

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la nature et de la vie
Département de Biochimie et Biologie
Cellulaire et Moléculaire

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم الكيمياء الحيوية و البيولوجيا الخلوية و الجزيئية

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences biologiques
Spécialité : Biochimie

N° d'ordre :
N° de série :

Intitulé :

Maladie d'Alzheimer : Etude des données récentes sur la pathologie
Et sa relation avec les maladies chroniques

Présenté par : KESMIA FAHIMA
MEBARKI RACHA

Le 29/06/2022

Jury d'évaluation :

Encadreur : Dr Boukhalfa H. (MCB- Université Frères Mentouri, Constantine 1)
Examineur 1 : Dr Mokrani E. (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).
Examineur 2 : Dr Mosrane Y. (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Année universitaire
2021 – 2022

Remerciements

Avant tout, nous remercions en premier lieu « **ALLAH** », le tout- puissant qui nous à donner durant toutes ces années la santé, le courage et la foi en nous- même pour arriver à ce jour.

Nous vous remercions, chers parents, pour le soutien incondtionnel et total.

Un grand merci à notre encadreur **Dr BOUKHALFA Hayet**, Maitre de conférences à l'Université des Frères Mentouri Constantine1, pour son soutien, sa patience, ses conseils judicieux et pertinents.

Nous exprimons notre profonde gratitude au : Dr Mokrani El Hassen et Dr MosraneYousra, Maitres de conférences à l'Université des Frères Mentouri Constantine1, d'avoir accepté de faire partie du jury.

Et bien sûr n'oublie pas nos chers frères, sœurs et Amis qui ont toujours été présentes pour nous soutenir pendant toute l'année.

Merci Bien

Dédicace

Au nom d'Allah, le Très gracieux et le Très Miséricordieux, Toutes les louanges a **Allah** et Ma plus humble gratitude au Saint Prophète Muhammad (que la paix soit sur lui). Je rends grâce à Dieu pour toutes les occasions, les épreuves et la force qui se sont déversées sur moi pour achever cette œuvre.

Je dédie cette œuvre à la belle âme de ma grand-mère « **AKILA** » qui nous a quittés il y a un an à cause de la maladie d'Alzheimer, Dieu nous rassemble dans son vaste paradis...

Je dédie ce modeste travail à :

Ma très chère mère « **AISSAOUI HAYET** » pour son sacrifice, son aide, ses conseils et sa patience, Merci d'avoir fait de moi ce que je suis devenu, Merci m'avoir appris à vivre dans l'honneur et la dignité.

Mon très chère père « **KESMIA SALAH** » pour tous ce qu'il a fait pour moi durant toutes mes années d'étude, pour ses encouragements, sa confiance et ses orientations. Merci d'avoir toujours là quand j'avais besoin de toi, Merci de m'avoir toujours donnée la force pour avancer.

Mes sœurs « **RAHMA, KHAWLA et RANIA** », Merci d'être à mes côtés de croire en moi et de me soutenir.

Mon Petit chère frère « **ABD ALRAHIM** »

Mes chers neveux « **OUBAIDA** » et « **MOHAMMED** »

Toute ma grande famille sans exception. Je vous aime Tous.

Mes chères amies « **WALID SGHIR BOUALI, RIHANE AMANI et ZMAILI MANEL** » merci d'avoir cru en moi et de m'avoir toujours encouragé ... Merci tout simplement d'être mes amies ... je vous aime.

Enfin a mon Binôme « **RACHA** » merci de ne pas avoir lâché prise, et d'avoir tenu bon jusqu'au bout ... ce n'ait pas facile, mais on y est quand même arrivé !!

KESMIA FAHIMA

Dédicace

À ma mère

Tu es ce que j'ai de plus cher, pour ton aide, tes prières et tes sacrifices je te dédie ce travail
en témoignage de tout l'amour que je te porte. Que Dieu te garde.

À mon père

Tu as toujours été un modèle pour moi, pour ta confiance et ton soutien, je te dédie ce travail
En témoignage de mon amour. Que Dieu te garde.

À mes sœurs : **AMIRA, MAYAR, IBTIHAL** et mes frères **IMAD et MOHAMED**.

À mon neveu « **Rasim** »

À ma tante **SORIA, FATIMA** et toute ma famille.

À mes amies : **MOUNA, SARA, FAHIMA, NADJIA, AYA, HASSIBA, RAHMA**

À tous mes professeurs tout au long de mon parcours scolaire et à tous ceux qui ont
Contribuent à cet humble travail.

Merci de m'avoir accompagné, soutenu je vous remercie pour votre aide précieuse et votre

Temps consacré.

Que Dieu vous garde et vous bénisse.

« Sans oublier les malades d'Alzheimer ».

MEBARKI RACHA

Liste des abréviations

Liste des abréviations

2-DG : 2-Déoxy-D-Glucose
ACHE: Acétylcholineestérase
ACHEIS : Inhibiteurs De L'acétylcholine-Estérase
APP : *Amyloid precursor protein*
DCS : Déclin Cognitif Subjectif
DT2: Diabète Type 2
FDA: *Food and Drug Administration*
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
ISRS : Recapture Sélective Des Sérotonine-Inhibiteurs
LCR : Liquide Céphale Rachidien
MA : Maladie d'Alzheimer
MCV : Maladies Cardiovasculaires
MMSE: *Mini Mental State Exam*
MND : Maladies Neurodégénérative
MP : Maladie De Parkinson
MPOC : Maladie Pulmonaire Obstructive Chronique
NMDA: N-Methyl D Aspartate
PET: *Amyloid Positron Emis-Siontomography*
PSEN1: Preseniline 1
PSEN2: Preseniline 2
SNA : Système Nerveux Autonome
SNC : Système Nerveux Central
SNP : Système Nerveux Périphériques
T1DM : *Type 1 Diabetes mellitus*
T2DM : *Type 2 Diabetes mellitus*
TCL : Troubles Cognitifs Légers
TEMP : Tomographie Par Emission Monophotonique
TEP : Tomographie Par Emission De Positons

Liste des figures

Liste des figures

Figure 01 : Schéma du système nerveux.....	5
Figure 02 : Organisation du Système Nerveux.....	6
Figure 03 : Schéma structural d'un neurone.....	7
Figure 04 : Alois Alzheimer et Augusta Deter.....	8
Figure 05 : Différence entre les cellules nerveuses saines et malades.....	9
Figure 06 : Représentation schématique de dysfonctionnement neuronal.....	10
Figure 07 : Nombre de personnes atteintes de démence en million (carré noir) par aire géographique, en 2015 avec des projections pour 2030 et 2050.....	11
Figure 08 : Nombre de cas incidents par année.....	12
Figure 09 : Diagramme pour une présentation possible du lien entre (MA) et (MP) avec d'autres maladies chroniques comme le cancer, (DT2), (MCV), et ADN m représentent les facteurs de risque environnementaux, les facteurs de risque génétiques, l'activation du cycle cellulaire; ADN mitochondrial, respectivement.....	21
Figure 10 : Progression des symptômes de la maladie d'Alzheimer.....	26
Figure 11 : Différentes parties du cerveau sain et atteint d'Alzheimer.....	27
Figure 12 : IRM comparatif du cerveau d'une personne saine et d'un patient Alzheimer.....	29
Figure 13 : <i>PETscan</i>	30
Figure 14 : Différence entre cerveau normal et malade l'image par PET scan.....	30

Liste des tableaux

Liste des tableaux

Tableau 01 : Prévalence des symptômes comportementaux et psychologiques.....	14
Tableau 02 : Facteurs qui modifient le risque de maladie d'Alzheimer.....	16
Tableau 03 : Adultes de 45 ans et plus atteints de maladies chroniques selon le déclin cognitif subjectif (DCS).....	17
Tableau 04 : Répartition des patients MA par âge en fonction du sexe.....	22

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction.....1

I. Système nerveux

1-1 Définition.....3

1-2 Anatomie du système nerveux3

1-2-1 Système nerveux central(SNC)4

1-2-2 Système nerveux périphérique (SNP)4

1-3 Histologie du système nerveux.....7

II. Alzheimer

2-1 Historique.....8

2-2-Définition de la maladie.....9

2-3Physiologie de l'Alzheimer.....9

2-4Épidémiologie de la maladie d'Alzheimer.....10

2-5 Statistique de MA en Algérie.....11

2-6 Symptômes de MA.....12

2-6-1 Troubles de mémoire.....12

2-6-2 Troubles du langage et de la compréhension (aphasie).....13

2-6-3 Troubles de la reconnaissance (agnosie).....13

2-6-4 Symptômes neuropsychiatriques.....13

2-6-5 Symptômes comportementaux.....14

2-7 Biomarqueurs d'Alzheimer.....15

2-7-1 Biomarqueurs en imagerie cérébrale.....15

2-7-1-1 Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) et Tomographie.....15

2-7-2 Bio marqueurs du liquide céphalo-rachidien.....15

2-7-2-1Bio marqueurs A β et Tau.....15

2-7-3Biomarqueurs sériques.....	15
2-8Facteurs de risques.....	16
2-8-1 Relation entre maladies chroniques et l'Alzheimer.....	17
2-8-1-1 Diabète et l'Alzheimer.....	18
2-8-1-2-Cancer et l'Alzheimer.....	18
2-8-1-3-Maladies cardiovasculaires (MCV) et l'Alzheimer.....	20
2-8-2 Age.....	22
2-8-3Génétiq ue.....	22
2-9 Facteurs protecteurs.....	23
2-9-1 Activité physique.....	23
2-9-2 Réserve cognitive.....	24
2-9-3 Régime alimentaire.....	24
2-9-4 Amélioration cognitive.....	25
2-10 Phases de la maladie d'Alzheimer.....	25
2-10-1 Stade préclinique (ou stade asymptomatique).....	25
2-10-2Stade bénin.....	25
2-10-3 Stade modéré.....	26
2-10-4 Stade sévère.....	26
2-11-Physiopathologie de la maladie.....	27
2-12 Diagnostic de l'Alzheimer.....	28
2-12-1 Parcours diagnostic.....	28
2-12-2 Essais cliniques.....	28
2-12-3 Tests para-cliniques.....	29

2-12-4 IRM ou imagerie par résonance magnétique.....	29
2-12-5 <i>PET</i> ou <i>PET scan</i>	30
2-12-6 Liquide Céphale Rachidien (LCR).....	30
2-13 Traitements.....	31
2-13-1 Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.....	31
2-13-2 Modulateurs des récepteurs de glutamate.....	32
2-13-3 Molécules pour les symptômes comportementaux.....	32
Conclusion et perspectives.....	33
Références bibliographiques	
Résumés.	

Introduction

Les Maladies Neurodégénératives (MND) sont des maladies qui affectent le fonctionnement du système nerveux de façon progressive au cours de leur évolution. **(Site 01)**. Elles sont caractérisées par une perte de neurones qui est à la fois lente, mais plus rapide que dans le vieillissement normal. Cette perte est sélective, touchant des circuits nerveux spécifiques à la différence d'une encéphalopathie intéressant l'ensemble du cerveau. **(Agid, 2018)**.

Les MND primaires regroupent : les démences telles que la maladie d'Alzheimer (MA), la démence à corps de Lewy, la démence Fronto Temporale (DFT), etc. ; la maladie de Parkinson (MP) ; la maladie de Huntington (MH) ; la Sclérose en plaques (SEP) et certaines maladies Neuro-Musculaires (MNM). **(Site 02)**.

La maladie d'Alzheimer (MA) est la maladie neurodégénérative la plus courante. Elle affecte un nombre de plus en plus important de personnes dans le monde. Elle représente donc un problème majeur de santé publique **(John, 2007)**.

Différentes études associent la détérioration des fonctions cognitives à la diminution de la quantité d'acétylcholine (ACh) chez les patients atteints de MA. **(Perry et al., 1999 ; Draczkowski et al., 2015)**. L'ACh, libéré dans la synapse à partir d'un neurone, se lie à son récepteur situé sur la membrane postsynaptique pour transmettre le signal au neurone suivant. Il est bien connu qu'une sérine protéase appelée acétylcholinestérase (AChE), catalyse la dégradation du neurotransmetteur conduisant à l'arrêt de la neurotransmission cholinergique **(Dhanjal et al., 2015)**.

La maladie d'Alzheimer est la cause la plus courante de démence, nuisant aux compétences mentales et sociales, perturbant le rendement quotidien dans la vie normale et entraînant un déclin constant de la mémoire et des capacités mentales.

Le vieillissement de la population, dans le monde, a pour effet d'augmenter de façon importante la prévalence de la maladie d'Alzheimer. Notre pays, considéré comme étant un pays jeune, voit son espérance de vie passer de 50 ans au lendemain de l'indépendance à 72 ans aujourd'hui. Deux millions de personnes sont âgées de plus de 65 ans, elles représentent 5,65% de la population générale **(Amalou, 2018)**.

L'objectif de ce travail est d'étudier la MA et en connaître les causes, les symptômes, les facteurs de risque, les stades de développement, le traitement et la prévention selon les données récentes. Nous nous sommes, également, intéressées à la relation entre certains facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer et les maladies chroniques puisque la MA touche particulièrement les personnes âgées.

I. Système nerveux

1-1 Définition :

Le système nerveux est le centre qui reçoit l'information de l'intérieur et de l'extérieur de l'organisme. Il arrive grâce à ses récepteurs sensoriels, à organiser et communiquer. Il traite ensuite, ces informations et décide des mesures à prendre. Il fournit finalement une réponse motrice qui active effecteurs, muscles et glandes. Le système nerveux partage avec le système endocrinien (par la sécrétion d'hormones), la tâche de réguler et de maintenir l'homéostasie. C'est avec l'aide de ces systèmes que le corps peut s'adapter à une variété d'environnements, tout en gardant le milieu interne inchangé. Cependant, lorsque le stress toxique persiste, la modification de ces systèmes peut entraîner le dysfonctionnement. (**Marieb, 1999**).

1-2 Anatomie du système nerveux :

Les cellules nerveuses sont l'unité fonctionnelle du système nerveux qui en compterait environ 10 milliards. Elles sont appelées neurones qui portent les messages. Les fonctions normales du neurone sont la synthèse des protéines, le transport à l'intérieur des axones, la transmission synaptique et la formation et l'entretien de la myéline, une substance qui forme un manchon autour de certaines fibres nerveuses. Le neurotransmetteur, substances libérée des terminaisons des axones par l'intervention du potentiel d'action, est une des façons par lesquelles les cellules communiquent entre elles. Un déséquilibre au niveau des neurotransmetteurs peut jouer un rôle important dans l'apparition de certaines maladies, comme la dépression et la maladie de Parkinson. En effet, plusieurs troubles psychiatriques ou neurologiques découlent de modification chimique dans la neurotransmission. (**Zayed, 2003**).

Le système nerveux est divisé en deux parties principales : le système nerveux central et le système nerveux périphériques (**Figure01**) :

1-2-1 Système nerveux central(SNC) :

Le SNC est formée du cerveau et de la moelle épinière. Le cerveau est divisé en cerveau postérieur ou rhombencéphale, cerveau médian ou mésencéphale et cerveau antérieur ou prosencéphale. (**Junqueira, 2013**).

1-2-2 Système nerveux périphérique (SNP) :

Le SNP est formé principalement des nerfs spinaux qui transmettent les influx entre les régions du corps et la moelle épinière, et des nerfs crâniens qui acheminent les influx à l'encéphale. (**Junqueira, 2013**).

Le SNP comprend deux voies (**Figure 02**) : la voie sensitive (ou afférente), composée de fibres nerveuses qui transportent les influx vers le SNC et la voie motrice (ou efférente) qui permet le transport des influx du SNC vers les muscles et les glandes.

Cette dernière voie comprend aussi deux systèmes: le système nerveux somatique (appelé souvent système nerveux volontaire, car il permet d'exercer une maîtrise consciente) qui achemine des influx vers les muscles squelettiques et le système nerveux autonome (SNA), appelé aussi système nerveux involontaire puisqu'il régit le milieu interne ; règle l'activité des muscles lisses, du muscle cardiaque et des glandes. Enfin, le SNA comprend deux subdivisions fonctionnelles: les systèmes nerveux sympathiques et parasympathiques qui exercent des effets antagonistes sur l'activité d'un même viscère. (**Zayed, 2003**).

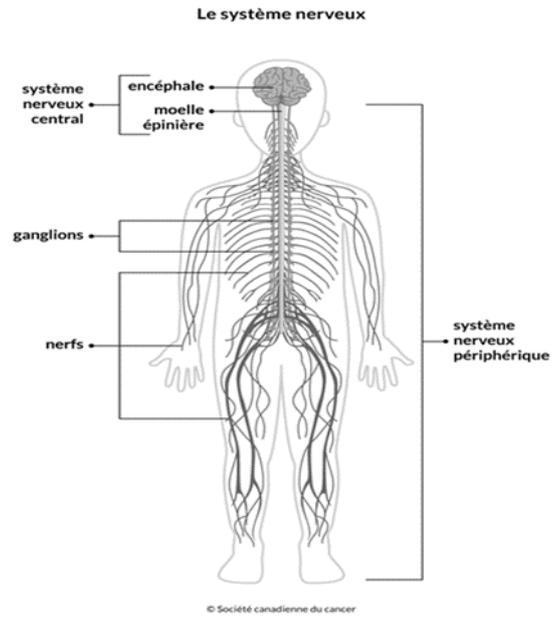


Figure01 : Schéma du système nerveux.(site01).

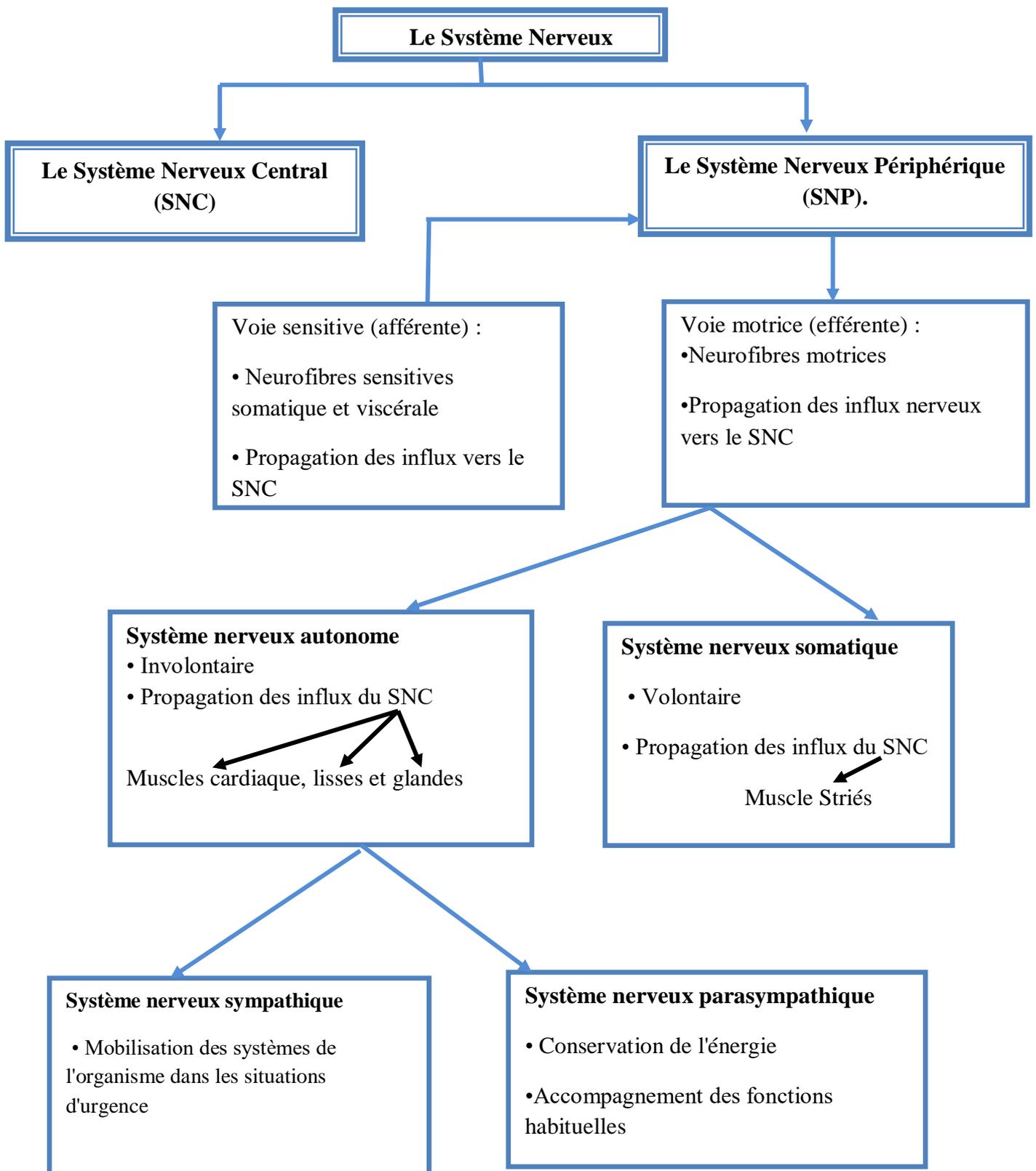


Figure 02 : Organisation du Système Nerveux. (Zayed, 2003).

1-3 Histologie du système nerveux

Les neurones ont une morphologie complexe(**Figure03**), mais presque tous ont trois composantes : la dendrite, le corps cellulaire ou soma et l'axone. Les dimensions et la forme des cellules nerveuses et leurs processus sont très variables. En général, les cellules nerveuses sont grandes, le corps cellulaire peut mesurer jusqu'à 150 IM (**Junqueira, 2013**). La forme du corps de la cellule varie en fonction de l'emplacement et de l'activité fonctionnelle du neurone. (**Montanari, 2006**).

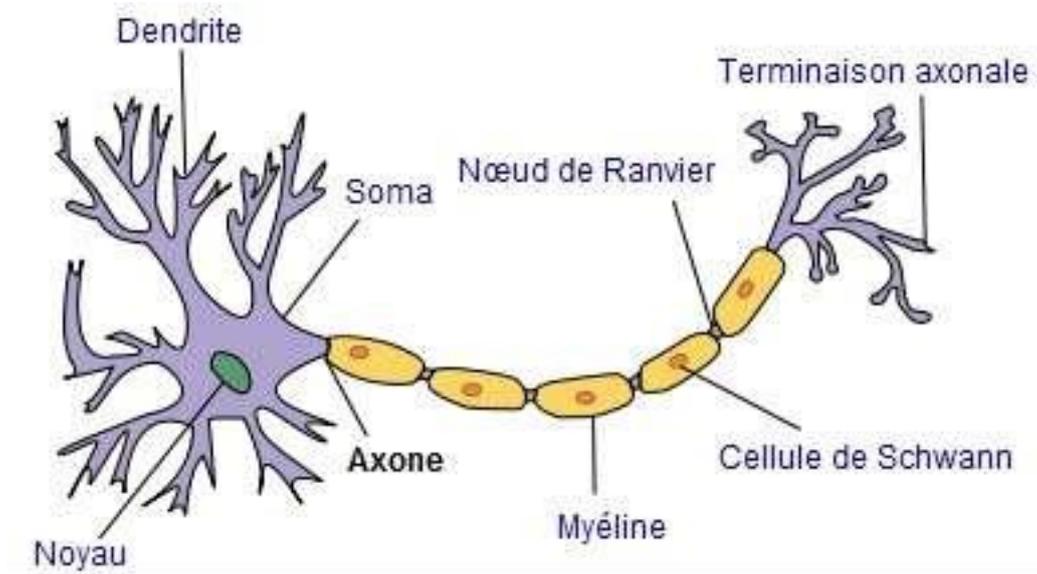


Figure03 : Schéma structural d'un neurone. (**site02**).

II. Alzheimer :

2-1 Historique :

La rencontre d'Aloïs Alzheimer, médecin psychiatre et neurologue allemand, avec la patiente Auguste Deter en 1901 aura été un moment historique et initiateur sur la compréhension scientifique de la démence. Cette patiente a déclenché à l'âge de 50 ans, des symptômes de pertes de mémoire ainsi que des problèmes de relations sociales. Après son décès en 1906, Aloïs Alzheimer a examiné son cerveau.

En 1910 dans le laboratoire du Dr Kraepelin, le premier article intitulé «*Clinically and histologically peculiar mental disorders of old age* » a été publié, avec pour la première fois l'utilisation du terme «*Alzheimer's Disease*» (Möller et Graeber, 1998).

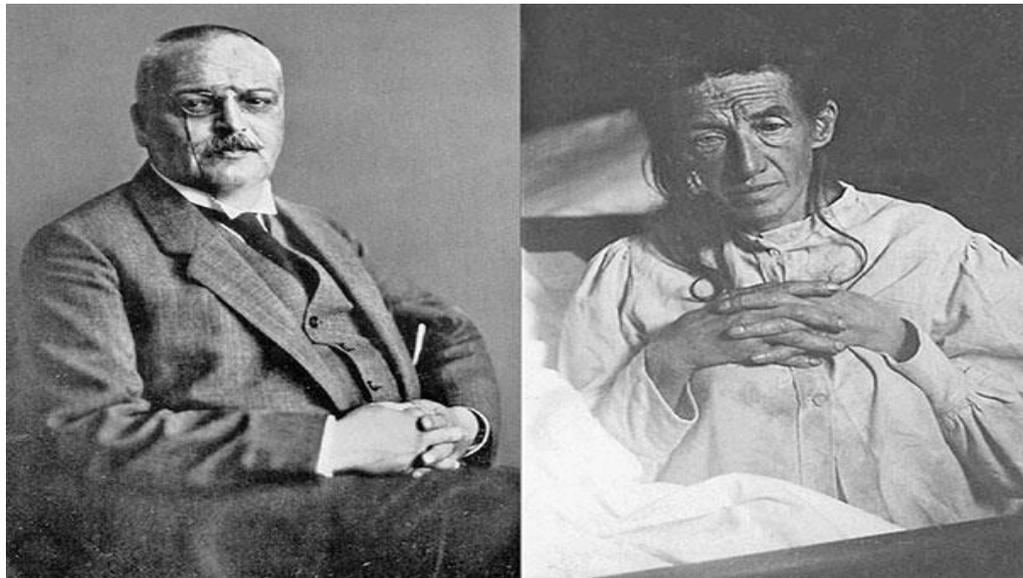


Figure 04 : Alois Alzheimer et Augusta Deter. (Site 03)

La recherche sur la maladie d'Alzheimer, est en attente depuis plus d'un demi-siècle. Une nouvelle dynamique a émergé à partir des années 1970 et 1980, en raison des progrès de la médecine et d'une augmentation des cas liée au vieillissement de la population. Ainsi, dans les années 1980, l'origine de la biogenèse de la plaque (bêta-amyloïde) et de la dégénérescence neuro-fibrillaire (Tau hyper phosphorylée) a été identifiée. Ces découvertes sont encore aujourd'hui déterminantes dans la recherche des traitements médicamenteux de la maladie d'Alzheimer. Enfin, dans les années

1990, les progrès de la génétique ont permis d'identifier plusieurs gènes associés à l'apparition de la maladie. (Valverde, 2020).

2-2-Définition de la maladie :

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par un déclin cognitif progressif, qui commence habituellement par une altération de la capacité à se rappeler des souvenirs récents. Cette pathologie affecte toutes les fonctions intellectuelles et conduit à une dépendance complète pour les fonctions de base de la vie quotidienne, et à une mort prématurée. (See Serrano-Pozo et al., 2011).

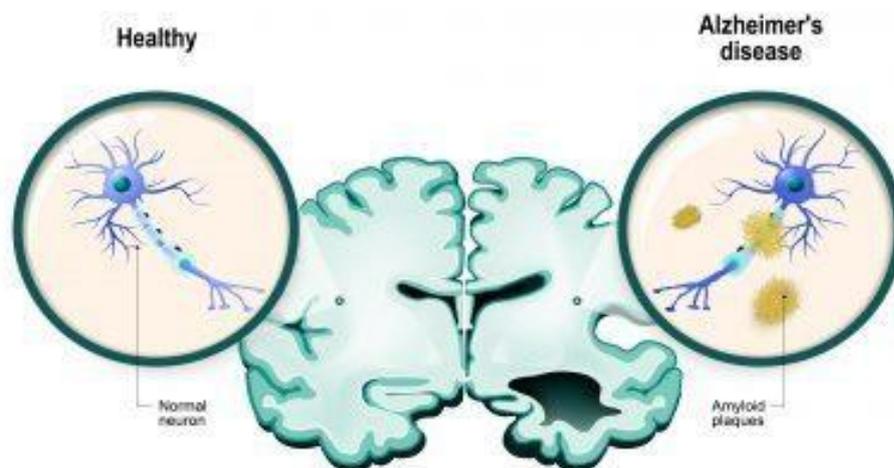


FIGURE 05: Différence entre les cellules nerveuses saines et malades. (Site04).

2-3 Physiologie de l'Alzheimer :

La maladie est caractérisée par la présence de plaques entre les neurones. Ces dernières sont composées d'une accumulation de bêta-amyloïde. La présence d'enchevêtrements neuro-fibrillaires intracellulaires dans les neurones est causée par la protéine « Tau » anormalement agrégée. Cette protéine, associée aux microtubules, est normalement présente dans le cytoplasme des axons (Gallardo, 2019), mais également présente dans les compartiments présynaptiques et postsynaptiques et associée avec la membrane nucléaire. La fonction principale de tau est la stabilisation des microtubules (Pooler et al., 2014; Eftekharzadeh et al., 2018). La formation de

plaques amyloïdes et d'enchevêtrements neuro-fibrillaires conduit progressivement à un dysfonctionnement neuronal et à sa mort fonctionnelle. (Site 05).

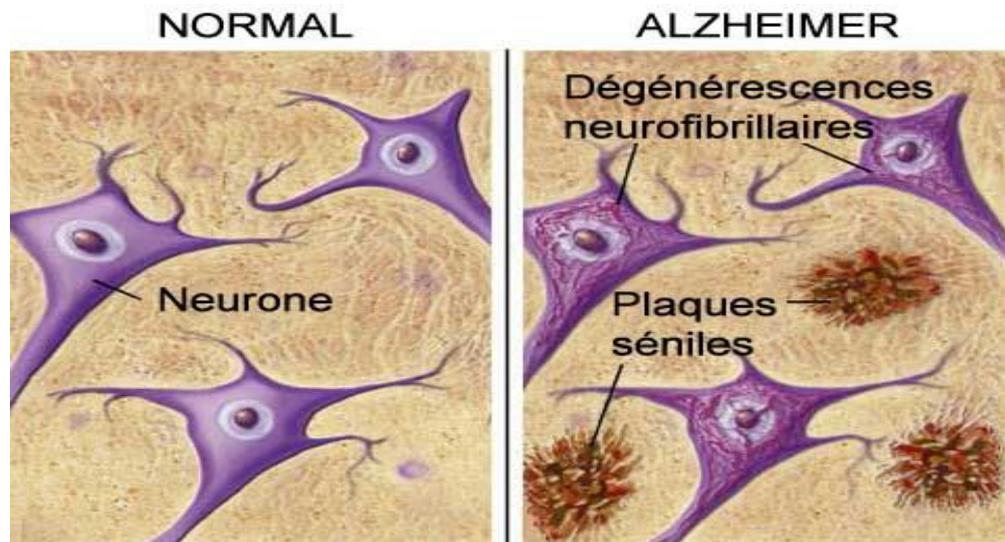


Figure 06 : Représentation schématique de dysfonctionnement neuronal. (Site 06).

2-4Épidémiologie de la maladie d'Alzheimer :

En 2005, l'organisation *Alzheimer Disease International*, a chargé un groupe d'experts afin de parvenir à un consensus sur la prévalence et l'incidence estimées de la démence dans 14 régions à travers le monde. Les résultats indiquent que 24,2 millions de personnes étaient atteintes de démence à l'époque, avec une progression de 4,6 millions de nouveaux cas chaque année. (Ferri *et al.*, 2005).

Actuellement, près de 35 millions de personnes sont atteintes de MA dans le monde, des prévisions indiquent que ce nombre devrait presque doubler tous les 20 ans. (Figure 07).

Les pourcentages correspondent au nombre de cas comparé à 2015. (Site 07).



Figure 07: Nombre de personnes atteintes de démence en million (carré noir) par aire géographique, en 2015 avec des projections pour 2030 et 2050. (Site 08).

La MA est le trouble neurodégénératif le plus courant et la sixième cause de décès la plus fréquente aux États-Unis. (Site 09).

Plus de 50 millions de personnes dans le monde seront atteintes de démence en 2020. Ce nombre doublera, presque tous les 20 ans, atteignant 82 millions en 2030 et 152 millions en 2050. Une grande partie de l'augmentation se fera dans les pays en développement. Déjà, 60 % des personnes atteintes de démence vivent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire, mais d'ici 2050, ce pourcentage passera à 71 %. Ces chiffres sont des estimations fondées sur les meilleures données actuellement disponibles. (Site 10). Près des deux tiers de tous les patients diagnostiqués de MA sont des femmes. (Apostolova et Faan, 2016). L'épidémiologie de la maladie d'Alzheimer (MA) est étroitement liée à celle de la démence toutes causes confondues. (Nelson et al., 2011; Boyle et al., 2018).

2-5 Statistique de MA en Algérie :

Près de 200.000 cas d'Alzheimer ont été recensés à l'échelle nationale entre 2017 et 2018, a révélé mardi le Pr. Souhila Amalou, neurologue spécialisée dans la maladie d'Alzheimer au Centre -universitaire (CHU) Franz Fanon de Blida. Elle a fait cas d'une moyenne de 25 nouveaux cas d'Alzheimer/mois, dans la seule wilaya de Blida. (Amalou, 2018).

En Algérie, près de 100 000 personnes sont atteintes de la maladie d'Alzheimer. Étroitement liée au vieillissement de la population (Figure 08), la MA est multifactorielle. (Site 11). L'évolution annuelle des cas incidents au cours de la période d'étude allant de 2010 à 2016, a montré une tendance significativement à la hausse d'une année à une autre.

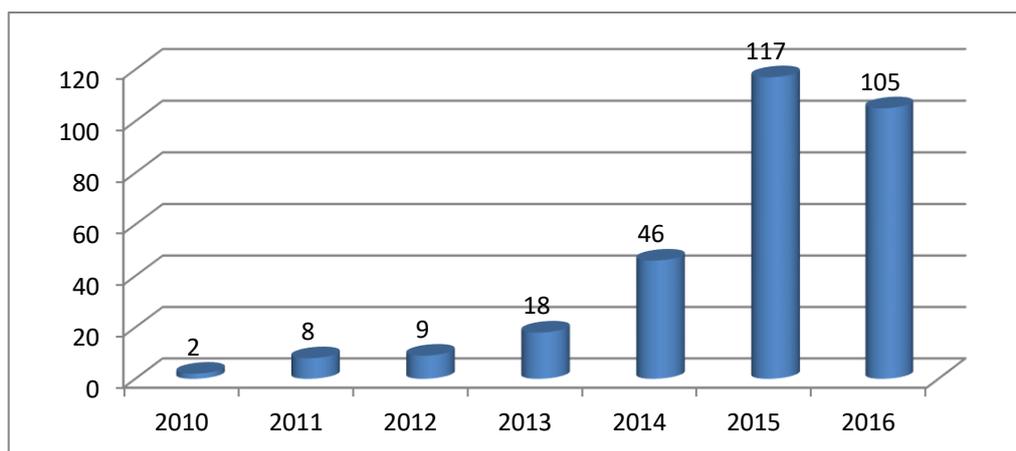


Figure 08 : Nombre de cas incidents par année. (Amalou, 2018).

2-6 Symptômes de MA :

Des symptômes sont également fréquemment présents très tôt. Troubles de l'appétit et du sommeil, désinhibition et altérations dans la perception (hallucinations) ou pensées délirantes se produisent couramment dans les stades ultérieurs de la démence :

2-6-1 Troubles de mémoire :

Les troubles de mémoire constituent le motif de consultation habituel. Ils traduisent l'altération des formations hippocampiques, indispensables aux processus de mémorisation des informations nouvelles.

Un patient atteint de la maladie d'Alzheimer présente ainsi des pertes de mémoire concernant les événements récents. Il répète les questions, effectue deux fois le même achat, ne sait plus quelle est la personne qu'il vient de rencontrer ou ne se souvient plus de l'endroit où il a rangé un objet important. Il peut être également désorienté, errer plusieurs heures dans son quartier, ou ne pas bien se situer dans le temps.

On assiste alors à l'utilisation de plus en plus fréquente de notes et d'aide-mémoire. Néanmoins, les conséquences des troubles de la mémoire assez rapidement constatés par l'entourage sont minimisées par le patient : « il oublie qu'il oublie ». (Apostolova et Faan, 2016).

2-6-2 Troubles du langage et de la compréhension (aphasie) :

Les troubles du langage correspondent à une perte partielle ou totale de la capacité à communiquer.

Au début, une personne souffrant de la maladie d'Alzheimer cherche ses mots et à tendance à compenser cette difficulté en utilisant de « mots valises » (« truc », « machin »...). Ensuite, la personne produit des paraphrasies et persévère sur un élément ou sur un thème. La lecture est perturbée et l'écriture devient désorganisée. Enfin, à terme, la personne devient mutique. **(Apostolova et Faan, 2016).**

2-6-3 Troubles de la reconnaissance (agnosie) :

Au cours de l'évolution de la maladie, il est possible de voir apparaître des difficultés d'identification des objets ou des visages. Cela s'explique par l'incapacité à mettre en relation ce qui est perçu et ce que nous avons appris alors que les fonctions sensorielles sont préservées. **(Lücker, 2003).**

2-6-4 Symptômes neuropsychiatriques :

Ils sont variés, une fois manifestés, et ont tendance à s'aggraver au cours de la maladie; toutefois, ces symptômes fluctuent souvent et ne sont pas toujours présents. **(Kaufer *et al.*, 1998).**

Les premiers symptômes neuropsychiatriques, associés à la MA, sont l'apathie, l'anxiété, l'irritabilité. **(Apostolova et Faan, 2016).**

En plus des comportements neuropsychiatriques classiques, anosognosie (c'est-à-dire manque de perspicacité) est souvent manifestée tôt. **(Apostolova et Faan, 2016).**

2-6-5 Symptômes comportementaux :

Ils sont identifiables à partir de l'observation de la personne, renvoient à « l'agressivité physique, les cris, l'impossibilité de se reposer, l'agitation, l'errance, les comportements culturellement inappropriés, la désinhibition sexuelle, l'amassage, les jurons et la filature ».

Les symptômes psychologiques, mis en évidence lors d'entretien avec la personne et son entourage, renvoient davantage à « l'anxiété, l'humeur dépressive, les hallucinations et les idées délirantes » Le Tableau 1 présente la fréquence des principaux troubles du comportement observables au cours de la démence de type Alzheimer. (Lapre, 2010).

Tableau 01 : Prévalence des symptômes comportementaux et psychologiques. (Finkel, 1998)

Symptômes	Fréquence (% de patients)
Délires	20 à 73 %
Troubles d'identification	23 à 50%
Hallucinations	15 à 49%
Dépression	80%
Manies	3 à 15%
Changement de personnalité	90%
Trouble du comportement	50%
Agressivité	20%

2-7 Biomarqueurs d'Alzheimer :

La maladie d'Alzheimer se caractérise par des modifications cérébrales dont certaines peuvent être mesurées in vivo grâce à des biomarqueurs qui peuvent diagnostiquer la MA tels que les bio marqueurs en imagerie cérébrale, biomarqueurs du liquide céphalo- rachidien et biomarqueurs sériques.

2-7-1 Biomarqueurs en imagerie cérébrale :

2-7-1-1 Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) et Tomographie :

Ciblant l'hippocampe. Elle repose sur trois items cotés sur une coupe coronale : taille de l'hippocampe, élargissement de la corne temporale ventriculaire et élargissement de la fissure ; choroidienne, définissant quatre stades. (Scheltens et al., 2002).

Tomographie par émission monophotonique (TEMP ou SPECT) et la tomographie par émission de positons au fluorodéoxyglucose (TEP ou PET-FDG), identifie respectivement les régions cérébrales sièges d'une hypoperfusion ou d'un hypométabolisme, avec une spécificité et une sensibilité pour la maladie d'Alzheimer supérieures à 85%. (Patwardhan et al., 2004).

2-7-2 Bio marqueurs du liquide céphalo-rachidien :

2-7-2-1 Bio marqueurs A β et Tau

Les concentrations des peptides A β 40 et A β 42 et des formes totales et phosphorylées de Tau sont modifiées dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et obtenues par dosage ELISA à partir d'une ponction lombaire.

2-7-3 Biomarqueurs sériques

Les résultats dans le sérum sont plus contradictoires. En particulier, les études transversales des taux sériques d'A β 42 n'ont pas permis de mettre en évidence de modification chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer (Mehta et al., 2000). Alors que les études longitudinales suggèrent que ces taux sont diminués chez les patients lors du diagnostic et pourraient prédire le début de la maladie. (Mayeux et al., 2003).

2-8 Facteurs de risques :

Il est intéressant de noter que les maladies cérébrovasculaires, y compris les grands infarctus corticaux, les infarctus isolés stratégiquement placés, les multiples petits infarctus, les hémorragies cérébrales, les changements corticaux dus à l'hypo perfusion, les changements de matière blanche et les vasculopathies, sont tous des antécédents de démence en général. (**Richard, 2012**).

Plusieurs facteurs de risque potentiellement modifiables qui se produisent en milieu de vie, en particulier les facteurs métaboliques (diabète sucré, hypertension, obésité et faible cholestérol HDL), la perte auditive, les lésions cérébrales traumatiques et l'abus d'alcool, sont associés à un risque accru de la démence à vie. (**Livingston et al., 2020**).

Plus tard dans la vie, le tabagisme, la dépression, la faible activité physique, l'isolement social, le diabète et la pollution atmosphérique sont des facteurs de risque de même ampleur pour la démence (**Tableau 02**), bien que plusieurs d'entre eux, comme la faible activité physique, l'isolement social et la dépression, peut avoir un lien bidirectionnel et peut faire partie de la phase prodromique de démence. (**Singh-Manoux et al., 2017**).

Tableau 02 : Facteurs qui modifient le risque de maladie d'Alzheimer. (**Richard, 2012**).

Antécédent	Effet	Mécanismes possibles
Maladies cardiovasculaires	accrue	Destruction parenchymateuse emplacement stratégique
Tabagisme	accrue	Effets cérébrovasculaires Stress Oxydatif
Hypertension	Accrue et dépecé	Maladie micro vasculaire
Diabète type 2	accrue	Effets cérébrovasculaires
Obésité	accrue	Risque accru de diabète type 2 inflammatoire

2-8-1 Relation entre maladies chroniques et l'Alzheimer :

Le déclin cognitif subjectif (DCS) peut avoir des répercussions négatives sur la vie et la gestion des maladies chroniques (**Tableau 03**). (**Jessen et al., 2014**).

De plus, les personnes atteintes de maladies chroniques, comme les maladies coronariennes, les accidents vasculaires cérébraux, le diabète, le cancer, la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), l'arthrite et les maladies rénales, qui ont également la maladie d'Alzheimer ou d'autres démences ont une utilisation et des coûts des services de santé plus élevés que les personnes atteintes de ces maladies chroniques qui n'ont pas la maladie d'Alzheimer ou d'autres démences . (**Taylor et al., 2020**).

Tableau 03 : Adultes de 45 ans et plus atteints de maladies chroniques selon le déclin cognitif subjectif (DCS). (**Site 14**).

Maladies	45 à 64 ans		+ 65 ans	
	Sans DCS (%)	Avec DCS (%)	Sans DCS (%)	Avec DCS (%)
Arthrite	29.6	60.3	49.4	63.9
Asthme	8.5	18.5	7.8	11.8
Cancer	6.8	11.6	17.5	20.7
Maladie pulmonaire obstructive chronique	6.2	22.1	11.2	22.0
Maladie coronarienne	5.7	17.5	16.3	27.6
Diabète	13.4	24.0	22.3	0.2
Maladie rénale	2.6	7.4	5.5	10.5

Les interventions nutritionnelles utilisant des aliments anti-inflammatoires peuvent s'avérer un atout précieux non seulement pour retarder ou prévenir le développement de maladies neurodégénératives liées à l'âge, comme la MA, mais aussi pour traiter des conditions préexistantes, y compris le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires et l'obésité. (**Gardener, 2016**).

2-8-1-1 Diabète et l'Alzheimer :

Les dommages oxydatifs ont été signalés comme le principal facteur causal de MA. (**Pala et al., 2008 ; Khan et al., 2012**).

Plusieurs des preuves comme l'augmentation des concentrations de métaux lourds, la peroxydation des lipides, certaines protéines et l'oxydation de l'ADN ont été signalées. Ce qui confirme le rôle de ROS dans la pathologie MA. (**Uttara et al., 2009**).

Les produits finaux avancés de glycation et la diminution de la teneur en oxydase cytochrome c chez les patients atteints de MA, ont également appuyé l'observation ci-dessus. (**Pala et al., 2008**).

La présence de MA et de T2DM (*type 2 diabete mellitus*) serait répandue en population âgée. Alors que la MA est caractérisée par une accumulation cérébrale d'amyloïde b. (**Upadhaya et al., 2014 ; Jabir et al., 2014**).

La résistance à l'insuline et les déficits dans la signalisation de l'insuline ont été facteur causal déclaré pour le DTAC et les littératures scientifiques soutiennent également leur rôle en pathologie de la MA. (**Rosen et al., 2001 ; Bomfim et al., 2012 ; Ho et al., 2004**).

Deux études ont signalé des pathologies exagérées de la MA telles que le tau phosphorylation et des plaques Ab chez des souris conçues avec un diabète insulino-déficient, accompagné de surexpression de (*Amyloid Precursor Protein*) APP. Ces études suggèrent que le T1DM (*type 1 diabete mellitus*) résultant des cascades déréglementées de signalisation d'insuline et peut être une raison pour le développement de la MA. (**Jolival et al., 2010 ; Wang et al., 2010**).

2-8-1-2-Cancer et l'Alzheimer :

Dans différents types de cancer, le redox cellulaire induit par le stress oxydatif, provoque le déséquilibre entre les molécules oxydantes et les molécules anti oxydantes a été signalé comme un mécanisme pathogène important. (**Perse et al., 2013; Tabrez et al., 2014**).

La mort des cellules apoptotiques a été considérée comme la principale pathologie caractéristique de plusieurs troubles chroniques. (**Favaloro et al., 2012**).

Pendant l'apoptose, les cascades biochimiques sont activées et sécrètent des protéases qui entraînent la destruction de la cellule. Plusieurs études ont signalé la mort des cellules neuronales comme une caractéristique pathologique importante des troubles neurologiques humains, y compris la MA. (**Friedlander, 2003 ; Shimohama, 2000 ; Serrano-Pozo et al., 2011**).

Une perte importante de neurones dans la MA est suggérée en raison de l'activation de la voie apoptotique. (**Friedlander, 2003**).

Au cours de l'apoptose, l'APP peut être clivée par la caspase-3 à trois endroits possibles : deux sur le domaine extracellulaire et un (VEVD) dans la queue intracellulaire. (**Pelletier et Vallette, 2001**).

Il y a eu de nombreux rapports scientifiques sur la prédominance expression de protéines apoptotiques régulatrices telles que p53, p16, et kinase 4 cycline-dépendante dans les neurones de MA. (**Kitamura et al., 1997 ; McShea et al., 1933–1939**).

L'étude épidémiologique sur l'association entre la MA et le cancer est limitée. Cependant, il y a accumulation de preuves de l'existence de certains mécanismes moléculaires communs qui pourraient mener au développement de la MA et du cancer. (**Joep et al., 2007 ; Li et al., 2007 ; Roe, 2010**).

Génération de protéines précurseurs amyloïdes (PPA) des peptides Ab sont les mécanismes pathologiques clefs de la MA. (**Zheng et al., 2011**).

Les auteurs, **Luo et al., (2008)** ont rapporté le rôle similaire de la protéine de choc thermique 90 (Hsp90) dans le cancer et la neuro-dégénérescence. Ils ont suggéré que le processus normal à la transformation cellulaire maligne comprend plusieurs processus de dérégulation par la liaison des protéines aberrantes avec différentes molécules de signalisation viz chaperonnes. Ils ont également suggéré la Hsp90 comme un contributeur pathologique important de l'accumulation et de la progression des événements de dérégulation observés dans la MA.

Un lien neurobiologique entre la MA et le cancer a été signalé par activation du cycle cellulaire. (**Raina et al., 1999 ; Aliev et al., 2013**).

La réactivation ectopique du cycle cellulaire dans les neurones AD pourrait également conduire à une défaillance synaptique, qui assure des déficits cognitifs et précède la mort neuronale. **(Herrup et al., 2004 ; Arendt et al., 2007).**

L'expression des protéines du cycle cellulaire (viz. p16, p27, CDK4, histone H3) et la synthèse de l'ADN réplicatif aberrant a été observé dans les populations neuronales vouées à dégénérer le cerveau dans la MA. **(Ogawa et al., 2003).**

Croissance neuronale aberrante via des voies mitogéniques, est activé au cours de la MA précoce et a également été proposé comme l'un des mécanismes pathologiques de la MA. **(Arendt, 1993 ;Gärtner, 1995).**

La localisation de divers éléments de contrôle du cycle cellulaire tels que les cyclines, les kinases dépendantes des cyclines et les inhibiteurs de cycline dans les neurones ; pourraient conduire à la dysrégulation du cycle cellulaire et la neuro-dégénérescence. Le mécanisme mentionné ci-dessus est également une caractéristique importante du cancer, pathophysiologie du cycle cellulaire précoce dans la MA peut recruter des mécanismes de transduction de signal oncogène, qui suggère le lien entre le cancer et la MA **(Raina et al., 2000).**

2-8-1-3-Maladies cardiovasculaires (MCV) et l'Alzheimer :

Les lésions cardiovasculaires provoquées par l'oxygène réactif des myocytes cardiaques et vasculaires sont suggérées comme cause principale des MCV et affections connexes comme l'athérosclérose, cardiopathie ischémique, hypertension et insuffisance cardiaque congestive. **(Kukreja et al., 1992 ; Dhalla, 2000).**

L'hypertension est un autre facteur de risque éprouvé pour les MCV et elle accélère la pathologie *tau-related* dans les troubles neurodégénératifs. **(Diaz-Ruiz C et al., 2009).**

De même, d'autres facteurs de risque courants de MCV, notamment l'hypercholestérolémie, l'hyperglycémie, les réponses inflammatoires et le stress oxydatif également considéré comme étant lié à la pathologie de la MA. **(Humpel, 2011 ; Jabir et al., 2014).**

Les modifications des facteurs de risque des maladies cardiovasculaires, et une gestion appropriée des stratégies nutritionnelles pourrait limiter l'incidence future de la MA. (Rosen et al., 2001).

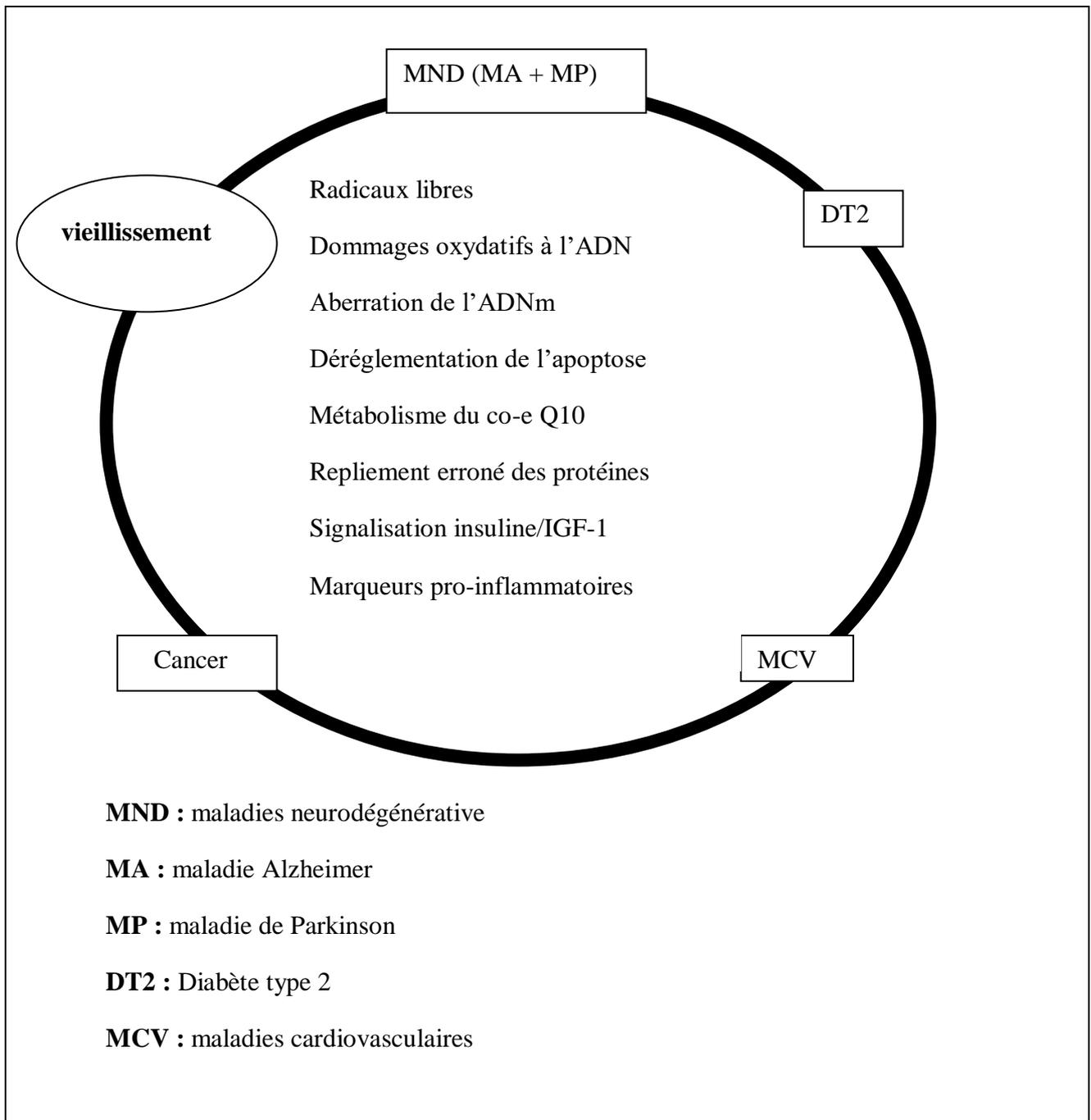


Figure 09 : Diagramme pour une présentation possible du lien entre (MA) et (MP) avec d'autres maladies chroniques comme le cancer, (DT2), (MCV), et ADNm représentent les facteurs de risque environnementaux, les facteurs de risque génétiques, l'activation du cycle cellulaire; ADN mitochondrial, respectivement. (Nasimudeen, 2014).

2-8-2 Age :

L'âge est le facteur de risque le plus important de la démence et la MA, et cela pour la population âgée du monde entier. Par exemple, chez les personnes âgées de plus de 65 ans, plus de femmes que d'hommes souffrent de démence en raison d'une mortalité toutes causes confondues excessive chez les hommes âgés de plus de 45 ans. (Wu *et al.*, 2017).

L'augmentation de l'âge semble liée à une augmentation exponentielle de la fréquence de la maladie. Certains travaux suggèrent qu'un plateau pourrait être atteint pour les classes d'âges les plus élevées. (Lücker, 2003).

L'augmentation de la prévalence de la MA dans la commune de Blida était statistiquement significative par rapport l'âge (Tableau 04). Elle était 0,08 pour la tranche d'âge de 65-69 ; 0,78% pour la tranche d'âge de 70-79ans et de 1,52% pour les patients âgés de 80ans et plus. (Amalou, 2018).

Tableau 04 : Répartition des patients MA par âge en fonction du sexe. (Amalou, 2018).

Classes d'âge	Cas N=305	Patients Blida centre N= 68	Population générale	Prévalence (%)	Prévalence (%)	
					Femme	Homme
65-69	34	5	6003	0,08	0,05	0,03
70-79	74	38	4825	0,78	0,45	0,33
+80	197	25	1635	1,52	0,91	0,61

2-8-3Généétique :

Les facteurs de risques génétiques de la MA, comprennent les mutations héréditaires rares dans l'APP (codant la protéine précurseur amyloïde (APP), le PSEN1 (codant de la preseniline1) et le PSEN2 (codant de la preseniline 2). Le PSEN1 est le gène d'une protéine dont la mutation est responsable de formes familiales de la maladie d'Alzheimer. (Thambisetty, 2013).

La MA héréditaire dominante, a un âge d'apparition qui est environ 40 ans plus tôt que la MA tardive sporadique. Mais, elle partage de nombreuses similitudes cliniques,

biomarqueurs et pathologiques. Les mutations dans APP, PSEN1 et PSEN2, représentent presque tous les cas de MA héréditaire. (**Haass et al., 2012**).

Les personnes, avec des mutations dans ces gènes, ont moins de 65 ans le plus souvent, quand ils développent des symptômes. Dans ce groupe d'âge, ils représentent, seulement, une minorité de personnes avec la démence de MA et les dégénérescences fronto-temporales sont à peu près aussi fréquentes. Une variante rare de l'APP (A673T) qui protège contre la production d'AB la symptomatologie clinique a été identifiée. (**Jonsson et al., 2012**).

Plus de 600 gènes ont été étudiés comme facteurs de sensibilité à la MA. L'APOE (apolipoprotéine E) est un polymorphisme de susceptibilité et le facteur de risque génétique le plus important pour la MA survenant après 65 ans. Le transport de l'allèle APOE ϵ 4 augmente le risque de démence de 3 à 4 fois chez les hétérozygotes et de 12 à 15 fois chez les homozygotes par rapport aux porteurs APOE ϵ 3. (**Van der Lee et al., 2018**).

2-9 Facteurs protecteurs :

En plus des facteurs de risque, des facteurs susceptibles de protéger ou de retarder l'apparition des symptômes d'Alzheimer ont été identifiés : Activité physique, Réserve cognitive, Régime alimentaire et Amélioration cognitive.

2-9-1 Activité physique :

L'exercice peut améliorer l'apprentissage chez les jeunes et les animaux âgés (**Van Praag et al., 1999**), activer les mécanismes de plasticité du cerveau, remodeler les circuits neuronaux dans le cerveau (**Cotman et Berthold, 2002**), promouvoir la vascularisation cérébrale (**Black et al., 1990**) et stimuler la neurogenèse. (**Van Praag et al., 1999**). Elle peut aussi accroître la survie neuronale et la résistance aux attaques cérébrales (**Carro et al., 2001**), augmenter les niveaux de facteur neurotrophique dérivé du cerveau, mobiliser des profils d'expression génique qui devraient bénéficier à la plasticité cérébrale (**Cotman et Berchtold, 2002**) et réduire les niveaux des deux marqueurs inflammatoires : protéine C-réactive et d'interleukine-6. (**Ford, 2002; Reuben et al., 2003**).

2-9-2 Réserve cognitive :

Dans la ville de New York, l'alphabétisation accrue était également associée à un déclin plus lent de la mémoire, des fonctions exécutives et des compétences linguistiques (**Manly et al., 2005**). Les études ont utilisé l'auto déclaration de la fréquence de la participation à des activités spécifiques qui ont potentiellement une composante cognitive. Dans l'étude de cohorte de trois villes, des analyses ont été effectuées sur 5698 participants âgés de 65 ans et plus. La stimulation des activités de loisirs était associée de façon significative à une réduction du risque de MA. (**Richard, 2012**).

2-9-3 Régime alimentaire :

Les graisses alimentaires peuvent augmenter les niveaux de cholestérol, qui à son tour peut augmenter le risque vasculaire dans le cerveau. Cette séquence peut également augmenter le risque de la MA. (**Sparks et al., 2000**).

Les oméga-3 sont des composants alimentaires essentiels au développement précoce du cerveau. De nombreuses études ont révélé que la consommation de poissons ou d'acides gras oméga-3 est associée à un risque réduit de MA. (**Morris et al., 2003; Schaefer et al., 2006; Van Gelder et al., 2007**).

Deux études ont révélé un risque plus faible de MA chez les personnes ayant un régime alimentaire plus élevé en apport de vitamine D (**Engelhar et al., 2002; Morris et al., 2002**). Un autre travail intéressant sur l'alimentation et la MA par une équipe québécoise. Cette dernière a mis au point une boisson cétogène contenant du triglycéride à chaîne moyenne qui, prise quotidiennement, peut booster les performances cognitives. Elle peut être utilisée pour ralentir la progression de la maladie d'Alzheimer légère. (**Fortier et Castellano, 2020**).

Une étude très récente a confirmé le bénéfice du régime alimentaire méditerranéen contre le déclin cognitif (**Ballarini et al., 2021**). Le régime alimentaire méditerranéen caractérisé par la consommation élevée de fruits et légumes, de l'huile d'olive comme principale source de graisse, une faible consommation de viande et de produits laitiers. (**Benyaich, 2017**).

2-9-4 Amélioration cognitive :

Plusieurs études ont porté spécifiquement sur les effets potentiels de l'engagement cognitif sur le risque de MA. (Wilson et al., 2002; Verghese et al., 2003; Akbaraly et al., 2009).

Une étude publiée en 2019, a montré qu'adopter une bonne hygiène de vie (sans tabac, consommation modérée d'alcool, activité physique, alimentation équilibrée, etc. ...), a un impact positive sur le développement de la démence, même chez les personnes à haut risque génétique. (Lourida et al., 2019).

2-10 Phases de la maladie d'Alzheimer :

Un aperçu général de l'évolution de la maladie d'Alzheimer peut encore être déterminé, selon le MMSE « *Mini Mental State Exam* », voir **Figure 10**. (Folstein, 1975).

2-10-1 Stade préclinique (ou stade asymptomatique) :

Cette phase peut être prolongée de 15 à 25 ans, période pendant laquelle les lésions cérébrales se développent silencieusement. Progressivement, des symptômes plus ou moins perceptibles apparaissent, tels que des oublis plus fréquents, des vagabondages, un manque de mots, des difficultés d'abstraction, des sautes d'humeur, manque d'intérêt. Une hypothèse est que des mécanismes de compensation neuronaux interviendraient à ce stade pour compenser la perte. (Emiline, 2010).

2-10-2 Stade bénin (MMSE > 20) :

Cette étape peut varier de 2 à 4 ans. Lorsque les lésions cérébrales atteignent le seuil symptomatique. Des manifestations cliniques de démence apparaissent, traduisant des mécanismes compensatoires insuffisants. Par conséquent, l'altération de la mémoire à court terme et de la mémoire épisodique est plus importante. La personne exprime la difficulté à retenir de nouvelles informations, à suivre des conversations et à apprendre de nouvelles choses. Les déficits de la concentration et de l'attention, la désorientation et les troubles de la parole peuvent s'aggraver. Des manifestations comportementales apparaissent également : anxiété, stress, dépression, manque d'intérêt, notamment dû à une diminution de la conscience. (Emiline, 2010).

2-10-3 Stade modéré (10 > MMSE > 20, durée de 2 à 6 ans) :

À ce stade, le déclin cognitif peut avoir un impact sur l'autonomie d'une personne. Tous les symptômes décrits au stade bénin s'aggravent. Les pertes de mémoire augmentent, la mémoire des faits récents est très altérée, la mémoire des faits anciens commence également à être perturbée. La désorientation temporelle et spatiale s'aggrave. Les changements de personnalité et de comportement sont importants. L'autonomie est compromise. (Emiline, 2010).

2-10-4 Stade sévère (MMSE < 10, durée 2 à 4 ans) :

Le stade sévère se caractérise par une aggravation sévère de tous les symptômes précédemment décrits. Les souvenirs de faits anciens qui étaient relativement préservés avant cette époque sont altérés. La personne ne connaît plus ses proches ou ses soignants, et elle ne répond plus aux stimuli extérieurs. La communication est quasi nulle. La dépendance est complète. (Emiline, 2010).

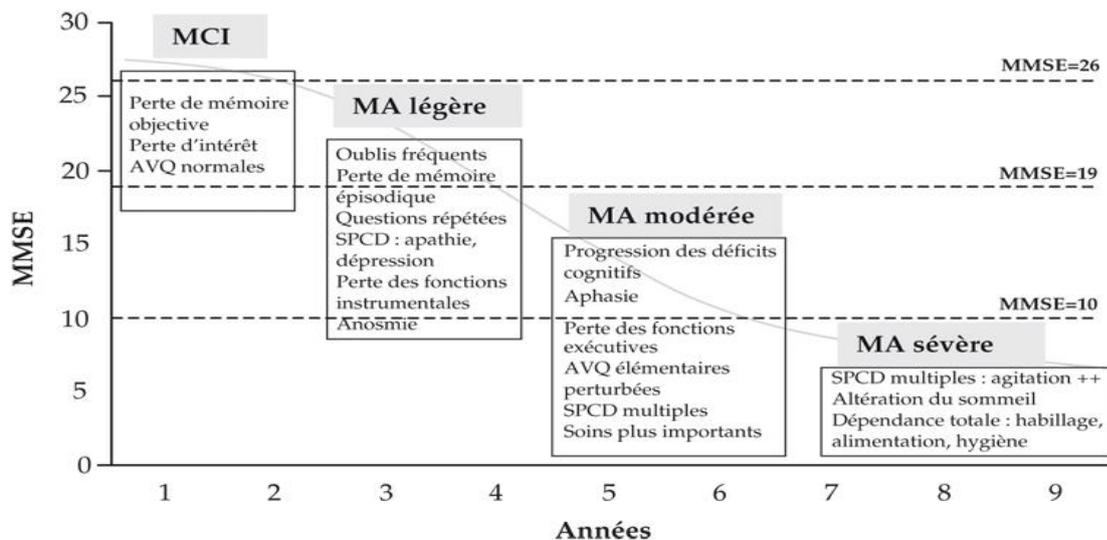


Figure 10 : Progression des symptômes de la maladie d'Alzheimer. (Site 15)

MMSE : Mini Mental State Examination ; MCI : Mild Cognitive Impairment ; MA : Maladie d'Alzheimer ; AVQ : Activités de la vie quotidienne ; SPCD : Symptômes psychologiques et comportementaux des démences.

Il existe de grandes différences individuelles dans la progression de MA. Certaines personnes déclinent plus vite que d'autres, ou à l'inverse, certains facteurs contribuent à un déclin plus lent tels que le niveau d'apprentissage, les activités stimulantes, etc. (Phaneuf et Bal-Craquin, 2007).

2-11-Physiopathologie de la maladie :

Dans la maladie d'Alzheimer, pas plus de 20 % des neurones sont perdus dans toutes les régions corticales. Mais cette perte est concentrée dans les régions associatives (jusqu'à 50 %) et les noyaux sous-corticaux (jusqu'à 60 %). Ainsi, une atrophie progressive des zones corticales affectées par la perte neuronale, est observée, selon le stade de la maladie. Généralement, l'atrophie s'accompagne d'une dilatation ventriculaire. (Lücker et al., 2003).

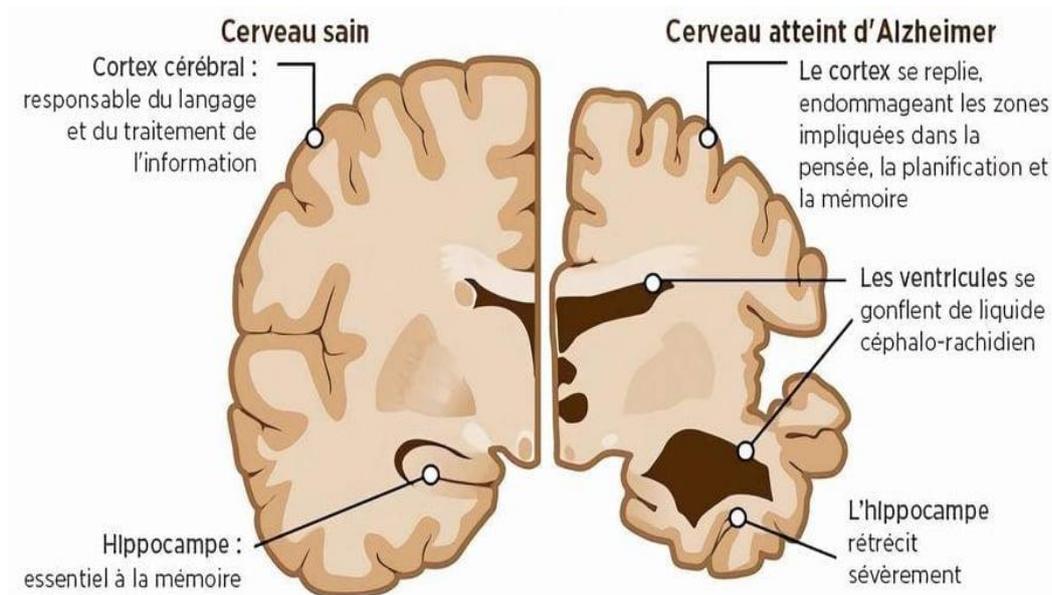


Figure 11 : Différentes parties du cerveau sain et atteint d'Alzheimer. (site16).

2-12 Diagnostic de l'Alzheimer :

Le diagnostic précoce est une avancée importante dont les patients bénéficient en premier. Il applique le plus tôt possible la médication en cours, ainsi que toutes les recommandations préconisées en termes de prévention. De plus, poser un diagnostic tôt, stimulera probablement au mieux les capacités cognitives et la mémoire. Elle permet aussi au patient de prévoir, de se préparer à l'avenir, tant qu'il a encore toutes ses capacités de perspicacité et de décision. Un patient sur deux ignore encore qu'il est atteint de la maladie et ne l'apprend qu'à un stade avancé. Cela a un impact énorme sur les patients et les familles. Cependant, si la maladie est diagnostiquée tôt, sa progression peut être retardée grâce à un traitement approprié. **(Site 16).**

2-12-1 Parcours diagnostic :

En cas de doute, le médecin généraliste est le premier à voir. À ce stade, il s'agit de distinguer les "vrais" troubles de la mémoire des "faux". **(Juebin Huang, 2021).**

Par conséquent, le médecin généraliste effectue certains tests. S'il est sûr du diagnostic, il oriente le malade vers un neurologue pour des tests supplémentaires. Le gériatre et le psychiatre sont tout aussi compétents pour établir un diagnostic de la MA. Les tests effectués par les neuropsychologues sont loin d'être triviaux et bien plus précis que de simples tests de mémoire effectués par des neurologues. En effet, il s'agit d'une enquête approfondie sur le phénomène de la mémoire d'une personne. Ces tests peuvent être suivis de tests cliniques complémentaires, qui doivent être effectués à l'hôpital. Depuis 2007, il existe des tests neuropsychologiques capables de détecter précocement les premiers troubles de la mémoire dans la maladie d'Alzheimer. **(Site 16).**

2-12-2 Essais cliniques :

Les tests cliniques comprennent des tests de mémoire et des tests neuropsychologiques. Ils sont réalisés respectivement par des neurologues et des neuropsychologues. Ils permettent d'évaluer diverses fonctions cognitives, comme la mémoire, le langage, la motricité ou encore l'attention. Pris lors des consultations de mémoire, ils sont essentiels pour identifier et diagnostiquer les troubles. Les résultats de ces tests sont comparés aux données médicales issues d'examen biologiques (tests para-cliniques). **(Site 16).**

2-12-3 Tests para-cliniques :

Ces bio-essais sont intégrés dans les voies de diagnostic de la maladie d'Alzheimer depuis 2013. Pour arriver à un diagnostic de la maladie d'Alzheimer, ils doivent être combinés et alignés, même à des stades très précoces. (Site 16).

2-12-4 IRM ou imagerie par résonance magnétique :

L'IRM est nécessaire à l'évaluation initiale d'une personne soupçonnée d'avoir une déficience cognitive. Elle est utilisée comme première étape pour exclure d'autres causes de déficience cognitive (Knopman, 2021). Elle met mieux en évidence les lésions vasculaires dont leur absence à la lecture, permet donc d'exclure une démence d'origine vasculaire. Elle permet de mettre en évidence la diminution de volume de l'hippocampe et des structures parahippocampiques chez les malades d'Alzheimer. Elles se retrouvent aussi, chez les patients atteints de Parkinson ou en cas de démence vasculaire. C'est pourquoi l'IRM seul, ne peut permettre de faire le diagnostic d'une maladie d'Alzheimer. (Lücker, 2003).

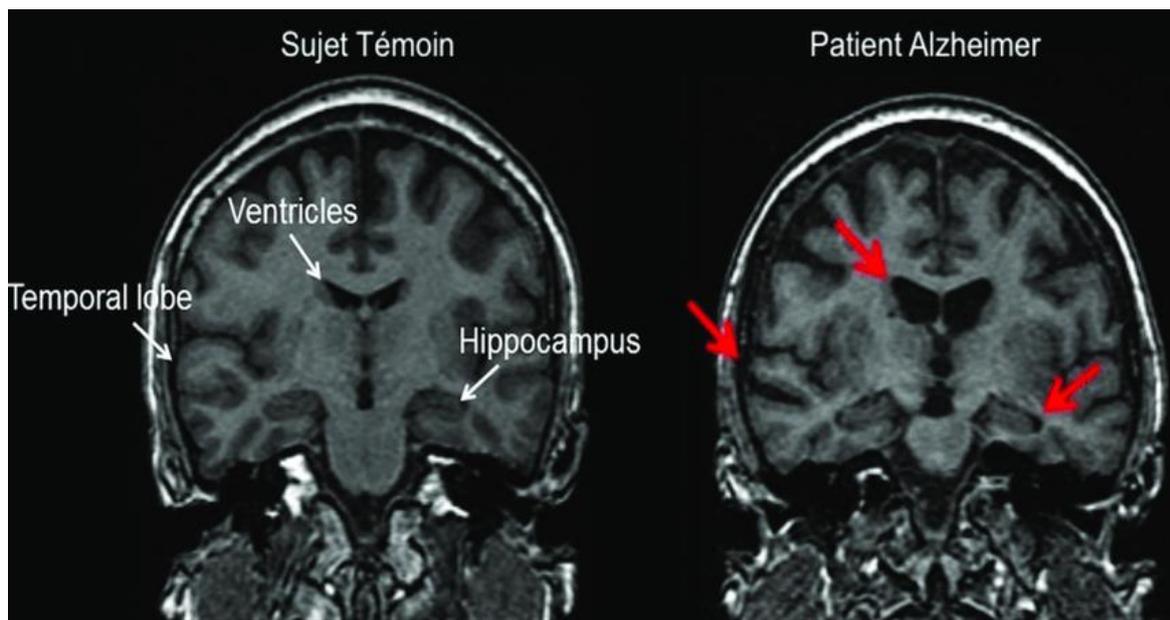


Figure 12 : IRM comparatif du cerveau d'une personne saine et d'un patient Alzheimer. (Site17).

2-12-5PET ou PET scan:

La tomographie par émission de positrons amyloïdes (TEP) *amyloid positron emission tomography (PET)*, est un test biomarqueur qui détectent la neuropathologie sous-jacente de la MA. (Apostolova et Faan, 2016).

Pour mettre en valeur cette consommation, un traceur est injecté : le 2-déoxy-D-glucose (2-DG). Ce glucose marqué au fluor, est internalisé dans les cellules cérébrales. Les molécules de traceur non captées par les cellules sont éliminées par voie rénale. Il ne reste donc dans la région cérébrale que le traceur "internalisé", et qui émet des positons. L'inconvénient avec le PET est que cette technique est lourde à mettre en place et chère. Son utilisation est donc limitée à la recherche. (Lücker, 2003).

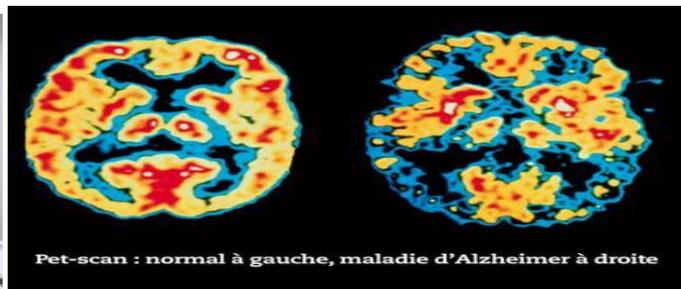


Figure 13 : PETscan. (Site 18)

Figure 14: Différence entre cerveau normal et malade
l'image par PET scan. (Site19)

2-12-6 Liquide Céphale Rachidien (LCR) :

Le liquide céphalo-rachidien est le liquide qui entoure le cerveau et la moelle épinière. Son analyse est d'abord proposée à ceux dont le diagnostic est encore hésitant ou atypique, comme les patients plus jeunes. Grâce à ce fluide, il est possible de quantifier les protéines amyloïdes et Tau dont les doses permettront de préciser le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Ce sont les biomarqueurs de la MA les mieux validés en études mono et multicentriques avec une performance de diagnostic égale ou supérieure aux autres biomarqueurs. (Bloudek et al., 2011; Molinuevo et al., 2014).

Les profils des biomarqueurs du LCR permettent un meilleur diagnostic différentiel de la démence, peuvent indiquer la sévérité de la maladie (Skillback et al., 2015) et prédire la progression du déclin cognitif. (Wallin et al., 2010).

Tous ces tests permettent d'identifier très précisément les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer au stade clinique. Ils permettront également d'identifier précocement la probabilité de progression ou de passage au stade clinique de la maladie d'Alzheimer chez les personnes atteintes de troubles cognitifs légers (TCL). **(Site 16).**

2-13 Traitements :

Les patients doivent recevoir des conseils sur le diagnostic et le pronostic ainsi que des médicaments Appropriés dans le cadre d'un régime optimisé. Les troubles coexistant comportementales et non-neurologiques doivent être gérées de manière optimale. Il est important d'encourager les patients à participer à des activités sociales et à des programmes d'exercice physique.

Deux classes de médicaments ont été approuvé pour la MA : les inhibiteurs de l'acétylcholine-estérase (AChEIs);et le N-méthyle-D-aspartate (NMDA) récepteurs antagoniste memantine. **(Site 16).**

2-13-1 Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase :

L'acétylcholinestérase (AChE) est actuellement la plus favorable cible pour le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer (MA). **(Mokrani et al., 2019).**

Trois inhibiteurs de l'acétylcholine-estérase sont actuellement prouvé et commercialisé aux États-Unis : le donépezil, la rivastigmine, la galantamine ; ils sont efficaces et ont certains avantages sur les mesures cognitives. **(Apostolova et Faan, 2016).** La galantamine est la mieux tolérée et la plus prescrite. **(Mokrani et al., 2019).**

En outre, des études cliniques récentes ont montré que l'utilisation des médicaments ci-dessus avait été limitée par des effets secondaires graves tels que la responsabilité hépatotoxique. **(Galisteo et al., 2000)**, la diarrhée et les vomissements. **(Chitranshi et al., 2013).** Par conséquent, il est encore nécessaire de rechercher de nouveaux composés pour traiter la MA.

2-13-2 Modulateurs des récepteurs de glutamate :

La Memantine bloque les récepteurs NMDA. Elle est utilisée comme complément au traitement à l'AChEI au cours de la thérapie de la MA. Une méta-analyse récente de neuf essais avec une taille d'échantillon combinée de 2433, a révélé que la memantine avait un effet bénéfique sur la cognition, le comportement, les activités quotidiennes (**Matsunaga, 2015**). La Memantine est approuvée par la *Food and Drug Administration* des États-Unis (FDA), pour le traitement de la MA modérée à sévère. (**Apostolova et Faan, 2016**). Les principaux effets secondaires la confusion et les étourdissements qui se produisent rarement.

Les inhibiteurs du cholinestérase et la Memantine, sont souvent prescrites pour une déficience cognitive légère aux États-Unis. (**Roberts et al., 2010**).

2-13-3 Molécules pour les symptômes comportementaux :

La première ligne de traitement des symptômes comportementaux de la MA sont non pharmaceutiques. Le calme, l'environnement familier avec les étiquettes sur les portes et l'éclairage suffisant dans toutes les pièces, sont importantes pour réduire la désorientation. Les comportements agressifs devraient toujours être traités avec positivité et un langage clair pour rassurer et distraire le patient. Les symptômes dépressifs sont traités avec recapture sélective des sérotonine-inhibiteurs (ISRS), en raison de leur faible tendance de causer des effets anti cholinergiques. Les ISRS peuvent également atténuer l'anxiété, l'irritabilité, ou d'autres symptômes non spécifiques qui peuvent accompagner la dépression. (**Apostolova et Faan, 2016**).

Les plus récents médicaments antipsychotiques « atypiques » (quétiapine, rispéridone, olanzapine), sont souvent utilisés à faible dose avec titrage soigneux (**Schneider et al., 2006**), typique et atypique antipsychotiques. Cependant, porter un étiquette d'avertissement de boîte noire en raison d'une association avec une augmentation des morbidités cardiovasculaires et mortalité (plus élevée pour le typique par rapport à l'atypique antipsychotiques), événement scérebro-vasculaires indésirables chez les personnes âgées, et psychose liée à la démence. (**Schneeweiss, 2007 ; Steinberg et al., 2012**).

Conclusion et perspectives

La maladie d'Alzheimer est le trouble neurodégénératif le plus courant et la sixième cause de décès la plus fréquente aux États-Unis. Près des deux tiers de tous les patients diagnostiqués de MA sont des femmes. Déjà, 60 % des personnes atteintes de démence vivent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire, mais d'ici 2050, ce pourcentage passera à 71 %.

En Algérie, près de 100 000 personnes sont atteintes de la maladie d'Alzheimer selon Santé Maghreb. Elle a fait cas d'une moyenne de 25 nouveaux cas d'Alzheimer par mois, dans la seule wilaya de Blida.

Un grand nombre de facteurs ont été associés avec un risque accru de MA. Parmi eux, la maladie cérébrovasculaire et ses antécédents sont les plus fréquemment signalés ; des antécédents de diabète, d'hypertension, de tabagisme, l'obésité et de dyslipidémie augmentent tous le risque de développer la MA. L'âge est aussi un facteur majeur ; en effet l'incidence de cette maladie est augmentée chez les personnes âgées. La prise d'alcool, la sédentarité, la dépression, l'isolement social et la pollution favorisent l'apparition de MA. Ainsi que les facteurs génétiques, par la génération des protéines précurseurs amyloïde qui est le mécanisme pathologique de MA ; la mutation dans le gène codant l'APP. Ou encore, la voie alternative pour le clivage de la protéine APP, utilisant la β et γ -sécrétase, qui aboutit à des produits insolubles associés à la formation de plaques séniles.

Le diagnostic précoce est une avancée importante dont les patients bénéficient en premier. Il permet d'appliquer le plus tôt possible la médication par des molécules appropriées dans le cadre d'un régime optimisé. Poser un diagnostic tôt, stimulera probablement au mieux les capacités cognitives et la mémoire. Cela se fait par des essais cliniques et des tests para cliniques. L'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) est d'abord proposée à ceux dont le diagnostic est encore hésitant ou atypique. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est utilisée comme première étape pour exclure d'autres causes de déficience cognitive. La tomographie par émission de positrons amyloïdes (PET) est un test biomarqueur qui détecte la neuropathologie sous-jacente de la MA.

Dans le LCR, les concentrations de peptide A β 42 sont diminuées et cette diminution est corrélée avec la charge amyloïde cérébrale. Les concentrations des formes totales et phosphorylée de Tau sont à l'inverse augmentées, reflétant la mort neuronale. Les formes

totales et phosphorylées (active) de la kinase pro-apoptotique (PKR) sont augmentées dans le LCR des patients atteints de maladie d'Alzheimer et corrélées aux niveaux de protéine Tau. Des marqueurs du stress oxydatif ou de l'inflammation ont été, également retrouvés, augmentés dans le LCR des patients atteints de MA. L'activité de l'acétylcholinestérase augmente chez les patients atteints de MA, ce qui en fait un cible prometteuse à inhiber pour le traitement symptomatique de la maladie.

Ainsi l'activité physique, le régime riche en vitamine D et oméga 3, la réserve cognitive, l'amélioration cognitive permettent de réduire l'incidence de cette pathologie.

En perspective de cette étude, pour énumérer les risques de MA et préciser les facteurs qui l'engendre, pour mieux comprendre sa relation des maladies chroniques, il faut :

- Etudier les facteurs de risques de prédisposition génétique à la MA.
- Analyser le mode de vie.
- Etudier la possibilité d'agir sur la cascade amyloïde, par des inhibiteurs des sécrétases β et γ « *in-silico* ».

Références bibliographiques

Références bibliographiques

(a)

Abdelhay Benyaich, Les effets du régime méditerranéen sur les maladies chroniques: Maladies cardiovasculaires, stress oxydatif, dyslipidémie, diabète sucré, pression artérielle, cancer, maladies neurodégénératives et obésité, November 2017.

Agid Yves, Les maladies neurodégénératives sont-elles d'origine infectieuse, 2018.

Akbaraly TN, Portet F, Fustinoni S, Dartigues JF, Artero S, Rouaud O, Touchon J, Ritchie K, Berr C. 2009. *Leisure activities and the risk of dementia in the elderly: results from the Three-City Study. Neurology* 73: 854–861.

Aliev G, Obrenovich ME, Tabrez S, et al. *Link between cancer and Alzheimer disease via oxidative stress induced by nitric oxide-dependent mitochondrial DNA overproliferation and deletion. Oxid Med Cell Longev* 2013;2013:962984.

Amalou Souhila, Maladie d'Alzheimer: près de 200.000 cas recensés à l'échelle nationale, Algérie Presse Service, Publié Le : Mardi, 03 Juillet 2018.

Apostolova, MD, MS, FAAN, *Alzheimer Disease, Continuum Journal. 2016, page 429.*

Arendt T, Bruckner MK. *Linking cell-cycle dysfunction in Alzheimer's disease to a failure of synaptic plasticity. Biochim Biophys Acta* 2007;1772:413–421.

Arendt T. *Neuronal dedifferentiation and degeneration in Alzheimer's disease. Biol Chem Hoppe Seyler* 1993; 374:911–912.

(b)

Ballarini T, Melo van Lent D, Brunner J et al. *Mediterranean Diet, Alzheimer Disease Biomarkers and Brain Atrophy in Old Age. Neurology* May 2021; DOI: 10.1212/WNL.0000000000012067.

Black JE, Isaacs KR, Anderson BJ, Alcantara AA, Greenough WT. 1990. *Learning causes synaptogenesis, where as motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats. Proc Natl Acad Sci* 87: 5568–5572.

Bloudek LM, Spackman DE, Blankenburg M, Sullivan SD. *Review and meta-analysis of biomarkers and diagnostic imaging in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis* 2011; 26:627–45.

Bomfim TR, Forny-Germano L, Sathler LB, et al. *An anti-diabetes agent protects the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimer's disease-associated Ab oligomers. J Clin Invest* 2012;122:1339–1353.

Boyle PA et al. *Person-specific contribution of neuropathologies to cognitive loss in old age. Ann. Neurol* 83, 74–83 (2018). [PubMed: 29244218].

(c)

Carro E, Trejo JL, Busiguina S, Torres-Aleman I. 2001. *Circulating insulin-like growth factor I mediates the protective effects of physical exercise against brain insults of different etiology and anatomy. J Neurosci* 21: 5678–5684.

Chitranshi, S. Gupta, P. K. Tripathi, P. K. Seth, *Med. Chem. Res.* 2013, 22, 2328–2345.

Claudio Franceschi et al *The Continuum of Aging and Age-Related Diseases: Common Mechanisms but Different Rates.*

Cotman CW. Berchtold NC. 2002. *Exercise: A behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. Trends Neurosci* 25: 295–301.

(d)

Dhalla NS, Temsah RM, Netticadan T. *Role of oxidative stress in cardiovascular diseases. J Hypertens* 2000;18:655–673.

Dhanjal J.K, S. Sharma, A. Grover, A. Das, *Biomed. Pharmacother.* 2015, 71, 14.

Diaz-Ruiz C, Wang J, Ksiazak-Reding H, et al. *Role of hypertension in aggravating abeta neuropathology of AD type and Tau-mediated motor impairment. Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2009;2009:107286.

Draczkowski P, A. Tomaszuk, P. Halczuk, M. Strzemski, D. Matosiuk, K. Jozwiak, *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* 2015, 15, 967–974.

(e)

Eftekharzadeh B et al. *Tau protein disrupts nucleocytoplasmic transport in Alzheimer's disease*. *Neuron* 99, 925–940.e7 (2018). [PubMed: 30189209].

Emiline Lapre, maladie d'alzheimer et thérapies non médicamenteuses : évaluation de la stimulation cognitive et de l'activité physique sur le fonctionnement exécutif : doctorat de l'université de bordeaux : le 10 décembre 2010 p29.

Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, van Swieten JC, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM. 2002. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 287: 3223–3229.

(f)

Favaloro B, Allocati N, Graziano V, Di Ilio C, De Laurenzi V. *Role of apoptosis in disease*. *Aging (Albany NY)* 2012;4:330–349.

Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, Hall K, Hasegawa K, Hendrie H, Huang Y, et al. 2005. *Global prevalence of dementia: A Delphi consensus study*. *Lancet* 366: 2112–2117.

Finkel, S. I. (1998). *Behavioral and psychological symptoms of dementia*. *International Psychogeriatric Association*. <http://www.ipaonline.org/pdfs/ipsdfrenchmodule1.pdf>

Folstein marshal f., susan e. Folstein et paul r. Mchugh, “*mini-mental state*” a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician, 1975.

Ford ES. 2002. *Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among U.S. adults*. *Epidemiology* 13: 561–568.

Fortier M, Castellano C-A, St-Pierre V et al. *Ketogenic drink improves cognition in mild cognitive impairment: Results of a 6-month RCT*. *Alzheimer's & Dementia*, oct 2020 ; <https://doi.org/10.1002/alz.1220>.

Friedlander RM. *Apoptosis and caspases in neurodegenerative diseases*. *NEngl J Med* 2003;348:1365–1375.

Friel McGowin D. *Au cœur du Labyrinthe*, p.59, Editions Presses de la Cité 1995.

(g)

Gartner U, Holzer M, Heumann R, Arendt T. *Induction of p21ras in Alzheimer pathology. NeuroReport* 1995;6:1441–1444.

Gallardo G & Holtzman DM *Amyloid- β and tau at the crossroads of Alzheimer's disease. Adv. Exp. Med. Biol* 1184, 187–203 (2019). [PubMed: 32096039].

Galisteo M, M. Rissel, O. Sergent, M. Chevanne, J. Cillard, A. Guillouzo, D. Lagadic-Gossmann, J. *Pharmacol. Exp. Ther.* 2000, 294, 160–167.

Gardener, Samantha L, Rainey-Smith, Stephaie R, Martins, Ralph N, *Diet and inflammation in Alzheimer's Disease and Related Chronic Disease, Journal of Alzheimer's Disease*, vol.50, no2, pp.301-334, 2016.

(h)

Haass C, Kaether C, Thinakaran G & Sisodia S *Trafficking and proteolytic processing of APP. Cold Spring Harb. Perspect. Med* 2, a006270 (2012). [PubMed: 22553493].

Ho L, Qin W, Pompl PN, et al. *Diet-induced insulin resistance promotes amyloidosis in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. FASEB J* 2004;18:902–904.

Humpel C. *Chronic mild cerebrovascular dysfunction as a cause for Alzheimer's disease? Exp Gerontol* 2011;46:225–232.

(j)

Jabir NR, Kamal MA, Abuzenadah AM, et al. *Alzheimer's and type 2 diabetes treatment via common enzyme targeting. CNS Neurol Disord Drug Targets* 2014;13:299–304.

Jessen F, Amariglio RE, van Bostel M, et al. *A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. Alzheimers Dement.* 2014;10(6):844–852.

John Michael, F. M. Catherine, *Complications in anesthesia*. Vol 2 (Eds: JOHN L ATLEE), 2007, 1040 pp.

Jolivalt CG, Hurford R, Lee CA, Dumaop W, Rockenstein E, Masliah E. *Type 1 diabetes exaggerates features of Alzheimer's disease in APP transgenic mice. ExpNeurol* 2010;223:422–431.

Jonsson T et al. *A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. Nature* 488, 96–99 (2012). [PubMed: 22801501].

Jope RS, Yuskaitis CJ, Beurel E. *Glycogen synthase kinase-3 (GSK3): Inflammation, diseases, and therapeutics. Neurochem Res* 2007;32:577–595.

Juebin Huang , MD, PhD, *Department of Neurology, University of Mississippi Medical Center* Dernière révision totale oct. 2021| Dernière modification du contenu nov.2021Der.

Junqueira, L.C.U.; RAM, J. *Basic Histologie*. 12e Ed Rio de Janeiro. Koogan Guanabara, 2013. 524p.

(k)

Kaufer DI, Cummings JL, Christine D, et al. *Assessing the impact of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: the Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale. JAmGeriatrSoc* 1998;46(2):210Y215. doi:10.1111/j.1532-5415.

Khan MS, Tabrez S, Priyadarshini M, Priyamvada S, Khan MM. *Targeting Parkinson's – tyrosine hydroxylase and oxidative stress as points of interventions .CNS Neurol Disord Drug Targets* 2012;11:369–380).

Knopman David S, *HHS Public Access Author manuscript Nat Rev Dis Primers. Author manuscript*; available in PMC 2021 November 08.

Kitamura Y, Shimohama S, Kamoshima W, Matsuoka Y, Nomura Y, Taniguchi T. *Changes of p53 in the brains of patients with Alzheimer's disease. Biochem Biophys Res Commun* 1997;232:418–421.

Kukreja RC, Hess ML. *The oxygen free radical system: From equations through membrane-protein interactions to cardiovascular injury and protection. CardiovascRes* 1992;26:641–655.

(l)

Lapre Emilie, maladie d'alzheimer et therapies non Medicamenteuses : evaluation de la stimulation cognitive et de l'activite physique sur le fonctionnement executif, le 10 decembre2010.

Lourida I et al. *Association of Life style and Genetic Risk With Incidence of Dementia.* JAMA 2019;322 : 430-7.

Li T, Wen H, Brayton C, et al. *Moderate reduction of gamma-secretase attenuates amyloid burden and limits mechanism-based liabilities.* J Neurosci 2007;27:10849– 10859.

Lücker Lise, Faculté de Médecine de Genève - Immersion en communauté - Juin 2003
Frédérique Hovaguimian, Arnaud Naville, Fabienne Groebli.

Livingston G et al. *Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet commission.* Lancet 396, 413–446 (2020). [PubMed: 32738937].

Luo W, Rodina A, Chiosis G. *Heat shock protein 90: Translation from cancer to Alzheimer's disease treatment?BMC Neurosci*2008;9:S7.

(m)

Manly JJ, Schupf N, Tang MX, Stern Y. 2005.*Cognitive decline and literacy among ethnically diverse elders.*JGeriat Psychiat Neurol 18: 213–217.

Marieb, E. N. Anatomie et physiologie humaines, 2e édition, Édition du Renouveau pédagogique inc., adaptation française de René Lachaine, Saint-Laurent, Québec, 1999.

Mayeux, R., et al., 2003.*Plasma A[beta]40 and A[beta]42 and Alzheimer's disease: relation to age, mortality, and risk.* Neurology. 61, 1185-90).

Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. *Memantine monotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis.*PLoSOne 2015;10(4):e0123289. doi:10.1371/journal.pone.0123289).

McShea A, Harris PL, Webster KR, Wahl AF, Smith MA. *Abnormal expression of the cell cycle regulators P16 and CDK4 in Alzheimer's disease.* Am J Pathol 1997;150:1933–1939.

Mehta, P.D., et al., 2000. *Plasma and cerebrospinal fluid levels of amyloid beta proteins 1-40 and 1-42 in Alzheimer disease.* *Arch Neurol.* 57, 100-5).

Mokrani El Hassen, Abderrahmane Bensegueni, Ludovic Chaput, Claire Beauvineau, Hanane Djeghim, and Liliane Mouawad, *Identification of New Potent Acetylcholinesterase Inhibitors Using Virtual Screening and In Vitro Approaches*, 2019.

Molinuevo JL, Blennow K, Dubois B, *The clinical use of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer's disease diagnosis: A consensus paper from the Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative.* *Alzheimers Dement* 2014;10:808–17.

Möller, HJ., Graeber, M. *The case described by Alois Alzheimer in 1911.* *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences* 248, 111–122 (1998). <https://doi.org/10.1007/s004060050027>.

Montanari, Tatiana; *Histologie – Texte, Atlas et pratiques carte de conférences – Série Graduation – 2 Ed Rio Grande do Sul :.UFRGS 2006. 155P.*

Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Aggarwal N, Wilson RS, Scherr PA. 2002. *Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study.* *JAMA* 287: 3230–3237.

Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Aggarwal N, Schneider J, Wilson RS. 2003. *Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease.* *Arch Neurol* 60: 194–200.

(n)

Nasimudeen R. Jabir, Chelapram K. Firoz, Saleh S. Baeesa, Ghulam Md Ashraf, Suhail Akhtar, Warda Kamal, Mohammad A. Kamal & Shams Tabrez, *Synopsis on the Linkage of Alzheimer's and Parkinson's Disease with Chronic Diseases*, 2014.

Nelson PT et al. *Alzheimer's disease is not "brain aging": neuropathological, genetic, and epidemiological human studies.* *Acta Neuropathol.* 121, 571–587 (2011). [PubMed: 21516511].

(o)

Ogawa O, Lee H-g, Zhu X, et al. Increased p27, an essential component of cell cycle control, in Alzheimer's disease. *Aging Cell* 2003;2:105–110.

Ogawa O, Zhu X, Lee H-G, et al. Ectopic localization of phosphorylated histone H3 in Alzheimer's disease: A mitotic catastrophe? *Acta Neuropathol* 2003;105:524–528.

(p)

Pala FS, Gurkan H. The role of free radicals in ϵ ethiopathogenesis of diseases. *Adv Mol Biol* 2008;1:1–9.

Patwardhan, M.B., et al., 2004. Alzheimer disease: operating characteristics of PET--a metaanalysis. *Radiology*. 231, 73-80.

Pelletier M, F.M. Vallette, Apoptose et maladies neurodégénératives, November 2001.

Perse M. Oxidative stress in the pathogenesis of colorectal cancer: Cause or consequence? *Biomed Res Int* 2013;2013:7257109.

Perry E. K., M. Walker, J. Grace, R. H. Perry, *Trends Neurosci*. 1999, 22, 273–280.

Phaneuf-M ; Bal-craquin, La maladie d'Alzheimer et la prise en charge infirmière, 2007.

Pooler AM, Noble W & Hanger DP A role for tau at the synapse in Alzheimer's disease pathogenesis. *Neuropharmacology* 76(Pt A), 1–8 (2014). [PubMed: 24076336].

(r)

Raina AK, Monteiro MJ, McShea A, Smith MA. The role of cell cycle-mediated events in Alzheimer's disease. *Int J Exp Pathol* 1999;80:71–76.

Raina AK, Zhu X, Rottkamp CA, Monteiro M, Takeda A, Smith MA. Cyclin' toward dementia: Cell cycle abnormalities and abortive oncogenesis in Alzheimer disease. *J Neurosci Res* 2000;61:128–133.

Reuben DB, Judd-Hamilton L, Harris TB, Seeman TE. 2003. The association between physical activity and inflammatory markers in high-functioning older persons: MacArthur studies of Successful Aging. *J Am Geriatr Soc* 51: 1125–1130.

Richard Mayeux and Yaakov stem, *Epidemiology of Alzheimer disease, Cold spring Harbperspect med* 2012.

Roberts JS, Karlawish JH, Uhlmann WR, et al. *Mild cognitive impairment in clinical care: a survey of American Academy of Neurology members. Neurology* 2010;75(5):425Y431. doi:10.1212/WNL.0b013e3181eb5872.

Roe CM, Fitzpatrick AL, Xiong C, et al. *Cancer linked to Alzheimer disease but not vascular dementia. Neurology* 2010;74:106–112.

Rosen P, Nawroth PP, King G, M €oller W, Tritschler HJ, € Packer L. *The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications: A summary of a Congress Series sponsored by UNESCO-MCBN, the American Diabetes Association and the German Diabetes Society. DiabetesMetabResRev* 2001;17:189–212.

(s)

Schaefer EJ, Bongard V, Beiser AS, Lamon-Fava S, Robins SJ, Au R, Tucker KL, Kyle DJ, Wilson PW, Wolf PA. 2006. *Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: The Framingham Heart Study. Arch Neurol* 63: 1545–1550.

Scheltens, P., et al., 2002. *Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion. Lancet Neurol.* 1, 13-21.

Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A, et al. *Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. CMAJ* 2007;176(5):627Y632. doi:10.1503/cmaj.061250.

Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, et al. *CATIE-AD Study Group. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. N Engl J Med* 2006;355(15):1525Y1538.

Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. 2011. *Neuropathological alterations in Alzheimer disease. Cold Spring Harb Perspect Med* doi: 10.1101/cshperspect. a006189.

Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. *Neuropathological alterations in Alzheimer disease. Cold Spring Harb Perspect Med* 2011;1:a006189.

Shimohama S. *Apoptosis in Alzheimer's disease—an update*. *Apoptosis* 2000;5:9–16.

Singh-Manoux A et al. *Trajectories of depressive symptoms before diagnosis of dementia: a 28-year follow-up study*. *JAMA Psychiatry* 74, 712–718 (2017). [PubMed: 28514478].

Skillback T, Farahmand BY, Rosen C, . *Cerebrospinal fluid tau and amyloid-beta1-42 in patients with dementia*. *Brain* 2015;138:2716–31.

Snyder L. *Vivre avec l'Alzheimer*, Editions Fides, 2001, p.89.

Sparks DL, Kuo YM, Roher A, Martin T, Lukas RJ. 2000. *Alterations of Alzheimer's disease in the cholesterol-fed rabbit, including vascular inflammation. Preliminary observations*. *Ann NY Acad Sci* 903: 335–344.

Steinberg M, Lyketsos CG. *Atypical antipsychotic use in patients with dementia: Managing safety concerns*. *Am J Psychiatry* 2012; 169(9):900Y906. doi:10.1176/appi.ajp.2012.12030342).

(t)

Tabrez S, Priyadarshini M, Priyamvada S, Khan MS, Na A, Zaidi SK. *Gene-environment interactions in heavy metal and pesticide carcinogenesis*. *Mutat Res* 2014;760:1–9.

Taylor CA, Bouldin ED, Greenlund KJ, McGuire LC. *Comorbid chronic conditions among older adults with subjective cognitive decline, United States, 2015–2017*. *Innovation in Aging* 2020;4(1) doi: 10.1093/geron/igz045 [https://academic.oup.com/innovateage/issue/4/1/external icon](https://academic.oup.com/innovateage/issue/4/1/external-icon).

Thambisetty M, An Y & Tanaka T *Alzheimer's disease risk genes and the age-at-onset phenotype*. *Neurobiol. Aging* 34, 2696.e1–5 (2013). [PubMed: 23870418].

(u)

Upadhaya AR, Kosterin I, Kumar S, et al. *Biochemical stages of amyloid- β peptide aggregation and accumulation in the human brain and their association with symptomatic and pathologically preclinical Alzheimer's disease*. *Brain* 2014;137:887–903.

Uttara B, Singh AV, Zamboni P, Mahajan RT. *Oxidative stress and neurodegenerative diseases: A review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options.* *CurrNeuropharmacol*2009;7:65–74.

(v)

Valverde Audre , *Influences biochimiques, anatomiques et cognitives de la troncation exopeptidasique N-terminale du peptide A β* , 2020.

Van der Lee SJ et al. *The effect of APOE and other common genetic variants on the onset of Alzheimer’s disease and dementia: a community-based cohort study.* *Lancet Neurol.* 17, 434–444 (2018). [PubMed: 29555425].

Van Gelder BM, Tijhuis M, Kalmijn S, Kromhout D. 2007. *Fish consumption, n-3 fatty acids, and subsequent 5-y cognitive decline in elderly men: The Zutphen Elderly Study.* *Am J ClinNutr* 85: 1142–1147.

Van Praag H, Kempermann G, Gage FH. 1999. *Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus.* *Nat Neurosci* 2: 266–270.

Verghese J, Lipton RB, Katz MJ, Hall CB, Derby CA, Kuslansky G, Ambrose AF, Sliwinski M, Buschke H. 2003b. *Leisure activities and the risk of dementia in the elderly.* *New Engl J Med* 348: 2508–2516.

(w)

Wallin AK, Blennow K, ZetterbergH, .*CSF biomarkers predict a more malignant outcome in Alzheimer disease.* *Neurology* 2010;74:1531–7.

Wang X, Zheng W, Xie J-W, et al. *Insulin deficiency exacerbates cerebral amyloidosis and behavioral deficits in an Alzheimer transgenic mouse model.* *MolNeurodegener* 2010;5:46.

Wilson RS, Mendes De Leon CF, Barnes LL, Schneider JA, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA.2002b. *Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease.* *JAMA* 287: 742–748.

Wu YT et al.*The changing prevalence and incidence of dementia over time — current evidence.**Nat.Rev.Neurol* 13, 327–339 (2017).[PubMed: 28497805]

(z)

Zayed J, Panisset M, Mergler D (2003) Système nerveux. In : Environnement et santé publique - Fondements et pratiques, pp. 699-712.

Zheng H, Koo EH. *Biology and pathophysiology of the amyloid precursor protein.* *Mol Neurodegener* 2011;6:27.

Sites :

[1] Association pour la recherche sur la sclérose latérale amyotrophique et autres maladies du motoneurone (ARSLA). Les autres maladies neurodégénératives [Internet]. Available from: <http://www.arsla-asso.com/sla-sclerose-laterale-amyotrophique-fr/informationsla-recherche-sla/les-autres-maladies-neurodegeneratives/maladie-d-rsquoalzheimer.html> (consulté le 30 octobre 2014). Consulté le : 16 JUIN 2022 à 13.48

[2] Association France Alzheimer. Maladie d'Alzheimer et autre maladie neurodégénératives, périmètre de cohérence. [Internet]. 2013. Available from: http://www.francealzheimer.org/sites/default/files/RapportFMA-FA_Maladiesneurodegeneratives_0.pdf. Consulté le : 16 JUIN 2022 à 15.05

[3] <https://cdn.cancer.ca/-/media/cams/neuroblastoma/39c12c90-5312-11eb-8c37-0242902869b1-fr.png?h=1163&mw=1586&w=1022&rev=c23d65e8faa44113936979aeaaf76876&extension=webp&hash=853EF7B0CADF901AB21E1F651D374B12>. Consulté le : 25 mai 2022 à 23.30

[4] https://cdn.futurasciences.com/buildsv6/images/largeoriginal/4/8/4/4845b46c32_50034180_neurone-dr.jpg. Consulté le : 02 JUIN 2022 à 10.45

[5] <https://alzheimer-recherche.org/wp-content/uploads/2021/04/deter-alzheimer.jp>. Consulté le : 12 mai 2022 à 08.30.

[6] <http://alzheimer-recherche.org/wp-content/uploads/2019/09/Maladie-dAlzheimer-shutterstock.jpg>. Consulté le : 23 Avril 2022 à 12.33

[7] <https://alzheimer-recherche.org/la-maladie-alzheimer/quest-maladie-dalzheimer/definition-et-chiffres>. Consulté le : 14 Mai 2022 à 19.02.

[8]https://tpe-alzheimer-ism.webnode.fr/files/200000008-bb30bbc2ad/Image_TPE_Neurone.jpg Consulté le :28 Mai 2022 à 22.19.

[9][World Alzheimer Report 2015](#) Consulté le : 18 avril 2022 à 08.30.

[10][https://www.google.com/imgres?imgurl=https%3A%2F%2Falzheimer-recherche.org%2Fwp-content%2Fuploads%2F2021%2F04%2FALZHEIMER_infographie_AE-1.jpg&imgrefurl=https%3A%2F%2Falzheimer-recherche.org%2Fla-maladie-alzheimer%2Fquest-maladie-dalzheimer%2Fdefinition-et-chiffres%2F&tbnid=aziChhrcnDj_M&vet=12ahUKEwjxqj_gO73AhUF_4UKHUvPCUUQMygAegQIARAc..i&docid=k9qe_HSy2S-huM&w=2481&h=2481&q=\(Extrait%20de%20%3A%20Robert%20Pernecky%20\(ed.\)%2C%20Biomarkers%20for%20Alzheimer%E2%80%99s%20Disease%20Drug%20Development%2C%20Methods%20in%20Molecular%20Biology%2C%20vol.%201750%2C%20https%3A%2F%2Fdoi.org%2F10.1007%2F978-1-4939-7704-8_1%2C%20%2C%20A9%20Springer%20Science%2BBusiness%20Media%2C%20LLC%202018\)&ved=2ahUKEwjxqj_gO73AhUF_4UKHUvPCUUQMygAegQIARAc](https://www.google.com/imgres?imgurl=https%3A%2F%2Falzheimer-recherche.org%2Fwp-content%2Fuploads%2F2021%2F04%2FALZHEIMER_infographie_AE-1.jpg&imgrefurl=https%3A%2F%2Falzheimer-recherche.org%2Fla-maladie-alzheimer%2Fquest-maladie-dalzheimer%2Fdefinition-et-chiffres%2F&tbnid=aziChhrcnDj_M&vet=12ahUKEwjxqj_gO73AhUF_4UKHUvPCUUQMygAegQIARAc..i&docid=k9qe_HSy2S-huM&w=2481&h=2481&q=(Extrait%20de%20%3A%20Robert%20Pernecky%20(ed.)%2C%20Biomarkers%20for%20Alzheimer%E2%80%99s%20Disease%20Drug%20Development%2C%20Methods%20in%20Molecular%20Biology%2C%20vol.%201750%2C%20https%3A%2F%2Fdoi.org%2F10.1007%2F978-1-4939-7704-8_1%2C%20%2C%20A9%20Springer%20Science%2BBusiness%20Media%2C%20LLC%202018)&ved=2ahUKEwjxqj_gO73AhUF_4UKHUvPCUUQMygAegQIARAc)
Consulté le :30 mars 2022 à 23.12

[11]<https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/j.jalz.2015.02.003>
Consulté le :17 juin 2022 à 14.20

[12]<https://www.cdc.gov/aging/publications/chronic-diseases-brief.html> Consulté le :17 juin 2022 à 19.23.

[13]<https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/113/c1101.jpg> Consulté le :18 juin 2022 à 12.16

[14]<https://www.vaincrealzheimer.org/> Consulté le : 30 mai 20.20.

[15]<https://www.researchgate.net/profile/William-Folly>
Adjon/publication/336588468/figure/fig12/AS:814634101641218@1571235313305/IRM-comparatif-du-cerveau-dune-personne-saine-et-dun-patient-Alzheimer.png. Consulté le : 16 Avril 2022 à 15.30

[16]<https://www.google.com/imgres?imgurl=https%3A%2F%2Fwww.santelog.com%2Fsites%2Fsantelog.com%2Fwww.santelog.com%2Ffiles%2Fimages%2Faccroche%2Fad>

[obestock_69672484_pet_scan_2.jpeg&imgrefurl=https%3A%2F%2Fwww.santelog.com%2Factualites%2Falzheimer-un-seul-pet-scan-suffit-estimer-le-delai-dapparition-de-la-maladie&tbnid=FIiphWjLRKMSvM&vet=12ahUKEwi449ruhv33AhUUhXMKHTkiBd0QMygSegUIARDhAQ..i&docid=jp2ybPJa6w4kpM&w=7360&h=4912&q=PET%20scan%20et%20alzheimer&hl=fr&ved=2ahUKEwi449ruhv33AhUUhXMKHTkiBd0QMygSegUIARDhAQ](https://www.santelog.com/factualites/alzheimer-un-seul-pet-scan-suffit-estimer-le-delai-dapparition-de-la-maladie&tbnid=FIiphWjLRKMSvM&vet=12ahUKEwi449ruhv33AhUUhXMKHTkiBd0QMygSegUIARDhAQ..i&docid=jp2ybPJa6w4kpM&w=7360&h=4912&q=PET%20scan%20et%20alzheimer&hl=fr&ved=2ahUKEwi449ruhv33AhUUhXMKHTkiBd0QMygSegUIARDhAQ) . Consulté le : 12 juin 2022 à 17.23.

[17]https://static4.legeneraliste.fr/cdn/ff/jCGwAO-JJVw6fjeDs7o_8_KSk4t85vpbaWpFjE5nTfs/1594517312/public/styles/gps_large/public/public/images/250476/190456_IMG_46482_HR.jpg?itok=p0npF0kc. Consulté le :12 juin 2022 à 20.29.

Résumé

La maladie d'Alzheimer (MA) est le trouble neurodégénératif le plus courant et la sixième cause de décès aux États-Unis. Les deux tiers des patients diagnostiqués sont des femmes. La MA se caractérise par des symptômes tels que les troubles de l'appétit et du sommeil, les troubles de mémoire, l'aphasie, l'agnosie, les troubles neuropsychiatriques et comportementaux. Un grand nombre de facteurs ont été associés avec un risque accru de MA parmi eux l'âge, les maladies cérébrovasculaires et ses antécédents, le diabète, l'hypertension, l'obésité, la dyslipidémie, le tabagisme et les facteurs génétiques. En effet, la mutation du gène codant la protéine APP et l'utilisation des enzymes β et γ -sécrétase pour le clivage de celle-ci, conduit à la formation des plaques séniles. Le diagnostic précoce, recommandé chez les personnes âgées ayant des maladies chroniques, permet de ralentir la MA. L'activité physique, le régime riche en vitamine D et oméga 3, la réserve cognitive, l'amélioration cognitive permettent aussi, de réduire l'incidence de cette pathologie.

Mots-clés : Maladie d'Alzheimer, maladies chroniques, maladies cardiovasculaire, cancer.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disorder and the sixth leading cause of death in the United States. Two-thirds of patients diagnosed is women. AD is characterized by symptoms such as appetite and sleep disorders, memory disorders, aphasia, agnosia, neuropsychiatric and behavioural disorders. Many factors have been associated with an increased risk of AD among them age, cerebrovascular diseases and its history, diabetes, hypertension, obesity, dyslipidemia, smoking and genetic factors. Indeed, the mutation of the gene encoding the APP protein and the use of the enzymes β and γ -secretase for the cleavage of it, leads to the formation of senile plaques. Early diagnosis, recommended in elderly people with chronic diseases, slows down AD. Physical activity, diet rich in vitamin D and omega 3, cognitive reserve, cognitive improvement also help reduce the incidence of this pathology.

Key-words: Alzheimer's disease, chronic diseases, cardiovascular disease, cancer.

الملخص

مرض الزهايمر هو الاضطراب التنكسي العصبي الأكثر شيوعا والسبب الرئيسي السادس للوفاة في الولايات المتحدة، وثلثا المرضى الذين تم تشخيصهم هم من النساء. يتميز مرض الزهايمر بأعراض مثل اضطرابات الشهية والنوم واضطرابات الذاكرة و الحبسة و العمه و الاضطرابات النفسية والعصبية والسلوكية. ارتبطت العديد من العوامل بزيادة خطر الإصابة بالزهايمر من بينها العمر وأمراض الأوعية الدموية الدماغية وتاريخه ومرض السكري وارتفاع ضغط الدم والسمنة وعسر شحمة الدم و التدخين والعوامل الوراثية. في الواقع تؤدي طفرة الجين الذي يشفر APP واستخدام الإنزيمات β و γ إلى انقسامه مما يؤدي إلى تكوين ألواح الشيخوخة. التشخيص المبكر الموصى به لدى كبار السن المصابين بأمراض مزمنة بإمكانه أن يبطئ المرض. النشاط البدني، النظام الغذائي الغني بفيتامين د و اوميغا 3 والاحتياط المعرفي كذلك التحسن المعرفي كلها تسمح بتقليل الإصابة بالمرض.

كلمات مفتاحية: مرض الزهايمر، الأمراض المزمنة، أمراض القلب والأوعية الدموية، السرطان

Année universitaire : 2021-2022

**Présenté par : KESMIA FAHIMA
MEBARKI RACHA**

Thème : Maladie d'Alzheimer : Etude des données récentes sur la pathologie et sa relation avec les maladies chroniques

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biochimie

Résumé :

La maladie d'Alzheimer (MA) est le trouble neurodégénératif le plus courant et la sixième cause de décès aux États-Unis. Les deux tiers des patients diagnostiqués sont des femmes. La MA se caractérise par des symptômes tels que les troubles de l'appétit et du sommeil, les troubles de mémoire, l'aphasie, l'agnosie, les troubles neuropsychiatriques et comportementaux. Un grand nombre de facteurs ont été associés avec un risque accru de MA parmi eux l'âge, les maladies cérébrovasculaires et ses antécédents, le diabète, l'hypertension, l'obésité, la dyslipidémie, le tabagisme et les facteurs génétiques. En effet, la mutation du gène codant la protéine APP et l'utilisation des enzymes β et γ -sécrétase pour le clivage de celle-ci, conduit à la formation des plaques séniles. Le diagnostic précoce, recommandé chez les personnes âgées ayant des maladies chroniques, permet de ralentir la MA. L'activité physique, le régime riche en vitamine D et oméga 3, la réserve cognitive, l'amélioration cognitive permettent aussi, de réduire l'incidence de cette pathologie.

Mots-clefs: Maladie d'Alzheimer, maladies chroniques, maladies cardiovasculaire, cancer.

Encadreur : Dr Boukhalfa H. (MCB- UFM Constantine1)

Examineur 1 : Dr Mokrani E. (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 2 : Dr Mosrane Y. (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).