

République Algérienne Démocratique Et Populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
Université Abbès Laghrour- Khenchela
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire



Mémoire présenté pour l'obtention du diplôme de Master Académique en Biologie

Filière : Sciences Biologiques

Option : Génétique

Thème

Maladie d'Alzheimer :
facteurs génétiques et environnementaux

Présenté par :

GHEDIR RAYENE

CHEKHABE IMENE

Soutenu : le 25 /08/2020

Devant le jury :

Présidente	Pr BendjemanaKatia	Professeur	Université Abèss Laghrour
Examinatrice	Dr Sebihi Fatima.Z	MCB	Université Abèss Laghrour
Encadreur	Dr Derouiche Faouzia	MCB	Université Abèss Laghrour

Année Universitaire 2019-2020

REMERCIEMENTS



En préambule à ce mémoire nous remercions ALLAH d'avoir donné à l'homme le pouvoir de raisonner, d'exploiter et d'expliquer les vérités de l'univers. Et qui nous a aidé et donné la patience et le courage durant ces longues Années d'étude.

A notre directrice de thèse, le Docteur Faouzia Derouiche, pour nous avoir fait l'honneur de diriger ce mémoire et de le juger, pour son encadrement, le partage de ses connaissances, son esprit critique et ses encouragements qui nous ont permis de mener à bien ce travail. Soyez assurée de notre profonde reconnaissance.

Notre travail ne pourrait avoir de valeur sans la contribution des membres de Jury qui ont accepté de juger ce mémoire.

A notre présidente de mémoire, Madame le Professeur Bendjamana Katia, Pour nous avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire, pour l'intérêt que vous avez porté à notre travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.

A notre examinatrice de mémoire, Madame le docteur Sebihi Fatima Z pour nous avoir Pour avoir aimablement accepté de participer à ce jury de mémoire, pour l'intérêt que vous avez porté à notre travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.

A nos professeurs, pour nous avoir transmis leurs connaissances, avoir contribué à notre formation et accompagnée pendant nos études.

A nos parents et notre famille, pour nous avoir soutenue, écoutée, encouragée, tout au long de ce travail et tout au long de nos études.

Un immense merci à tous, pour nous avoir soutenue dans ce travail.

RAYANE et IMENE





Dédicace

Je dédie ce travail à

A mes très chers parents. Slimane et Hakima

Aucune dédicace, aucun mot ne pourrait exprimer à leur juste valeur la gratitude et l'amour que je vous porte. Je mets entre vos mains, le fruit de longues années d'études, de longs mois de distance de votre amour de votre tendresse, de longs jours d'apprentissage. Loin de vous, votre soutien et votre encouragement m'ont toujours donné de la force pour persévérer et pour prospérer dans la vie. Chaque ligne de cette thèse chaque mot et chaque lettre vous exprime la reconnaissance, le respect, l'estime et le merci d'être mes parents.

A mon cher oncle Saaid

Mon conseiller, et ami fidèle, qui m'a assisté dans les moments difficiles et m'a pris doucement par la main pour traverser ensemble des épreuves pénibles.... Je te suis très reconnaissante, et je ne te remercierai jamais assez pour ton amabilité, ta générosité, ton aide précieuse.

A mes frères : AbdElnnouret AbdAlaziz

Veillez trouver dans ce travail un modeste témoignage de mon admiration et toute ma gratitude, de mon affection la plus sincère et de mon attachement le plus profond.

A notre maître et rapporteur de thèse Dr : Mme Derouiche Faouzia.

RAYANE

Dédicace

Je dédie ce travail à

A mes très chers parents

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez. Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

Aux belles et merveilleuses sœurs

Siham Korra yeux gentils doux de coeur La pionnière chaleureuse et amicale, Meraime est la sœur et l'amie de ma belle que j'aime tant. Comme témoignage de mon profond amour fraternel tendresse et gratitude je vous souhaite une vie pleine de bonheur et Que Dieu vous bénisse et vous protège.

A mon cher oncle Mouhamd

Ma force dans la vie et ami fidèle, qui m'a assisté dans les moments difficiles et m'a pris doucement par la main pour traverser ensemble des épreuves pénibles.... Je te suis très reconnaissante, et je ne te remercierai jamais assez pour ton amabilité, ta générosité, ton aide précieuse.

À ma petite chérie, princesse de mon cœur, Rama

Il n'y a pas de dédicace qui puisse exprimer tout l'amour que j'ai pour toi, ta joie et ton bonheur me remplissent de bonheur. Que Dieu te protège, éclaire ton chemin et t'aide à réaliser tes meilleurs vœux.

IMENE

Maladie d'Alzheimer : facteurs génétiques et environnementaux

Résumé

La Maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative du tissu cérébral qui provoque une détérioration progressive et durable des fonctions cognitives, en raison de lésions neuropathologiques spécifiques. Elle constitue la cause la plus fréquente de démence et représente un véritable problème de santé publique. C'est une maladie complexe et multifactorielle, cela signifie que plusieurs facteurs influents sur le risque de sa survenue. Dans ce mémoire, nous nous intéressons à la description physiopathologique de la maladie d'Alzheimer, ses symptômes et son évolution, aux facteurs génétiques, et environnementaux, aux diagnostics et à la méthode thérapeutique utilisée pour soigner les personnes atteintes de cette maladie.

Mots- clés : Alzheimer ; Anatomie; Cerveau ; Facteurs de risque ; Diagnostic ; Traitement.

Alzheimer's disease: genetic and environmental factors

Abstract

Alzheimer's disease is a neurodegenerative disease of brain tissue that causes progressive and lasting deterioration of cognitive functions, due to specific neuropathological lesions. It is the most common cause of dementia and represents a real public health problem. It is a complex and multifactorial disease, which means that several factors influence the risk of its occurrence. In this memory, we are interested in the pathophysiological description of Alzheimer's disease, its symptoms and its evolution, genetic and environmental factors, diagnoses and the therapeutic method used to care for people with this disease

Keywords: Alzheimer; Anatomy; Brain; Risk factors; Diagnostic; Treatment.

مرض الزهايمر: عوامل وراثية وبيئية

ملخص

مرض الزهايمر هو مرض تنكسي عصبي يصيب أنسجة المخ و يسبب تدهورًا تدريجيًا ودائمًا في الوظائف الإدراكية ، بسبب آفات عصبية معينة. إنه السبب الأكثر شيوعًا للخرف ويمثل مشكلة صحية عامة حقيقية. إنه مرض معقد ومتعدد العوامل ، مما يعني أن عدة عوامل تؤثر على خطر حدوثه. في هذه المذكرة ، نهتم بالوصف الفيزيولوجي المرضي لمرض الزهايمر وأعراضه وتطوره والعوامل الوراثية و البيئية والتشخيصات و الطريقة العلاجية المستخدمة لرعاية المصابين بهذا المرض

الكلمات المفتاحية: الزهايمر ؛ تشريح؛ الدماغ؛ عوامل الخطر؛ التشخيص؛ علاج

Liste des abréviations

AA : Acide aminé
Aβ : peptide beta amyloïde
Ach : Acétylcholine - AchE : Acétylcholine estérase
AchE : Acétylcholine estérase4
ADN c : ADN complémentaire
AICD : Amino-terminal APP Intra cellular Domain
APP : Amyloïd Precursor Protein
Apo E : l'apolipoprotéine E
3A : aphasie, apraxie, agnosie
DNF : Dégénérescences Neurofibrillaires Ach
ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
HDL : High Density Lipoproteins
IRM : Imagerie cérébrale
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
LDL : Low Density Lipoproteins
MA : Maladie d'Alzheimer
MMSE : Mini-Mental State Examination
OMS : l'Organisation Mondiale de la Santé
PS 1 : Préséniline 1
PS 2 : Préséniline 2
SNC : Système nerveux central
SANNC : la Société algérienne de neurologie et de neurophysiologie clinique
TEP : Imagerie cérébrale
TSH : thyroestimuline hypophysaire
VLDL : Very Low Density Lipoproteins
VIH : Virus de l'Immunodéficience

Liste des figures et tableaux

Liste des figures	
Figure : 1 Le neuropathologiste allemand Alois Alzheimer et sa patiente AugusteDeter	04
Figure : 2 Les lobes externes du cerveau humain	06
Figure : 3 Comparaison entre un cerveau d'un sujet sain et d'un malade d'Alzheimer	07
Figure : 4 Cascade amyloïde	09
Figure : 5 la Dégénérescences neurofibrillaires	10
Figure : 6 la prédisposition de gène APOE sur le chromosome 19	18
Figure : 7 les 03 différentes allèles de APOE gène	20
Figure : 8 la prédisposition de gène APP sur le chromosome 21	21
Figure : 9 Structure schématique de la βAPP et mutations pathogènes	22
Figure : 10 la prédisposition de gène PS1 sur le chromosome 14	23
Figure : 11 la prédisposition de gène PS2 sur le chromosome 1	23
Figure : 12 les facteurs génétiques qui influencent la maladie d'Alzheimer	25
Figure : 13 Réduction du volume hippocampique dans la maladie d'Alzheimer	28
Figure : 14 Quantification de la présence de protéine tau par TEP chez un sujet sain et un sujet d'Alzheimer	28
Figure : 15 Quantification de la présence de dépôts amyloïde par TEP	29
Figure : 16 Indications en fonction des stades de sévérité	31
Liste des tableaux	
Tableau1. Fréquence des phénotypes de l'Apo E dans la population générale	19
Tableau 2 : l'effet et le rôle des allèles APO (e2, e3, e4)	19

Table des matières

Table des matières	
Résumé.	I
Abstract	II
ملخص	III
Liste des abréviations	IV
Liste des figures et tableaux	V
Table des matières	VI
Introduction	01
Chapitre I : Généralités	
I .1.Définition de la maladie d'Alzheimer	03
I .2.Définition de la démence	03
I .3.Historique	03
I .4.Epidémiologie	04
I .5.Physiopathologie	05
I .5.1. Anatomie du cerveau	05
I .5.1.1. Lobe temporal et Hippocampe	05
I .5.1.2. Lobe pariétal	05
I .5.1.3. Lobe frontal	05
I .5.1.4. Lobe occipital	06
I .5.2 Atrophie cérébrale	06
I 5.3.1 Dépôts extracellulaires du peptide β -amyloïde	07
I .5.3.2 Dégénérescences neurofibrillaires (Protéine tau)	09
I .6. Facteurs pouvant influencer la maladie	10
I 6.1 Facteurs de risque non- modifiables	10
I .6.1.1. Age	10
I .6.1.2. Sexe	11
I .6.2. Facteurs de risque modifiables	11
I .6.2.1. Hypertension	11
I .6.2.2.Diabète	11
I .6.2.3. Cholestérol	12
I .6.2.4. Antécédents familiaux	12
I .6.2.5. Habitudes alimentaires	12
I .6.2.6. Niveau de scolarité	12
I .6.2.7. Tabagisme	12
I .6.2.8 .Alcool	13
I .6.2.9. Traumatismes crâniens	13

Table des matières

I .6.2.10. Exercice physique	13
I .6.2.11. Autres facteurs de risque	13
I .7. Les stades de la maladie d'Alzheimer	14
I .8. Symptômes de la maladie d'Alzheimer	15
I .8.1. Troubles cognitifs	15
I .8.1.1. Aphasie	16
I .8.1.2. Apraxie,	16
I .8.1.3. Agnosie	16
I .8.2. Symptômes psychologiques	16
I .8.2 .1. Délires.	16
I .8.2.2. L'apathie	17
I .8.3. Symptômes comportementaux	17
I .8.3.1. Agitation	17
I .8.3.2. Errances	17
Chapitre II Génétique de la maladie	
II 1. Facteurs génétiques	18
II .1.1. Forme sporadique : Apo-lipoprotéine E	18
II .1.2 .Forme familiale	20
II .1.2.1. Le gène de l'APP	20
II .1.2.1.1. APP et peptide A β	20
II .1.2.1.2. Les mutations du gène APP	21
II .1.2.1.3. Effets biologiques des mutations de l'APP	22
II .1.2.2. Les gènes des présénilines	23
II .1.2.2.1. Le gène de la préséniline 1 (PS1)	23
II .1.2.2.1.1. Mutations du gène de la préséniline 1	23
II .1.2.2.2. Le gène et les mutations de la préséniline 2 (PS2)	24
Chapitre III Diagnostic et traitement	
III.1. Entretien médical	25
III.2. Evaluation des fonctions cognitives	25
III.2.1 .Mini-Mental State Examination (MMSE)	25
III.2.2. Test de l'horloge	26
III.2.3. Test des 5 mots de Dubois	26
III.3. Diagnostic biologique	27
III.3.1. Diagnostic par imagerie	27
III.3.1.1. Imagerie cérébrale : IRM	27
III.3.1.2. Imagerie cérébrale : TEP	28
III.3.2 .L'analyse du LCR	29
III.3.3. Dosage sanguin	29
III.4. Traitement (Prise en charge de la maladie)	30
III.4.1. Les modalités d'action des anticholinestérasiques	30
III.4.1.1. Donépézil (Aricept)	30
III.4.1.2. Galantamine (Réminyl)	30
III.4.1.3. Rivastigmine (Exelon)	31
Conclusion	32
Références bibliographiques	34



Introduction

Introduction

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, le terme de démence est défini comme «un syndrome, généralement chronique ou évolutif, dans lequel on observe une altération de la fonction cognitive, plus importante que celle que l'on pourrait attendre du vieillissement normal. Elle affecte la mémoire, le raisonnement, l'orientation, la compréhension, le calcul, la capacité d'apprentissage, le langage et le jugement[1]. Il existe différents types de démence tel que les démences vasculaires, les démences à corps de Lewy, les dégénérescences lobaires fronto-temporales ainsi que la plus connue et la plus fréquente : la maladie d'Alzheimer [1].

En effet, la maladie d'Alzheimer (MA) est le type le plus commun de démence, puisqu'elle représente la majorité des cas dans la population âgée. Il est important de faire la distinction entre cette maladie et les autres formes communes de démence pour pouvoir appliquer le plan de traitement approprié et offrir aux patients comme à leur famille un pronostic plus exact[2].

La maladie d'Alzheimer est une maladie neuro-dégénérative du tissu cérébral qui entraîne la perte progressive et irréversible des fonctions mentales [1]. Chez la population vieillissante, son nombre est en croissante augmentation : (elle a touché 200 000 personnes en 2018 en Algérie alors que Dans le monde, 35,6 millions de personnes ont été atteintes. Selon les expertes ce nombre sera de 68 à 75 millions en 2020[3, 4]. De nombreux facteurs de risque sont décrits : certains d'entre eux sont innés et invariables (âge, allèle E4, Apolipoprotéine E) ; Et d'autres sont acquis et variables (cardiovasculaire, activités, environnement social et culturel, ...), sur lesquels une action est possible[4].

Il est à noter qu'il n'existe aucun traitement curatif à ce jour. En effet les médicaments utilisés ne servent à ralentir que l'évolution de la maladie et à garder l'autonomie du malade le plus longtemps possible afin de retarder l'entrée en institutions[5]. Il est donc nécessaire d'avoir recours aux aidants pour prendre en charge le malade lorsque la pathologie devient trop invalidante.

Dans ce travail, nous nous intéressons particulièrement aux facteurs génétiques, aux facteurs environnementaux, aux diagnostics et à la méthode thérapeutique utilisée pour prendre en charge les personnes atteintes de maladie d'Alzheimer. Le mémoire s'organise autour de trois chapitres :Le premier, reviendra sur la description de la maladie

d'Alzheimer. Il s'agit alors d'indiquer sa physiopathologie, ses symptômes son évolution et à traité en détaille ses facteurs de risques. Le deuxième chapitre est consacré à l'étude des facteurs génétique responsables sur le développement de cette maladie. Enfin dans le dernier chapitre, nous étudierons les différents types de diagnostic, puis la prise en charge de cette maladie au niveau de la thérapeutique.



Chapitre I
Généralités

I. Généralités**1. Définition**

La Maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neuro-dégénérative liée au vieillissement. Elle se définit sur le plan clinique par l'apparition progressive d'un syndrome Démentiel qui touche en premier lieu les fonctions cognitives, se caractérise par la présence, au niveau du système nerveux central, de plaques amyloïdes extracellulaires formées principalement du peptide β -amyloïde ($A\beta$), de dégénérescences neuro-fibrillaires intracellulaires, d'une perte neuronale et synaptique, d'une baisse du débit sanguin cérébral (hypoperfusion) et de l'activité métabolique cérébrale. Bien que l'étiologie de la MD soit multifactorielle incluant des facteurs génétiques et environnementaux, il existe des formes autosomiques dominantes de la maladie caractérisées par la précocité d'apparition de la maladie[6].

2. Démence

La démence est une dégradation des fonctions cérébrales touchant surtout la mémoire, le raisonnement et le langage, accompagnée de troubles du comportement pouvant conduire, dans certains cas, à : - une perte d'aptitude à réaliser des activités au quotidien - une perte d'autonomie dans la vie quotidienne. Ce phénomène involutif ne fait pas nécessairement partie du processus normal de vieillissement [1,7].

3. Historique

La maladie d'Alzheimer tient son nom du psychiatre et neurologue allemand Aloïs Alzheimer (1864-1915) qui, en 1906, associa les symptômes (déclin progressif des fonctions cognitives) à des lésions cérébrales spécifiques, les plaques amyloïdes et les dégénérescences neuro-fibrillaires, grâce à l'étude d'une patiente du nom de Augusta Deter(**Figure 01**). Par la suite, d'autres chercheurs viendront confirmer ses découvertes, et un deuxième cas identique en 1911 viendra valider sa théorie[8].

Pendant plus d'un demi-siècle, l'étude de la maladie d'Alzheimer est restée en suspens. C'est à partir des années 1970-1980 qu'est apparue une nouvelle dynamique grâce aux progrès de la médecine et en raison de l'augmentation des cas en lien avec le vieillissement de la population. Ainsi, dans les années 1980, ont été déterminés les formations biologiques à l'origine des plaques (la protéine bêta-amyloïde) et des dégénérescences neuro-fibrillaires (la protéine Tau hyperphosphorylée). Ces découvertes sont toujours déterminantes actuellement dans la recherche d'un traitement pharmacologique contre la maladie d'Alzheimer. Enfin, dans les années 1990, les progrès en génétique ont permis d'identifier plusieurs gènes liés à l'apparition de la maladie [9].

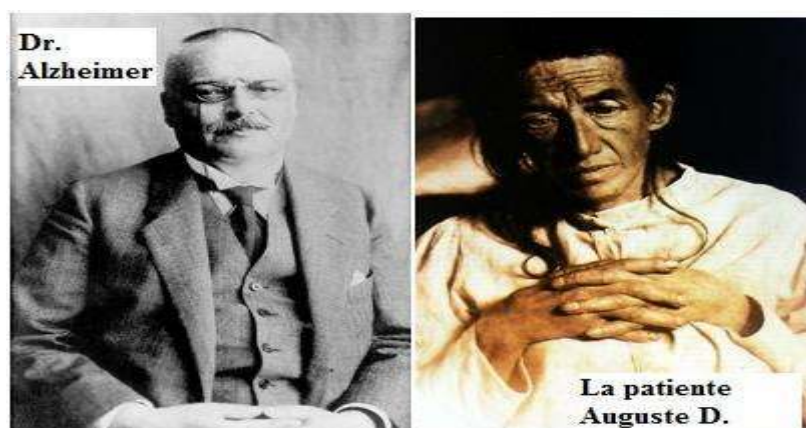


Figure 01. Photo du Dr. Alzheimer et sa patiente en 1901. [<https://humaincanin.files.wordpress.com/2011/02/alois.jpg>]

4.Épidémiologie

La démence touche principalement les personnes âgées, on estime 47,5 millions de personnes atteintes de démence dans le monde, dont 26 millions par la maladie d'Alzheimer. La MA est la cause la plus fréquente avec 60 à 70% de personnes ayant une démence[10].

En 2000, Selon une statistique fournie par la Société algérienne de neurologie et de neurophysiologie clinique (SANNC), 100 000 personnes sont atteintes par le syndrome d'Alzheimer dans le pays. "C'est une estimation nationale réelle, même si nous ne recevons que 10 000 malades en consultation", a attesté le professeur Areski Mohamed, président de la SANNC[11].

Et à la fin de 2017 et début de 2018, a fait ressortir 200.000 cas d'Alzheimer à l'échelle nationale", a indiqué à l'APS Pr. Amalou, en marge d'une visite de travail du wali Mustapha Layadhi, consacrée aux structures du secteur local de la santé. Elle a fait cas d'une moyenne de 25 nouveaux cas d'Alzheimer/mois, dans la seule wilaya de Blida[3].

Selon les études épidémiologiques, la MA augmentent avec l'âge, avec un doublement par tranche de 5 ans entre 65 et 85 ans. Après 65 ans, la fréquence de la maladie s'élève de 2 à 4% de la population générale, augmentant rapidement pour atteindre 15% à 80 ans. Les études montrent aussi que la maladie touche plus les femmes que les hommes[10].

5. Physiopathologie

5.1. Anatomie du cerveau

Le cerveau constitue le centre de contrôle du corps humain, il est constitué de deux hémisphères : l'hémisphère droit et l'hémisphère gauche. Ces deux hémisphères sont

composés de quatre lobes connectés entre eux (**Figure 04**). Si l'un des lobes est altéré, la personne peut présenter des troubles du comportement de la mémoire [10, 12]

5.1.1.Lobe temporal et Hippocampe

Renferment le centre de l'apprentissage récent et de la mémoire immédiate. Ont les fonctions suivantes :

- ✓ Ils génèrent la mémoire et les émotions
- ✓ Ils analysent les événements immédiats dans la mémoire à court terme et à long terme
- ✓ Ils emmagasinent et rappellent les souvenirs à long terme
- ✓ Ils permettent de comprendre les sons et les images, ce qui permet de reconnaître d'autres personnes et des objets et d'intégrer l'audition et le langage [13].

5.1.2. Lobe pariétal

Est le centre sensitif, il analyse et permet de comprendre les informations[10].

5.1.3.Lobe frontal

Est situé à l'avant du cerveau, le côté gauche sera plus développé chez les droitiers et inversement pour le côté droit chez les gauchers. Ce lobe est une zone motrice, il possède en sa partie postérieure le centre moteur, il est le centre de la planification et de l'organisation des actions. Cette zone est aussi le centre du langage parlé, écrit, de la compréhension des mots. Si une lésion est observée le patient pourra présenter des troubles du langage ainsi que des troubles de la déglutition [10].

5.1.4. Lobe occipital

Renferme l'aire visuelle primaire interprétant les informations visuelles. Les lobes occipitaux ont les fonctions suivantes :

- ✓ Ils analysent et interprètent la vision
- ✓ Ils permettent aux individus de créer des souvenirs visuels
- ✓ Ils intègrent des perceptions visuelles avec des informations spatiales fournies par les lobes pariétaux adjacents[13].

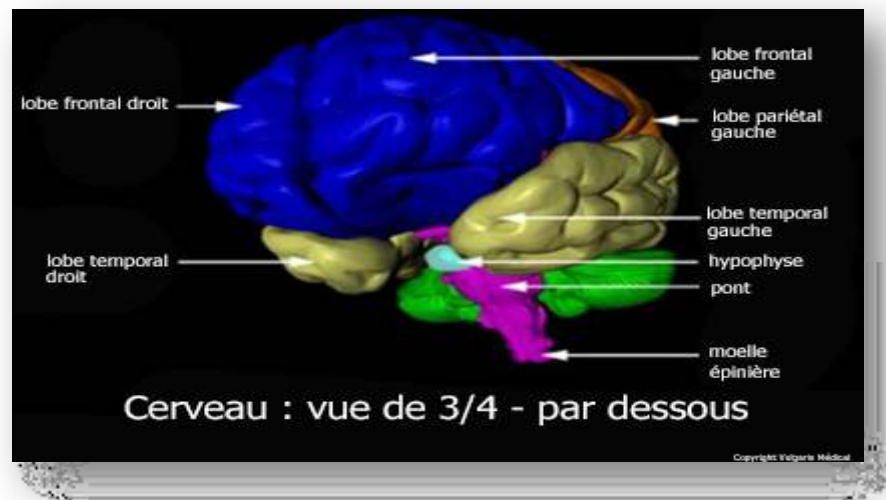


Figure 02. Lobes externes du cerveau humain.
<https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/moria>

5.2 Atrophie cérébrale

Les études autopsiques des patients atteints de la MA ont révélé une caractéristique macroscopique évidente : une atrophie cérébrale. Le poids du cerveau est réduit d'environ 30% et présente un élargissement des ventricules et des sillons corticaux particulièrement dans les régions du langage et de la mémoire. L'atrophie cérébrale est due à une perte synaptique mais aussi et surtout à une perte neuronale sévère qui concerne particulièrement les neurones corticaux de grande taille et affecte principalement le système cholinergique. **(Figure 03)** [14].

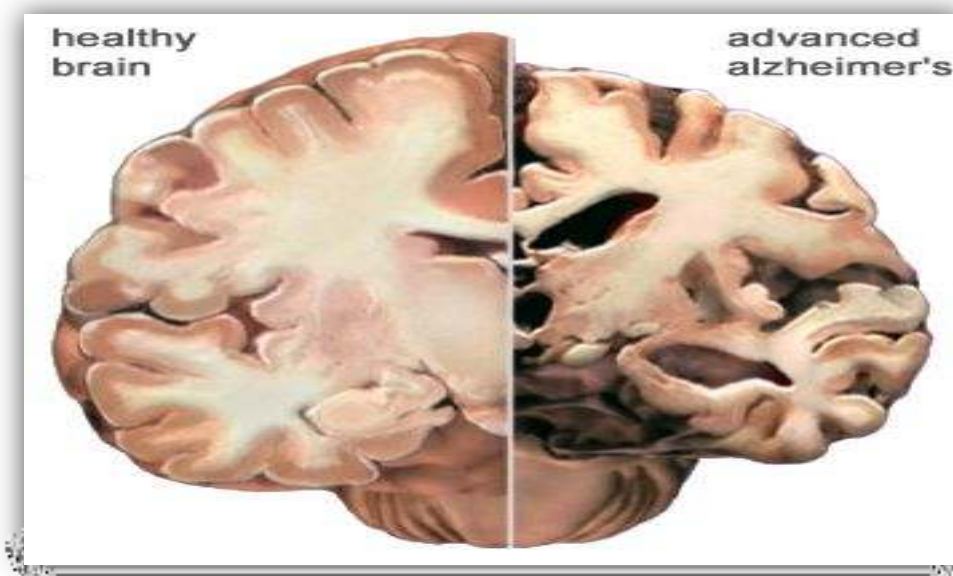


Figure 03. Comparaison entre un cerveau d'un sujet sain et d'un malade d'Alzheimer
<https://www.pinterest.com/pin/289215607290272449/> 2016

5.3. Lésions neuronales

Dans la maladie d'Alzheimer, des lésions bien particulières vont détruire les neurones par une invasion progressive du cerveau. Les premiers neurones touchés sont ceux de l'hippocampe (mémoire)[15]. Dans un cerveau Alzheimer, 2 types de dommages apparaissent : les dépôts amyloïdes et les dégénérescences neuro-fibrillaires.

5.3.1 Dépôts extracellulaires du peptide β -amyloïde

La protéine APP (Amyloïde Précurseur Protéine) est une protéine transmembranaire qui permet l'interaction entre les cellules, elle régule la concentration intracellulaire en Ca^{2+} , intervient dans la formation des synapses, dans la plasticité neuronale et la neurotransmission cholinergique. Elle protège aussi les neurones contre le stress oxydatif et sa partie intracellulaire interagirait avec les protéines tau.

La protéine APP (amyloïde précurseur protéine) est un composant normal du système nerveux et le composant principal des plaques amyloïdes, elle est située au niveau transmembranaire des neurones. Cette protéine joue un rôle dans la neurotransmission par sa présence en quantité importante au niveau des synapses et aussi par sa fonction de facteurs de croissance[10,16]. La protéine APP sera dégradée selon 2 voies (**Figure 04**) :

✓ Voie non – amyloïdogénique

Une coupure alternative intervient au milieu de la séquence $\text{A}\beta$ par une activité α -sécrétase puis par la γ -sécrétase qui est responsable de la voie de maturation dite « non amyloïdogénique ». Non seulement cette coupure prévient la production de peptide $\text{A}\beta$

mais aussi libère un fragment sécrété appelé sAPP α et du fragment résiduel (C83) afin de générer les peptides P3 et AICD γ . Donc pas de formation de plaques amyloïdes [17].

✓ **Voie amyloïdogénique**

Ce clivage est réalisé en deux étapes par les enzymes β - et γ -sécrétases. Chez les malades atteints de la maladie d'Alzheimer les mutations les plus fréquentes (qui représentent moins de 10 % des cas de MA) touchent les gènes codant pour APP sur le chromosome 21. Cela empêche l'action de l' α -sécrétase [17].

Le clivage de l'APP successivement par les β - et γ -sécrétases permet la libération dans l'espace extracellulaire de longs fragments solubles d'APP (sAPP- β) tandis que le fragment C99 (constitués respectivement de 99 acides aminés), demeurent ancrés dans la membrane. Le fragment C99 est à nouveau clivé par un complexe γ -sécrétase. Le clivage du fragment C99 permet aussi la libération d'un domaine AICD (Amino-terminal APP Intra cellular Domain) dans l'espace intracellulaire mais génère un fragment extracellulaire de taille supérieure [17].

Ce dysfonctionnement dans la voie amyloïdogénique entraînerait la production accrue de la forme longue du peptide bêta-amyloïde, celle à 42 acides aminés. On sait en effet que cette forme à 42 acides aminés, contrairement à la forme normale qui n'en compte que 40, s'agglutine plus facilement en plaques amyloïdes. Celles-ci contiennent d'ailleurs surtout la forme à 42 acides aminés durant les stades légers et modérés de l'Alzheimer. Ce n'est que tardivement dans l'évolution de cette démence que la forme à 40 acides aminés va également se retrouver dans les plaques [17].

C'est donc l'agrégation de bêta-amyloïde à 42 acides aminés sous forme de fibrilles (grâce à la juxtaposition de leur feuillet bêta), puis des fibrilles en plaques, qui serait toxique pour les neurones en permettant une trop grande entrée de calcium dans ceux-ci, entraînant leur mort par nécrose ou apoptose. La réaction inflammatoire concomitante, qui se traduit par la sécrétion de radicaux libres neurotoxiques par les cellules du système immunitaire, accentuerait cet effet létal [10, 17].

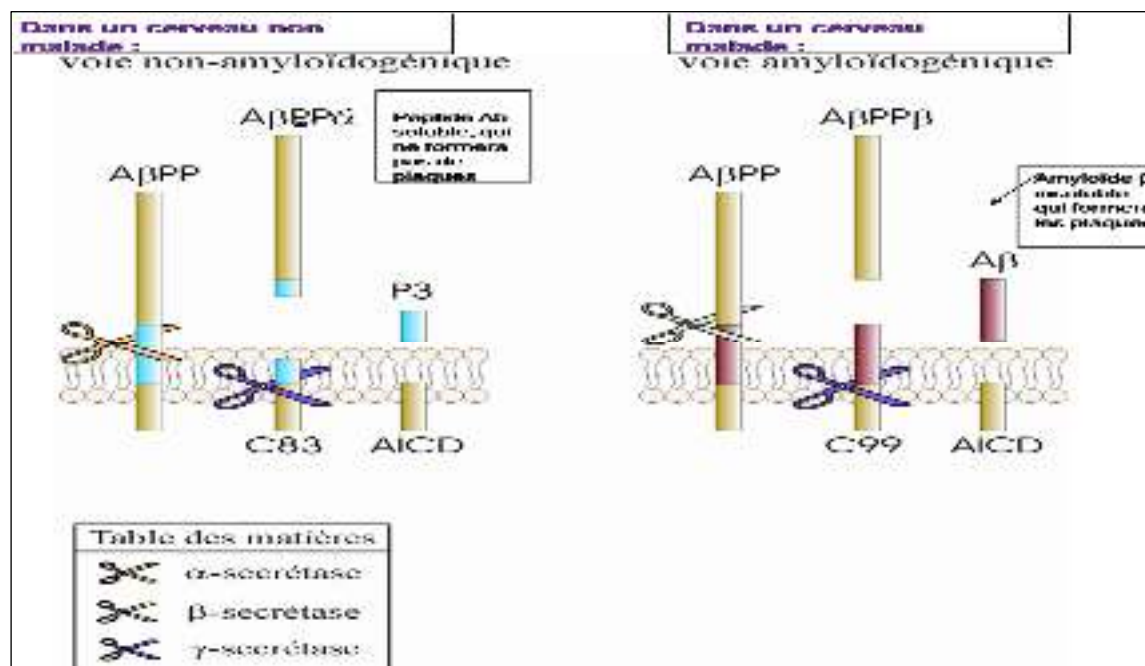


Figure 04 : Cascade amyloïde

<http://accs.ens-lyon.fr/accs/thematiques/neurosciences/actualisation-des-connaissances/maladies-et-traitements/alzheimer/la-maladie-dalzheimer-a-lechelle-cellulaire-et-moleculaire/les-paques/2015>

5.3.2 Dégénérescences neurofibrillaires (Protéine tau)

La dégénérescence neurofibrillaire (DNF) est une des deux lésions (avec les plaques amyloïdes) caractéristique de la maladie d'Alzheimer. La protéine Tau se situe dans les neurones, son rôle est de maintenir la structure des microtubules du cytosquelette des neurones grâce à la phosphorylation, (Les microtubules sont des structures filamenteuses du cytosquelette permettant le transport intracellulaire des organites et molécules, ainsi que l'organisation spatiale de la cellule)(Figure 05)[18].

Chez un sujet sain, la protéine Tau subit 2 à 3 phosphorylations contre 5 à 9 chez un patient atteint de la maladie d'Alzheimer. Cette hyper phosphorylation empêche la protéine Tau de stabiliser les microtubules du cytosquelette neuronal ce qui entraîne une perturbation du réseau micro tubulaire et à terme la mort neuronale. L'accumulation de filaments et de protéine Tau sous forme d'hélice entraîne la formation de dégénérescences neurofibrillaires[10, 18].

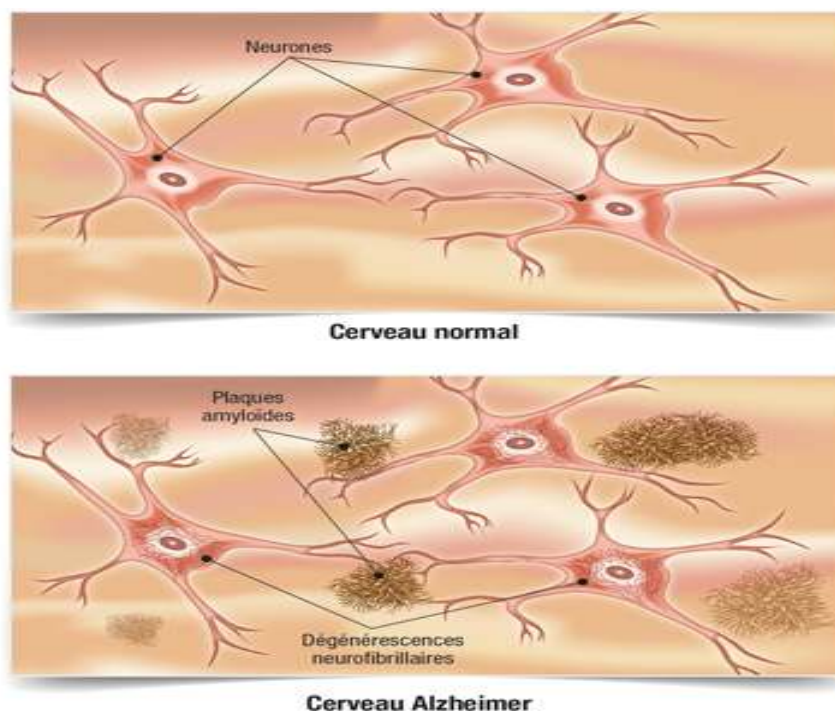


Figure 05. Dégénérescences neurofibrillaires

<https://www.thierrysouccar.com/sante/info/maladie-dalzheimer-causes-et-symptomes-2368/2018>

En plus de ces deux lésions, il y a une inflammation neuronale dû à la présence de protéines inflammatoires, de cytokines pro-inflammatoires et des cellules micro-gliales en surnombre [18].

6. Facteurs pouvant influencer la maladie

Un facteur de risque est une caractéristique de notre mode de vie, de notre environnement et/ou de notre patrimoine génétique, et qui augmente le risque de développer une maladie[5].

6.1 Facteurs de risque non- modifiables

Parmi les facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer, les deux principaux sont non-modifiables : l'âge et le sexe[19,20].

6.1.1. Age

L'âge est le facteur de risque le plus évoqué dans les études épidémiologiques, L'augmentation de l'âge semble liée à une augmentation exponentielle de la fréquence de la maladie[10,19].

6.1.2.Sexe

Les femmes ont un plus grand risque de développer la maladie d'Alzheimer que les hommes. Bien qu'on n'en connaisse toujours pas les raisons, on note parmi les facteurs déterminants potentiels le fait que les femmes vivent (en moyenne) plus longtemps que les hommes, les changements de taux d'œstrogène chez les femmes au cours de leur vie, et la

fragilité physique et autres problèmes de santé qui tendent à être plus courants chez les femmes[20].

6.2. Facteurs de risque modifiables

6.2.1. Hypertension

Les personnes qui développent une hypertension artérielle dans la quarantaine sont plus susceptibles, en moyenne, de développer un trouble cognitif que celles dont la pression artérielle est normale. L'hypertension affecte le cœur, les artères et la circulation sanguine, de sorte qu'elle augmente le risque de développer la maladie d'Alzheimer et en particulier les troubles cognitifs vasculaires. Selon la recherche, l'activité physique et une meilleure alimentation peuvent réduire l'hypertension. Si cela ne fonctionne pas, certains médicaments contribuent à la réduire[21].

6.2.2. Diabète

La recherche a montré que le diabète de type 2 dans la quarantaine est associé à un risque accru d'Alzheimer ou de maladie apparentée, de maladies vasculaires et de troubles cognitifs. En fait, les personnes atteintes d'un diabète de type 2 sont deux fois plus susceptibles, en moyenne, de développer un trouble cognitif que les personnes en santé[21].

6.2.3. Cholestérol

La recherche a montré que les personnes qui traitent leur taux de cholestérol élevé avec des médicaments appelés « statines » réduisent leur risque de développer un trouble cognitif. Il est donc important, pour la santé du cœur et du cerveau, de traiter un taux de cholestérol élevé. L'hypercholestérolémie est un facteur de risque important pour l'hypertension et le diabète, et contribue également à augmenter les risques de maladies cardiovasculaires. Un taux de cholestérol élevé à mi vie est associé à un risque accru de développer la maladie [21].

6.2.4. Antécédents familiaux

Il existe une forme potentiellement familiale de la maladie, transmise selon un mode autosomique dominant (environ 25% des cas) et décrite en détails plus loin dans ce travail. Néanmoins, on trouve dans d'autres familles une haute fréquence de démence de type Alzheimer, sans qu'une transmission génétique soit clairement établie. Ceci suggère l'intervention d'un ou plusieurs gènes responsables d'une susceptibilité à des facteurs environnementaux. Le risque, pour un individu donné, de développer une maladie d'Alzheimer est plus du double de celui de la population générale quand l'un de ses parents

au premier degré est atteint. Il augmente encore si plusieurs d'entre eux sont touchés[22]

6.2.5.Habitudes alimentaires

Plusieurs études se sont penchées sur le rôle éventuel de l'alimentation comme cause de la maladie d'Alzheimer. Une alimentation riche en sucre et en graisses favoriserait le développement de la démence. En revanche, le soja, le lait et la consommation d'Omega 3 auraient un effet protecteur, alors qu'une carence en vitamines B 9 et B 12 est associée avec cette maladie. D'une manière générale, l'équilibre alimentaire est recommandé[23]

6.2.6. Niveau de scolarité

Plus étonnant, ce facteur de risque a été mis en évidence dans plusieurs enquêtes statistiques : il semblerait que les personnes qui ont moins de 6 ans de scolarité courent un risque plus élevé de souffrir de la maladie d'Alzheimer. Si ce facteur ne constitue pas une cause de la maladie d'Alzheimer, un faible niveau socioculturel a été évoqué dans plusieurs études[24].

6.2.7. Tabagisme

Le tabagisme est directement lié à un large éventail de maladies, y compris le cancer sous diverses formes, les maladies cardiovasculaires et le diabète. Il est possible d'affirmer avec force et assurance que le risque de développer la maladie d'Alzheimer est de 45% plus élevé pour les fumeurs (par rapport aux non-fumeurs et ex-fumeurs). Les fumeurs sont également exposés à un risque plus élevé de maladie vasculaire (bien que les preuves ne soient pas aussi convaincantes) et même d'autres formes de trouble cognitif. En outre, les personnes qui cessent de fumer réduisent leur risque. Il est encourageant de constater qu'en cessant de fumer, il est non seulement possible de limiter les autres effets néfastes du tabagisme, mais également de réduire le risque de maladies cognitives [25].

6.2.8 .Alcool

Une consommation importante en alcool, pendant de longues années peut entraîner des lésions cérébrales, et ainsi augmenter le risque d'affecter la mémoire à court terme. Cela peut également provoquer des carences vitaminiques en vitamines B1 pouvant aller jusqu'au syndrome de Korsakoff. Une personne qui boit beaucoup d'alcool pendant longtemps aura une diminution de sa substance blanche qui facilite la transmission des signaux dans les différentes régions du cerveau. Néanmoins, une consommation modérée en alcool ne protège pas, et n'augmente pas non plus le risque de développer une démence[25].

6.2.9. Traumatismes crâniens

Le cerveau des boxeurs présente des dégénérescences neurofibrillaires identiques à celles retrouvées dans le cerveau des patients atteints de maladie d'Alzheimer. Ceci suggère que les traumatismes crâniens pourraient favoriser la survenue de la maladie. Cependant, les études nécessaires à prouver ce fait sont difficiles à mettre en œuvre pour des raisons de méthodologie : une famille, sensibilisée par la maladie d'un proche, se souviendra plus souvent d'antécédents de traumatismes crâniens que la famille d'un sujet témoin[25].

6.2.10. Exercice physique

Constituerait également un facteur protecteur de la maladie d'Alzheimer et demeure à l'heure actuelle une question à l'étude. Pour certains auteurs, l'exercice physique et la masse musculaire développée amélioreraient le métabolisme de l'insuline, évoqué récemment comme facteur de risque de la maladie d'Alzheimer, lié au diabète de type 2. L'exercice physique participe à un fonctionnement cardiovasculaire efficient et améliorerait le flux sanguin au niveau cérébral [26]

6.2.11. Autres facteurs de risque

Il existe d'autres facteurs de risque comme la sédentarité, l'ostéoporose, les anesthésies répétées, un faible niveau d'étude. Une étude a permis de conclure qu'il existe bien un lien entre l'ostéoporose et l'apparition de démence aussi bien chez les hommes que chez les femmes[27].

Pour contrer ces facteurs de risque et maintenir votre cerveau en bonne santé, les professionnels de santé conseillent [27] :

- ✓ De suivre votre tension artérielle
- ✓ D'adopter une alimentation équilibrée type régime méditerranéen
- ✓ De suivre votre cholestérol, glycémie, poids
- ✓ De faire de l'exercice physique
- ✓ D'éviter le tabac
- ✓ D'éviter la consommation excessive d'alcool
- ✓ De minimiser au maximum les coups portés à la tête
- ✓ De diminuer votre stress
- ✓ De stimuler votre cerveau par des jeux, exercices de mémorisation, apprentissage d'une nouvelle langue ...
- ✓ De maintenir vos relations sociales

7. Les stades de la maladie d'Alzheimer**✓ Stade préclinique (ou phase asymptomatique)**

Cette phase peut s'étendre de 15 à 25 ans durant lesquels les lésions cérébrales apparaissent silencieusement. Progressivement, quelques symptômes plus ou moins décelables émergent comme des oublis plus fréquents, l'égarement des objets, le manque du mot, les difficultés de pensées abstraites, l'humeur changeante, le manque d'intérêt. Une hypothèse serait que des mécanismes de compensation neuronaux interviendraient durant cette phase pour compenser les pertes[26].

✓ Stade léger

Caractérisée par des troubles mnésiques et comportementaux, la phase légère est la première phase de la maladie d'Alzheimer. Elle s'étend sur une période de deux à quatre ans. Des troubles de la mémoire récente ou épisodique sont visibles (la mémoire épisodique concerne les éléments récents comme les dernières vacances par exemple. Au contraire la mémoire sémantique regroupe les connaissances générales comme le fait que la Terre soit ronde). Ces troubles mnésiques sont suffisamment importants pour interférer sur le quotidien du patient. Il peut avoir des problèmes dans la gestion de son budget ou dans sa capacité à utiliser les transports. Des troubles du langage et de l'attention sont également des symptômes d'un début d'Alzheimer. La personne peut oublier certains mots ou avoir des difficultés légères à s'exprimer. Les symptômes de la phase légère peuvent parfois être confondus avec une dépression. Conscient de ses difficultés, le patient perd souvent l'intérêt pour des tâches habituelles : jardinage, bricolage, courses ou encore visites des proches[28].

✓ Stade modéré

A ce stade, les déclin cognitifs ont un retentissement sur l'autonomie de la personne. L'ensemble des symptômes décrits au stade léger s'aggrave. Les pertes de la mémoire s'accroissent, la mémoire des faits récents est très altérée et la mémoire des faits anciens commence également à être perturbée. Les troubles de l'orientation temporelle et spatiale s'aggravent. Les changements de la personnalité et du comportement sont marqués. L'autonomie est compromise[26].

✓ Stade sévère

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

compréhension est quant à elle définitivement altérée. Les troubles physiques sont eux aussi très importants. Le patient a beaucoup de difficultés à se déplacer et tombe fréquemment. A ce stade, le maintien à domicile devient très compliqué pour l'entourage. Le placement en institution est alors quasiment obligatoire[28].

✓ **Stade terminal**

La phase terminale dure en moyenne deux années. Le patient perd alors toute autonomie. Il ne peut plus communiquer ni se déplacer. L'évolution conduit irrémédiablement le malade vers un état grabataire. Grande fatigue, perte de poids et infections bronchiques entraînent le décès du patient huit à douze ans après le diagnostic de la maladie[26].

8. Symptômes de la maladie d'Alzheimer

8.1. Troubles cognitifs

Dans les formes évoluées de la maladie, les troubles de la mémoire sont souvent accompagnés du syndrome des 3A c'est-à-dire aphasie-apraxie-agnosie[10].

8.1.1. Aphasie

Est le trouble du langage, le patient va présenter une diminution du vocabulaire, il cherchera plus souvent ces mots ou alors il va mettre un mot pour un autre. Cette aphasie ne concerne pas que le langage oral, elle va toucher aussi le langage écrit,

Le malade va faire des erreurs d'orthographe puis il va déformer les lettres, et les mots vont devenir méconnaissable [10].

Puis le patient peut aussi présenter des troubles dans l'exécution de ses gestes aussi appelé

8.1.2. Apraxie,

Au début cela va toucher des gestes difficiles comme l'écriture puis avec l'évolution de la maladie cela affectera même les gestes réflexes, comme mâcher ou avaler. Cette aggravation montre une diminution de l'autonomie et le patient aura donc besoin d'une aide pour les gestes les plus courants de la vie quotidienne comme se laver, s'habiller, manger[10].

8.1.3. Agnosie

Les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer deviennent incapables de reconnaître des visages et des objets. Le problème ne se situe pas au niveau de la vision ou de la mémoire, mais d'une incapacité du cerveau à traiter l'information visuelle, auditive, olfactive, etc. Autrement dit, le malade perçoit les contours d'un objet/ visage, mais ne

peut lui donner une signification. Ce trouble peut constituer des problèmes de sécurité[25].

8.2.Symptômes psychologiques

Les symptômes psychologiques renvoient à une large variété de troubles parmi lesquels figurent (les délires, l'apathie...) Toutefois, ces troubles ne se manifestent pas de façon automatique chez toutes les personnes malades et peuvent survenir à différents stades de la maladie [25].

8.2 .1.Délires

Font partie des troubles psychotiques et sont fréquemment rencontrés au cours de la maladie d'Alzheimer. Cinq délires types sont particulièrement documentés, à savoir [25]:

- 1) l'idée d'être volé (ex. le patient ne se souvient plus de l'endroit où se trouve un objet et imagine que celui-ci a été dérobé),
- 2) l'idée que le domicile n'est pas le sien,
- 3) l'idée que l'aidant est un intrus (se produit lorsque l'aidant n'est plus reconnu),
- 4) le sentiment d'abandon
- 5) le sentiment d'infidélité. Les idées délirantes se produisent le plus souvent à Un stade avancé de la maladie et annonce une détérioration future rapide.

8.2.2. L'apathie

Est un trouble qui accompagne souvent la dépression mais qui doit en être distinguée. L'apathie peut être considérée comme un manque de motivation, sans toutefois être accompagnée de dysphorie et des symptômes végétatifs caractéristiques de la dépression [26].

8.3.Symptômes comportementaux

8.3.1. Agitation

Les comportements d'agitation peuvent être verbaux ou non verbaux, agressifs ou non. Dans la dimension agressive, le sujet peut dire des injures, pousser des cris, devenir physiquement violent. Ils seraient liés à une désinhibition et une incapacité à contrôle Il existe quatre sous-types d'agitation : 1) le comportement physique non agressif (ex. allées et venues incessantes du malade, déambulation, activités répétitives...), le comportement verbal non agressif (ex. plainte du malade, répétitions de phrase), 3) le comportement physique agressif (ex. coups, empoignades), 4) le comportement verbal agressif (ex. jurons, hurlements). Il est possible que d'autres facteurs non liés à la démence, comme des facteurs psychologiques ou médicaux, interviennent dans les comportements d'agitation[28].

8.3.2. Errances

Chez les personnes atteintes d'une démence, le phénomène d'errance n'est pas inhabituel. Les uns déambulent dans leur maison, et les autres veulent sortir. Il y en même qui se mettent à errer en pleine nuit. Contrairement aux opinions très répandues, les errances ont généralement un but, mais les personnes malades peuvent oublier où elles vont et ce qu'elles étaient en train de faire ou alors, elles sont incapables de l'expliquer. Une fois parti, le malade peut s'effrayer en constatant qu'il est perdu [25].



***Chapitre II:
Génétique de la
maladie***

II. Génétique de la maladie

1. Facteurs génétiques

Les causes d'apparition de la maladie d'Alzheimer sont multiples. Elles résultent de l'interaction entre un "terrain" génétique et des facteurs environnementaux. On distingue deux formes de maladie d'Alzheimer : une forme sporadique et une forme héréditaire [29,30].

1.1. Forme sporadique : Apo-lipoprotéine E

La forme sporadique de la maladie d'Alzheimer est la forme la plus répandue de cette maladie. Puisqu'elles représentent 99 % des cas de maladie [29,30]. L'apolipoprotéine E (Apo E) est une protéine polymorphe constituante des lipoprotéines plasmatiques et qui a un rôle dans la régulation du métabolisme de ces lipoprotéines, en particulier dans celui de transporteur du cholestérol. L'Apo E, constituée de 299 acides aminés, a une masse moléculaire de 34 kDa ; elle est codée par un gène situé sur le chromosome 19 (**Figure 06**). Elle est un constituant des VLDL (Very Low Density Lipoproteins) dont la fonction essentielle est le transport des triglycérides du foie aux tissus périphériques. De même, une sous-classe des HDL (High Density Lipoproteins) participe à la redistribution du cholestérol dans les cellules. Le rôle physiologique majeur de l'Apo E dans le métabolisme des lipoprotéines est de faciliter leur fixation sur les récepteurs LDL. L'Apo E est la principale lipoprotéine retrouvée dans le liquide céphalorachidien, où ses concentrations augmentent significativement dans les troubles du SNC [29,10, 31].

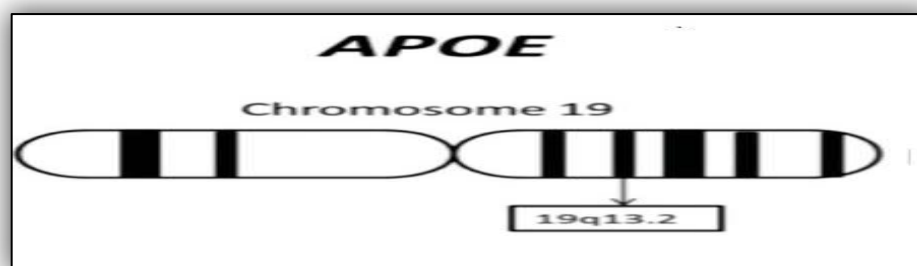


Figure 06. La position de gène APOE sur le chromosome 19.

<https://www.labmedica.com/molecular-diagnostics/articles/294778461/alzheimer-disease-stratified-by-apoe-genotype.html/> 2018

L'Apo E est codé par un gène situé sur le bras long du chromosome 19. Ce gène existe sous trois formes alléliques (E2, E3 et E4), codant chacune un iso forme de l'Apo E. Ce polymorphisme génétique révèle ainsi six génotypes de l'Apo E :

- ✓ 3 phénotypes homozygotes (E2/2, E3/3, E4/4)
- ✓ 3 phénotypes hétérozygotes (E2/3, E2/4, E3/4).

La distribution des génotypes dans la population générale montre que le phénotype le plus répandu est le génotype E3/3, et que l'allèle E3 est le plus fréquemment rencontré (Tableau 01) [29].

Tableau 01. Fréquence des génotypes de l'Apo E dans la population générale [29].

Phénotype	%
E4/4	3
E3/3	60
E2/2	1
E4/3	22
E4/2	2
E3/2	12

- L'allèle de risque
- L'allèle le plus fréquent

Les trois allèles diffèrent au niveau des acides aminés en position 112 et 158 (Figure 07). Et aussi dans l'effet (Tableau 02). Le séquençage complet des acides aminés a révélé que [32].

- ✓ L'ApoE2 : a deux cys aux positions 112 et 158.
- ✓ L'Apo E3 : est caractérisée par la présence d'une cystéine en 112 et d'une arginine en 158.
- ✓ L'Apo E4 : diffère de l'Apo E3 par la substitution de la cystéine par une arginine en 112.

Tableau 02. Effet des allèles ApoE. [32].

L'allèle	l'effet
L'ApoE2	(7%) diminue la concentration en LDL-cholestérol donc il réduit le risque cardiovasculaire. L'allèle ε2 est donc un facteur protecteur de la maladie, il diviserait le risque par 2 ([32]).
L'ApoE3	L'ApoE3 est la plus fréquente dans la population (60-78%) [32].
L'ApoE4	a pour rôle de transporter le LDL-cholestérol donc elle va élever la concentration plasmatique et augmenter le risque cardiovasculaire. L'allèle ε4 est le plus fréquent chez les patients atteints de la MA (35 – 40%), le risque de développer la maladie est doublé pour les porteurs d'un seul allèle mais il est multiplié par 12 à 15 pour les deux allèles [32].

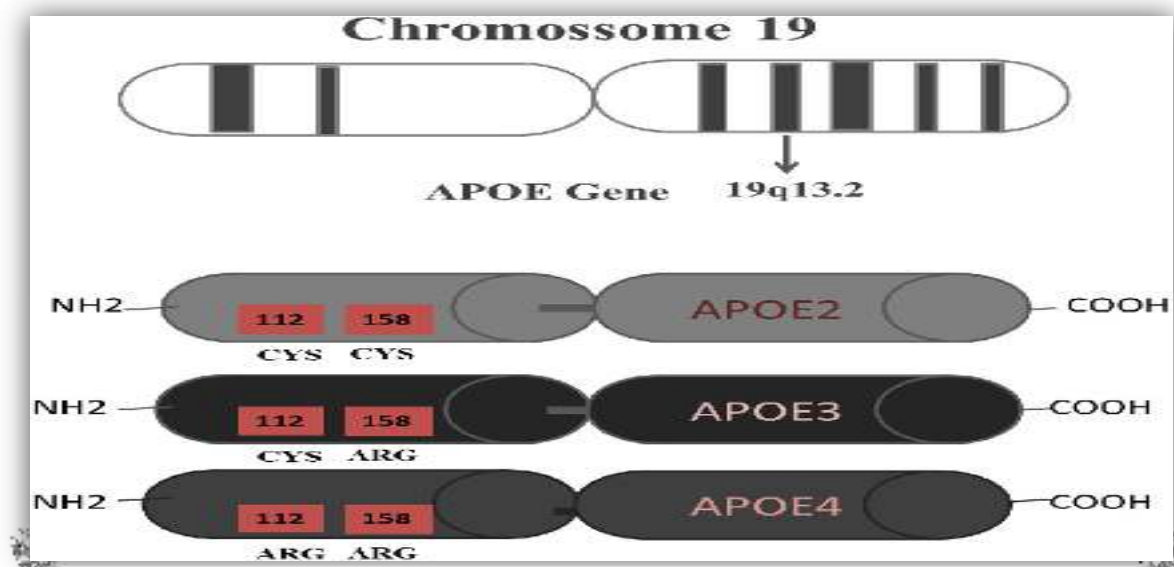


figure 7 : les 03 différentes allèles de gène APOE

<https://www.labmedica.com/molecular-diagnostics/articles/294778461/alzheimer-disease-stratified-by-apoe-genotype.html>

1.2. Forme familiale

La forme héréditaire ne représente que 1,5 à 2 % des cas, mais 3 mutations rares à l'origine de la maladie ont pu être identifiées [33].

1.2.1. Le gène de l'APP

1.2.1.1. APP et peptide A β

Le premier gène identifié intervenant dans les formes autosomales dominantes de la maladie d'Alzheimer à début précoce fut le gène du précurseur de l'amyloïde (APP) situé sur le bras long du chromosome 21 (**Figure 08**). Ce gène code pour une protéine transmembranaire, dont la forme la plus longue comporte 770 acides aminés, qui contient à la jonction des domaines membranaire et extracellulaire la séquence correspondant au peptide A β . Le catabolisme de l'APP peut suivre plusieurs voies, l'une d'elles aboutissant à la sécrétion du peptide A β . Dans la voie de l' α -sécrétas, voie non amyloïdérique, l'APP est clivé au milieu du domaine A β , ce qui aboutit, d'une part, à la sécrétion du domaine extracellulaire de l'APP (APP soluble) et, d'autre part, à la formation d'un fragment carboxy-terminal qui, lui, sera internalisé puis dégradé dans les lysosomes. Dans la voie de la β -sécrétas, voie amyloïdérique, le clivage de l'APP se produit à l'extrémité amino-

terminale du peptide A β . Un second clivage par la γ -sécrétase libère l'extrémité carboxy-terminale du peptide A β , permettant sa sécrétion [33].

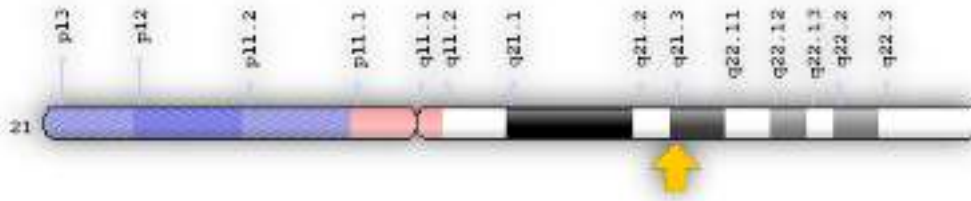


Figure 8 : la position de gène APP sur le chromosome 21

<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/APP#location>

1.2.1.2. Les mutations du gène APP

Les mutations du gène APP, identifiées dès 1991, ont pu être détectées chez certaines familles atteintes de maladie d'Alzheimer à début précoce. Ces mutations affectent principalement deux régions du gène APP. Le premier site concerne les codons 715/717. Le second site concerne les codons 670/671, et cette double mutation, présente chez une seule famille, est connue sous le nom de mutation "suédoise". De façon intéressante, ces 2 sites de mutation correspondent, au niveau de la séquence protéique, aux 2 extrémités du peptide A β (**Figure 09**) [34, 30].

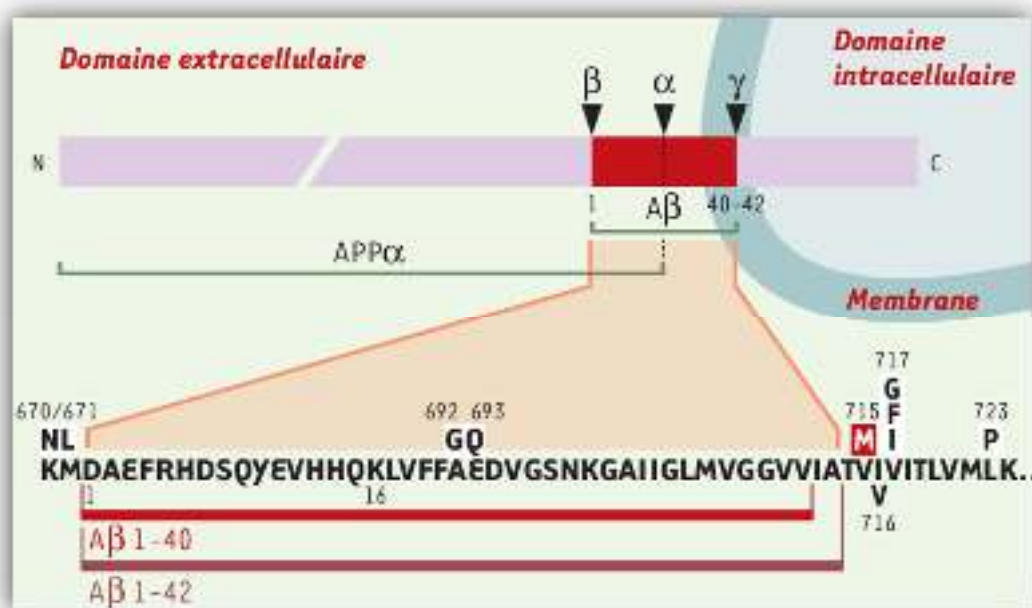


Figure 09. Structure schématique de la β APP et mutations pathogènes.

https://www.researchgate.net/figure/Structure-schématique-de-la-bAPP-et-mutations-pathogènes-Structure-transmembranaire-de_fig1_237263841/2018

1.2.1.3. Effets biologiques des mutations de l'APP

Les transfections de lignées cellulaires par de l'ADN complémentaire d'APP muté ont révélé que les conséquences biologiques des deux types de mutations étaient assez semblables. Alors que la mutation "suédoise" augmente de façon indifférenciée la production du peptide $A\beta$, les mutations du codon 717 conduisent à la formation préférentielle de la forme longue du peptide $A\beta$, composée de 42 acides aminés. On sait maintenant que ce peptide $A\beta$ (42) constitue le "nid" à partir duquel vont s'agrèger les plaques séniles matures et que son agrégation précède celle des autres formes de β -peptide.

La caractérisation de l'effet biologique des mutations du gène APP a donc apporté une information essentielle sur la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer : la surproduction globale du peptide $A\beta$, ou la formation préférentielle de ses dérivés les plus longs, est suffisante pour entraîner, avant l'âge de 60 ans, une maladie d'Alzheimer. Par conséquent, la constitution des dépôts amyloïdes est, au moins dans les formes associées à une mutation du gène de l'APP, le primum movens de la maladie. Cette observation est à rapprocher d'un fait bien établi : les sujets trisomiques 21, qui possèdent donc 3 copies du

gène APP, présentent dès l'âge de 40 ans les stigmates anatomo-pathologiques de la maladie d'Alzheimer [33,34, 30].

1.2.2. Les gènes des présénilines

1.2.2.1. Le gène de la préséniline 1 (PS1)

Dès 1992, les études de liaison génétique avaient montré que l'un des loci impliqués majoritairement dans les formes familiales de maladie d'Alzheimer à début précoce était localisé sur le chromosome 14q24.3. Il a fallu attendre 1995 pour que le gène correspondant soit identifié par l'équipe de Saint Georges Hyslop, à Toronto (**Figure 10**). Ce gène, appelé préséniline 1 (PS1), code pour une protéine membranaire de 467 acides aminés comprenant 7 à 9 domaines transmembranaires et une grande boucle hydrophile située entre les sixième et septième domaines transmembranaires. La protéine correspondante est retrouvée dans les neurones essentiellement au niveau du réticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi [35, 36].

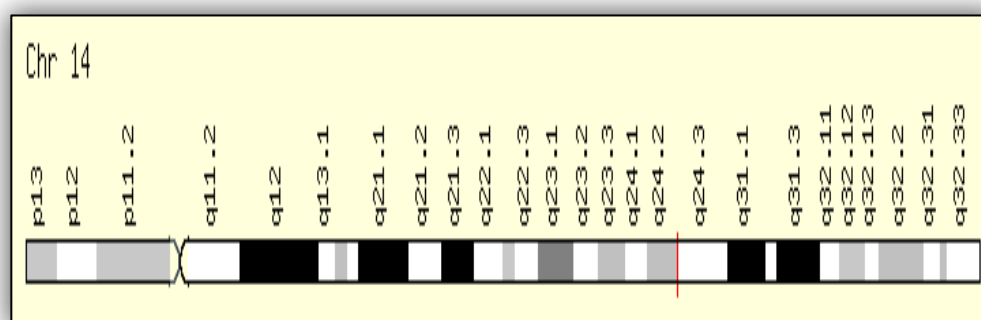


Figure 10. Position de gène PS1 sur le chromosome 14
<https://slideplayer.com/slide/9555957/2020>

1.2.2.1.1. Mutations du gène de la préséniline 1

Le gène PS1 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. Toutes les mutations du gène PS1 actuellement documentées sont des mutations faux-sens substituant un acide aminé à un autre. Les mutations sont très largement distribuées tout le long du cadre de lecture de PS1 avec une prédominance pour le domaine transmembranaire (30 %) et la grande boucle hydrophile (37,5 %). La majorité des mutations sont en fait situées dans les domaines

transmembranaires ou à proximité immédiate de ceux-ci. L'âge d'apparition des symptômes pour les patients porteurs de cette mutation est de 45 ans environ [35].

1.2.2.2. Le gène et les mutations de la préséniline 2 (PS2)

Le gène de la préséniline 2 (PS2) est situé sur le chromosome 1 en position q31.42. (Figure 11). Ce gène a été identifié grâce à sa forte homologie de séquence en acides aminés (67 %) avec le gène PS1. À ce jour, seulement deux mutations faux-sens du gène PS2 ont été décrites : une mutation de ce gène est responsable des cas de maladie d'Alzheimer présents dans un isolat ethnique particulier, celui des "Allemands de la Volga". Cette mutation retrouvée dans 7 familles et résultant d'un effet fondateur mise à part, une seule autre mutation de PS2 a pour l'instant été décrite dans une famille italienne. Ces mutations sont donc rarissimes. L'âge de début pour cette forme familiale est plus tardif, vers 52 ans environ [36].

Donc le déterminisme de la maladie d'Alzheimer est multiple : si les formes les plus précoces et les plus familiales sont causées par des facteurs obéissant à un déterminisme mendélien classique, le rôle de facteurs de risque génétiques est à présent bien établi dans les autres cas qui représentent l'immense majorité des malades (Figure 12).

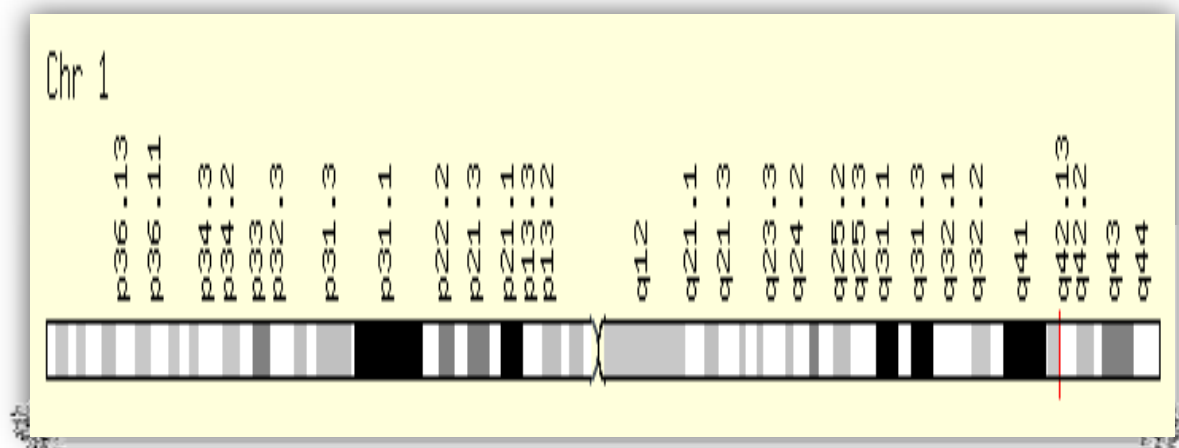


Figure 11. Position de gène PS2 sur le chromosome 1
<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PSEN2/2020>

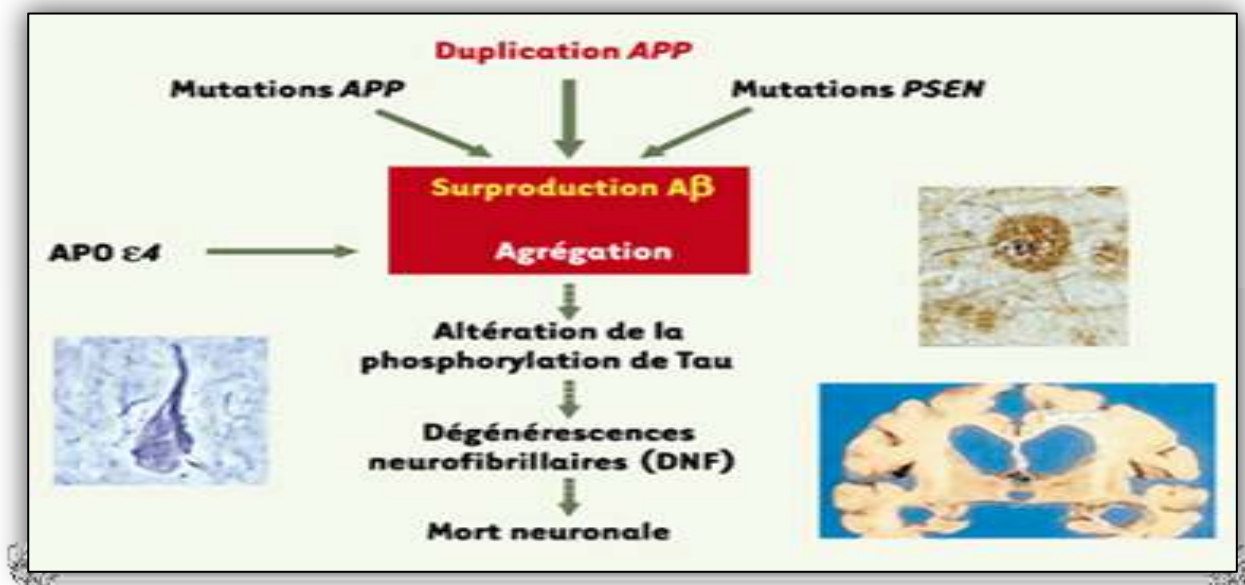


Figure 12. Facteurs génétiques qui influencent la maladie d'Alzheimer
http://ipubli-inserm.inist.fr/bitstream/handle/10608/5780/MS_2006_5_468.pdf/2020



***Chapitre III:
Diagnostic et
traitement***

III. Diagnostic et traitement**1. Entretien médical**

Dans un premier temps, le patient réalise un entretien avec son médecin et si possible un accompagnant pouvant donner des informations fiables.

L'entretien va porter sur l'âge du patient, son mode de vie, son environnement familial et social, son niveau d'éducation, son habitat et son autonomie.

Il sera aussi demandé les antécédents médicaux personnels tels que des troubles vasculaires, la présence de facteurs de risque et les antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer. Le médecin recherchera aussi la prise de médicaments, d'alcool ou de drogue pouvant induire ou aggraver des troubles cognitifs.

Le médecin retracera avec le patient l'histoire de la maladie, c'est-à-dire l'évolution des symptômes, le changement de comportement, le retentissement de la maladie sur les activités quotidiennes, la présence ou non d'une dépression qui peut se présenter sous forme de démence ou l'accompagner. Il faudra donc rechercher la présence ou non de troubles affectifs, comportementaux, de troubles du sommeil, d'une hyperémotivité.

Un examen clinique sera aussi réalisé avec l'appréciation de l'état général, la surveillance du poids, un examen cardio-vasculaire, la vigilance du patient et un déficit sensoriel (troubles visuels ou auditifs) [10].

2. Evaluation des fonctions cognitives**2.1 .Mini-Mental State Examination (MMSE) [10].**

- ✓ **L'orientation dans le temps :** (ex : Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez. Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?) Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posées les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant : 1. En quelle année sommes-nous ? 2. En quelle saison ? 3. En quel mois ? 4. Quel jour du mois ? 5. Quel jour de la semaine ?
- ✓ **L'orientation dans l'espace :** le patient doit donner le nom de l'hôpital où il passe le test, le nom de la ville, du département, de la région (ex : 6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ? 7. Dans quelle ville se trouve-t-il ? 8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ? 9. Dans quelle province ou région est située ce département ? 10. A quel étage sommes-nous ?)

- ✓ **L'apprentissage** : trois mots seront à mémoriser et le patient devra les répéter de suite (Ex : 11. Cigare, Citron, Fauteuil /12. Fleur ou Clé ou Tulipe.) Répéter les 3 mots
- ✓ **L'attention et le calcul** : le patient doit faire des soustractions à partir de 100 et en retirant 7 à chaque fois
- ✓ **Epreuve de mémoire** : le patient devra rappeler les trois mots qu'il a dû mémoriser plus tôt
- ✓ **Le langage** : demander au patient de nommer les objets présent devant lui, un stylo et une montre, puis lui faire répéter une phrase, enfin pour évaluer sa capacité à réaliser des ordres lui donner des consignes comme « prenez ce papier de la main droite », « pliez le en 2 » et « jeter le par terre » .Montrer un crayon.
- ✓ **Praxies constructives** / 1 Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :
30. « Voulez-vous recopier ce dessin ? »

2.2. Test de l'horloge

Ce test explore différentes fonctions de la mémoire parmi lesquelles les praxies et l'orientation temporo-spatiale. Il s'effectue en 4 ou 5 minutes environ. Un cercle avec un point central représentant le cadran d'une montre ou d'une horloge est montré à la personne testée à laquelle il est demandé de placer les chiffres correspondant aux heures. Représenter une heure précise. Résultats : un point est délivré pour chaque réponse exacte. Tous les chiffres des heures, de 1 à 12, doivent être présents, placés dans le bon ordre, bien positionnés, les deux aiguilles sont dessinées, l'aiguille indiquant l'heure ainsi que l'aiguille indiquant les minutes sont bien positionnées. Les tailles différentes des deux aiguilles sont respectées et exactes. La personne doit avoir un résultat positif pour chaque question. Le score normal est de 7 sur 7. Un point perdu reflète une anomalie qui nécessite un bilan plus complet. Le test présente une bonne sensibilité de détection de démence mais n'est pas spécifique de la maladie d'Alzheimer [37].

2.3. Test des 5 mots de Dubois

Ce test permet d'évaluer la capacité de mémorisation, il dure environ 10 minutes.

Il se déroule en 2 étapes :

- ✓ **Etape d'apprentissage avec rappel immédiat** : cette étape consiste à vérifier que le patient arrive à mémoriser des informations, il devra apprendre 5 mots différents. (Ex : Musée Limonade Sauterelle Passoire Camion) , si le patient n'arrive pas à

retrouver un mot, l'examineur peut alors l'aider en lui donnant des indices, comme par exemple pour le mot rose il lui donne l'indice de fleur.

- ✓ **Etape de mémoire ou rappel différé:** on demande au patient de restituer les mots, après une épreuve interférente pour détourner l'attention. Si le patient n'arrive pas à redonner un mot, un indice lui sera donné pour l'aider. Le résultat de ce test est noté sur 10 et ne tient pas compte de l'aide apportée, si le patient arrive à restituer les 5 mots lors des 2 étapes, il obtient alors un résultat de 10 et ces capacités de mémorisation sont conservées. Quand le résultat est inférieur à 10, le test est considéré comme anormal [10, 37].

3. Diagnostic biologique

Le diagnostic de certitude de la maladie d'Alzheimer repose sur la mise en évidence anatomopathologique des deux lésions cérébrales : DNF et plaques amyloïdes, et ne peut donc se faire qu'en post-mortem. Actuellement, des tests para-cliniques comme l'imagerie et les marqueurs biologiques montrent leur intérêt [27].

3.1. Diagnostic par imagerie

Pour diagnostiquer la maladie d'Alzheimer, les professionnels de santé utilisent l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la tomographie par émission de positons (TEP) [27].

3.1.1. Imagerie cérébrale : IRM

Cette technique est toujours associée aux autres outils de diagnostic. Elle est utilisée pour observer l'aspect et le volume du cerveau du patient et mettre en évidence une atrophie cérébrale surtout de la partie hippocampique. Lors de la maladie d'Alzheimer, il est observé une diminution de 20 à 30 % du cerveau au stade précoce puis l'atrophie augmente avec l'évolution de la maladie. L'imagerie permet aussi d'éliminer d'autres causes de démence comme une tumeur ou des lésions vasculaires.

En cas de démence atypique ou si un doute de diagnostic persiste, il peut être réalisé une tomographie à émission de positon mais cette technique est très coûteuse, elle utilise des radio traceurs qui vont marquer le peptide amyloïde, donc elle n'est pas effectuée systématiquement [27].

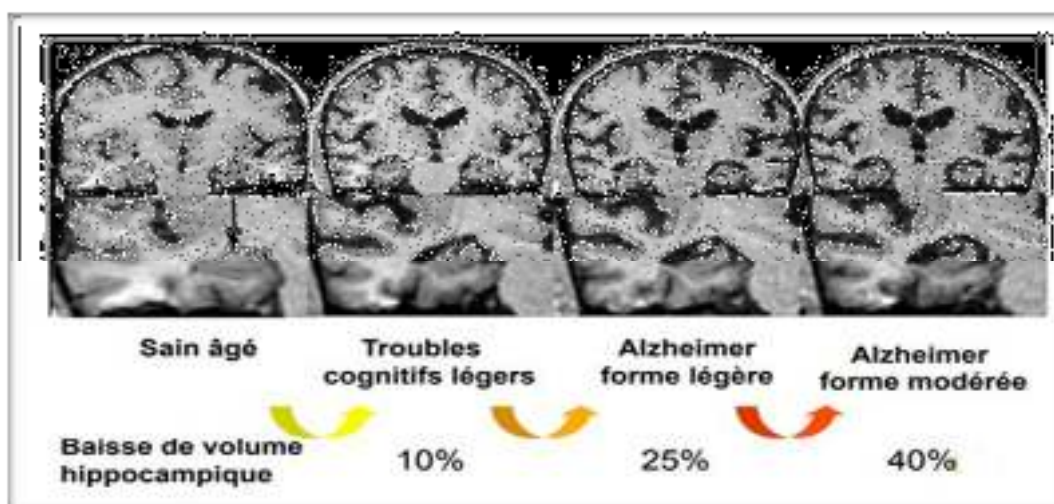


Figure 13. Réduction du volume hippocampique dans la maladie d'Alzheimer [27].

3.1.2. Imagerie cérébrale : TEP

La TEP (Tomographie par Émission de Positons) va permettre de mesurer la consommation de glucose. Une baisse de cette consommation indique une diminution du métabolisme neuronal observée dans la maladie d'Alzheimer.

La TEP est aussi utilisée pour analyser le nombre de plaques amyloïdes qui sont des lésions cérébrales, grâce à des ligands radios marqués (TEP-amyloïde). Cette technique consiste à injecter aux patients des radios traceurs qui vont se lier spécifiquement aux lésions cérébrales caractéristiques de la maladie (plaques amyloïdes, dégénérescences neurofibrillaires).

Ces nouveaux examens sont très prometteurs, mais nécessitent des recherches supplémentaires car des signaux positifs peuvent être observés avec les marqueurs amyloïdes chez environ 20 à 30% des personnes de plus de 70 ans ne présentant aucun signe clinique de la maladie d'Alzheimer [27].

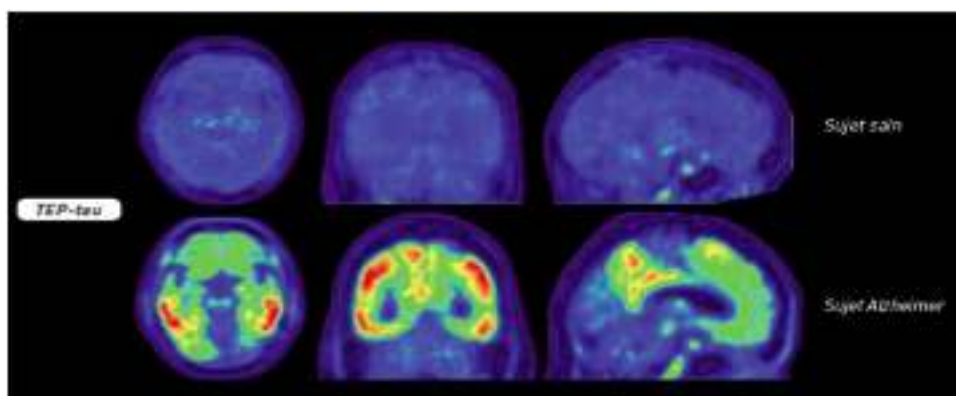


Figure 14. Quantification de la présence de protéine tau par TEP Chez un sujet sain et un sujet d'Alzheimer [27].

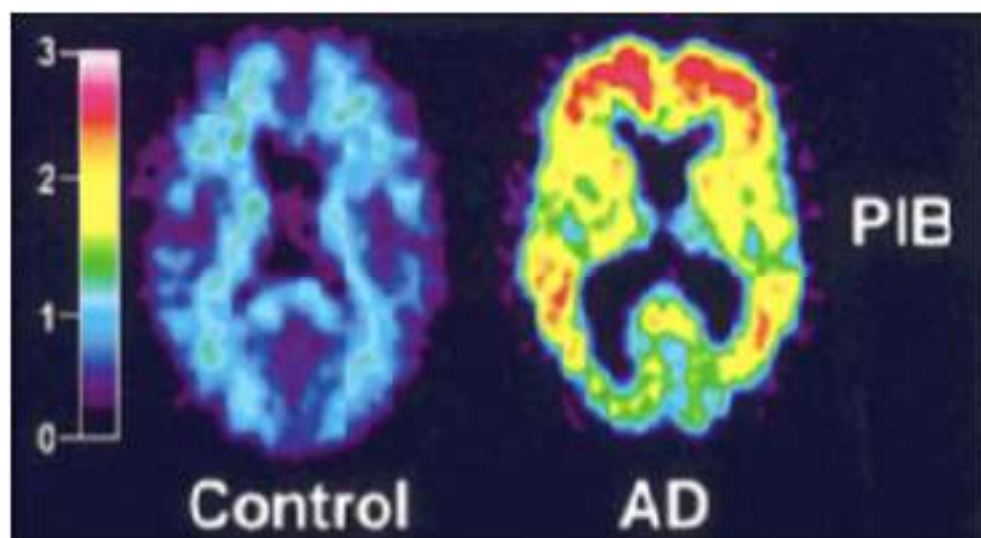


Figure 15. Quantification de la présence de dépôts amyloïde par TEP [27].

3.2 .L'analyse du LCR

Est réalisée à la suite d'une ponction lombaire, elle servira à identifier des marqueurs biologiques spécifiques de la maladie d'Alzheimer : la protéine Tau, la protéine Tau – phosphorylé et le peptide A β 42. La sévérité de la maladie et le dosage ne sont pas corrélés. On va doser ces marqueurs à l'aide de la technique d'immunologie ELISA, chez les malades d'Alzheimer la concentration du peptide A β 42 dans le LCR va diminuer car il est retenu dans les plaques amyloïdes, la valeur seuil de ce peptide est de 500 pg/mL et elle est 2 à 3 fois diminuée chez le MA, en revanche la concentration en peptide A β 40 reste inchangée. Puis il sera observé une augmentation de la protéine Tau (valeur seuil de 300 pg/mL) et Tau – phosphorylé dans le LCR. Il faudra tout de même tenir compte de l'âge du patient lors du dosage car la concentration en protéine Tau augmente modérément avec celui-ci [10, 38].

3.3. Dosage sanguin

Réalisation d'un dosage de la thyroestimuline hypophysaire (TSH), d'un hémogramme, d'un ionogramme sanguin, d'une calcémie, d'une glycémie, d'une albuminémie et d'un bilan rénal. En plus, le médecin pourra demander un dosage de la vitamine B12, des folates, un bilan hépatique (transaminases et gamma GT), une sérologie syphilitique, la recherche du VIH ou de la maladie de Lyme. Tous ces tests sont nécessaires afin d'éliminer toutes causes potentielles et réversibles de déclin cognitif, notamment une infection aigüe, des troubles thyroïdiens, un déficit de vitamine B12,

pouvant être de cause alimentaire ou iatrogène, ou une insuffisance rénale ou hépatique [10].

4. Traitement (Prise en charge de la maladie)

Le but du traitement est double: stabiliser ou au moins freiner la progression de la maladie et améliorer les troubles psycho-comportementaux souvent associés. Nous ne parlerons ici que des traitements médicamenteux spécifiques de la maladie d'Alzheimer. Ces traitements à visée symptomatique jouent sur les conséquences des lésions, mais non sur leurs causes. Les traitements symptomatiques sont prescrits pour limiter le déficit en neurotransmetteurs et améliorer ainsi la sémiologie clinique ou retarder la progression des déficits observés. Le gain thérapeutique obtenu disparaît après arrêt du traitement [10].

4.1. Les modalités d'action des anticholinestérasiques

Les anticholinestérasiques sont les premiers médicaments ayant une action démontrée dans la maladie d'Alzheimer. Ils augmentent la quantité d'Acétyl Choline (ACh) dans la synapse, en bloquant l'acétylcholine-estérase (AChE), qui dégrade l'ACh dans la fente synaptique. Les effets indésirables sont des effets cholinomimétiques, à savoir nausées, vomissements, diarrhées, agitation, confusion. A cause de ces propriétés cholinergiques, il convient d'être prudent spécialement en cas d'asthme mal équilibré, de troubles de la conduction et de la repolarisation cardiaque, d'épilepsie mal équilibrée et d'ulcère gastroduodéal. Trois médicaments sont actuellement disponibles sur le marché: le donepezil, la rivastigimine et la galantamine [37].

4.1.1. Donépézil (Aricept)

Le Donépézil est un inhibiteur spécifique et réversible de l'AChE cérébrale. Il existe sous 2 formes, comprimé pelliculé et orodispersible en 5 mg et 10 mg. La posologie usuelle en début de traitement est de 5mg par jour en une prise le soir au coucher. Puis réévaluation du traitement par le médecin au bout d'un mois. Si cela est nécessaire, le praticien pourra augmenter la dose à 10mg par jour. Cette molécule permettrait en plus de diminuer l'atrophie corticale observée lors de l'IRM [10, 37].

4.1.2. Galantamine (Réminyl)

Le Galantamine est un alcaloïde tertiaire, inhibiteur spécifique, compétitif et réversible de l'AChE cérébrale, il potentialise l'action intrinsèque de l'ACh sur les récepteurs nicotiniques. Il existe sous forme de comprimé pelliculé, de solution buvable et de gélule à libération prolongée. A l'initiation du traitement, la dose sera de 8mg par jour en deux prises matin et soir ou en une prise le matin si forme LP pendant quatre semaines,

puis augmentation par palier jusque 16 mg par jour et même jusque 24mg par jour au cas par cas. Si une absence d'amélioration ou une intolérance est observée, la dose sera diminuée à 16mg par jour. La tolérance et la posologie est réévalué tous les 3 mois [10, 37].

4.1.3. Rivastigmine (Exelon)

La Rivastigmine est un double inhibiteur, il va inhiber de façon réversible l'AchE mais aussi la butyrylcholinestérase, c'est une enzyme qui dégrade aussi l'Ach. Cette molécule existe sous forme de gélule, solution buvable et de dispositif transdermique.

Pour les formes orales, on débute le traitement par 1,5 mg deux fois par jour en une prise au cours des repas matin et soir. Après minimum deux semaines de traitement et une bonne tolérance, la posologie sera augmentée par palier avec 6 mg, puis 9 mg pour enfin atteindre 12 mg par jour. Si au-delà de trois mois de traitement à la dose d'entretien aucun changement n'est perçu le patient devra l'arrêter.

Pour la forme patch la dose initiale est d'un patch de 4,6 mg / 24h, puis après minimum quatre semaines de traitement et s'il est bien toléré, la dose passera à 9,5mg / 24h. Le patch s'applique toujours sur une peau saine, propre, sèche et sans pilosité en haut ou bas du dos ou en haut de la poitrine ou du bras. Il ne faudra pas l'appliquer sur la cuisse ou l'abdomen du fait de la diminution de la biodisponibilité et éviter de le placer toujours sur la même zone car il existe un risque d'irritation cutanée.

Pour le passage de la forme gélule à patch, il est recommandé d'appliquer un patch le lendemain de la dernière dose orale [10, 37].

Médicaments	Stade	Léger	Modéré	Modérément sévère	Sévère
donépézil (Aricept®)*		•	•	•	
galantamine (Reminyl® et Reminyl® LP)*		•	•	•	
rivastigmine (Exelon®)*		•	•	•	
mémantine (Ebixa®)			•	•	•

Figure 16. Indications en fonction des stades de sévérité [37].



Conclusion

IV. Conclusion

La Maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative liée au vieillissement. Elle se définit sur le plan clinique par l'apparition progressive d'un syndrome démentiel qui touche en premier lieu les fonctions cognitives. Dans les pays occidentaux où la Population est vieillissante, la MA est la première cause de démence et la quatrième cause de Décès, précédée par les maladies cardiaques, le cancer et les accidents vasculaires cérébraux. Elle survient en moyenne vers 65 ans et concerne actuellement environ 200 000 personnes en Algérie et près de 25 millions de personnes dans le monde[4].

Cette maladie arrive sans que l'on ne sache vraiment comment et à cause de quoi (en effet les recherches n'avancent pas vraiment), et bouleverse la vie du malade ainsi que celle de la famille qui doit envisager des changements dans la vie de tous les jours pour répondre aux besoins de la personne atteinte. L'aide à domicile et les placements en institut spécialisé permettent à la famille de souffler tout en sachant que leur proche est entre de "bonne main" [39].

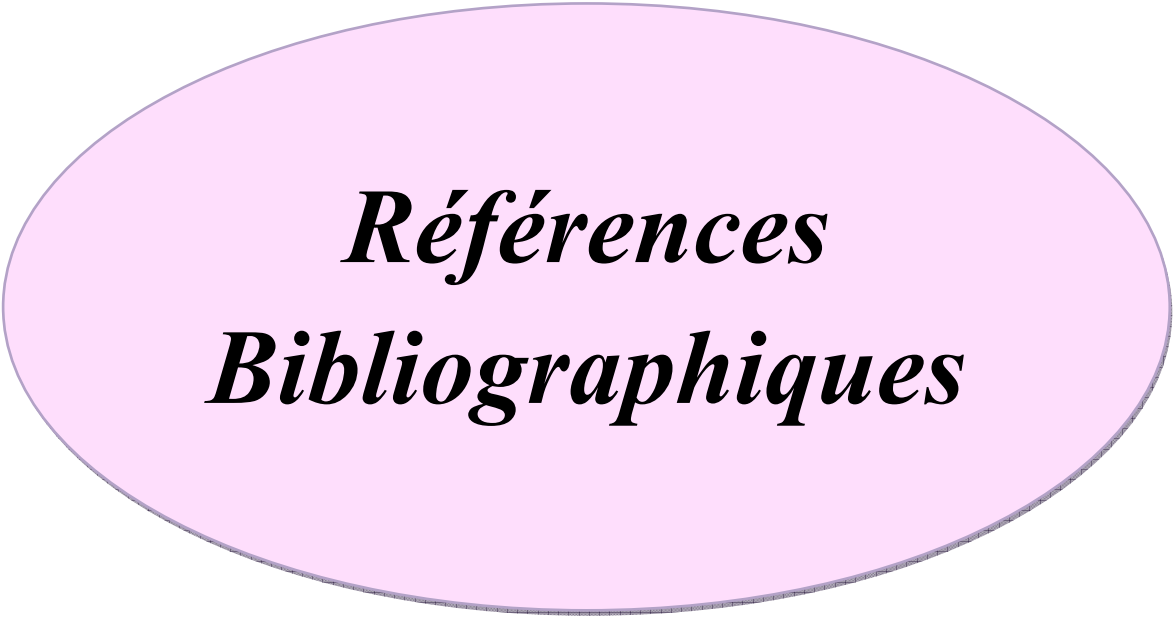
La maladie d'Alzheimer est une pathologie complexe et multifactorielle dont les causes ne sont pas encore complètement élucidées. Jusqu'à présent, aucun produit en cours de développement clinique n'a fait ses preuves chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. L'une des principales hypothèses avancée pour expliquer cet échec propose que les changements cérébraux des patients atteints de la maladie d'Alzheimer auraient lieu des années, voire des décennies, avant que les symptômes eux-mêmes n'apparaissent. C'est pourquoi les chercheurs visent maintenant à tester des thérapies à des stades précoces de la maladie [39].

À l'heure actuelle, aucun médicament capable d'empêcher la maladie d'Alzheimer de se développer n'a été créé. Les malades peuvent recevoir des traitements médicamenteux qui ralentissent légèrement la dégradation des capacités cognitives, et peuvent suivre des thérapies visant à augmenter le plus possible leur autonomie.

Les recherches n'ont pas encore aboutit et il faudra encore quelques années avant l'obtention de résultats vraiment efficaces. Dans l'attente de nouveaux traitements plus efficaces, la prise en charge des patients s'est beaucoup améliorée. 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 [40].

Les récents progrès de la recherche ont permis d'améliorer la compréhension du processus physiopathologique de la maladie et de ce fait d'identifier des cibles thérapeutiques potentielles. Les molécules qui seront en développement clinique dans les prochaines années (actuellement au stade préclinique) seront le fruit de ces nouvelles connaissances et représenteront donc un vivier de molécules intéressantes pour l'avenir.



***Références
Bibliographiques***

V. Références bibliographique

1. Bakchine S., Habert M-O. Classification des démences : aspects nosologiques. Médecine Nucléaire, Juin 2007 ; 31 (6): 278-293.
2. Nourhashémi F., Ousset PJ., Guyonnet S., et al. Maladie d'Alzheimer: De la pathogénie vers des mesures préventives ? La Revue de Médecine Interne, 2000 ; 21(6):524-532.
3. Amalou S, Maladie d'Alzheimer: près de 200.000 cas recensés à l'échelle nationale. (CHU) Franz Fanon de Blida. Algérie Presse Service, 2018 ; Mardi 03 Juillet 19:30
4. Ferri CP., Prince M., Brayne C., Brodaty H., Fratiglioni L., Ganguli M., et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study – Lancet, 2005; 366:2112–
5. El Kabiri Ait Seddik S. Prévention de la maladie d'Alzheimer, NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie, 2006 ; 6(36):12-22.
6. Boutonnet MC. Caractérisation des oligomères β -amyloïdes cérébraux et vasculaires impliqués dans la maladie d'Alzheimer. Médecine humaine et pathologie. Université Sciences et Technologies - Bordeaux I, France. 2013; Français. P 342
7. Hampel H., Wilcock G., Andrieu S., et al. - Diseases Biomarkers for Alzheimer's disease therapeutic trials - Progress in Neurobiology, 2011; 95(4):579–59
8. Maurer K., Volk S., Gerbaldo H. - Des archives retrouvées par hasard révèlent les symptômes de la malade Auguste d. première patiente du docteur Alzheimer. La recherche, 1997 ; 303:58-60, 1997.
9. Delacourte A. Revue Maladie d'Alzheimer : Physiopathologie, Médecine thérapeutique, 1997 ; 3 (5) : 369-76. De Wouters N. - Ateliers d'art-thérapie: une nouvelle approche pour les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et troubles apparentés - Oplinter Kluwer, 2007.
10. DECROIX A. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des malades et de leurs aidants familiaux. Université de Lille 2 France. 2016 ; P 116 .
11. Areski M, -Quelque 100 000 personnes en sont atteintes L'Alzheimer émerge en Algérie . A la une / Actualité 2011 ; P1
12. Poirier J. Le système nerveux - www.arsep.org - consulté le 05/09/2012.
13. Zavaloff N., Brenot P. - La mémoire: Mémoire et cerveau - Editions L'Harmattan, 1989.

14. Lacombe M: précis d'anatomie et de physiologie humaine, Volume 1 - Wolters Kluwer, 2007.
15. Robert JP. - Dictionnaire pratique de didactique du FLE - OPHRYS, 2008.
16. Rochoy M. Recherche de facteurs associés à la maladie d'Alzheimer par réutilisation de base de données massive. Université de Lille France Ecole Doctorale Biologie Santé. 2019 ; P 203
17. (Malaplate-Armand C., Desbene C., Pillot T., Olivier J.L. - Diagnostic biologique de la maladie d'Alzheimer : avancées, limites et perspectives - Revue Neurologique, 2009; 165(6-7): 511-520.
18. Slegtenhorst M., Lewis J., Hutton M. - The molecular genetics of the tauopathies – Experimental Gerontology, 2000; 35(4): 461-471.
19. Duyckaerts C., Pasquier F. - Démences : Traité de neurologie - Wolters Kluwer, 2000
20. Ngatcha-Ribert L. - Alzheimer : la construction sociale d'une maladie - Dunod, 2012.
21. Valleron AJ. - L'épidémiologie humaine: Conditions de son développement en France, et rôle des mathématiques, EDP Sciences, 2006.
22. Hannequin D., Champion D., Brice A., et al. - Génétique de la maladie d'Alzheimer - La Revue de Médecine Interne, 1996 ; 17(7):545-550.
23. Paucot AC. - Le dictionnaire impertinent du Futur: Se divertir en découvrant l'avenir et le présent -M21 Editions, 2008.
24. Barberger-Gateau P., Ietenneur I., Pérès K. - résultats de l'étude paquid 2004 - www.isped.ubordeaux2.fr/recherche/paquid/fr-paquid-accueil.htm, 2004 - consulté le 25/09/2012.
25. Lückner L , Hovaguimian F, Naville A, Groebli F. La maladie d'Alzheimer parcours du combattant. Faculté de Médecine de Genève - Immersion en communauté 2003 ; P20.
26. LAPRE E .Maladie d'alzheimer et thérapies non médicamenteuses : évaluation de la stimulation cognitive et de l'activité physique sur le fonctionnement exécutif. université Victor Segalen Bordeaux 2/ France. 2010 ; P 272 .
27. Degandt A-L. La Maladie d'Alzheimer et ses thérapeutiques-<https://pepite-depot.univlille2.fr/nuxeo/site/esupversions/f7e37ac1-1265-4bdf-bc3646468bc3fd7>. 2019.
28. Braak H., Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathologica, 1991; 82: 839-859.

29. Hannequin D., Campion D., Brice A., et al. - Génétique de la maladie d'Alzheimer - La Revue de Médecine Interne, 1996 ; 17(7):545-550.
30. Goate A. Segregation of missense mutation in the amyloide precursor protein gene with familial Alzheimer's disease – Nature, 1991; 349:7046.
31. Fillaudeau E. Les troubles du comportement dans la maladie d'Alzheimer. Université Anger France. 2015 ; P36.
32. Neuman E. L'apolipoprotéine E dans la maladie d'Alzheimer : point de vue clinique. 2000 ; P (114.115.116.)
33. Campion D. Génétique de la maladie d'Alzheimer. <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/2656.pdf>. 2001.
34. Duyckaerts C, Colle, M-ADelatour B, J.-J. Hauw. Maladie d'Alzheimer : les lésions et leur progression. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/capacites/capagerontodocs/docpremanee/0306Aaalzneuropatho 1999.pdf> . P (17-27).
35. St George-Hyslop P., Petit A. - Molecular biology and genetics of Alzheimer's disease – Comptes Rendus Biologies, 2005; 328(2):119-130.
36. Levy-Lahad E. - A familial Alzheimer locus on chromosome 1 – Science, 1995; 269: 970-3.
37. Delrieu J. Traitement médicamenteux de la maladie d'Alzheimer. Actualités et perspectives. (2017 ; P51
38. Carret-Rebillat AS. Contrôle de la neuroinflammation par la kinase PKR dans les processus pathologiques de la maladie d'Alzheimer. Université Pierre et Marie Curie. (2014). P 83.
39. Bateman R., Benzinger T, Cairns N., al. - Presymptomatic Alzheimer's disease in the Dominantly Inherited Alzheimer's Network (DIAN) - Alzheimer's & Dementia, 2012; 8(4):4.
40. Fortin MP., Krolak-Salmon P. - Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : vers un diagnostic plus précis et précoce - La Revue de Médecine Interne, 2010 ; 31(12):846-853.

Master Académique

Option : Génétique

Présenté par : GHEDIR RAYENE

CHEKHABE IMENE

Thème : *Maladie d'Alzheimer : facteurs génétiques et environnementaux*

Résumé

La Maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative du tissu cérébral qui provoque une détérioration progressive et durable des fonctions cognitives, en raison de lésions neuropathologiques spécifiques. Elle constitue la cause la plus fréquente de démence et représente un véritable problème de santé publique. C'est une maladie complexe et multifactorielle, cela signifie que plusieurs facteurs influents sur le risque de sa survenue. Dans ce mémoire, nous nous intéressons à la description physiopathologique de la maladie d'Alzheimer, ses symptômes et son évolution, aux facteurs génétiques, et environnementaux, aux diagnostics et à la méthode thérapeutique utilisée pour soigner les personnes atteintes de cette maladie.

Mots- clés : Alzheimer ; Anatomie; Cerveau ; Facteurs de risque ; Diagnostic ; Traitement.

Jury d'évaluation :

Présidente : Pr Bendjemana Katia Professeur Université Abèss Laghrour- Khenchela

Examinatrice : Dr Sebihi Fatima Z MCB Université Abèss Laghrour- Khenchela

Encadreur : Dr Derouiche Faouzia MCB Université Abèss Laghrour- Khenchela

Année Universitaire 2019-2020