

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université Frères Mentouri Constantine  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie Animale

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة والحياة  
قسم بيولوجيا الحيوان

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master**

**Domaine :** Sciences de la Nature et de la Vie

**Filière :** Sciences biologiques

**Spécialité :** *Génétique*

N° d'ordre :  
N° de série :

Intitulé :

---

**Association du polymorphisme I/D de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et la maladie d'Alzheimer**

---

**Présenté et soutenu par :** BOUZIANE Ahlem  
GHAZI Lina  
HAMIMED Yassmine Imen

**Le 23/09/2021**

**Jury d'évaluation :**

**Président :** CHELLAT Djalila (Pr - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

**Encadreur :** SEMMAME Ouarda (MCB - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

**Examinatrice :** ZIADA HADIA (MCB - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

**Année universitaire  
2020 – 2021**

# TABLE DES MATIERES

## Remerciements et dédicaces

## Liste des abréviations

## Liste des figures

## Liste des tableaux

## Introduction.....01

### La partie théorique

#### Rappel sur le Système nerveux

1- Système nerveux.....	03
1-1-Système nerveux périphérique.....	03
• Système nerveux somatique.....	03
• Système nerveux autonome .....	03
1-2-Système nerveux central.....	04
2-Éléments cellulaires du système nerveux.....	06
2-1-Neurones.....	06
2-2- Cellules neurogliales.....	07
3-Fonctions du système nerveux.....	07

#### La maladie d'Alzheimer

1-Démence et Alzheimer.....	09
2 -Épidémiologie.....	10
3- Histoire d'Alzheimer.....	11
4-Causes et facteurs de risque de la MA.....	12
4-1-Facteurs de risque environnementaux.....	12
4-2-Facteur de risque génétique.....	12
4-2-1- Gènes impliqués dans la forme familiale de la maladie d'Alzheimer.....	12
4-2-2- Gènes impliqués dans la forme sporadique de la maladie d'Alzheimer.....	14
5- Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer.....	19
5-1-Plaques sénile.....	19
5-2-Enchevêtrements neurofibrillaires.....	20
5-3-Atteinte du système des neurotransmetteurs.....	21
5-4- Stress oxydatif.....	21
5-5-Neuroinflammation.....	22
6-Signes cliniques.....	22

6-1-Trouble cognitif.....	22
6-1-1 Trouble de la mémoire (amnésie).....	22
6-1-2 Difficulté de langage (aphasie).....	22
6-1-3 Troubles des gestes (apraxie).....	22
6-1-4 Troubles de l'orientation spatiale et temporelle.....	23
6-2- Symptômes psycho comportementale.....	23
6-2-1 Perte de motivation (apathie).....	23
6-2-2 Dépression.....	23
6-2-3 Anxiété.....	24
6-2-4 Troubles du sommeil.....	24
6-2-5 Troubles de l'appétit.....	24
6-3- Retentissement sur la vie quotidienne.....	24
7- Diagnostic de la pathologie.....	25
8- Traitement.....	26

## **L'enzyme de conversion de l'angiotensine**

1- Protéine de l'ECA.....	27
2- Structure de l'ECA.....	27
3- Fonction de l'ECA.....	28
4- Gène de l'ECA.....	28
5- Polymorphisme génétique de l'ECA.....	29
6- Corrélation phénotype – génotype.....	30
7- Association du polymorphisme I/D de l'ECA et la maladie d'Alzheimer.....	30

## **Partie pratique**

### **Matériels et méthodes**

1- Population d'étude.....	31
1-1- Population témoin.....	31
1-2- Population malade.....	31
2- Méthodes de travail.....	32
2-1 Recueil des données.....	32
2-2- Prélèvement sanguin.....	32
3- Étude moléculaire.....	32
3-1- Extraction de l'ADN.....	32
3-1-1 Principe de l'extraction d'ADN.....	33
3-2- Recherche du polymorphisme I/D de l'ECA.....	33
3-2-1 Amplification par PCR.....	33
3-2-2 Contrôle des produits de la PCR.....	35

4-Étude statistique.....	36
4-1-Calcul de l'odds Ratio.....	36
4-2- Choix de la P « value ».....	37

## **Résultat et discussion**

1- Caractéristiques générales.....	38
1-1- Répartition de la population des patients selon le sexe.....	38
1-2- Répartition de la population des patients selon l'âge.....	38
2-Etude des facteurs de risque.....	39
2-1- Niveau d'étude .....	39
2-2- Tabagisme.....	40
2-3-Diabète.....	41
2-4- Hypertension artérielle (HTA).....	42
2-5-Obésité.....	43
3-Étude des caractéristiques cliniques de la MA.....	45
3-1- Selon la forme de la maladie.....	46
3-2-Selon l'évaluation du statut cognitif et du stade de la démence (MMS).....	46
4-Étude moléculaire.....	47
4-1-Répartition des fréquences génotypiques et alléliques du gène ECA.....	47
4-2- Le polymorphisme I/D de l'ECA et la MA.....	48
<b>Conclusion et perspectives .....</b>	<b>49</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>51</b>

### **Annexes**

#### **Résumés**



Remerciements

Et

Dédicaces

# Remerciement

Nous remercions du fond du cœur le bon Dieu tout puissant qui nous a honorées par ce savoir, et qui nous a donné la force, le courage et la volonté pour réaliser ce modeste travail.

*Nous remercions notre directrice de mémoire, Mme **SEMMAME OUARDA**;  
pour la confiance qu'elle nous a accordée en acceptant d'encadrer ce travail.*

*Nous lui sommes reconnaissantes pour sa patience, ses encouragements, sa  
sympathie et sa disponibilité à tout moment, Ses conseils, ses commentaires, ses  
corrections et ses qualités scientifiques ont été très précieux pour mener à bien  
ce travail. Enfin, nous avons été extrêmement sensibles à ses qualités humaines,  
à sa rigueur, à son professionnalisme et à son ouverture d'esprit. Nous sommes  
infiniment heureux et honorés d'avoir réalisé notre master sous sa direction.*

*Aucune expression de gratitude ne sera suffisante pour vous exprimer nos  
respects et nos reconnaissances.*

*Nous remercions **CHELLAT DJALILA** qui a eu la bonté d'être présidente de  
ce jury. Veuillez croire en nos éternels respects et nos sincères gratitude.*

*Nous remercions **ZIADA HADIA** pour l'honneur qu'elle nous a fait en  
acceptant d'examiner ce travail.*

*Nos sincères remerciements à tous les enseignants de génétique moléculaire  
d'avoir partagé avec nous leurs passions pour l'enseignement et la recherche.*

# ***DÉDICACE***



**Je dédie ce modeste mémoire :**

**À l'homme de ma vie... mon père**

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour lui. À celui qui a toujours garni mes chemins avec force et lumière ma source d'énergie et de bonheur.

À la meilleure de toutes les mères **SAMIA**, qui m'a soutenu durant toute ma vie, qui m'a aidé durant mes années d'études, qui m'a appris à aimer le travail et le bon comportement, pour son amour infini et sa bienveillance jour et nuit.

À la plus belle perle du monde ma chère grande mère paternelle **YAYA** pour son soutien, son amour et son encouragement.

À l'adorable tante **HABIBA** qui mérite plus que des mots qui puissent se dire ou s'écrire, elle a fait de moi sa fille, merci et encore merci.

À mes deux chers frères **RAMI** et **LOULOU**, merci d'être toujours à mes côtés, de m'avoir aimé.

À mes amies **BOUTHEINA**, **DOUNIA** et **NOUSSAIBA** pour votre aide et votre soutien moral. Je vous souhaite beaucoup de succès dans votre vie et surtout beaucoup de joie et de bonheur et je demande à Dieu de vous protéger.



À ma tante **DALILA** pour sa générosité et sa présence.

À **AHLEM** pour la sœur agréable et pour nos 14 ans d'amitié.

À mon binôme **YASSMINE** pour son esprit d'équipe. Je remercie tous ceux qui m'aiment et tous ceux que j'aime.

***Lina Ghazi***



## **Je dédie ce mémoire à :**

### **♥À ma très chère mère ♥**

*Aucune dédicace très chère maman, ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour vous, vos sacrifices innombrables et votre dévouement firent pour moi un encouragement. Vous avez guetté mes pas, et m'avez couvé de tendresse, ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Vous m'avez aidé et soutenu pendant de nombreuses années avec à chaque fois une attention renouvelée. Puisse Dieu, tout puissant vous combler de santé, de bonheur et vous procurer une longue vie.*

### **♥À mon très cher père ♥**

*Toute l'encre du monde ne pourrait suffire pour exprimer mes sentiments envers un être très cher. Vous avez toujours été mon école de patience, de confiance et surtout d'espoir et d'amour. Vous êtes et vous resterez pour moi ma référence, la lumière qui illumine mon chemin.*

### **♥À mon grand frère BILEL ♥**

*Ces quelques lignes, ne sauraient traduire le profond amour que je te porte. Ta bonté, ton précieux soutien, ton encouragement tout au long de mes années d'étude, ton amour et ton affection, ont été pour moi l'exemple de persévérance. Je trouve en toi le conseil du frère et le soutien de l'ami.*

*J'espère que nous nous rencontrerons bientôt. Tu me manques tellement.*

### **♥À ma Sœur MANAL et mon petit frère Ayoub ♥**

*Aucune dédicace ne peut exprimer mon amour et ma gratitude de vous avoir comme sœur et frère. Je ne pourrais jamais imaginer la vie sans vous, vous comptez énormément pour moi, je vous estime beaucoup et je vous aime beaucoup.*

*À la mémoire de mon grand-père BACHIR Puisse Dieu vous avoir en sa sainte miséricorde et que ce travail soit une prière pour votre âme.*

*À ma grande mère maternelle, que le bon Dieu la bénisse, pour son profond amour et son affection chaleureuse que je n'oublierais jamais.*

**♥À mes chères cousines Bouchra Khaoula Malak Rouaa♥**

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs et des amies sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

**♥À mes chers binômes : ♥**

*LINA : Ça fait déjà de nombreuses années (14 ans) que tu es dans ma vie mon amie, ma sœur, il était grand temps que je te dise à quel point tu es importante pour moi. Tu sais comme personne me remonter le moral quand je ne vais pas bien. Et tu sais surtout m'accompagner dans toutes les étapes de ma vie. Je peux compter sur toi pour m'écouter des heures et m'apporter les petits conseils si précieux dont tu as le secret. Tu me permets d'avancer, et c'est pour cela que tu es ma meilleure amie*

**Yasmine : tu es une amie en or ! La meilleure et la plus précieuse ! Je t'adore !**

AHLEM



**Je dédie ce mémoire à :**

**MA GRANDE MÈRE SASSIA**

LA FEMME QUI A SOUFFERT SANS ME LAISSER SOUFFRIR, QUI N'A JAMAIS DIT NON À MES EXIGENCES ET QUI N'A ÉPARGNÉ AUCUN EFFORT POUR ME RENDRE HEUREUSE. MES MOTS NE TE SUFFIT JAMAIS, MERCI POUR TON AMOUR ET TON SOUTIEN JE T'AIME TELLEMENT FORT.

**MES PARENTS**

MA MÈRE, QUI A OEUVRÉ POUR MA RÉUSSITE, DE PAR SON AMOUR, SON SOUTIEN, TOUS LES SACRIFICES CONSENTIS ET SES PRÉCIEUX CONSEILS, POUR TOUTE SON ASSISTANCE ET SA PRÉSENCE DANS MA VIE, REÇOIT À TRAVERS CE TRAVAIL AUSSI MODESTE SOIT-IL, L'EXPRESSION DE MES SENTIMENTS ET DE MON ÉTERNELLE GRATITUDE.

MON PÈRE, QUI PEUT ÊTRE FIER ET TROUVER ICI LE RÉSULTAT DE LONGUES ANNÉES DE SACRIFICES ET DE PRIVATIONS POUR M'AIDER À AVANCER DANS LA VIE. PUISSE DIEU FAIRE EN SORTE QUE CE TRAVAIL PORTE SON FRUIT ; MERCI POUR LES VALEURS NOBLES, L'ÉDUCATION ET LE SOUTIEN PERMANENT VENU DE TOI.

**MA PETITE SŒUR SARA**

MERCI DE SI BIEN ACCOMPLIR TON RÔLE. MERCI D'ÊTRE LÀ QUAND ÇA NE VA PAS. MERCI DE ME PRÊTER TON ÉPAULE QUAND J'EN AI BESOIN. MERCI D'APaiser MES PLEURS, PEU IMPORTE LA SITUATION; TU AS TOUJOURS LES MOTS QU'IL FAUT ET TU SAIS RECONNAÎTRE LES MOMENTS OÙ J'AI SIMPLEMENT BESOIN D'UNE OREILLE ATTENTIVE POUR M'ÉCOUTER.

MERCI D'ÊTRE CAPABLE DE ME BRASSER QUAND J'AI BESOIN D'ÊTRE RÉVEILLÉE ET DE ME DONNER LE PETIT COUP DE PIED AU DERRIÈRE DONT J'AI BESOIN POUR CONTINUER D'AVANCER.

**À MES CHERS PETITS FRÈRES ZAKI ET ANES**

MERCI POUR LEUR SOUTIEN ET ATTENTION, ILS M'ONT PERMIS DE RÉALISER QUE LA FAMILLE EST SACRÉE. ILS SONT POUR MOI UNE VRAIE SOURCE D'INSPIRATION ET SONT TOUJOURS À MES CÔTÉS DURANT LES MOMENTS DIFFICILES.

**À MON PARTENAIRE MOHAMED NADJIB**

TU ES TOUT POUR MOI, ET JE TE REMERCIE DE TENIR MON CŒUR ENTRE TES MAINS. TU SAIS QUE JE FERAIS N'IMPORTE QUOI POUR TOI, POURTANT TU N'AS JAMAIS RIEN DEMANDÉ. DANS TA GENTILLESSE, TU NE DEMANDES QUE MON AMOUR ET MES SOINS, ET DE CELA, J'AI BEAUCOUP À TE DONNER. MERCI POUR TON SOUTIEN, TON ENCOURAGEMENT QUAND JE ME SENS FAIBLE TU ÉTÉ MA SOURCE DE FORCE DURANT TOUTES CES ANNÉES.

**À MON BINÔME ET MON AMIE INTIME AHLEM**

MERCI POUR TON AMOUR ET TON AIDE DURANT TOUTES LES ANNÉES PASSÉES JE T'AIME BEAUCOUP ET JE JE SUIS TELLEMENT FIÈRE D'AVOIR UNE RELATION D'AMITIÉ AVEC TOI MA CHÉRIE.  
SANS OUBLIER DE MON ADORABLE BINÔME LINA POUR SON SOUTIEN MORAL, SA PATIENCE ET SA COMPRÉHENSION TOUT AU LONG DE CE PROJET.

**Yassmine**

## Liste des abréviations

ABCA7	<i>ATP Binding Cassette Subfamily A Member 7</i>
ACH	Acétylcholine
Ang 1	Angiotensine 1
Ang 2	Angiotensine 2
APOE	Apolipoprotéine E
APP	<i>Amyloid Precursor Protein</i>
ARNm	Acide Ribonucléique Messenger
A $\beta$	Beta Amyloid protein
BET	Bromure d'Ethidium
BIN1	<i>Bridging Integrator 1</i>
BK	Bradykinine
CD2	Cluster de Différenciation 2
CD33	Siglec 3
CLU	Gène Clusterin
CR1	Gène du Récepteur du Complément 1
CRP	Protéine C-Réactive
DNF	Disjunctive Normal Form
dNTP	Désoxyribonucléosi de Triphosphate
ECA	Enzyme de Conversion de l'Angiotensine
EDTA	Éthylène Diamine Tétra Acétique
FAD	Forme Familiale de la Maladie d'Alzheimer
GABA	Acide Gamma-Aminobutyrique
GPI	<i>Glycosyl Phosphatidyl Inositol</i>
GWAS	<i>Genome-Wide Association Study</i>
HTA	Hypertension Artérielle
I/D	Insertion /Délition
IMC	Indice de Masse Corporelle

IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
KDa	Kilo Dalton
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
LOAD	<i>Late-Onset Alzheimer's Disease</i>
MA	Maladie d'Alzheimer
MAF	Fréquence Allélique Mineure
MMS	<i>Mini-Mental State</i>
MS4A	<i>Membrane-Spanning 4-domains sub family A</i>
OR	Odds Ratio
Pb	Paire de Bases
PCR	Réaction en Chaîne par Polymérase
PS1	Préséniline-1
PS2	Préséniline- 2
PSNE	<i>Single-Nucleotide Polymorphism</i>
SDS	Sodium Dodécyle Sulfat
SN	Système Nerveux
SNC	Système Nerveux Central
SNP	Système Nerveux Périphérique
SNPS	Single Nucleotide Polymorphism
TBE	Tris Borate EDT
TSH	Thyroid-Stimulating Hormone
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

## Liste des figures

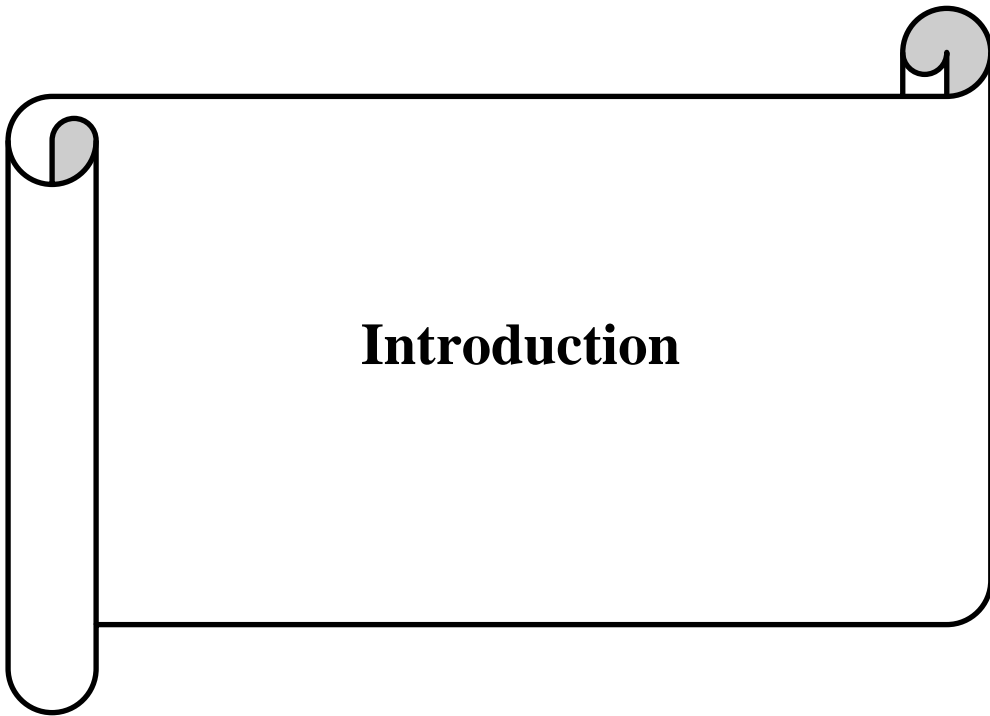
Figure 01 : Les Composants essentiels du système nerveux humain.....	03
Figure 02 : Les Hémisphères cérébraux.....	04
Figure 03 : La Substance grise et substance blanche du cerveaux.....	05
Figure 04 : Les Lobes cérébraux.....	05
Figure 05 : La Structure du neurone.....	06
Figure 06 : La communication entre les neurones : la transmission synaptique.....	07
Figure 07 : Les fonctions fondamentales du système neveux.....	08
Figure 08 : La Coupe transversale du cerveau sain et du cerveau atteint d'Alzheimer.....	10
Figure 09 : De gauche à droite, Aloïs Alzheimer et Auguste D.....	11
Figure10 : La Structure de la protéine APP.....	13
Figure 11 : Le rôle potentiel du CR1 dans la MA.....	16
Figure12 : Les plaques séniles avec coloration classique et méthode d'immunohistochi.....	19
Figure13 : Les deux voies métaboliques principales de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP).....	20
Figure14 : Les dégénérescence neurofibrillaires avec coloration classique (1 : hematoxyline-eosine, 2 :Imprégnation argentine)et une méthode d'immunohistochimie (3 :Anti-tau immunohistochimie avec l'anticorps AT-8).....	21
Figure 15 : La Structure de l'ECA.....	27
Figure 16 : Gène de l'ECA.....	29
Figure 17 : Polymorphisme génétique de l'ECA.....	29
Figure18 : Les différents cycles de PCR.....	33
Figure 19 : Profil électrophorétique des fragments amplifiés par PCR du gène de l'ECA sur gel d'agarose à 2 % .....	36
Figure 20 : Le logiciel « statistiques médicales et épidémiologiques ».....	37
Figure 21 : Répartition des sujets avec Alzheimer selon le sexe.....	38
Figure 22 : Répartition de la population des patients selon l'âge.....	39
Figure 23 : Répartition des sujets selon le niveau d'étude.....	40
Figure 24 : Répartition des patients selon la consommation du tabac.....	41
Figure 25 : Fréquence du diabète chez les sujets atteints de MA.....	41
Figure 26 : la relation entre le diabète et le risque accru de la maladie d'Alzheimer.....	42
Figure 27 : Fréquence de l'HTA chez les sujets atteints de MA.....	43



Figure 28 : la relation entre la leptine et le risque accru de maladie d'Alzheimer .....	45
Figure 29 : Répartition des patients selon la forme de la maladie.....	45
Figure 30 : Le degré de sévérité de la démence.....	47

## Liste des tableaux

Tableau 01 : Classification des démences.....	09
Tableau 02 : Composants du milieu réactionnel de la PCR.....	34
Tableau 03 : Conditions d'amplification de la PCR.....	35
Tableau04 : Tableau de contingence pour le calcul de l'odds ratio.....	37
Tableau 05 : Fréquence de l'obésité chez les sujets atteints par MA.....	44
Tableau 06 : Évaluation du score de Mini-Mental State.....	46
Tableau 07 : Comparaison des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme I/D du gène de l'ECA chez les patients et les témoins.....	47



# **Introduction**

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative qui provoque des lésions irréversibles dans le cerveau, conduisant à un déclin des fonctions cognitives qui servent à traiter l'information et le comportement au fur et à mesure de la progression de la maladie. Si les lésions se développent assez tôt dans la vie, la maladie ne s'exprime habituellement que tardivement, l'âge étant le premier facteur de risque (**Amouyel et al., 2006**).

En raison du vieillissement de la population et de l'allongement de l'espérance de vie, la MA est devenue un problème majeur de santé publique. Son coût global pour la société, déjà très élevé, ne devrait cesser de s'alourdir, car sa prévalence croît d'une manière exponentielle avec l'âge (**Brookmeyer et al., 2007**).

La prévalence et l'incidence de la démence et de la maladie d'Alzheimer ont été étudiées à de multiples reprises (**Helmer et al., 2006**). Selon les estimations les plus raisonnables, il y aurait en France environ 900 000 cas de maladie d'Alzheimer et syndromes apparentés, et environ 225 000 nouveaux cas par an (**Garre-Olmo, 2018**). En Algérie, selon une statistique fournie par la société algérienne de neurologie et de neurophysiologie clinique (SANN), 200 000 personnes sont atteintes par le syndrome d'Alzheimer dans le pays. C'est une estimation nationale réelle, même si les médecins ne reçoivent que 10 000 malades en consultation (**El-Metwally et al., 2019**).

Bien que la forme sporadique de la MA est la plus répandue (99 % des cas) caractérisée par un âge tardif (65 ans), il existe également une forme familiale (1 %), caractérisée par un âge d'apparition précoce et une évolution rapide (**Brice et al., 2006**).

Étant une maladie multifactorielle très hétérogène, la physiopathologie de la MA est considérée comme étant très complexe, reliant des caractéristiques biochimiques et immunologiques. Cependant son élément déclencheur demeure inconnu à ce jour. Plusieurs hypothèses ont été émises, dans le but d'expliquer l'origine de la MA, parmi celles-ci : l'hypothèse amyloïdogénique et l'hypothèse inflammatoire. Cette dernière repose sur le fait que la neuroinflammation soit l'élément déclencheur des différents processus caractéristiques de la MA (**Cameron et Landerth, 2010 ; Meraz-Rios et al., 2013**).

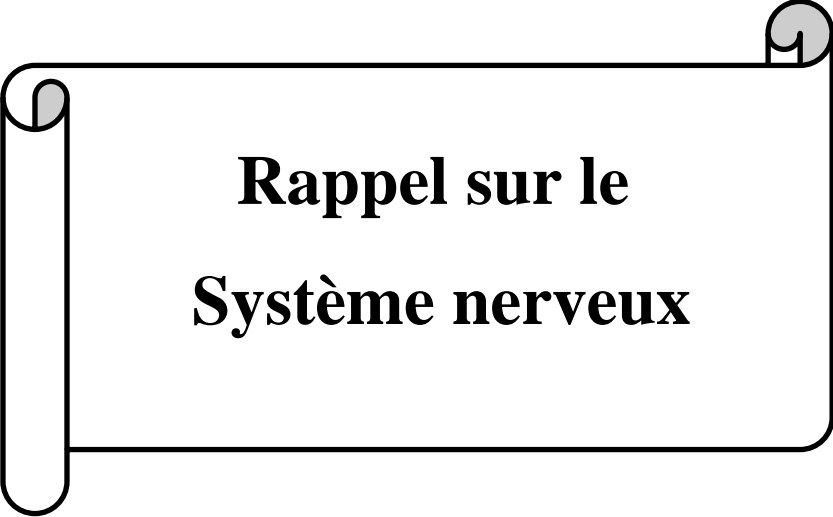
L'enzyme de conversion de l'angiotensine (*ECA*), principal composant du système rénine angiotensine (*SRA*), catalyse l'hydrolyse de l'angiotensine 1 (*Ang 1*) en angiotensine 2 (*Ang 2*) et permet la dégradation de la bradykinine (**Gardier, 2004**). L'*ECA* intervient aussi dans la dégradation de peptides neuronaux. Les actions d'*Ang 2* au sein du système nerveux central jouent un rôle crucial dans la maladie d'Alzheimer (**Schrader et al., 2007**).

Plusieurs études ont été entreprises à fin d'analyser les facteurs de risque de la MA. Parmi ces facteurs : le polymorphisme I/D du gène *ECA*. Il s'agit d'une insertion (allèle I) ou une délétion (allèle D) d'une séquence génomique de 287 pb au niveau de l'intron 16 du gène de l'*ECA*. Plusieurs études épidémiologiques ont lié le polymorphisme I/D du gène de l'*ECA* et en particulier le génotype DD du gène *ECA* à la pathogenèse et à l'évolution de la MA (**Hopper *et al.*, 2002 ; Fekih-Mrissa *et al.*, 2017**).

L'objectif dans cette étude est de déterminer les différentes fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme I/D de l'*ECA* dans la maladie d'Alzheimer et de déduire une possible association entre ce polymorphisme et la pathologie.



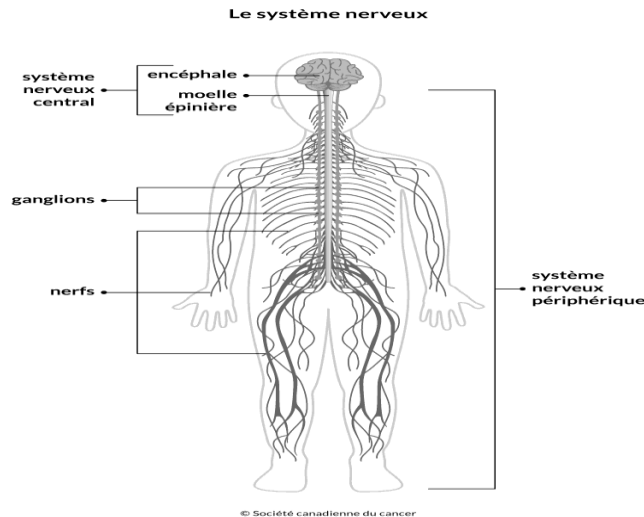
# **Partie théorique**



**Rappel sur le  
Système nerveux**

### 1-Système nerveux

Le système nerveux ou système neuronal (SN) est un système biologique correspond au système le plus complexe et le mieux organisé du corps, il est formé de deux parties : le système nerveux central (SNC) et le système nerveux périphérique (SNP) (Figure01) (**Baulieu, 1997**).



**Figure 01 : Les composants essentiels du système nerveux humain**  
(**Martini *et al.*, 2014**).

#### 1-1 -Système nerveux périphérique

Le SNP est la partie du système nerveux formé de ganglions et de nerfs qui fait circuler l'information entre les organes et le système nerveux central (**Catala, 2013**). IL est classiquement divisé en deux parties :

- **Système nerveux somatique**

Le SN somatique est un système de relation qui permet de communiquer avec l'extérieur sa fonction principale est de connecter le système nerveux central aux muscles du corps pour contrôler les mouvements volontaires et les arcs réflexes (**Lien, 2004**).

Ce système contient deux grands types de neurones : les neurones sensoriels et les motoneurones (**Bertucci et Arendt, 2013**).

- **Système nerveux autonome**

Ce système fonctionne automatiquement (de manière autonome), il contrôle les processus internes du corps : Pression artérielle, Fréquence cardiaque et respiratoire,



Température corporelle, Digestion et la réponse sexuelle (**Serratrice et Verschueren, 2005**).

Le système nerveux autonome a deux divisions principales :

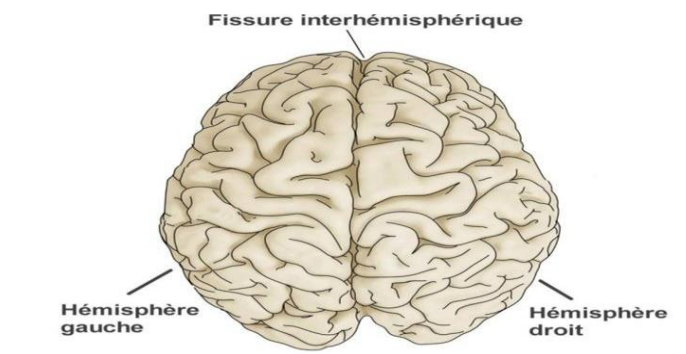
- ✓ **Sympathique** : régule les réponses de fuite ou de combat (**Ernsberger et Rohrer, 2018**).
- ✓ **Parasympathique** : il aide à maintenir des fonctions corporelles normales et à conserver les ressources physiques (**Kreibig, 2010**).

### 1-2-Système nerveux central

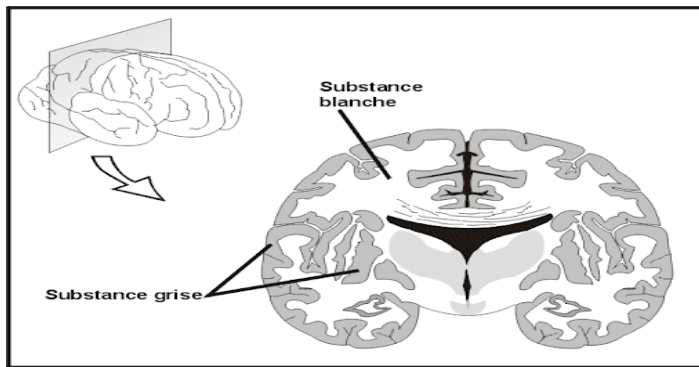
Il est divisé en deux parties principales : encéphale qui correspond aux trois organes qui sont situés dans la cavité de la boîte crânienne qui sont le cerveau, le cervelet et le tronc cérébral et la moelle épinière qui se situe dans le canal rachidien et se termine environ au niveau de la première vertèbre lombaire (**Brodal, 2004**).

Le principal organe du SNC est le cerveau, cet organe représente environ 2 % du poids du corps, son poids moyen est de 1400 à 1800 grammes. Il est composé de milliards de neurones (**Biswa et al., 2010**).

Le cerveau est divisé en 2 hémisphères cérébraux (**Stern, 2019**) : les hémisphères droit et gauche (Figure 02). La couche externe de l'hémisphère cérébral est appelée le cortex cérébral qui est une fine couche de substance grise tandis que la zone interne appelée substance blanche (Figure 03) (**Jiang et al., 2010**).



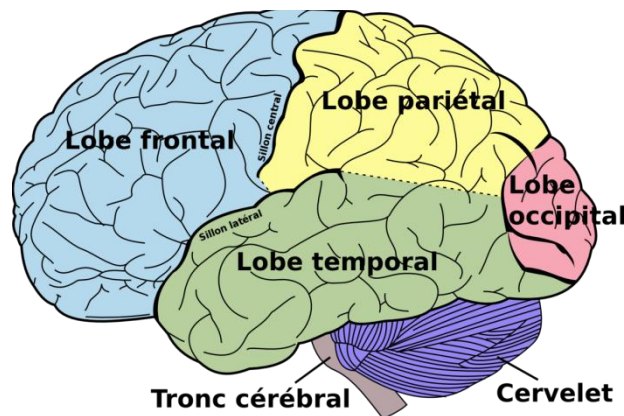
**Figure 02 : Hémisphères cérébraux (W1)**



**Figure 03 : Substance grise et substance blanche du cerveau**

(Haensberger *et al.* , 2007 ).

Ces hémisphères contrôlent l'ensemble de nos fonctions mentales supérieures : mouvements volontaires, pensée, apprentissages, mémoire, etc. Chaque hémisphère a 4 lobes (Hutsler et Galuske, 2003) : frontal, temporal, pariétal et occipital (Figure 04), les principales fonctions de chaque lobe sont les suivantes :



**Figure 04 : Les lobes cérébraux (W2)**

- ✓ **Les lobes frontaux** : parole et langage, raisonnement, mémoire, prise de décision, personnalité, jugement, mouvements du côté droit.
- ✓ **Les lobes pariétaux** : lecture, repérage dans l'espace, sensibilité.
- ✓ **Les lobes occipitaux** : la vision
- ✓ **Les lobes temporaux** : langage, mémoire, émotions.

Le cerveau baigne dans le liquide céphalo-rachidien, ce liquide réduit les effets des chocs et d'autre part, car il est recouvert par 3 enveloppes qui sont les méninges (Sakka *et al.*, 2011).

## 2- Éléments cellulaires du système nerveux

Le système nerveux est composé de deux types cellulaires : les neurones et les cellules neurogliales.

### 2-1-Neurones

Un neurone, ou une cellule nerveuse est la cellule de base du système nerveux, cette cellule nerveuse reçoit, traite et transmette des informations (des signaux) dans tout le corps, elle comprend un corps cellulaire, des dendrites et un axone (Figure 05).

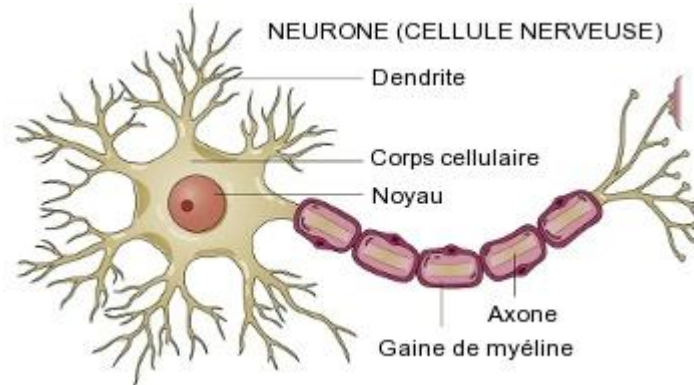
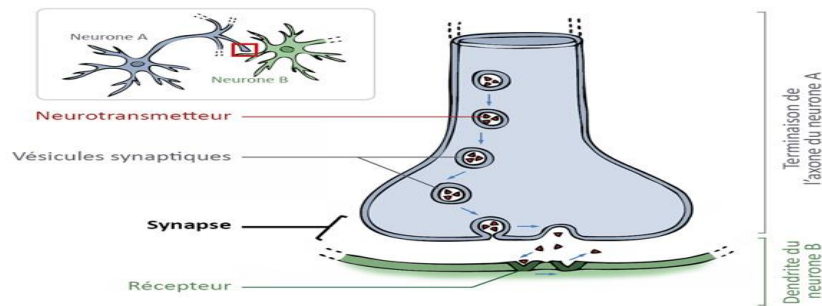


Figure 05 : Structure du neurone (Cailloce, 2011).

Il existe 3 classes de base de neurones :

- Les **neurones afférents** : également appelés **neurones sensoriels** ils transmettent des signaux sensoriels au système nerveux central à partir de récepteurs dans le corps.
- Les **neurones efférents** : également appelés **motoneurones** ils transmettent des signaux du système nerveux central aux effecteurs du corps tel que les muscles et les glandes
- Les **interneurones** : ils intègrent les informations reçues des neurones afférents et dirigent la fonction du corps à travers les neurones efférents.

Ces neurones communiquent entre eux par des jonctions appelées synapses (Figure 06)



**Figure 06 : La communication entre les neurones : la transmission synaptique (Frank et Reber, 2013).**

### 2-2- Cellules neurogliales

Les Cellules neurogliales, généralement appelées simplement **cellules gliales** ou **glies**, ils constituent le tissu de soutien du système nerveux, le SNC comprend trois types principaux de cellules gliales :

- **Les astrocytes** : La fonction principale des astrocytes est de réguler le milieu ionique des cellules nerveuses et, dans certains cas, la recapture du transmetteur.
- **Les oligodendrocytes** : Leur rôle principal est l'élaboration de la myéline (une enveloppe stratifiée riche en lipides) qui entoure les axones
- **Les cellules microgliales** : sont les cellules immunocompétentes et phagocytaires du système nerveux

Tandis que le SNP comprend deux types :

- **Les cellules de Schwann** : Ils portent le nom du physiologiste Theodor Schwann, qui les a découvertes ces cellules sont analogues aux oligodendrocytes c'est-à-dire ils fournissent des gaines de myéline pour les axones.
- **Cellules satellites** : Ce sont des cellules aplaties disposées autour des corps cellulaires des neurones au niveau des ganglions. Ils ont des fonctions analogues aux astrocytes.

### 3-Fonctions du système neveux

Le SN a trois fonctions de base (Figure 07) :

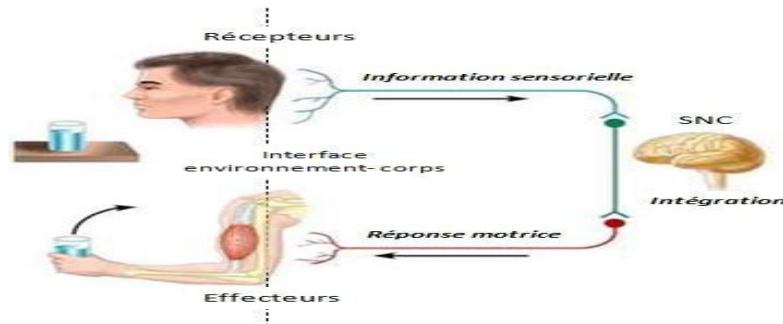
- **la fonction sensorielle** : permet de détecter le stimulus physique (des signaux) interne et externe de notre environnement par l'intermédiaire des récepteurs sensoriels, ces

## Rappel sur le système nerveux

signaux sont ensuite transmis au système nerveux central pour un traitement ultérieur par les neurones afférents (et les nerfs).

- **la fonction intégrative** : c'est le traitement et la prise de conscience de l'information sensorielle par le cerveau.

- **la fonction motrice** : permettant la contraction des diverses cellules musculaires de l'organisme.



**Figure 07 : les fonctions fondamentales du système nerveux ( Ray , 2018 ).**

Notre système nerveux ne fonctionne pas toujours comme il le devrait. Parfois, cela est le résultat de maladies comme la maladie d'Alzheimer.



**La maladie  
d'Alzheimer**

## 1-Démence et Alzheimer

Le mot « dément » vient du latin « *de-mens* » c'est-à-dire littéralement qui a perdu l'esprit dans le sens de lucidité intellectuelle au sens cognitif du terme (**Jean-Emile, 2017**). La démence est un syndrome caractérisé par un déficit cognitif multiple dont l'intensité entraîne une réduction des activités de la vie quotidienne, diminution des capacités intellectuelles, troubles mnésiques, altération de la pensée, absence d'obscurcissement de la conscience (**Convery et al., 2019**).

Les démences sont soit dégénératives, liées au vieillissement, soit non dégénératives, touchant donc des sujets plus jeunes (Tableau 1). Il existe, par ailleurs, des démences dites mixtes, associant des signes de la maladie d'Alzheimer et de démence vasculaire. D'évolution lente, elles génèrent toutes une perte d'autonomie progressive du patient (**François, 2012**).

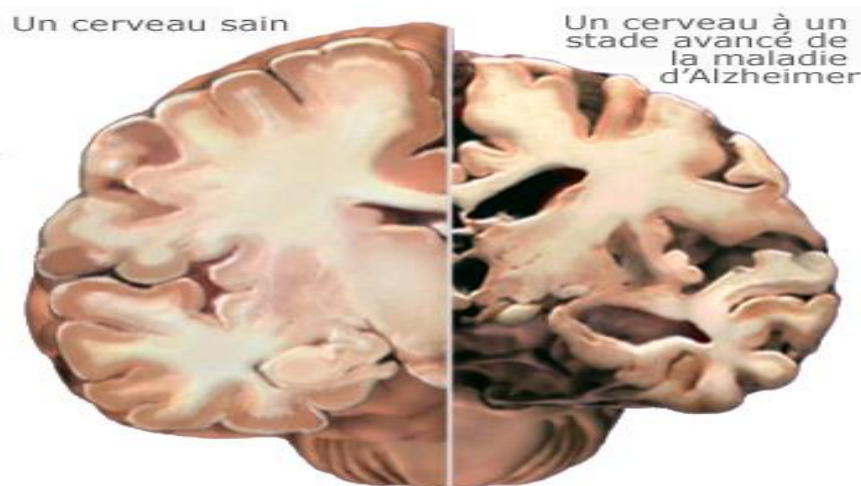
**Tableau 1 : Classification des démences (Backchine et Habert, 2007).**

Démences dégénératives	<p>Maladie d'Alzheimer</p> <p>Démence à corps de Lewy</p> <p>Démence frontotemporale</p> <p>Maladie de Parkinson</p> <p>Maladie de Huntington</p> <p>Aphasie primaire progressive</p>
Démences non dégénératives	<p>Démence vasculaire (ex. Démence par infarctus)</p> <p>Démence traumatique ou apparentée (ex. Traumatisme crânien)</p> <p>Démence infectieuse (ex. Maladie de Creutzfeldt-Jakob)</p> <p>Démence toxique et métabolique (ex. alcoolisme chronique)</p>

La maladie d'Alzheimer est un type spécifique de démence, appartient à la classe des maladies neurodégénératives (**Jacques et Christian, 2009**). Les deux termes démence et maladie d'Alzheimer sont considérées comme équivalentes parce que 70 à 80 % des cas

de démence sont causés par la maladie d'Alzheimer (**Ronald *et al.*, 2017**), cependant, cela ne signifie pas que toutes les personnes atteintes de démence sont atteintes de la maladie d'Alzheimer (**Camicoli, 2006**).

La maladie d'Alzheimer est définie comme une affection dégénérative du cerveau qui associe des troubles prédominants de la mémoire, des troubles cognitifs et/ou du comportement ayant un retentissement sur la vie quotidienne des patients (**Hervé *et al.*, 2006**).



**Figure 08 : coupe transversale du cerveau sain et du cerveau atteint d'Alzheimer(W3)**

## 2- Épidémiologie

Aujourd'hui la maladie d'Alzheimer est la plus fréquente des maladies neurodégénératives, près de 35 millions de personnes sont atteintes de maladie d'Alzheimer dans le monde. Des prévisions indiquent que ce nombre devrait presque doubler tous les 20 ans dont environ 10 % de toutes les personnes de plus de 65 ans ont des pertes de mémoire significatives et plus de la moitié de ces individus sont atteints de la maladie d'Alzheimer (**Dementia *et al.*, 2016**).

En France, on estime à 900 000 personnes sont atteintes par l'Alzheimer (2015), il y a 225 000 nouveaux cas recensés chaque année. Les proportions sont 13,2 % pour les hommes au-delà 75 ans et 20,5 % pour les femmes, donc l'affection touche plus les femmes que les hommes (**Garre-Olmo, 2018**).

Le dernier recensement en Algérie a été établi en fin 2017 et début 2018, et a fait ressortir 200 000 cas d'Alzheimer à l'échelle nationale, dont la moyenne est de 25 nouveaux cas/mois dans la wilaya de Blida (**El-Metwally *et al.*, 2019**).



### 3-Histoire d'Alzheimer

Il y a vingt ans, la maladie d'Alzheimer était à peine connue. Mais aujourd'hui elle fait des ravages auprès des populations âgées de nos sociétés modernes (**Luc, 2007**).

La maladie d'Alzheimer a été décrite pour la première fois par le psychiatre et anatomopathologiste allemand Alois Alzheimer (figure09) en 1906 (**Derouene, 2008**).

Comment vous appelez-vous ? - Auguste. - Votre nom de famille ? - Auguste. - Comment s'appelle votre mari ? - Auguste, je crois. - Votre mari ? - Ah bon, mon mari... « Ce dialogue étonnant constitue les premières lignes d'un dossier que l'on croyait perdu : l'étude clinique d'Auguste D. la première malade examinée par le docteur Alois Alzheimer en 1901 à l'asile d'aliénés de Francfort-sur-le-Main (**Konrad et Ulrik, 1998**).

Le 8 avril 1906, Auguste (Figure09) perdit toute capacité cognitive et succomba à une septicémie et une pneumonie elle avait 55 ans à l'époque l'ancien patron d'Alzheimer de Francfort, le Dr Emil Sioli, a informé le Dr Alzheimer du décès de son ancienne patiente. Alzheimer demande alors à Sioli de mettre à sa disposition le dossier médical et le cerveau de la patiente pour l'examiner. Alzheimer pratique l'autopsie de son cerveau et il a trouvé de nombreux amas anormaux (maintenant appelés plaques amyloïdes) et des faisceaux de fibres enchevêtrés (maintenant appelés enchevêtrements neurofibrillaires). Il conclut à une « maladie particulière du cortex cérébral » (**Brubo et Agné, 2015**).

Depuis 1909 les dossiers médicaux manuscrits et les entretiens avec Auguste n'ont pas été lus. En 1910 un collègue du Dr Alzheimer, le psychiatre Emil Kraepelin a inventé le nom de « maladie d'Alzheimer » dans un livre médical.

En 1995 les dossiers médicaux ont été retrouvés, entièrement intacts, dans le sous-sol de l'université de Munich et il a été confirmé qu'Auguste était en fait le tout premier cas documenté de maladie d'Alzheimer et que les résultats étaient une justification pour avoir nommé la maladie après le médecin allemand.



**Figure 09 : De gauche à droite, Alois Alzheimer et Auguste D (Gzil F , 2009) .**

## 4- Causes et facteurs de risque de la MA

### 4-1-Facteurs de risque environnementaux

Aujourd'hui, les experts s'accordent sur l'influence de plusieurs facteurs comme pour nombreuses maladies chroniques telle que la maladie d'Alzheimer multifactorielle (**Brice *et al.*, 2006**). IL existe néanmoins des facteurs de risque favorisant l'apparition de la pathologie :

- L'âge et le sexe sont les principaux facteurs de risque, elle se déclare en général autour de 60 - 70 ans et touche plus les femmes que les hommes.
- Le faible niveau d'instruction
- Les facteurs de risques cardiovasculaires : l'hypertension artérielle non traitée, les accidents vasculaires cérébraux, l'hypercholestérolémie, le diabète, le surpoids, l'obésité.
- Les facteurs environnementaux (tabac, alcool, pollution, certains médicaments...)
- Les troubles du sommeil (**kloppenborg *et al.*, 2013**).

Certains facteurs de risques moins fréquemment cités sont de plus en plus documentés :

- L'inflammation chronique de l'organisme (augmentation récurrente et persistante des globules blancs) est liée à un rétrécissement des zones cérébrales impliquées dans la maladie d'Alzheimer.
- Les antécédents de traumatismes crâniens avec perte de conscience supérieure à 5 minutes favoriseraient une apparition précoce des symptômes de la maladie en raison d'une fragilisation du cerveau.
- Les troubles de l'humeur comme le stress chronique ou la dépression sont également liés à la maladie d'Alzheimer (**Rothman *et al.*, 2013**).

### 4-2- Facteur de risque génétique

Sur le plan génétique, La MA peut être classée en deux sous-types distincts : les formes familiales, plus précoces, causées en partie par des mutations génétiques spécifiques et les formes tardives sporadiques avec plusieurs facteurs de risque incluant certains polymorphismes génétiques (**Benhalla *et al.*, 2013**).

#### 4-2-1-Gènes impliqués dans la forme familiale de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer familiale (FAD) représente moins de 5 % de tous les cas de maladie d'Alzheimer. Elle débute toujours avant 65 ans (**Robert et barber, 2012**) ; elle

est associée à des mutations (mutations majoritairement faux-sens) définies dans les gènes *APP* (*amyloid protein precursor*) et *PSNE* (Préséniline) (Shea *et al.*, 2016), elle est exprimée comme un trait mendélien à héritage dominant.

### a- Gène de l'*APP*

Le gène *APP* humain a été identifié pour la première fois en 1987 en utilisant des informations de séquence protéique partielle provenant de la  $\beta$  amyloïde purifiée ( $A\beta$ ) pour identifier l'ADNc correspondant (Kang *et al.*, 1987)

Il existe 32 mutations du gène *APP* qui entraînent la MA à début précoce (Nilsberth *et al.*, 2001). Les mutations se situent toutes au niveau des exons 16 et 17 qui correspondent aux sites de clivage générant le peptide  $A\beta$  ; la primauté de l'*APP* dans le développement de la maladie d'Alzheimer dépend de la toxicité du peptide  $A\beta$

De grandes quantités d'*APP* sont métabolisées en continu en  $A\beta$  dans le cerveau (Bateman *et al.*, 2006). Au début du développement de la maladie d'Alzheimer, la concentration d' $A\beta_{42}$  dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) commence à baisser tandis que la concentration d' $A\beta_{42}$  dans le cerveau augmente (Lewczuk *et al.*, 2014).

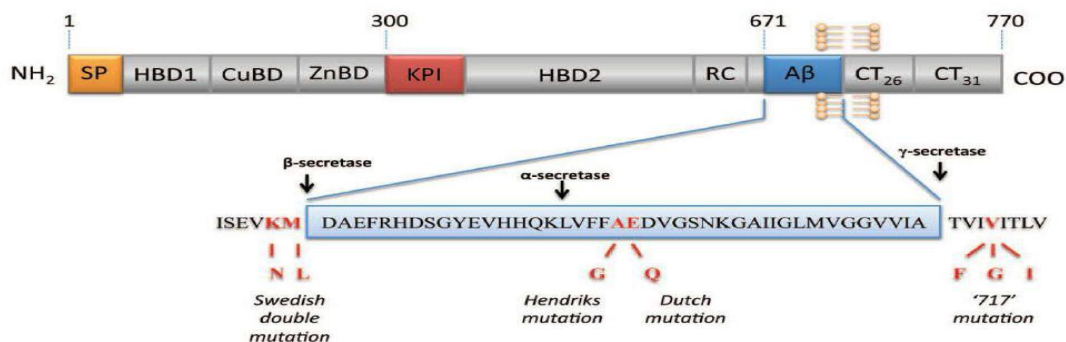


Figure 10 : Structure de la protéine *APP* (Checler *et al.*, 2002)

### b-Gène de la Préséniline 1

En 1995, le gène Préséniline-1 (*PS1*) fut identifié et associé au développement d'une forme familiale de la maladie d'Alzheimer lorsqu'il est muté (Sherrington *et al.*, 1995). Le gène *PS1* situé sur le chromosome 14 est considéré comme le gène majoritairement impliqué dans les formes autosomiques dominantes de la maladie d'Alzheimer, puisqu'une mutation de ce gène a pu être détectée chez environ 70 % des patients atteints de forme familiale de maladie d'Alzheimer à début précoce (Kelleher *et shen*, 2017).

Toutes les mutations retrouvées dans *PS1* affectent le clivage gamma-sécrétase de façon à favoriser la production du peptide A $\beta$  42 neurotoxique (par rapport à A $\beta$ 40) (**steiner et al., 2001**). Ils s'agissent de mutations ponctuelles, dites faux-sens, substituant un acide aminé à un autre (**Keller et al., 2010 ; Lai et al., 2003**).

### c-Gène de la Préséniline 2

Peu de temps après la découverte de *PS1*, le gène préséniline-2 (*PS2*) fut isolé et caractérisé (**Sherrington et al., 1995**) ; il est situé sur le chromosome 1 en position q31. Contrairement à *PS1*, les mutations dans le gène *PS2* sont très rares, 10 mutations ponctuelles ont été rapportées dans moins de 20 familles dans le monde. Ces mutations ont le même effet que celles observées sur le gène *PSENI*, c'est-à-dire une diminution de la production d'A $\beta$  1-40 et une augmentation de la production d'A $\beta$  1-42 (**Walker et al. 2005**).

Les mutations les plus courantes sont les suivantes : la mutation Asn141Ile ou N141I remplace l'acide aminé asparagine par l'acide aminé isoleucine en position 141 et la mutation Met239Val ou M239V qui change l'acide aminé méthionine en acide aminé valine à la position 239 (**Jayadev et al., 2010**).

### 4-2-2-Gènes impliqués dans la forme sporadique de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer sporadique représente plus de 90 % des cas. La plupart des cas surviennent chez des personnes de plus de 65 ans (**Khalid et al., 2013**).

Contrairement à la FAD, la maladie d'Alzheimer sporadique ou tardive (LOAD) est étiologiquement hétérogène. Elle est due à un ensemble complexe d'éléments touchant à la génétique, à notre environnement et à notre style de vie (**Efthymiou et Goate, 2017**).

Avant l'ère du GWAS (*genome-wide association study*) l'allèle  $\epsilon$  4 du gène *APOE* était le seul facteur de risque bien établi pour la pathogenèse de LOAD, mais avec les progrès technologiques, GWAS a mené à l'identification dix nouveaux gènes qui augmentent le risque de développer la maladie d'Alzheimer (**Rongve et al., 2013**). Ces gènes codent pour des protéines qui jouent un rôle central dans le métabolisme du cholestérol, l'activation du système immunitaire et les processus membranaires des cellules synaptiques.

### a. Gène de l'Apolipoprotéine E

Le gène de l'apolipoprotéine E (*Apo E*) est situé sur le chromosome 19, il a trois variant alléliques majeurs, *APOE ε 2*, *APOE ε 3* et *APOE ε 4*; ces isoformes ne diffèrent que d'un ou deux acides aminés aux résidus 112 ou 158, ces différences modifient profondément la structure et la fonction de l'ApoE (**Mahley et al., 2006**). Les isoformes *ApoE* sont inégalement réparties dans la population générale 77 % des personnes portent l'allèle ε 3, 15 % l'allèle ε 4 et 8 % l'allèle ε 2 (**Valérie et al., 2011**).

Après le vieillissement, l'*ApoE* est désormais reconnue comme le facteur de risque le plus important de la forme tardive de la MA. Il y a trois fois plus de risque de MA par une copie d'*APOE ε 4* et 12 fois par deux allèles *APOE ε 4* (**Kim et al., 2009**).

*Apo ε4* contribue à la pathogenèse de la MA en altérant la réactivité microgliale, le transport des lipides, l'intégrité synaptique et la plasticité, le métabolisme du glucose et l'intégrité et la fonction cérébro-vasculaire; certains de ces effets sont indépendants des voies liées à l'Aβ (**Thomas et al., 2019**).

### b. Gènes identifiés par les études GWAS

#### • Le récepteur du complément 1

Le gène du récepteur du complément 1 (*CRI*) code pour une glycoprotéine transmembranaire qui fonctionne dans le système immunitaire inné, le récepteur codé par ce gène est exprimé à la surface des leucocytes et des érythrocytes (**Kucukkilic et al., 2018**). Plusieurs SNP (polymorphismes mononucléotidiques) ont été identifiés au niveau du gène *CRI* chez des patients atteints de la forme sporadique de la MA (**Lambert et al., 2009**). Les SNP rs3818361 et rs6656401 dans *CRI* sont associés à un risque accru de MA (**Crehan et al., 2012**), SNP rs1408077 était associé à une charge de plaque dans le cerveau de patients atteints de MA (**Kok et al., 2011**).

De ce fait, *CRI* joue un rôle clé dans la pathogenèse de la MA en régulant le niveau d'Aβ dans le LCR, en modifiant les accumulations d'Aβ dans le cerveau, en influençant l'activité métabolique du glucose, ainsi qu'en modifiant la fonction et la densité synaptiques (figure 11) (**Zhu et al., 2020**).

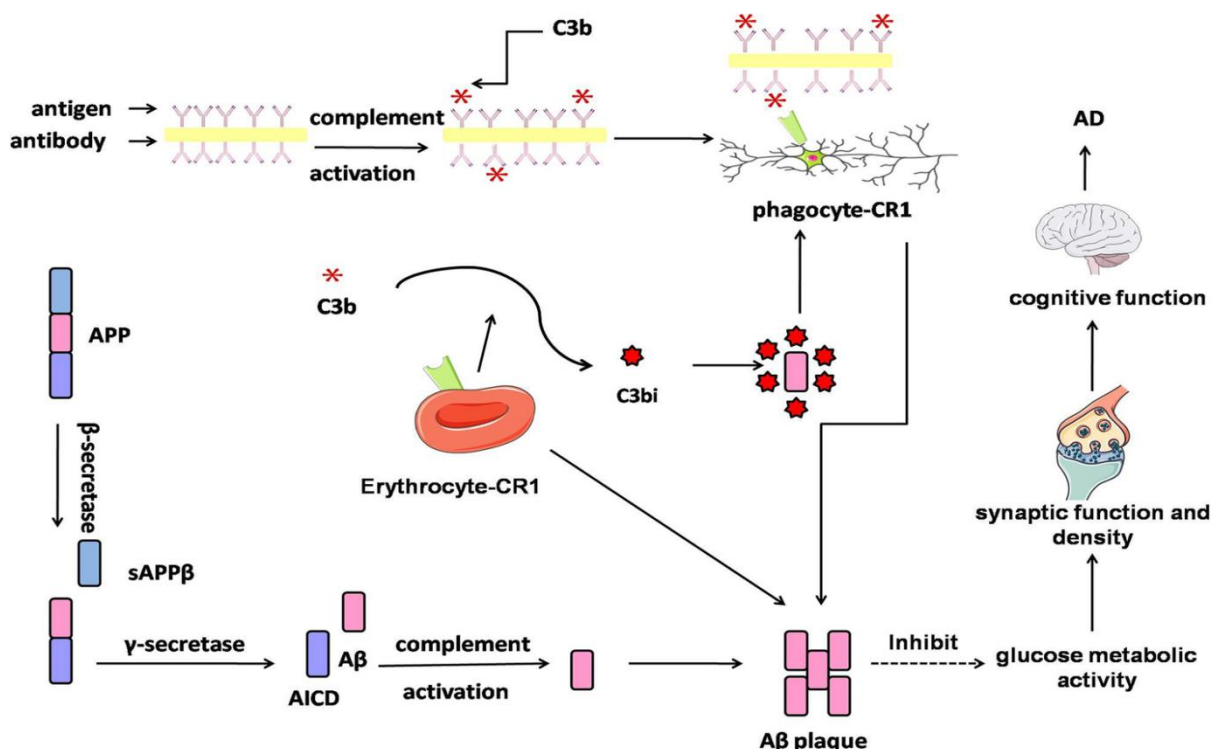


Figure 11 : Le rôle potentiel du *CR1* dans la MA (Martel, 2009).

- **Gène *Phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein (PICALM)***

Le gène *PICALM* (la protéine d'assemblage de la clathrine liant le phosphatidylinositol) est situé sur le chromosome 11q14, il est exprimé majoritairement au niveau des neurones (Xiao *et al.*, 2012).

De grandes études d'association à l'échelle du génome (GWAS) ont mis en évidence le gène *PICALM* comme locus de sensibilité à l'incidence tardive de la maladie d'Alzheimer (LOAD) (Xu *et al.*, 2015). Plusieurs SNP à l'intérieur et autour du gène *PICALM* ont été associés à la MA notamment au niveau de 2 SNPs, rs3851179 et rs541458 (Harold *et al.*, 2009 ; Lambert *et al.*, 2009 ; Lambert *et al.*, 2013).

Morgon *et al.* (2014) ont montré que l'interaction synergique de *PICALM* (rs3851179) et de l'allèle *APOE ε 4* était associée à une fonction cognitive diminuée et à une atrophie cérébrale dans la MA.

- **Gène *Bridging integrator (BIN1)***

Le gène de *BIN1* est situé sur le chromosome 2q14.3 il est codé par au moins 16 exons couvrant au moins 59 258 Pb (Wechsler-Reya *et al.*, 1997). Il existe au moins 15 isoformes différentes connues de *BIN1*, chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer l'expression du isoforme neuronale plus longue de *BIN1* est diminuée tandis

que les isoformes gliales plus courtes sont augmentées dans le cerveau (**Glennon et al., 2013 ; Holler et al., 2014 ; Buggia et al., 2016**).

Les études d'association pangénomiques ont également montré une association entre *BINI* et le risque de MA (**Harold et al., 2009 ; Tan et al., 2013**), mais le rôle exact de *BINI* et de sa variante fonctionnelle associée à la MA n'est pas entièrement compris. En effet, plusieurs hypothèses sont avancées : *BINI* peut affecter le développement de la maladie d'Alzheimer en modulant les effets Tau au niveau des synapses, et peut-être aussi la libération de Tau dépendante de l'activité synaptique (**Chapuis et al., 2013**).

- **Gène Clusterin(*CLU*)**

*CLU* est situé sur le chromosome 8p21-p12, il a été identifié comme un locus de risque important pour la MA dans plus de deux GWAS (**Jones et Jomary, 2002**) Trois SNP au sein de la *CLU* (rs11136000, rs2279590 et rs9331888) été identifiés comme étant associés à la MA (**Nuutinen et al., 2009**) La variante rs11136000 était le principal SNP dans les études GWAS originales (**Harold et al., 2009 ; Lambert et al., 2009**).

Le gène *CLU* a un rôle biochimique dans le développement de la pathogenèse de la MA, il supprime le dépôt d'A $\beta$ , inhibe le système du complément pour prévenir l'inflammation et diminue l'apoptose et le stress oxydatif dans la MA (**Deming et al., 2016**).

- **Gène ATP-binding cassette, subfamily A transporter A7 (*ABCA7*)**

Le gène *ABCA7* (ATP-binding cassette, subfamily A, transporter A7) est situé sur le chromosome 19q13.3, ce gène code une protéine de transport transmembranaire complète de 2146 acides aminés avec un poids moléculaire de 220 kDa (**Kaminski et al., 2016**).

Plusieurs SNP situés à proximité du gène *ABCA7* ont été identifiés par GWAS comme étant associés au risque de MA à début tardif (**Vasquez et al., 2013**). Le variant commun du SNP (rs3764650, rs4147929), a été identifié comme l'un des locus de sensibilité à la MA à début tardif (**Hollingsworth et al., 2011**).

Le mécanisme sous-jacent du rôle d'*ABCA7* dans la pathogenèse de la MA reste inconnu. Plusieurs hypothèses aient été formulées à partir d'études suggèrent que *l'ABCA7* pourrait être associé à la MA par diverses voies, y compris éventuellement l'accumulation d'A $\beta$ , le métabolisme lipidique et la phagocytose (**Kim et al., 2013**).

- **Gène Siglec 3 (*CD33*)**

Le gène Siglec 3 (*CD33*) est situé au niveau du chromosome 19q13.3 et code pour une protéine exprimée au niveau des cellules myéloïdes et des cellules microgliales

(**Lamba et al., 2009**), ce gène est l'un des principaux facteurs de risque de MA identifiés par le GWAS (**Lambert et al., 2013**).

Les études d'association pangénomiques ont montré que deux SNP dans le *CD33*, rs3826656 (**Bertram et al., 2008**) et rs3865444 ont été associés à LOAD (**Hollingworth et al., 2011 ; Naj et al., 2011**).

Le *CD33* contribue à la pathogenèse de LOAD via l'altération de la clairance de A $\beta$  médiée par la microglie (**Griciuc et al., 2013**)

- **Gène *CD2 -Associated protein (CD2AP)***

Le gène *CD2AP* (CD 2-associated protein) est situé sur le chromosome 12p12.3, des études immunohistochimiques montrent qu'il est principalement localisé dans les cellules endothéliales cérébrovasculaires du cerveau (**Li et al., 2000 ; Lehtonen et al., 2008 ; Uhlen et al., 2010**).

D'autres études ont montré que trois SNP dans *CD2AP* sont associés à la MA : SNPs rs9296559, rs 9349407 et rs 10948363, en effet la compréhension du rôle potentiel du gène *CD2AP* dans la MA est limitée parce que sa fonction normale dans le cerveau des mammifères reste incertaine (**Grunkemeyer et al., 2005**), il est proposé que *CD2AP* interviendrait dans la pathogenèse de la MA via l'endocytose (**Karch et Goate, 2015**) elle favoriserait le transport de l'*APP* de l'endosome précoce vers la voie de dégradation lysosomale (**Furusawa et al., 2019**).

- ***MS4A (Membrane-Spanning 4-domain subfamily A)***

*MS4A* est une famille des gènes qui code pour des protéines membranaires tétraspannantes (**Ishibashi et al., 2001 ; Liang et al., 2009**), ces gènes sont situés au niveau du chromosome 11.

Des études d'association à l'échelle du génome ont lié à la fois *MS4A4* et *MS4A6* au développement de la maladie d'Alzheimer, ils ont identifié des variantes qui ont été associées à un risque accru ou réduit de maladie d'Alzheimer (MA) : rs983392 situé à proximité de *MS4A6E* était associé à un risque diminué de MA, alors que rs670139 situé à proximité de *MS4A4E* était associé à un risque élevé (**Hollingworth et al., 2011 ; Naj et al., 2011 ; Lambert et al., 2013**).

Le rôle physiopathologique de *MS4A* dans la MA n'est pas bien compris, néanmoins certaines études suggèrent que *MS4A* interviendrait dans la pathogenèse de la MA via la réponse immunitaire (**Jing et al., 2011**).



## 5-Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer

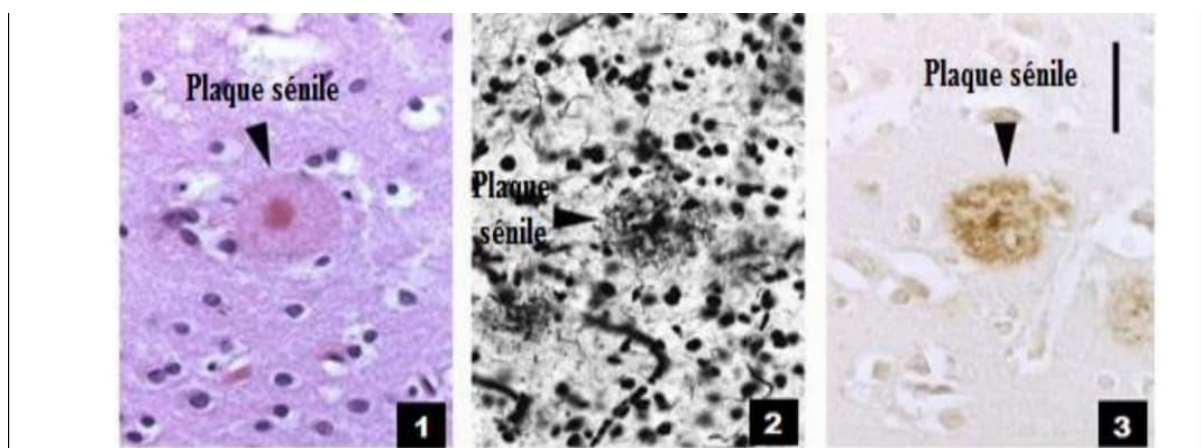
La maladie d'Alzheimer est une maladie complexe, multifactorielle, et hétérogène dont les causes restent mal connues. La pathologie est caractérisée par la présence anormale au sein du parenchyme cérébral de deux processus lésionnels, d'une part des plaques amyloïdes, liées à l'agrégation de dépôts extracellulaire de peptides amyloïdes dans leurs formes pathologiques ( $A\beta$  42 et  $A\beta$  40) (Alessandra costanza *et al.*, 2012). D'autre part, des lésions intracellulaires de dégénérescence neurofibrillaires (DNF) liées à l'accumulation de protéines Tau anormalement phosphorylées.

Cependant, dans la maladie d'Alzheimer, on pense que la bêta - amyloïde dans les dépôts amyloïdes cérébraux et la protéine Tau dans les enchevêtrements neurofibrillaires ont des propriétés d'auto-réplication de type prion, une protéine normale située à la surface des cellules du cerveau se replie de façon anormale et se transforme en une forme pathogène appelée prion (Jubin, 2019).

### 5-1-Plaques sénile

Il s'agit d'un type de lésions observées dans le cerveau des malades d'Alzheimer, constituées d'agrégats de peptide bêta - amyloïde entre les neurones, ce peptide est une petite protéine présente de manière naturelle dans le cerveau et aussi dans la circulation sanguine. L'accumulation de cette petite protéine à l'extérieur va conduire à la formation des amas toxiques pour les cellules nerveuses appelées plaques séniles (Figure 12).

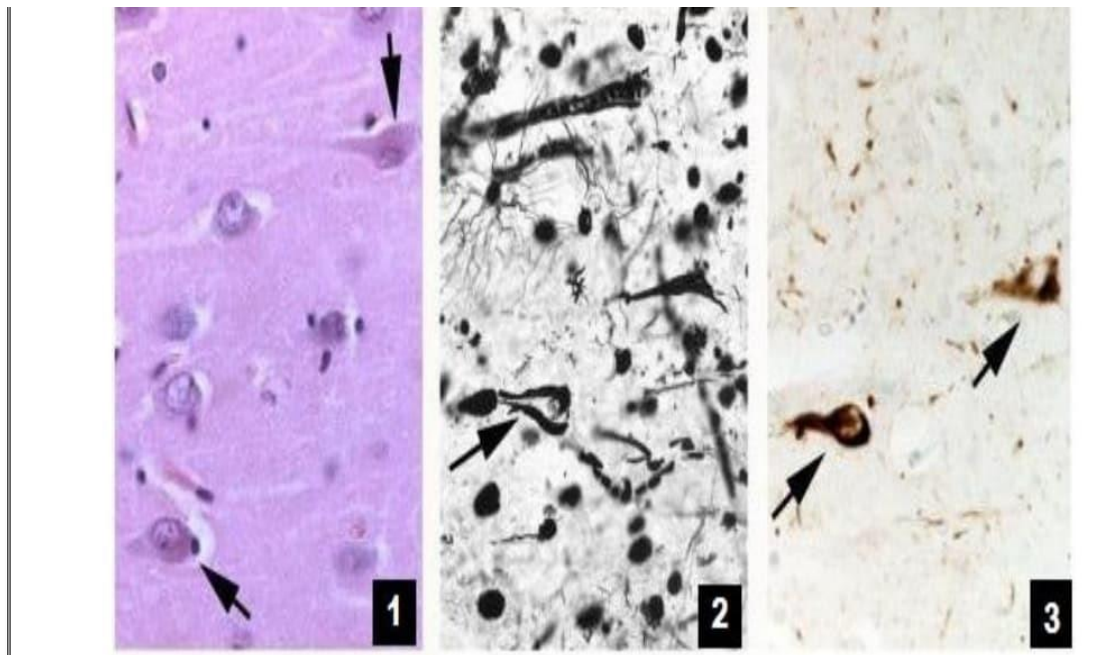
La présence de ces plaques avec la protéine Tau phosphorylée aboutirait à la dégénérescence des neurones chez le patient d'Alzheimer (Delaéra *et al.*, 1991).



**Figure12** : Les plaques séniles avec coloration classique (1 : hématoxyline-eosine, 2 : Imprégnation argentine) et méthode d'immunohistochimie (3 : Anti-amyloïde  $\beta$  avec l'anticorps 4G8) (Eniko *et al.*, 2011).

### 5-2- Enchevêtrements neurofibrillaires

Les enchevêtrements apparaissent dans des régions spécifiques du cerveau et se propagent le long des projections neuronales, dans des régions saines du cerveau. Les protéines T au stabilisent les microtubules qui sont composés d'un assemblage de dimères de la tubuline (comme des rails alignés parallèlement) sur lesquels circulent les nutriments nécessaires au bon fonctionnement (Figure 13). Le bon fonctionnement de la protéine Tau est assuré par sa phosphorylation et au plus la protéine Tau sera phosphorylée (hyperphosphorylation), au moins elle interagira avec le microtubule et qui va se détacher et s'accumuler, ce qui provoque leur agrégation dans le milieu intracellulaire et forme des paires de filaments appariés en hélice (Paired helical filaments ou PHF) et donc bloquer le bon fonctionnement du neurone, ce qui provoquera par la suite sa mort (**Delisle et al., 2006**).



**Figure13** : Les dégénérescences neurofibrillaires avec coloration classique (1 : hématoxyline-éosine, 2 : Imprégnation argentine) ; et une méthode d'immunohistochimie (3 :Anti-tau immun histochimie avec l'anticorps AT-8) (**Eniko et al.,2011**).

### 5-3- Atteinte du système des neurotransmetteurs

Dans la maladie d'Alzheimer quelques parties du cerveau dégèrent ce qui provoque : dommage des neurones, diminution des capacités de réponse de la plupart des messagères chimiques (neurotransmetteurs) qui assurent la transformation du signal intercellulaire dans le cerveau.

La principale voie de neurotransmission : La transmission cholinergique et d'autres systèmes de neurotransmission (GABA, glutamate, dopamine, sérotonine, noradrénaline) ont également été impliqués (**Engelberg, 1997**).

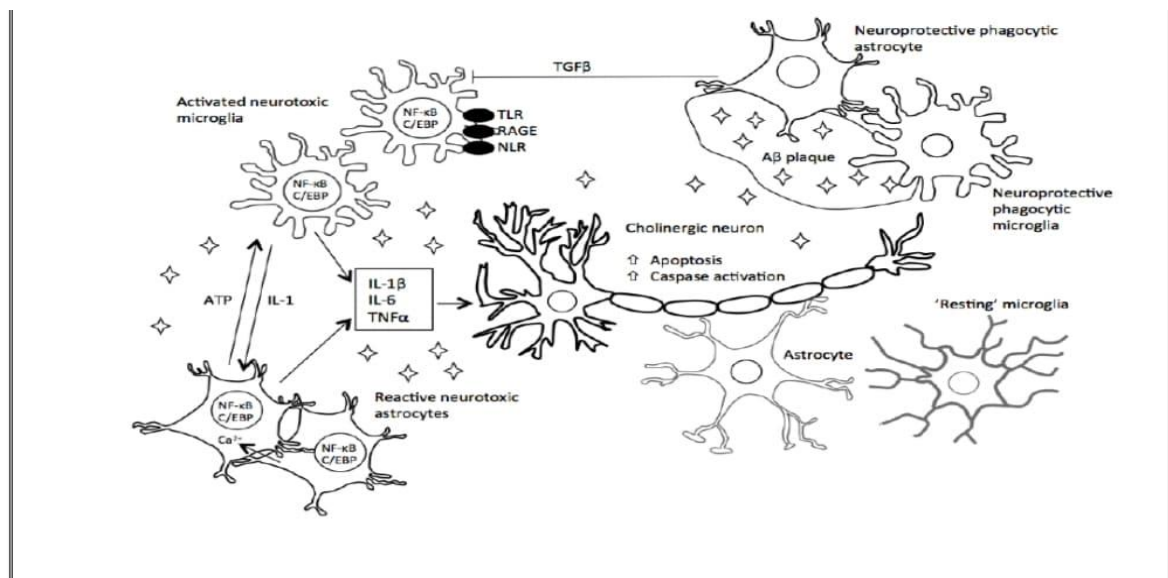
#### 5-4- Stress oxydatif

Le stress oxydatif dans le système nerveux central est fortement impliqué dans la voie des maladies neurodégénératives, telles que la maladie d'Alzheimer qui présente le stress oxydatif dans tout le corps et surtout dans le cerveau. Le stress oxydatif se définit par un déséquilibre entre des sous - produits toxiques du métabolisme normal de l'oxygène et les capacités cellulaires antioxydantes (**Jean - Claude et al., 2002**).

#### 5-5- Neuroinflammation

Il s'agit d'une réaction du système immunitaire au niveau du système nerveux central (SNC), cette inflammation est médiée par la production de cytokines, chimiokines, d'espèces réactives de l'oxygène et de messagères secondaires. La neuroinflammation joue un rôle dans la progression de plusieurs maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer.

L'effet bénéfique de la neuroinflammation dans la maladie d'Alzheimer est l'activité phagocytaire des cellules microgliales dans le but d'éliminer le peptide A bêta, alors que l'effet néfaste est la production de médiateurs inflammatoires à l'origine de la neurodégénérescence (**Allinquant et al., 2006**).



**Figure14 : Schéma illustratif du double rôle de la neuroinflammation dans la MA (Perry et al., 2010 ; Glass et al., 2010).**

### 6-Signes cliniques

La maladie d'Alzheimer est connue comme une maladie des souvenirs perdus, la perte de mémoire n'est qu'un début. Cette démence se traduit par trois types de symptômes : trouble cognitif, troubles psycho comportementale et le retentissement sur la vie quotidienne (**Jacques et Christian, 2009**).

Ces symptômes ne sont pas indépendants les uns des autres, ils interagissent entre eux, leur fréquence et leur sévérité varient selon le stade de la maladie (**Harwood et al., 2000**).

#### 6-1-Trouble cognitif

##### 6-1-1 -de la mémoire (amnésie)

L'un des signes les plus courants de la maladie d'Alzheimer est la perte de mémoire, les manifestations les plus précoces et les plus fréquentes sont des troubles de mémoire portant sur les faits récents (détails de la vie quotidienne, emplacement d'objets, nom de personnes peu familières), puis les faits anciens (personnages connus, dates historiques, dates d'anniversaire, etc.). (**Carl et Andrew, 2008**)

Au fur et à mesure que la maladie d'Alzheimer progresse, la personne touchée aura progressivement plus de difficulté à apprendre de nouvelles informations et à les stocker en mémoire (**Westerberg et al., 2012**).

##### 6-1-2-Difficulté de langage (aphasie)

Le langage se modifie chez la personne qui souffre d'une maladie d'Alzheimer, son vocabulaire devient moins riche, ses phrases deviennent incohérentes avec le temps, elle parle de moins en moins, elle éprouve de la difficulté à nommer les objets les plus usuels (**Grossman, 2018**).

Parfois la personne emploie un mot pour un autre (ce qu'on appelle paraphasie) souvent d'ailleurs un mot proche appartenant à la même catégorie (crayon pour stylo), parfois elle peut ne pas être capable de décrire l'objet du tout et essayer de changer la conversation (**Montembeault, 2018**).

##### 6-1-3-Troubles des gestes (apraxie)

La personne atteinte de ce type de troubles devient incapable de réaliser certains gestes, Il peut s'agir de gestes simples, tels que mettre une cuillère à la bouche, l'utilisation

d'un peigne, ou de gestes plus complexes tels que monter des escaliers, s'habiller ou conduire une voiture (**Derouesné *et al.*, 2008**).

Petit à petit la personne va perdre son autonomie, elle devient dépendante des autres pour cuisiner, rester propre, tenir sa maison, etc. (**Della *et al.*, 2008**).

### **6-1-4-Troubles de l'orientation spatiale et temporelle**

Une personne atteinte de la maladie d'Alzheimer peut, par exemple, se perdre dans un endroit connu, dans son propre quartier. Il peut y errer des heures, puis retrouver sa maison sans savoir comment il y est parvenu. (**Tu *et al.*, 2015**).

### **6-2- Symptômes psycho comportementale**

#### **6-2-1-Perte de motivation (apathie)**

C'est le trouble le plus fréquent, environ 60 % des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer sont concernées par l'apathie (**Grossi *et al.*, 2013**) ce trouble comportemental peut se traduire de différentes manières :

- ✓ Un appauvrissement des émotions.
- ✓ Des réactions impersonnelles à des informations ou événements personnels (indifférence, détachement...)
- ✓ Le malade apparaît démotivé elle refus de se déplacer, d'aller rendre visite ou recevoir ses amis, la famille ce qui accentue son isolement
- ✓ Il semble se désintéresser des conversations sur des sujets qui habituellement retiennent son attention (**Landes *et al.*, 2001**).

#### **6-2-2-Dépression**

Les patients souffrant d'une maladie d'Alzheimer au stade prodromique peuvent également présenter des troubles émotionnels et du comportement généralement rencontré dans la dépression, 50 % des personnes atteintes d'une maladie d'Alzheimer souffrent un jour ou l'autre de dépression (**Gallarda et roblin, 2009**). Il n'est pas toujours facile de la distinguer de l'apathie, la dépression se manifeste de plusieurs manières :

- ✓ Le malade manifeste sa tristesse de façon permanente
- ✓ Il émet des idées d'auto-accusation ou des idées de suicide
- ✓ Ralentissement dans ses pensées et ses mouvements
- ✓ Il se plaint de maux multiples, d'une grande fatigue dès le matin (**Lyketsos et Olin, 2002**).

### 6-2-3-Anxiété

L'anxiété est le principal symptôme d'un certain nombre de problèmes de santé mentale, mais elle moins fréquent chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer (**Linda et al., 1999**). La personne atteinte de la maladie d'Alzheimer qui souffrent d'anxiété peut présenter une gamme de symptômes psychologiques :

- ✓ Elle peut exprimer sa crainte pour l'avenir ou être incapable d'exécuter une activité.
- ✓ Elle peut se sentir fatiguée
- ✓ Elles peuvent également présenter des symptômes physiques : battements cardiaques rapides ou irréguliers (palpitations), essoufflement, étourdissements, nausées ou diarrhée (**Ferretti et al., 2001**).

### 6-2-4-Troubles du sommeil

Les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ont souvent des problèmes de sommeil ces problèmes peuvent être perturbateurs à la fois pour le patient atteint et pour les soignants (**Moran et al., 2005**). Les changements de sommeil dans la maladie d'Alzheimer peuvent inclure :

- ✓ Une somnolence
- ✓ Une insomnie
- ✓ Des réveils fréquents qui peuvent aboutir à une véritable inversion du jour et de la nuit (**Donald et Bliwise, 2004**).

### 6-2-5-Troubles de l'appétit

Environ 10 % à 15 % des personnes qui souffrent de la maladie d'Alzheimer ne mangent pas et ne boivent pas suffisamment et perdent du poids. Avec l'évolution de la maladie s'installe progressivement la difficulté à reconnaître les aliments puis l'incapacité à s'alimenter seul, la personne peut ne plus être capable de mâcher et d'avaler facilement (**Ikeda et al., 2002**).

### 6-3-Retentissement sur la vie quotidienne

Les perturbations des fonctions cognitives et les troubles affectifs notamment l'apathie contribuent à une réduction des activités quotidiennes. Les activités complexes qui sont nécessaires dans la vie (hygiène générale. La prise des médicaments/l'usage du

téléphone, les déplacements extérieurs...) sont les premières touchées : le sujet atteint aura des difficultés à utiliser la monnaie, il oublie des achats ou l'inverse il fait des achats répétés du même produit, aussi il oublie de prendre ses médicaments ou à l'inverse il oublie qu'il les a pris (**Jacques et Christian, 2009**). Tandis que les activités de base c'est-à-dire les activités nécessaires à l'autonomie personnelle vont être touchées tardivement : le sujet atteint néglige sa toilette, porte des habits sales, mange avec ses doigts, aussi il a du mal à faire les choses en même temps comme parler en marchant (**Rigaud, 2001**).

### 7-Diagnostic de la pathologie

Avant 2007 un diagnostic de certitude ne pouvait être établi qu'uniquement en post-mortem, grâce à l'étude anatomo-pathologique du cerveau. Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer nécessite un bilan complet des capacités cognitives de la personne, il n'existe donc pas de test rapide, mais un bon diagnostic de la maladie d'Alzheimer est important pour mettre en place une prise en charge adaptée du patient par différents types de spécialistes en fonction des symptômes présentés (**Dubois et al., 2006**).

Le premier examen à faire est l'examen clinique qui s'appuie sur l'entretien entre la neuropsychologie et l'examen chimique. Ces critères sont l'altération de la mémoire : Le déclin d'au moins une fonction cognitive, un retentissement sur la vie sociale, et à la fin l'imagerie comme l'IRM permet de détecter une atrophie corticale et notamment une atrophie des hippocampes (structure cérébrale impliquée dans la mémoire dont la taille est souvent diminuée dans la maladie d'Alzheimer) (**Brodsky et al., 1997**).

Après on fait le deuxième examen biologique qui est un test de laboratoire et analyses sanguines sont réalisés pour éliminer une autre affection susceptible d'entraîner des troubles cérébraux similaires. Il s'agit d'un dosage de la thyroïdostimuline hypophysaire (TSH), un hémogramme, une CRP, une natrémie, une calcémie, une glycémie, une albuminémie et un bilan rénal, un dosage de la vitamine B12, de folates, ionogramme et une sérologie syphilitique et VIH. D'autres marqueurs biologiques spécifiques de la maladie (protéines Tau et la protéine Tau phosphorylées, peptide bêta-amyloïde) sont réalisés (**Ewers et al., 2008**).

### 8 -Traitement

Actuellement, il n'existe pas de traitement ciblé sur les mécanismes cellulaires de la maladie d'Alzheimer, mais il existe deux classes de médicaments permettant de traiter les symptômes de la maladie d'Alzheimer. L'acétylcholinérase pour les stades légers à modérés et la mémantine pour les stades avancés de la maladie. Ces traitements ont un impact sur les performances cognitives et ils peuvent retarder le déclin fonctionnel et améliorer les troubles du comportement (**Karine *et al.*, 2011**).





**L'enzyme de  
conversion de  
l'angiotensine**

### 1-Protéine de l'ECA

L'enzyme de conversion de l'angiotensine I (*ECA* ou angioconvertase) est une dipeptidyl-carboxypeptidase de nature glycoprotéique, dépendante du zinc et du chlorure. Elle a été découverte au milieu des années 1950 par Leonard T. Skeggs, Jr. (**Skeggs *et al.*, 1956 a ; Skeggs, 1993**). Cette enzyme est largement distribuée sur la surface des cellules endothéliales et épithéliales (**Muthu *et al.*, 2012**).

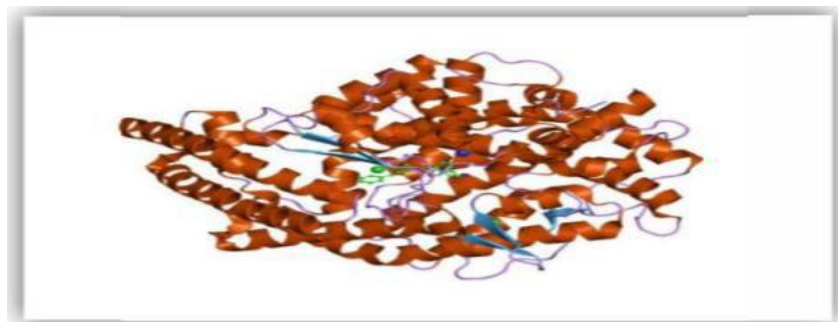
Elle existe sous trois formes, une forme membranaire pourvue de peptide d'ancrage, de poids moléculaire 160 kDa, une forme circulante soluble légèrement plus petite, qui résulte d'un clivage protéolytique au niveau de la partie ancrée à la membrane cellulaire, de PM 140 kDa, et une forme testiculaire de PM 90 kDa (**Pierre *et al.*, 2004**).

### 2-Structure de l'ECA

L'analyse de la structure de l'*ECA* montre qu'il se compose de quatre domaines distincts : un court domaine intracellulaire carboxy-terminal un domaine transmembranaire hydrophobe et deux domaines extracellulaires (Figure 15) (**Laraqui, 2006**).

La forme somatique de l'*ECA* se compose d'un domaine systolique carboxyle terminal de 28 résidus, d'un domaine transmembranaire hydrophobe de 22 résidus et d'un domaine extracellulaire de 1227 résidus fortement glycosylé (30 % en poids). Le domaine extracellulaire est en outre divisé en deux domaines homologues, un domaine N de 612 résidus à l'extrémité amino liée par une séquence de 15 résidus à un domaine C de 600 résidus. Chacun des domaines extracellulaires contient une séquence HEXXH dans laquelle les deux résidus histidine servent de ligands de liaison au zinc (**Riordan, 2003**).

La forme germinale de l'*ECA* possède les mêmes domaines cytosoliques de 28 résidus et transmembranaires de 22 résidus et, à l'exception de ses 36 premiers résidus, le même domaine extracellulaire de 615 résidus (**Natesh, 2003**).



**Figure 15 : Structure de l'ECA (Protein Data Bank).**

### 3-Fonction de l'ECA

*ECA* affecte de nombreux processus physiologiques : l'hématopoïèse, la reproduction, le développement rénal, la fonction rénale la réponse immunitaire et la pression artérielle (**Coates, 2003**).

La fonction bien connue de *l'ECA* est : la conversion de l'Ang I inactif en Ang II actif qu'est un puissant vasopresseur et un peptide stimulant l'aldostérone qui contrôle la pression artérielle et l'équilibre hydroélectrolytique et la dégradation de la bradykinine active (BK) qui provoque la dilatation des vaisseaux sanguins, ce qui diminue la pression artérielle (**Baudin, 2005 ; Leclerc et al., 2013**). Elle agit également sur d'autres substrats naturels : Substance P, enképhalines, la LH-RH (**Baudin, 2005**).

Elle joue également un rôle dans l'hydrolysations des deux derniers acides aminés de l'extrémité carboxy-terminale des peptides (**Laraqui, 2006**) et dans la fertilité grâce à sa capacité à cliver et à libérer des protéines à ancrage GPI dans les testicules.

La raison pour laquelle cette protéine est considérée comme multifonctionnelle est qu'elle est une peptidase relativement non spécifique qui est capable de cliver une large gamme de substrats (**Kenneth et al., 2013**).

### 4-Gène de l'ECA

Le gène codant l'enzyme *ECA* a été localisé sur le chromosome 17 du génome humain en 17q23 (**Mattei et al., 1989 ; Cambien et sourbier, 1995**) il a une taille de 21 kb comprenant 26 exons et 25 introns (Figure 16) (**Crisan et Carr, 2000**). La longueur des exons varie de 88 Pb (exon 16) à 481 Pb (exon 26).

Ce gène encode deux iso-enzymes, l'iso-enzyme *ECA* somatique s'exprime dans de nombreux tissus, y compris les cellules endothéliales vasculaires, les cellules épithéliales des reins et les cellules de Leydig des testicules et l'iso-enzyme *ECA* germinale qui ne s'exprime que dans les spermatozoïdes.

Le plus grand ARNm est obtenu à partir de la transcription des exons : de 1 à 26, à l'exception de l'exon 13 et il correspond à l'*ECA* de type endothélial (*ECA* somatique). Le second ARNm est transcrit à partir des exons 13 au 26, Il correspond à l'*ECA* testiculaire (*ECA* germinale) (**Sayed-Tabatabaei et al., 2006**).

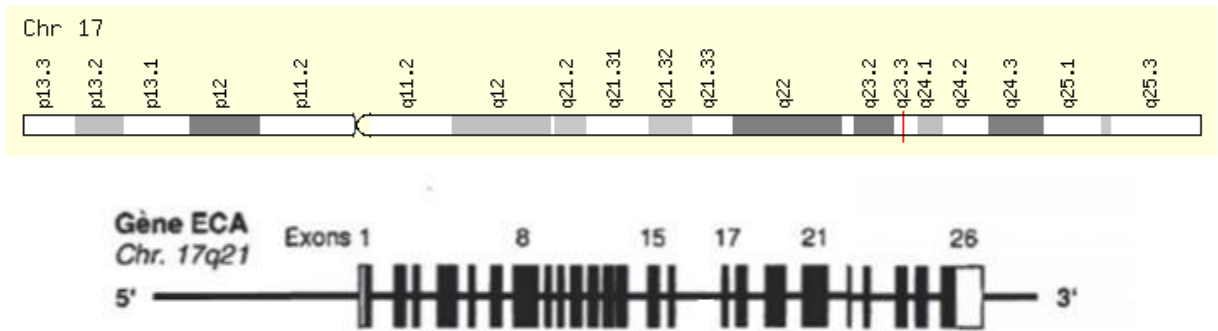


Figure 16 : Gène de l'ECA (Lefebvre, 2008).

### 5-Polymorphisme génétique de l'ECA

Le polymorphisme du gène *ECA* a été génétiquement déterminé par Cambien et ses collaborateurs en 1988. Le polymorphisme le plus courant de ce gène est le variant d'insertion/délétion (I/D) de 287 paires de bases très riche en séquence Alu (**mehri et al., 2005**).

Ce polymorphisme I/D affecte fortement le taux plasmatique d'*ECA*. Trois génotypes sont possibles, deux homozygotes (II et DD) et un hétérozygote (ID) (**Pulla Reddy et al., 2010**).

Cependant, plus récemment d'autres polymorphismes ont été mis en évidence sur le gène de l'*ECA* située sur des régions variables de ce dernier : (T - 5491c, T - 93c, a - 240T, T237c, 4656ct2/3), leur fonction exacte et leur relation avec une éventuelle pathologie est inconnue (**Larqui, 2006**).

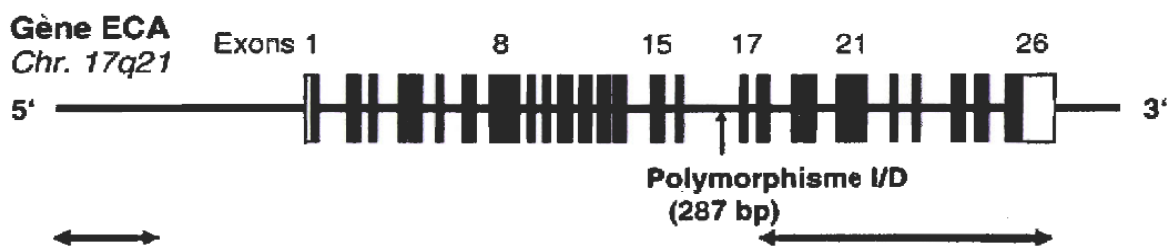


Figure 17 : Polymorphisme génétique de l'ECA (Lefebvre, 2008).

## 6-Corrélation phénotype - génotype

La relation entre le génotype de l'*ECA* et son phénotype est directe et transmissible cette relation a été confirmée par l'application des lois de Mendel (**Larqui, 2006**). Bien que, la fréquence des allèles varie considérablement entre les populations, une relation entre la dose d'allèle D et la concentration d'*ECA* a été signifiée par la corrélation entre génotype et le niveau d'*ECA* plasmatique.

Dans le cas normal, les niveaux d'*ECA* plasmatique présentent une variation interindividuelle marquée, mais lorsque les mesures sont reprises plusieurs pour un même sujet, les mesures deviennent stables, ce qui explique les 40 % de variance de ces taux et par conséquent à la concentration plasmatique de l'angiotensine II (**Shafiee et al., 2010**).

Chez les sujets DD le niveau plasmatique de l'*ECA* est environ deux fois plus élevé que les sujets II, alors que les sujets ID possèdent un niveau intermédiaire. Donc, on peut confirmer que la concentration plasmatique, le niveau d'expression et même que l'activité de l'*ECA* sont fortement liées au polymorphisme I/D (**Hooper et al., 2002**).

## 7-Association du polymorphisme I/D de l'ECA à la maladie d'Alzheimer

Depuis longtemps, le polymorphisme d'insertion/délétion du gène *ECA* a été lié à la maladie d'Alzheimer qui se caractérise par la perte de la mémoire progressive et le dysfonctionnement cognitif (**Muck, 2009**).

Bien que, l'*ECA* peut réduire les niveaux d'amyloïde - bêta et favorise sa dégradation, ce dernier est le principal composé de la plaque sénile, et il est lié avec le gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (**Baughman et al., 2001**).

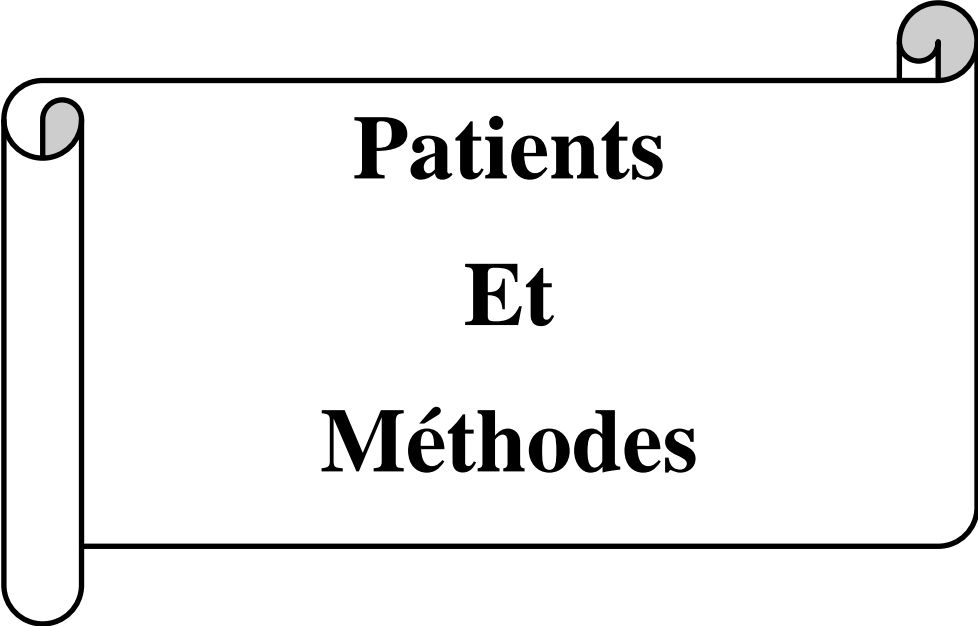
Cependant, la formation de l'angiotensine II, qui a un effet majeur dans la maladie d'Alzheimer, à un rôle important dans le système nerveux central, en inhibant la libération d'acétylcholine (ACh) et à un effet pro - inflammatoire (**Miners, 2010**).

L'hypothèse la plus courante est l'existence de plusieurs rôles divergents d'*ECA* dans la dégradation d'amyloïde - bêta. Le gène *ECA* peut contribuer d'abord à une action neuroprotectrice, mais la formation de l'angiotensine II peut provoquer également une lésion de la barrière hémato - encéphalique, débit sanguin, réduction cérébrale, dépôt amyloïde - bêta, inflammation et réduction de l'activité cholinergique.

Des études ont annoncé des résultats qui confirment l'association du polymorphisme avec la maladie d'Alzheimer (**Ranjith et al., 2004** )



**Partie pratique**



**Patients**  
**Et**  
**Méthodes**

Notre étude est une étude transversale de type cas-témoin, effectuée durant la période de mai et juin 2021, qui a porté sur 2 populations, la population témoin et la population des patients avec une MA. Notre volet pratique a été réalisé au sein du laboratoire de biologie moléculaire et cellulaire (Université 1).

Cette étude ayant eu comme principale visée la recherche du polymorphisme I/D du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

### **1-Population d'étude**

L'étude intéresse deux types de populations : une population de 20 témoins présumés sains et une population de 10 malades.

#### **1-1-Population témoin**

Les témoins sont issus de la population générale de référence composée de 20 sujets sains des deux sexes présumés en bonne santé et habitants à Constantine durant la période de l'étude. Ces sujets sont âgés de plus de 50 ans.

##### **a. Critères d'inclusion**

- Les sujets des deux sexes.
- Sujets âgés de plus de 50 ans
- Ayant donné leur consentement à l'étude.

##### **b. Critères d'exclusion**

Les sujets qui sont exclus de l'étude sont :

- Sujets sous traitement médical.
- Sujets refusant le prélèvement.
- Sujets ayant des ATC personnelle ou familiale de maladie neurodégénérative

#### **1-2-Population malade**

Le groupe de patients comprend 10 sujets des deux sexes atteints de maladie d'Alzheimer diagnostiqués par des médecins spécialistes, âgés de 50 à 70 ans, selon ces critères :

##### **a. Critères d'inclusion**

- Des sujets présentant une MA probable ou possible (MMSE inférieur ou égal à 24)

##### **b. Critères d'exclusion**

- Sujets refusant le prélèvement.
- Sujets aux veines fragilisées.



## 2-Méthodes de travail

### 2-1-Recueil des données

Un questionnaire (Annexe1) comprenant toutes les données nécessaires est établi pour la population d'étude. Tous les renseignements nécessaires sont enregistrés dans ce questionnaire après une consultation du dossier médical du malade et un interrogatoire des témoins réalisé par nous-mêmes.

### 2-2-Prélèvement sanguin

Le prélèvement sanguin a concerné seulement la population des témoins. Pour la population malade, et suite à la situation sanitaire à cause de la COVID 19, on a recours à la banque d'ADN de laboratoire (doctorante Achou Rayen).Le prélèvement s'est fait suivant des conditions :

- Le prélèvement se fait par des professionnels de la santé (infirmier et laborantine).
- Les prélèvements se fait dans laboratoire (cas témoin) et dans l'hôpital (cas malade).
- Les prélèvements de sang ont été effectués par ponction veineuse au pli du coude chez tous les sujets.
- Le prélèvement sanguin préconisé pour l'extraction de l'ADN est recueilli stérilement dans deux tubes vacuténaires à EDTA (6 à 10 ml).
- Les tubes portent des étiquettes avec les noms et prénoms des sujets ainsi que la date du prélèvement.
- Les sujets doivent être en position demi-assise.
- Tous les prélèvements s'effectuent avec pose de garrot.

## 3-Étude moléculaire

Notre étude moléculaire s'est effectuée selon 2 étapes : une étape d'extraction d'ADN suivie d'un génotypage du polymorphisme étudié.

### 3-1-Extraction de l'ADN

L'étude génétique vise le génome humain (ADN). Les leucocytes sanguins représentent la source majeure de l'ADN. Parmi les méthodes d'extraction des acides nucléiques, nous avons employé la méthode d'extraction utilisant du Na Cl.

#### 3-1-1-Principe de l'extraction d'ADN

L'extraction de l'ADN consiste en l'isolement de leucocytes du sang total par une lyse hypotonique des globules rouges, ils sont ensuite traités par un détergent sodium

dodécyle sulfate (SDS), qui possède une action lytique sur les membranes cellulaires, il inhibe les nucléases et dénature les protéines par destruction de leur structure tertiaire, ainsi qu'une protéinase K, qui dénature et dégrade les protéines. L'ADN nucléaire sera libéré des différentes protéines. Le surnageant récupéré est traité par de l'éthanol pur, une pelote d'ADN est formée. L'ADN est solubilisé en phase aqueuse (annexe 2).

### 3-2-Recherche du polymorphisme I/D de l'ECA

Le polymorphisme de l'ECA est une délétion (D) ou une insertion (I) d'un fragment de 287 pb dans l'intron numéro 16 du gène de l'ECA. La détermination du génotype a été effectuée selon une amplification par PCR suivie d'un contrôle de PCR sur gel d'agarose.

#### 3-2-1-Amplification par PCR

La PCR est une méthode d'amplification génique *in vitro*, son principe repose sur la duplication en grand nombre d'une séquence d'ADN connue, au cours desquels deux amorces dirigent l'amplification du fragment d'ADN double brin qu'elles encadrent. Ce cycle est répété de 30 à 40 fois pour obtenir une multiplication exponentielle de la séquence d'ADN cible.

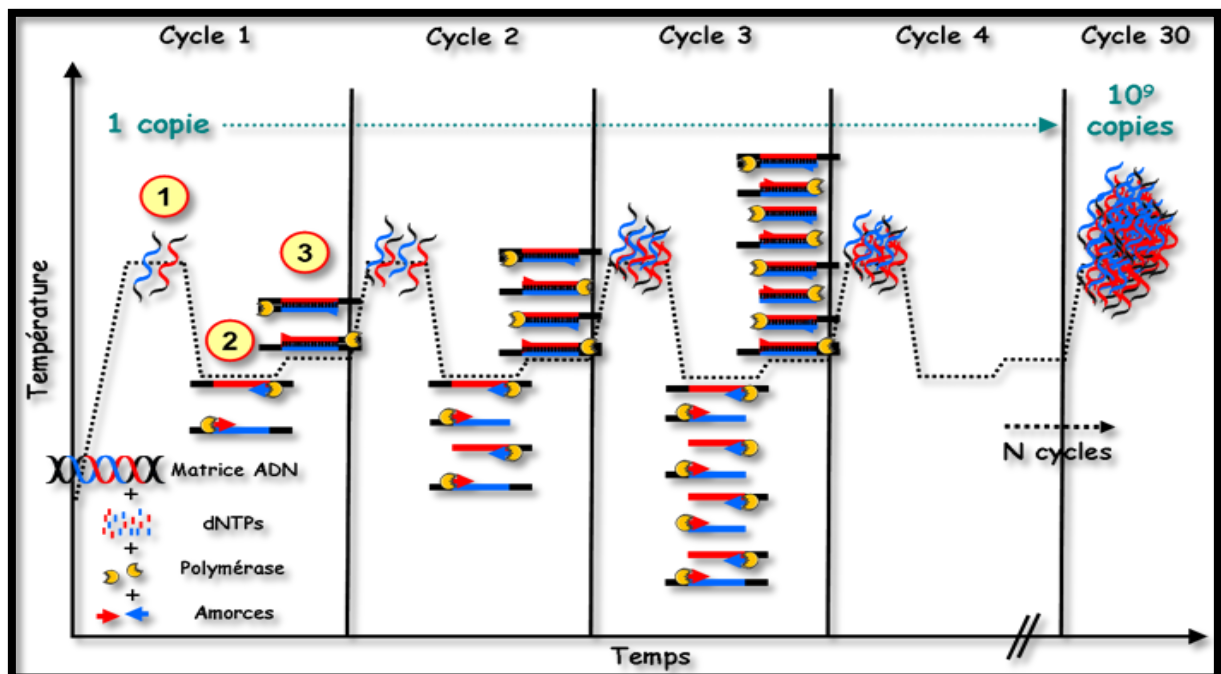


Figure18 : Les différents cycles de PCR(W4)

**a.Préparation du milieu réactionnel de la PCR**

Un milieu réactionnel de la PCR d'un volume final de 10 µl a été préparé. Le mix comprend des désoxyribonucléotides triphosphates (dNTP), une enzyme d'amplification in vitro (la Taq polymérase), un environnement réactionnel (tampon, MgCl<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O) et deux amorces oligonucléotidiques (Tableau 02). La quantité est multipliée par le nombre de tubes voulus + un tube témoin négatif (uniquement le mélange sans ADN). Les amorces utilisées sont :

ECA 1R (*Reverse*) : 5' CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT 3'

ECA 1F (*Forward*) : 5' GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA 3'

**Tableau 02 : Composants du milieu réactionnel de la PCR.**

Mix de PCR	Quantité en µl
H <sub>2</sub> O	4,02
Tampon 10X	1
MgCl <sub>2</sub> (50mM)	0,3
Mix de dNTP	1,6
ECA 1R	1
ECA 1F	1
Taq polymérase	0,08
ADN	1

**b.Déroulement des cycles de la PCR**

La réaction de la PCR comporte trois étapes (dénaturation, hybridation, élongation) qui se dérouleront à des températures différentes de façon cyclique. Le procédé s'effectue en une trentaine de cycles.

Nous avons programmé le thermocycleur pour 30 cycles dont chacun est constitué d'une série de trois étapes : dénaturation de l'ADN double brin, hybridation des amorces et élongation par la polymérase. Les conditions d'amplification sont présentes dans le tableau suivant

**Tableau 03 : Conditions d'amplification de la PCR.**

Nombre de cycles	Étapes	Température (°C)	Durée
1	Dénaturation initiale	94	5 min
30	Dénaturation	94	30 s
	Hybridation	57	30 s
	Élongation	72	30 s
1	Élongation finale	72	3 min

### 3-2-2-Contrôle des produits de la PCR

Il nous permet de vérifier le bon déroulement de la technique de PCR et d'observer si une éventuelle contamination de l'ADN a eu lieu (grâce au témoin négatif). Ce contrôle est assuré par une électrophorèse sur gel d'agarose à 2 % sur une cuve horizontale.

#### a. Préparation du gel d'agarose à 2 %

Le gel a été préparé en mélangeant 2 g de poudre d'agarose avec 100 ml du TBE 1X (Tris Borate EDTA) auquel nous avons ajouté 20 µl de BET (Bromure d'éthidium), un agent intercalant se fixant entre les bases nucléiques rendant l'ADN fluorescent par exposition aux UV. Le gel est déposé sur une plaque d'une cuve horizontale où l'on a déposé un peigne. Nous laissons le gel se polymériser à l'air libre.

#### b. Migration électrophorétique et révélation de la PCR

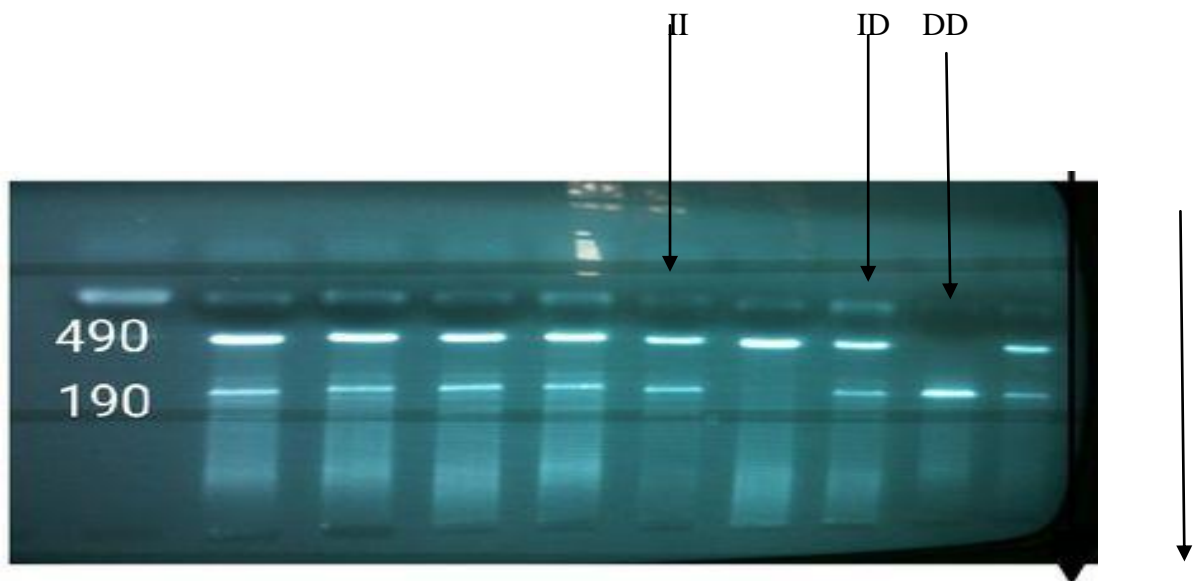
Le contrôle de la taille des fragments amplifiés s'effectue par une électrophorèse horizontale sur un gel d'agarose à 2 %. Dans chaque puits du gel, la quantité de 10 µl du produit de PCR mélangée à 3µl d'un bleu de bromophénol a été déposée. Ce dernier permet de suivre le front de migration. Parallèlement un échantillon sans ADN (blanc), est inclus dans la série à amplifier et sert de contrôle négatif (-). Un marqueur de poids moléculaire 100 pb est déposé dans le dernier puits pour déterminer la taille des fragments. Le dépôt se fait du côté cathode (-) et le système est soumis à une migration sous un courant de 100 volts pendant 30 minutes.

Après la migration, le gel est soumis au rayon UV dans un Transilluminateur. Les molécules du BET fixées à l'ADN émettent une lumière visible (fluorescence) et

photographiée et permettent de visualiser les fragments amplifiés sous forme de bandes fluorescentes.

### c. Profil électrophorétique

Le profil électrophorétique montrant une seule bande de 490 pb, représente le phénotype homozygote inséré I/I, une seule bande de 190 pb correspond au type homozygote délété D/D, le génotype hétérozygote I/D est représenté par deux bandes de 190 et 490 pb (Figure 19).



**Figure19 : Profil électrophorétique des fragments amplifiés par PCR du gène De l'ECA sur gel d'agarose à 2 %.**

## 4-Étude statistique

Nos résultats sont traités par des statistiques descriptives : Calcul de la moyenne arithmétique et les pourcentages.

### 4-1-Calcul de l'odds Ratio

L'odds Ratio (OR) représente une mesure d'association épidémiologique entre un facteur et une maladie, en particulier lorsque la maladie est rare parmi la population.

Pour calculer l'OR nous avons établi un tableau de contingence : il est sous forme de tableau croisé 2x2. Le statut malade/non malade des sujets de l'étude est présenté en colonne et le caractère exposé/non expose en ligne (tableau04).

**Tableau04 : Tableau de contingence pour le calcul de l'odds ratio**

	Malades	Témoins
Exposé	A	C
Non exposé	B	D

L'intensité de l'association entre le polymorphisme et la maladie est calculée comme suit :  $OR = A \times D / B \times C$ .

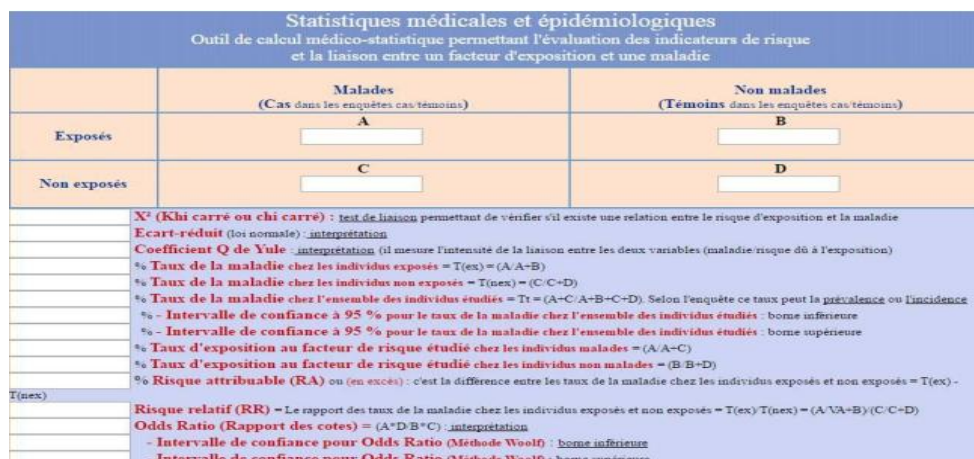
L'odds ratio représente une mesure d'association épidémiologique entre un facteur et une maladie, en particulier lorsque la maladie est rare parmi la population (Prévalence < 5 %).

Dans ce cas l'odds ratio peut être une bonne approximation du risque relatif que donnerait une enquête de cohorte pour la population.

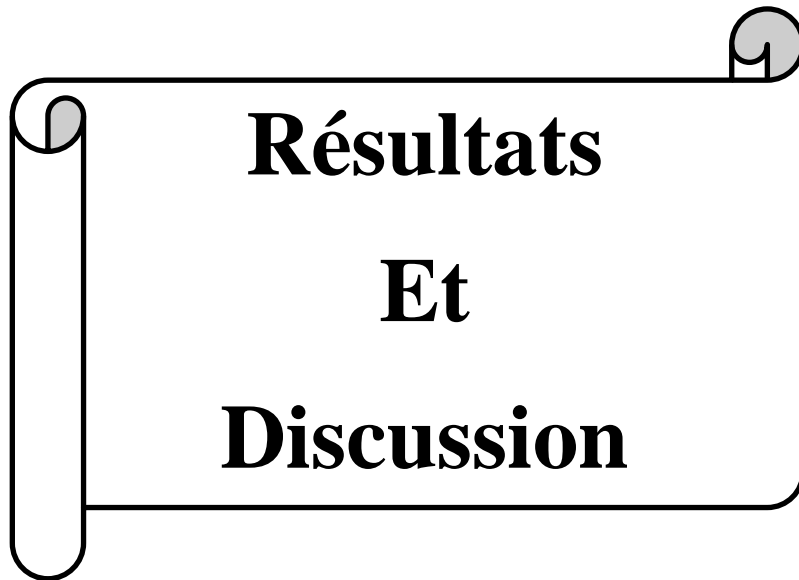
#### 4-2-Choix de la P « value »

Le seuil critique a priori est de 0,05 (risque  $\alpha$ ). Si la valeur de P calculée a posteriori est inférieure à ce seuil, la différence entre les paramètres est déclarée statistiquement significative. L'usage a retenu de manière consensuelle l'ensemble des seuils (0,05, 0,01, 0,001) qui représentent des risques raisonnables pour prendre une décision. Les résultats sont considérés comme significatifs à  $P < 0.05$  et hautement significatifs à  $P < 0,01$ .

Dans notre étude, nous avons utilisé la page de calcul en ligne « statistiques médicales et épidémiologiques » pour le calcul de l'OR (Figure20) ainsi qu'Excel 2016 pour le traitement des résultats.



**Figure 20 : Le logiciel « statistiques médicales et épidémiologiques ».**



**Résultats**  
**Et**  
**Discussion**

## 1- Caractéristiques générales

### 1-1- Répartition de la population des patients selon le sexe

Notre population d'étude comporte 10 patients remplissant les critères du diagnostic de MA probable, répartis comme suit : 06 femmes et 4 hommes.

Les patients avec Alzheimer de sexe féminin représentent 60 % tandis que les sujets de sexe masculin représentent 40 % (Figure 21)

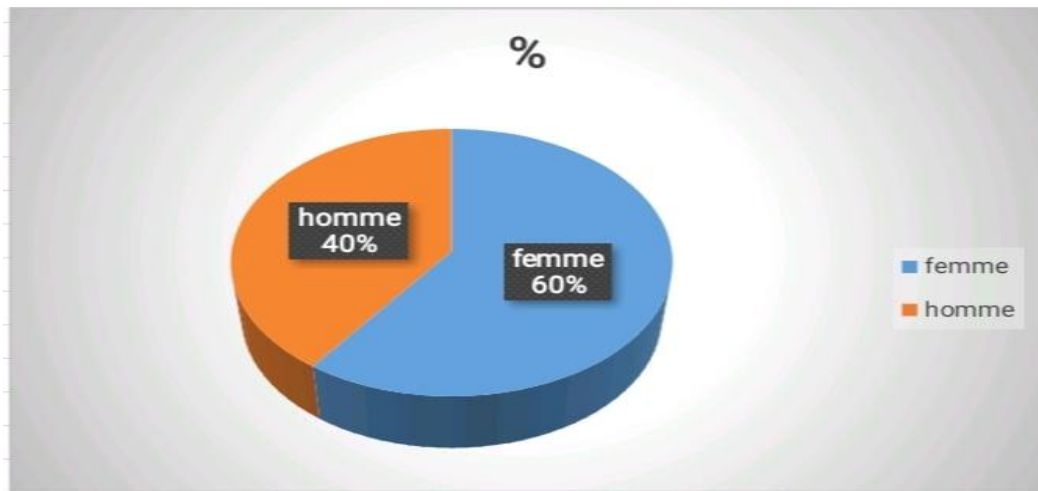


Figure 21 : Répartition des sujets avec Alzheimer selon le sexe

Dans notre population, on note une prédominance féminine ce qui corrobore avec la littérature. Certaines études précédentes ont suggéré que les femmes, à tout âge, sont plus susceptibles que les hommes de développer la maladie d'Alzheimer (**Lee et al., 2016**).

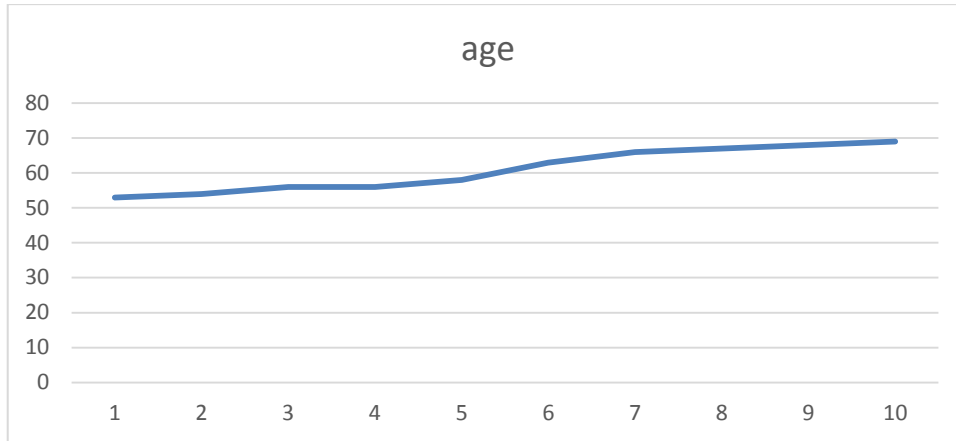
L'étude PAQUID1 réalisée en France a montré une différence entre les hommes et les femmes. Cette différence serait particulièrement marquée après 75-80 ans, l'influence du sexe reste cependant très controversée (**Pike, 2016**).

Cette différence pourrait être liée aux écarts d'espérance de vie (elle est plus élevée chez les femmes que chez les hommes), à la dépression (3 et 4 femmes sont touchées par la dépression, contre deux hommes seulement), à la ménopause et à la baisse des taux d'œstrogènes (**Laws et al., 2016**).

### 1-2- Répartition de la population des patients selon l'âge

La moyenne d'âge de la population MA est de 61 ans avec un minimale de 53 ans et un maximum de 69 (Figure 22). Nous constatons une augmentation de la pathologie avec l'âge.





**Figure 22 : Répartition de la population des patients selon l'âge**

L'âge est le principal facteur de risque connu de la maladie d'Alzheimer, avant l'âge 65 la maladie d'Alzheimer est rare. Environ 5 % à 6 % des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer développent des symptômes dans la quarantaine ou la cinquantaine (Hébert *et al.*, 2013) ce qui est en désaccord avec nos résultats où nous avons une population plus jeune mais ceci peut être expliquer par la taille réduite de la population d'étude.

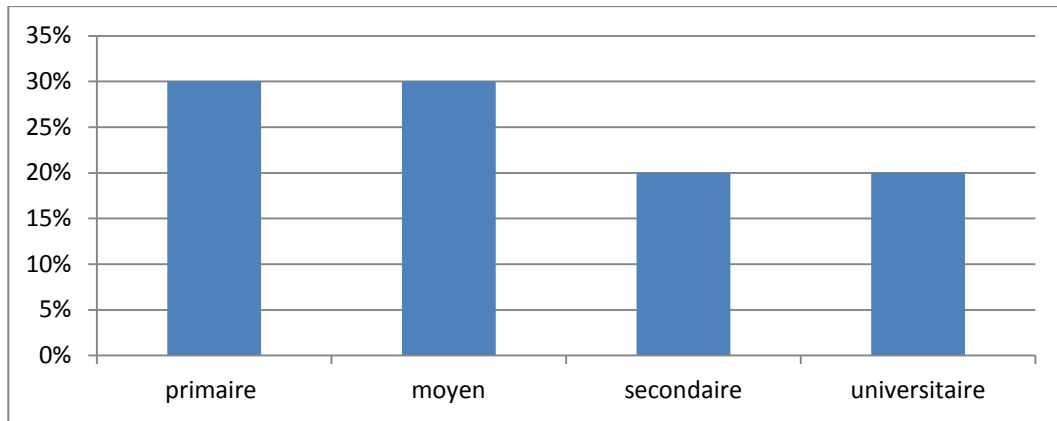
Après l'âge de 65 ans, le risque de développer la maladie d'Alzheimer double environ tous les cinq ans. Plus on vieillit, plus le risque est élevé. Une personne sur 20 âgée de plus de 65 ans et une personne sur quatre de plus de 85 ans sont atteintes de la maladie d'Alzheimer (Guerreiro et Bras, 2015). En 2020, environ 2,1 millions de personnes atteintes de la démence d'Alzheimer sont âgées de 85 ans ou plus, ce qui représente 35 % de toutes les personnes atteintes de démence d'Alzheimer (Dufouil et Alperovitch , 2020)

## 2-Étude des facteurs de risque

Parmi les facteurs de risque, nous avons pris en considération les plus connus et les plus quantifiables à savoir : le niveau d'éducation, le tabagisme, le diabète, HTA, et l'obésité

### 2-1- Niveau d'étude

Les résultats de notre étude montrent que 30 % de nos patients ont un niveau scolaire primaire, 30 % ont un niveau moyen, 20 % ont un niveau secondaire et enfin 20 % sont des universitaires (Figure23)



**Figure 23 : Répartition des sujets selon le niveau d'étude.**

Des recherches antérieures ont laissé entendre qu'il pourrait y avoir un lien entre l'éducation et le risque d'une personne de développer une démence ou la maladie d'Alzheimer, ou la vitesse à laquelle la maladie progresse. Mais les résultats d'un certain nombre d'études portant sur ce lien possible ont eu des résultats mitigés.

Notre résultat concorde avec certaines études qui ont rapporté des effets significatifs tels qu'une faible éducation était associée à un risque accru de MA (**Brayne et al., 2013**) en revanche, certaines études n'ont pas observé ce lien (**Sharp et Gatz, 2011**).

Selon les études, lien entre l'éducation et le risque d'une personne de développer la maladie d'Alzheimer s'expliquerait par une réserve cognitive qui permet de compenser la dégradation cérébrale induite par Alzheimer (**Meng et D'arcy, 2012**)

## 2-2- Tabagisme

Dans notre étude, seulement 20 % des malades sont d'anciens fumeurs et 80 % sont des non-fumeurs (figure 24). Ces résultats sont en désaccord avec des études épidémiologiques qui prouvent que l'exposition à la nicotine qui est l'un des composants de la fumée de cigarette peut en fait réduire le risque de démence. Des chercheurs de l'institut Pasteur ont en effet découvert que les récepteurs où se fixe les peptides qui déclenchent la maladie d'Alzheimer seront occupés par la nicotine pendant que le fumeur tire sur sa cigarette (**Lourida et al., 2014**). Cependant, plusieurs études ont montré que la consommation du tabac était associée à une augmentation du risque de la MA quelques années plus tard (**Rusanen et al., 2010**). Mais jusqu'à présent, le lien entre le fait de fumer et le risque de la maladie d'Alzheimer est l'objet de controverse.

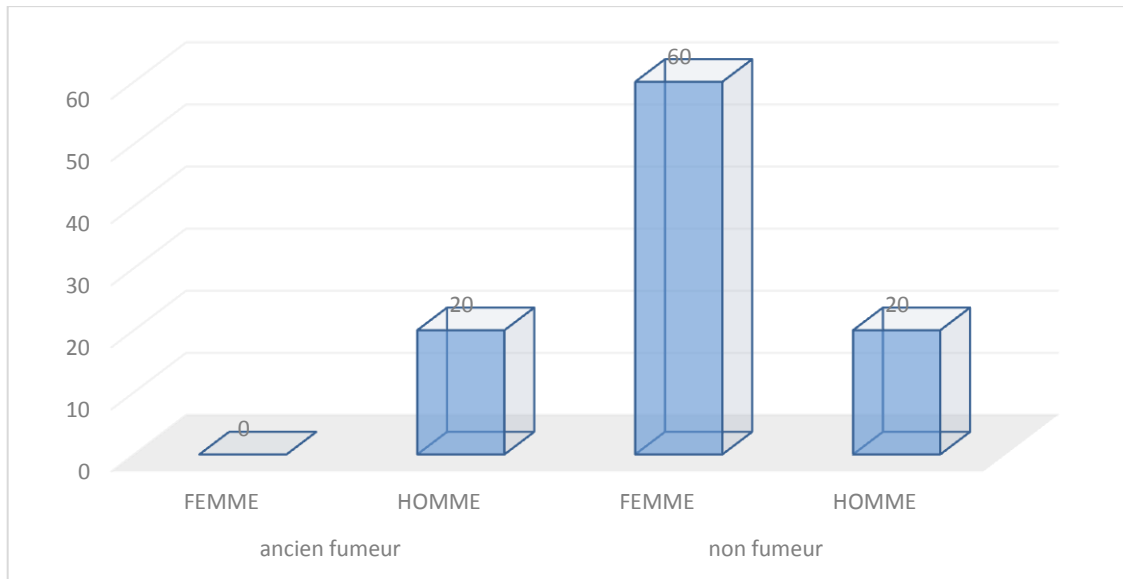


Figure 24: Répartition des patients selon la consommation du tabac.

### 2-3 -Diabète

Notre étude révèle que 30 % des malades sont diabétiques contre 70 % qui ne sont pas diabétiques (Figure 25)

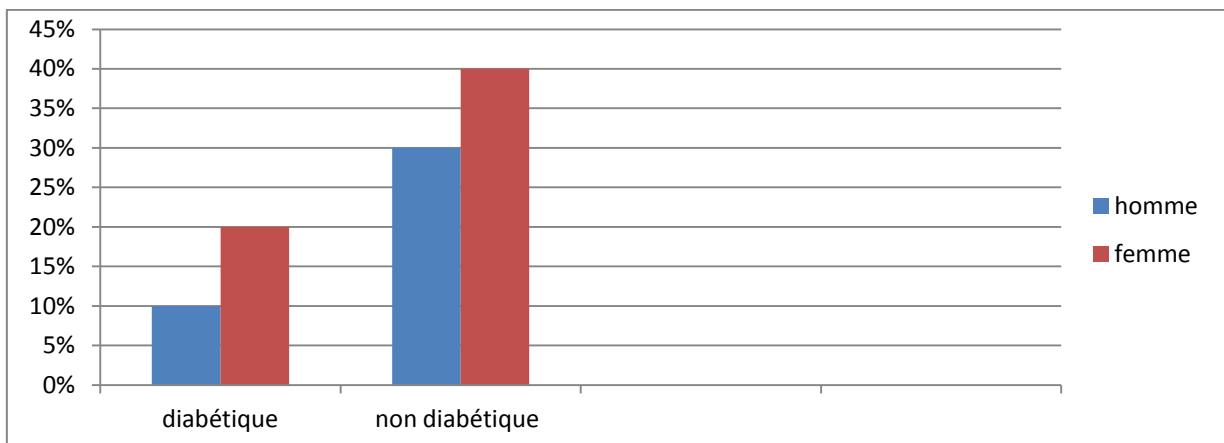


Figure 25 : Fréquence du diabète chez les sujets atteints de MA

Des études épidémiologiques récentes indiquent que le diabète augmente considérablement le risque de développer la MA, cependant, les mécanismes sous-jacents à cette association ne sont pas encore entièrement compris (**Exalto et al., 2012**).

De nombreuses études in vitro ont montré que l'insuline intervenait dans la libération intracellulaire d'amyloïde  $\beta$  ( $A\beta$ ), et l'agrégation des fragments protéiques issus de l'APP ( $\beta$ -amyloid precursor protein) (**Sims-Robinson et al., 2010**).

Dans le diabète de type 1, la carence en insuline atténue la potentialisation à long terme (LTP) et pourrait entraîner des déficits cognitifs observés chez les patients

atteints par la MA (Marques *et al.*, 2005). Dans le diabète de type 2, la résistance à l'insuline entraîne à la fois la formation de plaques A $\beta$  et l'hyperphosphorylation de la protéine Tau (Li et Holscher, 2007).

L'enzyme dégradant l'insuline (IDE) est nécessaire à la fois pour la dégradation de l'insuline et de l'A $\beta$  dans les neurones et la microglie, au cours de l'hyperinsulinémie, l'insuline et l'A $\beta$  entre en compétition ce qui induise une accumulation d'A $\beta$  et la formation de plaques (Gasparini et Xu, 2003).

Une diminution de la signalisation des récepteurs de l'insuline conduit à l'inhibition de l'Akt et à la déphosphorylation (activation) de la GSK-3 $\beta$ , et entraîne une hyperphosphorylation de la protéine Tau (Monte et Wands, 2005) (Figure 26).

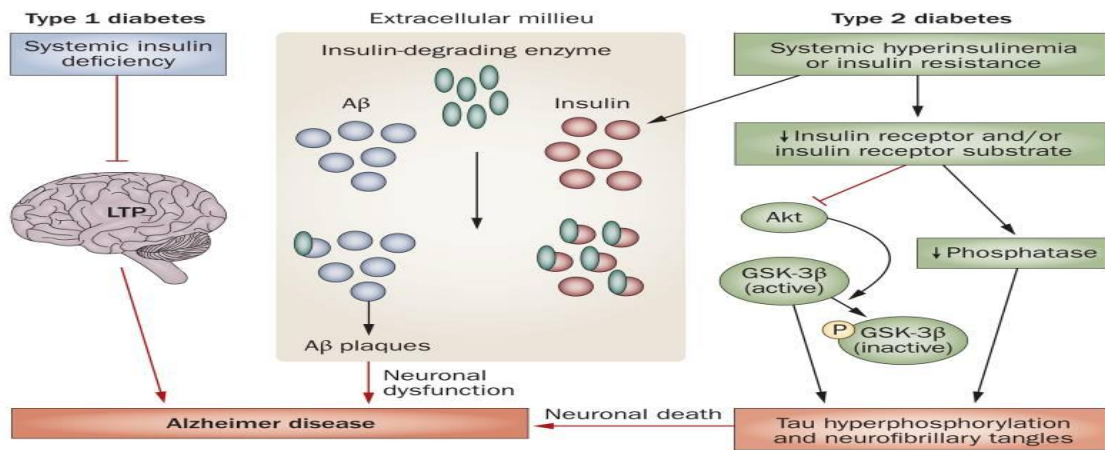
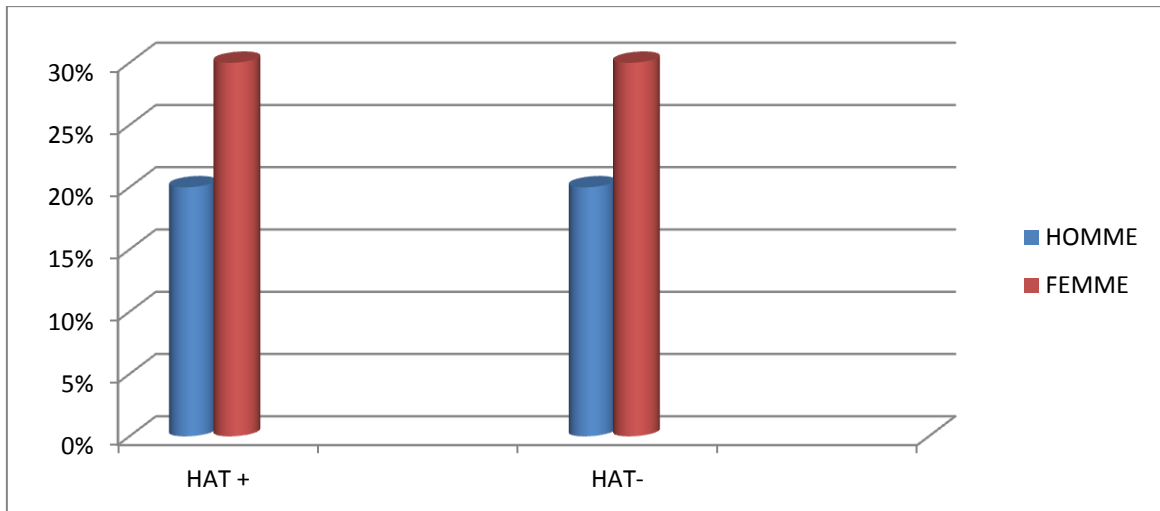


Figure 26 : la relation entre le diabète et le risque accru de la maladie d'Alzheimer

#### 2-4- Hypertension artérielle (HTA)

Dans notre étude 50 % de nos malades sont hypertendus (figure 27), ce résultat nous permet de suggérer une corrélation entre HTA et la MA.



**Figure 27 : Fréquence de l'HTA chez les sujets atteints de MA**

Les facteurs de risque cardiovasculaires en particulier l'hypertension artérielle sont associés au risque de présenter une maladie d'Alzheimer (**Merkulova et al., 2016**). Plus pratiquement, l'HTA malmène nos artères, elle est responsable de nombreuses lésions au niveau de la paroi des artères. Toutes les artères sont indispensables, mais celles du cerveau le sont davantage (**Guillerand, 2008**). Quand on regarde par IRM les personnes traitées pour HTA, on peut observer des petits infarctus silencieux qui dégradent le cerveau (**Health et al., 2014**). Une étude franco-australienne suivant 1241 sujets âgés hypertendus, a montré que le traitement antihypertenseur était associé à un risque plus faible de MA (OR- 0,58 ; IC 95 % 0,42-0,81). Les inhibiteurs calciques notamment étaient associés à une diminution du risque d'apparition d'une MA (**Breteler, 2003**).

### 2-5- Obésité

Nous avons calculé l'IMC (indice de masse corporelle) qui est une mesure de la graisse corporelle, prenant en compte la taille et le poids d'une personne. Pour déterminer si les sujets avaient un poids normal, un surpoids ou une insuffisance pondérale puis nous avons classé les patients selon leur IMC en 3 groupes (tableau5).

Notre étude montre que 70 % des patients sont en surpoids, 20 % sont des obèses et enfin seulement 10 % ont un poids normal.

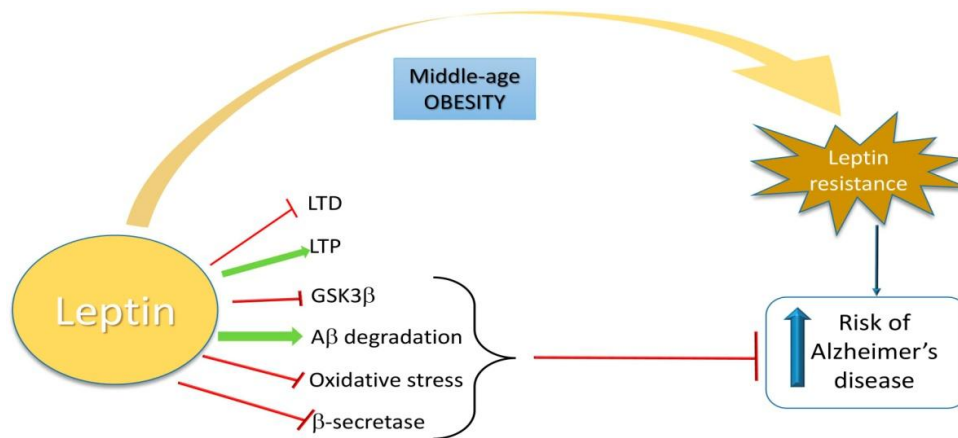
**Tableau 05 : Fréquence de l'obésité chez les sujets atteints par MA**

IMC	Les sujets atteints par MA	
	N	%
Normal < 25	1	10
Surpoids (25-29)	7	70
Obésité > 29	2	20

L'obésité est un facteur de risque de notre population d'étude. Des études cliniques ont montré que les patients obèses ont un risque accru de développer la maladie d'Alzheimer (**Whitmer *et al.*, 2007**). Une méta-analyse de 15 études prospectives incluant plus de 72 000 participants a utilisé des mesures de l'IMC, les résultats ont montré que l'insuffisance pondérale et l'obésité sont liées à un risque accru de MA, mais uniquement à la mi-vie, Un IMC élevé en fin de vie n'était associé à aucune démence (**Anstey *et al.*, 2011**).

Très récemment, une autre étude effectuée sur 1 349 857 personnes de 39 cohortes différentes avec des données d'IMC évaluées au départ. Les auteurs constatent que 20 ans avant le diagnostic de démence, un IMC plus élevé est associé à un risque accru de démence au milieu de la vie. De plus, ils décrivent que ce risque est inversé en fin de vie et qu'un IMC plus élevé pourrait même être protecteur (**Kivimäki *et al.*, 2018**).

Chez les sujets obèses, les taux de leptine augmentent dans le plasma par rapport aux sujets maigres, la leptine est une hormone principalement produite par le tissu adipeux cette hormone a à la fois des propriétés neurotrophiques et neuroprotectrices c'est-à-dire d'un côté la leptine peut jouer le rôle d'un protecteur contre la MA en inhibant la LTD, la GSK3 $\beta$  le stress oxydatif et l'activité-sécrétase et en induisant la dégradation de la LTP et de l'A $\beta$  (**Bonda *et al.*, 2014**) et d'un autre côté il peut augmenter le risque MA lorsqu'une résistance à la leptine survient en raison d'une obésité d'âge moyen (**Cui *et al.*, 2017**) (Figure28).

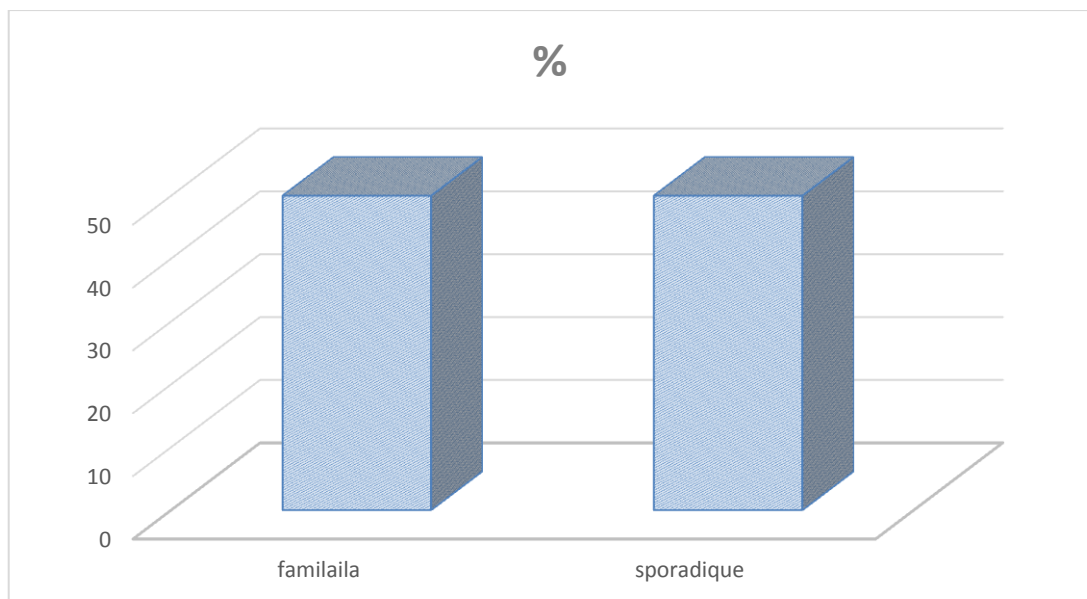


**Figure 28 : la relation entre la leptine et le risque accru de maladie d'Alzheimer**  
(Lee, 2011)

### 3-Étude des caractéristiques cliniques de la MA

#### 3-1-Selon la forme de la maladie

Sur le plan génétique notre étude révèle que la moitié de nos patients ont la forme sporadique et l'autre moitié ont la forme familiale



**Figure 29 : Répartition des patients selon la forme de la maladie**

Nos résultats discordent avec la littérature. Les formes sporadiques ou non héréditaires sont de loin les plus courantes puisqu'elles représentent 99 % des cas de maladie d'Alzheimer. Elle ne comporte aucun lien précis avec la famille. Les personnes concernées possèdent une susceptibilité génétique à laquelle s'ajoutent des facteurs de risque reconnus. Le plus souvent, les symptômes se manifestent après 60 – 65 ans (Ertekin-Taner, 2007).

Les formes familiales de la maladie d'Alzheimer sont très rares, ils ne représentent qu'environ 1 500 patients sur les 800 000 cas d'Alzheimer en France. Caractérisées par un début précoce (avant 60 ans), elles s'expliquent par la présence d'une mutation d'un gène présent sur les chromosomes 1, 14 ou 21 (**Sadovnick, 2001**).

### 3-2 -Selon l'évaluation du statut cognitif et du stade de la démence (MMS)

En 1975, les époux Folstein et McHugh ont créé le Mini-Mental State (MMS) qui est un test de dépistage des troubles cognitifs chez les personnes susceptibles d'être atteintes de démence. Ce test est un instrument de choix pour repérer puis suivre une maladie d'Alzheimer (**Bernard, 2014**).

Le MMS comprend 30 questions (Annexe 03) scoré sur 30 points. Les questions portent sur l'orientation dans le temps (5 points), l'orientation dans l'espace (5 points), le rappel immédiat de trois mots (3 points), l'attention (5 points), le rappel différé des trois mots (3 points), le langage (8 points) et les praxies constructives (1 point), en général, un résultat se situant entre (**Vellas et al, 2005**) :

- ✓ 26-30 : est considéré comme normal.
- ✓ 20-25 : indique la présence d'une atteinte cognitive légère
- ✓ 10-18 : indique la présence d'une atteinte cognitive modérée
- ✓ 3-9 : indique la présence d'une atteinte cognitive sévère
- ✓ < 3 : indique la présence d'une atteinte cognitive très sévère

Dans notre étude tous les malades ont un score inférieur à 20 (tableau06), et présentant des formes plus au moins avancées de démence. 10 % (une seule personne) sont touchés par une démence sévère et 80 % par une démence modérée (figure30) et c'était impossible de réaliser le test pour un cas.

**Tableau 06 : Évaluation du score de Mini-Mental State**

Test MMS	Nombre malade	%
<b>3-9</b>	1	10 %
<b>10-18</b>	8	80 %



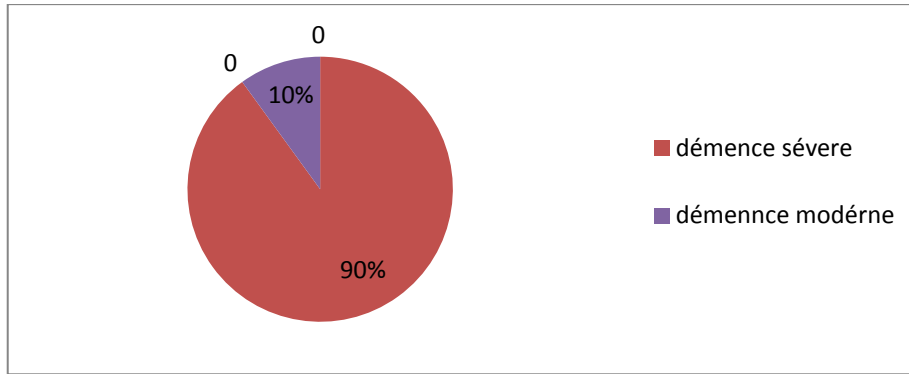


Figure 30 : Le degré de sévérité de la démence

#### 4-Étude moléculaire

##### 4-1-Répartition des fréquences génotypiques et alléliques du gène *ECA*

Les distributions des génotypes I/D du gène *ECA* et les fréquences alléliques des groupes d'étude sont présentées dans le tableau 7. L'analyse des fréquences génotypiques a révélé une surreprésentation du génotype D/D chez les patients par rapport à celui du groupe témoin (70 % vs 50 %, respectivement). Le génotype I/I n'a pas été observé chez les patients tandis qu'il a été observé chez un seul témoin (5 %). Les fréquences des allèles de l'*ECA* ont révélé que l'allèle D était prédominant dans le groupe avec MA (85 % contre 72,5 % ;  $p = 0,28$  OR = 2,15) tandis que l'allèle I était prédominant chez les sujets témoins (27,5 %)

Tableau 07 : Comparaison des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme I/D du gène de l'*ECA* chez les patients et les témoins.

	Patients (n    %)		Témoins (n    %)		OR (IC 95 %)	P
<b>ID</b>	3	30 %	9	45 %	-	-
<b>DD</b>	7	70%	10	50%	2,1 (0,41 –10,66)	0,37
<b>II</b>	0	0 %	1	5 %	-	-
<b>D</b>	17	85 %	29	72,5 %	2,15 (0,52 –8,81)	0,28
<b>I</b>	3	15 %	11	27,5 %	-	-

### 4-2-Le polymorphisme I/D de l'ECA et la MA

Le calcul des OR (tableau 7) indique qu'il n'y a pas une différence statistiquement significative ( $p > 0,05$ ) des fréquences du génotype DD entre les patients et les témoins (respectivement 70 % et 30 %). Ceci indique que le polymorphisme ID de l'ECA n'est pas un FDR de la MA dans notre population.

Nos résultats sont cohérents avec une étude indienne qui a été réalisée sur 95 patients atteints de la MA contre 110 sujets de contrôle pris de la population générale dans laquelle il a été observé que la fréquence du génotype DD était 26,3 % ; II 42,1 % et ID 31.5 %. Cependant statistiquement il n'y avait aucune association significative entre le polymorphisme I/D et la MA (**Trebunova et al., 2008**), Autres études n'ont pas trouvé d'association impliquant le polymorphisme I/D comme facteur de risque de MA. C'est le cas d'une étude menée en Russie où aucun des génotypes de l'ECA ne s'est avéré être associé à une susceptibilité accrue de la maladie (**Farrer et al., 2000**). De plus, une méta-analyse récemment menée a suggéré que le polymorphisme ECA I/D est peu susceptible d'être un facteur déterminant majeur dans le développement de la MA (**Wang et al., 2017**).

Cependant d'autres études antérieures examinant l'association entre le polymorphisme I/D et le risque de MA ont fourni des résultats controversés. Selon une étude qui a été réalisée sur 60 patients tunisiens atteints de MA et 120 témoins sains, les résultats obtenus indiquent qu'il existe un risque significativement accru de MA chez les porteurs du génotype D/D ( $p = 0,008$ , OR = 2,32). De plus, comme évalué par le *Mini-Mental State Examination*, les patients porteurs de D/D ont été plus fréquemment notés dans la catégorie sévère de démence (65 %) par rapport à la catégorie modérée (32 %) ou légère (3 %) (**Fekih-Mrissa et al., 2017**). Une autre étude a montré que l'allèle D est spéculé pour augmenter le niveau d'activité de l'ECA chez l'homme, augmentant ainsi le risque d'apparition de la MA (**Zhang et al., 2012**).

Par ailleurs, une méta-analyse en 2005 a montré que l'homozygote DD réduit le risque de MA (**Lehmann et al., 2005**).

A decorative scroll graphic with a central text box. The scroll is white with a black outline and features three rolled-up ends: one on the left side and two on the top edge. The text "Conclusion et perspectives" is centered within the scroll.

**Conclusion et perspectives**

## Conclusion et perspectives

La maladie d'Alzheimer est un trouble complexe avec de multiples symptômes et de nombreux facteurs de risque en interaction. L'étude des facteurs de risque et les marqueurs génétiques impliqués dans l'étiologie de la maladie d'Alzheimer ont fait l'objet de plusieurs études et travaux de recherches dans le monde. Notre travail avait pour objectif de déterminer l'association de MA avec le polymorphisme ID de l'*ECA*. Pour cela, nous avons réalisé une étude cas-témoin comprenant 10 cas MA et 20 témoins.

Les résultats obtenus montrent une augmentation de l'atteinte de la MA avec l'âge chez les deux sexes avec une prédominance féminine (60 %). 60 % de nos patients ont un faible niveau scolaire (primaire et moyen). Seulement 20 % des malades sont d'anciens fumeurs ce qui est en désaccord avec la littérature et peut être expliqué par la prédominance féminine dans notre population. 30 % des malades sont diabétiques, 50 % sont hypertendus et d'après le calcul de l'IMC, 70 % des patients sont en surpoids et 20 % sont des obèses.

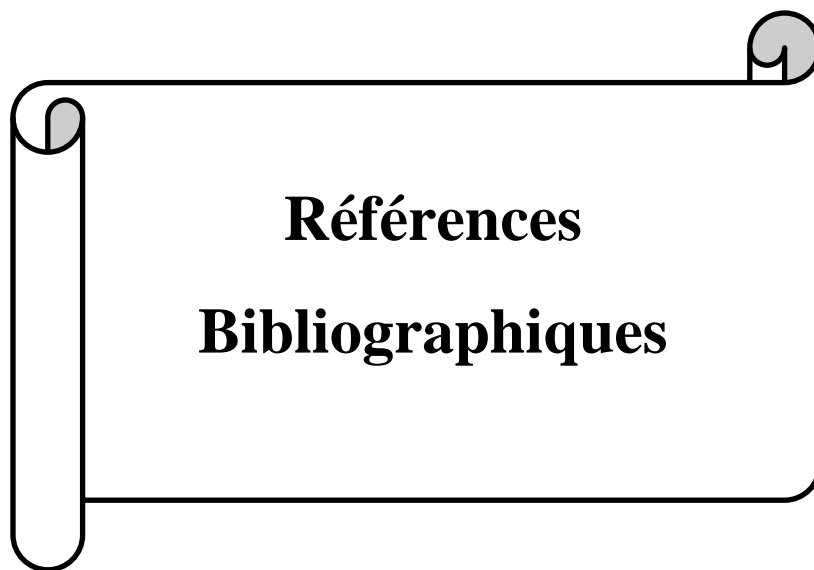
L'exploration génotypique du polymorphisme I/D de l'*ECA* nous a permis d'obtenir les répartitions des fréquences génotypiques respectives chez les témoins et les patients MA : (ID 45 %, II 5 % et DD 50 %) et (ID 30%, II 0%, DD 70%) ainsi que les fréquences alléliques (I 27,5 %, D72.5 %) et (I 15 % D 85 %) chez les témoins et les cas MA respectivement. Les tests statistiques effectués n'ont montré aucune différence significative ce qui indique qu'il n'existe pas d'association entre le polymorphisme de l'*ECA* et la survenue de MA dans notre population étudiée.

Des études à plus grande échelle dans la population algérienne et sur des populations d'ethnies différentes sont donc nécessaires pour mieux explorer la relation entre les polymorphismes du gène *ECA* et la pathogénie de l'Alzheimer.

En conclusion, nous pouvons dire que la prévention à domicile des patients de la maladie d'Alzheimer serait essentiellement de contribuer à l'amélioration du quotidien de ces derniers et de leur entourage. Dans l'attente de nouveaux traitements plus efficaces, la prise en charge des patients s'est beaucoup améliorée dans les pays développés ce qui n'est pas le cas malheureusement dans notre pays. Les chercheurs ne perdent pas espoir et restent convaincus qu'un traitement bloquant les symptômes de la maladie d'Alzheimer verra le jour dans les années à suivre, mais cette durée est encore indéterminée.

Ainsi, pour continuer notre travail dans le futur, nous envisageons les perspectives suivantes :

- élargissement de notre cohorte de patients et de témoins afin de pouvoir déterminer une possible corrélation peut être significative entre ce polymorphisme et la MA.
- étudier d'autres polymorphismes dans d'autres gènes impliqués dans la maladie d'Alzheimer.



**Références  
Bibliographiques**

### (A)

- Alessandra c, Eniko k , Constantin B et al.2012.Maladie d'Alzheimer : de la pathogénie aux perspectives clinique .
- Anstey K J, Cherbuin N, Budge M et al. 2011. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obesity Reviews*, 12, 426–437.
- Amouyel. P , Berr C ,Dartigues C .2006 . Prévalence, incidence et charge financière. Livre vert d'Alzheimer .paris. michalon .first edition .323p.

### (B)

- Bateman A ,Cannon C Barbour R et al. 2006. amyloïde-bêta humaine et taux de clairance mesurés dans le liquide céphalo-rachidien in vivo. *Nat Med*. 12, 856–61.
- Baudin B. 2005.Angiotensin I-converting enzyme (ACE) for sarcoidosis diagnosis. *Pathol. Biol*. 53, 183–188.
- Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al.2001. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 164:1885–9.
- Baulieu E.1997. Neurosteroids: of the nervous system, by the nervous system, for the nervous system. *Recent Prog Horm Res*. 52,1-32.
- Bekris LM, Yu CE, Bird TD et Tsuang DW.2010.Génétique de la maladie d'Alzheimer. *J Geriatr Psychiatrie Neurol* . 23,213-227.
- Benhalla S.2013. La génétique de la maladie d'Alzheimer. *NPG Neurologie - Psychiatrie – Gériatrie*. 19, 83-90.
- Bernard C.2014 .le mini-mental state un incontournable de la neuropsychologie.*Sciences Sociales et Santé*. 32,71-77.
- Bertram L, Lange C, Mullin K. et al. 2008.L'analyse d'association à l'échelle du génome révèle des loci putatifs de sensibilité à la maladie d'Alzheimer en plus de l'APOE. *Suis J Hum Genet* . 83 .623–632.
- Bertucci P, Arendt D. Systèmes nerveux somatique et viscéral - une dualité ancienne. *BMC Biol* .11, 11-54.
- Biller H, Zissel G, Ruprecht B, Nauck M, Busse Grawitz A, Muller-Quernheim J.2006. Genotype-corrected reference values for serum angiotensin converting enzyme. *Eur Respir J*.28:1085–90.
- Biswal B, Mennes M, Zuo XN et al. 2010. Toward discovery science of human brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* .107,4734–9.
- Bonda DJ, Stone JG, Torres SL et al. 2014. Dérèglement de la signalisation de la leptine dans la maladie d'Alzheimer : preuves d'une résistance neuronale à la leptine. *J. Neurochem*. 128, 162-172.

## Références bibliographiques

- Brayne C, Ince P, Keage H et al.2010. Education, the brain and dementia : neuroprotection or compensation? *Brain*, 133,2210–2216.
- Brice A , Champion D, Chartier H. 2006 .livre vert d'Alzheimer. Facteurs génétiques, facteurs de l'environnement.
- Brodal Par.2004. *The Central Nervous System: Structure and Function* . États - Unis Oxford University Press,.515 p.
- Brubo D, Agné M .2015. *Démence*. Paris. John Libbey Eurotext.556p.
- Buggia P, Prevot V, Clayton BL, et al.2016. .Expression prédominante de la BIN1 associée à la maladie d'Alzheimer dans les oligodendrocytes matures et localisation dans les étendues de substance blanche. *Neurodegener Mol*.11, 59-60.

### (C)

- Cambien F, Soubrier F. 1995. The angiotensin-converting enzyme: molecular biology and implication of the gene polymorphism in cardiovascular diseases. *Hypertension: Pathophysiology, Dignosis, and Management*. 3, 250-258.
- Camicioli R.2006. *Revue canadienne de la maladie d'Alzheimer et autres démences*. 8, 4-11.
- Champion D, Dumanchin C, Hannequin D et al.1999. Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *Am J Hum Genet*.664-70.
- Carl A Gold et Andrew E Budson.2008.Memory loss in Alzheimer's disease: implications for development of therapeutics. *Expert Review of Neurotherapeutics*.8, 1879-1891.
- Catala M, Kubis N. 2013.*Anatomie brute et développement du système nerveux périphérique*. *Handb Clin Neurol*. 115, 29-41.
- Chapuis J, Hansmannel F, Gistelinck M, et al.2013. L'expression accrue de BIN1 médié le risque génétique d'Alzheimer en modulant la pathologie tau. *Mol Psychiatrie* 18,1225-1234.
- Checler F, Alves da Cost, C, Dumanchin-Njock C , et al.2002. Métabolisme du précurseur du peptide amyloïde et présénilines .*Médecine/sciences*. 18 , 717-24.
- Citron M., Oltersdorf T., Haass C.1992. Mutation of the  $\beta$ -amyloid precursor protein in familial Alzheimer's disease increases  $\beta$ -protein production. *Nature*. 360, 672-374 .
- Coates, D. 2003. The angiotensin converting enzyme (ACE). *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*.35, 769–773.
- Convery R, Mead S, Rohrer JD. 2019. Revue: caractéristiques cliniques, génétiques et neuroimagerie de la démence frontotemporale . *Neuropathol Appl Neurobiol*. 45 ,6-18.
- Costanza R , Groot R , Sutton P et al .2012.Changes in the global value of ecosystem services.-Crehan H, Holton P, Wray S, Pocock J, Guerreiro R, Hardy J. 2012. Complement receptor 1 (CR1) and Alzheimer's disease. *Immunobiology*, 217, 244–250.
- Crisan D , Carr j.2000. Angiotensin I-Converting Enzyme Genotype and Disease Associations. *Journal of Molecular Diagnostics*.2 ,105-111.



## Références bibliographiques

- Christian D .2003.Alcool et vieillissement . Psychologie et Neuropsychiatrie du vieillissement . 4, 237 - 49 .
- Cui H , López M Rahmouni, K et al. 2017. Les bases cellulaires et moléculaires de la résistance à la leptine et à la ghréline dans l'obésité. Nat. Rév. Endocrinol. 13, 338-351.

### (D)

- Delisle M-B ,Duyckaerts C, Laquerrière A .2006. Biologie cellulaire et neuropathologie . Livre vert d'Alzheimer.paris .michalon . First édition. 265p .
- Della Sala S, Lucchelli F, Sprinkler H. 1987.Apraxie idéomotrice chez les patients atteints de démence de type Alzheimer. J Neurol. 234 , 91–93.
- Dementia .2016. Alzheimer's disease facts and figures.
- Deming Y, Xia J, Cai Y et al.2016. Initiative de neuroimagerie de la maladie d'Alzheimer (ADNI). Un endophénotype potentiel pour la maladie d'Alzheimer: la clusterine du liquide céphalo-rachidien. Neurobiol Aging . 37 , 208–208.
- Donald L, Bliwise PhD .2004. Sleep disorders in Alzheimer's disease and other dementias. Clinical Cornerstone.6,16-28.
- DEROUENE C.2008. La maladie d'Alzheimer : regards sur le présent à la demande du passé. Une approche historique. Psychologie et neuropsychiatrie du vieillissement, 6,115-28.
- Derouesné C, Lagha-Pierucci S, Thibault Set al .2000. Troubles apraxiques chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer légère à modérée. Neuropsychologie. 38 , 1760–1769.
- Dessi F , Colle MA ,Hauw JJ et Duyckaerts C.1998.Lésions cérébrale , Hypothèses pathogéniques et éthologique de la maladie d'alzheimer . Rev Prat .48 : 1873 - 8 .
- Drouesné C. 2005.Psychol Neuro Psychiatr Vieillesse . 3, 5-13.

### (E)

- Efthymiou AG , Goate AM.2017. La génétique de la maladie d'Alzheimer d'apparition tardive implique les voies microgliales dans le risque de maladie. Mol. Neurodegener. 12 ,12-43.
- El Kadmiri.2014.Clinical presentation of Moroccan cases with Alzheimer's disease. Encéphale, 6p.
- El-Metwally A, Toivola P, Al-Rashidi M, Nooruddin Set al. 2019. Épidémiologie de la maladie d'Alzheimer et de la démence dans les pays arabe :une revue systématique. Neurologie comportementale.2019, 1-14.
- Ernsberger U , Rohrer H.2018. Contes sympathiques: subdivisions du système nerveux autonome et impact des études sur le développement. Neural Dev.13, 1-21.

### (F)

- Ferretti L, McCurry SM, Logsdon R et al . 2001. Anxiété et maladie d'Alzheimer. Journal de psychiatrie gériatrique et de neurologie.14, 52-58.

## Références bibliographiques

- François P. 2012. Les différentes formes de démences .actualité pharmaceutique.51,1-64.
- Freud S, 2017.La structure des éléments du système nerveux. Essaim. 38 . 119-130.
- Furusawa K, Takasugi T, Chiu Y-W, Hori Y, Tomita T, Fukuda M, Hisanaga S. 2019. CD2-associated protein (CD2AP) overexpression accelerates amyloid precursor protein (APP) transfer from early endosomes to the lysosomal degradation pathway. Journal of Biological Chemistry, 294 , 10886-10899.

### (G)

- Gallarda T , Roblin J. 2009.Revue Neurologique Dépression et maladie d'Alzheimer 165, 17-126.
- Garre-Olmo J.2018. Epidémiologie de la maladie d'Alzheimer et autres démences. Revista de Neurologia . 66, 377-386.
- Gasparini L, Xu H. 2003.Rôles potentiels de l'insuline et de l'IGF-1 dans la maladie d'Alzheimer. Tendances Neurosci. 26 , 404–406 .
- Glennon EB, Maison Blanche IJ, Mineurs JS, et al.2013. .BIN1 est diminué dans la maladie d'Alzheimer sporadique mais non familiale ou dans le vieillissement. PLoS One. 8, 751-758.
- Griciuc A, Serrano-Pozo A, Parrado AR, et al. 2013. Le gène CD33 de risque de maladie d'Alzheimer inhibe l'absorption microgliale de la bêta amyloïde. Neuron. 78 ,631–643.
- Gomez M .l'hypertension peut favoriser plus tard le développement de la MA .2009.- Grossman M.2018. Aspects linguistiques de l'aphasie progressive primaire . Ann Rev Linguist. 4 , 377 – 403.
- Grunkemeyer JA, Kwoh C, Huber TB et Shaw C.2005. L'expression de la protéine associée aux CD2 (CD2AP) dans les podocytes sauve la létalité du déficit en CD2AP. J. Biol. Chem. 280, 29677-29681.
- Guerreiro, R., Bras, J. 2015. Le facteur âge dans la maladie d'Alzheimer. Médecine du génome.7 ,1-3.
- Guillerand.2018.je protège mon cerveau en soignant mon hypertension.
- Grossi D, Santangelo G., Barbarulo AM, Vitale C., Castaldo G., Proto MG, Siano P, Barone P, Trojano L. 2013.Apathy et syndromes exécutifs associés dans la démence associée à la maladie de Parkinson et à la maladie d'Alzheimer . Behav Neurol. 27 , 515–522 .

### (H)

- Harold D, Abraham R, Hollingworth P et al.2009.Une étude d'association à l'échelle du génome identifie des variantes à CLU et PICALM associées à la maladie d'Alzheimer. Nat Genet . 41,1088-1093.
- Harold D , Abraham R, hollingworth P, et al.2009. une étude d'association à l'échelle du génome identifie des variantes à CLU et PICALM associées à la maladie d'Alzheimer . Nat Genet 41 ,1088 - 1093 .

## Références bibliographiques

- Harwood DG, Barker WW, Ownby RL, Duara R.2000. Relation des symptômes comportementaux et psychologiques à la déficience cognitive et à l'état fonctionnel dans la maladie d'Alzheimer . *Int J Geriatr Psychiatry* .15 , 393–400.
- Hébert LE , Weuve J , Scherr PA , Evans DA .2013. Maladie d'Alzheimer aux États-Unis (2010-2050) estimée à l'aide du recensement de 2010 . *Neurologie* .80 ,78 - 83 .
- Hollingworth P, Harold D, Sims R , et al.2011. Les variantes communes à ABCA7 , MS4A6A / MS4A4E , EPHA1 , CD33 et CD2AP sont associées à la maladie d'Alzheimer. *Nat. Genet.* 43 ,429–435.
- Hopper T, Holland A, M Rewega .2002.Conversational coaching: Treatment outcomes and future direction. 16 , 745-761. 2002.
- Huang J, Lei Y, Lu J, Chen S.2019. Mechanical Systems and Signal Processing.- Hutsler, J.; Galuske, RAW .2003. Les asymétries hémisphériques dans les réseaux corticaux cérébraux. *Tendances en neurosciences.* 26 ,429-435.

### (I)

- Ikeda M, Brown J, Holland AJ, Fukuhara R, Hodges JR.2002. Modifications de l'appétit, des préférences alimentaires et des habitudes alimentaires dans la démence frontotemporale et la maladie d'Alzheimer . *J Neurol Neurosurg Psychiatry* . 73, 371–378.
- Ishibashi K, Suzuki M, Sasaki S, Imai M. 2001.Identification of a new multigene four-transmembrane family (MS4A) related to CD20, HTm4 and beta subunit of the high-affinity IgE receptor. *Gene* 264 , 87–93.

### (J)

- Jacques S , Christian D.2009.la maladie d'Alzheimer pour les nules.PARIS.first Edition.322p.
- Jayadev S, Leverenz JB, Steinbart E, et al.2010. Phénotypes et génotypes de la maladie d'Alzheimer associés à des mutations de la préséniline 2. *Cerveau* .133 , 1143-1154.
- Jean-Emile V.2017. Démence et perte cognitive.Paris. De Boeck Supérieur.528p.
- Jiang G, Yin X, Li C, Li L, Zhao L, Evans AC, Jiang T, Wu J, Wang J. 2015.La plasticité de la matière grise du cerveau et de la matière blanche après amputation des membres inférieurs. *Plastie Neurale.*1-10.
- Jing Ma, Jin-Tai Yu, Lan Tan.2015. MS4A Cluster in Alzheimer's Disease. *Mol neurobiol.* 51, 1240-1248.
- Jones SE, Jomary C. Clusterin. *Int J Biochem Cell Biol* . 2002.34 ,427-431.
- Juebin Hung , MD , PRD .2019.Département of neurology , University of Mississippi Médical center .
- Jänig W , McLachlan EM. 1992. Characteristics of function-specific pathways in the sympathetic nervous system. *Trends in Neurosciences,* 15, 475–481.

### (K)

## Références bibliographiques

- Kang J, Lemaire H.-G, Unterbeck A, Salbaum et al.1987. The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature*. 325, 733–736.
- Karch CM, Goate AM. 2015. Alzheimer's Disease Risk Genes and Mechanisms of Disease Pathogenesis. *Biological Psychiatry*, 77, 43–51.
- Kenneth E, Frank S , Wendell-Lamar B. Kandarp H, Jorge F , Romer A. Gonzalez V, Xiao Z. Shen Sébastien F.2013. Une compréhension moderne des fonctions biologiques traditionnelles et non traditionnelles de l'enzyme de conversion de l'angiotensine *Pharmacol Rev.* 65 ,1–46.
- Keller L , Welander H , Chiang H-H , Tjernberg L.O , Nennesmo I , Wallin ÅK , Graff C.2010. The PSEN1 I143T mutation in a Swedish family with Alzheimer's disease: clinical report and quantification of A $\beta$  in different brain regions. *European Journal of Human Genetics*. 18, 1202-1208.
- Kelleher RJ , Shen J. 2017. Presenilin-1 mutations and Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114, 629–631.
- Khalid I , Silvia B, Xiaochuan W, Gustavo Basurto-Islas, Julie B , Yunn Chyn Tung .2013. Animal Models of the Sporadic Form of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease* .37 ,469–474
- Kim J , Basak JM, Holtzman DM. 2009. The Role of Apolipoprotein E in Alzheimer's Disease. *Neuron*, 63, 287–303.
- Kim WS, Li H, Ruberu K et al. 2013.; La suppression d'Abca7 augmente l'accumulation d'amyloïde- $\beta$  cérébrale dans le modèle de souris J20 de la maladie d'Alzheimer. *J Neurosci* 33 ,4387–4394.
- Kivimäki M , Luukkonen R, Batty GD, Ferrie JE, Pentti J., Nyberg ST, Jokela M. 2018. Body mass index and risk of dementia: Analysis of individual-level data from 1.3 million individuals. *Alzheimer's & Dementia*, 14, 601–609.
- Kloppenborg R.P, Nederkoorn pj , Grool AM .2013 .Cerebral small-vessel disease and progression of brain atrophy: the SMART-MR study *Neurology* .
- Kok EH., Luoto T, Haikonen S, Goebeler S, Haapasalo H, Karhunen P J. 2011. CLU, CR1 and PICALM genes associate with Alzheimer's-related senile plaques. *Alzheimer's* .
- Konrad M, Ulrik M .1998 .Alzheimer : Vie d'un médecin, histoire d'une maladie. Paris. Michalon Eds.301p.
- Kreibig SD. 2010. Autonomic nervous system activity in emotion. *Biological Psychology*. 84 ,394–421.
- Kucukkilic E, Brookes K, Barber I, Guetta-Baranes T, Morgan K, Hollox E J. 2018. Complement receptor 1 gene (CR1) intragenic duplication and risk of Alzheimer's disease. *Human Genetics*.137, 305–314.

### (L)

- Lai M, Chen E , Crouthamel M ,et al.2003. Presenilin-1 and Presenilin-2 exhibit distinct yet overlapping  $\gamma$ -secretase activities. . *Biol. Chem.* 278, 22475-22481.

## Références bibliographiques

- Lambert JC, Heath S, Even G et al.2009. Une étude d'association à l'échelle du génome identifie des variantes au niveau de la CLU et de la CR1 associées à la maladie d'Alzheimer. *Nat Genet* . 41,1094-1099.
- Lambert JC, Ibrahim-Verbaas CA, Harold D, et al.2013. Metaanalysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. *Nat. Genet.* 45, 1452-1458.
- Lamba JK , Livres sterling S, Cao X, Downing JR, Campana RÉ , Ribeiro RC, Pui CH ,Rubnitz JE .2009.Codage des polymorphismes dans CD33 et réponse au gemtuzumab ozogamicine chez les patients pédiatriques atteints de LMA. une étude pilote. *Leucémie.* 23, 402-404.
- Lambert R, McCarthy C, O'Donnell M, et Wang C. 2009.Measuring elementary teacher stress and coping in the classroom : Validity evidence for the classroom Appraisal of resources and Demands. *Psychology in the Schools.*; 46,973-988.
- LandesAM, Sperry SD, Strauss ME et Geldmacher DS 2001. L'apathie dans la maladie d'Alzheimer. *Journal de l'American Geriatrics Society*, 49(12), 1700-1707.
- Laraqui, A. 2006. Etude des Facteurs Métaboliques et Polymorphismes Génétiques Prédiposant à la Survenue de l'Athérosclérose Coronaire. MOHAMMED V-AGDAL.
- Laws KR , Irvine K, Gale TM. 2016 .Différences entre les sexes dans les troubles cognitifs dans la maladie d'Alzheimer. *Monde J Psychiatrie.* 6 , 54-65.
- Leclerc AM., Cloutie L, Longpré, S., Michaud SG. 2013. Traitement pharmacologique de l'HTA partie 2.
- Lee E .2011. Obésité, leptine et maladie d'Alzheimer. *Annales de l'Académie des sciences de New York.*1243 ,15-29.
- Lee J, Lee KJ, Kim H .2017.Différences entre les sexes dans les d'Alzheimer symptômes. *Asiatique J Psychiatr* .26, 124–128.
- Lehmann DJ.2005. Large Meta-Analysis Establishes the ACE Insertion-Deletion Polymorphism as a Marker of Alzheimer's Disease. *Am J Epidemiol.*162 ,305–17.
- Lehtonen S, Tienari J, Londesborough UNE ,et al . 2008 La protéine associée au CD2 est largement exprimée et régulée de manière différentielle au cours du développement embryonnaire. *Différenciation.* 76, 506-517.
- Lewczuk P, Lelental N, Spitzer P, Maler J M, Kornhuber J. 2014. Amyloid-β 42/40 Cerebrospinal Fluid Concentration Ratio in the Diagnostics of Alzheimer's Disease: Validation of Two Novel Assays. *Journal of Alzheimer's Disease*, 43, 183–191.
- Liang Y, Buckley TR, Tu L, Langdon SD, Tedder TF .2001. Organisation structurale du cluster de gènes humains MS4A sur le chromosome 11q12. *Immunogenetics* 53 : 357–368.
- Li C., Ruotsalainen V., Tryggvason K., Shaw COMME, Mineur JH .2000. CD2AP est exprimé avec la néphrine dans les podocytes en développement et se trouve largement dans les reins matures et ailleurs. *Un m. J. Physiol. Rénal. Physiol.* 279, 785-792.
- Lien RJ, Naidich TP, Delman BN. 2004. Embryogenèse du système nerveux périphérique. *Neuroimagerie .Clin N Am.* 14 ,1-42.

## Références bibliographiques

- Li L, Holscher C.2007. Processus pathologiques communs dans la maladie d'Alzheimer et le diabète de type 2: une revue. *Brain Res Rev.* 56 , 384-402
- Linda C, Juergen H.2011 .Alzheimer's Disease (Biographies of Disease). Greenwood An Imprint of ABC-CLIO, LLC.158 P.
- Linda T , Louise E , Laura E, Rebecca G, Susan M , Walter A, Wayne C. James D , Eric B. 1999.Larson. Anxiety in Alzheimer's Disease: Prevalence and Comorbidity. *Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES.*54, 348-352.
- Louis P.2004. Maladie d'Alzheimer : A l'ecoute d'un langage. *Chronique Sociale.*172p.
- Luc B.2007. La maladie d'Alzheimer : La comprendre et La prévenir .Paris .Editions du dauphin.251.
- Lyketsos CG, Olin J. 2002. La dépression dans la maladie d'Alzheimer : aperçu et traitement. *Psychiatrie Biologique.* 52, 243-252.

### (M)

- Mahley R. W , Weisgraber K. H, Huang Y. 2006. Apolipoprotein E4: A causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences,* 103 ,5644–5651.
- Mattei MG, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Roecke N, Corvol P, and Soubrier F. 1989.Angiotensin I converting enzyme gene is on chromosome 17. *Cytogenet Cell Genet* 51 , 1041.
- Marques AM, Biessels GJ, de Haan EH, Kappelle LJ, Kessels RP. 2005.Les effets du diabète de type 1 sur les performances cognitives : une méta-analyse. *Traitements diabétiques.* 28 , 726-735.
- Mehri S ,Boussada R , Mahjoub S et al .2005. Le polymorphisme du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et le risque de l'infarctus du myocarde au Tunisie.
- Mendez F. 2012.Early-onset Alzheimer's disease: nonamnesic subtypes and type 2 AD.- Meng X, D'Arcy C. 2012. Éducation et démence dans le contexte de l'hypothèse de la réserve cognitive : une revue systématique avec des méta-analyses et des analyses qualitatives. *PLoS ONE,* e38268. doi: 10.1371/journal.pone.003826.
- Miners JS, van Helmond Z, Raiker M, Love S, Kehoe PG.2010. ACE variants and association with brain Aβ levels in Alzheimer's disease. *Am J Transl Res.* ;3 :73–80.
- Miravalle, L., Tokuda, T., Chiarle, R.2000. Substitutions at codon 22 of Alzheimer's Aβ peptide induce diverse conformational changes and apoptotic effects in human cerebral endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 275, 27110-27116.-Molday R S. 2015. Insights into the Molecular Properties of ABCA4 and Its Role in the Visual Cycle and Stargardt Disease. *Molecular Biology of Eye Disease.*10 , 415–431.
- Moller HJ .1999.Reappraising neurotransmitter - based strategies . *Eur Neuropsychopharmacol* .9 : 53 - 59 .

## Références bibliographiques

- Montembeault M, Brambati SM, Gorno-Tempini M et Migliaccio R. 2018 .Caractéristiques cliniques, anatomiques et pathologiques dans les trois variantes de l'aphasie progressive primaire. une revue . Front Neurol. 9 , 692 – 698.
- Monte SM, Wands JR.2005. Examen de l'expression, de la signalisation et du dysfonctionnement de l'insuline et du facteur de croissance analogue à l'insuline dans le système nerveux central : pertinence pour la maladie d'Alzheimer. J Alzheimer Dis. 7 ,45-61.
- Moran M , Lynch CA , Walsh C et al.2005. Troubles du sommeil dans la maladie d'Alzheimer légère à modérée. Sleep Med. 6 , 347–352.
- Morgen K, Ramirez A, Frölich L et al.2014. L'interaction génétique entre PICALM et APOE est associée à une atrophie cérébrale et à des troubles cognitifs dans la maladie d'Alzheimer. Démence Alzheimer . 10, 269–276.
- Mucke L.2009. Neuroscience: Alzheimer's disease. Nature. 461 ,895-7.

### (N)

- Naj AC, Jun G , Beecham GW, et al. 2011 . Les variantes courantes de MS4A4 / MS4A6E, CD2AP, CD33 et EPHA1 sont associées à la maladie d'Alzheimer d'apparition tardive Nat. Genet. 43, 436 – 441.
- Natesh R, Schwager S, Sturrock, E. et al.2003. Structure cristalline du complexe enzyme de conversion de l'angiotensine humaine–lisinopril. Nature .421, 551-554.
- Nelson PT , Head E , Schmitt FA , Davis PR et al.2011. La maladie d'Alzheimer n'est pas un « vieillissement du cerveau » : études humaines neuropathologiques, génétiques et épidémiologiques . Acta Neuropathol .121 , 71 - 87 .
- Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen Chr et al.1988. Le système nerveux central humain. Berlin, Heidelberg, New York .440p.
- Nilsberth C, Westlind-Danielsson A, Eckman C et al. 2001. The "arctic" APP mutation (E693) G causes Alzheimer's disease by enhanced A $\beta$  protofibril formation. Nat. Neurosci. 4, 887-893.
- Nuutinen T, Suuronen T, Kauppinen A et Salminen A.2009. Clusterin: un acteur oublié de la maladie d'Alzheimer. Brain Res Rev . 61 ,89-100.

### (O)

- Oberheim NA, Goldman SA, Nedergaard M et al.2012. Heterogeneity of Astrocytic Form and Function.Methods Mol Biol.814: 23-45.
- Ouahib F , Benyakoub R .2014 .le nombre de malades e. Algérie n'est malheureusement pas connu.

### (P)

- Pierre C , Mélanie E , Florent S et al.2004. Enzyme de conversion peptidyl-dipeptidase A/angiotensine I. Handbook of Proteolytic Enzymes. 1,332-346.

## Références bibliographiques

-Pike CJ .2016. Sexe et développement de la maladie d'Alzheimer. Journal de recherche en neurosciences.95, 671-680.

### (R)

- Ranjith N , mathuranth PS , George A .2004 .incidence of Alzheimer's disease in india.
- Reitz, C, Mayeux R.2013. Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. Biochem. Pharmacol. 88, 2014, 640-651.
- Riordan JF.2003. Enzyme de conversion de l'angiotensine-I et ses apparentés. Génome Biol . 4,1-5.
- Robert C. Barber .2012. La génétique de la maladie d'Alzheimer . Scientifica 2012 ,14 pages ,2012 .
- Ronald S et al . ,2017.Alzheimer's disease decoded : the history, present, and future of Alzheimer's disease and dementia.
- Rogaev E, Sherrington R, Rogaeva E ,et al.1995. Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. Nature. 376 ,775-778.
- Rothman, James E , Randy W et al.2013 .the nobel prize in physiologyor medicine.

### (S)

- Sakka L, Coll G, Chazal Jet al. 2012.Anatomie et physiologie du liquide céphalo-rachidien. Eur Ann Otorhinolaryngol Tête Cou Dis. 128 , 309-16
- Sayed-Tabatabaei FA, Oostra BA, Isaacs A et al.2006. ACE.polymorphisms. Circ. Res. 98, 1123-1133.
- Serratrice G, Verschueren A. 2005. Système nerveux autonome. EMC – Neurologie. 2-55.
- Shafiee H, Sano MB, Henslee EA et al.2010.Selective isolation of live/dead cells using contactless dielectrophoresis (cDEP). The Royal Society of Chemistry. 10, 438-445.
- Sharp ES, Gatz M. 2011. Relationship Between Education and Dementia. Alzheimer Disease & Associated Disorders, 25, 289–304.
- Shea Y, Chu LW, Chan A, Ha J, Li Y, Song Y. (2016). A systematic review of familial Alzheimer's disease: Differences in presentation of clinical features among three mutated genes and potential ethnic differences. Journal of the Formosan Medical Association, 115, 67–75.
- Sherrington R, Rogaev EI, Liang Yet al . 1995.Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. Nature. 375 ,754-60.
- Sims-Robinson, C., Kim, B., Rosko, A, et al.2010.How does diabetes accelerate Alzheimer disease pathology?. Nat Rev Neurol .6, 551–559.
- Skeggs LT, Jr 1993. Discovery of the two angiotensin peptides and the angiotensin converting enzyme. Hypertension. 21 ,259–260.



## Références bibliographiques

- Skeggs LT, Jr, Kahn JR, Shumway NP. 1956a. The preparation and function of the hypertensin-converting enzyme. *J Exp Med.*103 ,295–299.
- Stern, P. 2019. L'anatomie du cerveau révélée avec des détails surprenants. *Sciences.*366 ,1090-1092.
- Steiner H, Revesz T, Neumann M, et al.2001. Une délétion pathogène de la préséniline-1 provoque une production aberrante d'Abeta 42 en l'absence de plaques amyloïdes congophiles. *J Biol Chem .* 276,7233–7239.
- Steinerman JR, Irizarry M, Scarneas N, et al.2008. Pools distincts de bêta-amyloïde dans le cerveau affecté par la maladie d'Alzheimer: une étude clinicopathologique. *Arch Neurol.* 65 , 906–912.
- Swanson LW. 2003. *Brain architecture.*newYork. Oxford University press.317p.
- Synder EM , Nong Y , Almeida CG, et al .2005. Régulation of NMDA receptor trafficking by amyloïde - bêta . *Nat Neurostic .*1051 - 8 .

### (T)

- Tan MS, Yu JT, Tan L et al . 2013. Intégrateur de pont 1 (BIN1).forme, fonction et maladie d'Alzheimer. *Tendances Mol Med .* 19, 594–603.
- Thomas R. Caulfield, Chia-Chen Liu et Guojun Bu.2019. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: pathobiology and targeting strategies.*Nature Reviews Neurology .* 15 ,501–518.
- Tsimikas S . 2007.Measures of oxidative stress . *Clin lab med .*
- Tu S, Wong S, Hodges JR et al.2015.Lost in spatial translation Un nouvel outil pour évaluer objectivement la désorientation spatiale dans la maladie d'Alzheimer et la démence frontotemporale. *Cortex.* 67, 83–94.

### (U)

- Uhlen M, Oksvold P, Fagerberg L et al. 2010. Vers un Atlas des protéines humaines basé sur la connaissance. *Nat. Biotechnol,* 28, 1248-1250.

### (V)

- Valérie L , Dorothée D, Louis D et al .2011. Fonction et comorbidités de l'apolipoprotéine E dans la maladie d'Alzheimer.*Journal international de la maladie d'Alzheimer.* 22 ,78-82.
- Vasquez JB, Fardo DW, Estus S.et al2013. L'expression ABCA7 est associée au polymorphisme et au statut de la maladie d'Alzheimer. *Neurosques. Lett.* 556, 58-62.
- Vellas B, Gauthier S, Allain H et al.2005. Consensus sur la démence de type Alzheimer au stade sévère. *Rev Neurol .*161 , 868-77.

### (W)

- Walker ES, Martinez M, Brunkan AL et Goate A. 2005 Presenilin 2 familial Alzheimer's disease mutations result in partial loss of function and dramatic changes in Abeta 42/40 ratios. *Journal of Neurochemistry.*92, 294–301.

## Références bibliographiques

- Wang XB, Cui NH, Yang J, et al.2014. Le polymorphisme d'insertion/délétion de l'enzyme de conversion de l'angiotensine n'est pas un facteur déterminant majeur dans le développement de la maladie d'Alzheimer sporadique : preuve d'une méta-analyse mise à jour. PLoS ONE. 9, 111-406.
- Westerberg CE., Mander BA., Florczak SM et al.2012. Troubles concomitants du sommeil et de la mémoire dans les troubles cognitifs légers amnésiques. J Int Neuropsychol Soc. 18 , 490–500.
- Whitmer R , Gunderson E , Quesenberry C, Zhou J, Yaffe K. 2007. Body Mass Index in Midlife and Risk of Alzheimer Disease and Vascular Dementia. Current Alzheimer Research, 4, 103–109.
- Wu C, Zhou D, Wen C, et al. 2003. Relationship between blood pressure and Alzheimer's disease in Linxian County, China.

### (X)

- Xiao Q, Gil SC, Yan P et al.2012. Rôle de la leucémie lymphoïde-myéloïde de l'assemblage de phosphatidylinositol clathrine (PICALM) dans le traitement de la protéine précurseur amyloïde (APP) intracellulaire et la pathogenèse de la plaque amyloïde. J Biol Chem . 287 , 21279-21289.
- Xu W, Tan L, Yu JT et al. 2015. The Role of PICALM in Alzheimer's Disease. Mol Neurobiol. 52 ,399-413.

### (Y)

- YU JT , Mou SM , Wang LZ et al.2011. Toll - Like receptor 2 - 196 to - 174 del polymorphism influences the susceptibility of Han chinese people to Alzheimer 's disease . J Neuroinflammation . 8 : 136 .

### (Z)

- Zhu Xc, Dai Wz. , Tao Ma et al.2020. Impacts des variantes génétiques CR1 sur le liquide céphalorachidien et les biomarqueurs de neuroimagerie dans la maladie d'Alzheimer. BMC Med Genet. 21, 181.
- Zhang Z, Deng L, Yu H, et al.2012. Association du polymorphisme du gène fonctionnel I/D de l'enzyme de conversion de l'angiotensine avec une déficience cognitive légère amnésique. Neurosci Lett. 514, 131–135.

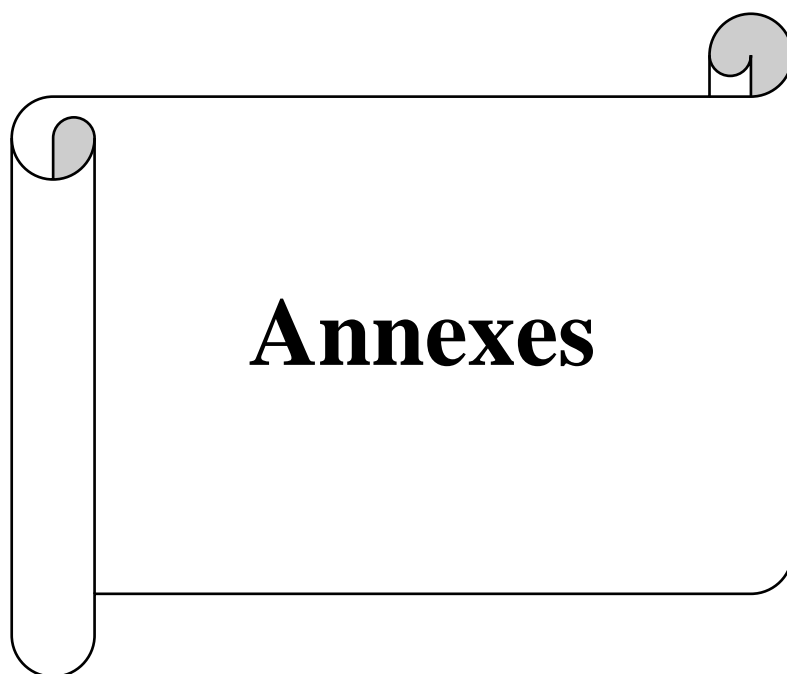
# **Webographies**

W1 : (<https://carnets2psycho.net/dico/sens-de-encephale.html>).

W2:(<https://institutducerveau-icm.org/fr/actualite/comprendre-le-cerveau-et-son-fonctionnement/>).

W3: ([https://www.alz.org/brain\\_french/09.asp](https://www.alz.org/brain_french/09.asp)).

W4:(<https://th.bing.com/th/id/OIP.0a3Gilb584grFUIH54rsPQHAFP?w=218&h=180&c=7&o=5&pid=1.7>).



# **Annexes**

## Annexe 1 :

## 1 -Fiche de renseignement du témoin

Chez les hommes

<b>CARACTÉRISTIQUES SOCIO-DÉMOGRAPHIQUES</b>	
<b>Nom :</b> ..... <b>Prénom :</b> ..... <b>Date/lieu de naissance :</b> ..... <b>Lieu d'habitat :</b> Urbain <input type="checkbox"/> Rural <input type="checkbox"/> <b>Etat civil :</b> célibataire <input type="checkbox"/> marié <input type="checkbox"/> divorcé <input type="checkbox"/> veuf <input type="checkbox"/> <b>Enfants :</b> OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> Si oui, préciser le nb d'enfants (inclure les enfants décédés) : ... <b>Niveau d'étude :</b> analphabète <input type="checkbox"/> primaire <input type="checkbox"/> moyen <input type="checkbox"/> secondaire <input type="checkbox"/> supérieur <input type="checkbox"/> <b>Profession :</b> actif <input type="checkbox"/> retraité <input type="checkbox"/> chômeur <input type="checkbox"/> étudiant <input type="checkbox"/> Si actif ou retraité, préciser l'activité principale : .....	
<b>CARACTÉRISTIQUES PHYSIQUES</b>	
<b>Poids actuel :</b> ..... Kg	<b>Taille :</b> ..... Cm
<b>MODE DE VIE</b>	
<b>Consommation du tabac :</b> Fumeur : OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> Si Oui,.... Paquet/j, depuis.....ans Ancien fumeur : OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> Si Oui,.....paquet/j, durée.....ans Consommateur du tabac à chiquer : OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> Si Oui, préciser, ..... fois/j, depuis.....ans Ancien consommateur du tabac à chiquer : OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> Si Oui, préciser, ..... fois/j, durée.....ans <b>Consommation d'alcool :</b> Actuellement : OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> Si Oui, préciser, ...fois/mois, depuis.....ans Au passé : OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> Si Oui, préciser, ...fois/mois, durée.....ans <b>Consommation de caféine :</b> OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> Si Oui, préciser, ...tasse/j <b>Exposition à certains produits :</b> OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	
<b>ANTECEDENTS MEDICAUX FAMILIAUX :</b> OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> Si Oui, préciser :	

Chez les femmes

**CARACTÉRISTIQUES SOCIO-DÉMOGRAPHIQUES**

Nom :.....

Prénom :.....

Date/lieu de naissance :.....

Lieu d'habitat : Urbain  Rural Etat civil : célibataire  mariée  divorcée  veuve Enfants : OUI  NON  Si oui, préciser le nb d'enfants (inclure les enfants décédés) :.....Niveau d'étude : analphabète  primaire  moyen  secondaire  supérieur Profession : active  retraitée  femme au foyer  étudiante 

Si active ou retraitée, préciser l'activité principale :.....

**CARACTÉRISTIQUES PHYSIQUES**

Poids actuel : ..... Kg

Taille actuelle : ..... Cm

**MODE DE VIE****Consommation du tabac :**Fumeuse : OUI  NON  Si Oui,.....paquet/j, depuis.....ansAncienne fumeuse : OUI  NON  Si Oui,.....paquet/j, durée.....ansConsommatrice du tabac à chiquer : OUI  NON  Si Oui, préciser, ..... fois/j, depuis.....ansAncienne consommatrice du tabac à chiquer : OUI  NON  Si Oui, préciser, ..... fois/j, durée.....ans**Consommation d'alcool :**Actuellement : OUI  NON  Si Oui, préciser, ...fois/mois, depuis.....ansAu passé : OUI  NON  Si Oui, préciser, ...fois/mois, durée.....ans**Consommation de caféine :** OUI  NON  Si Oui, préciser, ...tasse/j**Exposition à certains produits :** OUI  NON Si OUI, préciser : pesticides  herbicides  métaux lourds  produits chimiques 

Préciser la durée de l'exposition :..... ans

**RENSEIGNEMENTS CLINIQUES SUPPLEMENTAIRES**

Age de la ménarche :.....ans

Cycle menstruel : régulier  irrégulier Nb de grossesses normales :  Nb de grossesses arrêtées :  Pas de grossesses : Nb de fausses couches spontanées :  Prise de contraception  durée

ANTECEDENTS MEDICAUX FAMILIAUX : OUI  NON

Si Oui, préciser :

## Annexe 02 : Extraction de l'ADN

### 1- Préparation des leucocytes

- Dans un tube Flacon de 50 ml ; mettre le sang total (7-10ml) et compléter à 45 ml avec du TE (TRIS + EDTA) 20 :5.
- Laisser le mélange 10min dans la glace.
- Centrifuger 15 min à 3900 g (3900 rpm).
- Déverser le surnageant prudemment afin de garder le culot leucocytaire précipité au fond du tube.
- Rajouter le TE 20:5 au culot jusqu'à 20-30 ml, agiter pour le remettre en suspension ;
- Laisser 10 min dans la glace.
- Centrifuger 15 min à 3900 g (3900 rpm).
- Centrifuger dans les mêmes conditions précédentes.
- Déverser le surnageant : obtention d'un culot de leucocytes.

### 2- Extraction de l'ADN

- Décongeler les leucocytes.
- Centrifuger 15 min à 3900 g (3900 rpm).
- Dilacérer le culot de leucocytes soigneusement afin de les prendre complètement et les mettre dans un tube Falcon conique de 15 ml.
- Ajouter 3 ml de tampon de lyse (Na Cl 400 mM, EDTA 2mM, Tris 10mM, PH 8.2).
- Ajouter 200 µl de SDS à 10 % (100 g SDS+1000 ml H<sub>2</sub>O).
- Ajouter 100 µl de protéinase K à 10 mg/ ml.
- Dans l'étuve, Agiter le tube sur une roue rotative à 37 °C pendant une nuit.
- Le lendemain ; refroidir dans la glace.
- Ajouter 1 ml de Na Cl 4M et agiter rigoureusement à la main.
- Remettre 5 min dans la glace (précipitation des protéines).
- Centrifuger 15 min à 2500 rpm.
- Transvaser le surnageant dans un tube Falcon de 50 ml, ajouter 2 fois son volume d'éthanol absolu (100 %) préalablement refroidi et agiter en tournant le tube plusieurs fois : la formation de la méduse visible à l'œil nu.



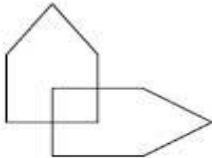
-Récupérer la pelote d'ADN par une pipette pasteur et la rincer 2 fois dans l'éthanol à 70 % dans in tube nunc (Eppendorf) stérile.

### 3- Solubilisation de l'ADN

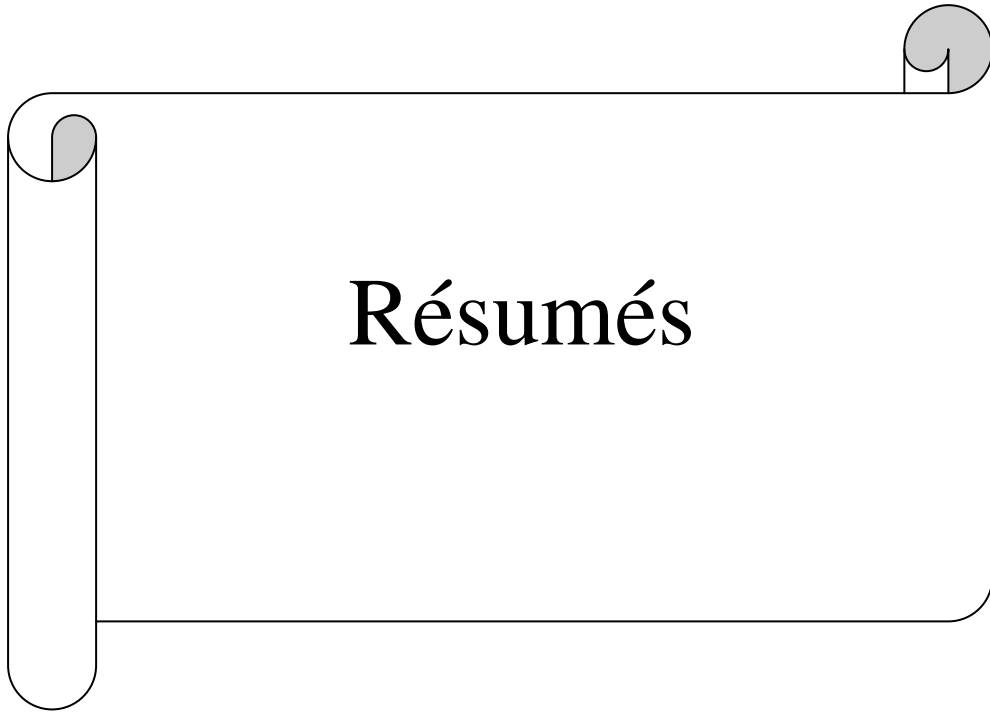
-L'ADN est réhydraté en ajoutant entre 300 et 1000 µl de TE 10 :1 selon la grosseur de la pelote et la concentration souhaitée. Laisser une nuit sur agitateur rotateur à 37 °C, puis à température ambiante jusqu'à dissolution complète (de 1 jusqu'à 3 jour).

### Annexe 03 : Instructions pour effectuer le Mini-Mental Stade Examination (MMSE).

#### MINI-MENTAL TEST DE FOLSTEIN

Score maximal	Score	
5	.....	<b>ORIENTATION (1 point par réponse juste)</b> - En quelle année sommes-nous ? - Quelle saison ? - Quel mois ? - Quelle est la date ? - Quel est le jour ?
5	.....	- Dans quelle pays sommes-nous ? - Quelle ville ? - Quel département ? - Quel est le nom de l'hôpital ? (ou adresse du médecin) - Quelle salle ? (ou endroit, cabinet, etc,...)
3	.....	<b>APPRENTISSAGE</b> Donner 3 noms d'objets au rythme de un par seconde (ex : cigare, fleur, porte) ; à la répétition immédiate compter 1 par réponses correctes. Répéter jusqu'à ce que les 3 mots soient appris. Compter le nombre d'essais (ne pas coter).
5	.....	<b>ATTENTION ET CALCUL</b> Compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois. Arrêter après 5 soustractions. Noter le nombre de réponses correctes.
3	.....	<b>RAPPEL</b> Demander les 3 noms d'objets présentés auparavant (1 point par mot correct)
9	.....	<b>LANGAGE</b> - Dénommer un stylo, une montre (2 points) - Répéter : "Il n'y a pas de mais, ni de si, ni de et" (1 point) - Exécuter un ordre triple : "Prenez un papier dans la main droite, pliez le en deux et jetez le sur le plancher" (1 point par item correct) - Copier le dessin suivant (1 point) : Tous les angles doivent être présents  - Ecrire une phrase spontanée (au moins 1 sujet et 1 verbe, sémantiquement correcte, mais la grammaire et l'orthographe son indifférentes (1 point)
<b>TOTAL (30)</b>	.....	
Apprécier le niveau de vigilance sur un continuum : Vigile    Obnubilé    Stupeur    Coma		

Détérioration intellectuelle légère entre 21 et 15 points ; modérée entre 5 et 15 ; sévère au-dessous de 5



# Résumés

## Résumé

La maladie d'Alzheimer est une maladie neuro dégénérative caractérisée par une perte progressive de la mémoire et de certaines fonctions intellectuelles (cognitives) conduisant à des répercussions dans les activités de la vie quotidienne. Le but de cette étude est de démontrer une possible association entre un nouveau marqueur génétique qui est le polymorphisme insertion/délétion de l'*ECA* et la maladie d'Alzheimer.

Notre étude de type cas-témoin comporte une population de 10 patients atteints de maladie d'Alzheimer et 20 témoins présumés sains. L'extraction de l'ADN génomique des témoins a été effectuée à partir du sang périphérique par la méthode au NaCl. Le génotypage du polymorphisme de l'*ECA* est déterminé par la méthode PCR directe.

L'étude statistique a montré que parmi les 10 patients recrutés, la maladie d'Alzheimer est plus fréquente chez les femmes (60%) que chez les hommes (40%), la moitié des patients sont hypertendus, 70 % des patients sont en surpoids et 20 % sont des obèses ; cependant la majorité d'entre eux sont non-fumeurs et non diabétiques.

L'analyse statistique des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme et le calcul de la p-value indiquent qu'il n'y a pas d'association entre le polymorphisme investigué et la maladie d'Alzheimer.

Ces résultats exploratoires préliminaires devraient être confirmés dans des études plus larges et des travaux supplémentaires pour pouvoir retirer de conclusions concernant la corrélation de ce polymorphisme et le risque de MA.

**Mots clés :** maladie d'Alzheimer, facteurs de risque, polymorphisme ID, *ECA*, PCR.

## Abstract

Alzheimer's disease is a neurodegenerative disease characterized by a progressive loss of memory and certain intellectual (cognitive) functions leading to repercussions in the activities of daily living. The aim of this study is to demonstrate a possible association between a new genetic marker which is the *ACE* insertion / deletion polymorphism and Alzheimer's disease.

Our case-control study included a population of 10 patients with Alzheimer's disease and 20 presumably healthy controls. Genomic DNA extraction of controls was performed from peripheral blood by the NaCl method. The genotyping of *ACE* polymorphism is determined by the direct PCR method.

The statistical study showed that among the 10 patients recruited, Alzheimer's disease is more common in women (60%) than in men (40%), half of the patients are hypertensive, 70% of the patients are in overweight and 20% are obese; however the majority of them are non-smokers and non-diabetic.

Statistical analysis of the genotypic and allelic frequencies of the polymorphism and the calculation of the p-value indicate that there is no association between the investigated polymorphism and Alzheimer's disease.

These preliminary exploratory results should be confirmed in larger studies and further work to be able to draw conclusions regarding the correlation of this polymorphism and the risk of AD.

Keywords: Alzheimer's disease, risk factors, ID polymorphism, *ACE*, PCR.

## المخلص

مرض الزهايمر هو مرض تنكسي عصبي يتميز بفقدان تدريجي للذاكرة وبعض الوظائف الفكرية (الإدراكية) التي تؤدي إلى تداعيات في أنشطة الحياة اليومية. الهدف من هذه الدراسة هو إثبات وجود ارتباط محتمل بين واصل جيني جديد وهو تعدد الأشكال الغزائي / الحذف لـ ACE ومرض الزهايمر.

تضمنت دراسة الحالات والشواهد التي أجريتها مجموعة من 10 مرضى بمرض الزهايمر و 20 شخص يفترض أنهم يتمتعون بصحة جيدة. تم إجراء استخراج الحمض النووي الجيني لعناصر التحكم من الدم المحيطي بواسطة طريقة كلوريد الصوديوم يتم تحديد التتميط الجيني لتعدد الأشكال ACE بواسطة طريقة PCR مباشرة.

أظهرت الدراسة الإحصائية أنه من بين المرضى العشرة الذين تم تجنيدهم ، فإن مرض الزهايمر أكثر شيوعاً لدى النساء (60%) منه لدى الرجال (40%) ، ونصف المرضى يعانون من ارتفاع ضغط الدم ، و 70% من المرضى يعانون من زيادة الوزن و 20% يعانون من السمنة ؛ لكن غالبيتهم من غير المدخنين وغير مصابين بالسكري

يشير التحليل الإحصائي للترددات الوراثية والأليل لتعدد الأشكال وحساب القيمة p إلى عدم وجود ارتباط بين تعدد الأشكال الذي تم فحصه ومرض الزهايمر.

يجب تأكيد هذه النتائج الاستكشافية الأولية في دراسات أكبر ومزيد من العمل لتتمكن من استخلاص استنتاجات بشأن الارتباط بين تعدد الأشكال وخطر الإصابة بمرض الزهايمر.

الكلمات المفتاحية: مرض الزهايمر ، عوامل الخطر ، تعدد الأشكال ID , ACE , PCR

**Année universitaire : 2020-2021**

**Présenté par : Bouziane Ahlem, Ghazi Lina, Hamimed Yamine**

**Association du polymorphisme I/D de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et la maladie d'Alzheimer**

**Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique**

La maladie d'Alzheimer est une maladie neuro dégénérative caractérisée par une perte progressive de la mémoire et de certaines fonctions intellectuelles (cognitives) conduisant à des répercussions dans les activités de la vie quotidienne. Le but de cette étude est de démontrer une possible association entre un nouveau marqueur génétique qui est le polymorphisme insertion/délétion de l'*ECA* et la maladie d'Alzheimer.

Notre étude de type cas-témoin comporte une population de 10 patients atteints de maladie d'Alzheimer et 20 témoins présumés sains. L'extraction de l'ADN génomique des témoins a été effectuée à partir du sang périphérique par la méthode au NaCl. Le génotypage du polymorphisme de l'*ECA* est déterminé par la méthode PCR directe.

L'étude statistique a montré que parmi les 10 patients recrutés, la maladie d'Alzheimer est plus fréquente chez les femmes (60%) que chez les hommes (40%), la moitié des patients sont hypertendus, 70 % des patients sont en surpoids et 20 % sont des obèses ; cependant la majorité d'entre eux sont non-fumeurs et non diabétiques.

L'analyse statistique des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme et le calcul de la p-value indiquent qu'il n'y a pas d'association entre le polymorphisme investigué et la maladie d'Alzheimer.

Ces résultats exploratoires préliminaires devraient être confirmés dans des études plus larges et des travaux supplémentaires pour pouvoir retirer de conclusions concernant la corrélation de ce polymorphisme et le risque de MA.

**Mots clés : maladie d'Alzheimer, facteurs de risque, polymorphisme ID, *ECA*, , PCR**

**Laboratoires de recherche :**

Laboratoire de Biologie Moléculaire, Université Frères Mentouri, Constantine 1.

Laboratoire de Biologie moléculaire et cellulaire, Université Frères Mentouri, Constantine 1.

**Président du jury : CHELLAT Djalila (Pr - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).**

**Encadreur : SEMMAME Ouarda (MCB - Université des Frères Mentouri, Constantine 1)**

**Examineur : ZIADA HADIA (MCB - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).**