



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



كلية العلوم الطبيعية والحياتية
FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES
ET DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

MEMOIRE DE MASTER

Domaine: Sciences de la nature et de la vie

Filière: Sciences de nature et de vie

Spécialité: Pharmacotoxicologie

Thème

Conséquences hématologiques du protocole thérapeutique de l'Alzheimer : approche épidémiologique

Présenté par:

GRABSI Sara

Devant le jury:

Mr. BOUAZDIA Karim	M.A.A U.L.T. Tébessa	Président
Pr. DJABRI Belgacem	Prof. U.L.T. Tébessa	Rapporteur
Mr. GHERISSI Bilal	M.A.A U.L.T. Tébessa	Examineur

Date de soutenance: 27/05/2018

Année universitaire : 2017/2018



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

MEMOIRE DE MASTER

Domaine: Sciences de la nature et de la vie

Filière: Sciences de nature et de vie

Spécialité: Pharmacotoxicologie

Thème

Conséquences hématologiques du protocole thérapeutique de l'Alzheimer : approche épidémiologique

Présenté par:

GRABSI Sara

Devant le jury:

Mr. BOUAZDIA Karim	M.A.A U.L.T. Tébessa	Président
Pr. DJABRI Belgacem	Prof. U.L.T. Tébessa	Rapporteur
Mr. GHERISSI Bilal	M.A.A U.L.T. Tébessa	Examineur

Date de soutenance: 27/05/2018

Année universitaire : 2017/2018

Remerciements

A mon encadreur,

Monsieur le Professeur DJABRI Belgacem.

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 Monsieur BOUAZDIA Karim M.A.A. Université Larbi Tébessi-Tébessa

A Monsieur GHERISSI Bilal M.A.A. 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.

ملخص

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

لهذه الدراسة هدفين: الأول يتعلق بوصف درجة الارتباط بين عدد من عوامل الخطر و بداية هذا المرض، في حين أن الثاني هو اكتشاف تأثير البروتوكول العلاجي لهذا المرض على العناصر الدموية عند الأشخاص المعالجين.

من أجل هذا، تم إجراء دراسة وبائية لـ 48 مريض بمستشفى الأمراض العقلية لولاية عنابة (أبو بكر الرازي) حيث أن 24 مريض قد أخذوا العلاج اللازم و 24 لم يتعالجوا إضافة إلى 24 شخص سليم من نفس المنطقة.

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، 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. أثبتت الدراسة من جهة أخرى أن التدخين و استهلاك الكحول التعرض للمعادن الثقيلة لا تلعب دورا في زيادة خطر الإصابة أو التسبب في هذا المرض.

تظهر النتائج أن متوسط قيم حمض اليوريك و الكوليستيرول، الفوسفاتاز القلوي يزداد بشكل ملحوظ بعد تطبيق العلاج. من جهة أخرى نستطيع من خلال تطبيق العلاج استعادة أعداد الخلايا المناعية إلى مستوياتها الطبيعية.

نتائج هذه الدراسة تثبت الطبيعة المتعددة العوامل لمرض الزهايمار و تؤكد صعوبة التحكم بها.

الكلمات المفتاحية: مرض الزهايمر، مسح الحالات و الشواهد، نسبة الأرجحية، عوامل الخطر.

Abstract

Alzheimer disease (AD) is the most common neurodegenerative disease of the elderly people. It does not know a precise etiology, however, a multitude of genetic and environmental factors are incriminated. Two objectives are assigned to this study: the first one is to describe the degree of association between a few risk factors and AD, while the second one is to detect the effect of AD therapeutic protocol on the hematological parameters in the treated persons. For this purpose, a case-control survey was conducted at the psychiatric hospital of Annaba including 72 persons, 48 of them are affected by AD (24 treated and 24 untreated) and 24 persons are healthy living in the same area.

The risk level was estimated by computing odds ratio with their 95% CI in a univariate analysis. The results of this study show that women are more at risk of developing AD than men. Pathologies such as high blood pressure, diabetes, obesity and depressive history have been significantly related to the occurrence of AD. Similarly, the use of IRM and torture exposure in the past area risk factors of AD. Furthermore, lifestyles such as sports and intellectual activities and working have been shown to be protective against AD. In addition, smoking, alcoholism and heavy metals exposure are not associated with AD.

Our results shown that the average values of uric acid, cholesterol, alkaline phosphatase and CPK are significantly increased following the application of the AD treatment. The application of the treatment can also restore the numbers of lymphocytes, monocytes and granulocytes to normal levels after being increased by AD.

The results of this study confirm the multifactorial nature of Alzheimer's disease and demonstrate the difficulty of its management.

Key words : Alzheimer disease, case-control survey, odds ratio, risk factors, hematological parameters.

.

Résumé

La maladie d'Alzheimer (MA) est la plus fréquente des maladies neurodégénératives du sujet âgé. Elle ne connaît pas d'étiologie précise, cependant, une multitude de facteurs génétiques et environnementaux sont incriminés. Deux objectifs sont visés par cette étude : le premier est de décrire le degré d'association entre quelques facteurs de risque et la survenue de la MA alors que le deuxième est de déceler l'effet du protocole thérapeutique de cette maladie sur les paramètres hématologiques chez les sujets traités. Pour cela, une Enquête cas-témoin a été réalisée au niveau de l'établissement hospitalier de psychiatrie d'Annaba sur 72 personnes dont 48 sont des sujets malades (24 traités et 24 non traités) et 24 sujets sont indemnes habitant dans la même région. Le niveau du risque a été estimé par le calcul des Odds Ratio avec leurs IC95% en une analyse univariée.

Les résultats de cette étude montrent que les femmes sont plus à risque de développer la MA que les hommes. Des pathologies telles que l'hypertension artérielle, le diabète, l'obésité et les antécédents dépressifs se sont montrés significativement liés 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. Par ailleurs, le tabagisme, l'alcoolisme et l'exposition aux métaux lourds ne jouent aucun rôle dans la survenue de la MA.

Nos résultats montrent que les valeurs moyennes d'acide urique, de cholestérol, de phosphatase alcaline et de CPK sont significativement augmentées suite à l'application du traitement de la MA. L'application du traitement permet, par contre, de rétablir les nombres de lymphocytes, de monocytes et de granulocytes à des niveaux normaux après être augmentés sous l'effet de la MA.

Les résultats de cette étude prouvent le caractère multifactoriel de la maladie d'Alzheimer et confirment la difficulté de sa prise en charge.

Mots clés : Maladie d'Alzheimer, enquête cas-témoins, Odds ratio, facteurs de risque, paramètres hématologiques.

ملخص	
Abstract	
Résumé	
Dédicace	
Remerciement	
Table des matières	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Liste des symboles	
Introduction	
I.1. Définition de la démence	2
I.2. Définition de maladie d'Alzheimer	2
I.3. Etiologie	3
I.3.1. Causes environnementaux	3
I.3.2. Causes génétiques	4
I.3.3. Causes inconnues	5
I.4. Physiopathologie	5
I.5. Symptômes	10
I.5.1. Troubles de mémoires	10
I.5.2. Difficultés à effectuer les taches familières, troubles du geste (apraxie)	11
I.5.3. Troubles du langage et de la compréhension (aphasie)	11
I.5.4. Troubles de la reconnaissance (agnosie)	11
I.5.5. Désorientation dans l'espace et le temps	11
I.6. Diagnostic	13
I.6.1. Diagnostic de certitude	13
I.6.2. Les tests cognitifs	14
I.6.3. Débit sanguin et métabolisme au sein du SNC	14
I.6.4. Débit sanguin cérébral (DSC)	14
I.6.5. Etude du métabolisme	14
I.6.6. Les tests biologiques	16
I.6.7. L'imagerie cérébrale	16
I.6.8. Electro-encéphalographie	17
I.7. Traitement	17

I.7.1. Les traitements médicamenteux actuels	18
I.7.2. Les soins non médicamenteux conventionnels	19
I.7.3. Traitements alternatifs	21
I.8. Distribution de la maladie d'Alzheimer	23
I.9. Facteurs de risque	24
I.10. Facteurs protecteurs	26
I.11. Prophylaxie (prévention)	27
I.12. Vivre avec la maladie	27
II. Plan expérimental et méthodologie	30
II.1. Présentation de l'étude	31
II.1.1. Type d'étude	31
II.1.2. Critères d'inclusion des malades	32
II.1.3. Critères d'exclusion	32
II.1.4. Recrutement des témoins	32
II.2. Conduite de l'étude épidémiologique	32
II.2.1. Recueil des données	32
II.2.2. Etude de l'effet du traitement sur les paramètres hématologiques	34
II.2.3. Recueil des données	35
II.3. Analyse statistique	37
II.4. Résultats et discussion	38
II.4.1. Description de la population d'étude	39
II.4.2. Analyse des facteurs de risque associés à la MA	45
II.4.3. Facteurs de risque d'ordre social	45
II.4.4. Facteurs de risque d'ordre sanitaire	47
II.4.5. Facteurs de risque d'ordre non sanitaire	50
II.4.6. Effet du processus thérapeutique sur les paramètres hématologiques	52
Conclusion	
Annexes	

Liste des tableaux

Tableau 1	Description du pourcentage de lésions chez les 48 personnes atteintes de MA incluses dans l'étude	39
Tableau 2	Description de l'âge des 72 personnes incluses dans l'étude en fonction de leur statut vis-à-vis de la maladie.	40
Tableau 3	Description de l'âge des 72 personnes incluses dans l'étude en fonction de leur statut vis-à-vis de la maladie.	40
Tableau 4	Caractéristiques sanitaires et des témoins	42
Tableau 5	Caractéristiques liées à l'environnement des sujets malades et sains inclus dans l'étude	44
Tableau 6	Degré d'association entre les facteurs de risque d'ordre sociale et la survenue de MA	46
Tableau 7	Degré d'association entre les facteurs de risque sanitaires et la survenue de MA.	48
Tableau 8	Degré d'association entre les facteurs de risque liées aux habitudes de vie et la MA.	51
Tableau 9	Protocoles thérapeutiques utilisés.	53
Tableau 10	Valeurs moyennes (\pm écartype) de certains paramètres hématologiques selon le statut des personnes vis-à-vis du processus thérapeutique.	55

Liste des figures

Figure 1	(c, d, e) : démence sénile pure	15
Figure 2	(a, c) : Maladie d'Alzheimer	16
Figure 3	(d): Les deux lésions : l'angiopathie et les plaques séniles	17
Figure 4	(a) : la maladie d'Alzheimer	19
Figure 5	schéma comparant un cerveau sain (à droite) et un cerveau atteint de la maladie d'Alzheimer:	20
Figure 6	(a,b,c): Tomographie d'émission de position du FDG chez des sujets normaux à droite et chez des patients ayant une maladie d'Alzheimer à gauche . il existe un hypométabolisme du cortex associatif temporopariétal postérieur	26
Figure 7	maladie d'Alzheimer, scanner d'un homme de 52 ans. Dilatation de ventricule prédominant sur les carrefours et les cornes occipitales. Elargissement net de sillons corticaux pariétaux-occipitaux.	28
Figure 8	Effet de mémantines sur les activités quotidiennes des patients atteintes de démence à un stade sévère	31

Liste des abréviations

APS : American psychiatric Association

AVC : Accident vasculaire cérébrale

CMRG : Consommation régionale de glucose

CMRO₂ : Consommation régionale d'O₂

CPK : Créatine phosphokinase

DNF : Dégénérescence neurofibrillaire

DSC : Débit sanguin cérébral

EO₂ : Extraction d'oxygène

IC : Intervalle de confiance

IMC : Incidence de Masse corporelle

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LCR : liquide céphalo-rachidien

MA : Maladie d'Alzheimer

MCL : Maladie à corps de Loewy

OMS : Organisation mondiale de la santé

OR : odds ratio

PAL : Phosphatase alcaline

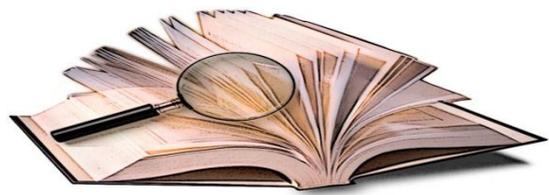
PPA : Précurseur de la protéine β -amyloïde

Protéine APP : Appolipo protéine

Récepteur NMDA : N- methyl D- aspartate receptor

RR : risque relatif

TEP : Tomographie à émission de positons



Introduction

Avec le vieillissement de la population, la maladie d'Alzheimer est devenue un problème majeur de santé publique. Elle occupe la première place en termes de fréquence. Décrite pour la première fois en 1906 par Alois Alzheimer chez la patiente Augusta D. (51 ans) dans une forme rare présénile. Cette maladie neurodégénérative représente la majorité des cas de démence en Algérie. Elle réveille la peur du vieillissement et touche ce que notre culture considère comme le plus noble, la fonction cognitive et avec elle, l'autonomie. (Lucker et *al.* 2003)

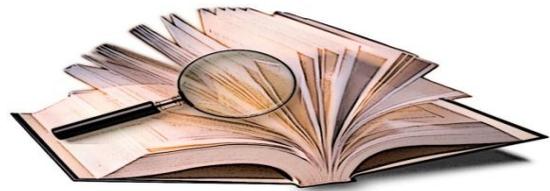
Les répercussions de la MA sont multiples et touchent différentes sphères parmi lesquelles le fonctionnement cognitif. La perte de mémoire renvoie sans conteste au trouble le plus dramatiquement célèbre. La MA touchent d'autres sphères cognitives telles que les fonctions exécutives, définies comme les capacités permettant à l'individu de s'adapter à son environnement en faisant face aux situations nouvelles et complexes. Ainsi, les fonctions exécutives sont engagées dans une large variété de situations de la vie quotidienne, et leur atteinte est pour une grande part à l'origine de la perte d'autonomie de la personne. L'ensemble des troubles psychologiques, cognitifs et comportementaux liés à la MA entraînent la souffrance psychique de la personne présentant la maladie. Elle est également source de souffrance pour l'entourage qui doit assumer la dépendance du proche et les modifications irréversibles de sa personnalité. (Lucker et *al.* 2003)

Pour l'instant, aucun traitement pharmacologique ne permet d'enrayer de façon définitive la MA. Bien que certains médicaments permettent de ralentir la progression des déclin et d'améliorer la qualité de vie des malades, sans oublier les effets hématologiques de ces médicaments. Malgré le redoublement des efforts de recherche visant à limiter les impacts de démence, peu de facteurs capables d'en modifier l'incidence ont été identifiés à partir des études épidémiologiques.

L'objectif principal de la présente étude est d'investir l'association relative entre une panoplie de facteurs de risque et la survenue de la MA. Un autre objectif a été fixé et il s'agit d'étudier les effets des protocoles thérapeutiques la MA sur les paramètres hématologiques. Ce mémoire sera divisé en deux parties :

Une partie bibliographique qui sera consacrée à l'exposé des données théorique concernant la MA nécessaires à la compréhension du sujet de recherche.

Une partie expérimentale dans laquelle seront préciser le plan expérimentale, les résultats et leur discussion et enfin une conclusion.



Partie bibliographique

I.1. Définition de la démence

La démence est un syndrome caractérisé par une détérioration globale et progressive des fonctions cognitives comme la mémoire, l'apprentissage, l'orientation, le langage, la compréhension et le jugement. En 1994, l'OMS a défini la démence comme une altération progressive de la mémoire et de l'idéation, suffisamment marquée pour handicaper les activités de la vie de tous les jours. Cette altération doit être apparue depuis au moins six mois et être associée à un trouble d'au moins une des fonctions suivantes : le langage, le calcul, le jugement, la pensée abstraite, les praxies, les gnosies ou modification de la personnalité. L'APA a réactualisé la définition de la démence en 2000 par les termes suivants : syndrome insidieux et progressif se caractérisant par des déficits multiples, à la tête desquels figurent nécessairement les troubles de la mémoire. Les troubles de la mémoire doivent s'accompagner d'au moins un autre type de déficit (langage, praxie, gnosie ou fonctions exécutives). Ces déficits cognitifs doivent constituer un déclin par comparaison aux capacités antérieures et ils doivent compromettre les activités professionnelles ou sociales de la personne. Enfin, ils ne doivent pas être liés à un délirium ou à une affection psychiatrique.

Classiquement, il est possible de distinguer les démences dégénératives, conséquence d'une dégénérescence des cellules nerveuses, des démences non dégénératives, dues à des pathologies d'ordre vasculaire, infectieux, traumatique, toxique ou tumorale. Parmi les démences dégénératives, la plus réponde est sans conteste la maladie d'Alzheimer (Laurin, 2001; Lapre, 2010 ; Moussiliou, 2010).

I.2. Définition de maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer ou « démence sénile » désigne qu'une personne âgée n'avait plus « tous ses esprits »: elle oubliait ce qu'on lui disait, la date et l'heure, ce qu'elle avait fait, et plus tard pouvait même se perdre, et ne plus toujours reconnaître ses proches. La maladie d'Alzheimer se définit comme une affection dégénérative du cerveau qui associe des troubles prédominants de la mémoire, des troubles cognitifs et/ou du comportement ayant un retentissement sur la vie quotidienne des patients. Cette démence dont l'étiologie est entrain d'être connue, est associée à des lésions histologiques caractéristiques qui la définissent : les plaques séniles (pathologie A β) et les dégénérescences neurofibrillaires (pathologie tau) humaine (Brion et plas, 1988 ; Brune, 2006).

La maladie d'Alzheimer peut, certains cas, être caractérisé par les dégénérescences granulo-vacuolaire (Ruyer et al, 1986). Les plaques séniles qui sont observées au cours du vieillissement normal et les dégénérescences neurofibrillaires qui sont parfois observées dans d'autres démences dégénératives ne sont pas spécifiques de la maladie d'Alzheimer c'est leur association chez un même patient qui est caractéristique de cette maladie éminemment complexe et spécifiquement humaine pour laquelle il n'existe pas de modèle animal qui reproduise complètement la pathologie humaine (Brion et plas, 1988 ; Brune, 2006).

La maladie d'Alzheimer est la plus fréquente des démences débutant à un âge présénile (50-60 ans). Un facteur familial est trouvé dans 20% des cas. (Brion et plas, 1988). Le début est souvent marqué par le déficit d'une fonction symbolique isolée (apraxie, agraphie, alexie ou plus rarement aphasie) ou par un trouble de l'orientation spatiale, amenant le sujet à s'égarer chez lui ou dans son quartier. A ce stade, les signes communs de syndrome démentiel sont encore a peine perceptibles à l'examen clinique et le diagnostic doit être conforté par des tests psychométriques. (Brion et plas, 1988).

I.3.Etiologie

De nombreuses pathologies susceptibles de toucher le cerveau vont potentiellement conduire à la démence. Tous les catégories classiques de maladies entrent en ligne de compte au moment du diagnostic étiologique : toxique, infectieuses, métaboliques, nutritionnelles, vasculaires, néoplastiques, dégénératives, génétiques, traumatiques. L'atteinte est uniquement cérébrale, avec un processus aboutissant inéluctablement à la démence s'il suit son cours jusqu'à son terme naturel dans la maladie d'Alzheimer. Il importe donc de savoir rechercher les étiologies qu'il est possible de stabiliser ou d'éradiquer. (Schmitt et Korrwin, 1988).

I.3.1.Causes environnementaux

On suppose cependant que la forme tardive (AD2) résulte de facteurs environnementaux inconnus agissant sur un fond de prédisposition génétique. (Lucker et al, 2003) Parmi les causes, on distinguera :

- **Des intoxications** : elles résultent de l'ingestion délibérée ou accidentelle de produits chimiques, médicamenteux ou non. Parmi les médicaments capables d'induire une démence, on trouve les familles toujours plus nombreuses des neurotrope et psychotrope, les

analgésiques opiacées, les corticoïdes, les anticholinergiques, les antihypertenseurs, les digitaliques et les dérivés nitrés. Il faut savoir que les associations de médicaments peuvent avoir un effet final plus qu'additif. Parmi les produits chimiques exogènes d'usage non médicamenteux figurent : l'héroïne, la colle, le disulfure de carbone, le plomb, le mercure, le manganèse. (Schmitt et Korrwin, 1988 ; Brion et plas, 1988 ; Lucker et al, 2003)

Ainsi que la démence de type Alzheimer d'origine alcoolique correspond à la maladie de Marchiafava-Bignami et comporte une nécrose plus ou moins étendue de la partie centrale du corps calleux associée a une atteinte de la troisième couche du cortex (sclérose laminaire de Morel). Elle se manifeste chez les sujets alcooliques et aussi l'intoxication à l'oxyde de carbone. (Brion et plas, 1988).

- **des infections** : ce sont les méningites et encéphalites, dues à des bactéries, des champignons (*Cryptococcus*), des protozoaires (Schmitt et Korrwin, 1988), des virus lents. (Schmitt et Korrwin, 1988)

- **des troubles métaboliques** : les divers maladies métaboliques héréditaires (dégénérescence hépatolenticulaire de Wilson, maladies neuronales de surcharge) (Schmitt et Korrwin, 1988 ; Brion et plas, 1988)

I.3.2.Causes génétiques :

Syndrome de *DOWN* (trisomie 21) : la plupart des personnes avec cette affection développent les caractéristiques neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer après l'âge de 40 ans. La raison présumée de cette affection serait la sur-expression du gène APP sur le chromosome 21 (gène codant pour le précurseur de la protéine amyloïde), et la surproduction résultante de l'A β -amyloïde.

-maladie d'Alzheimer familiale à début tardif

Génétique moléculaire : implique une susceptibilité, bien qu'aucun gène ne soit directement responsable de cette forme d'Alzheimer, nous avons trouvé les informations suivantes :

Nom de la maladie	Gène responsable	Locus	Produit normal T est disponible du gène
AD2	APOE	19q13.2	Apolipoprotéine E T est clinique

Clinique : plusieurs membres de la même famille chez qui la maladie se déclare avant l'âge de 65 ans, généralement vers l'âge de 40 ans. Cependant, des personnes âgées de 30 à 60 ans ont été diagnostiquées. Ce groupe représente moins de 20% de toutes les maladies d'Alzheimer.

On ne peut pas distinguer cliniquement les formes à début précoce et tardif sporadiques, excepté sur la base d'une histoire familiale et de l'âge de début de la maladie. (Lucker et al, 2003).

I.3.3.Causes inconnues :

Les patients avec la forme de la maladie d'Alzheimer ont une histoire familiale négative, mais présentent toutes les caractéristiques cliniques de maladie. Celle-ci peut se déclarer à n'importe quel moment à l'âge adulte. La pathogénèse exacte est inconnue. L'hypothèse actuelle va dans le sens d'une combinaison de l'âge, d'une prédisposition génétique et d'une exposition à un ou plusieurs facteurs environnementaux, bien qu'on n'ait aucune preuve que des facteurs environnementaux soient directement impliqués dans la pathogénèse de la maladie. (Schmitt et Korrwin, 1988 ; Brion et al, 1988 ; Lucker et al, 2003)

I.4.Physiopathologie :

Il est admis aujourd'hui que la maladie d'Alzheimer résulte de l'installation de deux types de lésion ; on trouve des plaques séniles en semis diffus et de nombreuses dégénérescences neurofibrillaires, l'existence de ces lésions, et surtout leurs caractères disséminés et leur multiplicité dans toutes les couches corticales, sont essentielles pour le diagnostic. Il existe de plus une raréfaction cellulaire importante, avec gliose modéré. Toutes ces lésions sont particulièrement intenses au niveau de la corne d'Ammon amygdalien. En revanche, la substance blanche et les noyaux gris peu altérés. (Raffaitin et al, 1986 ; Jacques, 2008)

- **Dans le milieu extracellulaire : les plaques amyloïdes (séniles)**

La protéine APP est un constituant normal de la membrane neuronale. Lors de son renouvellement normal, elle est dégradée. Dans la maladie d'Alzheimer, l'un de ses fragments, le peptide amyloïde β , ne peut plus être dégradé. Il s'accumule et s'agrège formant les plaques amyloïdes qui se déposent lentement et progressivement dans le cerveau, préférentiellement dans la substance grise du cortex cérébral (Jacques, 2008), elles se

rencontrent dans le cortex et jamais dans la substance blanche ; elles siègent dans la trame et n'ont pas de rapport avec les neurones, ni généralement avec les vaisseaux. (BRION et MIKOL, 1980). L'accumulation de dépôt amyloïde est associée à une dégradation progressive des neurones impliqués dans les fonctions cognitives (mémoire, lecture, écriture, langage, reconnaissance visuelle, etc...). (Jacques, 2008)

On ne sait pas aujourd'hui si ce mécanisme à une action toxique causale ou s'il est le reflet d'une défense inflammatoire qui serait la cause première de la dégénérescence. La prédisposition génétique liée au gène de l'apolipoprotéine E. (Jacques, 2008)

Description : trois types d'aspect sont observés :

La plaque sénile classique en cocarde présente un centre amorphe, rond, irrégulier, le noyau, qui est fortement argentophile et congophile. Il est entouré d'une zone claire d'allure colloïde, la cour, qui ne prend aucun colorant et d'une zone périphérique, la couronne, amorphe, faiblement congophile et argentophile, parsemée de débris fibrillaires épaissis et de noyaux micro-gliaux. L'ensemble est entouré d'une réaction astrocytaire variable (figure 1 c, d, e). (BRION et MIKOL, 1980)

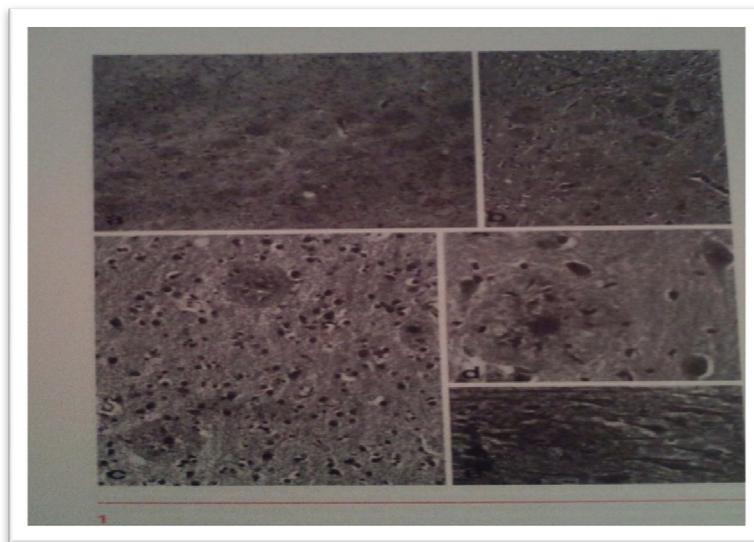


Figure 1 (c, d, e) : démente sénile pure

c)-démence sénile pure : isocortex pariétal, deux plaques séniles : 2 en cocarde, mesurant 70μ avec une substance amyloïde au centre ; une petite réduite au dépôt amyloïde, qui mesure 15μ de diamètre (partie droite de figure) paraffine – Hématéine – phloxine – bleu de Luxol X140

d)-démence sénile pure : corne d'Ammon – champ de Sommer – plaque sénile en cocarde, avec centre amyloïde, microglie et débris fibrillaires dans la couronne. Une DGV en haut et à droite. Paraffine – Hématéine – Phloxine – Bleu de Luxol X270

e)-démence sénile pure : corne d'Ammon, Champ de Sommer – plaque sénile en cocarde, avec masse amyloïde centrale, débris de prolongements argentophiles dans la couronne. DNF dans les cellules voisines. Paraffine – Imprégnation argentique – méthode de Bodian X140

La plaque homogène : faite d'un feutrage fibrillaire comportant parfois un ou deux noyaux micro-gliaux en son centre. Cette plaque est argentophile et faiblement congophile. Elle a été dénommée plaque trichosique (fig2 a et c). (BRION et MIKOL, 1980)

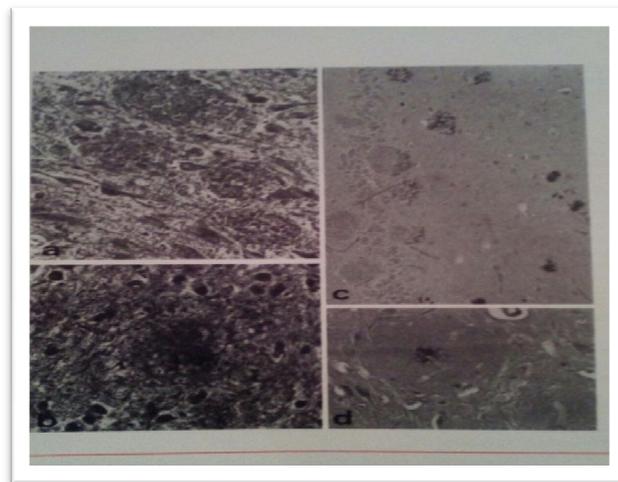


Figure 2 (a, c) : Maladie d'Alzheimer

a)-maladie d'Alzheimer : corne d'Ammon, champ HE, semis de grosses plaques séniles, trichosiques, entourées de DNF et de squelettes de DNF. Paraffine – Imprégnation argentique – méthode de Bodian X170

c)-maladie d'Alzheimer <<juvénile>> familiale : Gyrus denté et champ HF montrant de nombreuses plaques séniles, les unes PAS positives, les autres PAS négatives ; présence également de granules PAS positifs dans la microglie. Paraffine – coloration de PAS – Alcian X86

Un troisième type de plaque est constitué exclusivement du noyau amorphe argentophile et congophile sans structure périphérique (fig6 d). (BRION et MIKOL, 1980)



Figure 3 (d): Les deux lésions : l'angiopathie et les plaques séniles

d)-agrandissement de la figure a, montrant à gauche une angiopathie dysphorique et à droite 2 ébauches de plaques séniles à centre argentophile, les 2 lésions ayant la même affinité tinctoriale. Coloration de Hortega X274

Dans le milieu intracellulaire : dégénérescence neurofibrillaire (DNF) :

La protéine TAU est un constituant normal de la structure nerveuse, associée aux microtubules qui constituent son squelette. Comme toute protéine, elle se dégrade et se renouvelle. Dans la maladie d'Alzheimer, des protéines TAU se détachent des microtubules, mais elles ne se dégradent pas et s'agrègent. Elles forment des neurofibrilles qui bloquent le fonctionnement du neurone et conduisent progressivement à sa mort. (Jacques, 2008)

Il existe plusieurs explications à un tel comportement des protéines TAU : la phosphorylation, stress oxydatif, les facteurs génétiques, processus inflammatoire... (Jacques, 2008)

Description : les DNF apparaissent comme un épaississement intra-cytoplasmique fait de neurofibrilles agglomérées, aboutissant à des images de surcharges neuronales sous forme de trousseaux épais, moulant les bords de la cellule ou la cravatant en biais, se constituant dans le dendrite apical, prenant parfois dans le cytoplasme des formes en virgule de grande taille, ou formant des enroulements dont s'échappe un trousseau apical. Ces formations donnent à la cellule un aspect épais, surchargé, comme rehaussé d'un trait de fusain. Quand secondairement la cellule s'est altérée au point de disparaître, la dégénérescence fibrillaire reste sur place à titre de squelette et apparaît beaucoup plus

finement fibrillaire, probablement par disparition du cytoplasme qui l'enrobait. Les DNF sont très visibles sur les imprégnations argentiques qui les colorent fortement en brun ou noir et soulignent leur caractère fibrillaire. Elles sont également visibles en hématoxyline-éosine à condition d'avoir l'œil exercé : elles se manifestent alors sous forme d'un renforcement homogène d'une partie cytoplasme qui apparaît plus rigide que d'habitude ; cet aspect s'observe généralement sur le bord de la cellule et suit le dendrite apical ou se situe en virgule dans la région périnucléaire, la DNF prenant un aspect contourné ou pelotonné près du noyau (figure 4 a). (BRION et MIKOL, 1980)

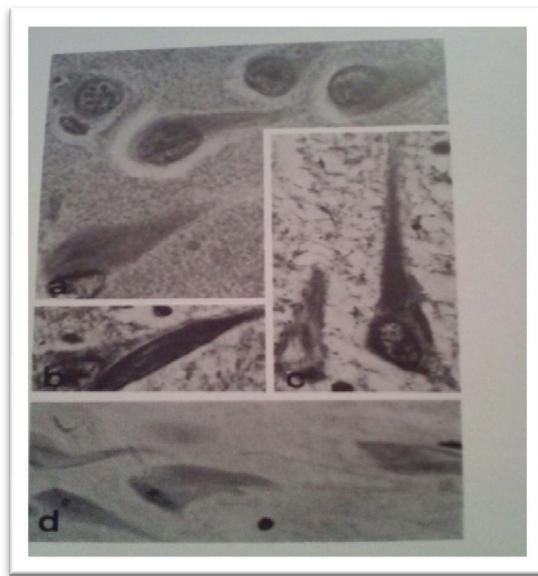


Figure 4 (a) : la maladie d'Alzheimer

a)-maladie d'Alzheimer : corne d'Ammon, champ HE, 3 DNF et 2 DGV. Paraffine – Hématoxyline - Phloxine – bleu de Luxol X700

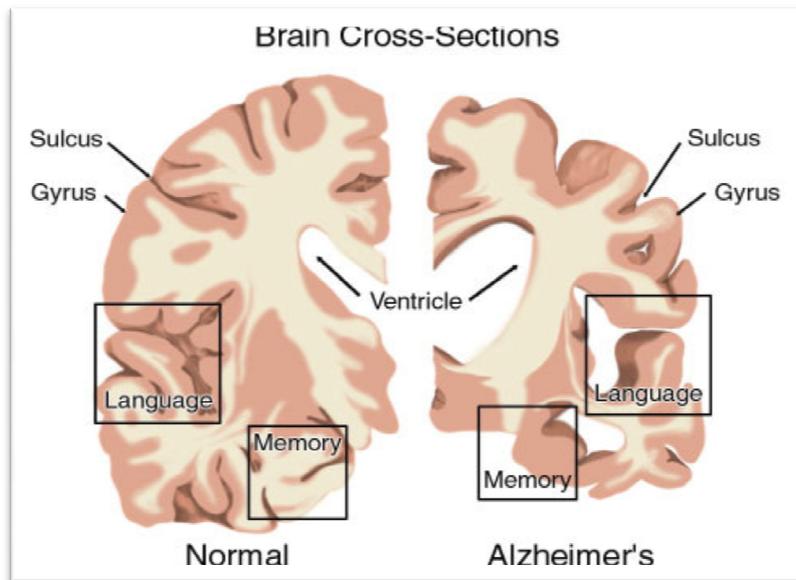


Figure 5: schéma comparant un cerveau sain (à droite) et un cerveau atteint de la maladie d'Alzheimer: schéma comparant un cerveau sain (à droite) et un cerveau atteint de la maladie d'Alzheimer (Lucker et al, 2003)

I.5.Symptômes :

On distingue habituellement trois stades :

a-Léger : à ce stade, il n'est pas possible de différencier la maladie d'Alzheimer, les signes ne sont pas encore observables.

b-moderé : les signes de la maladie sont plus claires et importants.

c-Avancé : à ce stade les symptômes sont très graves.

Dans la maladie d'Alzheimer, les symptômes diffèrent d'une personne à l'autre et n'ont pas la même sévérité chez tous les malades, cependant, les troubles de la mémoire sont ceux qui inquiètent fréquemment au début de la maladie et poussent la majorité des personnes à consulter un médecin généraliste. Voici quelques exemples de premiers symptômes, ainsi que de signes plus avancés de la maladie :

I.5.1.Les troubles de mémoires : les défaillances de la mémoire comptent parmi les premiers signes de la maladie d'Alzheimer et de la plupart des autres démences. Ces défaillances se manifestent d'abord par des petites perturbations de la vie quotidienne. Ces troubles s'accroissent à tel point que des pans entiers du passé récent disparaissent. Enfin, peu à peu, la mémoire de passé plus lointain est atteinte. Ainsi, la mémoire se dégrade

progressivement et non subitement, touchant la mémoire des événements récents en premiers. (Lucker et al, 2003).

I.5.2. Difficultés à effectuer les tâches familières, troubles du geste (apraxie) : depuis notre naissance, nous avons acquis des gestes petit à petit, à force d'exercice. Il peut s'agir de gestes simples, tels que mettre une cuillère à la bouche, l'utilisation d'un peigne, ou de gestes plus complexes tels que monter des escaliers, s'habiller ou conduire une voiture. La personne atteinte de démence n'est plus capable d'effectuer ces gestes, même parfois les plus simples, et avec l'évolution de la maladie, elle oublie même quels sont les objets et à quoi ils servent. La succion, la mastication et la déglutition, premiers réflexes acquis, sont le plus longtemps préservés. Ces personnes qui ont besoin d'aide ne sont pas toujours prêtes à l'accepter. Elles montrent parfois une grande force de résistance : elles défendent leur indépendance ou ont l'impression qu'on envahit leur intimité. (Lucker et al, 2003).

I.5.3. Troubles du langage et de la compréhension (aphasie) : chez la personne qui souffre d'une maladie d'Alzheimer, ou d'une autre forme de démence, le langage se modifie. Dans une première période il devient imprécis ; pour combler ce déficit, la personne fait usage de sous-entendus, de périphrases, ou de phrases dont certaines parties sont omises. La personne malade utilise aussi la répétition. Avec le temps, elle parle de moins en moins, elle éprouve de la difficulté à nommer les objets les plus usuels. Des problèmes de compréhension se manifestent également. La personne n'arrive plus à suivre des conversations. Elle ne réagit plus ou répond mal à des consignes très simples. Finalement, l'aphasie s'installe progressivement (c'est-à-dire, la perte complète de la capacité de parler et de comprendre le langage verbal). Ainsi le langage écrit et sa compréhension se dégradent aussi. (Lucker et al, 2003).

I.5.4. Troubles de la reconnaissance (agnosie) : les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer deviennent incapables de reconnaître des visages et des objets. Le problème ne se situe pas au niveau de la vision ou de la mémoire, mais d'une incapacité du cerveau à traiter l'information visuelle, auditive, etc. Autrement dit, le malade perçoit les contours d'un objet/visage, mais ne peut lui donner une signification. Ce trouble peut constituer des problèmes de sécurité. (Lucker et al, 2003).

I.5.5. Désorientation dans l'espace et le temps : souvent les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ou de maladie apparentées sont désorientées dans le temps et dans

l'espace, et confondent les personnes. <<L'horloge interne>>, grâce à laquelle nous savons à peu près quand il faut passer à table ou aller se coucher, paraît également dérégulée. Pour une personne désorientée, le pire n'est pas de ne pas savoir l'heure ou de ne pas reconnaître son logement, mais plutôt d'être plongée dans l'angoisse. La plupart des gens s'affoleraient s'ils n'étaient plus capables de se retrouver dans leur propre maison ! Même si la personne n'est pas tout à fait consciente de sa désorientation dans le temps et dans l'espace, elle éprouve de l'angoisse parce que la journée ne lui semble pas structurée, ou qu'elle se sent mal à l'aise dans un environnement en apparence étranger et où tout peut arriver. (Lucker et al, 2003).

➤ **Errances** : contrairement aux opinions répandues, les errances ont généralement un but, mais les personnes malades peuvent oublier où elles vont et ce qu'elles étaient en train de faire ou alors, elles sont incapables de l'expliquer. Une fois parti, le malade peut s'effrayer en constatant qu'il est perdu. Les errances ont un grand nombre de causes comme l'ennui, l'inconfort la désorientation, ou les problèmes de la mémoire. (Lucker et al, 2003).

➤ **Troubles de l'abstraction** : pour réaliser une activité complexe, toute personne doit être capable d'abstraction, c'est-à-dire d'imaginer l'action sans la réaliser. Cela lui permet de planifier correctement, d'identifier les différentes étapes, d'optimiser leur déroulement. L'individu atteint de démence a très vite des difficultés à ce niveau. <<L'ici et le maintenant>>prennent toute la place et imaginer une personne ou un endroit qui n'est pas accessible aux sens devient impossible. Cela entraîne essentiellement des problèmes de mésestimation et d'angoisse. Mésestimation, car nous avons l'habitude dans nos discours de faire référence à des personnes, des objets et des endroits qui ne sont pas présents concrètement ; or, la personne malade ne pourra pas nous suivre dans ce discours, ce qui peut l'angoisser ou l'agiter. Il faut éviter les discours abstraits et faire participer la personne malade à partir du moment à partir du moment où la situation se réalise. (Lucker et al, 2003).

➤ **Objets égarés** : les personnes malades d'Alzheimer croient souvent avoir perdu leurs affaires et sont inquiètes tant qu'on ne les pas retrouvées ; elles ont oublié où elles ont mis l'objet ou qu'elles l'ont donné à quelqu'un. A l'origine, elles l'ont peut être caché par peur qu'on le leur vole, et l'ont par la suite oublié. Il se peut que l'objet perdu n'existe pas du tout, ou bien qu'il s'agisse d'un souvenir tenace du passé. (Lucker et al, 2003).

➤ **Changement de l'humeur (labilité émotionnelle) ou de comportement** : les troubles de l'humeur sont courants, plus de la moitié des personnes atteintes présentent des symptômes dépressifs. Les hallucinations surviennent occasionnellement à un stade tardif de la maladie

d'Alzheimer, mais des hallucinations visuelles florides précoces font évoquer une démence à corps de Lewy. (GELDER et al, 2005)

Les changements de comportement sont habituels et préoccupent particulièrement les services d'aide à domicile. Les patients peuvent être agités et peuvent se réveiller la nuit, désorientés et perplexes. L'activité motrice peut augmenter dans la soirée <<au coucher du soleil>> et éventuellement, le cycle veille-sommeil peut totalement se désorganiser (GELDER et al, 2005), ainsi, ils peuvent passer du calme aux pleurs ou à la colère, sans raison apparente, dans des circonstances qui d'ordinaire ne provoqueraient pas une réaction pareille. Ces émotions extrêmes sont causées par la maladie, elles ne constituent pas une réaction à ce qui vient de se produire. (Lucker et al, 2003).

➤ **Changement de personnalité et manque d'enthousiasme** : le vieillissement peut induire un changement progressif de la personnalité. Chez le malade, ces changements peuvent être très prononcés. D'ouvert et confiant, il devient renfermé et méfiant. Il peut être davantage sujet à l'apathie et à la peur. Ainsi, pendant des heures, un malade peut demeurer immobile dans un fauteuil ou rester tranquille sans avoir envie de rien faire. La personne s'arrête de parler et se replie sur elle-même, peut être à cause d'une difficulté à communiquer. Le centre de la motivation serait une des premières zones atteinte dans le cerveau, c'est pourquoi le malade devient indifférent à ses centres d'intérêts et perd toute initiative. (Lucker et al, 2003).

➤ **Hallucinations et délires** : A cause du mauvais fonctionnement de leur cerveau, les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ont parfois des hallucinations visuelles ou auditives qui sont généralement désagréables et elles sont convaincues de la réalité de cette fausse sensation. En commettant des erreurs dont elles ne sont pas conscientes, elles inventent et fabulent, particulièrement en mélangeant passé et présent. (Lucker et al, 2003).

Les délires incluent des convictions très courantes que les biens ont été volés et des idées de persécution ou d'autres croyances. (GELDER et al, 2005)

➤ **Incontinence** : l'incontinence fécale est occasionnelle et devient plus fréquente pendant les derniers stades de la maladie. L'incontinence n'est pas exclusivement liée à des causes physiques, mais est consécutive à d'autres problèmes comme les troubles de mémoire, la désorientation, les difficultés de communication ou à un problème médical associé. (Lucker et al, 2003).

I.6.Diagnostic

Le diagnostic permet à la fois de différencier la maladie d'Alzheimer en tant que démence sénile des simples troubles cognitifs liés au vieillissement. Il permet également un dépistage précoce, avant l'apparition de la perte d'autonomie, ce qui permet de mettre en œuvre un traitement qui peut retarder l'apparition des signes invalidants.

I.6.1.Diagnostic de certitude :

La maladie d'Alzheimer se définit par des lésions organiques du système nerveux. Seul un examen anatomopathologique du cerveau peut porter un diagnostic absolu. Cela ne peut se faire qu'après la mort, le prélèvement risquant fort d'être fatal. En pratique, le diagnostic est posé lors de signes de démence qui apparaissent et évoluent progressivement, en l'absence d'autres causes connues. Les examens d'imagerie cérébrale peuvent apporter une confirmation à un stade avancé, alors que des tests cognitifs permettent un dépistage plus précoce, avant les signes de démence. Les tests biologiques permettent surtout une appréciation plus globale du terrain. (Gelder et al, 2005 ; Jacques, 2008)

I.6.2.Les tests cognitifs : le plus connu et le plus pratiqué est le MMS (mini mental state examination de Folstein), ou sa variante établie par le groupe de recherche et d'évaluation des outils cognitifs. Le MMS classique comporte 18 exercices explorant toutes les fonctions cognitives. Il est réalisable en une quinzaine de minutes. Le score varie de 0 à 30 points. Un score de 28 ou plus est normal. Un score inférieur à 24 est en faveur d'un état de démence. Il faut cependant tenir compte du niveau socio-économique qui peut fausser le test dans un sens ou dans l'autre, il faut également s'assurer que le sujet ne se trouve pas dans un état de confusion passagère. (Jacques, 2008).

I.6.3.Débit sanguin et métabolisme au sein du SNC : l'établissement d'une relation entre le débit sanguin cérébral, la consommation cérébrale d'oxygène et la densité des neurones corticaux en fonction de l'âge a fait naître une grande espérance. Nous n'entrerons pas dans le détail des différentes méthodes de mesure de débit sanguin et du métabolisme cérébral chez l'homme. (Leger et Malauzat, 1987)

I.6.4.Débit sanguin cérébral (DSC) :

il faut d'emblée séparer les méthodes qui ne tendent qu'à une estimation du DSC de celles qui mesurent réellement celui-ci. Les premières, peu fiables donc peu utilisées en

recherche, peuvent être d'un grand intérêt en clinique lors des atteintes massives du DSC. Il s'agit toujours de méthodes indirectes, nous citerons la thermographie, la rhéo-encéphalographie et la tomosphygramographie cérébrale ultrasonore. Seules les méthodes directes sont réellement fiables :

- **Les méthodes conventionnelles** : utilisent le Xénon 133 par inhalation ou injection.
- **Les méthodes tomographiques** : sont soit la tomographie d'émission monophotonique qui utilisent le xénon 133 ou le technétium 99 mais elle ne permettant que la mesure du DSC, soit la tomographie d'émission à positrons qui emploie des isotopes à vie courte, produits par un cyclotron : l'oxygène 15 pour les DSC et la consommation cérébrale d'oxygène et le désoxyglucose marqué au fluor 18 pour la consommation cérébrale de glucose. (Leger et Malauzat, 1987).

I.6.5. Etude du métabolisme :

Les premières méthodes externes, agressives et complexes, sont actuellement supplantées par la tomographie à émission de positons (PET) qui mesure l'extraction d'oxygène (EO_2), le débit sanguin cérébral (DSC) donc la consommation régionale d'oxygène ($CMRO_2$), et enfin la consommation régionale de glucose (CMRG). Très tôt, SOKOLOFF avait montré que les personnes âgées normales présentaient une diminution de la CMRG par rapport à la $CMRO_2$, induisant une hypoglycoxydose. La PET permet de façon atraumatique de mettre en évidence des corrélations entre la baisse de la CMRG et la symptomatologie : par exemple, une prédominance du déficit de la CMRG temporale gauche lors des troubles du langage. Dans le vieillissement normal, la baisse, tant en consommation en glucose qu'en synthèse protéique, serait beaucoup moins importante et répartie de manière plus homogène que dans le processus pathologique. Les dosages neurochimiques montrent chez le sujet âgé une augmentation de l'hexokinase et une diminution de la phosphofructokinase, les deux enzymes clés pour la synthèse d'adénosine triphosphate limitant le catabolisme du glucose. Lors du cas physiologique normal, les valeurs sont souvent peu perturbées au repos mais lors d'activité cérébrale on identifie les difficultés d'adaptation métabolique du SNC, c'est lors de démence de type Alzheimer (DTA) que ces valeurs seraient significativement effondrées. (Leger et Malauzat, 1987)

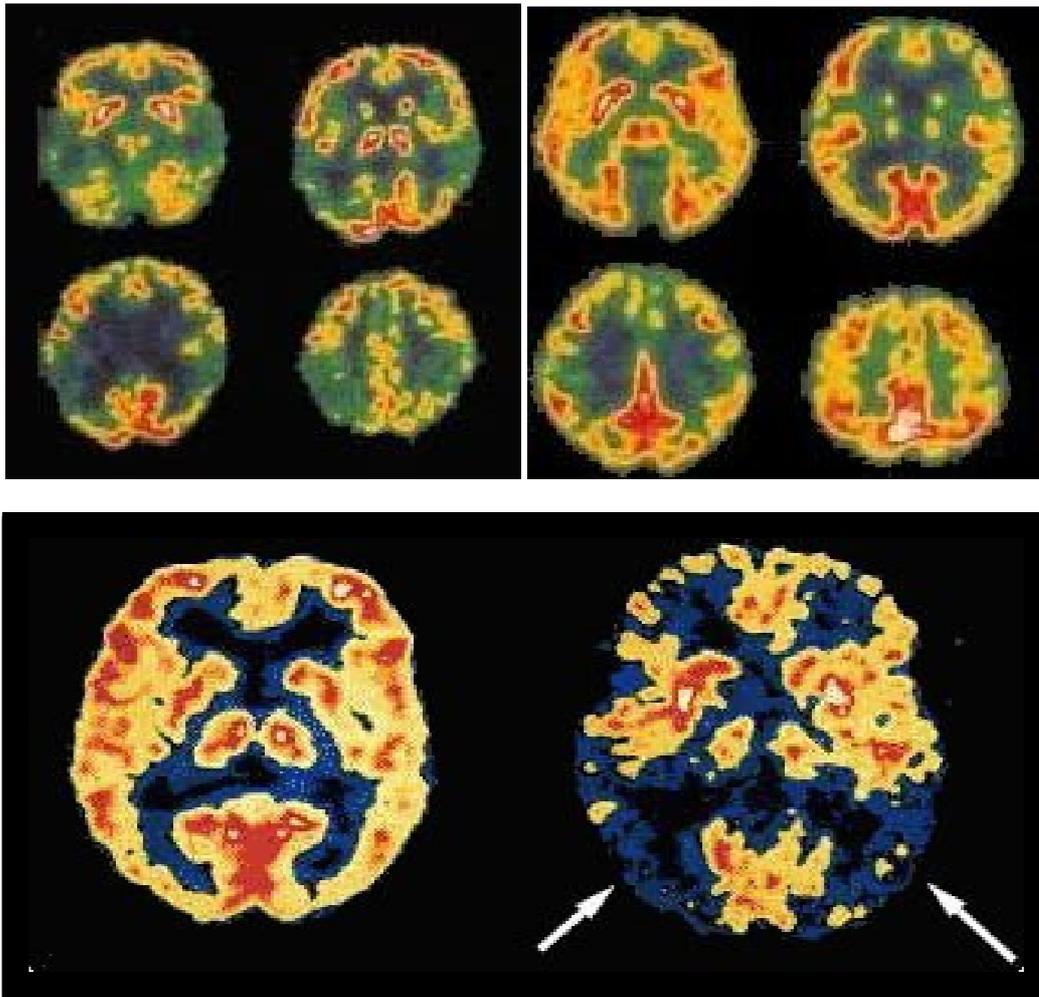


Figure 6: (a, b, c) Tomographie d'émission de position du FDG chez des sujets normaux à droite et chez des patients ayant une maladie d'Alzheimer à gauche . il existe un hypométabolisme du cortex associatif temporopariétal postérieur

I.6.6.Les tests biologiques :

Il n'y a pas de marqueur spécifique réalisable en pratique courante. Le dosage dans le liquide céphalorachidien de protéine TAU (total et phosphorylée), ainsi que du peptide amyloïde β , est pratiqué en recherche. Il reste délicat, car il nécessite une ponction lombaire.

Les examens les plus couramment demandés dans ce contexte sont :

- le dosage de vitamine B9 et B12
- le bilan thyroïdien

La carence en B9/B12 et l'insuffisance thyroïdienne sont eux-mêmes cause de démence et donc un facteur aggravant en cas de maladie d'Alzheimer. (Jacques, 2008)

I.6.7.L'imagerie cérébrale :

Le scanner et l'IRM révèlent l'atrophie cérébrale et ceci, d'autant plus que la maladie est avancé. Ces examens permettent de suivre l'évolution lorsqu'une anomalie est détectée.

Les comparaisons entre le diagnostic par l'imagerie avec ceux confirmé par anatomopathologie post-mortem ont montré une corrélation de 85%. Les 15% d'erreurs révèlent que ces appareils distinguent mal la maladie d'Alzheimer des autres atteintes cérébrales conduisant à la démence. L'IRM structurelle peut montrer une atrophie de structures spécifiques telles que l'hippocampe. (Gelder et al, 2005 ; Jacques, 2008).

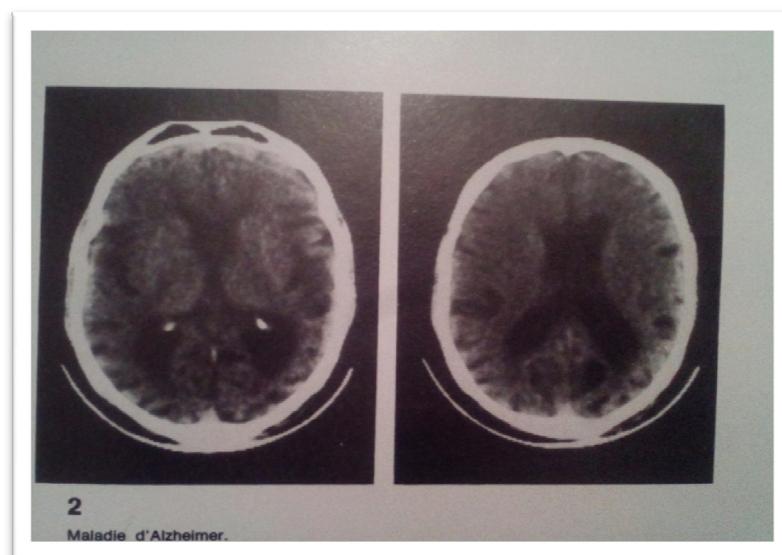


Figure 7: maladie d'Alzheimer, scanner d'un homme de 52 ans. Dilatation de ventricule prédominant sur les carrefours et les cornes occipitales. Elargissement net de sillons corticaux pariétaux-occipitaux.

I.6.8.Electro-encéphalographie : des altérations de l'activité électro-corticale avaient pu être décrites au cours du vieillissement normal. Le traitement numérisé de l'EEG donne un regain d'intérêt à cette approche.

L'étude de métabolisme cérébrale et des débits sanguins par la tomographie à émission de positrons (PET) et par la tomographie à émission monophotonique (SPET) révèlent de façon caractéristique un déficit bilatéral du cortex temporal et pariétal postérieur. (Leger et Malauzat, 1987)

Il est impossible d'interpréter correctement un EEG sans connaître les médicaments pris par le patient et leur posologie, y compris les médicaments arrêtés quelques jours ou

semaines avant le tracé. Les principales substances de modifier le tracé EEG sont les neuroleptiques, les anxiolytiques, les hypnotiques, les antidépresseurs, les anticholinergiques et le lithium. (Gueguen et al, 1990)

I.7.Traitement

Tous les patients ne souffrent pas des mêmes troubles au même moment, le traitement est donc très variable d'une personne à l'autre. Il y a trois aspects différents dans le traitement de maladie d'Alzheimer : la lutte contre la maladie organique, la stimulation des fonctions cognitives qui ralentit leur déclin et l'accompagnement de la vie quotidienne du malade.

La stratégie thérapeutique la plus prometteuse implique des approches destinées à retarder, arrêter ou prévenir la formation ou l'accumulation de plaques β -amyloïdes.

I.7.1.Les traitements médicamenteux actuels :

- **Les anticholinestérasiques :**

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 et rapidement dégradée par une enzyme nommé 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. 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 à l'Europe, le donépézil (Aricept®), la rivastigmine (Exelon®) ou la galantamine (Reminyl®), molécule plus récentes, leur demi-vie plus longue autorise souvent une seule prise journalière. La galantamine a un effet supplémentaire par rapport aux précédents : en plus d'inhiber la dégradation de l'acétylcholine, elle active des récepteurs nicotiques stimulant la production d'acétylcholine d'une part et d'autre part celle d'autres substances nécessaires à la fonction de cerveau. (Lucker et al, 2003; Jacques, 2008)

- **Les mémantines :**

Ce nouveau médicament a reçu l'autorisation de mise sur marché dans l'Union Européenne en août 2002 sous le nom d'Axura et Ebixa.

Le glutamate assure entre 1/3 et 2/3 des transmissions nerveuses dans le cerveau, toutefois les neurones peuvent souffrir de son effet s'ils y sont hypersensibles ou si sa concentration augmente trop, créant ainsi un terrain favorable à la démence.

La mémantine supprime l'effet nocif d'une concentration trop élevée de glutamate en bloquant son action sur les récepteurs NMDA, l'un des trois récepteurs du glutamate. Ce blocage améliore la transmission entre les neurones et la fonction cérébrale. De plus, il offre une protection contre les effets délétères des hautes concentrations en glutamate. La mémantine améliore les capacités cognitives et fonctionnelles aussi bien chez un malade atteint d'Alzheimer que d'une démence vasculaire. De plus, elle sera également admise pour les cas très avancés de la maladie, et dans les cas précoces, elle pourrait servir d'alternative pour les patients supportant mal les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase. Une étude a montré qu'un traitement combiné d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase avec de la mémantine était plus efficace que l'administration d'une seule préparation à la fois. (Lucker et al, 2003; Jacques, 2008)

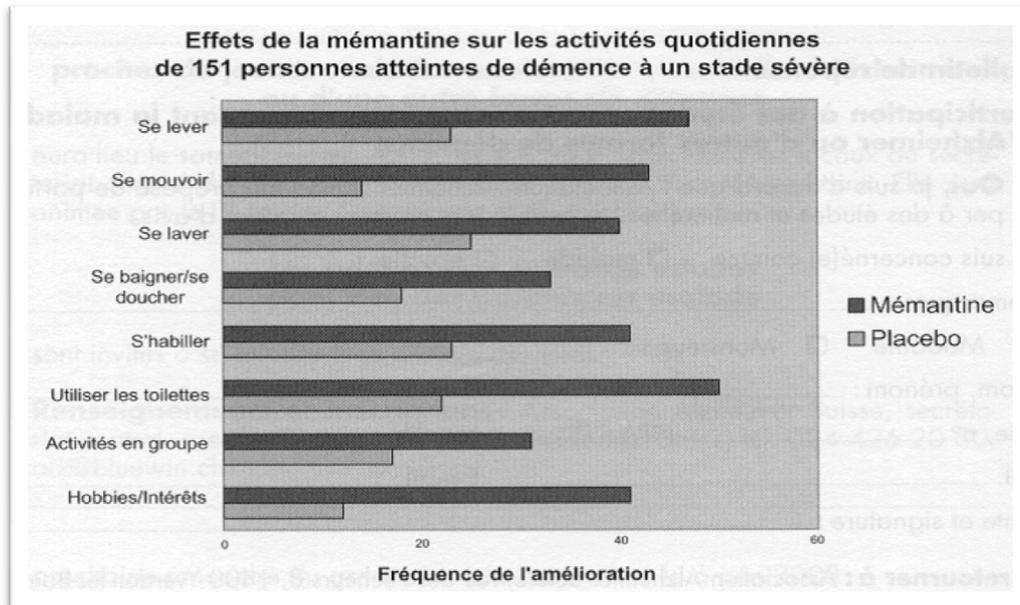


Figure 8: Effet de mémantines sur les activités quotidiennes des patients atteintes de démence à un stade sévère

I.7.2. Les soins non médicamenteux conventionnels

Face à l'insuffisance des solutions médicamenteuses, d'autres approches se sont développées, prenant de plus en plus d'importance :

- **L'exercice physique :**

Facteur général de santé, il aide dans ce contexte à conserver les capacités motrices et exerce un effet calmant. (Lucker et al, 2003; Jacques, 2008)

- **Les exercices cognitifs :**

Les ateliers mémoire et autres exercices mnésiques ont un rôle préventif évident avant la maladie ou à ses stades précoces. A un stade plus avancé, la mise du sujet face à ses contre-performances peut devenir un facteur aggravant de son état psychique. L'esprit dans lequel sont pratiqués ces exercices est donc essentiel. (Lucker et al, 2003; Jacques, 2008)

- **Rééducation de l'orientation**

Il s'agit à la fois d'adapter l'environnement du malade et de lui apprendre à s'orienter. Diverse techniques existent. Les évaluations de cette rééducation visant à accroître l'autonomie et améliorer le confort de vie ont montré une efficacité significative sur les troubles cognitifs et sur les troubles du comportement durant la période de traitement. Le maintien du bénéfice après la fin de l'intervention est moins évident. Il reste difficile de discerner la part de la rééducation elle-même est celle de l'apport relationnel des séances dans le bénéfice obtenu. (Lucker et al, 2003; Jacques, 2008)

- **Thérapie par évocation du passé (reminiscence therapy)**

Très différent des ateliers mémoires, par l'absence d'idée de performance, cette approche consiste à évoquer les souvenirs du passé, comme ils viennent ou avec l'aide de supports. Les évolutions montrent des résultats hétérogènes, dont il ressort un bénéfice durable sur les fonctions cognitives, sur l'humeur, et une amélioration moins durable des troubles du comportement. (Lucker et al, 2003; Jacques, 2008)

- **Stimulations sensorielles**

Diverses techniques de stimulations sensorielles sont utilisées : musicothérapie, luminothérapie, techniques de snoezelen et stimulations multi-sensorielles. La musicothérapie a montré des résultats intéressants, mais il n'existe pas d'évaluation satisfaisante de l'ensemble de ces approches à ce jour. (Lucker et al, 2003; Jacques, 2008)

- **Accompagnement par empathie**

Il s'agit d'en ce cas d'entrer en écoute de la personne et de lui faire ressentir qu'elle est entendue. Du fait de l'isolement dans lequel se trouvent les malades et de l'incompréhension dont ils souffrent, l'intérêt est évident. Cette pratique demande cependant des qualités humaines et/ou une compétence rare, ainsi que du temps qui revient cher. (Lucker et al, 2003; Jacques, 2008)

I.7.3. Traitements alternatifs

Pour la maladie d'Alzheimer comme pour la plupart des pathologies, le monde foisonnant des thérapies alternatives propose de multiples solutions par des compléments phyto-nutritionnels. On y trouve probablement certains produits utiles et très sûrement d'autres qui n'apportent.

➤ **Fer, vitamine D**

Ces deux nutriments font l'objet de carences fréquentes qui ont conséquences sur la fonction nerveuse. Leur déficit peut être objectivé par un dosage sanguin. En cas de carence, la complémentation peut apporter une amélioration fonctionnelle. (Jacques, 2008).

➤ Oméga 3

Les acides gras polyinsaturés oméga 3 en quantité suffisante pour que le ratio oméga 6/3 soit inférieur à 5, voire 4, est un facteur nutritionnel dont les effets généraux sur la santé sont majeurs. Le rôle préventif sur la maladie d'Alzheimer est aujourd'hui de plus en plus reconnu, montré par les études d'observation et vérifié par expérience sur un modèle animal (souris). Il serait illusoire d'espérer un effet curatif sur une maladie d'Alzheimer déclarée. En revanche, il est évident qu'un apport suffisant d'oméga 3 par l'alimentation (poissons gras) et si besoin par complémentation, peut avoir des effets bénéfiques sur la santé générale et contribuer à ralentir la progression de la dégénérescence. (Jacques ; 2008)

➤ Curcuma

Des observations encourageantes font penser que le curcuma aurait un effet favorable sur la maladie d'Alzheimer. La aussi, il s'agit avant tout de prévention et de ralentissement de la progression. Cet épice dont le principal principe actif identifié est la curcumine, exerce une action anti-inflammatoire qui se révèle, à l'appui des publications récentes, de plus en plus bénéfique dans de nombreuses circonstances. (Jacques ; 2008)

➤ Antioxydants

Le rôle du stress oxydatif dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer est fortement suspecté, du fait qu'une alimentation riche en antioxydants exerce un effet préventif. On ne peut attendre d'une complémentation antioxydante qu'un effet préventif et un effet bénéfique général contribuant à ralentir la progression de la maladie si elle est déclarée. Une association équilibrée des principaux nutriments impliqués dans la protection oxydante (vit c, vit E, caroténoïdes, polyphénols, sélénium, zinc...) est toujours préférable à un substrat isolé pour une cure à long terme. (Jacques ; 2008)

➤ Gingko biloba

Cette plante traditionnelle asiatique est réputée antioxydante et capable d'améliorer la circulation cérébrale. (Jacques ; 2008)

➤ **Phosphatidylsérine**

Ce composant phosphoré présent dans le cerveau des mammifères a fait l'objet de publications montrant un effet significatif sur la récupération de la mémoire lors de la sénilité liée au vieillissement et à la maladie d'Alzheimer. La réglementation sanitaire interdisant l'usage des cervelles animales en complémentation a stoppé net cette belle histoire, avant que soit mis au point une forme hémisynthétique préparée à partir du soja. On peut espérer avec la phosphatidyl sérine une amélioration des fonctions cognitives au cours de la maladie d'Alzheimer, surtout aux stades précoces. Il faut pour cela, idéalement, un apport de 300 mg par jour. (Jacques ; 2008)

➤ **Huperzine**

Cette plante chinoise, qui a naturellement une activité anticholinestérasique, a montré au cours d'un essai contrôlé une amélioration significative des fonctions cognitives chez des sujets atteints de la maladie d'Alzheimer. (Jacques ; 2008)

➤ **La sauge**

Une seule étude montrant des effets bénéfiques sur les fonctions cognitives et l'agitation des malades Alzheimer. (Jacques ; 2008)

➤ **L'AFA du lac klamath**

Cette algue sauvage qui pousse naturellement dans le lac Upper Klamath en Oregon a une composition exceptionnelle en micronutriments. De découverte récente, elle dispose d'un faible appui bibliographique, mais d'une solide réputation à améliorer les maladies dégénératives. (Jacques ; 2008)

I.8. Distribution de la maladie d'Alzheimer

• **Dans le monde :**

Le rapport mondial Alzheimer 2015 met à jour les estimations de la prévalence, l'incidence et les couts des démences globalement à partir de revues systématiques. Il ya presque 900 millions de personnes âgées de 60 ans et plus vivant dans le monde. Entre 2015 et 2050, le nombre de personnes âgées vivants dans les pays à revenus élevés devrait augmenter de 56%, en comparaison avec une augmentation de 138% dans les pays à revenus moyens-élevés, 185% dans les pays à revenus moyens-faibles et de 239% dans les pays à

revenus faibles. L'augmentation de l'espérance de vie contribue à l'augmentation rapide de ces nombres, et est associée avec une prévalence accrue des maladies chroniques comme les démences. (Martin et al, 2015).

En 2015, les chercheurs estiment à plus de 9,9 millions cas de démence dans le monde, représentant un nouveau cas toutes les 3,2 secondes. Cette nouvelle estimation est presque 30% plus élevée que le nombre de nouveau cas estimé pour 2010 dans le rapport de l'OMS.

La distribution régionale des nouveaux cas de démence est de 4,9 millions (49% du nombre total) en Asie, 2,5 million (25%) en Europe, 1,7 million (18%) en Amérique et 0,8 million (8%) en Afrique. En comparaison avec les estimations de 2012, ces valeurs représentent une proportion plus élevée du nombre de nouveaux cas en Asie, en Amérique et en Afrique ainsi qu'une simple augmentation en Europe. L'incidence de la maladie augmente exponentiellement avec l'âge, doublant pour chaque augmentation de 6,3 ans en âge, de 3,9 pour 1000 personne-années à l'âge de 60-64 ans, à 104,8 pour 1000 personne-années après 90 ans. (Martin et al, 2015).

- **Dans l'Algérie :**

Selon les études de septembre 2016 en Algérie, la maladie d'Alzheimer touche environ 12% des personnes âgées de 55 à 69 ans, 20% des personnes ayant de 85 ans à 89 ans et 40% des personnes ayant de 90 ans à 95 ans. On estime que 1 homme sur 8 et 1 femme sur 4 en souffrira au cours de leur existence. Dans la mesure où les femmes vivent plus longtemps, elles sont plus susceptibles d'en être atteintes un jour. (Meribout et al, 2016)

I.9.Facteurs de risque

On ne sait pas vraiment d'où vient la maladie d'Alzheimer, toute fois, on connaît un certain nombre de facteurs qui peuvent en favoriser l'apparition.

- ❖ **Age**

L'augmentation de l'âge semble liée à une augmentation exponentielle de la fréquence de la maladie, l'avancement en âge constitue le facteur de risque le plus constamment retrouvé dans la majorité des études portant sur MA. (Lucker et al, 2003 ; Laurin, 2010)

❖ Sexe

Sur 4 personnes atteintes de la maladie, 3 sont des femmes. Cela explique peut être par le fait que les femmes vivent plus longtemps. De plus, elles sont plus nombreuses à être atteintes du diabète, qui est lui-même un facteur de risque. (Landry et al, 2011)

❖ Antécédents familiaux

L'histoire familiale de démence est un facteur fréquemment relié à la MA, les individus ayant un parent atteint de démence sont plus à risque de développer une MA comparativement à ceux qui n'en ont pas, environ 10% de l'ensemble des MA, généralement celles à début précoce sont d'origine héréditaire ou familiale selon un mode autosomique dominant. Néanmoins, on trouve dans les autres familles une haute fréquence de démence de type Alzheimer, sans qu'une transmission génétique, ceci suggère l'intervention d'un ou plusieurs gènes responsables d'une susceptibilité à des facteurs environnementaux. (Lucker, 2003 ;Laurin, 2010 ; Landry et al, 2011)

❖ Traumatismes crâniens

Le cerveau des boxeurs présente des dégénérescences neuro-fibrillaires identiques à celles retrouvées dans le cerveau des patients atteintes de maladie d'Alzheimer. Ceci suggère que les traumatismes crâniens pourraient favoriser la survenue de la maladie. (Lucker, 2003 ; Landry et al, 2011)

❖ Age des parents

Des études ont rapporté des associations entre la maladie d'Alzheimer et un âge avancé de la mère à la naissance du patient. (Lucker et al, 2003)

❖ Exposition aux métaux lourds

Quelques études épidémiologiques ont suggéré un lien entre l'exposition aux métaux lourds sous divers formes et la survenue de la maladie. (Lucker, 2003 ; Jacques, 2008 ; Landry et al, 2011)

❖ Les facteurs liés à la santé

La MA semble atteindre plus facilement les personnes qui ont les problèmes de santé suivants :

Diabète : selon Rigaud et Forette (2002), les sujets diabétiques ont un risque de développer une MA multiplié par 1,9.

Dépression : plusieurs études ont observé qu'une histoire de dépression était plus fréquente chez les personnes atteintes de MA que chez les personnes sans atteintes cognitives. Cette association pourrait toute fois être reliée à une manifestation précoce des symptômes de la MA. (Laurin, 2001)

Blessures à la tête : les similarités entre *la demencia pugilistica* (démence de boxeurs) et la MA ont amené à suggérer que les antécédents de traumatisme crânien (blessure de tête) peuvent favoriser la survenue de MA.

HTA ou AVC : les facteurs vasculaires semblent jouer un rôle important non seulement dans le développement des démences vasculaires mais aussi dans celui de la MA aussi L'HTA est un facteur de risque majeur. (; Laurin, 2001 ; Rigaud, Forette, 2002 ; Landry et al, 2011)

Niveau élevé de cholestérol.

Stress. (Landry et al, 2011)

I.10.Facteurs protecteurs

Certains facteurs de risque ont été révélés comme ayant un effet protecteur pour l'homme dans la survenue de la démence, on parle des cas suivants :

- ❖ **Alimentation et nutrition :** les études françaises conduite chez les sujets de 65 ans plus, a montré après ajustement sur les facteurs sociodémographiques et vasculaires que la consommation quotidienne de fruits et de légumes est associée a une diminution de 28% du risque de développer la MA (Bonnevay, 2010). Aussi bien, une consommation journalière de plus de 20 grammes de poisson était associée à un risque plus faible de déclin cognitif par rapport a une consommation nulle, d'une autre façon, la consommation de poisson était inversement reliée au risque de démence et plus particulièrement au risque de MA. (Lauri, 2001)

- ❖ **L'exercice physique** : Trois séances d'exercice physique par semaine ont été associées à un retard d'apparition des démences (Larson et al, 2006). Les autres ont montré qu'une interaction avec la performance a été significativement associée à la réduction de la démence. (moussiliou, 2010)
- ❖ **Œstrogènes** : facteur protecteur des maladies cardio-vasculaire, la prise d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause à long terme serait aussi associée à une diminution de 50% du risque de MA chez la femme âgée. (Beaugé-Fauconnier, 2001)
- ❖ **Le maintien d'une activité** : la conservation des activités telles que le jardinage, le bricolage, la lecture, la musique, le sport permettait de se protéger de la MA. Les activités physiques et intellectuelles seraient des facteurs protecteurs de cette pathologie. (Beaugé-Fauconnier, 2001)
- ❖ **Niveau d'étude** : On retrouve ainsi plus de sujets atteints parmi ceux peu ou pas scolarisé que chez ceux ayant fait des hautes études. (Lucker et al, 2003)

I.11. Prophylaxie (prévention)

On ne peut pas toujours empêcher l'apparition de MA. Par contre on peut prendre certaines habitudes de vie qui peuvent la prévenir en aidant à conserver le cerveau en bonne santé.

- **Faire attention à l'alimentation**

Le cerveau a besoin d'un certain nombre d'aliments pour bien fonctionner. Aussi, c'est une bonne idée de manger des fruits et des légumes, du poisson et de noix.

- Conserver le poids
- Faire d'exercice physique
- Avoir des activités intellectuelles
- Consulter un médecin régulièrement
- Eviter les blessures de la tête

I.12. Vivre avec la maladie

Suite a l'annonce de diagnostic, le malade et plus tard l'entourage, doit faire face au quotidien tout en subissant les effets délétères de la maladie. Utiliser les parcomètres, se

rendre chez sa sœur, chez le médecin, se perdre et se retrouve, lire un livre, se laver, s'habiller... tous ces gestes du quotidien acquis progressivement lors des premières années de vie, que le malade perd peu à peu, inexorablement. Toutefois, il existe quelques trucs, que le patient ou les proches mettent au point pour allier vie de tous les jours et MA. Ces astuces peuvent se subdiviser en deux catégories, l'une centrée sur le patient au stade encore débutante de la maladie, et l'autre s'intéressant à un niveau de maladie déjà plus avancé. (Lucker et al. 2003)

➤ **Fonctionner avec les pertes de mémoire**

Au travers de différents témoignages recueillis se dessine un instrument clef destiné à pallier les pertes de mémoire : l'agenda, si la majorité de la population active utilise un agenda, celui des personnes touchées par l'Alzheimer possède des caractéristiques propres : identité complète du patient noms et dates de naissance des membres de la famille ou amis avec si possible une photo ainsi qu'une note précisant le lien avec le malade (enfant, frère, sœur...). Ainsi que les événements qu'ils ont partagé ensemble, noms de médicament avec posologies, plan de la ville avec un descriptif de comment rentrer chez soi depuis des lieux connus (gare, poste). Toutes sortes d'informations utilisées au quotidien et susceptibles d'être oubliées à la maison. (Lucker et al. 2003)

➤ **Quand la maladie prend le dessus**

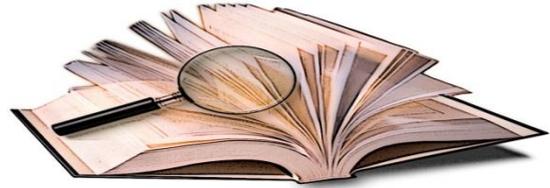
Il s'agit alors pour les proches de réorganiser la maison, non seulement en fonction des besoins du malade, mais aussi de manière à assurer sa sécurité :

-sécurité : poser des barres d'appui, fixer les tapis au sol, dissimuler les fils électriques, éviter les verrous intérieurs, fermer les portes à clef et surprendre la clef à un crochet, marquer le bord des marches de l'escalier, tapis antidérapant dans la douche, porte coulissantes.

-confort : brosse à dent électrique, éclairage automatique, chaussures sans lacets, chausse pied, habit confortables.

-orientation : mettre des logos sur les armoires, indiquant ce qui se trouve à l'intérieur, instaurer un code de couleur correspondant aux pièces autorisées ou non.

La personne touchée par MA devient très sensible aux couleurs, aux éclairages, aux motifs des tissus ainsi qu'aux bruits. Cette sensibilité peut interférer avec ces capacités de concentration. Il faut donc veiller à choisir une nappe aux tons uniformes pour le repas afin de maintenir l'attention du malade sur son assiette. L'altération progressive du langage peut susciter un grand sentiment de colère ou de frustration chez le malade lorsque ses désirs sont mal compris ou mal interprétés. Pour l'interlocuteur, il s'agit alors de rester patient et bien veillant, de lancer des sujets de conversation qui intéressent le malade, de le faire participer à des conversations avec d'autres personnes. (Lucker et al. 2003)



Partie pratique

II. Plan expérimental et méthodologie

II.1. Présentation de l'étude

La présente étude de Master se propose de déterminer, suite d'un stage réalisé à l'établissement hospitalière de psychiatrie d'Annaba, une étude rétrospective sur la maladie d'Alzheimer dans laquelle deux grands aspects sont abordés :

- Un aspect épidémiologique ayant comme objectif d'investir l'association entre une panoplie de facteurs de risque et la MA.
- Un aspect toxicologique ayant comme objectif d'examiner les conséquences de l'assignation du processus thérapeutique de la MA sur les paramètres sanguins.

II.1.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle analytique de type cas-témoins se déroulant au niveau de l'établissement hospitalier de psychiatrie d'Annaba (Photo 01). Le choix de ce type d'étude a été motivé par le fait qu'elle est plus rapide et moins chères à compléter dû à sa nature rétrospective et elle permet d'évaluer plusieurs variables d'exposition simultanément.



Photo 01 : Etablissement hospitalière universitaire de psychiatrie Abu-Baker Errazi d'Annaba situé dans la cité des oranges (photo personnelle).

II.1.2. Critères d'inclusion des malades

Seront inclus dans l'étude, les patients ambulatoires admis à l'établissement hospitalier psychiatrique d'Annaba pour maladie d'Alzheimer ayant des informations claires et détaillées dans leurs dossiers médicaux (Annexe 2). Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer a été prononcé par le médecin chef responsable sur la base de symptômes cliniques observés et l'imagerie médicale.

II.1.3. Critères d'exclusion

Seront exclus de l'étude les patients suivant :

- Patient avec manque d'informations dans leurs dossiers médicaux (Annexe 2).
- Patient non ambulatoire.

II.1.4. Recrutement des témoins

Les personnes témoins indemnes de la maladie d'Alzheimer ont été sélectionnées d'une façon aléatoire. Les témoins doivent habiter à proximité de l'hôpital de psychiatrie Abou Baker Eraazi-Annaba et doivent avoir un âge supérieur à 50 ans. Les personnes sélectionnées ne sont pas appariées selon le sexe. Les personnes ayant donné leur accord de participation devront utiliser les mêmes dossiers médicaux (Annexe 2) et remplir le même questionnaire (Annexe 1).

II.2. Conduite de l'étude épidémiologique

II.2.1. Recueil des données

Les données ont été recueillies à partir d'un questionnaire établi en se basant sur les données bibliographiques et la consultation des experts (Annexe 01). Le questionnaire comportait quatre parties ; une première partie précisant les informations personnelles du patient selon son dossier médical et les déclarations de sa famille. Une seconde partie décrivant leurs informations médicales durant toute la durée du traitement. Une troisième partie dédiée pour décrire les résultats du bilan biologique. Enfin, une dernière partie décrivant les facteurs de risque associés. Le questionnaire est rempli par les médecins responsables. Il a été demandé aux médecins de ne pas modifier leurs habitudes de prise en charge des patients. Les médecins restent libres de leurs prescriptions et des modalités de suivi, aucun acte ni examen particulier n'a été demandé.

Les facteurs de risque considéré dans la présente étude ont été distingués, sur la base des connaissances établies dans la littérature, en trois volets:

a. Un volet relatif facteurs sociaux

Cet ensemble de facteur concerne :

- **Sexe** : la plupart des études épidémiologique rapportent que la prévalence de la MA chez les femmes est supérieures à celle chez les hommes. Concernant cette variable, deux modalités ont été considérées : hommes vs femmes.
- **Travail** : un réseau social riche et une activité intellectuelle ou un effort physique dans le travail peuvent améliorer les capacités de prévenir l'Alzheimer. Deux modalités ont été considérées : Chômeur vs Travailleur.
- **Antécédents familiaux de démence** : l'histoire familiale de démence est un autre facteur fréquemment relié à la MA. Les personnes ayant un parent atteint de démence sont plus à risque de développer une MA comparativement à ceux qui n'en ont pas. Deux modalités ont été considérées : Oui vs Non.
- **Antécédent de traumatismes crâniennes (ou torture)** : le cerveau des boxeurs présente des dégénérescences neurofibrillaires identiques à celles retrouvées dans le cerveau des malades d'Alzheimer. Deux modalités ont été considérées : Exposé vs Non exposé.
- **Misère** : ce facteur psychosocial a un rôle important de développer la MA et la dépression. Deux modalités ont été considérées : Oui vs Non.
- **Milieu de vivre** : la société d'Alzheimer du Canada a déclaré que les habitants de milieu urbain présentent un risque plus élevé d'atteindre la MA que celui qui habitent a un milieu rural. Deux modalités ont été considérées : Urbain vs Rural.

b. Un volet relatif aux facteurs sanitaire

Cet ensemble de facteur concerne :

- **Dépression** : plusieurs études ont observé qu'une histoire de dépression était plus fréquente chez les personnes atteintes de MA que chez les personnes sans atteintes cognitives. Cette association pourrait toutefois être reliée à une manifestation précoce des symptômes de MA. Deux modalités ont été considérées : Oui vs Non.

- **Hypertension artérielle:** un des facteurs de risque majeur de la MA est l'hypertension artérielle (HTA). Elle est associée à un risque accru de survenue d'une maladie d'Alzheimer. Deux modalités ont été considérées : Oui vs Non.
- **Métaux lourds :** des études cas-témoins plus récentes sur l'aluminium vient de suggérer que la concentration de l'aluminium dans l'eau de boisson pourrait être un facteur de risque de MA. Deux modalités ont été considérées : Exposé vs Non exposé.
- **Obésité :** un facteur vasculaire tel que l'obésité, va progressivement endommager la paroi des artères cérébrales ou réduire leurs diamètres, ces modifications peuvent provoquer la perte de certaines activités cognitives. Deux modalités ont été considérées : Oui vs Non.
- **IRM :** l'utilisation d'IRM et d'autre rayonnements pour bute de diagnostiquer une maladie, a un effet sur les petites artères cérébrales. Deux modalités ont été considérées : Exposé vs Non exposé.

c. Un volet relatif aux habitudes de vie.

Cet ensemble de facteur concerne :

- **Sport régulier :** cette activité peut favoriser la génération des cellules cérébrales. Deux modalités ont été considérées : Oui vs Non.
- **Activité intellectuelle :** elle permette de stimuler le cerveau et accroître la réserve cérébrale et réduire le risque de dépression et d'atteindre l'Alzheimer. Deux modalités ont été considérées : Oui vs Non.
- **Tabagisme :** plusieurs études cas-témoins ont rapporté une association inverse entre le tabagisme et le risque de MA. Deux modalités ont été considérées : Tabagique vs abstème.
- **alcoolisme :** l'alcoolise a été rapporté comme facteur de protection contre la MA. Deux modalités ont été considérées : Alcoolique vs Abstème.

II.2.2. Etude de l'effet du traitement sur les paramètres hématologiques

Les variations des paramètres hématologiques et biochimiques potentiellement existantes entre les personnes incluses dans l'étude par rapport à leur statut vis-à-vis du traitement ont été évaluées. Trois groupes ont été considérés :

- Patients atteints d'Alzheimer ayant subi un processus thérapeutique.

- Patients atteints de MA sous-contrôle mais n'ayant pas encore reçu un traitement.
- Personnes témoin.

II.2.3. Recueil des données

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux Lors de l'inclusion des cas, le médecin prépare les dossiers médicaux de chaque patient pour initier l'étude. Ce dossier comportera : le nom et prénom, l'âge, le sexe, l'adresse ancienne et actuelle, le numéro de téléphone de famille, l'état civil, niveau d'étude, travail si il y a, date de diagnostic, date de début des symptômes, l'ensemble des imageries effectués, dose thérapeutique et molécules utilisés, bilan biologique complet, détails sur vie.

Ont été relevées les informations relatives aux bilans sanguins contenant notamment les résultats de la formule de numération sanguine (FNS) et du bilan biochimique ordinaire.

Paramètres de FNS

- WBC : (whit blood cell) globule blanc de sang
- LY : nombre de lymphocytes.
- MO : nombre de monocytes.
- GR : Nombre de granulocytes.
- LY% : pourcentage des lymphocytes.
- MO% : pourcentage des monocytes.
- GR% : pourcentage des granulocytes.
- RBC : (redbloodcell) globule rouge du sang
- HGB : Hemoglobine
- HCT : Hematocrite
- MCV : Volume globulaire moyen)
- MCH : Volume corpusculaire moyen
- MCHC : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
- RDW : indice de distribution érythrocytaire
- PLT : (plakelet count)
- PCT : prothrombine consumption time
- MPV : (mean platelet volume)
- PDW : (platelet distribution width)

Paramètres biochimiques

- Créatinine : est un déchet métabolique de créatine, éliminé principalement par les reins et excrétée dans les urines, son élévation plasmique est un signe de dysfonctionnement de la filtration rénale.
- Urée : constitue la majeure partie azotée de l'urine. Sa production se déroule essentiellement dans le foie une faible partie est produite par les reins.
- Glycémie : c'est le taux de sucre dans le sang, varie en fonction des apports et des dépenses corporelles.
- Transaminases (Asat et Alat) : sont des enzymes qui transportent un groupement amine d'un acide aminé à un acide cétonique avec formation d'un nouvel acide aminé et d'un nouvel acide alpha cétonique.
- Cholestérol : est une lipoprotéine (substance formé de lipides et protéines) c'est un facteur de risque de problème cardiovasculaire.
- Triglycéride : il fait partie comme le cholestérol des composées lipidiques ou graisses de l'organisme, c'est un principale réserve d'énergie. Il est également produit dans le fois à partir de l'excès de sucre dans notre alimentation.
- Acide urique : est un produit ultime de catabolisme des bases puriques.
- Protéine T : les protéines sont des composés organiques résultent de l'assemblage d'acide aminés. Leur diminution montre une malnutrition, par contre leur augmentation montre une élévation de masse protéique ou un dysfonctionnement organique.
- PAL : Enzyme membranaire présente dans la plus part des tissus de l'organisme mais surtout dans l'os et dans le fois. Il est dosé pour connaitre les affections hépatiques ou osseuses.
- CPK : la créatine phosphokinase ou CPK est une enzyme importante dans le métabolisme de l'énergie. On le trouve dans de nombreux tissus et organes (cerveau, muscles, cœur...) son dosage dans le sang permet de soupçonner une atteinte musculaire, cardiaque ou cérébrale.

II.3. Analyse statistique

Les données recueillies ont été saisies sur une base de données en utilisant le logiciel Microsoft Access® 10. Pour éviter les erreurs aléatoires, une double saisie a été réalisée. Une analyse descriptive des différentes variables étudiées a été réalisée en utilisant Microsoft Excel® 10.

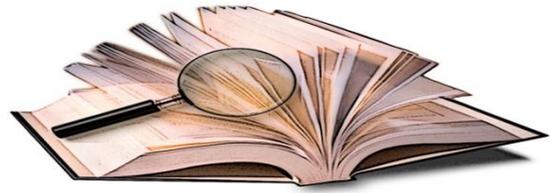
- Pour les variables qualitatives, les effectifs dans chaque modalité ainsi que leurs pourcentages ont été déterminés en fonction du statut des sujets vis-à-vis de la maladie.
- Pour les variables quantitatives, une description arithmétique des distributions (mesures de la tendance centrale et de dispersion) a été réalisée.

L'association entre chaque facteur de risque et la MA a été réalisée de façon séparée pour chaque facteur grâce à une analyse uni-variée. Cette analyse consiste à calculer les odds ratio (OR) avec leurs intervalles de confiance à 95% (IC95%) qui mesurent la force d'association entre la MA et chacun des facteurs de risque.

- Un OR égal à 1 signifie qu'il n'y a pas de relation entre le facteur de risque et la MA.
- Un OR significativement supérieur à 1 (IC95% n'inclue pas la valeur 1) signifie que le facteur en question est un facteur de risque pour la MA.
- Un OR significativement inférieur à 1 (IC95% n'inclue pas la valeur 1) signifie que le facteur en question est un facteur protecteur.

La variable dépendante considéré était la présence ou l'absence de la maladie et les autres variables explicatives ont été dichotomisées selon les classes définies précédemment. Les résultats ont été confirmés ensuite par l'application du test Chi-deux. Ce test est bien adapté à ce type d'étude car il permet de tester la relation entre deux variables qualitatives sans conditions préalables sur la taille de l'échantillon et l'allure de distribution de variables. Ces différents calculs ont été réalisés grâce au logiciel Microsoft Excel® 10.

En ce qui concerne l'effet du schéma thérapeutique sur les paramètres sanguins, la différence entre les moyennes de chaque paramètre pour les sujets malades traités et non traités ainsi que celles des sujets sains a été testée grâce une analyse de variance (ANOVA) à un seul facteur. Le calcul a été réalisé en utilisant le logiciel XLSTAT ® 14.



Résultats et Discussions

II.4. Résultats et discussion

Au total 72 personnes ont été incluses dans l'étude (Tableau**). Elles sont réparties comme suit:

- **24témoins** indemnes et exemptés de tout traitement.
- **48cas d'Alzheimer** résidants à l'établissement hospitalier psychiatrique d'Annaba ont été admis. Ils ont été devisés en deux sous-groupes :
 - Un sous-groupe constitué de patients atteints d'Alzheimer ayant subi un processus thérapeutique (n=24).
 - Un sous-groupe constitué de patients atteints de MA n'ayant pas encore reçu un traitement (n=24).

II.4.1. Description de la population d'étude

La moyenne de pourcentage des lésions chez les 48 cas de malades est de 30,98% (Tableau01). La répartition des 48 patients atteint de MA en fonction du stade de la maladie est présentée dans le Tableau04. Ce tableau montre que « le stade léger » incarne 58,33% des malades, le stade modéré représente 31,25% tandis que la valeur minimale est représentée par le stade avancé (10,42%).

Tableau 1: Description du pourcentage de lésions chez les 48 personnes atteintes de MA incluses dans l'étude

	Effectif	Min	Max	1 ^{er} quartile	Médiane	3 ^{ème} quartile	Moyenne	Ecartype
Pourcentage de lésions	48	5	75	15	22	46,25	30,98	20,63

La moyenne d'âge chez les personnes malades est de 56.69% (Tableau 02) alors que celle des personnes saines est de 71,38%. Les moyennes ne sont pas très éloignées des médianes ce qui signifie que la variable âge suit une loi normale.

Tableau 2: Description de l'âge des 72 personnes incluses dans l'étude en fonction de leur statut vis-à-vis de la maladie.

	Effectif	Min	Max	1 ^{er} quartile	Médiane	3 ^{ème} quartile	Moyenne	Ecartype
Malades	48	30	86	52,75	55	61	56,69	9,8
Témoins	24	54	80	67,25	73	76,25	71,38	7,08

Le Tableau 02 présente une description de certaines caractéristiques des 72 sujets impliqués selon leur statut vis-à-vis de la maladie d'Alzheimer (malades et sains). Les malades de sexe masculin représente un pourcentage de 58.33% vs 41.67% chez le sexe féminin. Chez les sujets témoins le sexe masculin représente 79.17% alors que le sexe féminin représente 20,83%.

Tableau 3: Description de l'âge des 72 personnes incluses dans l'étude en fonction de leur statut vis-à-vis de la maladie.

Variable	Modalité	Sujets maladies (n=48)		Sujets sains (n=24)	
		Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage
Sexe	Masculin	28	58,33	19	79,17
	Féminin	20	41,67	5	20,83
Etat civil	Célibataire	17	35,42	0	0,00
	Marié	12	25	20	83,33
	Divorcé	15	31,25	0	0,00
	Veuf	4	8,33	4	16,67
Niveau d'étude	Analphabète	9	18	6	25
	Primaire	30	62,50	9	37,50
	Secondaire	7	14,58	8	33,33
	Supérieur	2	4,17	1	4,17
Travail	Travailleur	23	48,94	20	83,33
	Chômeur	24	51,06	4	16,67

Concernant l'état civil, le statut « célibataire » est le plus fréquent pour les sujets malades (35,42%) suivi par le statut « divorcé » (31,25%). Le statut « marié » et veuf sont moins fréquents (25 et 8,33 respectivement). Les sujets sains quant-à-eux sont pour la plupart mariés (83,33) contre seulement 16,67% veufs.

Pour ce qui est du niveau d'étude, la plupart des malades ont un niveau scolaire primaire ou analphabète (62 et 18% respectivement). Les personnes du niveau secondaire et supérieur ne représentent qu'environ 19% de la population malade (14,58 et 4,17% respectivement). Le niveau d'étude primaire reste le plus fréquent même chez les sujets sains (37%). En revanche, le niveau secondaire est plus fréquent pour les sujets sains comparé aux sujets malades (33%). Le niveau analphabète représente 25% alors que le niveau supérieur ne représente que 4,18%.

Chez les sujets malades, le pourcentage des chômeurs est supérieur à celui des travailleurs (51,06% et 48,94% respectivement). En revanche, chez les sujets sains, on observe l'inverse avec 83,33% de travailleurs et 16,67% de chômeurs.

Le Tableau 04 présente une description des caractéristiques sanitaire des 72 sujets impliqués selon leur statut vis-à-vis de la maladie d'Alzheimer (malades et sains). Concernant les pathologies associées, le statut « HTA » est le plus fréquent pour les sujets malades (66,87%) suivi par le statut « obésité » (47,92%) puis le statut « démence » (25%). Le statut « diabète » est le moins fréquent (8,23%). Les sujets sains à leur tour, sont pour la plupart des hypertendus (62,5%) contre seulement (37,5%) de populations qui ne supportent pas ces pathologies. Les personnes obèses représentent presque la moitié des sujets malades (48%), alors que l'autre moitié ne présente pas ce caractère (52% des malades). Les sujets sains ne sont pas dans leur totalité des obèses.

Tableau 4: Caractéristiques sanitaires et des témoins

Variable sanitaire	Modalité	Sujets maladies		Sujets sains	
		Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage
Associations	- Aucun	0	0	9	37,50
Pathologiques	- HTA	32	66,67	15	62,5
	- Diabète	4	8,33	0	0
	- Démence	12	25	0	0
	- Obésité	23	47,92	0	0
Antécédents familiaux de MA	- Oui	2	4,17	22	92
	- Non	46	95,83	2	8
Antécédents familiaux de dépression	- Oui	7	14,58	21	88
	- Non	41	85,42	3	12
Stade de la maladie	- Aucun	0	0	24	100
	- Léger	28	58,33	0	0
	- Modéré	15	31,25	0	0
	- Avancé	5	10,42	0	0
IRM	- Exposé	1	2,08	23	96
	- Non exposé	47	97,92	1	4
Traitement	- Aucun	0	0	2	8,33
	- AINS	20	41,67	7	27,17
	- Antihypertenseur	18	37,5	15	62,5
	- Statine	10	20,83	0	0

Dans notre jeu de données, on observe une absence totale d'antécédents familiaux de MA chez la totalité des sujets indemnes contre seulement 4,16% chez les sujets malades. Les 95,83% des personnes malades connaissent la MA dans leurs familles. En ce qui concerne la dépression, environ 85% des personnes malades ont le caractère dépressifs dans leurs familles. Par contre, la totalité des sujets sains et le tiers (1/3) de la population malades ne connaissent pas ce caractère dans leurs familles (100% et 15% respectivement).

Pour le type de traitement utilisé, nous observons que les AINS sont les plus utilisés (41,67%) suivi par les hypertenseurs (37,5%) et les statines (20,83%). Pour les sujets indemnes, les hypertenseurs sont les plus utilisés (62,5%) suivie par les AINS (27,17%) alors que 8,33% de population n'utilisent pas les médicaments.

Pour ce qui est de l'alimentation, la consommation des acides gras polyinsaturés est la plus fréquente chez les sujets malades (77,08%). La consommation de poissons vient en deuxième position avec (20,83%) et en fin les antioxydants avec 2,08%. Les sujets sains consomment beaucoup plus de poissons (66,67%) suivie par les AG et les antioxydants (20,83% et 12,50% respectivement).

Les caractéristiques liées à l'environnement des personnes inclus dans notre étude sont présentées dans les tableaux 05. Les sujets malades représentent 87,50% des personnes vivant au milieu urbain vs 12% des habitants de milieu rural. Chez les témoins, le milieu urbain représente 54,17% des habitants alors que 45,83% de population saine habitent au milieu rural.

Concernant le tabagisme, les fumeurs représentent 70,83% des sujets malades vs 29,17% des abstèmes et le même pour les sujets sains. 35,42% des sujets malades consomment l'alcool vs 64,58% des abstèmes, pour les témoins 66,67% sont abstèmes, 33,33% sont alcooliques.

La majorité des cas ont été torturé à leur vie, souffrir de misère et de problèmes familiaux (66,67%, 49% et 91,67% respectivement), vs (%33,33 52% et 8,33%) qui ne présentent pas ces caractères, 100% des témoins n'ont pas souffris de critères précédents a leur vie.

Tableau 5: Caractéristiques liées à l'environnement des sujets malades et sains inclus dans l'étude

Variable	Modalité	Sujets malades		Sujets Sains	
		Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage
Milieu de vivre	Urbain	42	87,50	13	54,17
	Rural	6	12,50	11	45,83
Tabac	Tabagique	14	29,17	7	29,17
	Abstème	34	70,83	17	70,83
Alcool	Alcoolique	31	64,58	16	66,67
	Abstème	17	35,42	8	33,33
Torture (traumatisme)	Exposés	16	33,33	2	8,00
	Non exposé	32	66,67	22	92,00
Misère	Oui	25	52,08	4	17,00
	Non	23	47,92	20	83,00
Problèmes familiaux	Oui	4	8,33	3	12,00
	Non	44	91,67	21	88,00
Activité intellectuelle	Oui	46	95,83	20	83,33
	Non	2	4,17	4	16,67
Sport régulier	Oui	45	93,75	13	54,17
	Non	3	6,25	11	45,83

La pratique du sport est rare chez les sujets malades. En effet, seulement 6,25% des personnes atteintes par la MA pratiquent du sport régulièrement comparées à 93,75 qui ne le pratiquent. Par contre, les sujets sains paraissent pratiquer plus de sport régulièrement dans leurs vies (54,17%). De même, l'activité intellectuelle paraît très inhabituelle chez les sujets malades. En effet, uniquement 4,17% des malades exercent une activité intellectuelle contre 95,83% qui ne l'exercent pas. On a trouvé presque les mêmes chiffres chez les témoins.

II.4.2. Analyse des facteurs de risque associés à la MA

L'analyse a été divisée en trois volets : un volet relatif facteurs sociaux puis un deuxième relatif aux facteurs sanitaires et enfin un troisième volet relatif aux habitudes de vie.

II.4.3. Facteurs de risque d'ordre social

Dans le tableau 06 sont exposés les degrés d'association entre une panoplie de facteurs de risque d'ordre social et la survenue de MA. Les résultats de la présente étude montrent que les femmes courent un risque presque trois fois plus élevé d'avoir la MA que les hommes (OR = 2,71). Cependant cet effet n'apparaît pas significatif dans la présente étude (IC95% = 0,87-8,49). Des études antérieures ont confirmé qu'une augmentation de l'incidence et la prévalence des démences chez la femme particulièrement la MA lorsque l'âge est avancé. La moitié des études épidémiologiques rapportent une incidence de la MA plus élevée chez les femmes alors que l'autre moitié présente des taux similaires entre les deux sexes. Certaines études tendent à observer une incidence de MA plus élevée chez les femmes tandis que d'autres ne possèdent pas la puissance nécessaire pour conclure à une absence de différence. (Laurin, 2001)

Nos résultats montrent que les chômeurs ont un risque 5 fois significativement plus élevé d'être atteints par la MA que les personnes qui travaillent (OR = 5,43 : IC95% = 1,61-18,29). Un réseau social riche et des conversations avec les personnes d'entourage peuvent réduire le taux de stress et de dépression. Aussi bien les activités intellectuelles et les efforts physiques au cours du travail augmentent les réserves cérébrales et génèrent les cellules cérébrales (Société d'Alzheimer du Canada, 2015).

Tableau 6: Degré d'association entre les facteurs de risque d'ordre sociale et la survenue de MA.

Facteur de risqué	Modalités	O.R (IC)	Valeur de Chi ²	P-value
Sexe	Femme	2,71 (0,87-8,49)	3,06	0,08
	Homme			
Travail	Chômeur	5,43 (1,61-18,29)	8,34	0,003
	Travailleur			
Problèmes familiaux	Oui	253 (26,70-2397,10)	56,75	<0,0001
	Non			
Torture (traumatisme)	Exposé	46 (5,68-371,96)	28,80	<0,0001
	Non exposé			
Misère	Oui	21,16 (2,64-169,49)	16,89	<0,0001
	Non			
Milieu de vivre	Urbain	5,92 (1,83-19,14)	9,85	0,0017
	Rural			

L'exposition à la torture multiplie significativement le risque de développer la maladie d'Alzheimer par 46 (IC95% = 5 -371). Cela veut dire que les sujets torturés courent un risque 46 fois plus élevé que les personnes qui ne l'ont pas subie. Cette constatation a été démontrée également par le test de X². Le stress infligé aux personnes au moment du traumatisme est rapporté comme cause indirect à la MA. Cependant, une explication plus plausible est mal connue dans la littérature. Nos résultats sont concordants avec plusieurs études antérieures qui ont rapporté que les traumatismes crâniens peuvent favoriser la survenue de la MA (Mortimer et *al.* 1985 ; Mayeux et *al.* 1993 ; CSHAWG, 1994 ; Beaugé-Fauconnier, 2001; Laurin, 2001). De même, une méta-analyse réalisée par le groupe EURODEM basé sur des données de prévalence a révélé que les antécédent de traumatismes crâniens avec perte de conscience (type de torture) était associés à un risque significatif de MA (Kokmen et *al.* 1988). En revanche, Mortimer et *al.* (1991) n'ont pas pu démontrer une association entre la torture et la maladie d'Alzheimer. Cette différence peut être expliquée par la nature de l'échantillon et la taille de la population étudiés.

On a trouvé que les facteurs psychosociaux et les événements de la vie (misère, problèmes familiaux...) rappellent un risque significativement lié à l'approche de MA dont la misère est un facteur qui multiplie le risque d'atteindre la maladie 21 fois (IC95% = 2 - 169) plus que chez les personnes qui n'ont pas ce facteur dans leurs vies. Par ailleurs, les problèmes familiaux représente un facteur de risque significativement lié à la maladie avec un OR de 253 (IC 95% = 20 - 3297). A notre connaissance il n'y a pas d'explication de l'effet de

ce facteur dans la bibliographie. Néanmoins, il est évident que la misère comme tous les facteurs psychosociaux provoque un stress qui peut être à l'origine de la MA. L'étude la plus importante dans ce domaine a été réalisée par Persson et Skoogen (1966) qui ont examiné le rôle des facteurs psychosociaux dans le développement de la démence grâce à une étude longitudinale. Ils ont montré que les facteurs psychosociaux augmentent le risque de démence jusqu'à 20%. Ces facteurs psychosociaux ont été évalués sur trois périodes importantes de la vie à savoir : <16 ans, 16-64 et > 64 ans. (Moussiliou, 2010).

Nos résultats montrent que les personnes vivant dans le milieu urbain ont un risque 5 fois significativement plus élevé d'être atteints par la MA que les personnes qui vivent dans le milieu rural (OR = 5,92 : IC95% = 1,83-19,14). L'exposition à des sources toxiques des industries de milieu rural quelque soit leur origine (chimique, infectieuses,..) multiplie le risque 5 fois que chez les habitants de milieux urbains cette explication est aussi montrée par la société d'Alzheimer du Canada, 2015. Contrairement à nos résultats, une étude indienne a montré que la vie rurale représente un facteur de risque d'incidence de MA dont le milieu rural ne semble pas être un risque relatif chez les sujets > 55 OR : 1,74 (IC 95% 0,84-3,20) mais relié significativement chez les sujets >65 OR 3,24 (IC 95% : 1,48-6,14) (Chandra et al. 2001).

II.4.4. Facteurs de risque d'ordre sanitaire

Le tableau 07 expose les degrés d'association entre une panoplie de facteurs de risque d'ordre sanitaire et la survenue de MA. Concernant les pathologies à risque associées à la MA, nos résultats montrent que l'HTA est significativement liée à MA dont cette pathologie cardiovasculaire multiplie le risque d'atteindre l'Alzheimer 19 fois plus élevé que les personnes qui ne sont pas hypertendus. Deux études ont été réalisées à la cité de Kaohsiung au Taiwan sur 131 personnes âgées de 65 ans et plus, dont les résultats de l'étude épidémiologique montrent que l'hypertension artérielle est un facteur de risque associé à la survenue d'Alzheimer (Liu et al, 2004). Selon (Golimstok et al, 2014), une étude faite à l'hôpital médical italien (IMCP) de 1 janvier 2003 à 28 février 2007 sur 100 sujets malades d'Alzheimer et 200 sujets témoins, les résultats montrent une association entre l'HTA et la survenue de MA. Une étude sur la relation entre la tension artérielle et les démences a porté sur 16488 sujets dans la ville de Linxian, elle a montré que la démence était plus élevée dans le groupe des hypertendus que dans celui des hypotendus le test de tendance a montré qu'il existe

une relation de dose-réponse entre la pression artérielle et MA ($p < 0,0002$). (Moussiliou, 2010).

Tableau 7: Degré d'association entre les facteurs de risque sanitaires et la survenue de MA.

Facteur de risque	Modalités	OR (IC95%)	Valeur de Chi ²	P-value
Pathologie associé	HTA/aucun	19,2 (2,22-165,67)	11,41	<0,0001
	Diabète/aucun	2,4 (0,230-24,96)	0,56	<0,0001
	Démence/aucun	108 (5,92-1969,64)	15,58	<0,0001
Obésité	Oui	21,16 (2,64-163,49)	16,90	<0,0001
	Non			
Dépression	Oui	134,71 (15,58-1164,21)	47,61	<0,0001
	Non			
IRM	Exposé	1081 (64,66-18070,133)	67,68	<0,0001
	Non exposé			

Pour le diabète notre résultat représente une relation significative entre le diabète et l'MA dont le test a montré un risque d'atteindre MA multiplié par 2 chez les diabétiques que celui des personnes sains. Une étude américaine sur 151 personnes atteint d'Alzheimer a montrée aussi une association entre le diabète et la MA avec un OR=1,65(1,10-2,47). (Arvanitakis et al, 2004). En plus, de l'étude d'Ahtiluoto a montré une relation entre diabète et la démence. Contrairement à nos résultats, Akomolat trouvait que la MA n'était certainement pas liée au diabète après avoir suivi une cohorte de 2210 personnes à Framingham. (Moussiliou, 2010).

L'obésité aussi semble être un facteur de risque lié a la survenue de MA (OR =2,16 ; IC 95% : 2-163) c.-à-d que le risque d'avoir la MA chez les personnes obèses est multiplié par 2 en comparaison aux personnes non obèses. Selon la revue systématique des publications sur l'association entre l'indice de masse corporel (IMC) et les démences, il a été conclu que le poids corporel était indépendamment associé à la démence (Gorospe et al, 2007). Par contre, dans une étude prospective où une cohorte de 650 sujets de 65 ans et plus ont été suivis durant 8 ans, Dah et al. (2008) ont conclu que l'IMC élevé chez les personnes âgées n'est pas nécessairement considéré comme un facteur de risque de la démence.

Au cours du temps, l'état des artères du cerveau peut s'altérer en particulières lorsqu'elles sont soumises à l'effet des facteurs du risque vasculaires : l'HTA, le diabète,

l'obésité, l'élévation de cholestérol, le tabagisme et l'inactivation physique. L'altération des artères cérébrales a deux principales conséquences :

- Le risque d'ACV.
- Le risque de pertes de mémoire et de la MA.

En effet, des découvertes récentes ont montré l'impact des anomalies vasculaires cérébrales sur le risque de troubles de la mémoire pouvant entraîner une démence vasculaire ou d'une MA. L'association de ces différents facteurs augmente davantage le risque de troubles de la mémoire et de MA (Bernard V, Olivier H, 2014). Le cumul d'une HTA, un diabète, un tabagisme multiplie par 3 le risque de MA (Luchsinger et *al.* 2005).

La présence de facteurs de risque vasculaires va progressivement endommager la paroi des artères cérébrales. Ces altérations vasculaires peuvent aboutir à une mauvaise irrigation du cerveau et entraîner une destruction des neurones. Le plus souvent, il s'agit d'altération de petites artères cérébrales qui peuvent se boucher (infarctus, lacune), se rompre (hémorragie) ou réduire leur diamètre et diminuer la perfusion du cerveau (ischémie) (Bernard V, Olivier H, 2014).

Ces modifications peuvent provoquer la perte de certaines fonctions cérébrales comme la mémoire ou les capacités de raisonnement (Norton et *al.* 2014).

En cas d'obstruction des grosses artères cérébrales, le risque est celui de l'ACV, dont les troubles de mémoire sont aussi une complication fréquente (Bernard V, Olivier H, 2014).

L'impact de risque de troubles des fonctions cérébrales dépend du volume, du nombre et de localisation des lésions vasculaires. Elles peuvent être visualisées par une analyse du cerveau au moyen d'IRM. En fin, les anomalies des artères cérébrales peuvent aussi favoriser la formation des plaques dégénératives intra cérébrales (plaques séniles) qui vont progressivement détruire les neurones, responsables de MA. (Norton et *al.* 2014).

L'utilisation de l'imagerie IRM pour le diagnostic des différentes maladies est représenté comme un facteur de risque élevé de survenue de MA. En effet, les sujets utilisant l'IRM courent un risque très élevé en comparaison au sujets qui ne l'utilisent pas (OR : 42 ; IC 95% : 14-64). Les études dans ce domaine sont rares, l'effet des radiations est mauvais sur la cérébrale humaine et animale dont l'utilisation répété d'IRM 1,5 tesla a un effet sur le bip sonore et les petites artères de cerveau. (Société d'Alzheimer du canada, 2015).

Aussi bien, nos résultats montrent que l'histoire dépressive et l'antécédent de dépression multiplient le risque de survenue de MA par 13. Cela signifie que les personnes dépressives courent un risque 13 fois plus élevé que les personnes qui n'ont pas ce passé dans leur vie. On a montré une association significative entre l'antécédent de dépression et la survenue de MA, ce résultat est obtenu à partir de test de khi-2 ($p < 0,001$). Les démences et dépression sont les deux pathologies psychiatriques les plus fréquentes chez les sujets âgés (Jorm, 2001). Plusieurs études ont démontré que la majorité des patients atteints de la MA souffrent de symptômes neuropsychiatrique : les troubles psychiatriques comme la dépression, l'apathie, les psychoses, l'anxiété, l'agitation et les troubles du sommeil sont fréquents dans la MA. La prévalence de ces troubles chez les patients atteints de la MA a été estimée 3 à 4 fois plus élevée que chez les personnes âgées sans démence (Lee et al. 2003). Tony Jorm vient de publier une remarquable revue de la littérature sur l'association entre dépression et DTA, si cette association est confirmée par cette revue avec risque relatif de 1,16 à 3,50 pour les études cas-témoins et de 1,08 à 3,20 pour les études cohorte (Jorm AF, 2000 ; François et al, 2002) et l'association montrée par des autres cinq études cas témoins (Paykel et al, 1994), autres quatre études n'ont rien noté (Laurin, 2001), selon les résultats d'une méta-analyse de six études du groupe EURODEM, le risque de MA serait relié à la survenue de MA et ce plus, particulièrement dans MA à début tardif. Ce risque demeurerait significatif, que l'épisode de dépression ait lieu moins de 10 ans avant le début de MA, ou plus de 10 ans. Le suivi prospectif de 852 personnes âgées de 60 ans et plus a permis d'observer que l'humeur dépressive était associée à un risque modéré de MA (Laurin, 2001). Un autre suivi de 452 personnes âgées de 50 ans durant 2 ans par le groupe ZARADEMP a montré que le comportement dépressif était associé à un risque significativement élevé de MA (RR 4,30) avec un intervalle de confiance 95% de 1,39 à 13,33 (Gracia-Gracia et al, 2015).

II.4.5. Facteurs de risque d'ordre non sanitaire

Le tableau 08 expose les degrés d'association entre certains facteurs de risque liés aux habitudes de vie et la survenue de la MA. L'exposition aux métaux lourds surtout l'aluminium et l'exposition aux sources toxiques ne semblaient pas être liées à MA. L'aluminium et le fer, au fil des années, s'accumulent dans le cerveau et causent les anomalies neuronales et que tous deux ont été impliqués comme les unes des causes de MA (Dean, 2003). Le même résultat a été montré par Sir Richard Doll (08) qui conclut que l'aluminium était neurotoxique chez l'humain mais qu'il ne semblait pas être responsable de MA. (Laurin, 2001) Autres études

cas-témoins sur l'aluminium provenant de l'eau de boisson n'ont pas réussi à observer une association significative avec le risque de MA. En revanche, une analyse prospective de huit ans vient de suggérer que la concentration d'aluminium dans l'eau de boisson supérieur à 0,1 mg/L pourrait être un facteur de risque de la MA. Cette étude ne comprenait que 13 cas exposés sur 182 cas. Cette variation peut être due aux biais de cette étude (Laurin, 2001).

Tableau 8: Degré d'association entre les facteurs de risque liées aux habitudes de vie et la MA.

Facteur de risqué	Modalités	O.R (IC)	Valeur de Chi ²	P-value
Sport régulier	Non	12,69 (3,07-52,40)		<0,0001
	Oui			
Activité intellectuelle	Non	4,6 (0,77-27,188)		0,0704
	Oui			
Tabac	Tabagique	1(0,34-2,93)	0.00	1,0000
	Abstème			
Alcool	Alcoolique	1,09 (0,38-3,08)	0,03	0,8610
	Abstème			
Métaux lourds (aluminium)	Exposé	1,38 (0,45-4,19)	0,33	0,5637
	Non exposé			

Le tableau 08 montre l'association entre la survenue de MA et les facteurs du risque liée aux habitudes de vie. Il apparait que l'absence de pratique du sport multiplie significativement le risque d'atteinte par la MA par 12 (OR=12,69 IC95% =3,07-52,40). Broe et *al.* (1990), ont observé dans une étude cas-témoins transversale réalisée en Australie chez 170 individus atteints de MA que l'inactivité physique été associée à un risque plus élevé de MA au cours des 10 derniers années.

De même, l'absence d'activité intellectuelle multiplie le risque d'avoir la MA par 04. Cependant ce résultat n'est pas significatif (OR=04,60 IC95% =0,77-27,19). En fait, le niveau d'éducation n'est qu'une des mesures indirectes de réserves cérébrales, car il y en a plusieurs, les autres sont notamment « densité des idées » dans l'écriture (comme la complexité de structure des phrases), la complexité intellectuelle d'un métier et les capacités intellectuelle. Les activités qui permettent de stimuler le cerveau comme le fait d'entretenir un réseau social, la lecture et les jeux de société peuvent accroître la réserve cérébrale et réduire le risque de dépression et d'anxiété. On croit donc que ces activités peuvent protéger contre la MA ou au moins ralentir la progression de la MA. A l'instar de l'activité physique et intellectuelle pourrait favoriser la génération des cellules cérébrales (Norris, 2015). L'activité intellectuelle

et sportive maintiennent l'élasticité des artères cérébrales ce qui améliore l'irrigation du cerveau et éviter l'apparition de la démence. Ceci fut expliqué plus haut. Les études concernant ce facteur sont rares.

Pour ce qui est du tabagisme, nos résultat montre que la consommation de tabac ne semble pas être lié à la MA avec un OR de 1 (IC90% = 0,34-2,93). L'analyse de trois banques de données canadiennes a permis de conclure à une absence d'association entre le tabagisme et le risque de MA suite à l'ajustement des estimés de risque (Laurin, 2001). Dans quelques études cas témoins, le tabagisme est reconnu comme facteur de protection dans la MA et MP. Par contre, dans une communauté biradicalaire de Chicago, au bout de 4 années de suivi, le tabagisme a été associé a un risque élevé de MA (OR : 3,4 ; IC 95% : 1,4-8) par apport aux personnes n'ayant jamais fumé (Moussiliou, 2010).

De même, l'alcoolisme ne semble pas être associé a la MA dans notre étude IR = 1,09 (IC95% = 0,38-3,08). Le syndrome de Wernicke-Korsakoff est une maladie neurodégénérative causée par une grave carence en thiamine (vitamine B1). Les personnes souffrant d'une dépendance à l'alcool sont les plus susceptibles de contracter cette maladie car l'alcool peut interférer avec la capacité du corps à absorber les vitamines essentielles. Le rôle normal de thiamine est d'aider le corps à métaboliser le sucre afin de produire l'énergie pour le cerveau. Une carence grave en thiamine peut perturber l'approvisionnement en énergie au cerveau et au système nerveux, et cause des altérations de plus en plus graves au fil du temps. Certains régions du cerveau peuvent être endommagées en raison de cette carence, entraînant des difficultés de plus en plus grandes de mémoire, mouvement, vision et coordination ce qui provoque la survenue de MA (Société d'Alzheimer du Canada, 2015). Une étude cohorte prospective à New York City a montré chez les personnes âgées de 65 ans et plus que la consommation des liqueurs, de la bière de l'alcool brut n'était pas associée au risque de démence (Moussiliou, 2010). En revanche, les résultats d'une méta-analyse réalisée sur 23 études longitudinales a montré que la consommation d'alcool semble liée a la MA (RR = 0,57) (Campdelacreau, 2014).

II.4.6. Effet du processus thérapeutique sur les paramètres hématologiques

Les différents protocoles thérapeutiques de la MA utilisés au niveau de l'hôpital psychiatrique d'Annaba sont présentés dans le Tableau 09.

Tableau 9: Protocoles thérapeutiques utilisés.

Protocol	Molécule	Voie d'administration
A	<ul style="list-style-type: none"> - Haldol (goutte) - Largactil cp (25/ 100 goutte) - Anticholinestérasique / Mémantine. - Modécate (1 inj 25 mg/ml/moi) 	<p>Peros</p> <p>IM</p>
B	<ul style="list-style-type: none"> - Haldol (goutte) - Depakine (cp 200 /500 goutte) - Tranxene (5mg) - Anticholinestérasique / Mémentine. - Modécate (1 inj 25 mg/ml/moi) 	<p>Peros</p> <p>IM</p>
C	<ul style="list-style-type: none"> - Haldol (goutte) - Risperidone (2 ou 4 mg) - Anticholinestérasique / Mémentine. - Modécate (1 inj 25 mg/ml/moi) 	<p>Peros</p> <p>IM</p>
D	<ul style="list-style-type: none"> - Haldol (goutte) - Nozinan (cp25/ 100 goutte) - Anticholinestérasique / Mémentine. - Modécate (1 inj 25 mg/ml/moi) 	<p>Peros</p> <p>IM</p>
E	<ul style="list-style-type: none"> - Depakine (cp 200 /500 goutte) - Nozinan (cp 25/ 100 goutte) - Anticholinestérasique / Mémentine. - Modécate (1 inj 25 mg/ml./moi) 	<p>Peros</p> <p>IM</p>
F	<ul style="list-style-type: none"> - Depakine (cp 200 /500 goutte) - Olanzapine (de 5 a 20 mg / jour) - Anticholinestérasique / Mémentine. - Modécate (1 inj 25 mg/ml/moi) 	<p>Peros</p> <p>IM</p>
G	<ul style="list-style-type: none"> - Tranxene (10 mg) - Nozinan (cp 25/ 100 goutte) - Anticholinestérasique / Mémentine. - Modécate (1 inj 25 mg/ml/moi) 	<p>Peros</p> <p>IM</p>
H	<ul style="list-style-type: none"> - Largactil (100 mg) - Tranxéne (10 mg) - Anticholinestérasique / Mémentine. - Modécate (1 inj 25 mg/ml/moi) 	<p>Peros</p> <p>IM</p>

Le médecin change la dose thérapeutique selon la gravité des symptômes et en fonction du stade de la maladie et le degré de tolérance de patient traité. Ces protocoles

thérapeutiques sont utilisés en association avec la modécate donnée chaque mois sous forme des injections intramusculaire 25 mg/ml, et l'un des anticholinestérases ou l'un des mémantines. Dans les cas où le patient présente une agitation ou déclenche des caractères agressifs, il doit être injecté par le valium (dose variée selon le poids et tolérance).

Le tableau 10 résume l'impact des traitements de la MA sur certains paramètres hématologiques. Nous observons que certains paramètres hématologiques n'ont pas été modifiés ni sous l'effet de la MA ni sur l'effet du traitement administré. Il s'agit de certains paramètres de la FNS (LY%, MO%, GR%, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, PLT, PCT) et des paramètres biochimiques : Créatinine, Urée, Glycémie, ASAT, ALAT et Protéines totaux.

Par ailleurs, nos résultats montrent que l'atteinte par la MA à elle seule influence certains paramètres hématologique. En effet, le nombre des lymphocytes, de monocytes et granulocytes ont significativement augmenté par l'atteinte de la MA (Tableau 10). Les carences en vitamines et en hormones, la déshydratation, les infections de toutes natures ainsi que les intoxications peuvent être à l'origine des troubles cognitifs. Ce sont pathologies qui sont réellement associées à cette modification constatée dans paramètres hématologiques. Ces troubles sont réversibles si l'on met rapidement en place un traitement adéquat. Nous avons également remarqué que le traitement régule ces paramètres en les ramenant à des niveaux comparables à ceux des témoins.

Tableau 10: Valeurs moyennes (\pm écartype) de certains paramètres hématologiques selon le statut des personnes vis-à-vis du processus thérapeutique

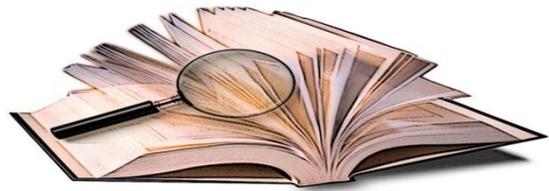
--- Paramètre	Témoins	Malades Traités	Malades non traité	F	p
	Moyenne \pm Ecartype	Moyenne \pm Ecartype	Moyenne \pm Ecartype		
WBC	10,62 ^a \pm 1,41	9,84 ^{ab} \pm 4,95	7,80 ^b \pm 2,63	4,58	0,0136
LY	1,94 ^a \pm 0,60	2,86 ^{ab} \pm 1,31	4,80 ^b \pm 6,87	3,12	0,0505
MO	0,38 ^a \pm 0,22	0,80 ^{ab} \pm 0,62	0,92 ^b \pm 0,86	5,04	0,0090
GR	3,46 ^a \pm 0,95	6,05 ^a \pm 2,50	19,57 ^b \pm 29,33	6,21	0,0033
LY%	30,22 ^a \pm 4,93	28,00 ^a \pm 7,28	29,45 ^a \pm 13,88	0,34	0,7153
MO%	5,44 ^a \pm 1,12	6,57 ^a \pm 2,42	6,08 ^a \pm 2,95	1,45	0,2410
GR%	56,18 ^a \pm 8,34	65,47 ^a \pm 8,66	50,38 ^a \pm 21,23	7,00	0,0017
RBC	4,31 ^a \pm 0,68	4,52 ^a \pm 0,82	4,98 ^a \pm 1,54	2,39	0,0989
HGB	13,50 ^a \pm 2,18	12,83 ^a \pm 2,15	13,88 ^a \pm 2,13	1,47	0,2379
HCT	41,56 ^a \pm 6,21	40,48 ^a \pm 6,53	42,48 ^a \pm 5,08	0,67	0,5127
MCV	86,73 ^a \pm 6,73	96,63 ^a \pm 24,10	92,82 ^a \pm 10,91	2,41	0,0973
MCH	30,42 ^a \pm 3,42	29,31 ^a \pm 2,87	31,32 ^a \pm 3,24	2,40	0,0987
MCHC	34,25 ^a \pm 2,38	31,85 ^b \pm 2,49	31,30 ^b \pm 3,90	6,57	0,0024
RDW	12,90 ^a \pm 1,07	16,18 ^b \pm 2,07	14,18 ^c \pm 1,53	25,32	< 0,0001
PLT	204,67 ^a \pm 54,18	254,38 ^a \pm 123,42	223,25 ^a \pm 48,17	2,22	0,1166
PCT	0,16 ^a \pm 0,02	0,24 ^a \pm 0,11	0,94 ^a \pm 2,42	2,27	0,1108
MPV	13,41 ^a \pm 2,54	8,46 ^b \pm 1,02	9,86 ^b \pm 3,43	24,32	< 0,0001
PDW	12,59 ^a \pm 0,99	11,16 ^b \pm 1,87	12,22 ^{ab} \pm 2,09	4,46	0,0150
Créa	0,92 ^a \pm 0,21	1,32 ^a \pm 0,87	2,20 ^a \pm 2,53	0,94	0,3937
Urée	25,32 ^a \pm 8,54	28,00 ^a \pm 7,16	25,16 ^a \pm 9,87	0,83	0,4415
Glyc	85,50 ^a \pm 10,26	98,38 ^a \pm 25,35	97,29 ^a \pm 22,88	2,89	0,0625
Asat	24,24 ^a \pm 6,73	29,52 ^a \pm 19,00	30,14 ^a \pm 11,16	1,43	0,2472
Alat	25,33 ^a \pm 5,95	27,70 ^a \pm 13,63	25,62 ^a \pm 17,63	0,23	0,7990
Chol	103,83 ^a \pm 41,13	159,08 ^b \pm 51,93	145,92 ^b \pm 42,56	9,67	0,0002
Trig	71,50 ^a \pm 30,88	84,04 ^b \pm 21,96	108,04 ^b \pm 41,16	7,93	0,0008
Ac Ur	5,23 ^a \pm 1,33	2,58 ^b \pm 1,17	5,60 ^a \pm 1,48	36,65	< 0,0001
Prot T	69,00 ^a \pm 8,14	79,33 ^a \pm 22,54	70,08 ^a \pm 11,72	3,26	0,0442
PAL	58,58 ^a \pm 16,38	148,08 ^b \pm 18,55	67,33 ^a \pm 27,28	129,23	< 0,0001
CPK	67,25 ^a \pm 16,12	287,08 ^b \pm 109,95	125,58 ^c \pm 62,54	57,42	< 0,0001

^{a b c} : Les moyennes affectées de lettres différentes dans la même ligne sont significativement différentes (p<0,05)

D'une autre part, nos résultats montrent que certains autres paramètres hématologiques sont modifiés sous l'effet du traitement de la MA. Les valeurs moyennes d'acide urique, du cholestérol, de la phosphatase alcaline et de la CPK ont significativement augmenté suite au traitement administré aux patients atteints par la MA. Il se peut qu'il s'agisse d'effets indésirables des médicaments administrés qui peuvent être liés aux problèmes métaboliques, aux dysfonctionnements hépatiques et aux troubles rénaux.

Aussi bien, d'autres causes peuvent entraîner une augmentation de PAL comme l'alcoolisme chronique, l'utilisation des carbamazépine (médicament utilisé contre l'épilepsie, les troubles bipolaires, l'agitation) concernant les taux élevés de cholestérol ça peut être due à l'obésité ou le surpoids, l'excès de sucre dans le régime alimentaire, l'utilisation des antidépresseurs et les antihypertenseurs.

Pour ce qui est d'Acide urique, l'augmentation peut être expliquée par une insuffisance rénale ou certains types de diabète. Concernant le surdosage de créatine CPK dans le sang, permet de soupçonner une atteinte musculaire, cardiaque ou cérébrale.



Conclusion

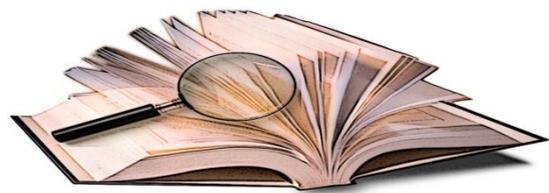
La présente étude avait pour objectif d'étudier l'association entre certains facteurs de risque et la survenue de la maladie d'Alzheimer d'une part et de déceler les effets des protocoles thérapeutiques sur certains paramètres hématologiques d'autre part. Pour cela, une enquête a été entreprise auprès de 72 personnes dont 48 sont atteintes par la maladie d'Alzheimer et 24 sont indemnes. Il s'agit d'une étude cas-témoins réalisée au niveau de l'établissement hospitalier de psychiatrie d'Annaba (Abou Baker Errazi). 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. Les traumatismes crâniens et la torture se sont montrés également significativement liée à la survenues de la MA. Par ailleurs, les facteurs liés au mode de vie tels que le tabagisme, l'alcoolisme et l'exposition aux métaux lourds ne jouent aucun rôle dans la survenue de la MA. 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.

Concernant l'effet des protocoles thérapeutiques sur les paramètres hématologiques, nous pouvons conclure que les valeurs moyennes d'acide urique, de cholestérol, de phosphatase alcaline et de CPK ont significativement augmentés suite à l'application du traitement. La maladie d'Alzheimer quant-à-elle entraîne une augmentation significative des nombres de lymphocytes, de monocytes et de granulocytes comparés aux témoins. En revanche l'application du traitement permet de rétablir ces paramètres à des valeurs comparables à celles des témoins. Le reste des paramètres étudiés n'a pas été affecté ni par la maladie ni par le protocole thérapeutique.

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.

A notre connaissance, l'effet du protocole thérapeutique de la MA sur les paramètres hématologiques n'a pas été sujet d'étude auparavant. Dans cette étude, qui est la première dans ce contexte, nous avons essayé de rapporter quelques éléments de réponse à cette question. Cependant, à cause de son caractère rétrospectif, cette étude peut comporter

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 bibliographiques

Référence

A

Angel Golinstok, Nuria Campora, Juan I Rojas, Maria Fernandez, Cristina Elizon do, Enrique Soriano and Edgardo cristiano. 2014. Cardiovascular risk factors and frontotemporal demencia a case-control study. *Biomed central*, vol(3) : 6 p

Anne-Sophie, Rigaud, François Forette. 2002. Maladie d'Alzheimer vision d'ensemble, aspects cliniques, facteurs de risque et prévention. *Médecine sciences*, Vol (18): 689-96 pp

B

Bernard Vaisse, Olivier Hanon. 2014. Quand l'hypertension fait perdre la tête. Comité française de lutte contre l'hypertension arterielle. 7-5 pp Sur : www.comiteHTA.ORG

Bonnevary F. 2010. Maladie d'Alzheimer et apparentées : définition, étapes, analyses, unité spécifique d'Alzheimer de l'hôpital de Marmande Tonneins. *Agevillage*.

Brion S. Mikol J. 1980. Histopathologie du cerveau sénile. *Encyclopédie médico-chirurgicale*. Paris. 37172 : 2-6 pp.

Broe GA, Henderson AS et al. 1990. A case-control study of Alzheimer disease in Australia. *Neurologie : Us National Library of Medecine and National Institutes of Helth*. 40 (11) : 1698-707 pp

Bruno Dubois.2006. Le livre vert de la maladie d'Alzheimer. Ed L'association française d'Alzheimer. France. 72 p.

Bruno S., Plas J.1988. Les démences. *Encyclopédie Médico-chirurgicale*. Paris. N°37280^{A 10}

C

Chandra V, Pandav R, Dodge HH, Johnston JM, Belle SH, Dekosky ST, Ganguli M. 2001. Incidence of AD in rural community in india : the indo-US study. *Neurology : US National Library of Medecine National Institutes of Helth*. 57 (6) : 985-9 pp

D

Dah AK, Lopponen M et al. 2008. Overweight and obesity in old Age are not associated with greater dementia risk. *US National Library of Medecine National Institutes of Helth*. 56 (12) : 2261-6 pp

Dean Ward.2003. Le rôle des métaux lourds dans les maladies et le vieillissement. *Nutra News*. 24 p

F

Florence Pasquier. 2002. La maladie d'Alzheimer : histoire de mémoire. Ed Fortuna. France. P.21

G

Gorospe EC, Dave JK. 2007. The risk of demencia with increased body mass. *Systematic review Age ageing*. 36 (1) : 23-9 pp

Gracia-Gracia P, de-la-camara C, Santabarbara J, Lopez-Anton R, Quintanilla MA, Ventura T, Marcos G, Campayo A, Lyketsos C, Lobo A. 2015. Depression and incident Alzheimer disease : the impact of disease severity. *US National Library of Medecine National Institutes of Helth*. 23 (2) : 119-29 pp

Gueguen B. Polié J. Raffaitin F. 1990. Electro-encéphalographie et psychiatrie. *Encyclopédie Médico-chirurgicale*. Paris. 37170 : 1-6 pp

J

J. Campdelacreau. 2014. Parkinson disease and Alzheimer disease : environmental risk factor. *Neurologia*. 29 (9) : 541-549 pp

Jackes B. Boisléve. 2008. La maladie d'Alzheimer. *HOLOSYS de santé vivante*. 12 p
www.Santévivante.fr

Jean-François Dartiques, Claudine Berr, Cathrine Helmer, Luc Letenneur. 2002. Epidemiologie de maladie d'Alzheimer. *Médecine/science*. 18 : 737-43 pp

Jorm AF. 2000. Is depression a risk factor for demencia or cognitive decline : a review. *Gerontology*. 46 (4) : 219-227 pp

Jorn AF. 2001. History of depression as a risk factor for dementia : an updated review. *The Australian and new zealand journal of psychiatry*. 35 : 219-227 pp

K

Kokmen E, Chandra V, Schoenberg BS. 1988. Trends in incidence of dementing illness. *Neurology*. . *US National Library of Medecine National Institutes of Helth*. 38 (6) : 975-80 pp

L

Landry Grille, Marie Claire. 2011. La maladie d'Alzheimer. *Ed lettres en main*. Québec. P.40

Lapre Emiline. 2010. Maladie d'Alzheimer et thérapies non médicamenteuses : évaluation de la stimulation cognitive et de l'activité physique sur le fonctionnement exécutif. Thèse de doctorat. Université de sciences humaines et sociales. 282 p

Larson EB, Wang L, Bowen JD, Mecormick WC, Teri L, Crane P, Kukull W. 2006. Exercice is associated withe reduced risk for incident dementia among persons 65 years of âge and older. *Annals of Internal Medicine*. 144 (2) : 73-81 pp

Laurin Danielle. 2001. Facteurs de risque de démence et de MA : analyse des données de l'étude sur la santé et le vieillissement au Canada. Thèse de doctorat. Faculté de médecine de Canada. 197 p

Leaa HB, Lyketsos CG. 2003. Depression in AD : heterogeneity and related issues. *Biological psychiatry*. 54 (34) : 353-62 pp

Leger J.M. Malauzt D. 1987. vieillissement du système nerveux central. *Encyclopédie Médico-chirurgicale*. Paris. 37530(10) : 8-9 pp

Lise Lucker, Frédérique Hovaguinmian, Arnaud Naville, Fabienne Grobli. Juin 2003. La maladie d'Alzheimer : parcours du combattant. Thèse de doctorat en médecine. Faculté de médecine de Genève. 71 p

Luchsinger JA, Reit ZC, Honig LS, Tang MX, Shea S, Mayeux R. 2005. Aggregation of vascular risk of incident Alzheimer disease. *Neurology. US National Library of Medicine National Institutes of Health*. 65 (4) : 545-51 pp

Luck, Lin RT, Chen YF, Tai CT, Yen YY, Howng SL. 2004. Prevalence of dementia in an urban area in Taiwan. Department of neurology. Kaohsiung medical college. Taiwan. *Medline*. 63 (12) : 2322-6 pp

M

M. Moussiliou Noel Paraiso. 2010. Epidémiologie de la démence des personnes âgées de 65 ans et plus au Bénin (Afrique de l'ouest). Thèse de doctorat. Université de LIMOGES, école doctorale, science technologie et santé, faculté de médecine. 45-50 pp

Martin Prince, Anders Wimo, Maeleenn Guerchet, Gemma-claire Ali, Yu-Tzu Wu, Matthew Prima. 2015. *Rapport mondial d'Alzheimer*. 5 p sur : www.alz.co.uk/world

Michael Gerlder, Richard Mayou, Philip Cowen. 2005. Traité de psychiatrie. *Ed Médecine-science Flammarion*. Paris. 997 p : 581-584 pp

Mortimer JA, French LR, Hutton JT, Seburnan LM. 1985. Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease. *Neurology. US National Library of Medicine National Institutes of Health*. 35 (2) : 264-7 pp

Mortimer JA, Van Duijn CM, Chandra V, et al. 1991. Head trauma as a risk factor of Alzheimer disease : a collaboration re-analysis of case-control studies. *International Journal of Epidemiologie*. 20 (2)

Mounir Meribout, Yasmine Belhadji-Mostapha, Bourima S. septembre 2016. la maladie d'Alzheimer. *HUPP magazine pharmaceutique*. 4 : 34-37 pp

Moyeux R, Ottman R, Tang MX, et al. 1993. Genetic susceptibility and head injury as risk factors for Alzheimer disease among community dwelling elderly persons and their first degree relatives. *Annals of neurology l*. 33 (5) : 494-501 pp

N

Norton S, Matthews FS, Barnes DE, Yaffe K, Brayane C. 2014. Potential for primary prevention of Alzheimer disease : an analysis of population based data. *Lancet Neurol.* (8) : 788-94 pp

P

Paykel ES, Brayane C, Huppert FA et al. 1994. Incidence of demencia in a population older than 75 years in the united kingdom. *ARRCH Gen psychiatry.* 51 (4) : 325-332 pp

R

Raffaitin F, I.de Montauzan-rivierre, Ruyer F, Meder J.F, Susini J.P, Fredy D. 1986. Intérêt de scanner en psychiatrie. *Encyclopédie Médico-chirurgicale.* Paris. 37160 : 5-12 pp

S

Sarah Beaugé-Fauconnier. Novembre 2001. La maladie d'Alzheimer au quotidien et conseil du pharmacien. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Heneri Poincare-Nancy I. 185 p.

Schmitt J. Dekorwin J.D.1988. Conférence de consessus sur le diagnostic différentiel des démences. *Encyclopédie Médico-chirurgical.* 162 : 2-7 pp

Société d'Alzheimer du Canada. 2015 sur : www.Alzheimer.ca

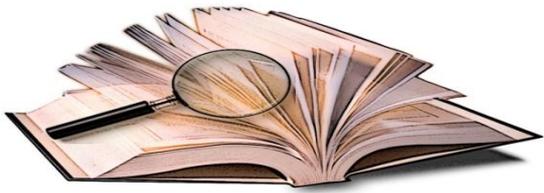
Sonya Norris. 11-12-2015. Apparition tardive de la MA et de démences apparentées. *Publication de recherche de la bibliothèque du parlement.* 20 p Sur : www.lettresenmain.com

T

The canadian study of health and aging working groupe. 1994. risk factors for Alzheimer disease in canada. *Neurology. US National Library of Medecine National Institutes of Helth.* 44 (11) : 2073-80 pp

Z

Zoe Arvanitakis MD, Robert S, Wilson PHD, Julia L.benias et al. 2004. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *American association of norology.* 61 : 661-666 pp



Annexe

1 Annexe 1 :

- **Le formulaire papier de questionnaire :**

Université Elarbi tbessi –Tébessa-

Faculté de SNV

Filière : biologie

Spécialité : pharmacotoxicologie

Projet de fin d'étude en master 2 pharmacotoxicologie

Date: janvier 2018

Enquêteur: Grabsi sara

Questionnaire des personnes atteintes d'Alzheimer (cas-témoins)

Dans le cadre de réalisation de projet de recherche scientifique et l'obtention du diplôme de master, on a élaboré ce questionnaire pour l'organisation des données collectés et pour but d'enrichir notre étude cas-témoins.

Les 4 parties de ce questionnaire doivent être répondre d'après les informations de dossiers médicaux et l'aide d'expérience de médecin.

Partie 1:

Information personnelle

Nom et prénom :

Age :

Sexe : M F

Adresse actuelle :

Etat civil : Célibataire Marié Divorcé veuf

Statut : Malade Indemne
Niveau d'étude : Primaire Secondaire Supérieur
Travail : Travailleur Chômeur
Lieu de travail actuel :

Partie 2:

NB: les personnes sains ne doivent pas répondre a cette partie

Information médicale

Date de diagnostic:/...../.....

Durée de la maladie :

Antécédent : Hypertension artérielle Diabète Démence

Autre pathologie :
.....

Antécédents familiaux : oui non

Type d'imagerie:

Pourcentage de lésion selon les tests d'imagerie : %

Stade de la maladie : Léger Modéré Avancé

Traitement (principe actif):
.....

Voie d'administration: Peros IV IM

Posologie : mg

Durée du Traitement :

Partie 3:**Bilan général**

Paramètres d'FNS			Parametres biochimiques		
Parametre	Resultat	unité	paramètre	résultat	unité
WBC		UI	Créa		Mg/dl
LY		UI	Urée		Mg/dl
MO		UI	Glycémie		Mg/dl
GR		UI	Cholesterol		Mg/dl
LY		%	Triglycéride		Mg/dl
MO		%	Acide urique		Mg/dl
GR		%	Protein T		g/l
RBC		UI	Asat		UI
HGB		g/dl	Alat		UI
HCT		%	Pal		UI
MCV		Fl	CPK		UI
MCH		Pg			
MCHC		g/dl			
RDW		g/dl			
PLT		UI			
PCT		%			
MPV		FL			
PDW		FL			

Partie 4:

Facteur de risque :

Lieu de travail (ancien) :

Milieu de vivre (ancien) : Rural Urbain

Habitudes de vie :

 Consommation de tabac

 Consommation d'alcool

Autres habitudes :

.....

Alimentation :

Exposition a des sources toxiques :

Chimique Infectieuse Physique Radiation

Exposition aux métaux lourds

Avant la manifestation de la maladie, est ce que le patient a un passé avec :

Aviation Torture (traumatisme) Misère Service nationale

Annexe 2 :

- Les dossiers médicaux :

DEMOCRATIE
 patiente **ELMATA** Bignou
 issue de la psychiatrie pour
 l'amblyopie - 1 - état de de
 n'importe quel (niveau = 30.0 -
 Super Nat = 152 - - 118.
 FNS : - GB = 12.60
 - HB = 11,3
 - "H_g = 57 x 10³
 - Hospitalisation.
 A bord venant (fait au
 sujet de l'opie - - fait
 (G)

DEMOCRATIE
 patiente **ELMATA** Bignou
 issue de la psychiatrie pour
 l'amblyopie - 1 - état de de
 n'importe quel (niveau = 30.0 -
 Super Nat = 152 - - 118.
 FNS : - GB = 12.60
 - HB = 11,3
 - "H_g = 57 x 10³
 - Hospitalisation.
 A bord venant (fait au
 sujet de l'opie - - fait
 (G)

- ET bilan : une, avec, panogramme sanguin nat 1 et
 - TDM : contrôle - échographie A/P
 - en bilan :
 albuminémie = 2,28/L
 urée = 45,9 mmol/L
 créatinine = 255 μmol/L
 nat = 254 mmol/L
 FNS = 98 : 48,33 x 10⁹ /mm³ (norm) Hb = 45,0 g/dL
 PCT = 29,2 x 10⁹ /mm³
 Tableau de deshydratation globale
 le veine en place, d'une source max gartepu
 2L d'eau pure 124 + 32,5% (IL) .
 surveillance de la dièse + 2 amp de mépex
 + 2 amp de mépex
 + chlorure de sodium 2g
 eTDM contrôle, sans particulaire
 échographie A/P.