



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Echahid Larbi Tébessi -Tébessa-
Faculté des Sciences Exactes et Sciences de la Nature et de la Vie
Département : Biologie Appliquée



MEMOIRE

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine: Sciences de la nature et de la vie

Filière: Sciences biologique

Spécialité: Biologie moléculaire et cellulaire

Thème

Étude rétrospective sur la prévalence de la maladie d'alzheimer dans la région de Tébessa

Présenté par :

- **Merzouk Adel.**
- **Douichine Ayoub.**

Soutenu devant le jury composé de :

M Gasmi Salim	MCA	Université Larbi TébessiTébessaPrésident
----------------------	------------	---

M^m Guedri Kamilia	MCA	Université Larbi TébessiTébessaRapportrice
-------------------------------------	------------	---

M^{elle} Messaadia Amira	MCB	Université Larbi TébessiTébessaExaminatrice
---	------------	--

Date de soutenance : 04 / 06 / 2023

REMERCIEMENTS

- Tout d'abord, louange à Dieu, Seigneur des Mondes.

Il nous a donné la santé, la force, le courage, la volonté et beaucoup de patience pour mener à bien cette humble tâche.

- A Mon encadrant **Dr. Guedri Kamilia.**

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

Merci d'être là et de partager vos connaissances et votre esprit critique et vos conseils avisés.

- Nous remercions la présidente du jury **Dr. Gasmi Salim** de l'Université cheikh Larbi Tebessi-Tébessa, d'avoir accepté de présider le jury.

- Nous remercions l'Examinatrice du jury **Dr. Messaadia Amira** de l'Université cheikh Larbi Tebessi-Tébessa, de nous avoir honorés en examinant notre travail.

DEDICACE

- Tout d'abord, je veux remercier Dieu

Pour m'avoir donné la force et le courage de faire cet humble travail.

- Je voudrais dédier cet humble travail à :

- A ma chère maman (**Merzouk. H**) et cher papa

(**Merzouk. Noureddine**).

Pour mon oncle et second père : **AbdelGhafour**.

- A mes soeurs : **Yasmine, Rania, Ikram**.

- A mon ami : **Douichine Ayoub**.

- A mes meilleurs amis :

- **Messai Amani, Boutarfa Ibrahim, Mnacel Djihane, Idir Maya, Maksem Amira, Haouam Isra, Mebarkia Ines, Merzouk Mokdad.**

Tous ceux qui m'aiment et que j'aime.

Table des matières

Remerciements.	
Dédicace.	
Résumé.	
Abstract.	
ملخص	
Liste des abréviations.	
Liste des figures.	
Liste des tableaux.	
Introduction.	01
PARTIE I: Rappels bibliographiques sur la maladie d'Alzheimer	
I. Les Maladies neurodégénératives	03
II. La maladie d'Alzheimer	03
II.1. Définition	03
II.2. Historique	04
II.3. Etiologie	07
II.3.1. Causes environnementaux	07
II.3.2. Causes génétiques	08
II.3.3. Causes inconnues	09
II.4. Distribution de la maladie d'Alzheimer	09
II.5. Physiopathologie	10
II.6. Les mécanismes de la maladie d'Alzheimer	11
a. Atrophie cérébrale	11
b. Lésions neuronales	12

II.7. l'atteinte des systèmes de neurotransmetteurs	14
a.Le système cholinergique	14
b.Les autres systèmes de neurotransmetteurs	15
II.8. Les symptômes	15
a.Troubles de mémoires	16
b.Difficultés à effectuer les taches familières, troubles du geste (apraxie)	16
c.Troubles du langage et de la compréhension (aphasie)	16
d.Troubles de la reconnaissance (agnosie)	17
e.Désorientation dans l'espace et le temps	17
II.9. Les différentes formes	17
a. La forme familiale	17
b. Les formes sporadiques	18
II.10. Les phases de la maladie d'Alzheimer	18
II.11. Les principales stratégies diagnostiques et thérapeutiques	19
a.Diagnostic	19
a.1.Diagnostic de certitude	19
a.2.Les tests cognitifs	19
a.3.Débit sanguin et métabolisme au sein du SNC	20
a.4.Débit sanguin cérébral (DSC)	20
a.5.Etude du métabolisme	20
a.6.Les tests biologiques	20
a.7.L'imagerie cérébrale	20
a.8.Electro-encéphalographie	21
b. Traitement	22
b.1.Les traitements médicamenteux actuels	22
b.2.Les soins non médicamenteux conventionnels	23

Partie II : Partie pratique	
I. Matériels et Méthodes	25
I.1. Présentation de l'étude	25
I.2. Type et population d'étude	25
I.3. Critères d'inclusion	25
I.4. Critères d'exclusion	25
I.5. Présentation de la région d'étude	25
I.6. Durée d'étude	26
I.7. Supports utilisés dans l'enquête statistique	26
I.8. Méthodologie de l'enquête	26
I.9. Conduite de l'étude épidémiologique	27
II. Résultats	28
II.1. Répartition selon l'âge	28
II.2. Répartition selon Sexe	29
II.3. Prévalence total de la maladie d'Alzheimer selon le sexe et l'âge	29
II.4. Répartition des patients selon les niveaux d'instructions	29
II.5. Répartition des patients selon le Degré de la Maladie	31
II.6. Répartition des patients selon les niveaux de vie socio-économique	31
II.7. Répartition des patients selon les symptômes cliniques détectés lors de la première consultation	32
II.8. Répartition des patients selon les Caractéristiques liées à l'environnement et les Motifs et les Examens neurologiques des sujets maladies	36
III. Discussion	43
IV. Conclusion	52
Références bibliographique	
Annexe	

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 des facteurs génétiques et environnementaux sont influents. Elle occupe aujourd'hui une place de plus en plus importante dans notre pays à cause de ces implications médicales, sociales, économiques et humaines graves.

Le but de cette étude est l'estimation statistique de la prévalence de la maladie d'Alzheimer dans la wilaya de Tébessa, ainsi que l'identification de certains facteurs de risque et facteurs de protection associés à cette maladie. Pour cela, l'étude a été menée sur 60 personnes infectées par la MA au niveau de service de neurologie de la Maison de Retraite située à Bekkaria (Tébessa), et aussi au niveau de la caisse nationale des assurances sociales (CNAS), et au niveau de clinique privée du neurologue Dr Meradji AbdelHaq dans la wilaya de Tébessa.

Nous avons remarqué que la tranche d'âge la plus touchée dans notre population est celle des 80 à 89 ans. Nous avons trouvé que l'âge était le principal facteur de risque confirmé avec une prévalence doublant tous les 9 ans : 10 % pour les personnes entre 60 et 69 ans et 35 % pour les personnes entre 70 et 79 ans. De même, entre 80 et 89 ans le taux est de 50 %, et on retrouve un taux de 5 % à partir de 90 ans et plus. Nos résultats ont révélé que les femmes étaient plus sensibles à la maladie que les hommes, avec des taux de prévalence de 58,33 % et 41,67 % pour les hommes, respectivement. Dans le même temps des maladies telles que l'hypertension, le diabète, l'hypertension, la dyslipidémie, la dépression et les troubles du sommeil augmentaient le risque d'apparition de la MA.

En revanche, dans notre étude nous avons trouvé que les activités sportives et intellectuelles, le travail et la consommation des antioxydants sont des facteurs de protection contre ce trouble neurologique.

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

Mots clés : Maladie d'Alzheimer, Vieillesse, Facteurs de risque, Prévalence, Tébessa.

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disease of the elderly subject. It does not know a precise etiology, however, a multitude of genetic and environmental factors cause This disease. It is now occupying an increasingly important position due to heavy medical, social, economic and human impacts.

The aim of this study is the statistical estimation of the prevalence of Alzheimer's disease in the wilaya of Tébessa, as well as the identification of certain risk factors and protective factors associated with this disease. For this, the study was conducted on 60 MA people at the neurology department of the Retirement Home located in Bekkaria, the National Social Insurance Fund (CNAS) and the private clinic of neurologist Dr Meradji AbdelHaq, in the wilaya of Tebessa.

We have noticed that the most affected age group in our population is that of 80 to 89 years. We found that age was the main confirmed risk factor with a prevalence doubling every 9 years: 10% for people between 60 and 69 years old and 35% for people between 70 and 79 years old. Similarly, between the ages of 80 and 89, the rate is 50%, and there is a rate of 5% from the age of 90 and over. Our results revealed that women were more susceptible to the disease than men, with prevalence rates of 58.33% and 41.67%, respectively. At the same time, diseases such as hypertension, diabetes, hypertension, dyslipidemia, depression and sleep disorders increased the risk of developing AD.

On the other hand, in our study we found that sports and intellectual activities, work and the consumption of antioxidants are protective factors against this neurological disorder.

No curative treatment exists to date; the drugs used are used to slow down evolution of the disease and to maintain the patient's autonomy for as long as possible. In addition, non-drug management can be combined to manage psychobehavioral disorders.

Keywords: Alzheimer's disease, Aging, Risk factors, Prevalence, Tebessa.

ملخص

مرض الزهايمر هو أكثر الأمراض العصبية التنكسية شيوعاً لدى كبار السن. المسببات الدقيقة غير معروفة , ومع ذلك ، يوجد العديد من العوامل الوراثية والبيئية تسير هذا المرض. وهو الآن يحتل مكانة متزايدة الأهمية بسبب الآثار الطبية والاجتماعية والاقتصادية والبشرية الثقيلة.

تهدف هذه الدراسة إلى تقدير الانتشار الإحصائي لمرض الزهايمر في ولاية تبسة ، وكذلك التعرف على بعض عوامل الخطر والعوامل الوقائية المرتبطة بهذا المرض. ولهذه الغاية تم إجراء الدراسة على 60 أستاذًا بقسم الأعصاب بدار المسنين المتواجدة في بكارية ودار التقاعد الوطنية (CNAS) والعيادة الخاصة لطبيب الأعصاب الدكتور مجاوي عبد الحق بولاية تبسة.

لقد لاحظنا أن أكثر الفئات العمرية تضرراً بين سكاننا هي من 80 إلى 89 عامًا. وجدنا أن العمر كان عامل الخطر الرئيسي المؤكّد مع انتشار يتضاعف كل 9 سنوات: 10% لمن تتراوح أعمارهم بين 60 و 69 عامًا و 35% لمن تتراوح أعمارهم بين 70 و 79 عامًا. وبالمثل، بين 80 و 89، يكون المعدل 50%، وهناك معدل 5% لمن هم في سن 90 وما فوق. أظهرت نتائجنا أن النساء أكثر عرضة للإصابة بالمرض من الرجال، بمعدلات انتشار 58.33% و 41.67% على التوالي. في الوقت نفسه ، زادت الأمراض مثل ارتفاع ضغط الدم والسكري وارتفاع ضغط الدم وعسر شحميات الدم والاكتئاب واضطرابات النوم من خطر الإصابة بمرض الزهايمر.

من ناحية أخرى، وجدنا في دراستنا أن الرياضة والأنشطة الفكرية والعمل واستهلاك مضادات الأكسدة هي عوامل وقائية ضد هذا الاضطراب العصبي.

لا يوجد علاج علاجي حتى الآن، والأدوية المستخدمة تستخدم لإبطاء تطور المرض والحفاظ على استقلالية المريض لأطول فترة ممكنة، بالإضافة إلى ذلك ، يمكن أن ترتبط الإدارة غير الدوائية بإدارة الاضطرابات النفسية والسلوكية.

الكلمات المفتاحية: مرض الزهايمر ، الشيخوخة ، عوامل الخطورة ، انتشار المرض ، تبسة.

Liste des abréviations

AA: Acides aminés.

AchE: L'acétylcholinestérase.

APP: protéine précurseur de l'amyloïde

A β 40: Acide Aminé 40.

A β 42: Acide Amine 42.

A β : Amyloïde beta.

BREF: Batterie Rapide d'Effcience Frontale

CMRG : Consommation régionale de glucose.

CMRO2 : Consommation régionale d'oxygène.

CNAS : Caisse Nationale des Assurances Sociales des Travailleurs Salariés.

CR1 : Récepteur 1.

DNF: Dégénérescence neurofibrillaires.

DSC : Débit sanguin cérébral.

EEG : Electro-encéphalographie.

EO2 : l'extraction d'oxygène.

GDS: Échelle de dépression gériatrique.

HTA: Hypertension Artérielle.

HHAS : Honolulu-Asia Aging Study

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique.

L'Apo E: l'apolipoprotéine E.

MA : Maladie d'Alzheimer.

MMSE: Mini Mental State Examination.

PICALM : Phosphatidylinositol-binding clathrin assembly protein.

P-Tau: Tau Phosphorylée.

PAD: La pression artérielle diastolique

PAS : La pression artérielle systolique

TEP: Tomographie par émission de positons.

ε: allèle.

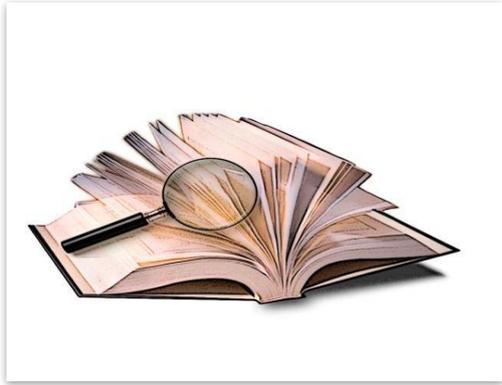
Liste des figures

N°	Titres	Pages
01	- Emil Kraepelin (1856-1926).	06
02	-Alois Alzheimer (1864-1915).	06
03	-Auguste D (1ère patiente infecté par la MA).	06
04	-Comparaison entre un cerveau d'un sujet sain et d'un sujet malade d'Alzheimer.	11
05	-Représentation schématique du rôle de la protéine TAU dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer.	14
06	-Des photos de profil de la maison de retraite Bekkaria (Tébessa) et CNAS (Tébessa).	26
07	-Répartition des patients selon l'âge.	28
08	-Répartition des patientes selon le sexe.	29
09	-Répartition du nombre des personnes malades d'Alzheimer au-delà de 60 ans.	30
10	-Répartition des patients selon leurs taux de niveau d'instruction.	30
11	-Répartition des patients selon les niveaux de vie socio-économique.	31
12	-Répartition des patients selon le Degré de la Maladie.	31
13	-Répartition des patients selon le diabète.	32
14	-Répartition des patients selon HTA.	33
15	-Répartition des patients selon le Dyslipidémie.	33

16	-Répartition des patients selon l'origine de la maladie.	34
17	-Répartition des patients selon les antécédents familiaux.	34
18	-Répartition des patients selon les activités physique.	35
19	-Répartition des patients selon les consommation des antioxydants.	36
20	-Répartition des patients selon les affections neurologiques.	36
21	-Répartition des patients selon les affections psychiatriques.	37
22	-Répartition des patients selon les Comorbidités.	37
23	-Répartition des patients selon les syndromes anxieux.	38
24	-Répartition des patients selon la consommation du Tabac.	38
25	-Répartition des patients selon la consommation d 'Alcool.	39
26	-Répartition des patients selon les Troubles du sommeil.	39
27	-Répartition des patients selon les Motifs de consultation.	40
28	-Répartition des patients selon l'examen demandé.	41
29	-Répartition des patients selon l'examen neuropsychologique.	41
30	-Répartition des patients selon CAT.	42
31	-Photo pour le test MMSE.	47

Listes des tableaux

N°	Titres	Pages
01	- Les premiers symptômes.	16
02	- Prévalence total de la maladie d'Alzheimer selon le sexe et l'âge.	29



Introduction



Introduction

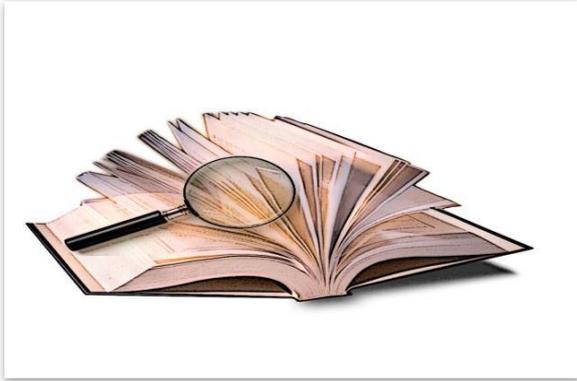
Les démences neuro-dégénératives et en particulier la maladie d'Alzheimer, affecte un nombre de plus en plus important des personnes dans le monde. Elle représente donc un problème majeur de santé publique. Certains y voient un "gros problème de société", tandis que d'autres l'appellent "mal de mémoire" ou "retour en enfance". La maladie d'Alzheimer a été décrite pour la première fois en 1906 par un psychiatre Alois Alzheimer après avoir étudié le cerveau d'un de ses patients décédé à 56 ans, avec toutes ses capacités mentales perdues tôt dans la vie et progressivement développées. Aujourd'hui, la maladie touche environ 55 millions de personnes dans le monde. En raison du vieillissement de la population et des progrès du diagnostic (permettant d'appeler ce type de démence), un nombre croissant de personnes âgées, mais parfois aussi de jeunes sont les victimes de cette "épidémie silencieuse" (**Lücker et al., 2003**).

Le mot Alzheimer provoque la peur et l'anxiété face à cette maladie déroutante et mystérieuse, car les gens craignent de perdre la mémoire et beaucoup souffrent de la stigmatisation que la maladie leur apporte. Les mentalités changent, mais qu'y a-t-il de pire que le vieil adage "perdre la tête" (**Lücker et al., 2003**). Malgré les avancées scientifiques de ces dernières années, sa physiopathologie reste mal connue. En plus des facteurs de risque de maladie établis (âge, sexe, niveau d'éducation et allèles ApoE4), des études épidémiologiques ont également identifié des facteurs non génétiques sous-jacents susceptibles de modifier le risque de MA. Les informations évaluées sont nombreuses et concernent notamment les facteurs de risque des maladies cardiovasculaires, les comportements spécifiques (activité physique, repos, consommation modérée d'alcool) et les traitements pharmacologiques. Les facteurs de risque pointent vers un concept prometteur pour le possible prévention primaire de la maladie d'Alzheimer (**Vogel, 2006**).

Notre pays, considéré comme étant un pays jeune, voit son espérance de vie passer de 50 ans à 72 ans. aujourd'hui. Deux millions de personnes sont âgées de plus de 65 ans, elles représentent 5,65% de la population générale. Pour les raisons préventives, il est important de connaître l'épidémiologie de la maladie dans la région de Tébessa. L'objectif de cette étude était d'estimer la prévalence de la maladie d'Alzheimer dans la Wilaya de Tébessa à partir de données cliniques et biologiques et de mentionner certains facteurs



de risque associés à l'apparition de la maladie d'Alzheimer ainsi que les facteurs de protection (Vogel, 2006).



PARTIE I:

Rappel Bibliographique sur la maladie d'Alzheimer



I. Maladies neurodégénératives

Les maladies neurodégénératives telle que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Lewy, la maladie de Parkinson, la maladie de Huntington, l'atrophie corticale postérieure ou la sclérose latérale amyotrophique sont des maladies chroniques invalidantes qui se développent lentement et silencieusement (**L'Agence nationale de la recherche, 2013**).

Ils entraînent généralement une détérioration de la fonction des cellules nerveuses en particulier des neurones, pouvant entraîner la mort cellulaire (ou neurodégénérescence). Les problèmes causés par les maladies neurodégénératives sont nombreux et peuvent inclure des problèmes cognitivo-comportementaux, sensoriels et moteurs. Au cours des recherches, des nombreuses similitudes entre ces maladies sont découvertes, notamment au niveau cellulaire, telles que l'ajout de protéines inhabituelles et la mort neuronale (**Rubinsztein, 2006**). La découverte de ces similitudes crée l'opportunité d'avancées thérapeutiques qui pourraient améliorer le traitement de nombreuses maladies simultanément (**Bredesen et al., 2006**).

Le plus grand facteur qui augmente le risque de développer des maladies neurodégénératives est le vieillissement. Le vieillissement est accéléré par les modifications de l'ADN mitochondrial et le stress oxydatif (**Lin et al., 2006**). Beaucoup de ces maladies se développent progressivement, ce qui signifie que certains facteurs de chaque maladie changent avec l'âge (**Rubinsztein, 2006**).

II. La maladie d'Alzheimer

II.1. Définition

La maladie d'Alzheimer est une maladie dégénérative du système nerveux central qui entraîne une perte progressive des fonctions cognitives, y compris la mémoire, et des troubles du comportement.

La maladie a été décrite pour la première fois en 1906 par le psychiatre et pathologiste allemand Alois Alzheimer dans un article décrivant les modifications anatomiques du cerveau d'une patiente de 51 ans (Auguste Deter). Depuis les études ont encore progressé et reconnaissent désormais la maladie d'Alzheimer comme le principal cause de la démence chez les personnes âgées (**Laper, 2010**).



Deux mécanismes de lésions sont détectés : Le premier est l'accumulation au niveau du cerveau d'une protéine amyloïde. Ces protéines forment une plaque sénile qui entraînera progressivement la mort des neurones. Le second est une « dégénérescence neurofibrillaire » due à un excès de protéine TAU qui colonise progressivement l'ensemble du cerveau (**Fontaine et al., 1999**).

La définition anatomo-clinique de la maladie d'Alzheimer est façonnée par l'association Syndromique de la démence progressive (avec les troubles de la mémoire), et les lésions cérébrales caractéristiques. Diagnostic actif visualisation de ces modifications au cours de l'autopsie «examen histologique cerveau», par l'existence des plaques amyloïdes et la dégénérescence , et perte neurofibrillaires des neurones (**Has, 2011**). La première phase de la maladie d'Alzheimer dans les années 1980, c'est une période descriptive caractérisée par deux types lésions cérébrales: plaques amyloïdes extracellulaires et dégénérescence enchevêtrements neurofibrillaires intraneuronaux (DNF).

La deuxième phase de 1984 à 2004, est de nature analytique. Cela montre que la protéine APP (précurseur de la protéine amyloïde) joue un rôle important dans l'étiologie, En effet des mutations. Formes génétiques familiales apparentées aux protéines APP, PS1 ou PS2, telles que les formes les sporadiques associés à l'apolipoprotéine E allèle E4 partagent le caractéristique commune d'augmenter le Fragment catabolique A β 42 qui forme des plaques amyloïdes. En plus c'est prouvé que le DNF est formé par l'agrégation de la protéine cytosquelettique TAU.

On distingue deux formes de la MA en fonction de l'âge d'apparition de la maladie:

- La forme précoce, qui se développe chez les personnes de 65 ans et moins.
- La forme tardive, qui se développe chez les personnes de plus de 65 ans (**Has, 2011**).

II.2. Historique

La maladie d'Alzheimer c'est une maladie lent et inexorable de la personne humaine. Au cours de cette longue dégradation, le patient perd progressivement son autonomie, ce qui pose le problème difficile de sa prise en charge.

1906: Première description des symptômes par le médecin allemand Alois Alzheimer.

1960 : La maladie d'Alzheimer est enfin reconnue comme une maladie.

1963: Identification d'un gène comme un facteur de risque de la maladie.



1997-2000: Premiers tests de traitements et essais sur les modèles animaux.

Aujourd'hui, la recherche est continue. (**Fontaine et al., 1999**).

Évolution des concepts

Naissance du concept de la MA (fin du XIXe et début du XXe siècle). La démence (de -mens: perte de l'esprit) sénile est un syndrome dont les premières descriptions remontent à l'Antiquité en Égypte ou dans le monde gréco-romain, on admettait que des troubles mnésiques importants pouvaient être observés au cours du vieillissement (**Halpert, 1983**). Le terme démence présénile de la maladie d'Alzheimer a été attribué par Emil Kraepelin (**Figure 01**). La maladie d'Alzheimer a été initialement décrite par le psychiatre Alois Alzheimer Neurologue allemand, par coïncidence l'une de ses patientes, Mme Deter. Le cas d'Auguste Deter, C'est la premier cas déclaré d'Alzheimer. Cette vieille femme ans 51 a été admise à la clinique de Francfort le 25 novembre 1901. Alois Alzheimer Ils l'ont examinée parce qu'elle avait un éventail incroyable des symptômes depuis le début des troubles de la compréhension et de la mémoire, y compris aphasie, perte du sens de l'orientation, comportement imprévisible, paranoïa, hallucinations auditives et les pannes psychosociaux avancés (**Maurer et al., 1997**). L'examen neuropathologique a révélé une perte des neurones dans la partie superficielle du cortex, « des petits foyers miliars disséminés dus le stockage d'un produit métabolique singulier dans le cortex » (plaques séniles) et « des modifications singulières des neurofibrilles à l'intérieur d'une cellule d'aspect normal » (les dégénérescences neurofibrillaire (DNF) (**Alzheimer, 1906**). Ce sont les DNF qui louent la maladie d'Alzheimer a été la première à être décrite (**Blocq et al., 1892**). Alzheimer continue pour le suivre jusqu'à la mort de patiente en 8 avril 1906 pour étudier ses caractéristiques pathologies de la maladie par autopsie du cerveau révélant des plaques et enchevêtrements neurofibrillaires (**Maurer et al., 1997**).

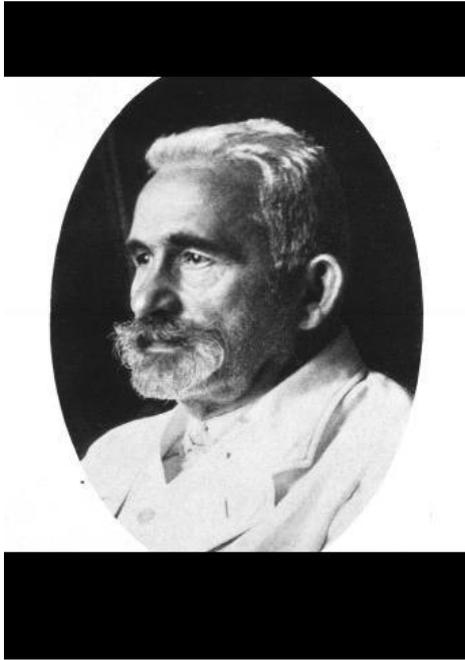


Figure 01: Emil Kraepelin (1856-1926)

Figure 02: Alois Alzheimer (1864-1915).

(Goedert, 2009).



Figure 03: Auguste D (1^{ère} patiente de la MA) (Möller et al., 1998).



II.3.Etiologie

Des nombreuses pathologies qui peuvent affecter le cerveau vont potentiellement conduire à la démence. Toutes les catégories classiques des maladies sont prises en compte au moment du diagnostic étiologique: toxique, infectieuse, métabolique, nutritionnelle, vasculaire, néoplastique, dégénérative, génétique, traumatique. L'atteinte est uniquement cérébrale, avec un processus qui conduit inévitablement à la démence si elle suit son cours jusqu'à sa fin naturelle dans la maladie d'Alzheimer. Il est donc important de savoir rechercher les étiologies qui peuvent être stabilisées ou éradiquées (**Schmitt et al., 1988**).

II.3.1.Causes environnementaux

Parmi les causes, on distingue:

- **Les intoxications**

Résultent de l'ingestion intentionnelle ou accidentelle des produits chimiques, médicamenteux ou non. Parmi les médicaments capables d'induire une démence, on trouve les familles de plus en plus nombreuses de neurotrope et psychotrope, les analgésiques opiacés, les corticoïdes, les anticholinergiques, les antidépresseurs, les digitaliques et les dérivés nitrés. Parmi les produits chimiques exogènes à usage non médicamenteux figurent l'héroïne, la colle, le disulfure de carbone, le plomb, le mercure, le manganèse (**Schmitt et al., 1988**) ; (**Brion et al., 1988**) ; (**Lücker et al., 2003**). De même que la démence de type d'Alzheimer d'origine alcoolique correspond à la maladie de Marchiafava-Bignami est comporte une nécrose plus ou moins étendue de la partie centrale du corps calleux associée à une lésion de la troisième couche du cortex (sclérose laminaire de Morel). Il se manifeste chez les sujets alcooliques et aussi l'intoxication au dioxyde de carbone (**Bruno et al., 1988**).

- **Les infections**

Ce sont les méningites et les encéphalites, due à des bactéries, des champignons (*Cryptococcus*), des protozoaires, des virus lents (**Schmitt et al., 1988**).

- **Les troubles métaboliques**

Les diverses maladies métaboliques héréditaires (Dégénérescence hépatolenticulaire de Wilson, maladies neuronales de surcharge) (**Schmitt et al., 1988**) ; (**Bruno et al., 1988**).



II.3.2. Causes génétiques

Les familles dans lesquelles la maladie d'Alzheimer survient avant 65 ans et s'aggrave selon un mode autosomique dominant, ont permis d'identifier des mutations pathogènes au sein des gènes du précurseur du peptide amyloïde (APP) et des préséniline 1 et 2 (PS1 et PS2) (→). Ces mutations provoquent des modifications du métabolisme du précurseur du peptide amyloïde pouvant entraîner une augmentation de la quantité totale des différentes formes du peptide amyloïde (A β) et en particulier une production préférentielle de la forme A β 42, reconnue comme responsable de la formation des dépôts amyloïdes. Cette position centrale du métabolisme du précurseur du peptide amyloïde a conduit à élaborer l'hypothèse de la cascade amyloïde, la formation des dépôts amyloïdes conduisant à la dégénérescence neuronale (**Hardy, 1997**).

La cause 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 résultant de l'A β -amyloïde (**Lücker et al., 2003**).

La maladie d'Alzheimer familiale au début tardif génétique moléculaire: implique une susceptibilité, bien qu'aucun gène ne soit responsable de cette forme de la maladie d'Alzheimer (**Lücker et al., 2003**).

➤ Formes génétiques

Moins de **1 %** des malades présentent une maladie d'Alzheimer d'origine purement génétique. Cette forme se caractérise par :

- Apparition des personnages il y a 30 ans.
- Transmission autosomique dominante (affecte la moitié de chaque génération).
- Deux mutations génétiques sont impliquées :
 - mutation du gène APP sur le chromosome 21, qui code pour la protéine précurseur de l'amyloïde (cinq mutations connues du codon 717).
 - mutation du gène PSEN1 sur le chromosome 14 (multiples mutations faux-sens).
- La présence d'APOE4 sous forme homozygote (2 allèles APOE4) multiplie par 11 le risque d'Alzheimer (par rapport aux personnes qui n'ont pas cet allèle). Cette apolipoprotéine E serait impliquée dans les mécanismes de réparation neuronale.



En 2009, le gène de la clusterine a été ajouté à cette liste, le gène codant pour la protéine PICALM (phosphatidylinositol-binding clathrin assembly protein) qui contribue au système immunitaire, CR1 (composant complémentaire 3b/4b récepteur 1), a été ajouté comme suspect fort (Lücker et al., 2003).

II.3.3. Causes inconnues

• Hypothèse neurochimique

Basé sur des niveaux réduits de l'enzyme choline acétyltransférase en différentes zones du cerveau (cortex cérébral et hippocampe). Ce déficit entraînera une réduction Acétylcholine, un neurotransmetteur (un produit chimique qui permet la transmission des impulsions nerfs), mais n'explique pas la dégénérescence nerveuse (Kling et al., 2013).

• Hypothèse virale

Se produit par analogie avec la maladie de Creutzfeldt Jakob, un trouble cérébral rare atteint les personnes âgées. Cependant, si un agent infectieux est responsable de la Maladie d'Alzheimer, nécessite un antécédent génétique, immunologique ou toxique (Kling et al., 2013).

• Hypothèse immunitaire

Basé sur une diminution générale du nombre de lymphocytes circulants et une augmentation de leur présence auto-anticorps. Cependant, en dehors de la démence, ces troubles sont fréquents avec l'âge (Kling et al., 2013).

• Hypothèse des radicaux libres

Basé sur le fait que le vieillissement est due en partie à leurs effets destructeurs. Il fait actuellement l'objet de nombreuses recherches (Kling et al., 2013).

II.4. Distribution de la maladie d'Alzheimer

❖ Dans le monde

Le rapport mondial Alzheimer 2015 met à jour les estimations de la prévalence, de l'incidence et des coûts de la démence dans l'ensemble à partir d'examen systématiques. Il y a près de 900 millions de personnes âgées de 60 ans et plus vivant dans le monde. Entre 2015 et 2050, le nombre de personnes âgées vivant dans les pays à revenu élevé devrait augmenter de 56%, comparativement à une augmentation de 138% dans les États à revenus moyens élevés, de 185%



dans les Pays de revenu intermédiaire et faible et de 239% dans ceux à faible revenu. L'augmentation de l'espérance de vie contribue à une augmentation rapide de ces chiffres et associée à une prévalence accrue de maladies chroniques telles que la démence (**Martin et al., 2015**).

En 2015, les chercheurs estiment qu'il y avait plus de 9,9 millions de cas de démence dans le monde, soit un nouveau cas toutes les 3,2 secondes. Cette nouvelle estimation est presque 30% plus élevée que le nombre de nouveaux cas estimé pour 2010 dans le rapport de l'OMS (**Martin et al., 2015**).

❖ En 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 à 89 ans, et 40% des personnes de 90 à 95 ans. On estime qu'un homme sur huit et une femme sur quatre en souffrent au cours de leur existence. Parce que les femmes vivent plus longtemps, elles sont plus susceptibles de l'atteindre un jour (**Meribout et al., 2016**).

II.5. Physiopathologie

Il est désormais admis que la maladie d'Alzheimer résulte de l'installation de deux types de dommages; Si des plaques séniles sont retrouvées en dissémination et de nombreux enchevêtrements neurofibrillaires, la présence de ces modifications, surtout leur caractère disséminé et leur multiplicité dans toutes les couches corticales est cruciale pour le diagnostic.

Il existe également un amincissement cellulaire important avec une gliose modérée. Tous ces changements sont particulièrement intenses dans les amygdales de la corne d'Ammon. En revanche, la substance blanche et les noyaux gris sont peu modifiés (**Raffaitin et al., 1986**) ; (**Jackes, 2008**).

- En le milieu extracellulaire: plaques amyloïdes (séniles)

La protéine APP est un composant normal de la membrane neuronale. Épuisé pendant la régénération normale. Dans la maladie d'Alzheimer, l'un de ses fragments, le peptide bêta-amyloïde ne peut plus être décomposé. Il s'accumule et s'agrège en plaques amyloïdes qui s'accumulent lentement et régulièrement dans le cerveau, préférentiellement dans la matière grise du cortex cérébral. Accumulation de dépôts amyloïdes est associée à la dégradation progressive



des neurones impliqués dans les fonctions cognitives (mémoire, lecture, écriture, langage, reconnaissance visuelle,... etc.) (Jackes, 2008).

- En milieu intracellulaire: Dégénérescence Neurofibrillaire (DNF)

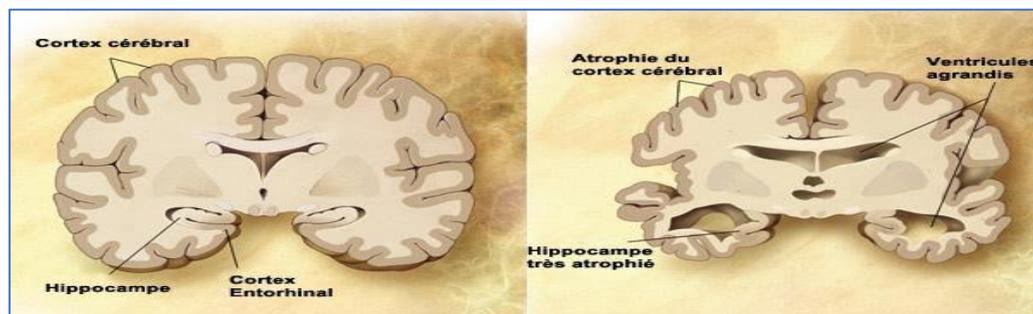
La protéine-TAU est une partie normale de la structure nerveuse, associée aux microtubules qui composent son squelette. Comme toute les protéines, elle se décompose et se renouveler.

Dans la maladie d'Alzheimer, les protéines TAU se détachent des microtubules mais ne sont ni extraites ni agrégées. Ils forment des enchevêtrements neurofibrillaires qui bloquent la fonction des neurones et conduisent progressivement la mort (Jackes., 2008). Il existe plusieurs explications au comportement des protéines TAU: phosphorylation, stress oxydatif, facteurs génétiques, inflammation,...etc (Jackes., 2008).

II.6. Les mécanismes de la maladie d'Alzheimer

a. Atrophie cérébrale

Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, une atrophie corticale peut être observée avec une perte d'environ 8% de son poids tous les 10 ans, contrairement à un sujet sain qui ne perd que 2%. Au cours du vieillissement chez le sujet en bonne santé, l'atrophie touchera les lobes frontaux, alors que chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer cette perte sera principalement localisée au niveau de l'hippocampe. Ces lésions se propageront ensuite à d'autres zones du cerveau comme celle du langage, de la réalisation des gestes et celle du raisonnement. Ces différentes blessures seront distinguées grâce à la technique de l'IRM ou le scanner. Deux classifications décrivent l'atteinte progressive des différentes régions du cerveau : la classification de Braak ou la classification de delacourte (Delacourte, 2007).



Cerveau normale

Cerveau malade

Figure 04: Comparaison entre un cerveau d'un sujet sain et d'un sujet malade d'Alzheimer.



b.Lésions neuronales

On peut classer les lésions en deux groupes, par excès et par manque: les premières sont principalement dues à des accumulations des protéines. Les deux principaux sont les plaques séniles et les dégénération neurofibrillaires qui permettent le diagnostic.

La seconde perte des neurones et de synapses, ont une grande importance physiopathologique mais elles ne sont ni spécifiques ni faciles à objecter. On peut classer les lésions par excès en fonction des protéines qui s'y accumulent: peptide A β ou protéine TAU et c'est l'option que nous avons choisie ici bien que les plaques séniles, composite qui contient les deux prothèses (Delacourte, 2007).

➤ **L'accumulation extracellulaire de peptide A β APP**

Chez l'homme Le peptide A4 amyloïde ou A β , principalement produit dans le cerveau. Il provient de l'APP, son précurseur transmembranaire, à la suite de deux coupures séquentielles dues à l'activité enzymatique β - et γ -sécrétases. Les mutations de l'APP ou de la préséniline, l'un des composants de la γ -sécrétase, sont associées à la maladie d'Alzheimer familiale.

Il existe plusieurs isoformes de peptide A β . Du côté carboxy-terminal, il se termine parfois par l'acide aminé 42 (A β 42), et parfois plus court, il s'achève par le acide Aminé 40 (A β 40). Du côté amino-terminal, la spectrométrie de masse a montré que le peptide A β pouvait être tranché.

Il s'enrichit en feuilles β -plissées et, devenu insoluble, précipite sous forme d'amyloïde dans le tissu nerveux. Le « dépôt focal » du peptide A β , peut former le cœur amyloïde de la plaque sénile qui comporte également une couronne faite de prolongations nerveuses. Le « dépôt diffus » du même peptide A β n'est pas un amyloïde. Les dendrites ou les axones inclus dans le dépôt diffus sont certes modifiés mais ces anomalies n'ont pas de résonance majeure car des dépôts diffus peuvent être trouvés, parfois en grand nombre, chez les personnes âgées sans troubles intellectuels ou chez lesquelles les altérations cognitives sont minimales (Delaère et al., 1990).

Le peptide A β peut également s'accumuler dans la paroi des vaisseaux, souvent de manière segmentée (seule une partie du vaisseau est affectée) ou sur une partie seulement de sa circonférence, constituant l'« angiopathie amyloïde ».

Les petites artères perforantes du cortex cérébral sont le plus souvent intéressées, mais les artères méningées plus volumineuses, dans certains cas les capillaires, et peut-être les veines,



peuvent aussi l'être L'angiopathie amyloïde est sinon constante, au moins fréquente dans la maladie d'Alzheimer sporadique (**Joachim et al., 1988**). L'angiopathie amyloïde est particulièrement sévère dans certaines mutations de l'APP ou de la présénilline1 (**Levy et al., 1990**).

La composition des dépôts d'A β varie en fonction de leur localisation: les dépôts diffus sont principalement constitués de peptide A β 42, les dépôts vasculaires contiennent principalement d'Ab 40 et le cœur des plaques séniles contient les deux formes du peptide.

➤ **L'accumulation intracellulaire de protéine TAU**

La protéine TAU est principalement localisée dans le cerveau (cortex, hippocampe et cervelet) et plus particulièrement dans les neurones (**Goedert., 1989**). Dans les conditions pathologiques de la MA, une augmentation anormale de la protéine TAU hyperphosphorylée est observée. Cette dernière insoluble dans l'eau, a une capacité à s'auto-agréguer, Ce qui rend inaccessible aux phosphatases un certain nombre des sites de phosphorylation (**Medina et al., 2014**).

Ainsi, la séparation de TAU des microtubules après hyperphosphorylation affecte le fonctionnement cellulaire normal des neurones, le transport axonal et entraîne une dysfonction synaptique, ainsi que la mort neuronale. De plus, cette hyperphosphorylation permet une agrégation de ces protéines pour former un entrelacement de neurofibrilles qui forme le constituant principal des amas neurofibrillaire intra-neuronaux (**Bourdenx et al., 2015**).

▪ **Dégénérescences neurofibrillaires et protéine TAU**

La dégénérescence neurofibrillaire et la protéine TAU de nombreux neurones dans les régions du cerveau touchées contiennent des amas de fibrilles anormaux, s'accumulant dans les corps cellulaires des neurones et dans leurs extensions.

On les trouve également dans les neurites à la périphérie des plaques séniles. La formation des DNF implique la protéine TAU, une protéine cytosoliques associées aux microtubules dont le rôle physiologique pour stabiliser le cytosquelette, indispensable au trafic intraneuronal. Lorsque cette protéine est hyperphosphorylée par l'intermédiaire de diverses kinases, elle perd sa fonction stabilisatrice, entraînant une désorganisation du cytosquelette et la formation des neurones dystrophiques (**Figure 05**) (**Spillantini et al., 1998**).

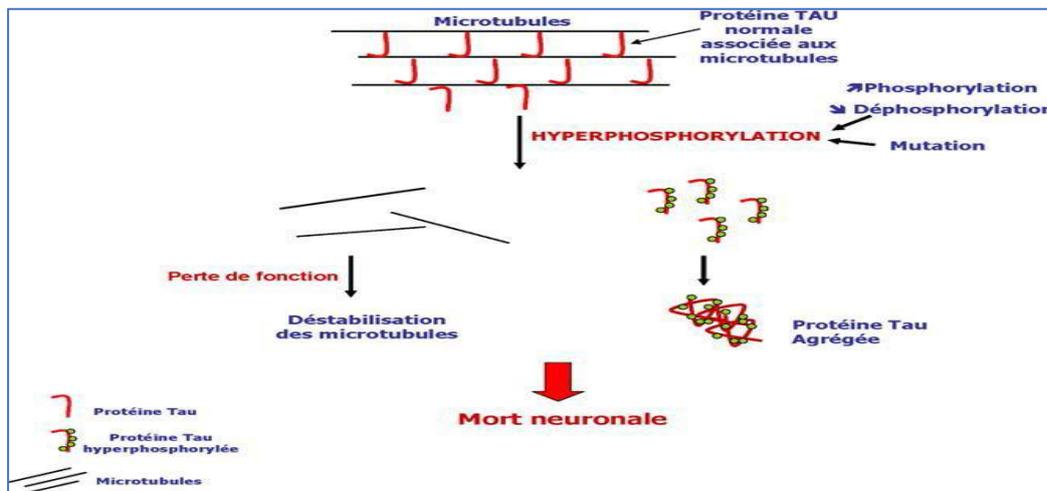


Figure 05: Représentation schématique du rôle de la protéine TAU dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer (Spillantini et al., 1998).

II.7. L'atteinte des systèmes de neurotransmetteurs

a. Le système cholinergique

Le Système cholinergique affecté le plus prématurément dans la MA. Activité enzymatique, La synthèse d'acétylcholine, choline acétyltransférase, est anormalement basse cerveaux de patients atteints de la maladie d'Alzheimer, en particulier dans les zones touchées telles que l'hippocampe et cortex cérébral (Davies, 1976). Les neurones cholinergiques sont localisés principalement dans le septum avec des projections vers l'hippocampe d'un côté et de l'autre dans les ganglions de la base de Meynert, avec des projections diffuses sur le cortex. Application Métabolisme et A β semblent être étroitement liés à l'activité cholinergique (Auld et al., 1998).

- **Acétylcholinestérase: (AChE)**

Décompose l'acétylcholine dans la fente synaptique. Les anticholinestérases qui inactivent cette enzyme et augmentent les niveaux d'acétylcholine sont: sur la base des traitements symptomatiques actuels de la maladie d'Alzheimer. (Fisher et al., 2003) ; (Pakaski et al., 2003) ; (Lahiri et al., 2004).

- **Récepteurs cholinergiques:**

Peut contenir des agonistes muscariniques et nicotiniques action pharmacologique intéressante, intervention dans le métabolisme de l'APP et de ses catabolites (Fisher et al., 2003) ; (Pakaski et al., 2003) ; (Lahiri et al., 2004).



Les muscarines trouvées sur les neurones postsynaptiques sont relativement épargnées. Activation récepteurs muscariniques provoquent l'activation de la protéine kinase C, qui stimule la voie non amyloïdogène, avec sécrétion de fragment alpha neuroprotecteur de l'APP et diminution Peptide A β , potentiel neurotoxique. Les récepteurs de la nicotine sont des canaux ioniques localisés principalement du côté présynaptique, affectant la libération d'acétylcholine. Peptide A β a une forte affinité pour les récepteurs nicotiques 7-alpha et peut être toxique 2ème partie à travers cette interaction (**Wang, 2000**).

b. Les autres systèmes de neurotransmetteurs

Le DNF se propagera rapidement à des nombreuses zones corticales et sous corticales explique que de nombreux systèmes neurotransmetteurs sont impliqués. En fait aucun le système ne semble pas épargné, qu'il soit glutamatergique, monoaminergique ou GABA ergique. Les grandes cellules pyramidales préférentiellement affectées par le DNF sont glutamatergiques (**Wang, 2000**).

II.8. Les symptômes

Les symptômes changent avec le temps. Ce développement diffère d'une personne à l'autre. Les problèmes de mémoire sont le symptôme le plus courant. Pour poser un diagnostic de maladie d'Alzheimer ils doivent être associés à un autre trouble cognitif. Pourrait être:

- Troubles de la parole (**aphasie**).
- Difficulté à exécuter certains gestes (**apraxie**).
- Perte de reconnaissance d'objets ou de personnes (**agnosie**).
- Et aussi la perte des fonctions exécutives, la capacité à adapter son comportement à un contexte spécifique (**Ministère des Solidarités et de la Santé, 2018**).



Tableau 01: Les premiers symptômes:

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

a. Troubles de mémoire

Les troubles de la mémoire sont parmi les premiers signes de la maladie d'Alzheimer et de la plupart des autres démences. Ces défauts se manifestent d'abord par des petites perturbations de la vie quotidienne. Ces troubles s'accroissent à tel point que des fragments entiers du passé récent disparaissent. Enfin, peu à peu, la mémoire du passé plus lointain est atteinte. Ainsi, la mémoire se dégrade progressivement et non soudainement, affectant en premier le souvenir des événements récents (**Lücker et al., 2003**).

b. Difficultés à effectuer les tâches familières, troubles du geste (apraxie)

Dès la naissance, on acquiert progressivement les gestes par la pratique. Il peut s'agir des gestes simples comme: mettre une cuillère dans la bouche, utiliser un peigne, ou des gestes plus complexes tels que monter des escaliers, s'habiller ou conduire une voiture. Les réflexes de succion, de mastication et de déglutition, c'est-à-dire les premiers réflexes acquis, durent plus longtemps. Les personnes qui ont besoin d'aide ne sont pas toujours disposées à l'accepter. Parfois, ils font preuve de beaucoup de résistance, ils défendent leur indépendance ou sentent que quelqu'un envahit leur vie privée (**Lücker et al., 2003**).

c. Troubles du langage et de la compréhension (aphasie)

Ainsi, les troubles de la communication s'approfondissent progressivement et isolent de plus en plus dans l'expression non verbale. Cependant, jusqu'à un certain stade de la maladie, les



patients comprennent mieux de la langue qu'ils ne peuvent l'utiliser. Les troubles progressifs de la parole et les difficultés de communication entraînent de la frustration et souvent des accès de colère. Les patients utilisent un langage plus court avec des phrases plus courtes et moins détaillées. D'autres, en revanche, parlent sans arrêt, mais de façon plus ou moins compréhensible. Dans le cas de patients bilingues, la langue maternelle est privilégiée **(Lücker et al., 2003)**.

d. Troubles de la reconnaissance (agnosie)

Les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ne peuvent plus reconnaître les visages et les objets. Le problème n'est pas lié à la vision ou à la mémoire, mais à l'incapacité du cerveau à traiter les informations visuelles, auditives,.. etc. En d'autres termes, le patient voit le contour d'un objet/visage mais n'en comprend pas la signification. Cette perturbation peut poser des problèmes de sécurité **(Lücker et al., 2003)**.

e. Désorientation dans l'espace et le temps

Souvent, les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ou d'affections apparentées sont désorientées dans le temps et dans l'espace et deviennent perturbatrices pour les autres. Notre « horloge biologique », que nous utilisons pour savoir à peu près quand nous mangeons ou allons dormir, semble également devenir incontrôlable. Pour une personne désorientée, le pire est de ne pas connaître l'heure ou de ne pas savoir où l'on habite. La plupart des gens paniqueraient s'ils ne trouvaient plus leur maison ! Même si la personne n'est pas pleinement consciente de sa désorientation temporelle et spatiale, elle se sent anxieuse parce que sa journée semble en désordre ou parce qu'elle se sent mal à l'aise dans un environnement apparemment inconnu. **(Lücker et al., 2003)**.

II.9. Les différentes formes

a. La forme familiale

Les formes héréditaires de la maladie d'Alzheimer sont très rares (0,3% cas en France) **(Croisile., 2009)**. Cette forme se caractérise par l'apparition de la maladie à un jeune âge. Survient avant 65 ans (souvent avant 50 ans) et est héritée de manière autosomique dominante (donc si un parent porte le gène muté, l'enfant est plus susceptible que deux d'être porteur de ce gène muté et donc d'expliquer la maladie. Il y a Trois gènes sont impliqués dans cette forme **(Goate, 1991) ; (Levy-Lahad, 1995)**.



- App Genius (chromosome 21).
- Gène 1 de la préséniline (chromosome 14).
- Gène préséniline 2 (chromosome 1).

Les Mutations dans les gènes de la préséniline sont responsables de plus de la moitié des cas génétiques d'Alzheimer. Mais ces trois mutations entraînent une production plus élevée des peptides A β (dont A β 42)(Georges et al., 2005).

b. Les formes sporadiques

Ils représentent 99% cas et sont associés à des facteurs de risque dont plusieurs ont été reconnus. L'âge est le principal facteur de risque avec une incidence qui double par la tranche d'âge de 5 ans au-delà de 65 ans. L'allèle E4 de l'apolipoprotéine E surreprésentée chez les sujets malades, c'est un facteur génétique majeur de susceptibilité. Les facteurs vasculaires tels que l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, les AVC et le diabète sont associés à un risque accru de démence. Les femmes et les personnes ayant des antécédents familiaux de démence courent un risque plus élevé. En revanche, un niveau élevé d'études, une consommation modérée d'alcool (vin ou bière), et la consommation régulière des poissons, des fruits et des légumes pourraient avoir un effet protecteur contre le risque de démence (Doudrich et al., 2006).

II.10. Les phases de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer s'aggrave avec le temps. Les experts ont appelé les «étapes » pour décrire le développement des compétences chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer à un stade avancé (Alzheimers Association, 2016). la maladie comporte **3 stades** :

➤ Une phase bénigne de la maladie :

Environ de 2 à 4 ans. Les problèmes de mémoire sont constants et concernent principalement des événements récents. Le patient peut répéter les mêmes phrases plusieurs fois par jour, montre moins d'initiative. Des erreurs apparaissent également dans les notions de temps surtout par rapport aux dates et d'espace (La Fondation Vaincre Alzheimer, 2005).



➤ **Stade modéré de la maladie**

Environ de 2 à 10 ans. Les mouvements deviennent plus lents, des raideurs, des troubles du mouvement et une perte de coordination apparaissent. Les troubles de la parole peuvent également inclure la difficulté à trouver le bon mot ou à utiliser un mot à la place d'un autre. Dans cette phase le patient a besoin d'une aide organisée dans la vie quotidienne (**La Fondation Vaincre Alzheimer, 2005**).

➤ **La phase sévère de la maladie :**

Environ de 1 à 3 ans. Cela pourrait être plus long. Le patient ne reconnaît plus ou n'identifie plus les objets ou les personnes. Des troubles de comportement tels que des hallucinations, de l'agressivité, de l'excitation peuvent survenir. Le patient devient complètement dépendant même des gestes les plus simples de la vie quotidienne (**La Fondation Vaincre Alzheimer, 2005**).

II.11. Les principales stratégies diagnostiques et thérapeutiques

a. Diagnostic

Aucun test ne permet de détecter facilement la maladie d'Alzheimer. Le diagnostic nécessite un examen physique approfondi, qui peut inclure: des tests sanguins, des tests d'état mental et l'imagerie cérébrale peuvent être utilisés pour déterminer la cause des symptômes (**Choo et al, 2013**).

Le diagnostic distingue la maladie d'Alzheimer en tant que la démence sénile des simples troubles cognitifs associés au vieillissement. Elle permet également un diagnostic précoce avant que la perte d'autonomie ne survienne, permettant un traitement qui peut retarder l'apparition de symptômes invalidants (**Choo et al, 2013**).

a.1. Diagnostic de certitude

La maladie d'Alzheimer se caractérise par des dommages organiques au système nerveux. Seul examen anatomopathologique du cerveau peut poser un diagnostic absolu. Cela ne peut être fait qu'après la mort, car l'extinction est très probablement mortelle. En pratique, le diagnostic est posé lorsque les symptômes de la démence apparaissent et se développent progressivement en l'absence d'autres causes connues. Les tests d'imagerie cérébrale peuvent fournir une confirmation à un stade avancé, tandis que les tests cognitifs fournissent un dépistage plus



approfondi. Tôt, avant les symptômes de démence. Premièrement, les tests biologiques permettent une évaluation plus complète du champ (**Gelder et al., 2005**) et (**Jacques, 2008**).

a.2. Les tests cognitifs

Il y'a un bilan cognitif général (langage, raisonnement, arithmétique, etc.) et des tests de mémoire spécifique. Ils permettent notamment d'identifier des troubles de la mémoire qui touche spécifiquement l'hippocampe, une zone impliquée dans la mémoire épisodique (souvenirs d'événements survenus) dans la maladie d'Alzheimer. Par exemple, le patient a de la difficulté à se souvenir d'une liste de mots, même avec des indices (**Lagarde et al., 2017**).

a.3. Débit sanguin et métabolisme au sein du SNC

La découverte de la relation entre le débit sanguin cérébral, la consommation cérébrale d'oxygène et la densité des neurones corticaux en fonction de l'âge a suscité de grands espoirs (**Leger et Malauzat., 1987**).

a.4. Débit sanguin cérébral (DSC)

Il faut au départ séparer les méthodes qui se contentent d'estimer la DSC de celles qui la mesurent réellement. Peut être d'une grande importance clinique dans les lésions massives de DSC. Il s'agit toujours des méthodes indirectes telle que la thermographie, la rhéoencéphalographie et la tomosphygramographie cérébrale par ultrasons. Seules les méthodes directes sont vraiment fiables (**Jacques, 2008**).

a.5. Etude du métabolisme

Les premières méthodes externes complexes, sont actuellement remplacé par la tomographie par émission de positrons (TEP) qui mesure l'extraction d'oxygène (EO₂), le débit sanguin cérébral (DSC) puis la consommation régionale d'oxygène (CMRO₂) et enfin la consommation régionale de glucose (CMRG) (**Jacques., 2008**).

a.6. Les tests biologiques

En recherche, la détermination de la protéine TAU (totale et phosphorylée) et le peptide amyloïde-β dans le liquide céphalo rachidien est pratiquée. Elle reste sensible car elle nécessite une ponction lombaire. Les tests les plus demandés dans ce contexte sont:



- Dosage des vitamines B9 et B12
- Contrôle de la thyroïde

La carence en B9/B12 et l'insuffisance thyroïdienne sont des causes en elles-mêmes de démence et donc un facteur aggravant de la maladie d'Alzheimer (**Jacques, 2008**).

a.7.L'imagerie cérébrale

➤ L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

Utilisée depuis plus de 30 ans, Cette technique fournit les mêmes informations que la scanographie, mais de façon plus précise. L'IRM met mieux en évidence les lésions vasculaires, leur absence à la lecture permet donc d'exclure une démence d'origine vasculaire. De plus, elle permet de mettre en évidence la diminution de volume de l'hippocampe et des structures parahippocampiques chez les malades d'Alzheimer. Cependant, ce genre d'atrophie peut aussi se retrouver chez les patients atteints de Parkinson ou en cas de démence vasculaire, c'est pourquoi l'IRM ne peut pas faire le diagnostic d'une maladie d'Alzheimer (**Lücker et al., 2003**).

➤ La tomographie par émission de positrons (TEP)

Est une nouvelle technique d'imagerie qui permet une évaluation plus précoce et plus détaillée. Il permet de visualiser une diminution de la consommation de glucose dans certaines zones du cerveau, ce qui indique une diminution pathologique de l'activité neuronale dans ces zones. Les développements récents de cette technique proposent la détection des plaques amyloïdes ou d'agrégats de protéines TAU à l'aide de radiotraceurs spécifiques (particules radioactives injectées au patient par voie sanguine qui se lient à des dépôts amyloïdes ou protéines TAU). Ainsi, en 2022, une équipe dirigée par le Pr Marie Sarazin, chef du service « Mémoire et Neurologie du Langage » au GHU Paris, Sainte Anne et chercheur au laboratoire BIOMAPS à Saclay, a montré qu'il est possible de prédire l'évolution de la Maladie en visualisant l'intensité des dépôts de protéines tau sur la TEP (**Lagarde et al., 2017**).

a.8.Electro-encéphalographie

Des modifications de l'activité électrocorticale ont été décrites au cours du vieillissement normal. Le traitement numérique de l'EEG suscite un regain d'intérêt pour cette approche. La tomographie par émission de positrons (TEP) et la tomographie par émission de photons uniques (SPET) du métabolisme cérébral et du flux sanguin révèlent de manière caractéristique des déficits bilatéraux dans les cortex temporal et pariétal postérieur (**Leger et al., 1987**).



Il est impossible d'interpréter correctement un EEG sans connaître les médicaments du patient et leurs posologies, y compris les médicaments qui ont été arrêtés des jours ou des semaines avant l'enregistrement. Les principales substances qui altèrent l'enregistrement EEG sont les neuroleptiques, les anxiolytiques, les hypnotiques, les antidépresseurs, les anticholinergiques et le lithium (**Gueguen et al., 1990**).

b. Traitement

La maladie d'Alzheimer est un grave problème de santé publique en raison de son incurabilité, de sa perte d'autonomie dans l'accomplissement des activités quotidiennes et de sa forte prévalence. Pour cette raison, diverses hypothèses ont été développées depuis plusieurs années afin de mettre au point un traitement efficace. Seules deux molécules améliorant le traitement sont actuellement disponibles sur le marché: les anticholinestérasés et l'antiglutamate (mémantine) (**Tariot, 2004**). Le traitement de la maladie d'Alzheimer comporte trois aspects différents: lutter contre la maladie organique, stimuler les fonctions cognitives qui ralentissent son déclin et accompagner le patient dans la vie quotidienne (**Lücker et al., 2003**) ; (**Jackes, 2008**).

b.1. Les traitements médicamenteux actuels

Les thérapies amyloïdes sont les principaux traitements évalués dans les essais cliniques pour le traitement de la maladie amyloïde et comprennent les anticorps monoclonaux amyloïdes, les vaccins amyloïdes et les inhibiteurs de la sécrétase (**Schenk D et al., 1999**).

-Les Anticholinestérasés

L'anticholinestérase agit en inhibant la cholinestérase dans le cerveau. Cela conduit alors à une augmentation de la concentration d'acétylcholine dans les synapses cérébrales, secondaire à l'étendue de la libération endogène d'acétylcholine par les terminaisons nerveuses présynaptiques. Il existe deux types de cholinestérasés: l'acétylcholinestérase et la butylcholinestérase. L'acétylcholinestérase centralement dominante est principalement responsable de la libération d'acétylcholine dans le cerveau, tandis que la butylcholinestérase agit généralement de manière périphérique, ce qui peut provoquer des effets secondaires périphériques (**Vivier et al., 2000**).



❖ Des inhibiteurs à la destruction du neuromédiateur appelé acetylcholine:

- l'Aricept® (donepezil).
- Le Reminyl® (galantamine).
- l'Exelon® (rivastigmine).
- Un antiglutamate (antagoniste des récepteurs NMDA du glutamate).
- l'Ebixa® (mémantine) (**Fiala, 2005**).

-Les Antiglutamates

Cette classe de thérapeutiques, apparue en 2002, ne contient qu'un seul médicament c'est la mémantine. Il est indiqué chez les patients plus avancés présentant des stades modérés à sévères de la maladie d'Alzheimer. Les antiglutamates sont conçus pour bloquer les récepteurs du glutamate, une molécule responsable de la stimulation toxique du système nerveux. Ils agissent en ralentissant le déclin cognitif voire en l'améliorant chez certains patients. Il y a aussi des effets positifs sur les activités quotidiennes et les problèmes de comportement. La mémantine est également bien tolérée par les patients (**Vivier et al., 2000**).

b.2. Les soins non médicamenteux conventionnels

Les stratégies non pharmacologiques font désormais partie intégrante de la prise en charge thérapeutique des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et visent principalement à maintenir le plus longtemps possible les capacités résiduelles et ainsi améliorer la qualité de vie. Elles consistent le plus souvent à adapter l'environnement du patient et à développer une approche psychosociale spécifique. La mise en place de stratégies non pharmacologiques implique de nombreuses disciplines: ergothérapie, psychologie, orthophonie (**Fiala, 2005**).



-L'exercice physique

Facteur de santé général, contribue dans ce cadre au maintien de la motricité et a un effet calmant (Lücker et al., 2003) ; (Jackes., 2008).

- Exercices cognitifs

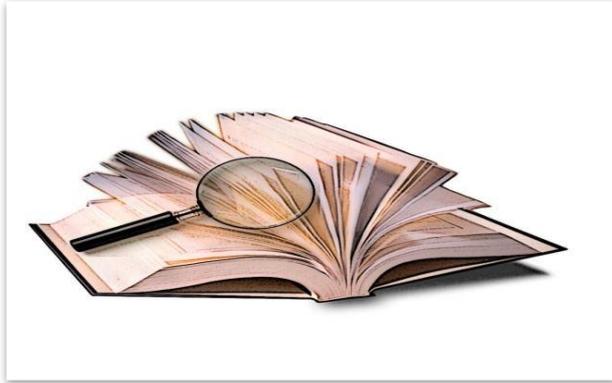
Les ateliers de mémoire et autres exercices de mémoire ont un rôle préventif évident avant ou dans les premiers stades de la maladie. Plus tard, les mauvaises performances du sujet peuvent devenir un facteur de son état mental (Lücker et al., 2003) ; (Jackes., 2008).

- Réadaptation d'orientation

Il s'agit à la fois d'adapter l'environnement du patient et de lui apprendre à s'orienter. Le bénéfice durable après la fin de l'intervention est moins clair. Il est encore difficile de voir quelle part de la rééducation elle-même est la contribution relationnelle de la séance au bénéfice obtenu (Lücker et al., 2003) ; (Jackes., 2008).

-Thérapie par la remémoration du passé (thérapie de la réminiscence)

Contrairement aux ateliers de mémoire, dépourvus de la notion de performance, cette démarche consiste à évoquer des souvenirs du passé, spontanément ou avec des accessoires (Lücker et al., 2003) ; (Jackes., 2008).



PARTIE II :

MATÉRIELS ET MÉTHODES



I. Matériels et Méthodes

I.1. Présentation de l'étude

Cette étude de Master se propose de déterminer la prévalence de la maladie d'Alzheimer dans la wilaya de Tebessa, ainsi que d'identifier certains facteurs de risque associés à la MA et les facteurs de protection.

I.2. Type et population d'étude

Etude rétrospective descriptive, réalisée sur 60 patients d'Alzheimer dans la région de Tebessa.

Parmi les patients il y'a un nombre de 35 femmes et 25 hommes.

I.3. Critères d'inclusion

Nous avons admis dans notre échantillon 60 patients hommes et femmes atteints de la MA venues de différentes régions de la wilaya de Tébessa pour consultation médicale au niveau de servise de neurologie de la maison de retraite de Bekkaria (4 Patient), et au niveau de la cabinet privé de neurologue Dr Maradji Abdelhak (3 Patient) et aussi au niveau de la CNAS (Les dossiers médicales de 53 patients).

I.4. Critères d'exclusion

Les personnes saines et les patients dont les dossiers étaient incomplets ou les malades ayant un suivi irrégulier.

I.5. Présentation de la région d'étude

Notre travail a été réalisé au niveau de:

- Service de neurologie de la maison de retraite situé à Bekkaria (Tébessa).
- Caisse nationale des assurances sociales (CNAS) Tébessa.
- Cabinet privé de neurologue Dr Meradji Abdelhak.



Figure 06: Photo de la maison de retraite (Bekkaria) et CNAS (Tébessa).

I.6. Durée d'étude

Notre étude c'est étalé sur une période d'environ 3 mois du début de janvier jusqu'à la fin de Mars 2023.

I.7. Supports utilisés dans l'enquête statistique:

Pour mener à bien ce travail, nous avons utilisé les supports suivants :

- Les dossiers des patients sous forme papier.
- Les fiches de surveillance des patients au cours de leur hospitalisation.
- Fiche d'exploitation (**annexe1**).

I.8. Méthodologie de l'enquête

Pour connaître la fréquence de la MA dans la région de Tébessa, nous avons consulté les dossiers médicaux et les fiches de surveillance des patients, afin de recueillir plusieurs données générales concernant chaque patient (l'âge, le sexe, commun, niveau d'instruction, niveau de vie socio- économique, degré de la maladie, Autonomie, Age de début de la maladie, origine de la maladie, Affection neurologique, Affection psychiatrique, Comorbidité, Syndrome anxieu- depresso, Trouble de sommeil, alcool et tabac, Facteur de risques modifiable et facteur de risque non modifiable, Facteur protecteur, motif de consultation, examens neurologiques (examen neuropsychologique, examen demandé, CAT)).

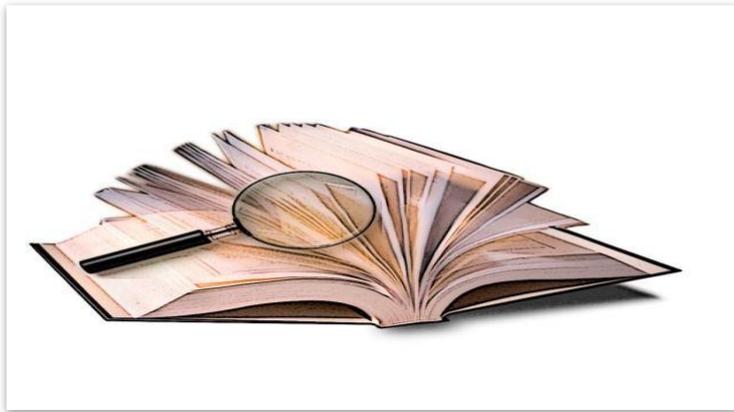
Enfin, tous ces paramètres ont été organisés dans un tableau EXEL (Microsoft office Excel 2010) afin de faciliter l'interprétation des résultats.



I.9. Conduite de l'étude épidémiologique

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. Le questionnaire qui comporte quatre parties; la première partie qui montre les informations personnelles du patient selon son dossier médical et les déclarations de sa famille. La deuxième partie qui présente les informations médicales des patients pendant toute la durée du traitement. Une troisième partie pour décrire les résultats du bilan biologique. Enfin, la dernière partie qui présente 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 considérés dans la présente étude ont été distingués.



RÉSULTATS



II. Résultats

II.1. Répartition selon l'âge

L'âge des patients est compris entre 60 et 90 ans avec un moyen âge de 79,81 ans. La tranche d'âge entre 60 et 70 ans qui présente 6 cas (10 %), et pour la tranche d'âge entre 70 et 80 ans qui contient 21 cas (35%), et pour la tranche d'âge entre 80 et 90 ans et plus qui contient 33 cas (55%).

La fréquence de la maladie selon les tranches d'âge est présentée dans la figure 07

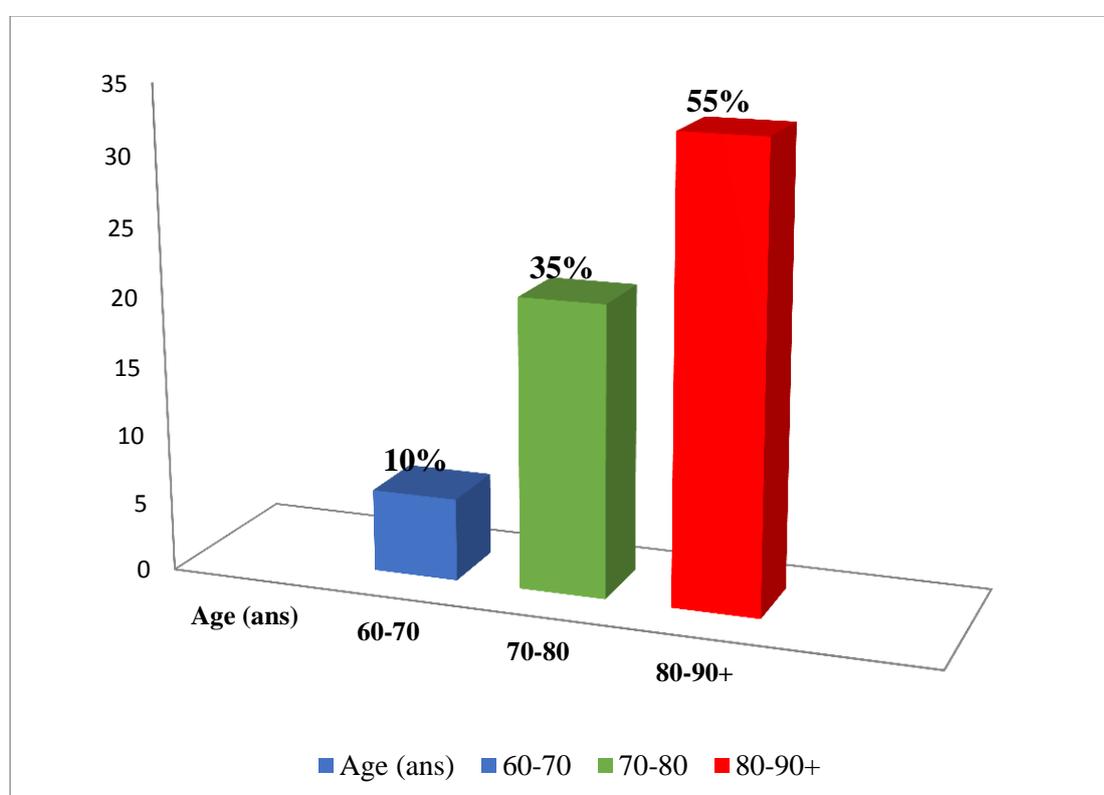


Figure 07: Répartition des patients atteintes de la MA selon l'âge.



II.2. Répartition selon le Sexe

D'après la figure ci-dessous, le sexe féminin est prédominant avec un pourcentage de **58.33%**, par rapport le sexe masculin qui présente un pourcentage de **41.67%** des sujets atteints de la maladie d'Alzheimer.

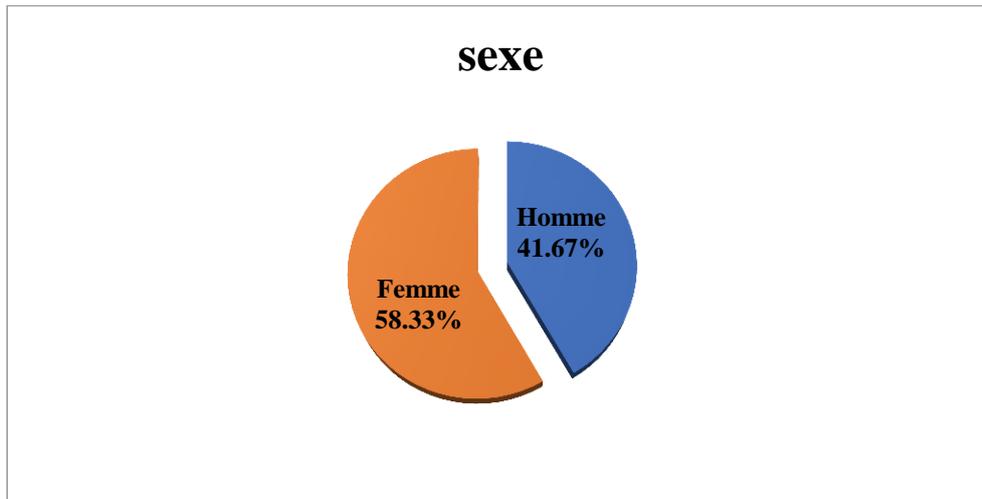


Figure 08: Répartition des patients atteintes de la MA selon le sexe.

II.3. Prévalence total de la maladie d'Alzheimer selon le sexe et l'âge

Selon nos résultats, la prévalence totale de la maladie chez les deux sexes dans les deux premières tranches est peu faible, mais à partir de l'âge de 80 ans on observe une taux de prévalence augmentée jusqu'à la valeur maximale **48.34%** pour le sexe féminin et **47,16%** pour le sexe masculin.

Dans tous les tranches on observe la prévalence des femmes est toujours plus élevé par rapport les hommes.

Tableau 02: Prévalence total de la maladie d'Alzheimer selon le sexe et l'âge.

Age (ans)	60-70	70-80	80-90+
Homme	7.8	26.65	47.16
Femme	5.71	26	48.34

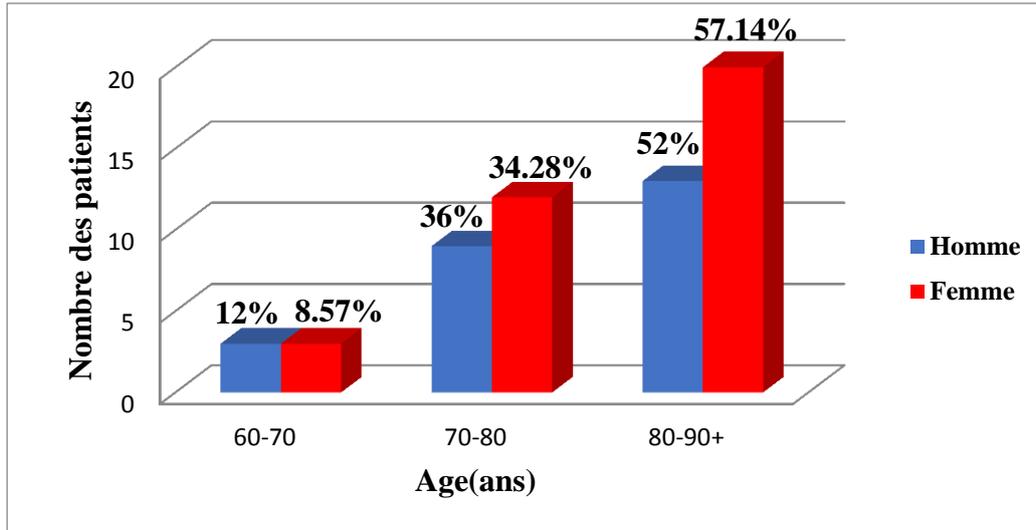


Figure09: Prévalence total de la maladie d’Alzheimer selon le sexe et l’âge.

II.4. Répartition des patients selon les niveaux d’instructions

Dans notre échantillon de 60 patients post-mortem, la plupart des patients ont un niveau d’instruction primaire ou analphabète 86,66%, les personnes ayant un niveau secondaire représentent un pourcentage de 13,33% des patients, et aucune personne ayant une formation universitaire 0%.

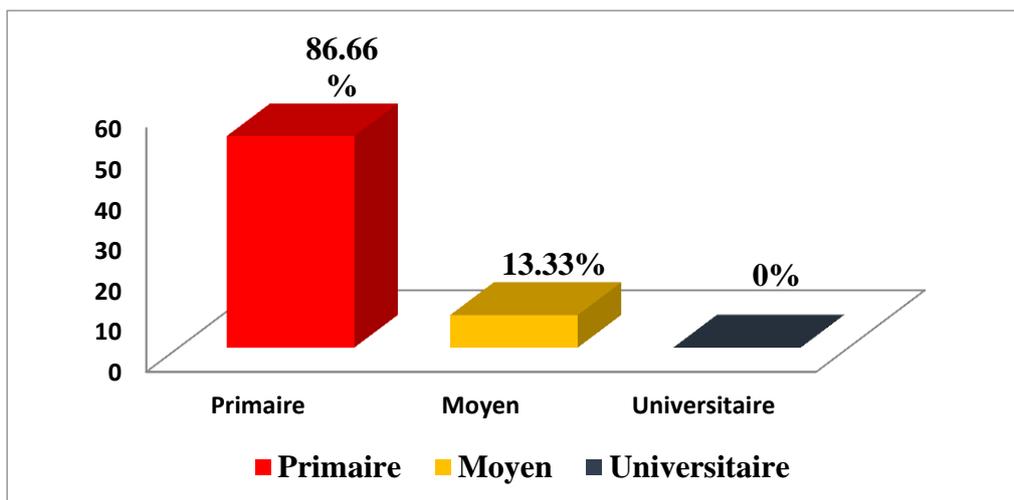


Figure10 : Répartition des patients atteintes de la MA selon leurs niveau d’instruction.



II.5. Répartition des patients selon les niveaux de vie socio-économique

Dans notre échantillon, nous avons constaté que 40% des patients de la MA étaient d'un niveau socio-économique Moyen, le niveau Bas observés chez 56.66% des patientes, alors que 3.33% des patientes seulement étaient d'un niveau socio-économique élevé.

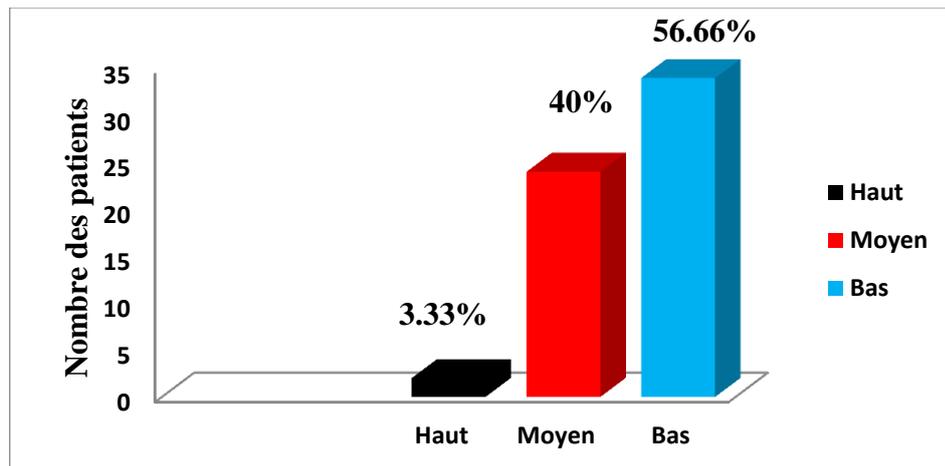


Figure11 : Répartition des patients atteintes de la MA selon les niveaux de vie socio-économique.

II.6. Répartition des patients selon le Degré de la Maladie

Nous avons remarqué dans notre échantillon 76,66% des patients étaient au stade sévère, tandis que 21,66 % des patients étaient au stade intermédiaire, et 1,66 % pour le stade léger.

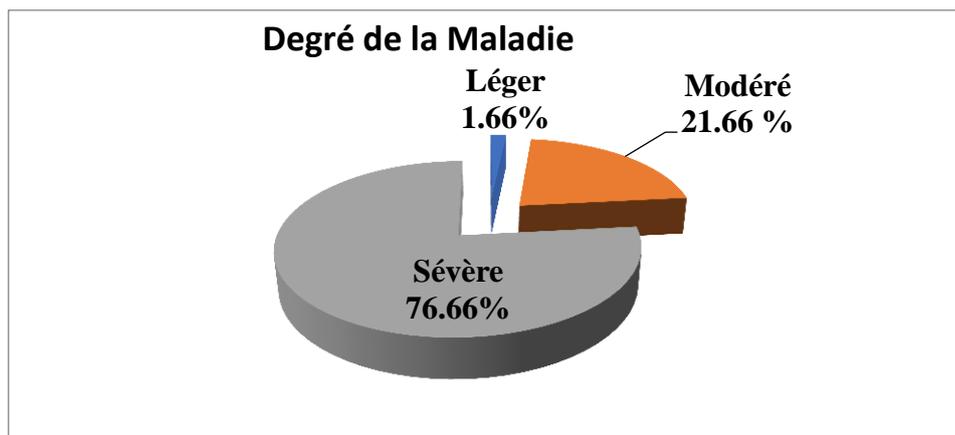


Figure12 : Répartition des patients atteintes de la MA selon le Degré de la Maladie.



II.7. Répartition des patients selon les symptômes cliniques détectés lors de la première consultation

Dans notre échantillon, le diabète était le plus fréquent chez 40% des patients, et pour l'hypertension artérielle (HTA) il existe de 15% des patients, et la dysthymie était moins fréquente de 1,66% des patients.

a) Répartition selon le diabète

Dans notre échantillon 60% des patients de MA étaient diabétiques et 40% n'étaient pas diabétiques.

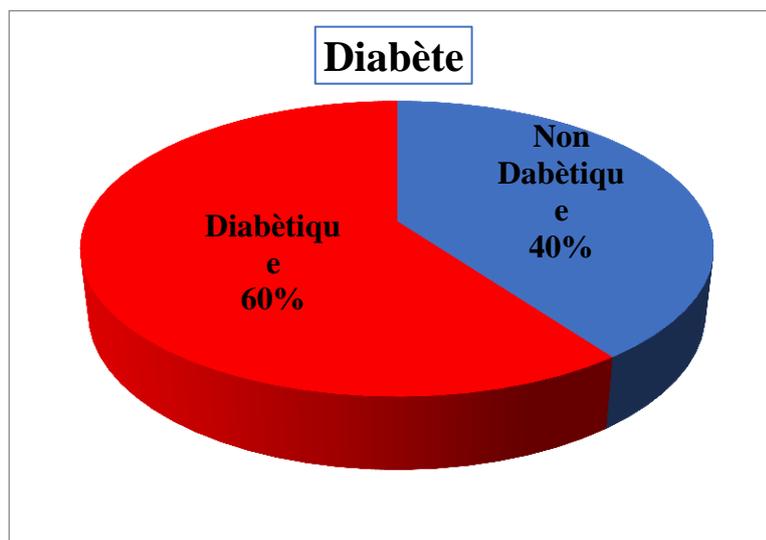


Figure13 : Répartition des patients atteintes de la MA selon le diabète.



b) Répartition selon HTA

D'après les résultats de notre étude, on trouve que les 85 % des patients de MA ont une hypertension artérielle (HTA) et le 15% sans HTA.

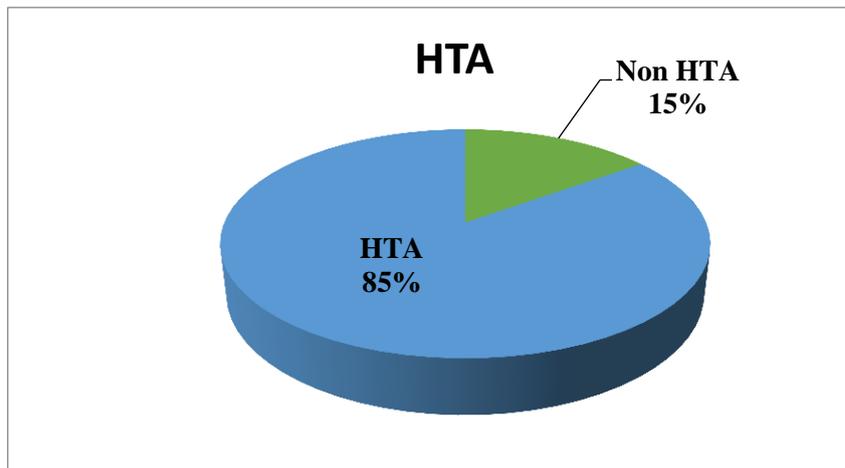


Figure14 : Répartition des patients atteintes de la MA selon l'HTA.

c) Répartition selon la Dyslipidémie

D'après les résultats de notre étude, 98.33% des patients atteintes de la MA avaient de la dyslipidémie, alors que 1,66 % des patients n'avaient pas de dyslipidémie.

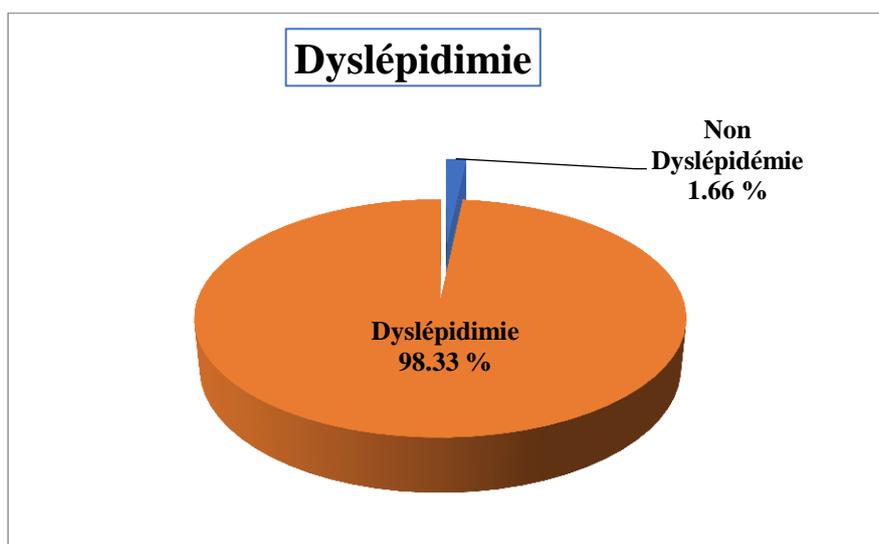


Figure15 : Répartition des patients atteintes de la MA selon la Dyslipidémie.



d) Répartition selon l'origine de la maladie

D'après de notre résultats, l'origine de la maladie était Sporadique pour 90% des patients, et pour les 10% des patients sont Héritaire.

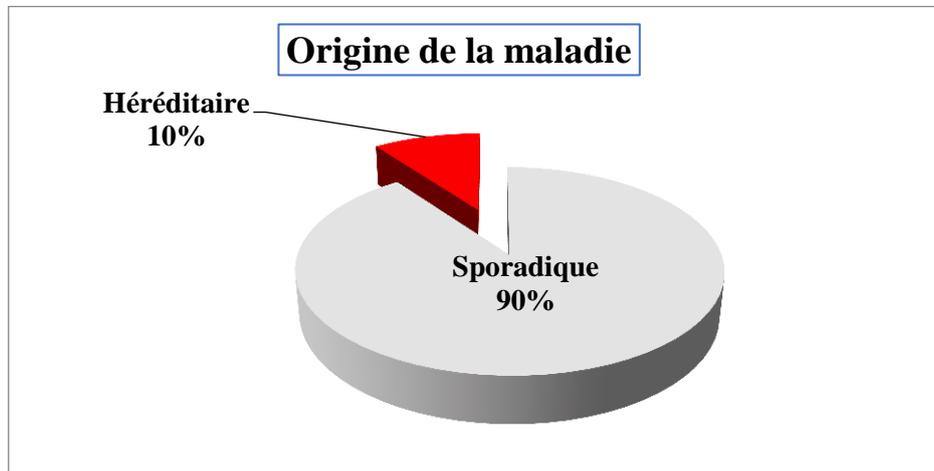


Figure 16 : Répartition des patients atteintes de la MA selon l'origine de la maladie.

e) Répartition selon les antécédents familiaux

Il a été constaté que seuls 06 Patients (10% des patients) avaient des antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer, alors que les 54 patients (90% des patients) n'avaient aucun des antécédent familiale de la maladie d'Alzheimer.

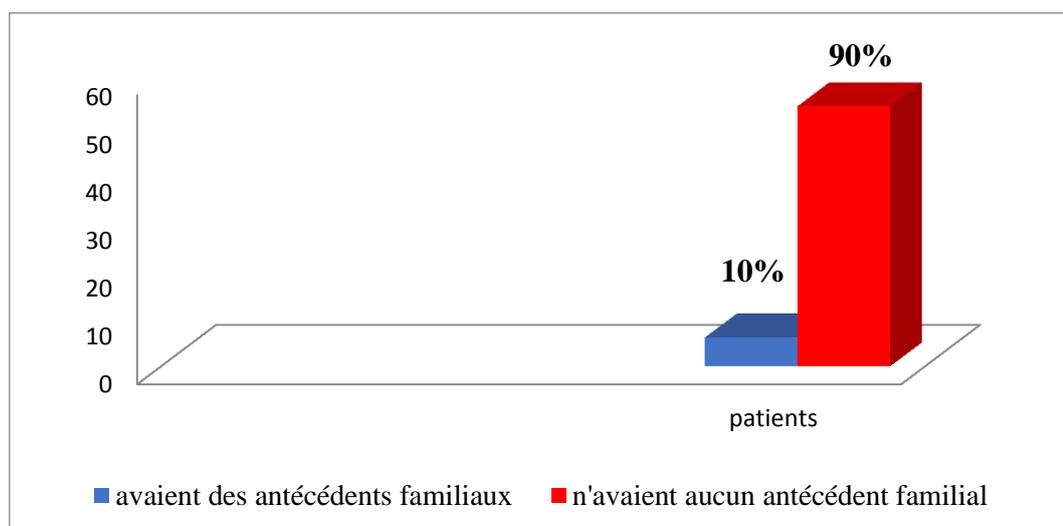


Figure 17 : Répartition des patients atteintes de la MA selon les antécédents familiaux.



g) Répartition selon les activités physique

Des facteurs protecteurs ont été trouvés dans les patients atteints de la maladie d'Alzheimer pratiquant les activités physiques dans notre échantillon est 28.33% des patients , ainsi les malades qui ne font pas les activités physiques représentant un pourcentage de 71.66% .

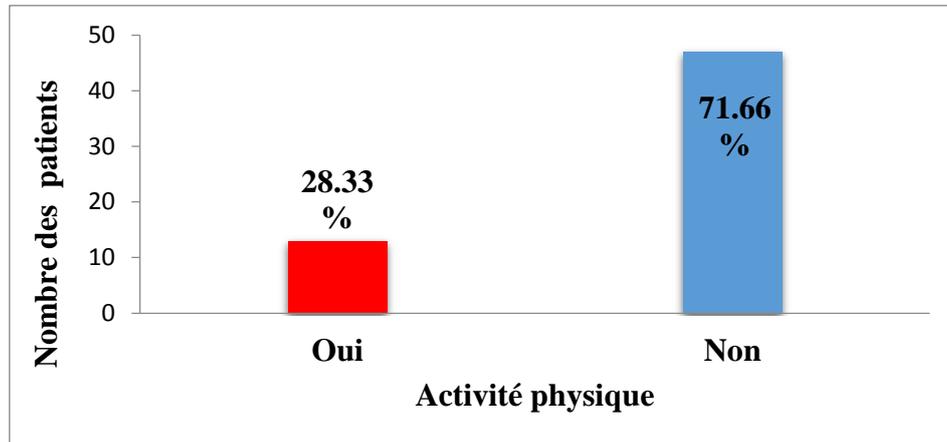


Figure 18 : Répartition des patients atteintes de la MA selon les activités physiques.

h) Répartition selon les consommation des antioxydants

Des Facteurs protecteurs retrouvés chez les patients atteintes de la MA qui consomment les antioxydants :

-Oui: 0 patient avec un taux de 0%.

-Non: 60 patient avec un taux de 100%.

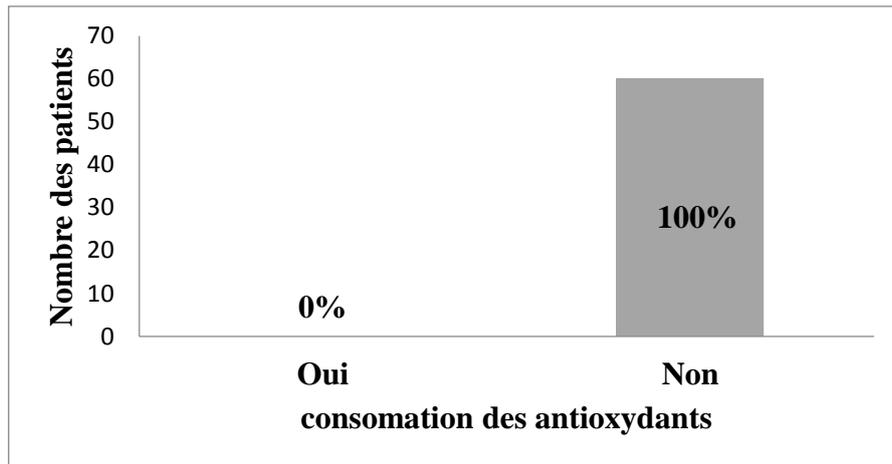


Figure 19 : Répartition des patients atteintes de la MA selon les consommation des antioxydants.

II.8. Répartition des patients selon les Caractéristiques liées à l'environnement et les Motifs et les Examens neurogiques des sujets maladies

a) Répartition selon les affections neurologiques

❖ État neurologique des patients :

- Oui : 40 patients avec un taux de 66,66%.

- Non : 20 patients avec un taux de 33,33 %.

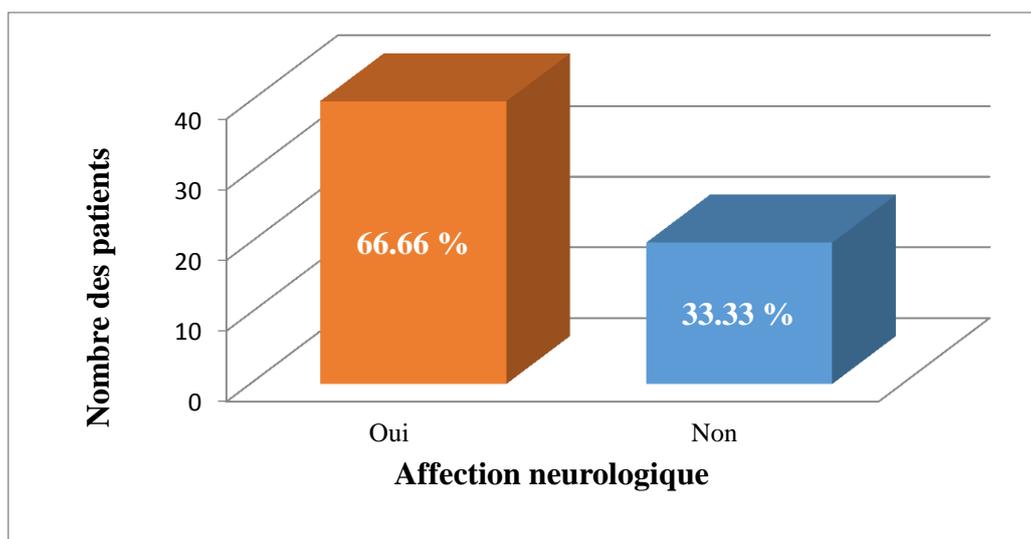


Figure 20 : Répartition des patients atteintes de la MA selon les affections neurologiques.



b) Répartition selon les affections psychiatriques

❖ État psychiatrique des patients :

- Oui : 60 patients avec un taux de 100 %.
- Non : 0 patient avec un taux de 0 %.

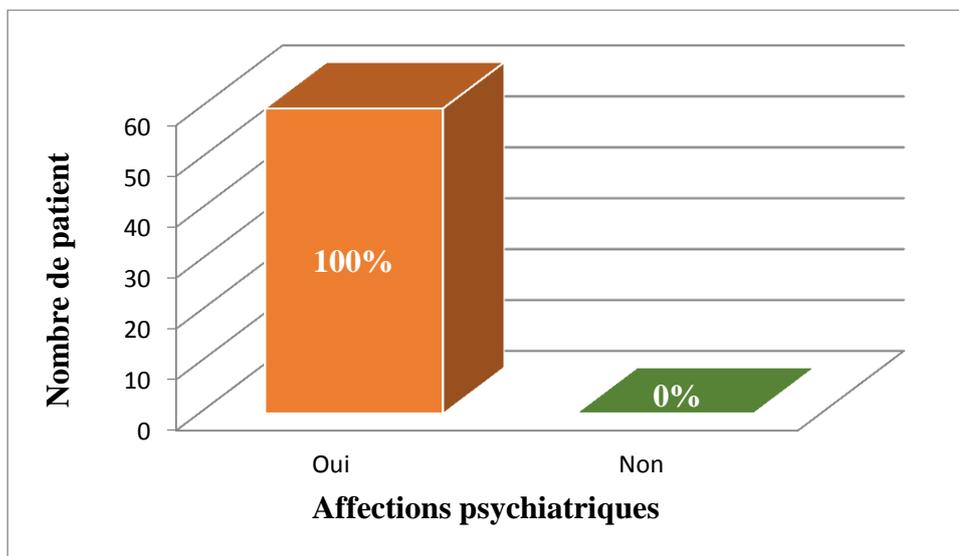


Figure 21 : Répartition des patients atteintes de la MA selon les affections psychiatriques.

c) Répartition selon la Comorbidités

❖ Les moins prévalents étaient la comorbidité comme suit :

- Oui : 2 patients avec un taux de 3,33 %.
- Non : 58 patients un taux de 96,66 %.

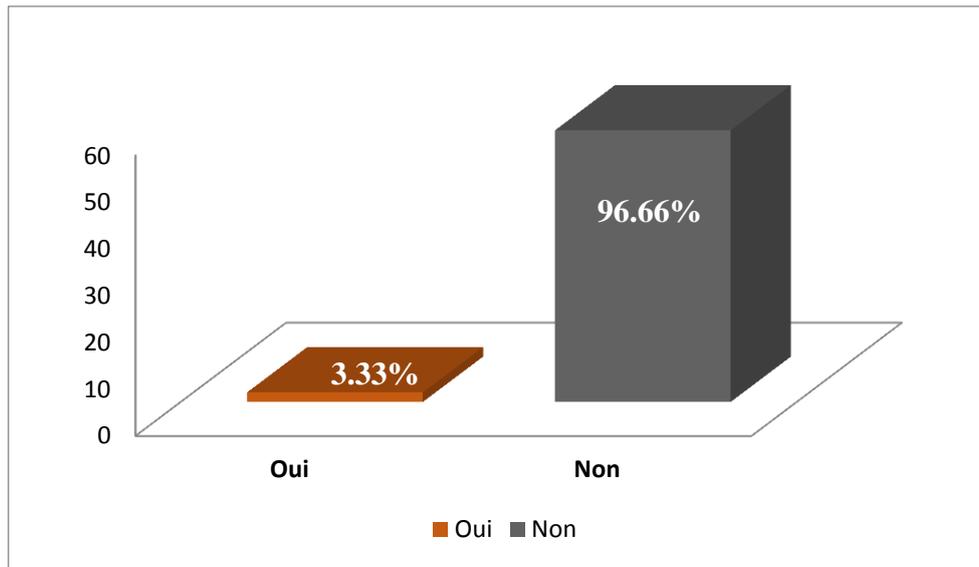


Figure 22 : Répartition des patients atteintes de la MA selon le Comorbidité.

d) Répartition selon les syndromes anxieux

❖ Des syndromes anxieu-dépressifs ont été enregistrés chez les patients :

- Oui : 46 patients avec un taux de 76,66 %.
- Non: 14 patients avec un taux de 23,33 %.

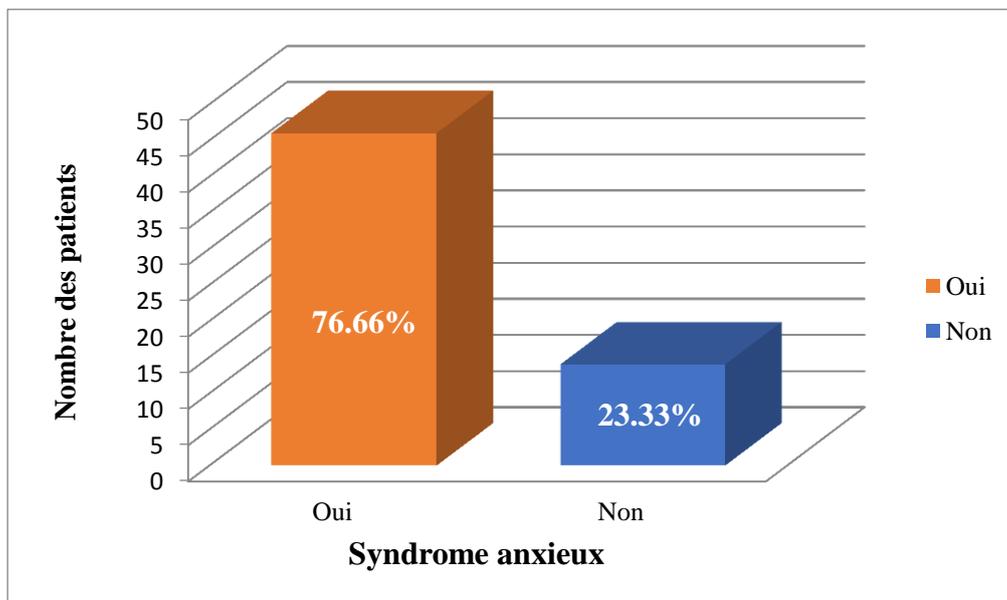


Figure 23 : Répartition des patients atteintes de la MA selon les syndromes anxieux.



e) Répartition selon le Tabac

❖ Le pourcentage des patients qui consomment le tabac:

- Pour les personnes qui consomment le tabac : 8 patients avec un taux de 13.33 %.
- Pour les personnes qui ne consomment pas le tabac : 52 patients avec un taux de 86.66 %.

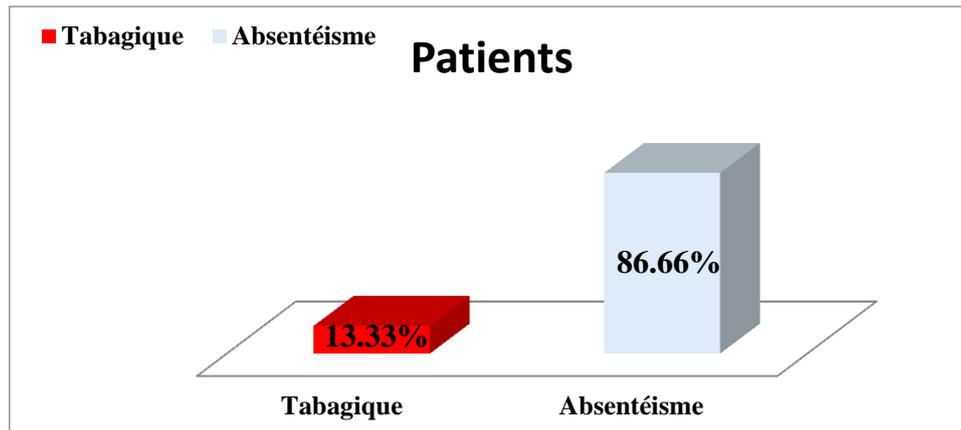


Figure 24: Répartition des patients atteintes de la MA selon la consommation du Tabac.

f) Répartition selon la Alcool

❖ Aucun cas de consommation d'alcool :

- Pour les personnes qui consomment l'alcool : 0 patients avec un taux de 0 %.
- Pour les personnes qui ne consomment pas l'alcool : 60 patients avec un taux de 100 %.

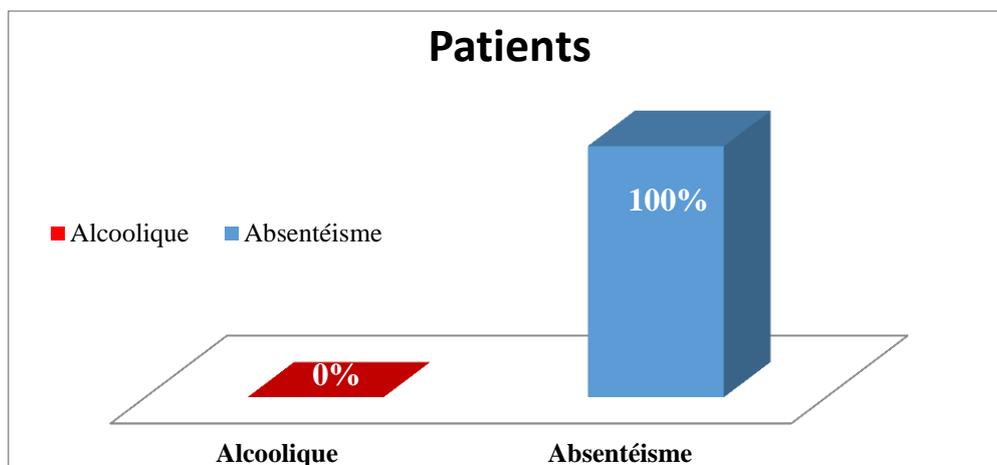


Figure 25 : Répartition des patients atteintes de la MA selon la consommation d'alcool.



g) Répartition selon les Troubles d sommeil

- ❖ Alors qu'il a été constaté que seuls 03 patients ne souffrent pas des troubles du sommeil :
 - Oui : 57 Patients qui souffrent des troubles du sommeil avec un taux de 95 %.
 - Non : 3 Patients ne souffrent pas des troubles du sommeil avec un taux de 5 %.

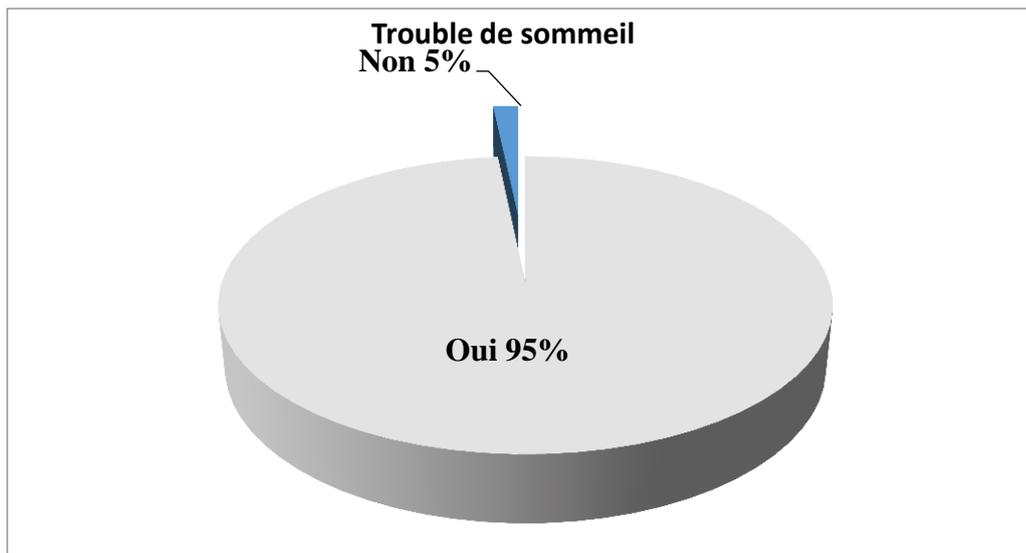


Figure 26 : Répartition des patients atteintes de la MA selon les Troubles du sommeil.

h) Répartition selon les Motifs de consultation

Les motifs de consultation ont été trouvés, le trouble de la mémoire était dans le nombre de 60 patients (100%), et le trouble fonctionnel pour 29 patients (48,33%), et pour les trouble du comportement il y'a de nombre de 59 patients (98,33 %), et enfin il y'a un nombre de 14 patients (23,33 %) qui souffrent des troubles de l'humeur.

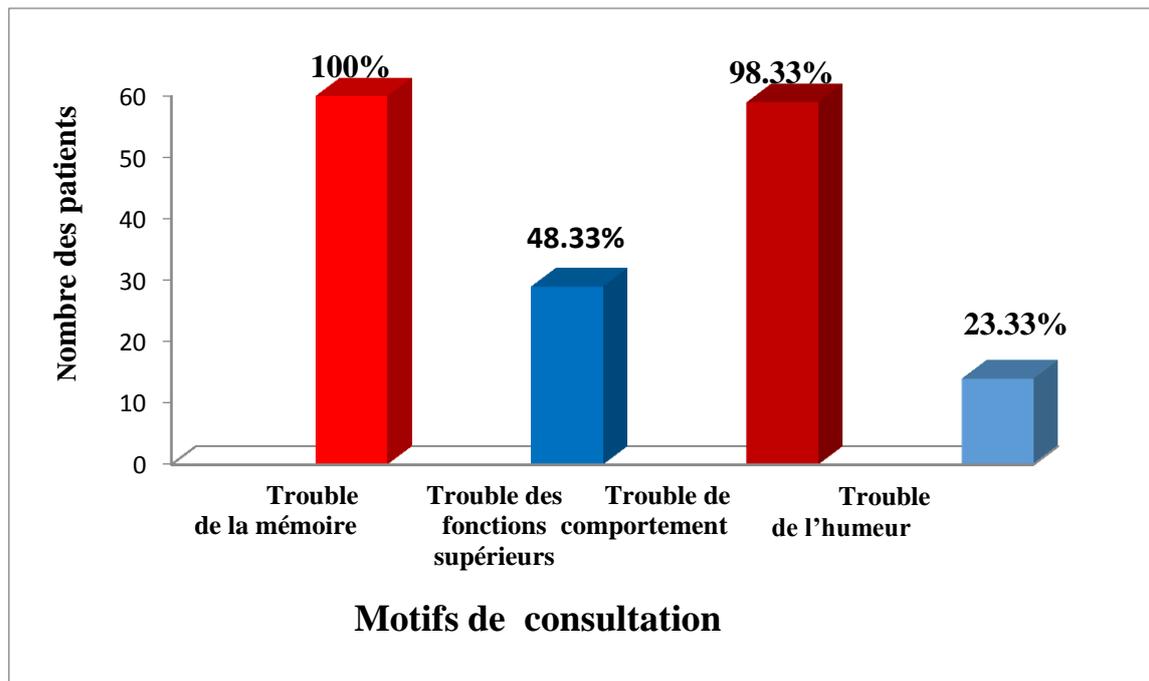


Figure 27 : Répartition des patients atteintes de la MA selon les Motifs de consultation.

i) Répartition selon L'examen demandé

L'examen demandé chez les patients était dans des proportions variables : IRM cérébrale pour 36 patients (60 %), scanner cérébral pour 58 patients (96,66 %), bilan biologique pour 59 patients (98,33 %), et le dosage de vitamine D pour 56 patients (93,33%).

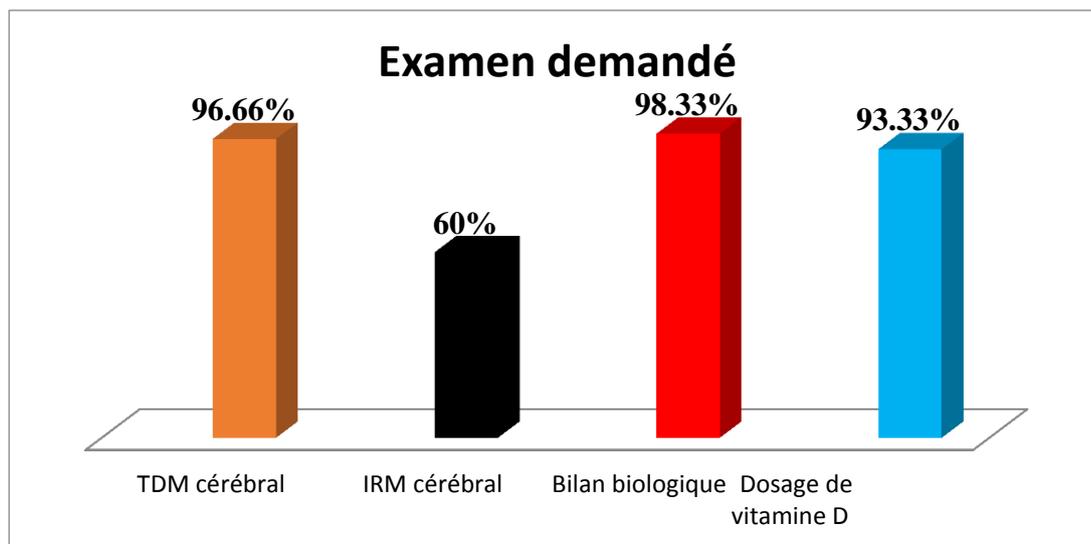


Figure 28 : Répartition des patients atteintes de la MA selon L'examen demandé



j) Répartition selon les Examen neuropsychologique

Certains patients ont été examinés dans des proportions variables comme suit : MMSE pour 59 Patients (98.33%), GDS pour 60 Patients (100%), test de l'horloge pour 4 Patients (6.66%),bet aucun patient inscrit aux tests suivantes : fluence verbale et Le BREF.

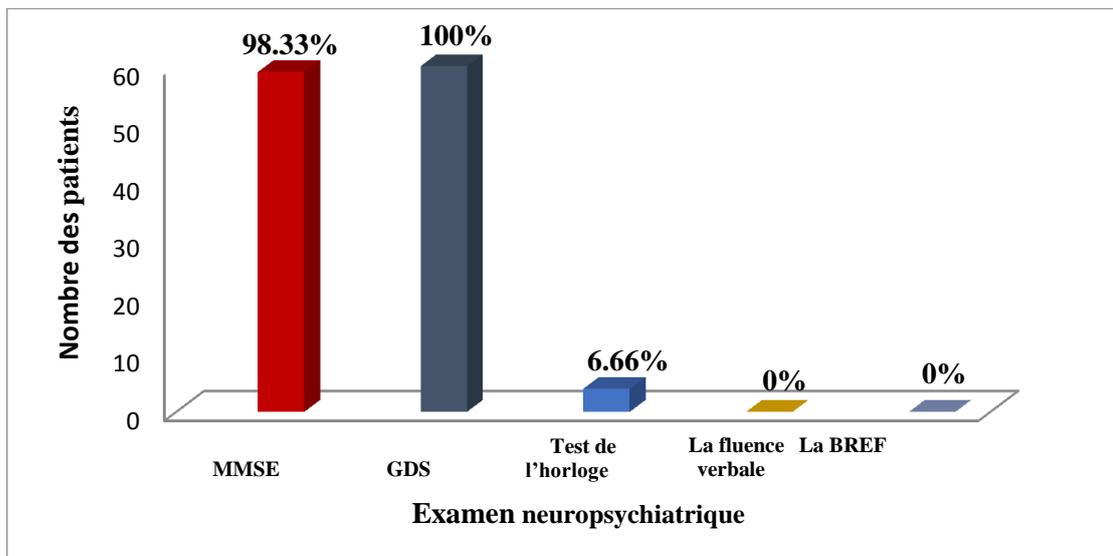


Figure 29 : Répartition des patients atteintes de la MA selon les examens neuropsychologique.



k) Répartition selon les CAT

Il a été constaté que la plupart des patients atteintes de la maladie d'Alzheimer sont réadressé pour un nombre 31 Patients (51.66%), et pour le traitement médical il y'a un nombre de 26 Patients (46.33%), et le reste 3 Patients (5%) sont hospitalisés.

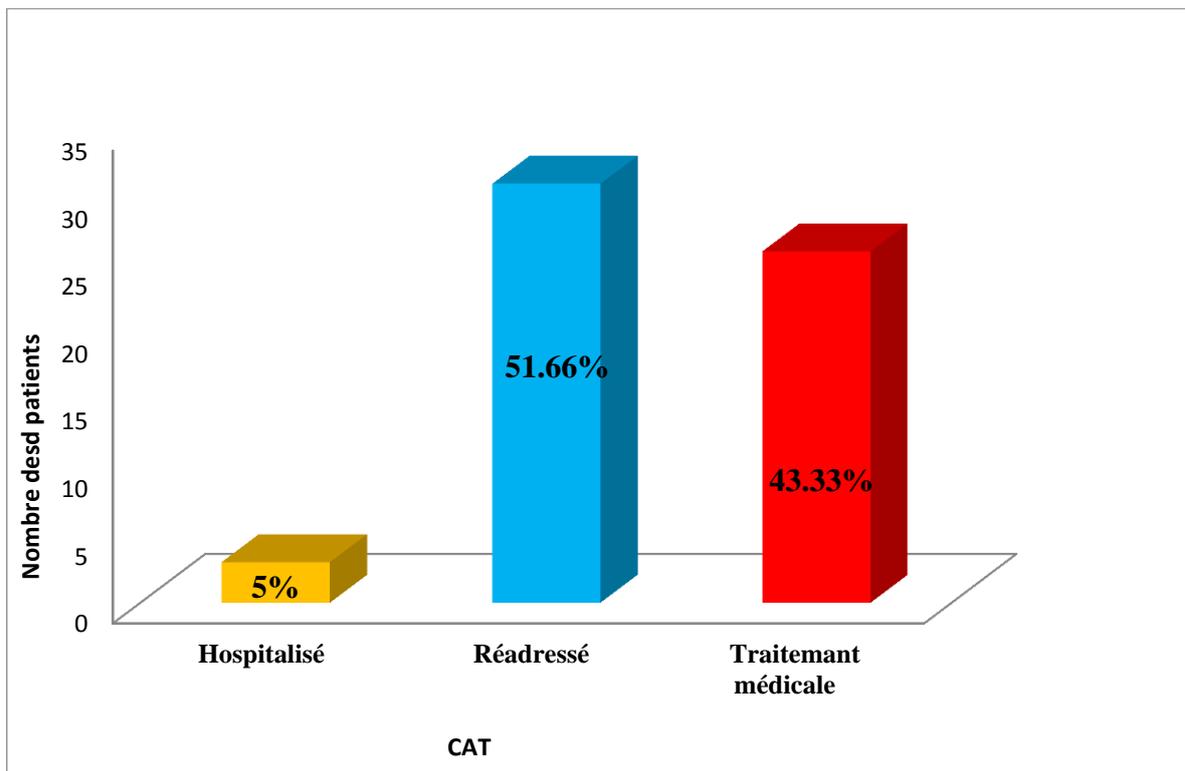
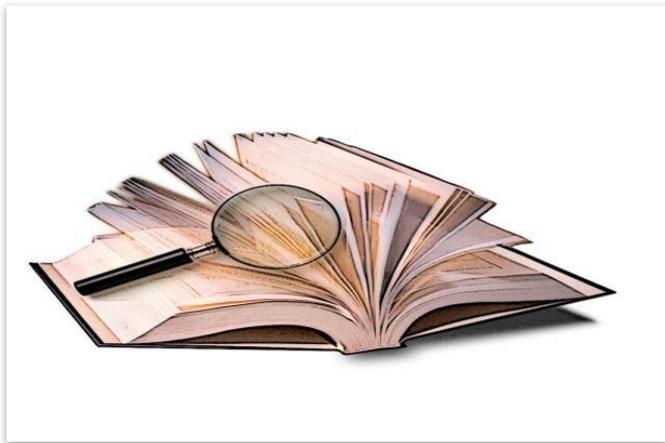


Figure 30 : Répartition des patients atteintes de la MA selon les CAT.



DISCUSSIONS



III. Discussion

La maladie d'Alzheimer est en fait une maladie multifactorielle qui comprend plusieurs facteurs combinés les uns aux autres.

1. Âge

Dans notre étude, la tranche d'âge la plus touchée par la maladie d'Alzheimer entre l'âge de 80 et 89 ans. Ces observations sont identiques à celles obtenues avec les premières données épidémiologiques françaises sur la MA évaluées dans l'étude de **Paquid** (1988-1989) et les études de (**Ramaroson et al., 2003**) et (**Ankri, 2009**).

Sur la base de l'analyse de nos résultats, nous concluons que l'âge avancé est un facteur de risque dans l'apparition de la maladie d'Alzheimer.

La prévalence de la MA augmente après **65 ans** et explose après **80 ans**. On dirait donc que l'âge est le principal facteur de risque avéré avec une prévalence qui double tous les 4 ans à partir de **65 ans** (**6,66%** des patients entre **65** et **69** ans, et **51,66%** des patients après **80 ans**).

Après 95 ans, l'effet de l'âge était moins important, certains auteurs ont rapporté une diminution du risque relatif de développer la maladie d'Alzheimer après 90 ans, notamment chez les centenaires, qui présentent souvent des déficits sensoriels et cognitifs, sans répondre à tous les critères cliniques et pathologiques. Ainsi, il faut distinguer l'âge avancé c'est un véritable facteur de risque, et le vieillissement. La maladie d'Alzheimer n'est pas la fin du vieillissement cérébral. Ces observations sont identiques à celles obtenues par (**Ritchie et al, 1995**) ; (**Larkin, 1999**).

L'âge est certainement le facteur de risque le plus évident dans la maladie d'Alzheimer.

2. Le Sexe

Selon nos résultats, le sexe le plus touché par la maladie d'Alzheimer est le sexe féminin que le sexe masculin, ces résultats sont similaires à ceux obtenus par (**Woo et al., 1998**) ; (**Poirat et al., 2002**) ; (**Zhou et al., 2006**). Mais cette différence peut être liée à des différences d'espérance de vie. Selon l'étude de PAQUID menée en France, elle a montré une différence entre les hommes et les femmes. Cette différence sera particulièrement visible après l'âge de 75 et 80 ans. Cependant, l'effet du sexe reste très controversé. L'augmentation de la prévalence chez la femme a été attribuée en grande partie à leur durée de vie plus longue, aussi la maladie pouvait se



propager différemment dans le cerveau des femmes par rapport à celui des hommes (**Jessica et al., 2016**).

D'autres chercheurs ont montré que plusieurs gènes nouvellement identifiés semblent liés au risque de maladie selon le sexe (**Lin et al., 2015**) ; (**Sinforiani et al., 2010**). Certaines études précédentes ont suggéré que les femmes à tout âge sont plus susceptibles que les hommes de développer la maladie d'Alzheimer. Les scientifiques savent également qu'un gène appelé APOE-4 semble augmenter le risque de développement de la maladie pour les femmes que pour les hommes dans certains groupes d'âge (**Kim et al., 2015**).

3. Niveau d'instruction

Dans notre échantillon, nous avons retrouvé que la MA est touchée beaucoup plus les patients qui ont un bas niveau d'étude, ceci peut être expliqué par la faible capacité de réserve cérébrale qui leur permet de mieux résister contre la maladie. Nos données concordent avec les données de la littérature (**Amalou., 2017**), parmi les études réalisées qui ont trouvées une association entre le bas niveau d'étude et le risque accru de la MA (**Perry et Holmes., 2014**).

4. Niveau socio-économique

Dans notre échantillon, nous avons constaté que un faible réseau social accroît le risque de MA, la stimulation cognitive au sein d'un réseau social plus développé, protégerait contre la MA ou retarderait la phase clinique de la maladie (**Hyman et al., 2012**).

5. Facteurs associés modifiables

5.1. HTA

Dans notre étude rétrospective, il a été constaté que l'hypertension artérielle est un facteur important dans la démence vasculaire, et que l'hypertension artérielle augmente avec l'âge (la moitié des Algériens ont plus de 50 ans), et il est noté que la démence devient plus fréquente avec l'âge (20 % après 80 ans). Il est raisonnable de se demander s'il existe une relation causale entre la lecture de tension artérielle et les troubles cognitifs (**Boyle et al., 2001**).

5.2. Diabète

Selon nos résultats, le diabète est un facteur d'apparition de la maladie d'Alzheimer, ce qui est cohérent avec nos résultats. Bien que la description de la plupart des complications liées au diabète soit dépassée, des travaux relativement récents suggèrent une association possible entre



le diabète et l'apparition de maladies cognitives et/ou de la maladie d'Alzheimer. Des multiples mécanismes pourraient être impliqués dans l'effet direct de la vasculopathie diabétique ou dans un effet indirect favorisant les changements neuropathologiques dans la MA (Boyle et al., 2001).

5.3. Dyslipidémie

La Dyslipidémie est un facteur dans l'apparition de la maladie d'Alzheimer, ce qui est cohérent avec nos résultats et nos données. Le cholestérol joue un rôle essentiel dans l'organisation et la fonction des membranes des cellules nerveuses, et son abondance dans le cerveau est contrôlée par sa synthèse, son transport et sa dégradation in situ. Plusieurs arguments suggèrent que le cholestérol joue un rôle important dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer. D'autre part, l'allèle E4 du gène de l'apolipoprotéine E (ApoE), le transporteur du cholestérol, est l'un des facteurs de risque les plus importants de la maladie. D'autre part, l'ApoE a été identifiée dans les plaques séniles. Enfin, les malades d'Alzheimer augmentent la concentration de cholestérol dans le cerveau, et le cholestérol est un composant important du cerveau, et de nombreuses études soutiennent l'hypothèse de son rôle dans la formation de la plaque amyloïde (Sambamurti et al., 2004).

7. Le manque d'activité physique

Grâce à notre étude rétrospective, nous avons constaté que l'inactivité physique à 65 ans et plus augmente le risque de développement des troubles neurologiques, ce qui est conforme à l'étude canadienne (Association canadienne Alzheimer, 2023).

8. Trouble du Sommeil

Dans notre échantillon, nous avons constaté que la plupart des patients atteints de la maladie d'Alzheimer souffrent des troubles du sommeil. Une mauvaise qualité du sommeil ou durée de sommeil insuffisante. Une étude récente a trouvé une association entre un sommeil inférieur ou égal à 6 heures entre 50 et 70 ans et le développement plus tardif de la maladie d'Alzheimer par rapport les populations dormant 7 heures ou plus par nuit) (Sabia et al., 2021).

9. Origine de la maladie

9.1. La maladie d'Alzheimer dite « sporadique »

Notre étude nous avons constaté que la plupart des cas de la maladie d'Alzheimer sont « sporadique », c'est-à-dire qu'ils ne sont pas héréditaires. Ce type de maladie résulte d'un ensemble complexe des gènes, en plus l'environnement et le mode de vie. La plupart des gènes



découverts par les scientifiques ne causent pas directement la maladie d'Alzheimer, mais ils augmentent notre susceptibilité à la développement tout au long de notre vie. C'est qu'on appelle les gènes de susceptibilité. En particulier, la présence du gène « apoE4 » indique une susceptibilité à la maladie d'Alzheimer sporadique (**Sabia et al., 2021**).

9.2. La maladie d'Alzheimer dite « familiale » ou « héréditaire »

Grâce à notre étude rétrospective, nous avons trouvé moins des patients atteints de la maladie d'Alzheimer « familiale », ce qui est conforme aux études canadiennes, les trois gènes de la maladie sont responsables d'environ de la moitié de tous les cas de la maladie d'Alzheimer familiale. Les changements dans l'un de ces gènes permet le développement presque certainement la maladie d'Alzheimer familiale précoce (avant l'âge de 65 ans). Les altérations de ces gènes provoquent rarement la maladie d'Alzheimer chez les patients de 65 ans ou plus (**Association canadienne d'Alzheimer, 2023**)

10. Syndrome anxieu-depressive

Dans notre population d'étude, nous avons constaté que l'anxiété et la dépression augmentent le risque de développement la maladie d'Alzheimer, la dépression et la maladie d'Alzheimer sont des troubles neuropsychiatriques les plus fréquents chez les personnes âgées. Les patients âgés avec dépression majeure présentent souvent des troubles cognitifs, notamment de la mémoire, de l'attention et des fonctions exécutives, qui peuvent être également rencontrés dans la maladie d'Alzheimer. Inversement, les patients souffrant d'une maladie d'Alzheimer au stade prodromique peuvent également présenter des troubles émotionnels et du comportement généralement rencontrés dans la dépression (**Panel et al., 2018**).

11. Le motif de consultation

Dans notre population d'étude, nous avons constaté que la plupart des patients avaient des problèmes de la mémoire qui étaient le motif de consultation le plus fréquent. Ceci est cohérent avec plusieurs études internationales. Ils reflètent un changement dans la formation de l'hippocampe, nécessaire à la mémorisation des nouvelles informations. Ainsi, un patient atteint de la maladie d'Alzheimer est amnésique vis-à-vis des événements récents. (Comportement inutile répété par le patient, le patient erre, erre ou erre sans but, fouillant dans les placards et les tiroirs ouverts)(**Panel et al., 2018**).



12. Examen neuropsychologique

- MMSE

J'ai eu une expérience légère avec le neurologue Abdelhak Meradji, en voyant une gamme de tests qu'il utilise sur ses patients, y compris le Mini Mental State Examination (MMS) ou le Mini Mental State Examination (MMSE). Nous avons également remarqué à travers de notre étude que la plupart des patients réussissaient le test.

Le Mini Mental State (MMS) se compose de 30 questions et a un score de 30. La gravité de la démence est considérée comme suit :

- Démence légère comme supérieure à score 20
- Démence moyenne entre le score 10 et 20
- Démence légère comme inférieure à score 20

Dites 3 mots en groupe, 1 mot par seconde, face au patient, en articulant bien. Merci de me donner 20 secondes pour répondre. Un point pour chaque mot répété correctement au premier essai. Si le sujet ne parvient pas à répéter 3 mots la première fois, répétez-les jusqu'à ce qu'ils soient répétés correctement. Le Mini Mental Status Test (MMS) ou Mini Mental State Examination (MMSE) ou le Follstein Test est un test qui évalue les fonctions cognitives et la mémoire d'une personne. Des mini-tests psychologiques sont utilisés pour guider le diagnostic en cas de suspicion de démence. Le MMSE a été développé pour étudier les personnes atteintes des troubles neurocognitifs sévères (démence) (**Folstein, 1975**).

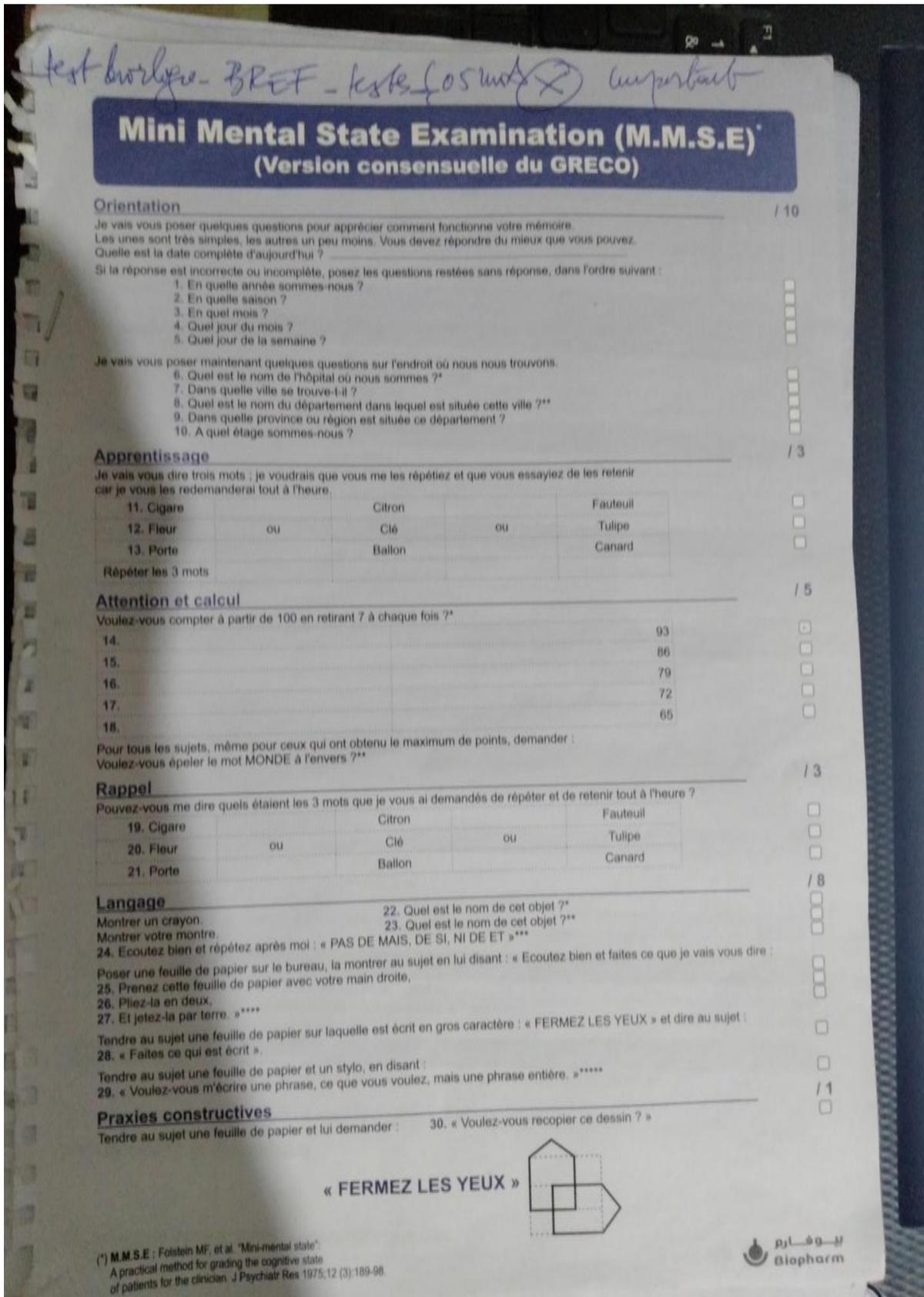


Figure 31 : Le test MMSE.



- GDS

Nous avons également remarqué à partir de nos données dans l'étude que la plupart des patients ont réussi le test GDS, c'est un outil de dépistage bien connu des professionnels de santé. Il est non seulement rapide et facile à gérer, à évaluer et à interpréter, mais possède également de bonnes propriétés métrologiques. Une caractéristique intéressante de cet outil est également la possibilité d'auto-administration. L'utilité de l'EDG dans la détection des troubles dépressifs chez les personnes atteintes des troubles neurocognitifs, en particulier chez les personnes atteintes des troubles graves, n'a pas été établie. Il existe également des versions abrégées :

15 questions (forme abrégée) (Sheikh, 1986).

4 questions (Mini-GDS) (Clément et al., 2001).

- Test de l'horloge.

Dans cette l'étude, nous avons trouvé un très petit groupe qui avait utilisé ce test, c'est un test utilisé pour la détection précoce et le suivi de la démence. Publié à l'origine. Il testé la construction visuelle, la mémoire, la perception spatiale, les fonctions exécutives et la résolution de problèmes (Shulman K, et al., 1993).

- La fluence verbale

Nous ne pouvions pas savoir si nos patients utilisaient ce test (La fluence verbale), car nous n'avons trouvé aucun des cas étudiés qui utilisaient ce test. La fluidité d'une personne est la capacité à prononcer des mots sur une période de temps. Test de fluidité couramment utilisés pour évaluer la cognition chez les patients atteints de lésions cérébrales localisées ou de maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer.

Les personnes atteintes de démence ont des compétences linguistiques limitées, par exemple une personne en bonne santé nommera 18 à 20 noms d'animaux en une minute, tandis que les personnes atteintes des troubles cognitifs, qu'ils soient liés à la démence ou à la maladie d'Alzheimer en nommera 9 à 17 noms (Shulman K et al., 1993).



- BREF

Dans notre étude, aucun patient utilisé le test Rapid Forward Efficiency Battery (BREF), cette test de dépistage spécifique de dysfonctionnements exécutifs couramment utilisé dans l'évaluation des syndromes de démence, et généralement en complément d'un test plus général telle que le test MMSE (**Dubois et al., 2000**).

13. Examen demandé

a) TDM cérébral

Le scanner cérébrale, également appelée tomодensitométrie cérébrale (TDM), c'est un test d'imagerie médicale du cerveau et du crâne qui combine l'utilisation des rayons X à faible dose par traitement informatique. Elle est réalisée avec ou sans produit de contraste. Que voit-on après un scanner cérébral ? À l'aide d'un tube à rayons X rotatif, toute les zones du cerveau est examinée et les images en coupe transversale très détaillées, analysant comment différentes zones du cerveau absorbent les rayons X. Cet examen permet de détecter des anomalies au niveau des vaisseaux, des nerfs, des os, des méninges et des cavités cérébrales (**Dr Castle, 2022**).

b) IRM cérébral

L'analyse anatomique du cerveau par IRM (imagerie par resonance magnétique) consiste habituellement à mesurer l'épaisseur du cortex cérébral le tissu aussi appelé « substance grise », qui recouvre les deux hémisphères du cerveau ou le volume de plusieurs régions du cerveau comme l'hippocampe, dont l'atrophie est un des premiers signes de la maladie d'Alzheimer. Cette méthode permet de détecter la maladie correctement pour 80% des cas. L'équipe de Maxime Bertoux, chercheur Inserm montre que l'analyse des sillons corticaux par IRM fait mieux (**Inserm et al., 2019**).

c) Bilan biologique

Nous avons constaté grâce à notre étude que le test de laboratoire est fréquemment utilisé par les patients. Un test de laboratoire c'est un test exploratoire qui mesure les éléments spécifiques dans le sang, les selles, et l'urine ou l'haleine.



Parfois, il est nécessaire pour la confirmation du diagnostic. L'évaluation biologique est également importante pour déterminer l'efficacité du traitement et suivre l'évolution des données des patients (**Ross et al., 2011**).

d) Dosage de la vitamine D

Il a été constaté dans notre étude que toutes les personnes infectées consomment la vitamine D ou du calciférol. La vitamine D ou calciférol appartient au groupe des vitamines liposolubles. Il existe deux formes de vitamine D, la vitamine D2 (ergocalciférol) qui apparaît dans les produits d'origine végétale et la vitamine D3 (cholécalfiérol) qui apparaît dans les produits d'origine animale (**Ross et al., 2011**).

14. CAT

a. Hospitalisé

Grâce à notre étude, nous avons constaté que peu d'entre eux étaient hospitalisés. La gériatrie de courte durée prend en charge les patients de plus de 65 ans en hospitalisation directe et non programmée, si possible sans passage aux urgences. Ils prennent en charge des personnes généralement atteintes de diverses maladies chroniques entraînant une dépendance physique et/ou psychologique. Grâce à leurs connaissances en gérontologie et en gériatrie, ils réalisent un bilan complet du patient, diagnostiquent, assistent et participent à l'organisation de la sortie. Afin de préparer au mieux cet examen et cette prise en charge, les unités gériatriques de court séjour travaillent en étroite collaboration avec l'ensemble des partenaires sociaux et médico-sociaux du secteur (Centres Locaux d'Information et de Coordination (CLIC), MAIA, professionnels de santé libéraux,...)(**Rabins et al., 2007**).

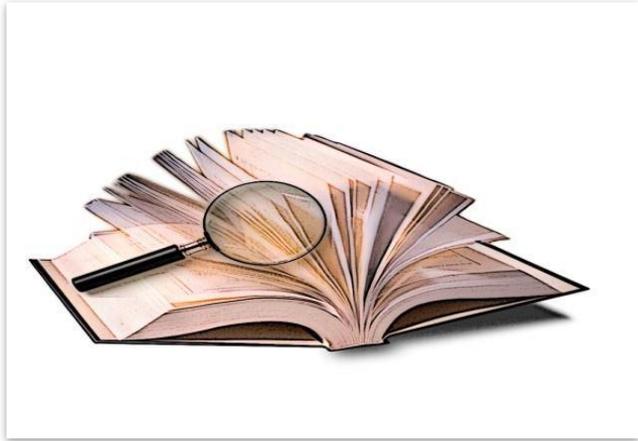
b. Réadressé

Grâce à notre étude, il a été constaté que la plupart des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer subissent un réadressé. L'orientation vers la réalité et la réadaptation cognitive font partie des thérapies axées sur la cognition qui visent à réduire les déficits cognitifs. Ce document contient des informations sur le temps, le lieu ou la personne pour aider le patient à comprendre son environnement et sa place dans celui-ci. D'autre part, la réadaptation cognitive vise à améliorer les compétences altérées grâce à l'entraînement des compétences mentales. Les deux méthodes ont montré une certaine efficacité dans l'amélioration de la cognition (**Spector et al., 2003**).



Discussion

Bien que dans certaines études, ces effets aient été transitoires et négatifs, telle que la dépression. les thérapies stimulantes comprennent l'art, la musique, la zoothérapie et tout les autres types d'activité récréative. Il existe des preuves modestes que la thérapie stimulante améliore le comportement, l'humeur et, dans une moindre mesure, le fonctionnement. Malgré l'importance de ces effets. cependant, le soutien le plus important pour l'utilisation de thérapies stimulantes est le changement dans la routine de la personne (**Rabins et al., 2007**).



CONCLUSION



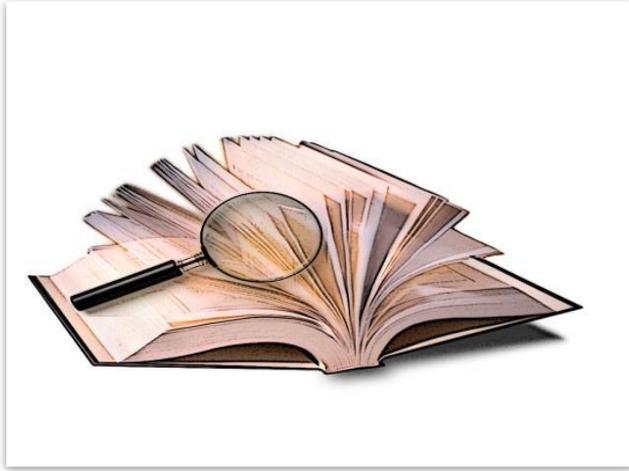
IV. Conclusion

Cette étude pour connaître la prévalence de la maladie d'Alzheimer dans la région de Tébessa, ainsi que les certains facteurs de risque associés à cette maladie ainsi que les facteurs de protection, pour cela une enquête a été menée auprès de 60 personnes atteintes de la MA au niveau de la maison de retraite (04 cas) Bekkaria, et la Caisse Nationale des assurances Sociales (53 cas) et au niveau de la clinique de neurologue Meradji Abdelhak (03 cas) dans la région de Tébessa.

Les résultats de cette étude ont permis de conclure que cette maladie touche les personnes âgées, et le nombre des femmes touché par cette maladie plus élevé par rapport les hommes. Certains facteurs de santé telle que l'hypertension artérielle, le diabète, l'obésité, l'utilisation de l'IRM, la dépression augmentent le risque de développer la maladie d'Alzheimer. D'autre part, certaines autres habitudes de vie telle que le sport, les activités intellectuelles et le travail acharné qui montre des facteurs de protection contre cette maladie.

Les résultats de cette étude confirment le caractère multifactoriel de la maladie d'Alzheimer, qui la rend difficile à prévoir, à surveiller et à traiter.

Une recherche de nature hautement prospective et moins sujette aux biais (étude de cohorte ou étude pilote) peut être effectuée pour confirmer ou réfuser nos conclusions. De même, il existe un manque indiscutable d'informations concernant la prévalence de cette maladie aux niveaux étatique et national. Il est donc nécessaire de mener des études transversales et/ou longitudinales afin de fournir ces informations aux chercheurs travaillant dans le domaine de la maladie d'Alzheimer en Algérie.



RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUE



Références bibliographiques

(A)

Amalou S (2017). Données épidémiologiques de la maladie d'Alzheimer dans la région de Blida, difficultés diagnostiques et propositions pour améliorer la qualité de la prise en charge.

Amaducci LA, Fratiglioni L, Rocca WA, Fieschi C, Livra P (2016). Risk factors for clinically diagnosed Alzheimer's disease: a case-control study of an Italian. *Alzheimers Association*.

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

Association canadienne Alzheimer, (2023). *Alzheimer.ca/Bulletin*.

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

(B)

Blocq, P. and G. Marinesco (1892). Sur les lésions et la pathogénie de l'épilepsie dite essentielle. *Sem Méd* 12: 445-496.

Bruno S., Plas J (1988). Les démences. Paris. N°37280A 10.

Bredesen et al. *Journal of Neuroscience* **27 December 2006**, 26 (52) 13428-13436; DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4180-06.2006>.

Bourdenx, M. (2015). *Progress In Neurobiology*. 15, 77-85.

Boyle JP, Honeycutt AA, Narayan KM, Hoerger TJ, Geiss LS (2001). Projection of diabetes burden through 2050: Impact of changing demography and disease prevalence in the US. *Diabetes Care*, 24: 1936-1940.

(C)

Choo I., Ruiqing N., Mivhael S., Andres Z., Ove A., Agneta N. (2013). Combination of 18F-FDG PET and cerebrospinal fluid biomarkers as a better predictor of the progression to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment patients. *Journal of Alzheimer's Disease*, 33: 929-939

Clément F, Fontanier L (2001). Fondation vaincre alzheimer trouve son origine au sein de l'association ligue européenne contre la maladie d'alzheimer (LECMA). *Encephale*. 27(4):329-3



(D)

Davies L (1976) Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet*. 25;403.

Depuis D (2003). Efficiem, centre de médecine intégrative basé à Genève.

Delaère P., Duyckaerts C., He Y., Piette F., Hauw J.J (1990). Large amounts of neocortical β A4 deposits without Alzheimer changes in a nondemented case. *Neurosci. Lett.* 116 :87-93

Delacourte A, Champion D, Davous P (2017). Maladie D'Alzheimer EMC. (Elsevier Masson SAS, Paris), Neurologie, 17-056.

Dubois B., Villain N., Frisoni GB., Rabinovici GD., Sabbagh M., Cappa S., Bejanin A., Bombois S., et al. (2000). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Current Opinion in Neurology* 13(4):p 367-369.

Doudrich et Dubois (2006). France Alzheimer et maladies apparentées, Union nationale des Associations Alzheimer.

Dr CASTEL Jean-claude, Radiologue et Sénologue, à la Clinique Esquirol Saint Hilaire, située à Agen, Article écrit le **12/09/2022**

(F)

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

Fiala A (2005), Ineffective phagocytosis of amyloid-beta by macrophages of Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis*; 7(3):221-32.

(G)

Gelder et al, (2005). The Royal College of Psychiatrists survey of public opinions about mentally ill people. In: Crisp AH, editor. Every family in the land: understanding prejudice and discrimination against people with mental illness. London: Royal Society of Medicine Press 21–25.

Goate A, (1991). Segregation of missense mutation in the amyloide precursor protein gene with



familial Alzheimer's disease. *Nature*, 349:7046.

Goedert, M. (2009). Oskar Fischer and the study of dementia. *Brain*, 132(4), 1102-1111.

Georges H., Petit A. (2005). Molecular biology and genetics of Alzheimer's disease *Biologie moléculaire et génétique de la maladie d'Alzheim*. *Comptes Rendus Biologies*, 119-130

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

(H)

Has A (2011). Maladie D'Alzheimer Et Maladies Apparentées: Diagnostic Et Prise En Charge.

Halpert, BP. (1983). "Development of the term "senility" as a medical diagnosis." *Minn Med* 66(7): 421-424.

Hardy J. Amyloid, the préséniline and Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 1997; 20 : 154–9.

Hyman BT, Phelps CH., Beach TG, Bigio OH, Cairns NJ (2012). Nationale institue on inging Alzheimer's association guidlines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimer Dement*. 8: 1-13.

(I)

Inserm/Auzias, Guillaume/Baillet, Sylvie/Colliot, Olivier., 18 SEP 2019 (Salle De Presse). *Neurosciences, Sciences Cognitives, Neurologie, Psychiatrie*.

(J)

Jackes J (2008). Maladie d'Alzheimer et évolution des politiques publiques, *Documents Cleirppa*, cahier n° 33, pp. 4 à 7. [5].

Jessica L. Podcasy, MS (2016). Considering sex and gender in Alzheimer disease and other dementias; *Dialogues Clin Neurosci*. 18(4): 437–446).

Joachim C.L., Morris J.H., Selkoe D.J. (1988). Clinically diagnosed Alzheimer's disease:autopsy results in 150 cases. *Ann. Neurol*. 24, 50-6.

(K)

Kim S., Kim MJ., Kim S (2015) Gender differences in risk factors for transition from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a CREDOS study. *Compr Psychiatry*. 62:114–122



Kling, M.A. et al. (2013). Comparing metabolomic and pathologic biomarkers alone and in combination for discriminating Alzheimer's disease from normal cognitive aging. *acta neuropathol commun* 1: 28.

(L)

Lagarde J et al. (2017). Alzheimer Disease & Associated Disorders. Wolters Kluwer. 31:8-12(5)

LaunerLJ, Andersen K, Dewey ME, Letenneur L, Ott A (1999). Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. *European Studies of Dementia. Neurology* 52: 78-84.

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

Lapre E (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.

Larkin M (1999). Is senile dementia «age-related» or «ageing-related»? Evidence from meta-analysis of dementia prevalence in the oldest old. *Lancet* .346: 931.

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

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

Lin FC, Chuang YS, Hsieh HM (2015). Early statin use and the progression of Alzheimer disease: a total population-based case-control study. *Medicine (Baltimore)*.94(47):214.

Lücker L, Hovaguinmian F, Naville A, Grobli F (2003). Maladie d'Alzheimer: parcours du combattant. Thèse de doctorat en médecine pp71, 20, 21, 22.

(M)

Martin P Anders W, Maeleann G Gemma-claire A, Yu-Tzu W, Mattew P. (2015). Rapport mondial d'Alzheimer.p5

Medina A, (2014). Species richness of epiphytic bryophytes: drivers across scales on the edge of the Mediterranean. *Ecography*, 37, 80–93



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

Möller HJ, Graeber MB (1998). The case described by Alois Alzheimer in 1911 European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience 248: 111-122.

(P)

Panel A, Gasser I, Salamin V, Zumbach S (2018). Late life depression or prodromal Alzheimer's disease: Which tools for the differential diagnosis?L'Encéphale44 (1): 52-58

Perry VH, Holmes C (2014): Microglial priming in neurodegenerative disease. Nat Rev Neurol. 10: 217-224.

(R)

Rabins PV., Blacker D.,Rovner BW.,Rummans T., Schneider LS., Tariot PN (2007). American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Second edition. The American Journal of Psychiatry.16: 5-56.

Raffaitin FI., de Montauzan-rivierre, Ruyer F, Meder J.F, Susini J.P, Fredy D. (1986). Intérêt de scanner en psychiatrie. Encyclopédie Médico-chirurgicale. 37160: 5-12

Rogers F (1999). Manuel de psychologie du vieillissement, Editeur: Dunod 231P. (p12).

Ritchie K, Kildea D (1999). Is senile dementia «age-related» or «ageing-related»? Evidence from meta-analysis of dementia prevalence in the oldest old. Lancet; 346: 931

Rubinsztein K (2006). The roles of intracellular protein-degradation pathway in neurodegeneration, Nature. 443:78-780

(S)

Sabia, S, Fayosse, A, Dumurgier, J (2021). Association of sleep duration in middle and old age with incidence of dementia. Nat Commun.12:2289.

SambamurthiK, Granholm AC, Kindy MS, Bhat NR, Greig NH (2004). Cholesterol and Alzheimer's disease: clinical and experimental models suggest interactions of different genetic, dietary and environmental risk factors. Curr Drug Target, 5: 517-528.



Schenk, D., Barbour, R., Dunn, W., Gordon, G., Grajeda, H., Guido, T., Seubert, P.(1999). Immunization with amyloid- β attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature*, 400(6740):173-177.

Sheikh et Yesavage (1986). Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version. *Clinical Gerontologist: The Journal of Aging and Mental Health*, 5(1-2), 165–173.

Shulman KI, Pushkar Gold D, Cohen CA (1993). Clock-drawing and dementia in the community: A longitudinal study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*; 8: 487-496

Schmitt J. Dekorwin J.D (1988). Conférence de consensus sur le diagnostic différentiel des démences. *Encyclopédie Médico-chirurgicale*. 162: 2-7.

Spector A.,Thorgrimsen L.,Woods B.,Royan L·Davies S.,Butterworth M.,Orrell M(2003). Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: randomised controlled trial". *The British Journal of Psychiatry*. 3:248–54.

Spillantini Mg, Goedert M, (1998). Tau Protein Pathology in Neurodegenerative Diseases. *Trends Neurosci* ; 21: 428–33.

(T)

Tariot, P., Farlow, M., & Grossberg, G. (2004). La mémantine ajoutée au donépézil dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. *Minerva*, 3(9) : 147-149.

(V)

Vogel (2006). Grande distribution et concurrence, *Atelier de la concurrence, Concurrence et Consommation* N° 153.

Vivier E, Tomasello E, Baratin M, Walzer T, Ugolini S (2008). Functions of natural killer cells. *Nat Immunol* 9(5):503-510.

(W)

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



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

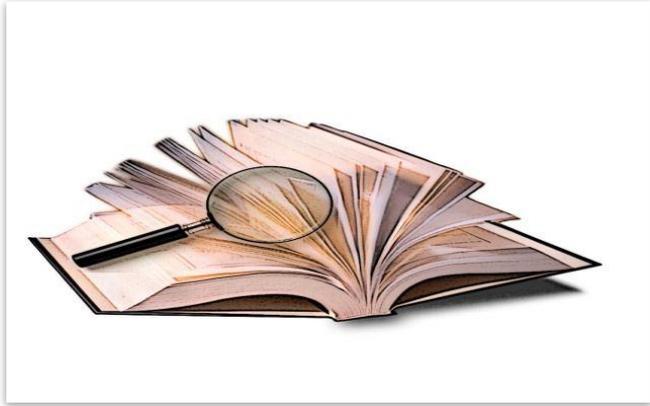
(Z)

Zhou A (2006). Prevalence estimation of dementia in a rural area of Korea. *j am geriatr soc*, 46: 983-987.



Webographie

- [http://leserveau.mcgill.ca/flash/d/d 08/d 08 cr/d 08 cr alz/d 08 cr alz.html](http://leserveau.mcgill.ca/flash/d/d%20d%20cr/d%20cr%20alz/d%20cr%20alz.html).
 - <https://www.cognifit.com/fr/parties-du-cerveau> consulté le 5/10/2018.
 - <https://www.frcneurodon.org>.
 - <https://www.maladiealzheimer.fr>.
 - <https://www.Santévivante.fr>.
 - <https://www.unilim.fr/campus-neurochirurgie/IMG/pdf> consulté le 4/11/2018.
 - <https://www.vaincrealzheimer.org>.
 - <https://doi.org/10.3917/ga.097.0139>.
-



ANNEXES



Annexes

Fiche d'Etude

N° de dossier :

Nom et prénom :

Statut :

Age : 77 ans

Sexe : homme

Commune : [handwritten]

Niveau d'instruction : Primaire Moyen Universitaire

Niveau de vie socio-economique : Haut Moyen Bas

Degré de la maladie : Léger Modéré Sévère

Autonomie : Oui Non

Age de début de la maladie :

Origine de la maladie : Sporadique Héritaire

Affection neurologique : Oui Non

Affection psychiatrique : Oui Non

Comorbidité : Oui Non

Syndrome anxieu-depressive : Oui Non

Alcool :

Tabac :

Troubles de sommeil : Oui Non

Facteur de risque modifiable

HTA : Oui Non

Diabète : Oui Non

Dyslipidémie : Oui Non

Facteurs de risque non modifiable

Antécédent familiaux : maladie d'Alzheimer Oui Non

Facteurs protecteurs



نوال صراف شريف

Activités physique : Oui Non

Consommation des antioxydants : Oui Non

Motif de consultation

Troubles de la mémoire

Troubles des fonctions supérieurs

Troubles de comportement

Troubles de l'humeur

Examens neurologiques

Examen neuropsychologique

MMSE

GDS

Teste de l'horloge

La fluence verbale

La BREF

Examen demandé

TDM cérébral

IRM cérébral

Bilan biologique

Dosage de la vitamine D Oui Non

CAT

Hospitalisé

Réadressé

Traitement médicale



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE LARBI TEBESSI-TEBESSA-

Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie Appliquée

Réf : D.B.A/F.S.E.S.N.V/U.L.T/2

TEBESSA, le 20 /02/2023

A Monsieur le Directeur de la Cesse
Nationale des Assurances Sociales
Des Travailleurs Salariés.
-CNAS- Tébessa

Lettre de recommandation

Dans le cadre de la réalisation de projet de recherche scientifique et l'obtention du diplôme de Master en biologie moléculaire et cellulaire, nous avons l'honneur monsieur de vous demander l'autorisation d'accès des étudiantes dont les noms cités ci-dessous à votre établissement pour faire un stage de mémoire de fin d'étude sur la maladie d'Alzheimer.

Nom et prénom :

1. Merzouk Adel
2. Douichine Ayoub

Spécialité : Biologie moléculaire et cellulaire

Période du : 20/02/2023 Au 20/03/2023

Sous la supervision de l'enseignante : Dr GUEDRI. K

Veillez accepter monsieur, mes considérations les plus distinguées

Le Chef de département

رئيس قسم البيولوجيا التطبيقية
د. بن صالح مسروحة



Le Directeur

صاحبة صلاح الدين
مكتب تنظيم شؤون الوكالة



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE LARBI TEBESSI-TEBESSA-

Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie Appliquée

Réf : D.B.A/F.S.E.S.N.V/U.L.T/2

TEBESSA, le 01 /02/2023

A Monsieur le Directeur de la maison
de retraite. BAKARIA. Tébessa

Lettre de recommandation

Dans le cadre de la réalisation de projet de recherche scientifique et l'obtention du diplôme de Master en biologie moléculaire et cellulaire, nous avons l'honneur monsieur de vous demander l'autorisation d'accès des étudiantes dont les noms cités ci-dessous à votre établissement pour faire un stage de mémoire de fin d'étude sur la maladie d'Alzheimer.

Nom et prénom :

1. Merzouk Adel
2. Douichine Ayoub

Spécialité : Biologie moléculaire et cellulaire

Période du : 02/02/2023 Au 02/03/2023

Sous la supervision de l'enseignante : Dr GUEDRI. K

Veuillez accepter monsieur, mes considérations les plus distinguées

Le Chef de département

Le Directeur