase appartient à la β -secrétase qui clive l'APP lors de la cascade amyloïde et entraîne la production du peptide A β -42.

Des recherches ont été effectuées pour inhiber la BACE 1, mais cette enzyme a une activité physiologique fondamentale dans la régulation de la myélinisation des cellules neuronales, il est donc impossible de l'inhiber totalement (Delacourte, et *al.*, 2007 ; Beyer, 2008 ; Delrieu, 2011).

- **Inhibiteur de la γ -secrétase**

Le peptide A β 42 est libéré à la suite du clivage par la β -secretase puis par la γ -secretase. Cette dernière est composée de plusieurs protéines, les recherches sont tournées vers une molécule qui agirait sur l'inhibition de la γ -secretase, afin de favoriser la voie non – amyloïdogénique utilisant l' α -secretase et ainsi éviter la formation et l'accumulation du peptide A β -42 (Delacourte, et *al.*, 2007 ; Beyer, 2008 ; Delrieu, 2011).

- **Activateur de l' α -secretase**

Les activateurs de l' α -secretase vont tenter d'orienter le métabolisme de la protéine APP vers la voie non amyloïdogénique. Des essais chez la souris transgénique ont été mis en place avec la bryostatine 1, cette molécule est déjà testée dans le cancer avec une augmentation de l'activité de l' α -secretase, sans effets secondaires directement liés. Mais aucune molécule pour la maladie d'Alzheimer n'a été trouvée (Delacourte, et *al.*, 2007 ; Beyer, 2008 ; Delrieu, 2011).

- **Immunothérapie**

Depuis quelques années, des essais thérapeutiques d'immunisation contre le peptide β -amyloïde sont en cours. Les premiers essais ont été réalisés sur des souris transgéniques exprimant la MA, l'immunisation entraîne une diminution des dépôts amyloïdes. Les scientifiques ont donc poursuivi par des essais cliniques chez l'homme. Deux types d'immunisation ont été testés :

Immunsation active

L'immunsation active est l'injection d'antigène A β 42 afin de rencontrer les cellules immunocompétentes, delà ces cellules vont produire des anticorps anti-peptide A β . Ces anticorps passent la barrière hémato-encéphalique, ils vont aller se fixer au niveau des peptides A β présents dans les plaques séniles et former un complexe qui sera phagocyté par les cellules gliales.

Immunsation passive

L'immunsation passive est l'injection directement d'anticorps monoclonaux anti- β -amyloïde. A la suite de cette injection, le même mécanisme d'action que l'immunsation active est observé.

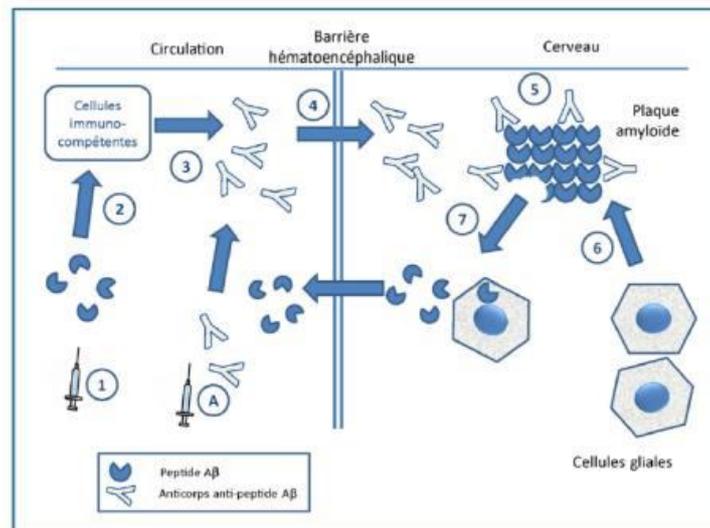


Figure 20: Immunothérapie dans la maladie d'Alzheimer : Immunothérapie active (1) et immunothérapie passive (A) (Delacourte, et *al.*, 2007).

Partie pratique

VII. Matériels et méthodes

1. Objectif

MA est devenue un problème de santé publique. Dans le but d'une prévention, il est important de connaître son épidémiologie au Tébessa.

L'objectif de notre travail :

- Etude du profil épidémiologique chez les individus atteints de maladie d'Alzheimer a Tébessa à partir des données cliniques, et biologiques.
- Identifier quelques facteurs de risque liés à la maladie d'Alzheimer.

2. Lieu de l'étude

Une étude transversale analytique a été réalisée du 1er janvier au 15 mars 2020. Avec une collecte de données archivée. A été menée dans l'établissement public sanitaire hospitalier **EPSH** Bouguerra Boulaares situé à Bekkaria (wilaya de Tébessa) plus précisément au niveau du service neurologie et établissement **CNAS** (Caisse nationale des assurances sociales).

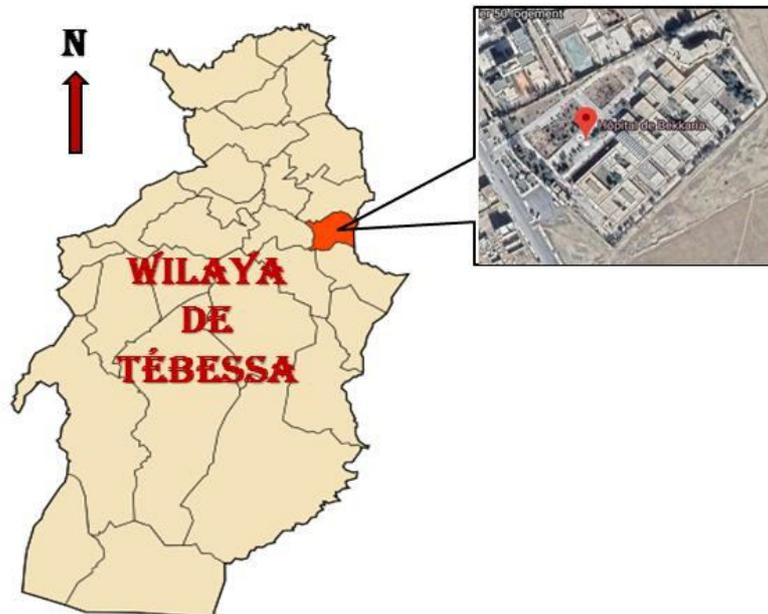


Figure 21 : Une carte géographique montrant le Lieux de la réalisation de l'enquête (EPH Bouguerra Boulaares Bekarria).

3. Population d'étude

Auprès d'une population de 500 personnes est constituée de 111 patients atteints et 389 sains de deux sexes. Pour chaque cas, nous avons relevé les principaux paramètres suivants : âge et sexe.

De plus, quelque informations recueillies proviennent de dossiers médicaux des malades ayant entré le service de neurologie.

3.1. Critères d'inclusion

Pour la population atteinte :

Nous avons admis dans notre échantillon 74 femmes et 37 hommes atteints de MA venues de différentes régions de la wilaya de Tébessa pour consultation médicale au niveau de service neurologie de l'EPSH-Bekkaria. Et contrôle au CNAS.

Pour le reste population:

Nous avons inclus (226) femmes et (163) hommes sains qui ne souffrent pas de MA.

4. Déroulement de l'enquête

Nous avons pris des mesures qui se reflètent comme suit:

- Nous avons remis une lettre de recommandation du professeur encadré au directeur de l'hôpital pour nous permettre de mener une enquête ; Et une autre au directeur de CNAS.
- Nous avons expliqué les questionnaires au médecin et aux personnes concernées de l'hôpital pour guider et faciliter l'enquête ;
- Nous avons extrait des informations des dossiers médicaux de l'hôpital et CNAS (âge, sexe).

5. Questionnaire

Nous avons renseigné les informations dont nous avons besoin à travers des dossiers médicaux des malades les informations suivantes (collecte des patients du service de neurologie et identifier les patients d'Alzheimer, la date de l'apparition de MA, identifier les principaux facteurs de risque non-modifiables : âge et sexe

6. Les variables à l'étude

➤ Nous avons étudié variables en rapport avec:

La population étudié a été distribué en fonction de tranche d'âge suivant : [65-69 ans, 70-74 ans, 75-79 ans, 80-84 ans, 85-89 ans, 90 ans et plus].

- Concernant le sexe, la distribution des populations a été réalisée en fonction de sexe masculin et féminin.

7. Etude Statistique

- Les calculs ont été effectués à l'aide de logiciel MINITAB d'analyse et de traitement statistique des données (version 17.01).
- Les résultats obtenus sont traités sous la forme de (moyenne \pm écartype) et ensuite sont représenté en des graphes à l'aide de Microsoft office Excel 2010.
- Le valeur trouvée par le calcul du test peut affirmer que les populations sont différentes avec un risque d'erreur p (lorsque $\alpha=0,05$) tel que :
 - $p > 0,05$: la différence n'est pas significative ns
 - $0,05 > p > 0,01$: la différence est significative*
 - $0,01 > p > 0,001$: la différence est hautement significative**
 - $p < 0,001$: la différence est très hautement significative***

Pour les variables quantitatives, une description arithmétique des distributions (Mesures de la tendance centrale et de dispersion) a été réalisée.

VIII. Résultat

Au total **500** personnes ont été incluses dans l'étude (Tableau 2). Elles sont réparties comme suit:

- **389** témoins indemnes.
- **111** cas d'Alzheimer.

Tableau 2: Estimation des échantillons étudiés

/	Atteints		Sains	
	N	%	N	%
Sexe				
Homme	37	33.33	163	41.90
Femme	74	66.66	226	58.09
Total	111	100	389	100

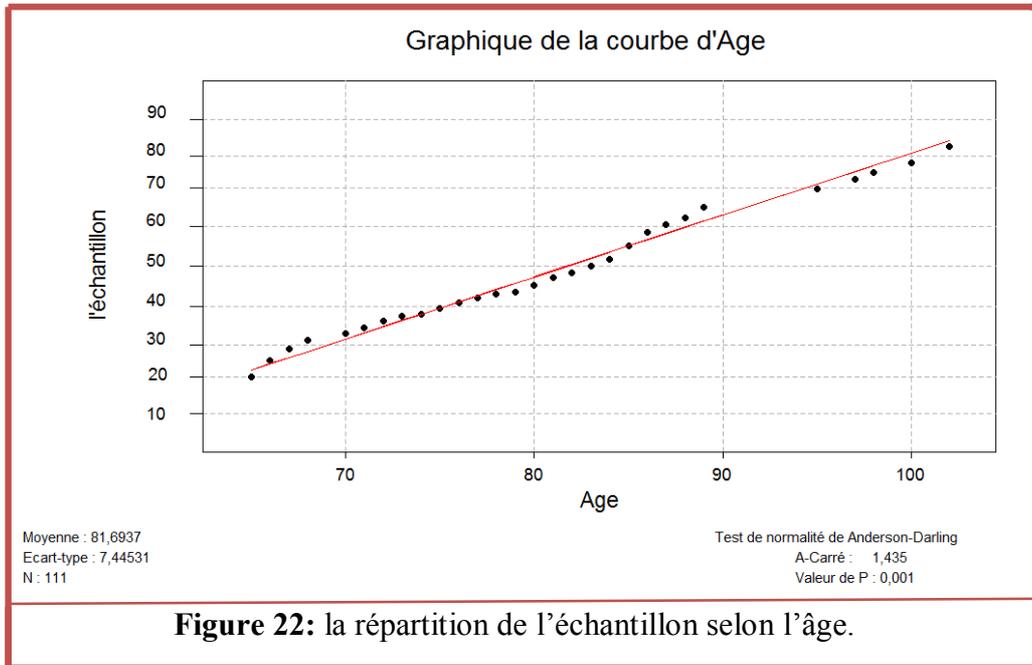
On estime, en Tébessa. D'une population de **500** personnes est constituée de **111** patients atteints et **389** sains de deux sexes. Pour chaque cas, L'observation la plus importante dans le tableau est l'effectif atteints est que le nombre de femmes atteintes (**74**) est le double de celui des hommes (**37**).

1. Répartition selon l'âge

Tableau 3: Description de l'âge des 111 personnes incluses dans l'étude en fonction de leur statut vis-à-vis de la maladie.

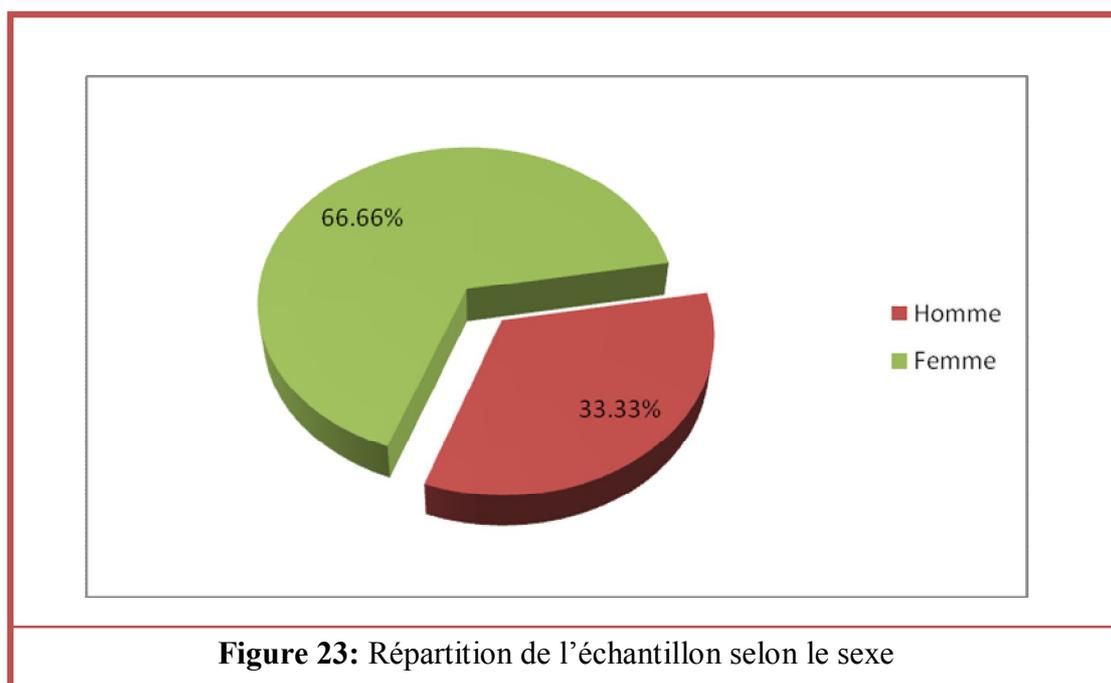
Variable	N	Moyenne	EcarType	Minimum	Maximum	1er quartile	Médiane	3ème quartile
Age	111	81,69	7,44	65,00	102,00	77,00	83,00	86,00

Le Tableau 3: présente une description de certaines caractéristiques des 111 sujets impliqués selon leur statut vis-à-vis de la maladie d'Alzheimer. Le moyen d'âge des personnes malade d'Alzheimer est 81, 69, Nous notons que l'âge minimum enregistré de la maladie est 65 ans, Et l'âge le plus enregistré de la maladie selon notre groupe d'étude est 102 ans.



On constate une augmentation du pourcentage de distribution des malades avec l'âge : Dans les premières tranches où les patients se contractent environ 65 ans, le pourcentage de patients est faible et quelque peu espacé. D'environ 70 ans à 90 ans, les malades se répartit à un rythme presque proche et élevé jusqu'à atteindre Plus de 90 ans, le taux des malades est plus espacées, les études statistiques montrent que il y'a différentes significative ($p=0.001$)

2. Répartition selon Sexe



La figure 23 nous montre que le MA est plus fréquent chez les femmes (66.66%), que les hommes (33.33%) du nombre totale de patients.

Tableau 4: Prévalence total de la maladie d'Alzheimer selon le sexe et l'âge

Age (ans)	65- 69	70 - 74	75 - 79	80 - 84	85 – 89	+ de 90
Hommes	0.6	0.8	1.8	2	2.4	0.4
Femmes	0.8	1.4	2.4	4.4	5.2	1
Prévalence totale						

Tableau 4 : Selon nos résultats la prévalence de la maladie dans les trois premières catégories est quelque peu faible, à partir de l'âge 80 ans aux 89 ans on observe le taux de prévalence augmentée jusqu'à la valeur maximale 5, 2. Donc on dit que l'MA liée à l'âge.

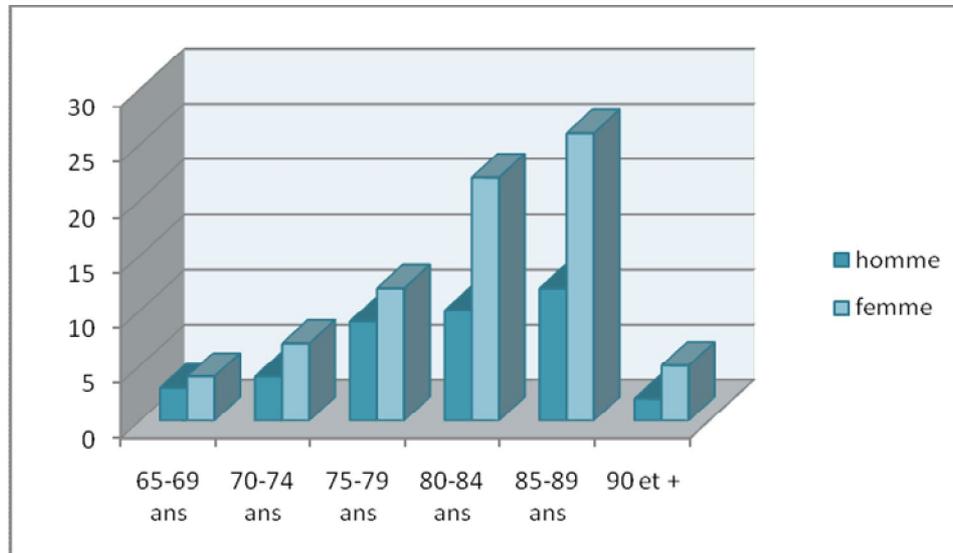


Figure 24 : Répartition du nombre de personnes malade d'Alzheimer au-delà de 65 ans selon le sexe.

Dans tous les catégories on observe la prévalence des femmes est toujours plus que les hommes.

Prévalence partielle selon le sexe

Tableau 5: prévalence partielle de maladies d'Alzheimer selon le sexe

Age (ans)	65 - 69	70 – 74	75 – 79	80 - 84	85 – 89	+ de 90
Hommes	1.5	2	3	5	6	1
Femmes	1.33	2.33	3.33	7.33	8.66	1.66
Prévalence partielle						

Tableau 5 : Lorsque nous avons divisé le nombre de patients (femmes et hommes séparément) sur la population totale (500), les résultats :

$$\text{Prévalence Femmes Totale} > \text{Prévalence Hommes Totale}$$

Ont montré que lorsque nous avons divisé le nombre de femmes par le nombre total de femmes dans la population et le nombre des hommes par le nombre total d'hommes dans la population, les résultats :

$$\text{Prévalence Femmes Partielle} > \text{Prévalence Hommes Partielle}$$

Selon les données et les résultats nous pouvons conclure que le sexe est un facteur de risque de MA.

IX. Discussion

La maladie d'Alzheimer est en fait une pathologie multi-factorielle faisant intervenir de multiples facteurs combinés entre eux. Parmi les différents facteurs qui ont été mis en évidence lors des études épidémiologiques.

Parmi les facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer, les deux principaux sont non-modifiables... D'une part, le risque de survenue de la maladie augmente de manière exponentielle avec l'âge. D'autre part, les femmes sont plus souvent touchées.

1. Age

Dans notre travail la tranche d'âge la plus touchée de maladie d'Alzheimer est celle comprise entre 85 et 89 ans. Ces observations sont identiques à celles obtenues par Les premières données épidémiologiques françaises sur la maladie d'Alzheimer ont été évaluées dans l'étude PAQUID dont la première date de 1988-1989, et les études de (Ramaroson, et *al.*, 2003 ; Ankri, 2009).

D'après l'analyse de ces résultats, nous concluons que l'avancement de l'âge est un facteur de risque dans l'apparition de MA.

Le prévalence de la maladie augmente après 65 ans et explose après 80 ans. **Alors** on dit que **L'âge** est le principal facteur de risque avéré avec une prévalence qui double tous les 4 ans à partir de 65 ans (6.3% des personnes âgées de 65 ans à 69 ans, 28.8% après 80 ans).

Au-delà de 95 ans, l'effet de l'âge est moins significatif, certains auteurs ont rapporté une diminution du risque relatif de MA après 90 ans, particulièrement chez les centenaires, qui montrent pour la plupart des déficits sensoriels et cognitifs, sans pour autant remplir tous les critères cliniques et pathologiques de la MA. Ainsi, faut-il distinguer l'avancement en âge représentant un facteur de risque réel, du vieillissement à proprement parler : la MA n'est pas la finalité ultime du vieillissement cérébral. Ces observations sont identiques à celles obtenues par (Ritchie, et *al.*, 1995 ; Larkin, 1999).

L'âge est très certainement le facteur de risque le plus évident. Le risque de développer la maladie augmente avec l'âge. Selon les dernières estimations, le vieillissement de la population fait aujourd'hui de la maladie d'Alzheimer une priorité de santé publique.

2. Sexe

Selon notre résultats, le sexe le plus touché par le MA est le sexe féminins par apport .Nos résultats sont identiques à ceux obtenus par aux études (**PAQUIDE**) qui a montré que la proportion des femmes touchées par le MA est supérieure à celle des hommes.

Les femmes âgées semblent plus exposées puisque, Dans 10 malades, 3 sont des hommes et 7 des femmes, Ces résultats sont identiques à celles obtenues par (woo, et *al.*, 1998 ; bowirrat, et *al.*, 2002 ; zhoo, et *al.*, 2006). Mais cette différence pourrait être liée aux écarts d'espérance de vie. Selon l'étude PAQUID1 réalisée en France a montré une différence entre les hommes et les femmes. Cette différence serait particulièrement marquée après 75-80 ans. L'influence du sexe reste cependant très controversée. Ces données peuvent être liées aux différences d'espérance de vie et de pathologies associées, différentes chez les deux sexes. Par ailleurs, le rôle du déficit en estrogènes ou protecteur des androgènes est également évoqué.

Conclusion

Conclusion

La présente étude avait pour objectif d'étudier l'association entre certains facteurs de risque et la survenue de la maladie d'Alzheimer, Pour cela, une enquête a été entreprise auprès de 500 personnes dont 111 sont atteintes par la maladie d'Alzheimer et 389 sont indemnes. Il s'agit d'une étude cas-témoins réalisée au niveau de l'établissement hospitalier Bougera Boulaares à Tébessa, Les résultats de cette étude ont permis de conclure que les femmes sont plus à risque de développer la MA que les hommes. Certains facteurs d'ordre sanitaire tels que l'atteinte par l'HTA, le diabète, l'obésité, l'utilisation d'IRM ainsi que les antécédents dépressifs constituent un risque d'atteinte par la maladie d'Alzheimer. En revanche, quelque autres habitudes de vie telles que les activités sportives et intellectuelles et le fait d'être travailleur se sont montrés comme des facteurs protecteurs contre cette maladie.

Malgré que les recherches développées ces dernière années ont enrichi nos connaissances sur la MA, elle demeure néanmoins une maladie à ne pas ignorer dans la société à cause du vieillissement de la population. Les résultats de cette étude confirment le caractère multifactoriel de la maladie d'Alzheimer ce qui rend de celle-ci une maladie difficile à prédire, à surveiller et à traiter. Plusieurs biais inévitables. Des recherches futures de nature notamment prospective qui sont moins sujettes aux biais (étude cohorte ou étude expérimentale) peuvent être conduites pour confirmer ou infirmer nos résultats. De même, il y a un manque incontestable d'informations concernant la prévalence et l'incidence de cette pathologie à l'échelle national algérien. Il faut dès lors conduire des études transversales et/ou longitudinales afin de fournir cette information aux chercheurs travaillant sur le domaine de la MA en Algérie.

Références

Référence bibliographique

A

Alexander M, Perera G, Ford L, Arrighi Hm, Foskett N, Debove C, Et al., 2015. Age-Stratified Prevalence of Mild Cognitive Impairment and Dementia in European Populations: A Systematic Review. *J Alzheimers* .48:355–9.Doi:10.3233/Jad-150168.

Alzheimer. Comment fonctionne notre cerveau ? Octobre 2012. Alzheimer's disease Facts And Figures. *Alzheimer Dement*. 2018;14:367–Am J Pathol, 153: 1149-1155.

Andersen K, Lolk A, Kragh-Sorensen P, Petersen Ne, Green A, 2005. Depression and the risk of alzheimer disease. *Epidemiology*; 16:233-238.

Atti Ar, Palmer K, Volpato S, Zuliani G, Winblad B, Fratiglioni L, 2006. Anaemia increases the risk of dementia in cognitively intact elderly. *Neurobiol aging*; 27:278-284.

Auld Ds, Kar S, Quirion R, 1998. Beta-Amyloid Peptides as direct cholinergic neuromodulators: A Missing Link? *Trends Neurosci* .21:43-49.

Avet S, 2008. La Prise En Soins D'un Patient Atteint De La Maladie D'Alzheimer, Au Travers De Situations Spécifiques - *Npg Neurologie, Psychiatrie, Gériatrie*.

B

Bachman DI, Wolf Pa, Linn R, Knoefel Je, Cobb J, et al., 1992. Prevalence of Dementia And probable senile dementia of the Alzheimer type in the framingham study.

Bakchine S, Habert M-O, 2007. Classification Des Démences: Aspects Nosologiques - *Médecine Nucléaire*; 31 (6): 278-293.

Barnes, Ll. Mendes De Leon, Cf. Wilson, Rs. Bienias, Jl. Evans Da. 2004. Social resources and cognitive decline in a population of older African americans and whites. *Neurology*; 63:2322-2326.

Beard Cm, Kokmen E, O'brien Pc, Ania Bj, Melton Lj 3rd, 1997. Risk of Alzheimer's disease among elderly patients with anemia: population-based investigations in Olmsted County, Minnesota. *Ann epidemiol*; 7:219-224.

Bennett Da, Schneider Ja, Tang Y, Arnold Se, Wilson Rs, 2006. The effect of social networks on the relation between Alzheimer's disease pathology and level of cognitive function in old people: a longitudinal cohort study. *Lancet neurol*; 5:406-412.

Berger Ak, Fratiglioni L, Forsell Y, Winblad B, Backman L, 2002. The occurrence of depressive symptoms in the preclinical phase of ad: a population-based study. *Neurology*. 1999; 53:1998-2002.

Référence bibliographie

Bernanose P, 2015. Alzheimer: Empêcher Bacc1 De Se Sucrer Pour Eviter Les Plaques - Embo Molecular Medicine. Santéblog - Le Blog Des Professionnels De Santé janvier. [Http://Blog.Santelog.Com/2015/01/16/Alzheimer-Empêcher-Bacc1-De-Se-Sucrer-Pour-Eviter-Les-Plaques-Embo-Molecular-Medicine/](http://Blog.Santelog.Com/2015/01/16/Alzheimer-Empêcher-Bacc1-De-Se-Sucrer-Pour-Eviter-Les-Plaques-Embo-Molecular-Medicine/).

Bernhardt T, Seidler A, Frolich L, 2002. The effect of psychosocial.

Bian L, Yang Jd, Guo Tw, Sun Y, Duan Sw, et al. 2004. Insulin-Degrading Enzyme and Alzheimer disease: A genetic association study in the Han Chinese. *Neurology*, 63: 241-245.

Blacker D, Haines JI, Rodes L, et al., 1997. Apoe-4 and Age at Onset of Alzheimer's disease: the nigh genetics initiative. *Neurology*; 48: 139-47.

Bourbon N, 2015. Les Médicaments Dans La Maladie D'Alzheimer. , Faculté De Médecine Blida.16

Bourdenx M, et al. 2015. *Progress In Neurobiology*. 15, 77-85.

Bowirrat A, Friedland Rp, Farrer L, Baldwin C, Korczyn A, 2002. Genetic and Environmental risk factors for Alzheimer's disease in Israeli Arabs. *J Mol Neurosci*, 19: 239-245.

Boyle Jp, Honeycutt Aa, Narayan Km, Hoerger Tj, Geiss Ls, et al., 2001. Projection of diabetes burden through 2050: Impact of changing demography and disease prevalence in the us. *Diabetes care* 2001, 24: 1936-1940.

Brailion G, 2002. Le Système Nerveux Central - Editions Pradel.

Broe Ga, Henderson As, Creasey H, Mccusker E, Korten Ae, 1990. A Case-Control Study of Alzheimer's Disease in Australia. *Neurology*; 40:1698-1707.

Burger K, Zinkowski R, Teipet Sj, et al., 2002. Differential Diagnosis of Alzheimer Disease With Cerebrospinal Fluid Levels Of Tau Protein Phosphorylated At Threonine 231. *Arch Neurol* 59:1267–1272.

Bull Acad, Natle Méd, 2017. 201, Nos 4-5-6, 895-910, Séance Du 9 Mai 2017.

Bull Acad, Natle Méd, 2017. 201, Nos 4-5-6, 895-910.

Buntinx F, Kester A, Bergers J, Knottnerus Ja, 1996. Is Depression In Elderly People Followed By Dementia? A Retrospective Cohort Study Based In General Practice. *Age Ageing*; 25:231-233.

Référence bibliographie

C

Chartier-Harlin L, Araria-Goumidi J, Lambert C, 2004. Complexité génétique de la maladie d'alzheimer. *Rev neurol (paris)* ; rue du pr calmette, institut pasteur de lille 160 : 2, 251-255.

Chen G, et al., 2000. *Nature*. 408, 975–979.

Chen P, Ganguli M, Mulsant Bh, Dekosky St, 1999. The Temporal Relationship between depressive symptoms and Dementia: A community-based prospective study. *Arch gen psychiatry*; 56:261-266.

Corso Ea, Campo G, Triglio A, Napoli A, Reggio A, Lanaia F, 1992. Prevalence of moderate and severe Alzheimer dementia and multi-Infarct dementia in the population southeastern Sicily. *Ital J Neurol Sci*, 13: 215-219.

Croisile B, 2009. Tout Sur La Mémoire - Editions Odile Jacob.

Croisile B, 2010. La Maladie D'Alzheimer – Identifier Comprendre Accompagner - Editions Larousse.

Cruts M, Van Broeckhoven C, 1998. Presenilin mutations in Alzheimer's disease (Review). *Human mutation*; 11: 183-90.

Cudennec L, 2002. Teillet Hôpital Sainte Périne, Paris.

D

Dal Forno G, Palermo Mt, Donohue Je, Karagiozis H, Zonderman Ab, Kawas Ch, 2005. Depressive symptoms, sex, and risk for Alzheimer's disease. *Ann neurol*; 57:381-387.

Davies P, Maloney Aj, 1976. Selective Loss of Central Cholinergic Neurons in Alzheimer's disease. *Lancet*.2:1403.

Decroix A, Juin 2016. Maladie D'Alzheimer : Rôle Du Pharmacien D'officine Dans La Prise En Charge Des Malades Et De Leurs Aidants Familiaux. Thèse Pour Le Diplôme D'état De Docteur En Pharmacie. Faculté Des Sciences Pharmaceutiques Et Biologiques De Lille. Université Lille 2 et 3, Rue Du Professeur Laguesse. 16.

Del Parigi, Panza F, Capurso C, Solfrizzi V, 2006. Nutritional factors, cognitive decline, and dementia. *Brain res bull*; 69:1-19.

Delacourte A, 1997. Revue Maladie D'Alzheimer : Physiopathologie, Médecine Thérapeutique, 1997 ; 3 (5): 369-76.

Référence bibliographie

Delacourte A, Champion D, Davous P, 2007. Maladie D'Alzheimer. Maladie D'Alzheimer. Emc, Neurologie. Paris : Elsevier Masson Sas.

DelrieuJ A, Pia B, Vellas, 2011. Thérapeutiques En Regard Des Anomalies Physiopathologiques De La Maladie D'alzheimer. La Revue De Médecine Interne., 22-25.

Denny Sd, Kuchibhatla Mn, Cohen Hj, 2006. Impact of anemia on mortality, cognition, and function in community-dwelling elderly. Am j med; 119:327-334.

Devanand Dp, Sano M, Tang Mx, Taylor S, Gurland Bj, 1996. Depressed mood and the incidence of Alzheimer's disease in the elderly living in the community. Arch Gen Psychiatry; 53:175-182.

E

El Kadmiri N, 2013. Pathologie biologie. Les aspects génétiques de la maladie d'Alzheimer. S.l. elsevier masson sas. Vol. 61, Pp. 228 - 238.

Emiline L, 2010. Maladie D'Alzheimer Et Thérapies Non Médicamenteuses : Evaluation De La Stimulation Cognitive Et De L'activité Physique Sur Le Fonctionnement Exécutif. Thèse Pour Le Doctorat De L'université De Bordeaux. 29.

Eustache F, 2006. Maladie D'Alzheimer Et Démences La Maladie D'Alzheimer Et La Mémoire Humaine .Revue Neurologique; 162(10) : 929 – 939.

F

Fabrigoule C, Letenneur L, Dartigues Jf, Zarrouk M, Commenges D, Barberger-Gateau P, 1995. Social and leisure activities and risk of dementia: a prospective longitudinal study. J am geriatr soc; 43:485-490.

Farrer La, Cupples La, Haines JI, et al., 1997. Effects of Age, Sex, and ethnicity on the association between Apolipoprotein E Genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. Consortium. Jama, 278:1349-56.

Fisher A, Pittel Z, Haring R, et al., 2003. Muscarinic Agonists Can Modulate Some of the hallmarks in Alzheimer's disease: Implications in future therapy. J Mol euroscei .20:349-356.

Fratiglioni L, Grut M, Forsell Y, Viitanen M, Grafstrom M. Prevalence of Alzheimer's disease and other dementias in an elderly urban population: Relationship with age, Sex, and education. Neurology. 1991; 41:1886-1892.

Référence bibliographie

Fratiglioni L, Launer L, Andersen K, Breteler M, Copeland R, Dartigues J, Lobo A, Copeland Jr, 2000. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. Neurologic diseases in the elderly research group. *Neurology*; 54:s10-s15.

Fratiglioni L, Wang Hx, Ericsson K, et al., 2000. Influence of social

Fuhrer R, Dufouil C, Dartigues Jf, 2003. Paquid study. Exploring sex differences in the relationship between depressive symptoms and dementia incidence: prospective results from the Paquid Study. *J Am Geriatr Soc*; 51:1055-1063.

G

Gatz JI, Tyas SL, St John P, Montgomery P, 2005. Do depressive symptoms predict Alzheimer's disease and dementia? *J gerontol a biol sci med sci*; 60:744-747.

Geerlings Mi, Schmand B, Braam Aw, Jonker C, Bouter Lm, Van Tilburg W, 2000. Depressive symptoms and risk of Alzheimer's disease in more highly educated older people. *J am geriatr soc*; 48:1092-1097.

George St, Hyslop P, Petit A, 2005. Molecular Biology And Genetics Of Alzheimer's Disease – *Comptes Rendus Biologies*. 328(2):119-130.

Goate A, 1991. Segregation of missense mutation in the amyloide precursor protein gene with familial Alzheimer's disease – *Nature*, 349:7046.

Goedert M, EmboJ, 1989. 8, 393-399.

Graham Di, Horsburgh K, Nicoll Ja, Teasdale Gm, 1999. Apolipoprotein E and the response of the brain to injury. *Acta neurochir (Wien)*; 73 (suppl.): 89-92.

Graves Ab, Larson Eb, Edland Sd, Bowen Jd, McCormick Wc, et al., 1996. Prevalence of dementia and its subtypes in the Japanese American population of king.

Groupe Hospitalier La Pitié-Salpêtrière, 2004. Diagnostic De La Maladie D'Alzheimer. La Fondation Recherche Alzheimer <https://Alzheimer-Recherche.Org/La-Maladie-Alzheimer/Symptomes-Et-Diagnostic/Diagnostic/>

Guénard H, 2001. *Physiologie Humaine* - Wolters Kluwer France.

Gustafson D, 2006. Adiposity indices and dementia. *Lancet neurol* .5(8):713-20.

Guyonnet G, Abellan Van Kan G, Andrieu S, Barberger Gateau P, Berr C, 2007. Iana task force on nutrition and cognitive decline with aging. *J Nutr Health Aging*; 11:132-152.

Référence bibliographie

H

Haass C, De Strooper B, 1999. The Presenilins In Alzheimer's Disease-Proteolysis Holds The Key. *Science*; 286: 916-9.

Hanon O, Duron E, 2011. La Revue De Médecine Interne. Maladie d'alzheimer et facteurs de risque vasculaire.

Hardy J, 1997. Amyloid, the Presenilins and Alzheimer's disease. *Trends Neurosci*, 20: 154-159.

Has, 2011. Maladie D'Alzheimer Et Maladies Apparentées : Diagnostic Et Prise En Charge.

Haute Autorité De Santé, 2008. Diagnostic De La Maladie D'Alzheimer.

Herrmann Fr, Mermod J-J, Henderson As, Michel J-P, 1999. Epidemiology of dementia in Geneva. In: Michel J-P, Hof Pr Eds. management of Aging. The University of Geneva Experience. Basel: Karger, Interdisciplinary Topics in Gerontology. 94-100.

Hill Lr, Klauber Mr, Salmon Dp, Yu Es, Liu Wt, 1993. Functional Status, Education, and the Diagnosis of Dementia in the Shanghai. *Neurology*; 43:138-145.

Holtzman Re, Rebok Gw, Saczynski Js, Kouzis Ac, Wilcox Doyle K, Eaton Ww, 2004. Social Network Characteristics and Cognition in Middle-Aged and older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*; 59:P278-P284.

I

Inserm. Maladie D'Alzheimer: Enjeux Scientifiques, Médicaux Et Sociétaux, 2007. [Http://Www.Ipubli.Inserm.Fr/Bitstream/Handle/10608/113/Chapitre_13.Html](http://Www.Ipubli.Inserm.Fr/Bitstream/Handle/10608/113/Chapitre_13.Html).

Institut National De La Santé Et De La Recherche Médicale. Alzheimer. Inserm. Juillet. 2014. [Http://Www.Inserm.Fr/Thematiques/Neurosciences-Sciences-Cognitives-Neurologie-Psychiatrie/Dossiers-D-Information/Alzheimer](http://Www.Inserm.Fr/Thematiques/Neurosciences-Sciences-Cognitives-Neurologie-Psychiatrie/Dossiers-D-Information/Alzheimer).

J

Jorm Af, Korten Ae, Henderson As, 1987. The prevalence of Dementia: A quantitative Integration of the Literature. *Acta Psychiatr Scand* .76: 465-479.

Jorm Af, 2000. Is depression a risk factor for dementia or cognitive decline: a review. *Gerontology*; 46:219-27.

K

Référence bibliographie

Kessing Lv, Nilsson Fm, 2003. Increased risk of developing dementia in patients with major affective disorders compared to patients with other medical illnesses. *J affect disord*; 73:261-269.

Kiyohara Y, Yoshitake T, Kato I, Ohmura T, Kawano H, et al., 1994. Changing patterns in the prevalence of dementia in a Japanese community: the Hisayama study. *Gerontology*, 40 (Suppl 2): 29-35.

Kokme E, Beard Cm, Chandra V, Offord Kp, Schoenberg Bs, Ballard Dj, 1990. Clinical risk factors for Alzheimer's disease: a population-based case-control study. *Neurology*; 41:1393-1397.

Kuret J. et al., 2005. *Microsc. Res. Tech.*, 67, 141–155.

L

Lacombe, M. 1984. Précis D'anatomie Et De Physiologie Humaines. 22e Edition. S. L.: Lamarre – Poinat. 44 - 47. Vol. Tome I.

Lacombe M, 2007. Lacombe: Précis D'anatomie Et De Physiologie Humaine, Volume 1 - Wolters Kluwer.

Lahiri Dk, Rogers Jt, Greig Nh, Sambamurti K, 2004. Rationale for the development of cholinesterase inhibitors as anti-Alzheimer agents. 10:3111-3119.

Laîné S, 2014. Journaliste scientifique .des études de biologie. Magazines ou documentaires pour arte, France 2, France 3, France 4, France 5, Sciences & Vie Tv, Rmc Découvertes.

Launer, Andersen k, Dewey M, Letenneur L, Ott A, Amaducci L, et al., 1; 52(1):78-84. Doi: 10.1212/Wnl.52.1.78.

Lehmann S, Gabelle A, Delaby C, 2014. Protéine Tau Et Peptides Amyloïdes. S.L : Emc - Biologie Médicale, Vol. 90-10-0787-A.

Lemeshow S, Letenneur L, Dartigues Jf, Lafont S, Orgogozo Jm, Commenges D, 1998. Illustration of analysis taking into account complex survey considerations: the association between wine consumption and dementia in the paquid study. *Personnes ages quid. Am J Epidemiol*; 148:298-306.

Letenneur L, Gilleron V, Commenges D, Helmer C, Orgogozo Jm, Dartigues Jf, 1999. Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the paquid project. *J neurol neurosurg psychiatry.*; 66:177-183.

Référence bibliographie

Letenneur L, Larrieu S, Barberger-Gateau P, 2004. Alcohol and Tobacco Consumption as Risk Factors of Dementia: A Review of Epidemiological Studies. *Biomed Pharmacother*; 58:95-99.

Letenneur L, Launer Lj, Andersen K, Dewey Me, Ott A, 2000. Education and the risk for alzheimer's disease: sex makes a difference. Eurodem pooled analyses. Eurodem incidence research group. *amj epidemiol.*; 151:1064-1071

Levy-Lahad E, 1995. A familial Alzheimer locus on chromosome 1 – *Science*. 269: 970-3.

Li Ys, Meyer Js, Thornby J, 2001. Longitudinal follow-up of depressive symptoms among normal versus cognitively impaired elderly. *Int j geriatr psychiatry*; 16:718-727.

Lindsay J, Laurin D, Verreault R, Hebert R, Helliwell B, 2002. Risk Factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian study of health and aging. *Am j epidemiol*; 156:445-453.

Luchsinger Ja, Mayeux R, 2004. Dietary factors and Alzheimer's disease. *lancet neurol*; 3:579-587.

Lücker L, Frédérique H, Arnaud N, Fabienne G, 2003. La Maladie d'Alzheimer. Parcours Du Combattant .Faculté De Médecine De Genève - Immersion En Communauté.28.

M

Malaplate-Armand C, Desbene T, Pillot J, Olivier, L, 2009. Diagnostic Biologique De La Maladies D'Alzheimer: Avancées, Limites ET Perspectives Biomarkers for Early Diagnosis of Alzheimer's disease: Current Update and Future Directions. Laboratoire De Biochimie Spécialisée, Hôpital Central, Chu De Nancy, Co 34, 54035 Nancy Cedex, France. *R E V U E Ne U R O Lo G I Que* 1 6 5 (2009) 511 – 520.

Manubens Jm, Martinez-Lage Jm, Lacruz F, Muruzabal J, Larumbe R, et al., 1995.

Marfai L, 2013. Les difficultés rencontrées lors du développement de nouvelles molécules thérapeutiques dans l'indication de la maladie D'Alzheimer. Thèse de Doctorat en Pharmacie. Université de Lorraine. 17.

Martinez-Lage J, Soininen H, Hofman A, 2000. Incidence of Dementia and major maternal age and Alzheimer's disease: A collaborative Re-Analysis of case-Control

Référence bibliographie

Maurer K, Volk S, Gerbaldo H, 1997. Des Archives Retrouvées Par Hasard Révèlent Les Symptômes De La Malade Auguste D. Première Patiente Du Docteur Alzheimer - La Recherche, 1997 ; 303:58-60.

Milward Ea, Grayson Da, Creasey H, Janu Mr, Brooks Ws, Broe Ga, 1999. Evidence for association of anaemia with vascular dementia. Neuroreport; 10:2377-2381.

Ministère Des Solidarités et De La Santé, 2018. Arrêt De Prise En Charge Par L'assurance Maladie Des Médicaments Dans La Maladie D'Alzheimer : Questions-Réponses.

Modrego Pj, Ferrandez J, 2004. Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of alzheimer type: a prospective cohort study. Arch neurol; 61:1290-1293.

Moor K, Dalley A, Dhem A, et al., 2006. Anatomie Médicale: Aspects Fondamentaux Et Applications.

Motter R, Pelfrey V, Kholodenko D, et al., 1995. Reduction of beta-amyloid peptide 42 in the cerebrospinal fluid of patients with alzheimer's disease. Ann Neurol 38:643-648.

N

Network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal. Neurology, 42: 115-119.

Neve RI, Robakis Nk, 1998. Alzheimer's disease: A Re-Examination of the Amyloid Hypothesis. Trends Neurosci 21: 15-9.

O

Ott A, Breteler Mm Van, Harskamp F, Claus Jj, Van Der Cammen Tj, 1995. Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: Association with Education. The Rotterdam Study. Bmj; 310:970-973.

P

Pakaski M, Kasa P, 2003. Role of acetyl cholinesterase inhibitors in the metabolism of amyloid precursor protein. Curr Drug Targets Cns Neurol Disord .2:163-171.

Référence bibliographie

Palsson S, Aevarsson O, Skoog I, 1999. Depression, cerebral atrophy, cognitive performance and incidence of dementia. Population study of 85-year-olds. *Br j psychiatry.*; 174:249-253.

Petrovitch H, White Lr, Izmirilian G. Ross Gw, Havlik Rj, 2000. Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: the haas. *Neurobiol aging.* 21:57-62.

Phaneuf M, Bal-Craquin MT, 2007. La Maladie D'Alzheimer Et La Prise En Charge Infirmière. France. Pages 416 :6.

Poirier J, 2012. Le Système Nerveux - [Www.Arsep.Org](http://www.Arsep.Org). Prevalence Of Alzheimer's Disease And Other Dementing Disorders In Pamplona.

Q

Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L, 2005. The Age-Dependent Relation of Blood Pressure to Cognitive Function and Dementia. *Lancet Neurol.* 2005; 4:487-499.

R

Ritchie K, Kildea D, 1999. Is senile dementia «age-related» or «ageing-related»? Evidence from meta-analysis of dementia prevalence in the oldest old. *Lancet* 1995 ; 346 : 931-Larkin M. Centenarians point the way to healthy ageing. *Lancet* ; 353 : 1074.

Robert Jp, 2008. Dictionnaire Pratique De Didactique Du Fle - Ophrys, 2008.

Rocca Wa, Van Duijn Cm, Clayton D, Chandra V, Fratiglioni L, et al., 1991.

Rowe C, Ackermann U, et al., 2007. Imaging Beta-Amyloid Burden in Aging and Dementia. *Neurology* .68:1718–1725.

S

Sambamurti K, Granholm Ac, Kindy Ms, Bhat Nr, Greig Nh, 2004.Cholesterol and Alzheimer's disease: clinical and experimental models suggest interactions of different genetic, dietary and environmental risk factors. *Curr drug targets*; 5:517-528.

Sarazin M, 2009. La Maladie D'Alzheimer. *Ces pharm.* Fiche Technique.

Sasaki N, Fukatsu R, Tsuzuki K, Hayashi Y, Yoshida T,et al., 1998. Advanced Glycation end Products in Alzheimer's disease and other Neurodegenerative Diseases.

Savaskan E, Olivieri G, Meier F, Seifritz E, Wirz-Justice A, Muller-Spahn F, 2003. Red Wine Ingredient Resveratrol Protects From Beta-Amyloid Neurotoxicity. *Gerontology.* 49:380-383.

Référence bibliographie

- Scarmeas N, Stern Y, Tang Mx, Mayeux R, Luchsinger Ja, 2006.** Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann neurol*; 59:912-921.
- Schenk D, Barbour R, Dunn W, Et Al. 1999.** Immunization with Amyloid-B attenuates Alzheimer-Disease like pathology in the pdapp Mouse – *Nature*, 400:173-177.
- Schofield, Pw. Tang, M. Marde, r K. Et al. 1997.** Alzheimer's disease after remote head injury: an incidence study. *j neurol neurosurg psychiatry*1997; 62: 119-24.
- Selkoe Dj, 2000.** The Genetics and molecular pathology of Alzheimer's disease: Roles of Amyloid and the Presenilins. *Neurol Clin*, 18: 903-922.
- Seux M, Rotrou A, 2008.** Les Traitements De La Maladie D'alzheimer. Hôpital Broca, Aphp, Université René Descartes, Paris. *Psychiatr Sci Hum Neurosci* 6: 82–90.
- Shobab La, Hsiung Gy, Feldman Hh, 2005.** Cholesterol in Alzheimer's disease. *Lancetneurol*;4:841-852.
- Slooter Aj, Cruts M, Ott A, et al.,** The Effect Of ApoE On Dementia Is Not Through Atherosclerosis: The Rotterdam Study. *Neurology*1999; 53:1593-5.
- Small Dh, Mclean Ca, 1992.** Alzheimer's disease and the amyloid Beta protein: What Is the Role of Amyloid? *J Neurochem* 1999; 73: 443-9.
- Smith Ma, Sayre Lm, Perry G,1996.** Diabetes mellitus and Alzheimer's disease: glycation as a biochemical link. *Diabetologia*, 39: 247.
- Spillantini Mg, Goedert M, 1998.** Tau Protein Pathology in Neurodegenerative Diseases. *Trends Neurosci* ; 21: 428–33.
- Spinney L, 2004.** Update on Elan Vaccine for Alzheimer's disease - *The Lancet Neurology*. 3(1):5.
- Steffens Dc, Welsh-Bohmer Ka, Burke Jr, Plassman Bl, Beyer JI, 2004.** Methodology and Preliminary results from the Neurocognitive Outcomes of Depression in the Elderly Study . *J Geriatr Psychiatry Neurol*; 17:202-211.
- Stern Y, Gurland B, Tatemichi Tk, Tang Mx, Wilder D, Mayeux R, 1994.** Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *Jama*; 271:1004-1010.
- Sulkava R, Wikstrom J, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V, 1985.** Prevalence of severe dementia in Finland. *Neurology*; 35:1025-1029.

Référence bibliographie

Poirier J, 1999. Apolipoprotein E4, Cholinergic Integrity and the Pharmacogenetics of Alzheimer's disease. *J Psychiatry Neurosci*; 24: 147-53.

T

Tohgi H, Abe T, Hashiguchi K, et al., 1994. Remarkable reduction in Acetylcholine concentration in the cerebrospinal fluid from patients with alzheimer type dementia - *Neuroscience Letters*.; 177(1-2):139-142.

Tzourio C, Dufouil C, Ducimetiere P, Alperovitch A, 1999. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: A longitudinal study in the elderly. Eva study group. *Epidemiology of vascular aging neurology*. 53:1948-1952.

V

Vaincre L. Alzheimer, 2013. Mécanismes Et Secrets De La Maladie D'Alzheimer : Le Cerveau A La Loupe. <https://www.youtube.com/watch?v=Hyp82jp-Z9w>.

Vandermeeren M, Mercken M, Vanmechelen E, et al., 1993. Detection of tau proteins in normal and Alzheimer's disease cerebrospinal fluid with a sensitive sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. *j neurochem* 61:1828-1834.

Vogel T, Benetos A, Verreault R, Kaltenbach G, Kiesmann M, Berthel M, 2006. Facteurs De Risque De La Maladie D'Alzheimer: Vers Une Prévention? *Gériatrie. Presse Med.* 35- 1309-16, www.masson.fr/revues/pm.

W

Wang Hy, Lee Dh, D'andrea Mr, Peterson Pa, Shank Rp, Reitz Ab, 2000. Beta-Amyloid (1-42) Binds To Alpha7 Nicotinic Acetylcholine Receptor With High Affinity. Implications for Alzheimer's disease pathology. *J Biol Chem* .275:5626-5632.

Wang L, Larson Eb, Bowen Jd, Van Belle G, 2006. Performance-based physical function and future dementia in older people. *Arch intern med*; 166:1115-1120.

Wilson Rs, Barnes Ll, Mendes De Leon Cf, Aggarwal Nt, Schneider Js, 2002. Depressive Symptoms, Cognitive Decline, and risk of ad in older persons. *Neurology*; 59:364-370.

Wilson Rs, Krueger Kr, Arnold Se, et al., 2007. Loneliness and risk.

Woo Ji, Lee Jh, Yoo Ky, Kim CY, Kim Yi, Shin Ys, 1998. Prevalence estimation of dementia in a rural area of korea. *j am geriatr soc*, 46: 983-987.

Référence bibliographie

Wouters N, 2007. Ateliers D'art-Thérapie: Une nouvelle approche pour les personnes atteintes de la maladie d'alzheimer et troubles apparentés - Oplinter Kluwer.

Z

Zavialoff N, Brenot P, 1989. La Mémoire: Mémoire Et Cerveau - Editions L'harmattan.

Zhou Df, Wu Cs, Qi H, Fan Jh, Sun Xd, et al., 2006. Prevalence of dementia in rural china: impact of age, gender and education. *acta neurol scand*, 114 : 273-280

Zubenko Gs, Zubenko Wn, Mcpherson S, Spoor E, Marin Db, 2003. A Collaborative Study of the Emergence and Clinical Features of the Major Depressive Syndrome of Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*; 160:857-866.

Webographie

Web 1: http://www.alzheimer-adna.com/Alz_/Histoire.html.

Web 2: <https://www.google.com/imgres?imgurl=https%3A%2F%2Fimage>.

Web 3: www.lecerveau.mcgill.ca.

Web 4: <https://memoireltp.files.wordpress.com/2013/01/microsoft-png>.

Annexes

Annexes

Annexes

FICHE DE RECUEIL D'INFORMATION ***Sur les patients Atteintes de maladie d'Alzheimer***

- ✓ Numéro dossier |_|_|_|_|_|.
- ✓ Date d'Enquête |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_| N° d'Entrée du patient : _____.

- ✓ Sexe M F.

- ✓ Age (En années).

- ✓ Date début de maladie .

- ✓ Durée de la maladie .

Annexes

Orientation

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

Quelle est la date d'aujourd'hui ?

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

- En quelle année sommes-nous ?
- En quelle saison ?
- En quel mois ?

Quel jour de la semaine ?

Quel jour de la semaine ?

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons.

- Dans quel pays sommes-nous ?
- Dans quelle province sommes-nous ?
- Dans quelle ville sommes-nous ?
- Pourriez-vous m'indiquer l'endroit où nous nous trouvons ?
- A quel étage de l'immeuble sommes-nous ?

Apprentissage

Je vais vous dire 3 mots, je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

Cigare	Citron	Fautouf
Fleur ou	Cle ou	Tulipe
Porte	Ballon	Canard

Attention et calcul

Je vais vous compter à partir de 100 en retirant 2 à chaque fois :

100
98
96
94
92

Pour tous les sujets, même ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander :

1. Voulez-vous répéter le mot MONDE à l'envers : E - D - N - O - M.

Rappel

Pourriez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ?

Cigare	Citron	Fautouf
Fleur ou	Cle ou	Tulipe
Porte	Ballon	Canard

Langage

- Montrer un crayon. Quel est le nom de cet objet ?
- Montrer votre montre. Quel est le nom de cet objet ?
- Écoutez bien et répétez après moi : "pas de MARS, de SE, ni de L'".
- Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : "écoutez bien et faites ce que je vais vous dire : Prenez cette feuille de papier avec la main droite, pliez-la en deux, et jetez-la par terre".
- Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères : "Fermez les yeux" et dire au sujet : Faites ce qui est écrit.
- Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant : Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière.

Praxies constructives

Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :

10. Voulez-vous recopier ce dessin :

Annexes

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة العربي التبسي - تبسة

UNIVERSITE DE TIBESA

كلية العلوم الدقيقة وعلوم الطبيعة والحياة

قسم بيولوجيا تطبيقية
رقم 49 لقي.ب.ت.ك.ع.د.ع.طرح/ج.ع.ت.ب.ت/2020

تبسة في : 11-11-2020
إلى السيدة (ة) : مدير الصندوق
الوطني لضمان الاجتماعي - تبسة -

الموضوع : رسالة تركية

في إطار مشروع التخرج أو البحث العلمي .
لسي عظيم الشرف سيدي المدير أن اطلب من حضرتكم السماح للطلاب:
بترخيص للدخول إلى المؤسسة قصد بحث حول مذكرة التخرج.

الرقم	النقب و الاسم	المستوى/التخصص
01	جدواني اميرة	الثانية ماستر - بيولوجيا جزيئية و خلوية
02	حملة امل	الثانية ماستر - بيولوجيا جزيئية و خلوية

و في الأخير تقبلوا منا فائق الاحترام و التقدير .

رئيس القسم

مدير كلية العلوم الدقيقة وعلوم الطبيعة والحياة
جامعة العربي التبسي - تبسة