

République Algérienne Démocratique et populaire Ministère de l'Enseignement
supérieur et de la Recherche scientifique



UNIVERSITE de TLEMCCEN

Faculté des sciences de Nature et de vie et sciences de la Terre et de l'Univers

Département d'Ecologie et Environnement

Laboratoire de valorisation des actions de l'Homme pour la protection de l'environnement et
application en santé publique

MEMOIRE

Présenté par

FEROUANI AHLEM

En vue de l'obtention **du diplôme de master**

En : Génétique des populations

Thème :

**Caractérisation épidémiogénétique de la
population de Tlemcen par L'Alzheimer**

Soutenu le 08/10/2020, devant le jury composé de :

Président : Mme CHABNI Nafissa.	Professeur	Université de Tlemcen
Encadreur : Mme. BENABADJI Souad.	M.C.A	Université de Tlemcen
Co-Encadre : Mme. AOUAR-METRI Amaria.	Professeur	Université de Tlemcen
Examineur : Mme. HASSANI-ABDELLI Imane.	M.C.A	Université de Tlemcen
Invité : Mr. HAMD AOUI Houari	Doctorant	Université de Tlemcen

Année universitaire 2019-2020

Remerciements :

Avant tout, je remercie Dieu tout puissant de m'avoir aidé à réaliser ce modeste travail que je dédie.

Je remercie mes chers parents qui m'ont soutenu et encouragé durant toutes ces années d'études.

Mes remerciements les plus sincères s'adressent en premier lieu à Mme AOUAR METRI A., professeur à la faculté SNV-STU de l'université Abou BekrBelkaid-Tlemcen, pour m'a guidé au cours de ces années et de m'avoir donné la chance de travailler sur un sujet tout aussi intéressant que passionnant.

Je remercie également mon encadreur Madame BENABADJI Souad, Pour sa patience, ses orientations. Ses qualités pédagogiques remarquables m'ont permis de profiter de ses connaissances et ont contribué à l'avancement de mon travail et aussi Mme. CHABNI Nafissa pour avoir accepté de juger ce mémoire.

Mes remerciements également à madame HASSANI-ABDELLI Imane, pour le grand honneur qu'elle m'a fait en acceptant d'examiner ce travail.

Je remercie aussi M. Hamdaoui houari de m'avoir aidé dans ce travail.

Mes remerciements s'adressent à tous les membres du jury pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant de juger ce travail.

Toutes mes salutations à tous mes collègues de la promotion du Master Génétique de population pour les sympathiques moments qu'on a passé ensemble.

Dédicace :

Les louanges sont à Allah seigneur des mondes qui m'a comblé de grâce en me permettant d'achever en bonne.

À mes parents :

Ma mère, Laissouf Fatiha, mon inspiration, mon soutien, ma confidente, ma force, mon espoir, ma positivité. Pour toutes ses prières et ses sacrifices consentis tout au long de mes études, pour apaiser mes craintes dans les moments de doute. Reçois à travers ce modeste travail l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude pour me donner le sourire dans les moments de peine.

Mon père, Frouani Said, qui a su me conseiller, Pour tous ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie. Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.

Que DIEU leurs procure bonne santé et longue vie.

À mes chères sœurs, Hayat et Bouchra pour leur encouragement, et leur soutien moral.

A toute ma famille, sans aucune exception.

Liste des figures :

Figure 1: Schéma du mécanisme d'action de l'APP dans l'augmentation de la production d'A β .

Figure 2: Schéma représentant la progression des dégénérescences neurofibrillaires dans le cerveau de patients atteints de la MA.

Figure 3: Schéma du mécanisme d'action de l'APP dans l'augmentation de la production d'A β .

Figure 4: Localisation géographique de la wilaya de Tlemcen.

Figure 5: Comparaisons des patients des études précédentes selon le sexe.

Figure 6: Comparaison des facteurs de risque entre la population de Tlemcen et de Blida.

Figure 7: Prévalence de la maladie d'Alzheimer et d'autres types de démence selon l'âge pour 100 000 habitants par région pour les deux sexes, 2016.

Figure 8: Nombre de cas de maladie d'Alzheimer et d'autres cas de démence et taux de prévalence après l'âge de 40 ans selon le sexe et le groupe d'âge. Données Siniram, Plan général, 2014.

Liste des Tableaux :

Tableau 1: Données épidémiologiques des patients présentant une maladie d'Alzheimer.

Tableau 2 : Comparaison de la prévalence dans la maladie d'Alzheimer.

Liste des abréviations :

A β : Peptide Amyloïde

Apo : Apoprotéine

App : AmyloidProteinPrecursor

Apps: App Secréte

ACAT: Acyl-CoA Cholesterol Acyl Transferase

DNF : Dégénérescences Neurofibrillaires

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

PSEN1ou PS1 : Presenilin 1

PSEN2ou PS2 : Presenilin 2

PET-scan : Tomographie par Emission de Positions

MA : Maladie d'Alzheimer

MMSE : Le mini mental stade examination

IMAGE : Investigations de la maladie d'Alzheimer par la génétique et l'épidémiologie

Table des matières

Introduction.....	9
Chapitre 1 : synthèse bibliographique.....	12
1.1. Maladie ou démence d'Alzheimer :.....	13
1.2. Définition de la maladie d'Alzheimer :	13
1.3. Les Causes de la maladie d'Alzheimer :	14
1.4. Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer :.....	15
1.5. Génétique de la maladie d'Alzheimer :	17
1.6. Aspects cliniques et Epidémiologique d'Alzheimer :	21
1.6.1. Epidémiologie :	21
1.6.2. Les symptômes :	22
1.6.3. Les diagnostics :.....	23
1.6.4. Les stades d'évolution d'Alzheimer :	24
1.7. Les facteurs de risque et facteurs protecteurs de la maladie d'Alzheimer :	25
1.7.1. Les facteurs de risque :.....	25
1.7.2. Les facteurs protecteurs :	27
1.8. Traitements de la maladie d'Alzheimer :.....	28
1.8.1. Traitement médicamenteux :.....	28
1.8.2. Traitement non médicament :	29
Chapitre 2 : méthode de travail.....	31
2.1. Localisation géographique et démographie de la wilaya de Tlemcen :.....	32
2.2. Objectif d'étude :	33
2.3. Le type d'étude :	33
2.4. Critère d'inclusion :	33
2.5. Critère d'exclusion :	33
2.6. Les limite d'étude :	33
2.7. Analyse statistique:.....	34
Chapitre 3: résultats et interprétation des Données	35
3.1. Comparaison de la prévalence dans la maladie d'Alzheimer :.....	37
3.2. Comparaison des patients des différentes études selon le sexe :	38
3.3. Comparaison des facteurs de risque :	39
3.4. Comparaison de la prévalence de la maladie d'Alzheimer dans les différentes régions du monde :	40
Chapitre 4 : Discussion	43

Conclusion	45
Références Bibliographie	47
Annexes	56

Introduction

Introduction :

La maladie d'Alzheimer (MA) est une affection neurodégénérative du système nerveux central, favorisée par le vieillissement. Cette maladie représente la cause la plus fréquente des troubles neurocognitifs majeurs et se caractérise par une détérioration des facultés cognitives et de la mémoire et aussi par une altération progressive souvent irréversible des fonctions nerveuses. Il s'agit d'une maladie cérébrale, causée par la dégénérescence progressive des cellules du cerveau, c'est une affection hétérogène tant sur plan clinique que génétique (**David et al., 1997**).

La maladie d'Alzheimer est une affection poly factorielle qui résulte de l'interaction entre un terrain génétique et des facteurs de l'environnement. Une pathologie neuro-dégénérative affecte le fonctionnement du système nerveux, conduisant à une détérioration des cellules nerveuses et à un dysfonctionnement des neurones qui peut causer la mort. Au niveau des régions du système nerveux atteintes par la maladie d'Alzheimer, les troubles pourront affecter certaines fonctions comme, la motricité, la mémoire, le langage, la perception,

Maintenant, la MA est la plus fréquente des maladies neurodégénératives, elle est considérée comme la troisième cause de décès dans le monde derrière les maladies cardiovasculaires et le cancer. Le plus grand accroissement des cas atteints par la MA se fera dans les pays faiblement industrialisés. Cela est dû en partie à un accroissement de l'espérance de vie, aussi qu'à un manque d'accessibilité au diagnostic et de politique de prévention.

On a estimé, en 2015 dans le monde, que 47 millions de personnes présentaient une démence et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) déclare le 7 DÉCEMBRE 2017 que ce nombre devrait tripler et passer ainsi de 50 millions, actuellement à 152 millions en 2050 (**OMS, 2017**).

Selon, des études statistiques fournies par la Société algérienne de neurologie et de neurophysiologie clinique (SANNCC), en Algérie la MA touche plus de 100 000 personnes (**Arezki Mohamed, 2010**).

La prévalence de la maladie d'Alzheimer en Algérie augmente avec l'âge, mais elle reste mal connue car il n'y a pas de centres de Neurogériatrie. Le manque de structures d'accueil de jour, pénalisant à la fois les patients et leurs familles qui souffrent beaucoup plus que le malade. Puisqu'en Algérie il existe actuellement peu d'unités de consultations. Le suivi de cette maladie à Tlemcen se fait au niveau du service de neurologie du CHU, et des consultations spécialisées de mémoire se font au niveau de la polyclinique de Boudghène.

Introduction

Notre étude a pour objectif de déterminer le profil épidémiogénétique des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, en particulier la prévalence, les facteurs de risque non modifiables (âge, sexe, et la prédisposition familiale), ainsi que les facteurs de risque vasculaires.

Pour répondre à notre objectif, un plan de travail est réparti comme suit : une synthèse bibliographique, Méthode de travail , Résultats et discussion des études et une Conclusion.

Chapitre 1 : synthèse bibliographique

1.1. Maladie ou démence d'Alzheimer :

La démence est définie comme un syndrome clinique causé par la neuro-dégénérescence qui implique un déclin progressif des capacités cognitives (**Livingston et al., 2017**).

La maladie d'Alzheimer est la principale type de démence, de qui représente 60% à 70% des démences (**Garre-Olmo et al ., 2009**).

La démence d'Alzheimer est l'une des principales causes de mortalité dans la population âgée (**Rochoy M. , 2019**) donc il devient un problème majeur de santé publique. La maladie d'Alzheimer a initialement été décrite par l'anatomopathologiste allemand Alois Alzheimer en 1906(**Derouene, 2008**). Il existe une période pré-symptomatique d'une quinzaine d'années entre les modifications biochimique cérébrales et le développement d'une démence d'Alzheimer (**Harvey RJ, 2003**).

1.2. Définition de la maladie d'Alzheimer :

La Maladie d'Alzheimer est une maladie cérébrale chronique de cause multi factorielle, qui s'exprime en générale après 65 ans et il touche plus particulièrement les personnes âgées, et présente une période de latence (**Amieva et al, 2008**).

La Maladie d'Alzheimer est une affection neurodégénérative du cerveau qui associe des altérations progressives et aussi des fonctions cognitives irréversibles plus spécialement de la mémoire (**El kadmiri, 2013**) . Dans le cerveau des personnes atteintes par l'Alzheimer, il y a une disparation progressive des neurones, qui servent à programmer un certains nombres d'actions. Cette disparaissant, entraine une altération des facultés cognitives (mémoire, raisonnement, langage,...etc).

Cette maladie peut être classée en deux sous type distincts : les formes familiales, précoce, causées en partie des mutations génétiques particuliers et les formes tradives sporadiques avec plusieurs facteurs des risques incluant certains polymorphismes génétiques. Les principaux signes physiologiques d'un sujet atteint de la maladie d'Alzheimer, c'est l'observation des plaques anormales (plaques amyloïdes) et des enchevêtrements de cellules nerveuses conduisant à une perte d'autonomie et des répercussions dans les activités de la vie quotidienne.

1.3. Les Causes de la maladie d'Alzheimer :

Les causes ne sont pas encore élucidées, à l'exception de 1% à 5% des cas d'Alzheimer qui sont causés par certaines anomalies génétiques nettement identifiées ce sont les formes dites familiales, pour les autres formes, seuls les facteurs de risques ont pu être identifiés (**What We know Today About Alzheimer's Disease, Alzheimer's Association., 2011**).

Actuellement, il existe deux formes différentes de la maladie d'Alzheimer :

A. La forme familiale : (5% des cas environ)

Dans cette forme le début est entre 30 et 60 ans mais peut débuter plus jeune, la cause, ici, est fondamentalement et purement génétique, Se caractérise par une, apparition très précoce et par une transmission autosomique dominante.

Cependant, les études de liaison génétique et les méthodes du clonage positionnel, en suggérant ainsi l'implication de plusieurs gènes. Approximativement 90% des formes autosomiques dominantes de la maladie sont dues à des mutations ou duplications du gène APP et des mutations des gènes PSEN1 et PSEN2 (**S. Benhalla et al, 2019**).

B. la forme tardive : (95% des cas environ)

Il n'existe pas une cause, éventuellement parce qu'il n'y a pas une cause unique mais une origine poly factorielle comme les facteurs environnementaux, facteurs de risque cardiovasculaires, facteurs de risque génétique ...etc.

Le facteur de risque génétique de la MA le plus connu l'Apolipoprotéine E (Apo E) est une protéine, ou son gène responsable situé sur le chromosome 19 et comporte 3 allèles ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$) codant pour 3 formes de l'Apo E structurellement et fonctionnellement différentes (E2, E3, E4) (**Zannis et al, 1981**), dans le cerveau de patients Alzheimer il y a une augmentation de l'expression de l'Apo E. L'effet de l'Apo E s'explique à deux niveaux distincts, tout d'abord l'ApoE-E4 qui est le produit de l'allèle $\epsilon 4$ semble favoriser l'agrégation de β - amyloïde sous forme des plaques séniles, ensuite l'Apo E permet la restructuration des membranes neuronales lésées en apportant les lipides constitutifs nécessaires, dans ce rôle de réparation neuronale. L'Apo E-E4 est la moins performante dans la réparation des neurones, et le plus important que les autres formes , parce que ce sont des formes oxydées de Apo E qui se lient au peptide amyloïde de façon plus rapide que celle de l'Apo E3 ou l'autre forme de l'Apo E (**Strittmatter et al, 1993**).

La liaison instituée entre l'Apo E4 et du peptide amyloïde expliquerait son rôle en tant que facteur de risque (Soulé, 2004).

Il existe actuellement des nombres inconnus de facteurs génétiques et environnementaux, Ici, nous pouvons citer les troubles cardio-vasculaires l'hypertension artérielle, le diabète de type 2, un taux élevé de cholestérol, peuvent aussi être un terrain favorable au développement de la maladie (Ferland, 2003).

1.4. Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer :

La maladie d'Alzheimer caractérisée par la présence anormale au sein du parenchyme cérébrale de deux processus lésionnels, à ces lésions s'associent des pertes neuronales (S. Benhalla et al., 2019), sont:

A. Les Plaques amyloïdes :

Les plaques amyloïdes liées à l'agrégation de dépôts extracellulaires de peptides amyloïdes dans leurs formes pathologiques ($A\beta$ 42 et $A\beta$ 40). Ces lésions sont démontrées essentiellement dans les régions limbiques du cerveau telles que l'hippocampe et le complexe amygdalien, aussi que dans des régions corticales et subcorticales spécifiques (Ollat, 2009).

L'APP c'est une protéine ubiquitaire, transmembranaire, composée de 770 acides aminés et joue un rôle important, concernant la croissance cellulaire et la plasticité neuronale. Cette protéine précurseur des peptides amyloïdes. Le peptide amyloïde ($A\beta$) est un peptide hydrophobe de 40 à 42 acides aminés et se décline sous deux formes essentielles : $A\beta$ 40 et $A\beta$ 42 ce peptide subit une protéolyse selon deux différentes voies l'une dite amyloïdogène car elle conduit à la formation du peptide $A\beta$ 42, et l'autre voie non amyloïdogène, car elle prévient la formation du peptide $A\beta$ 40, dans la première voie les deux sécrétases, β et γ sécrétase clivent l'APP pour libérer le peptide amyloïde, par contre dans la voie non amyloïdogène seulement l'enzyme γ -sécrétase clive l'APP au sein de la séquence $A\beta$ et empêche de ce fait la formation du peptide amyloïde. Ce clivage produit un peptide aux propriétés neurotrophique, le sAPP, dont le récepteur reste encore à découvrir. L'accumulation de peptides $A\beta$ entraînerait des détériorations des membranes cellulaires avec entrée massive de calcium dans la cellule et réaction inflammatoire par activation microgliale (S. Benhalla et al., 2019). Ces lésions entraîneraient la mort neuronale par nécrose ou par apoptose (Divry, 1927).

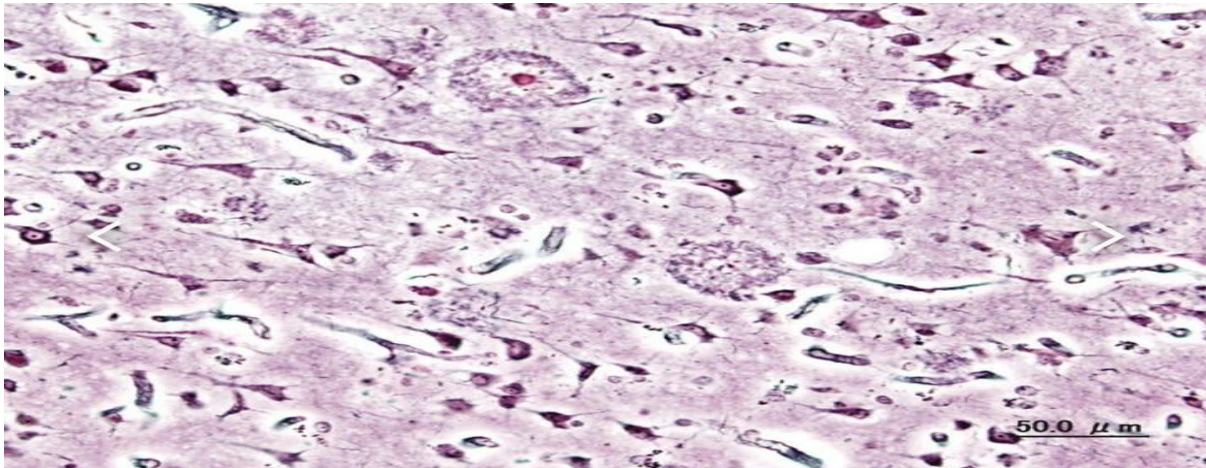


Figure 1 : Des plaques séniles dans une coupe microscopique de cerveau (technique de Silver, congored). (Cras P, 1991)

B. Les dégénérescences neuro-fibrillaires DNF :

Les lésions intracellulaires de dégénérescences neuro- fibrillaires(DNF) attachées à l'accumulation de protéines TAU anormalement phosphorylées.

Il s'agit d'enchevêtrements de fibrilles dans le corps cellulaire des neurones, cette enchevêtrements constitué les TAU protéines « protéine appartenant à la famille des MAP microtubule Associates Proteins , constituant entre 352 -441 acides aminés et présents dans les neurones au niveau des axones »(Kolarova, 2012) . Les protéines TAU assurent le bon transport axonal et l'association de cette protéine aux microtubules favorise la polymérisation et la stabilité de ces derniers (Buée Luc, Delacourte Abdré, 2006), ils se détachent des microtubules, mais sont rapidement dégradées chez les sujets sains et en trouve 2 ou 3 groupe de phosphate , au contraire les TAU retrouvées dans le cerveau des personnes atteints de la maladie d'Alzheimer sont hyper phosphorylées, dus d'une accumulation inter neuronale de fibrilles et compte 5 ou 9 groupements phosphate, l'hyperphosphorylation conduit au détachement de la protéine de microtubules et à son agrégation (Mandelkonow et al, 2003). Les protéines TAU présents chez les personnes atteints de la MA, ne sont pas toutes dégradées et vont donc s'agréger, formation du trop neurofibrilles ploquent le fonctionnement du neurone car elles ne permettent pas le transport axonal nécessaire à son activité et provoquent un mort neuronal par apoptose.

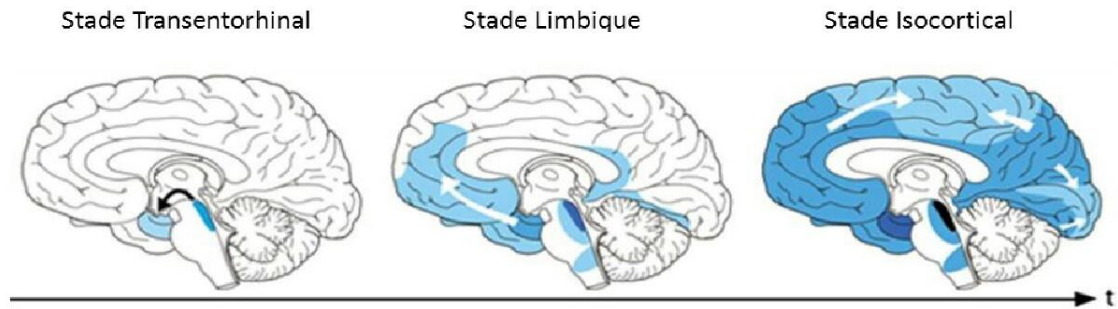


Figure 2: Schéma représentant la progression des dégénérescences neurofibrillaires dans le cerveau de patients atteints de la MA (Jucker & Walker, 2013).

Les chercheurs Braak et Braak, ont identifié plusieurs stades de propagation de la pathologie de la protéine Tau (Braak, H., et Braak, E, 1991).

Les premiers stades précoces transentorhinal caractérisé par la présence des dégénérescences neurofibrillaire dans la région transentorhinal du cortex, circonscrivent la cornue d'Ammon CA1 de l'hippocampe, et dans Le stade suite limbique (plus avancé) des dégénérescences neurofibrillaires fantômes font leur apparition dans les régions tansentorhinales et entorhinales, après la mort du neurone, ces dégénérescences restent, et peuvent être dégradées par les astrocytes. Finalement le stade isocortex est atteint lorsque l'isocortex est entièrement affecté. La présence étude montre le fantôme de la MA et son hétérogénéité, pour ce stade certains patients avaient un processus de dégénérescence plus concentré dans une région spécifique du cerveau (N. El kadmiri et al, 2013).

1.5. Génétique de la maladie d'Alzheimer :

Les études génétiques de la MA ont conduit à distinguer, des formes héréditaires (mono génique) qui sont introuvables et des formes où l'on met en évidence un facteur de susceptibilité à transmission génétique, dénommant la formes tardive (GIRARD, 2000).

Les mutations responsables des formes autosomiques dominantes (familiale) :

La découverte de mutations dans les gènes de la protéine précurseur de l'amyloïde APP, et des préséniles 1 et 2 (PS1 et PS2) responsables des formes familiales précoces de la MA a placé l'hypothèse de la cascade amyloïde au centre de la physiopathologie de cette affection (M.C.CHARTIER-HARLIN et coll, 2004).

- a) Les mutations du gène amyloïde β protéine précurseur (APP):

Chapitre 1 : synthèse bibliographique

Les mutations de gène APP sont les premières mutations décrites, responsables des MA autosomique dominantes (**Goate A, 1991**), ces mutations appelées « mutations Suédoises » puisque, elles affectent deux régions du gène App. Le premier site concerne les codons 715/717 et le deuxième site concerne les codons 670/671, ces deux sites de mutation correspondent au niveau de la séquence protéique aux deux extrémités du peptide A β (**Citron M, 1992**). La mutation suédoise (APP : 670/671), entraîne in vitro une production de peptide A β huit à dix fois supérieure à la normale. En général, une accumulation intracellulaire de peptide A β a été notée ainsi que les dépôts diffus extracellulaires correspondant donc aux étapes initiales de la MA (**Cabrejo L, 2006**).

b) Les mutations du gène de la préséniline 1 (PSEN1) :

Le gène codant pour la préséniline1 situé sur la région q24.2 du chromosome 14 et il code pour une protéine membranaire de 467 acide aminés, existantes dans les neurones. La plupart des mutations ponctuelles de type faux-sens distribuées tout le long du cadre de lecture de PSEN1, et plus rarement des mutations d'épissage au niveau de l'intron 8, entraînant une délétion de l'exon 9. Dans la grande majorité des cas, les mutations de PSEN1 sont responsables d'une MA précoce sans signe associé. Cependant, quelques familles témoignent d'une très grande diversité phénotypique liée à des mutations particulières de PSEN1 (**Campion D, 1999**).

c) les mutations de la préséniline 2 (PSEN2) :

Le gène PSEN2, Situé sur le chromosome 1 en position q31.42, ce gène a été identifié grâce à sa forte homologie de séquence en acides aminés 67% avec le gène PSEN1 (**Sherrington et al, 1996**). Les mutations de PSEN2 sont très rares en trouve dix mutations ponctuelles ont été rapportées dans moins de 20 familles dans le monde. Le phénotype est celui d'une MA classique avec parfois des âges de début plus tardifs jusqu'à 85 ans.

Le gène APP interagit avec les protéines présénille 1 et 2 (**Piscopo P, 2008**), composants majoritaires de γ -sécrétase, l'enzyme qui clive l'APP en position 40/42 (Figure 3). Ainsi, non seulement l'APP mais aussi les enzymes de clivage associées sont impliquées génétiquement comme causes de la MA, conduisant à une légère augmentation de la production de l'A β 42 par toutes ces mutations (**Pradier**).

Il existe aussi d'autres processus neurodégénératifs : La duplication du gène amyloïde β protéine précurseur APP. La duplication ne concernait que les gènes de l'APP excluant ainsi l'implication potentielle des gènes adjacents, cette duplication du gène APP localisé sur le chromosome 21

suffit d'expliquer que les patient trisomique 21 ont un risque accru de développer un MA (Visser et al, 1997).

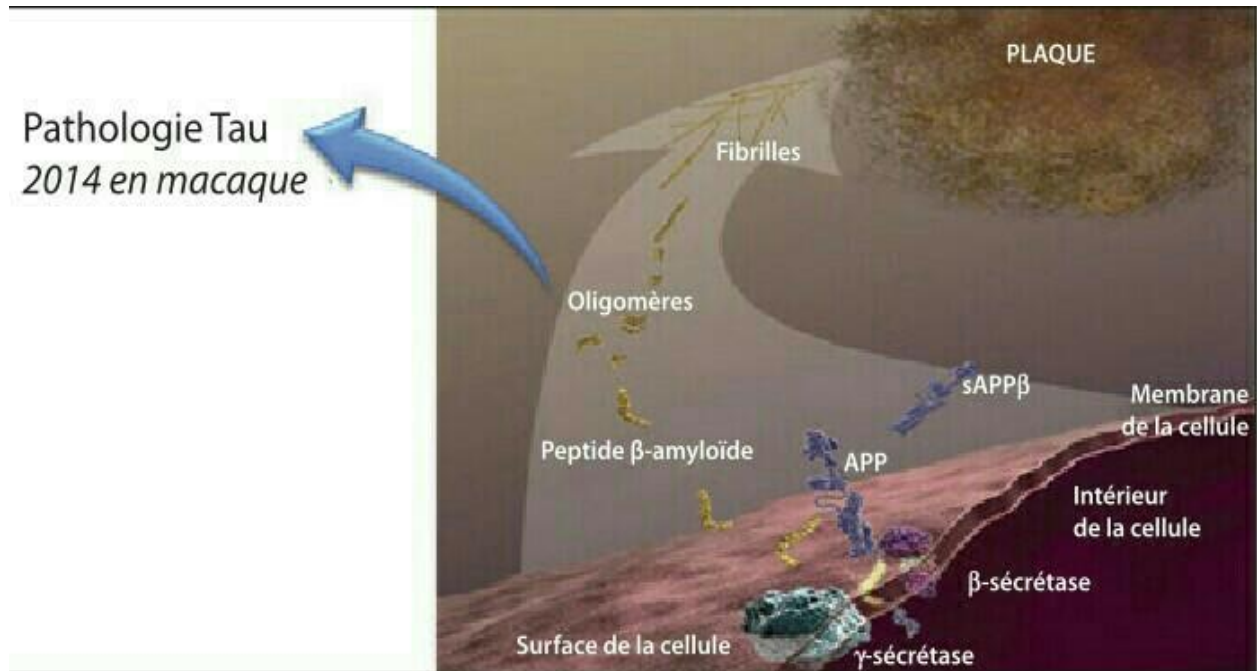


Figure 3: schéma du mécanisme d'action de l'APP dans l'augmentation de la production d'Aβ. Source : www.nia.nih.gov (Pradier).

En 2010, une étude concernant le gène intervenant dans la MA, trouve une nouvelle forme d'ataxie cérébelleuse autosomique récessive (ARCA) secondaire à des mutations du gène ANO10 (Anoctamin 10) a été identifié. Ces mutations d'épissage ont été analysées par RT PCR avec l'ARN des patients. Neuf patients 5 % porteurs de 8 nouvelles mutations ANO 10 ont été identifiés. Donc le gène ANO10 est responsable d'une ARCA d'évolution lente, principalement caractérisée par une atrophie cérébelleuse avec une absence de neuropathie périphérique (M. Renaud, 2014). Ce gène qui provoque cette lésion est un facteur de risque entraînant la maladie d'Alzheimer.

La génétique de la maladie d'Alzheimer sporadiques (tardives) :

Quant aux facteurs d'excitabilité génétique, la situation est encore plus compliquée. La principale mutation qui constitue un facteur d'excitabilité concerne un gène situé sur le chromosome 19 en position q13.2 et qui code pour une protéine connue depuis longtemps dans le métabolisme des lipides est l'apolipoprotéine E (GIRARD, 2000).

Chapitre 1 : synthèse bibliographique

La plupart des formes de la MA sont définies comme sporadiques, c'est-à-dire sans transmission mendélienne classique, ceci sous-entendant qu'il n'existe pas de preuves évidentes d'une transmission familiale. Cependant, il est maintenant nettement établi que le risque de développer ces formes, est attribuable à au moins hauteur de 50 %, à des déterminants génétiques. En effet, dès 1993 était mis en évidence l'impact majeur de l'allèle $\epsilon 4$ du gène de l'apolipoprotéine E sur le risque de développer la MA. Les individus porteurs d'au moins une copie de cet allèle ont un risque trois à quatre fois plus important de développer l'affection. Cette première découverte essentielle a pu laisser croire que l'étude de la génétique des formes sporadiques de la MA serait rapide. Depuis ce gène et nonobstant la multiplication des analyses soit plus d'une centaine de gènes candidats étudiés, aucun consentement n'a pu être obtenu quant à la caractérisation de nouveaux déterminants génétiques. Or, il a été estimé qu'au moins 4 gènes majeurs présentant un effet similaire à celui de l'APOE, existeraient. Par ailleurs, il est probable que plusieurs dizaines de gènes présentant un effet plus modeste, interviendrait aussi (**Lambert, 2005**). Parmi le gène qui pourrait un rôle similaire à l'apo E dans la pathophysiologie de l'A β , le gène CLU (la clustérine).

Les 30 dernières années ont permis de découvrir l'importante hétérogénéité génétique de la maladie d'Alzheimer et comme, il existe un vaste champ de facteurs de risque génétique « le génotype $\epsilon 4$ des gènes Apo E » il y a pareillement, plusieurs d'autres facteurs beaucoup plus rares « TREM2, SORL1 ou ABCA7 » (**G. Nicolas, 2017**). La mutation du gène TREM2 peut conduire à une prédisposition accrue à la MA par l'altération des processus inflammatoires. Un autre gène identifié en 2015 par l'équipe islandaise à l'origine de la découverte de TREM2, est le gène ABCA7 (**Steinberg S, 2015**). La mutation de ce gène intimement liée à l'apparition de la MA. Deux nouveaux gènes portaient une mutation de novo avec la physiopathologie de MA, VPS35 et MARK4 leur rôle reste néanmoins à préciser (**G. Nicolas, 2017**).

Il existe d'autres gènes impliqués dans la réponse immunitaire, le gène MS4A, Certains allèles de cette famille de gènes modifient les conditions de la synthèse d'A β , affectent la phosphorylation de Tau et le niveau d'apoptose (**Liang Y, 2001**), et aussi le gène codant pour CR1 (récepteur 1 du composant 3b/4b du complément). Une étude française retrouve une association entre le locus de CR1 et le risque de MA (**Raschetti R, 2007**). Le rôle de facteurs de risque génétiques est à présent bien établi dans les autres cas, qui représentent l'immense majorité des maladies.

En fin, des améliorations majeures sont actuellement réalisées dans le entendement des facteurs de risque génétique de MA. La connaissance de modernes gènes candidats correspondant aux

protéines présentes au niveau de la plaque sénile, devrait permettre de cerner le caractère multigénique de la MA, et la découverte des mutations responsables des rares formes autosomiques dominantes est essentielle pour détailler la cascade de processus pathologiques impliquant le dépôt de peptide A β et ses conséquences sur la morte neuronale **(D Hannequinl et al, 1996)**.

1.6. Aspects cliniques et Epidémiologique d'Alzheimer :

1.6.1. Epidémiologie :

La maladie d'Alzheimer est la principale cause de démence, cette maladie cérébrale s'exprime, en générale après 65 ans même si des sujets plus jeunes peuvent être affectés, la prévalence après 65 ans est de 5% et atteint 20% des plus de 85 ans. Le taux de prévalence de la maladie d'Alzheimer est de 0,02% entre 30 et 60 ans, 0,3% entre 60 et 70 ans et 3,2% entre 70 et 80 ans **(Gatz M et al, 2006)**.

Dans le monde, le taux de prévalence des démences est estimé à 48,6/1000 patients et le taux d'incidence à 17,2/1000 personnes/années chez les patients de plus de 60 ans et il y a 250 000 nouveaux cas chaque année, il existe 148 000 personnes atteintes de démence vivent actuellement en Suisse, en raison de vieillissement de la population, leur nombre devrait doubler d'ici 2040 **(Julien, 2019)**. En France, on estime à 850 000 personnes de plus de 65 ans touchées par la maladie, un chiffre qui pourrait atteindre 1,3 million en 2020 et 2,1 million en 2040, avec 225 000 nouveaux cas par an ceci représente environ 900 000 malades (données de l'étude PAQUID, étude de cohortes en Aquitaine, Dordogne et Gironde depuis 1989).

Selon, des études statistiques fournies par la Société algérienne de neurologie et de neurophysiologie clinique (SANN), en Algérie la MA touche plus de 100 000 personnes. Cette estimation nationale réelle, même si nous ne recevons que 10 000 malades en consultation, affirme le professeur Arezki Mohamed, président de (SANN) **(Arezki Mohamed, 2010)**.

Le dernier dénombrement, réalisé vers la fin de 2017 et début 2018, a fait ressortir 200.000 cas d'Alzheimer à l'échelle nationale, a indiqué à l'APS Pr. Souhila Amalou neurologue spécialisée dans la maladie d'Alzheimer au Centre hospitalo-universitaire (CHU) Franz Fanon de Blida, chaque mois, une moyenne de 25 nouveaux cas dans la wilaya de Blida seulement.

Plusieurs études ont observé une diminution de l'incidence de la MA ces dernières années, et aussi qu'il n'y a pas eu des traitements nouveaux, que les sujets de plus de 65 ans d'aujourd'hui

Chapitre 1 : synthèse bibliographique

différent de ceux d'il y a 10 ans surtout par leur différence de mode de vie et d'accès aux soins, en particulier dans le domaine vasculaire. Il existe une large part de patients atteints de démence et non diagnostiqués, et la principale connaissance de l'épidémiologie des démences passe par une meilleure reconnaissance de ces patients.

1.6.2. Les symptômes :

Dans la maladie d'Alzheimer, les symptômes diffèrent d'une personne à l'autre et ne sont pas de même sévérité chez tous les malades, les troubles de la mémoire sont ceux qui inquiètent fréquemment au début de la maladie, mais cela ne signifie pas qu'elles sont obligatoirement atteintes de la maladie d'Alzheimer.

En effet, il est maintenant admis que la MA est une maladie cérébrale chronique pour laquelle les lésions s'installent insidieusement durant une vingtaine d'années, et la mort en général entre 8 et 10 ans après le début des symptômes.

Il existe plusieurs troubles, voici quelques exemples de premiers symptômes, ainsi que de signes plus avancés de la maladie (**Lise Lückner, 2003**) :

-Trouble de mémoire : parmi les signes les plus connus de la maladie d'Alzheimer est la perte de la mémoire, elle commence par les souvenirs qui sont mal fixés dans les éléments nerveux et elle finit par la mémoire sensorielle, instinctive, qui est fixée dans l'organisme, devenue une partie de lui-même ou plus tôt lui-même, il s'agit d'oublier des événements importants, les noms des personnes déjà connues, des dates et de rendez-vous.

-Difficulté à planifier : les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer peuvent avoir des difficultés à se concentrer et perdent la capacité à suivre un plan ou à utiliser les nombres.

-Tâches familières : (apraxie) les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ont souvent du mal à exécuter les tâches quotidiennes, et correspond aux troubles du comportement gestuel qui expliquent principalement les difficultés importantes que les personnes démentes rencontrent lors d'un déménagement ou des vacances.

-Troubles du langage et de compréhension : (aphasie) il est parfois difficile au malade atteint de la MA de communiquer avec d'autres personnes, il perd la capacité de finir ses phrases, et utilise un langage plus court avec des phrases plus courtes et moins élaborées, il y a aussi le problème de compréhension. Les personnes malades aussi utilisent la répétition avec le temps, elles parlent de moins en moins jusqu'à ne plus parler.

Chapitre 1 : synthèse bibliographique

-Troubles de la reconnaissance : (agnosie) peuvent avoir des problèmes de vision chez certaines personnes atteintes de la MA, elles deviennent incapables de reconnaître des visages connus et des objets, ces problèmes ne sont pas au niveau de la vision ou de la mémoire mais d'une incapacité du cerveau à traiter l'information visuelle et auditive.

-Désorientation dans le temps et/ou dans l'espace : souvent les malades atteints de la MA sont désorientés c'est-à-dire ; le pire n'est pas de ne pas savoir l'heure ou de ne pas reconnaître sa maison mais d'être plongée dans l'angoisse, ils peuvent perdre des saisons et même dans les lieux qu'ils connaissent.

-Objets égarés : les personnes malades d'Alzheimer souvent se sentent avoir perdu leurs objets, et elles ne peuvent pas ranger ou trouver les choses.

-Jugement et affaibli : le malade atteint de la MA peut éprouver des changements dans son jugement, il devient inapte de juger une circonstance d'urgence et aussi il prend des décisions déraisonnables.

-Changement d'humeur et de personnalité : la personnalité et l'humeur, peut changer progressivement chez les personnes atteintes de la MA, par exemple ; une personne sociale va devenir soudainement renfermée et méfiante peut aussi dans certains cas passer du calme aux pleurs sans raison apparente.

1.6.3. Les diagnostics :

La MA reste difficile à diagnostiquer, seule l'étude anatomopathologique du cerveau permet le diagnostic de certitude. A la fin des années 1990, le concept de « mild cognitive impairment » (MCI ou trouble cognitif léger) a émergé, il est basé sur des données cliniques. L'avantage de ce concept a démontré qu'il y a un état transitionnel entre le vieillissement cognitif normal et la démence, ce concept est limité, par l'absence de spécificité, ce qui explique la négativité des études médicamenteuses réalisées avec une population atteinte de la MA (Collie A, 2002). Donc pour confirmer de façon formelle la présence des caractéristiques neuropathologies de la MA qui sont l'atrophie corticale, les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires on utilise un examen neuropathologique comme l'autopsie ou la biopsie.

Aujourd'hui, il existe une multitude de tests d'évaluation générale du fonctionnement cognitif. On citera par exemple le Mini-Mental state Examination (MMSE) ou le Montreal Cognitive Assessment (MoCA), ces tests sont des tests psychométriques, ne permettent pas de porter un diagnostic mais ils permettent d'identifier la sévérité des troubles cognitifs, et aussi On

distingue l'imagerie morphologique (IRM et Scanner) et l'imagerie fonctionnelle (PET et SPECT), qui permettent d'orienter le diagnostic (**Eysert, 2019**).

En effet, les symptômes cliniques de l'atrophie cérébrale sont des marqueurs topographiques et les chercheurs ont proposé d'intégrer les biomarqueurs du processus pathologique dans le raisonnement, étiologique, ces bio marqueurs « TAU et amyloïde » (**M. Didic et al, 2013**), ont été identifiés grâce à la tomographie par émission de positron (PET-San). Cependant, l'utilisation du PET-San reste couteuse et l'accès à cette technologie est donc limité, (**Weller, J., Budson, A, 2018**) il est également possible de détecter ces marqueurs dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) des patients par ponction lombaire (**Jack Jr et al., 2013**). Ont observé une diminution du taux d'A β et aussi une augmentation de la phosphorylation de la protéine Tau Dans LCR cette technique moins couteuse.

Un bilan biologie est réalisé pour éliminer les causes classiques de pathologies non-neurologiques se manifestant par des troubles cognitifs ou pour rechercher des comorbidités fréquentes comme « les carences vitaminiques B12 et B9 ». Dans les situations les plus fréquentes, il est recommandé de réaliser hémogramme, vs, ionogramme avec calcémie et TSH (**Olivier et Jean-François Démonet, 2018**).

De nombreuses pistes prometteuses impliquant la détection d'AB et Tau dans le plasma, sont d'ailleurs à prévoir pour les années à venir (**chen et al, 2019**).

1.6.4. Les stades d'évolution d'Alzheimer :

La vie quotidienne des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer change avec l'évolution de cette maladie, et on peut définir généralement l'existence de quatre grands stades dans la progression de la MA sont (**Phaneuf, 2007**) :

- **Stade préclinique** : chez les personnes souffrant de la MA, il existe une composition silence de lésions cérébrales dans la période entre 15 à 25 ans. A ce stade, les symptômes plus ou moins décelables émergents comme l'oubli plus notable, la difficulté à acquérir de nouvelles informations, l'égarment des objets, et le manque d'intérêt.
- **Stade légère** : A ce stade, l'évolution des symptômes participe à la confirmation du diagnostic, notamment avec l'aggravation des troubles de la mémoire à court terme et de la mémoire épisodique et aussi du langage. Le patient exprime des difficultés à communiquer parce qu'il oublie les mots courts. A ce niveau de la progression de la maladie, le patient a besoin Just d'un peu d'aide dans l'accomplissement des taches de vie quotidienne.

- **Stade modéré** : dans le stade modéré, les déclin cognitifs ont un retentissement sur l'autonomie du patient. Les troubles de la mémoire s'amplifient où la mémoire s'accroissent des faits récents sont très altérés et la mémoire des faits anciens commence aussi à être perturbée, donc les personnes atteintes deviennent incapables de faire les activités de la vie quotidienne. Les troubles de l'orientation temporelle et spatiale s'aggravent.
- **Stade sévère (avance)** : durant le stade final du développement d'Alzheimer, le patient est vraiment besoin du personnel de soin (**Forstl, 1999**) parce que, la mémorisation est totalement altérée, le patient oublie tous les souvenirs et les événements survenus de sa vie il devient grabataire, incapable de communiquer de déplacer. A la fin la maladie d'Alzheimer devient une maladie mortelle.

1.7. Les facteurs de risque et facteurs protecteurs de la maladie d'Alzheimer :

Il existe, plusieurs facteurs qui ont été étudiés notamment dans les études épidémiologiques, pour expliquer l'apparition de la MA, on définit des facteurs de risque non modifiables (âge, sexe, gènes), qui possèdent un rôle spécifique dans la physiopathologie de la maladie et d'autres facteurs modifiable et les facteurs protecteurs.

1.7.1. Les facteurs de risque :

- **L'âge** : est le facteur de risque le plus évoqué dans les études épidémiologiques, les nombres de nouveaux cas de MA augmentent de façon exponentielle avec l'avancé dans l'âge après 65 ans (**Fratiglioni et al, 2000**).

Une étude américaine portant chez les personnes très âgées a dernièrement montré que le taux d'incidence de la démence augmente de 12,7% par an chez les personnes âgées entre 90 et 94 ans, de 21,2% par an chez les personnes âgées entre 95 et 99 ans, pour atteindre 40,7% par an chez âge de plus de 100 ans (**James et al, 2010**).

- **le sexe** : le MA touche deux fois plus de femmes que l'homme les changements hormonaux qui surviennent à la ménopause, particulièrement la réduction de l'œstrogène a été évoqué pour expliquer le phénomène.
- **Les Facteurs de risque génétique** : Le principal facteur de risque génétique est le cas de rares formes de maladies d'Alzheimer, attachées à la mutation de trois gènes (APP, ps1, ps2) situés sur les chromosomes 14 et 21 responsable de la moitié des formes familiales de la MA (**Patry-Morel, C et al, 2006**).

Environ 40% des patients atteints de la MA acquérir un allèle APOE E4 ce qui suggéré que d'autres facteurs de risques génétiques sont impliqués (**Goedert et al, 2015**), les

Chapitre 1 : synthèse bibliographique

recherches montraient que l'expression de l'allèle ApoE ε4 par rapport à APO E2 , APO E3 ou KO APOE chez des souris transgéniques Tau (P301S) conduit à une neuroinflammation, une redistribution de Tau au niveau somato-dendritique et une neurodégénération sévère liée à une atrophie cérébrale, de façon indépendante de peptide Aβ (Shi et al., 2017).

Il existe aussi les analyses pan génomiques ou GWAS, les premiers gènes caractérisés par les GWAS ont été les gènes CLU et CR1 (Lambert et al, 2009), la présence de variantes rares ayant de gros impacts pouvant être multiplié par 3 le danger de développer la MA (Jonsson, 2013) par exemple les cas de déclenchement exprimé sur les cellules myéloïdes 2 (Triggering receptor expressed on myeloidcells 2, TREM2).

Concernant la dégénérescence lobaire fronto-temporale par exemple ,une histoire familiale est retrouvée chez 40 à 50 % des patients atteints ; les principaux gènes impliqués sont Microtubule-Associates Protein Tau (MAPT), Progranulin (GRN), C9orf72, TARDBP, VCP, TMEM106B, FUS, CHMP2B, etc (Li Y -Q, 2016).

La protéine de FERMT2 appartient à la famille des kindlins a été identifiée aussi comme facteur de risque génétique pour la MA, et de nombreux autres gènes ont ultérieurement été identifiés jusqu'à très récemment (Kunkle et al, 2019).

Dans une recherche autour des facteurs associés à la MA, de nombreux autres gènes ont été étudiée : Interleukine 1, l'allèle intervient (allèle T 889C/T) Interleukine 10, (allèle A 108G/A), Prion Protein, (allèle M M129V) CholineacétylTansferase(CHAT), (allèle A rs3810950 (G/A)), Translocase of outer mitochondrial membrane 40 (TOMM40), (allèle A rs20 75650) ...etc. Au somme, il existe une vaste littérature sur le sujet, qui n'a pas mis en évidence en 2018 de facteurs génétiques plus probants que celui de l'apolipoprotéine E pour les formes sporadiques de maladie d'Alzheimer (Rochoy M. , 2019) .

- **Facteurs de risque vasculaires** : sauraient être rattachés à la maladie d'Alzheimer comme l'obésité, l'hypertension, le diabète de type 2 (Haan, 2005) , l'insuffisance cardiaque sont des facteurs spécifiques pourraient favoriser la survenue de la MA.
- **Facteurs neuropsychiatriques** : « dépression, les inconvenances auditifs périphérique et les traumatismes crâniens ».

-la dépression : en 2015, Harrington et al, ont étudié la relation entre la dépression et les peptides amyloïdes beta chez une population de vieillissants, cette étude montrait une augmentation significative des niveaux de peptides amyloïdes beta chez les patients déprimés (Harrington KD, 2015), donc la dépression associée à un risque accru de MA.

-les troubles auditifs périphériques et centraux : pourraient également être un facteur associé à la MA (**Panza F, 2015**).

- Le traumatisme crânien avec perte de cognition : ont aussi été associés à un risque de MA, et dans un examen de sous-groupe, ce scandaleuse n'était significatif que pour les hommes et non pour les femmes (**Fleminger S, 2003**).

- **Facteurs associés à l'Alzheimer en pratique clinique** : comme la dénutrition, les troubles bipolaires, psychotiques et anxieux, l'épilepsie, le faible niveau de scolarité, l'excès d'alcool, les chutes après 75 ans ont parfois été associées à la MA, une bonne part de ces facteurs pouvant se rattacher à des modes de vie (**Rochoy M. , 2019**).
- **Facteurs environnementaux** : Il existe plusieurs facteurs de risque environnementaux comme l'inactivité physique, le tabagisme, et aussi l'exposition à des champs électromagnétiques de très basse fréquence, notamment dans un contexte professionnel (électronicien, soudeur, etc.) (**Hug K, 2006**)

Chez les patients atteints de MA, une méta-analyse a révélé des concentrations plasmatiques significativement plus faibles de vitamine A, de folates, de vitamine B12, de vitamine C et de vitamine E, et également des concentrations légèrement plus basses de zinc et de vitamine D et de différences non significatives des concentrations plasmatiques de cuivre et de fer (**Rochoy M. , 2019**). Cette baisse des concentrations plasmatiques pourrait indiquer une disponibilité générale réduite de plusieurs nutriments (**Lopes da Silva S, 2014**).

1.7.2. Les facteurs protecteurs :

- **Le haut niveau d'éducation** : les sujets ayant un haut niveau d'étude ont une plus grande capacité de réserve cérébrale (**Scarmeas, 2006**). Inversement, le manque de stimulation intellectuelle chez nombreux de patients aux niveaux bas d'éducation pourrait conduire à un risque d'atteinte une MA cliniquement plus précoce.
 - **Mode de vie sain** : activités physiques mentales et sociales et aussi alimentation.
- **Exercice physique** : peu d'études d'intervention ont choisi un critère de jugement cognitif pour étudier l'efficacité d'une activité physique standardisée, les activités physique permettent une meilleure circulation des nutriments grâce au cerveau diminué les risque de stresse et de dépression.
- **Les activités Mentales et sociales** : les activités de loisirs, comme ; la lecture, le jeu, la danse, le jardinage, les voyage, sont associées à un risque moins de la MA ou d'autre démences, cette activité stimule le cerveau (**Pr.Joël Ankri, 2010**).

- **Facteurs alimentaires et nutriments** : Une diète méditerranéenne représente une alimentation saine qui a été associée à un risque de diminuer de plusieurs maladies comme l'Alzheimer. Une diète méditerranéenne, implique la consommation élevée de fruits, légumes pour les antioxydants, et les poissons pour l'acide gras oméga 3. La consommation limitée de viandes grasses et la prise régulière mais modérée de vin et tabac pour les fumeurs (**Danielle Laurin, 2014**), et de meilleur qu'on arrête. Dans la revue de littérature effectuée par Yusufov et al quelques études incluses trouvaient que l'apport alimentaire en vitamine E était associé à une diminution du risque de MA (**Yusufov et al, 2017**).

- **Traitements hormonaux de la ménopause** : Plusieurs études récentes ont montré que la prise de traitement hormone-substitutif de la ménopause semblait être associée à une réduction de plus de 50% de MA.

1.8. Traitements de la maladie d'Alzheimer :

Il n'existe pas de traitement curatif de la MA, mais il y a des médicaments à visée symptomatique et des stratégies de prise en charge fonctionnelle. La MA est une maladie qui ne se guérit pas mais c'est une maladie qui se soigne et le plan de soins débute dès l'annonce du diagnostic.

1.8.1. Traitement médicamenteux :

Il n'est malheureusement pas encore possible d'enrayer complètement ou d'inverser la progression de la MA. Il existe cependant des traitements médicamenteux qui permettent de traiter certains symptômes de la maladie. Ces traitements, symptomatiques par inhibiteurs de choline-estérases sont indiqués dans les formes légères à modérées, la mémantine est utilisée pour des formes plus sévères, ces médicaments ont un effet modeste sur la cognition et sur l'impression clinique globale (**Olivier, 2018**).

Les anticholinestérasiques : il s'agit de seule catégorie de médicaments, ayant une indication spécifique contre la MA, Les antis cholinestérase, augmentent la quantité d'acétyl choline (ACH) dans les synapses, par inhibition de l'action des enzymes d'acétylcholinestérasés qui dégradent l'ACH, et maintient donc une concentration plus élevée d'ACH dans le cerveau. Ces traitements sont purement supplétifs ils n'agissent pas sur les causes de la maladie (**Bhushan I, 2018**). Le bénéfice du traitement anticholinestérasique sur les fonctions cognitives se maintient à long terme, et un autre traitement antagoniste calcique pourrait améliorer la réponse de ce traitement par le biais d'un rôle neuroprotecteur propre. Des études prospectives à long terme comparant l'efficacité des anticholinestérasique seuls ou associés aux antagonistes calciques apparaissent nécessaires (**E. Duron**).

Chapitre 1 : synthèse bibliographique

L'office fédéral des assurances sociales a inscrit trois inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (Aricept, Reminyl, Exelon), ils ont pour but de stabiliser les fonctions cognitives du patient (2008).

.La mémantine (Ebixa) :en, 2003, une nouvelle classe thérapeutique a été mis sur le marché, il s'agit de la classe des antiglutamatergiques, le glutamate assure, entre 1/3 et 2/3 des transmission nerveuses dans le cerveau, toute fois les neurones peuvent souffrir de son effet s'ils y sont hypersensibles ou si sa concentration augmente trop créant ainsi un terrain favorable à la démence, la mémantine supprime l'effet nocif d'une concentrations trop élevée de glutamate en bloquant son action sur récepteurs NMDA l'un des trois récepteurs du glutamate, ce blocage améliore la transmission entre les neurones et fonction cérébrale , de plus , elle sera également admis pour les cas très avancés de la MA (**Winblad B, Jones RW, With Y, et al., 2007**) .

En fin, une étude a montré qu'un traitement combiné d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase avec le mématime était plus efficace que l'administration d'une seule préparation à la fois (**M.-L. Seux J. d.-S., 2008**) .

1.8.2. Traitement non médicament :

Il existe peu de preuves scientifiques, peuvent prouver les efficacités, des thérapies non médicamenteuses, tout le personnel soignant en contact avec les malades, s'accorde à dire qu'il existe un réel effet bénéfique. Ces thérapies non médicamenteuses utilisées pour améliorer les troubles psycho-comportementaux du malade, et permettre de réduire la prescription des psychotropes, les plus répandues sont la thérapie par réminiscence aussi l'activité physique, la stimulation cognitive, la musicothérapie et la psychothérapie (**La maladie d'Alzheimer, 2015**).

Les thérapies non médicamenteuses ont prouvé que la prise en charge personnalisée menée par des professionnels accepte d'atténuer la charge de l'aidant, de freiner la perte d'autonomie du malade, et de différer l'entrée en institution. Il existe certains types d'interventions non médicamenteuses comme par exemple ; Rééducation ou revalidation cognitive, ce type d'intervention, ne peut concerner qu'un petit nombre de patients dont l'atteinte de démence d'intensité légère et plus rarement modérée, car elle nécessite des compétences de neuropsychologues spécialisés en neurogériatrie. Et aussi en retrouve la Stimulation cognitive est un programme de stimulation consiste en un ensemble de méthodes psychopédagogiques sous forme d'applications pratiques correspondant aux situations pragmatiques de la vie quotidienne et regroupées en séances qui sont collectives. Cette stimulation, est initiée par les thérapeutes dans les structures spécialisées, en intégrant l'accompagnement psycho-éducatif des aidants, elle

Chapitre 1 : synthèse bibliographique

doit être relayée aux domiciles et peut se poursuivre à l'aide de dispositifs psychosociaux et des nouvelles technologies de l'information dans le cadre de la gérontechnologie. En peut représenter également, l'orthophonie a naturellement sa place dans la prise en charge des patients atteints de démence sémantique et d'aphasie progressive primaire, mais pourrait être utile aux patients atteints de la MA, lorsque les troubles du langage sont prédominants. Les deux grandes orientations d'intervention sont bien définies à partir de cadrages théoriques différents, de type rééducation et stimulation. Plus récemment, se sont développés des modalités de prise en charge de type activité physique (**M.-L. Seux J. d.-S., 2008**) .

Développement des recherches sur les traitements de la MA:

En 2019, Une équipe de chercheurs américains a publié une étude dans science Advances, dans laquelle ils pointent la bactérie *Porphyromonasgingivalis*, responsable de maladies chroniques gingivales (**Stephen S. Dominy, 2019**). La bactérie migrerait dans le cerveau et y provoquerait des inflammations cérébrales, des lésions neuronales et donc un déclin cognitif. De plus, ils ont trouvé cette bactérie dans le cerveau et le liquide cébrospinal de personnes vivantes atteintes de la MA. En Australie, une équipe de Melbourne, a développé un vaccin contre la bactérie, en test depuis 2018. Cette étude de piste «une bactérie buccale à l'origine de la maladie d'Alzheimer est reprise par sciences et vie » (**2020**). Les recherches continuent pour trouver de nouvelles voies permettant d'entrevoir des espoirs concrets pour éradiquer cette maladie dévastatrice.

Chapitre 2 : méthode de travail

2.1. Localisation géographique et démographie de la wilaya de Tlemcen :

La Wilaya de Tlemcen est une wilaya algérienne située à l'extrême ouest de l'Algérie et occupe une position de choix, au sein de l'ensemble national. Elle est délimitée au nord par la Méditerranée, à l'ouest par le Maroc, au sud par la wilaya de Naâma et à l'est par les wilayas de Sidi-Bel-Abbès et Ain-Temouchent. C'est une wilaya frontalière avec le Maroc, Avec une superficie de 9017,69 Km², soit une densité de 106,6 habitants/Km².

Tlemcen est un commune de la wilaya de Tlemcen dont elle est le chef-lieu elle est située au nord-ouest de l'Algérie, à 520 Km à l'ouest d'Alger à 140 Km, cette région est estimée en 2011 à 251653 habitants.

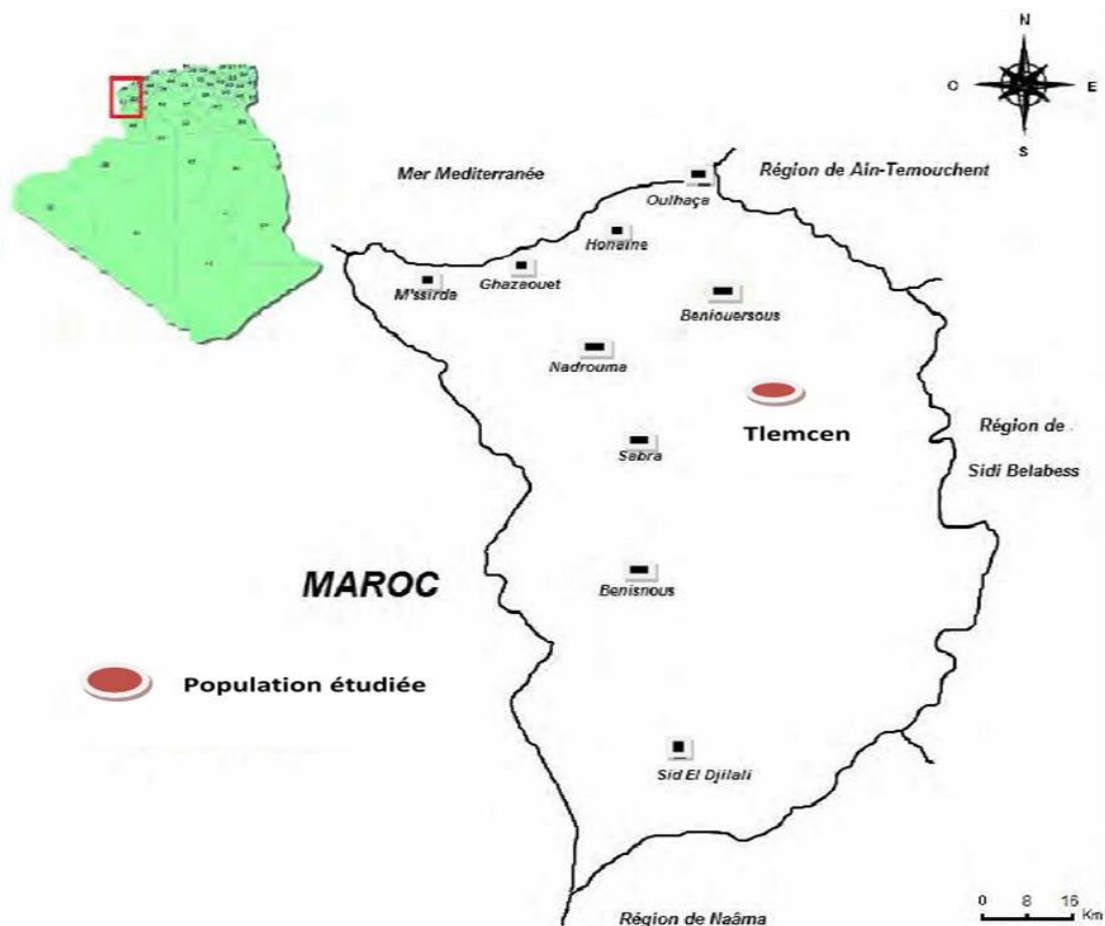


Figure 4: Localisation géographique de la wilaya de Tlemcen (Aouar A et al, 2012).

2.2. Objectif d'étude :

Ce travail a pour objectif d'étudier les caractéristiques épidémio-génétique dans la population qui porte sur des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, et de déterminer les principaux facteurs de risque favorisant l'apparition de cette maladie.

2.3. Le type d'étude :

Cette étude est de type descriptif comparatif, entre différentes études de cohortes réalisées en Algérie, au Maghreb et dans le monde, s'intéressant aux caractéristiques épidémio-génétique des patients, présentant une maladie d'Alzheimer. Vu la situation sanitaire et la pandémie de la Covid-19 durant la période (Mars 2020 -Septembre 2020) on n'a pas eu accès à une structure hospitalière (service de Neurologie du CHU Tlemcen).

Nous avons comparé 04 études:

-La première étude : **Morso.Ibtissem et Boudjelal.Amira Sabrina (Tlemcen) 2018 (Morso Ibtissem. Boudjelal Amira, 2018).**

-La deuxième étude : **Amalou.S (Blida) 2010-2017 (Dr Souhila.Amalou, 2018).**

-La troisième étude de : **El Kadmiri N et al (Maroc) (El Kadmiri N et al, 2014).**

-La quatrième étude de : **Jean-François Émard (Canada) (1992) (Émard, 1992).**

2.4. Critère d'inclusion :

Ont été inclus dans la présente étude, les patients présentant les caractéristiques suivantes :

- la population âgée plus de 60 ans.
- les sujets présentant une maladie d'Alzheimer dont le diagnostic a été posé par un Neurologue (MMSE, critères DSMIV, Biomarqueurs, TDM, IRM.)

2.5. Critère d'exclusion :

- les patients présentant une autre forme de démence.

2.6. Les limite d'étude :

Les obstacles de cette étude sont la propagation de la Covid-19, qui est devenu un problème de santé publique, et à partir de là, nous n'avons pas pu mener l'étude au CHU Tlemcen en raison de l'absence de données.

2.7. Analyse statistique:

Les différentes caractéristiques des études précédentes ont été comparées par des histogrammes et des tableaux à l'aide du logiciel Excel 2010.

Chapitre 3: résultats et interprétation des Données

Chapitre 3: résultats et interprétation des Données

Nous allons comparer des cohortes réalisées en Algérie, au Maroc et au Canada. Ces études seront analysées en termes de Lieu d'étude, échantillon, et méthodologie.

Tableau 1: Données épidémiologiques des patients présentant une maladie d'Alzheimer.

Etude	Lieu de l'étude	Type d'étude	Les tests utilisés	Population étudiée	Moyenne d'âge des Patients
Morso.I et Boudjelal.A.S 2018. (Morso Ibtissem. Boudjelal Amira, 2018)	Algérie (Tlemcen)	Transversale	DSMIV MMSE	35 M	–
Amalou.S 2010-2017. (Dr Souhila.Amalou, 2018)	Algérie (Blida)	Cas-témoin	DSMIV MMSE	301 M 301 T	76,23 ans
El Kadmiri N et al (El Kadmiri N et al, 2014)	Maroc (Casablanca)	Rétrospective	IRM, TDM Bilan biologique, MMSE	17M sporadique 8M familiaux	64,52 ans
J.F Émard(1992) (Émard, 1992)	Québec (Canada)	Interdisciplinaire	–	221 M	69 ans

3.1. Comparaison de la prévalence dans la maladie d'Alzheimer :

Tableau 2 : Prévalence de la maladie d'Alzheimer des différentes études en fonction des tranches d'âge.

Auteurs	65-69ans	70-79 ans	80 ans et plus
Amalou.S 2010-2017 (Dr Souhila.Amalou, 2018)	0,08%	0,78%	1,52%
El Kadmiri N et al (El Kadmiri N, 2014)	52%	20%	8%
Jean-François Émard (1992)	0,32%	2,5%	–
Morso.I, Boudjelal A 2018. (Morso I. Boudjelal A, 2018)		–	–

Une augmentation exponentielle de la prévalence avec l'âge a été rapportée dans l'étude du Dr Amalou.S , la prévalence de la MA augmente avec l'âge, elle était de 0,08% entre 65 ans et 69 ans puis 0,78% pour les tranches d'âge de 70 à 79 ans et de 1,52% au-delà de 80 ans (**Dr Souhila.Amalou, 2018**). Cette augmentation a également été observée dans l'étude de Jean-François Émard (1992) qui a eu lieu au Canada, 0,32 % pour les tranches d'âge de 60 à 69 ans et 2,5% pour tranches d'âge de 70 à 79 ans (**Émard, 1992**). Le niveau bas était observé chez la majorité de patients alors que peu de patients étaient d'un niveau socio-économique élevé. Le manque de stimulation intellectuelle chez nombreux de patients avec un niveau bas d'éducation pourrait conduire à un risque d'atteinte d'une MA cliniquement plus précoce.

El Kadmiri N et al, retrouvent une prévalence de la MA avoisinant les 52 % entre 65 ans et 69 ans puis 20 % de ces cas se trouvent dans la tranche d'âge 70-79 ans et de 8% au-delà de 80 ans (**El Kadmiri N et al, 2014**). Un nombre réduit de patients au Maroc, malgré le recrutement de cas depuis 2004, Ceci était dû à plusieurs causes, dont ; des décès, des changements de coordonnées, le refus de participer à l'étude .

3.2. Comparaison des patients des différentes études selon le sexe :

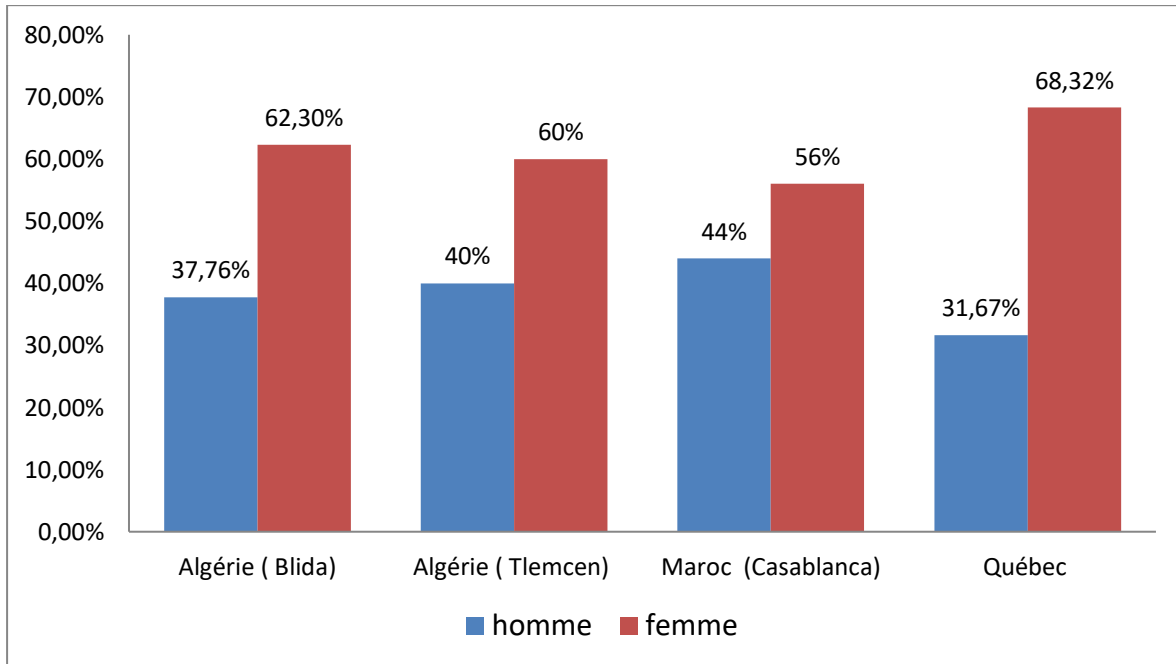


Figure 5 : Comparaison des patients atteints de la maladie d'Alzheimer selon le sexe.

Les résultats des études précédentes ont conclu qu'il existe un facteur de risque commun qui conduit au développement de maladie d'Alzheimer, soit l'étude a eu lieu au Maroc ou en Algérie ou au Québec c'est le sexe féminin.

Dans l'étude de Dr Amalou.S (2010-2017), il y a 190 femmes (62,3%) et 115 hommes (37,7%) avec un sexe ratio de 0,60. le risque de développer la MA est augmenté de 52% chez les populations de sexe féminin (**Dr Souhila.Amalou, 2018**), cela a également été observé dans des études précédentes portant sur diverses région du monde (Maroc, Québec). Il existe une nette prédominance féminine.

3.3. Comparaison des facteurs de risque :

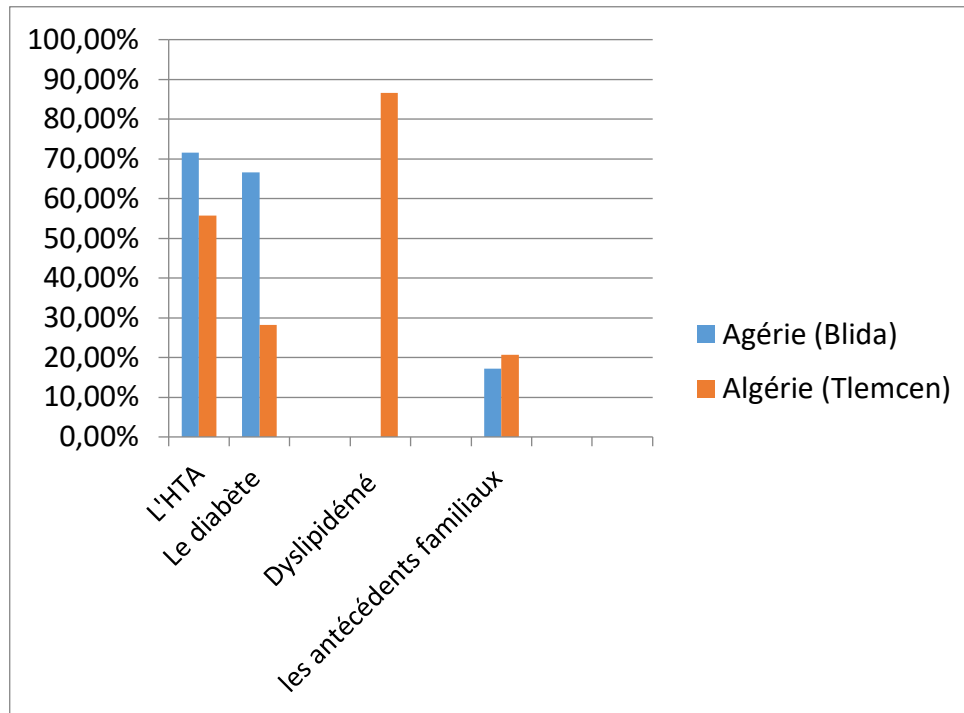


Figure 6: Comparaison des facteurs de risque entre la population de Tlemcen et de Blida.

Nous comparons deux études qui ont eu lieu en Algérie, la première dans la commune de Blida dans la période entre 2010 à 2017 et une autre étude dans la commune de Tlemcen en 2018, la comparaison est faite en fonction de facteurs de risque qui peuvent induire à la propagation de la MA. Le facteur de risque le plus important est L'HTA dans les deux études.

Dans l'étude de Dr Amalou .S, le risque de développer la MA était augmenté de 88% chez les patients ayant une dyslipidémie et il y a une proportion de (55,7 %) des patients MA était hypertendus (**Dr Souhila.Amalou, 2018**). Quant à la deuxième étude, Morso.I et Boudjelal.Amira l'Hypertension artérielle (71, 57%). La relation entre l'HTA et la MA était significative et concordait avec les données de la littérature (**Morso Ibtissem. Boudjelal Amira, 2018**).

Les proportions des autres facteurs de risque sont respectivement le diabète (66.57% à Tlemcen et 28,2% à Blida), antécédents familiaux (17.14%) moins impact.

3.4. Comparaison de la prévalence de la maladie d'Alzheimer dans les différentes régions du monde :

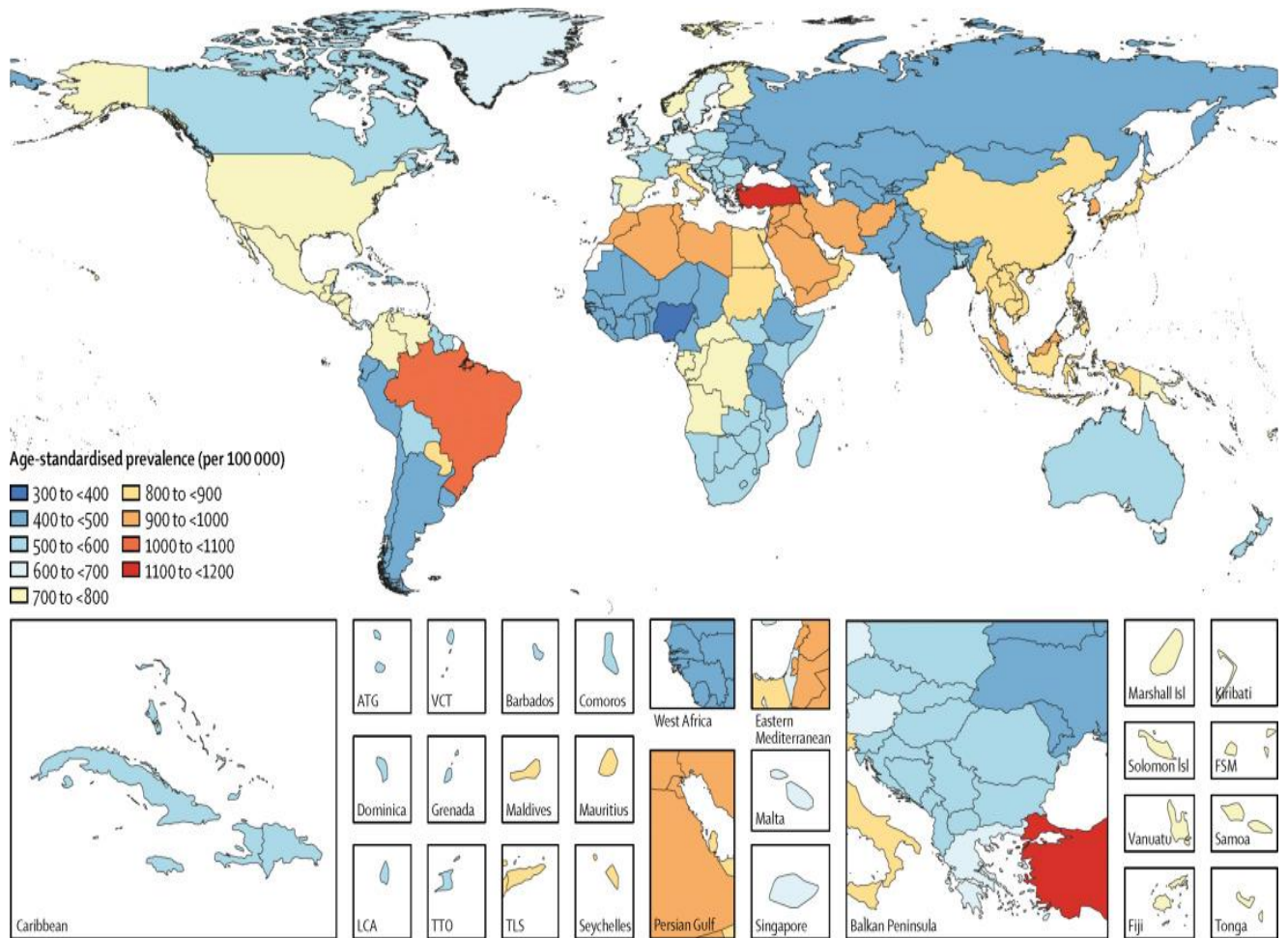


Figure 7 : Prévalence de la maladie d'Alzheimer et d'autres types de démence selon l'âge pour 100 000 habitants par région pour les deux sexes, 2016 (Dr Julien Dumurgier).

La prévalence normalisée selon l'âge variait d'un facteur dans trois pays en 2016. La Turquie a connu la prévalence la plus élevée selon l'âge (1192 [95 % d'assurance-chômage 1007–1405] pour 100 000 habitants), suivie du Brésil (1037, 882-1220), Nigeria (397, 335-462) et Ghana avaient les estimations de prévalence les plus basses. Le nombre mondial de personnes atteintes de démence a plus que doublé entre 1990, passant de 20,2 millions et était de 43,8 millions en 2016, principalement en raison de l'augmentation du vieillissement et de la croissance de la population (Global, régional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias 1990-2016 a systematic analysis for the Global burdem of disease sudy 2016, 2019).

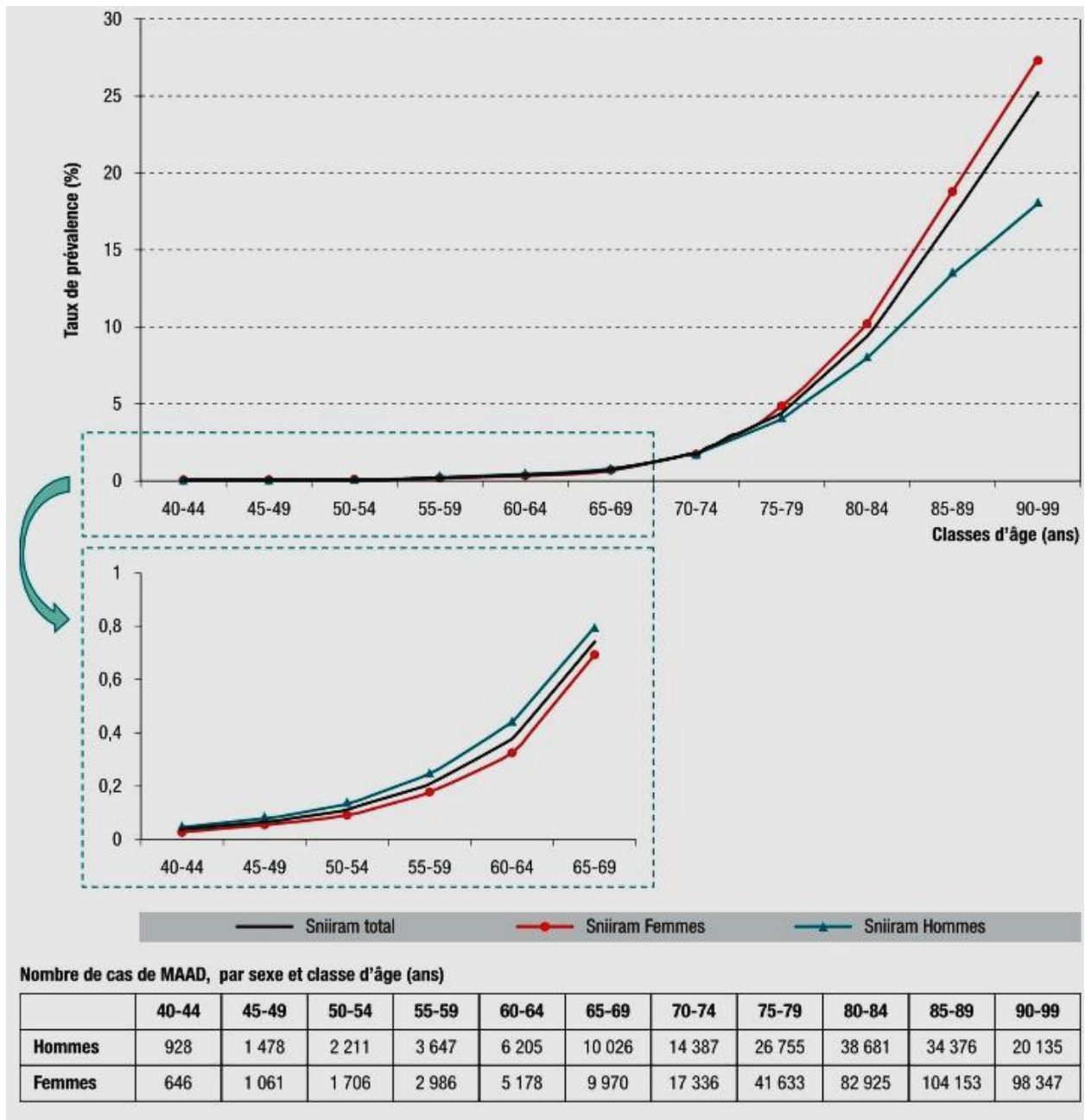


Figure 8: Nombre de cas de maladie d'Alzheimer et d'autres cas de démence et taux de prévalence après l'âge de 40 ans selon le sexe et le groupe d'âge. Données Siniram, Plan général, 2014 (Éditorial, 2016).

La figure 8 montre les taux de prévalence selon le sexe et le groupe d'âge. Il augmente considérablement avec l'âge : 0,1 % avant l'âge de 60 ans, 0,6 % entre 60 et 69 ans, 6,7 % entre 70 et 79 ans et 14,7 % après l'âge de 80 ans. Le rapport hommes/femmes varie également

Chapitre 3: résultats et interprétation des Données

selon l'âge, avec un taux de prévalence plus élevé chez les hommes avant l'âge de 70 ans, puis chez les femmes après cet âge (Éditorial, 2016).

Chapitre 4 : Discussion

Notre travail est limité à une revue bibliographique, nous avons comparé une étude réalisée à Tlemcen qui a étudié les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et identifié les différents facteurs de risque de patients ayant une démence type MA et aussi une étude à Blida. Une autre étude marocaine ayant menée, une analyse des aspects cliniques et para cliniques des cas marocains atteints de la MA. Ainsi qu'une étude d'une population de 212 cas dans la région du Québec.

En raison du phénomène de vieillissement de Ces populations, le nombre de cas de MA devrait augmenter de façon significative dans l'avenir. L'âge est l'un des rares facteurs de risque confirmé de la MA.

Après analyse de la prévalence de la MA, selon le sexe et la tranche d'âge, nous avons noté dans ces études une prépondérance féminine à partir de l'âge de 80 ans. Ceci, corroborait avec les résultats des études EURODEM (**Petersen RC, 1994**), PAQUID (**Letenneur L, Gilleron V, Commenges D, et al, 1999**) où une prévalence plus importante a été constatée chez les femmes au-delà de 80 ans.

Dans la première étude, la moyenne d'âge des patients de la MA était de 76,23 ans avec des extrêmes d'âge allant de 65 à 96 ans (**Dr Souhila.Amalou, 2018**). Quant à la deuxième étude, l'âge moyen des sujets MA est de $64,52 \pm 9,30$ (**El Kadmiri N et al, 2014**), cette résultats concordait avec ceux retrouvés en Tunisie et dans les pays arabes. Ainsi, les moyennes d'âge étaient respectivement de 70,5 ans et 74,6 ans dans les séries de Mhenni et al (**Chupin M, 2014.**) et de Ogunniyi et al (**Korf ES, 2004**), alors que Bruand et al avaient rapporté un âge moyen de 68 ans. Ceci suggère que, d'une part, les populations les moins favorisées et les moins éduquées auraient un recours plus tardifs aux soins.

Les tests les plus utilisés dans les études précédentes est le MMSE, ce test n'affirment pas la démence mais c'est l'un des indicateurs du dysfonctionnement cognitif.

Conclusion

Conclusion

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative, complexe dont les origines réelles sont encore inconnues, elle pourrait avoir des origines génétiques et aussi environnementales.

Dans ce travail, on a commencé par une présentation sur la démence d'Alzheimer, une description générale de la maladie jusqu'au traitement destiné aux malades, passons par les causes, l'épidémiologie, les symptômes, les diagnostics, les facteurs de risque, les stades d'évolution de la maladie et le suivi médical.

Notre étude a révélé que la maladie d'Alzheimer, devient un problème majeur de santé publique, l'apparition de cette maladie observée chez les patients d'Algérie (Blida, Tlemcen), Maroc et Québec, sur des échantillons différents. Et nous avons constaté, grâce à notre comparaison, que les principaux facteurs de risque étaient le facteur commun que toutes les études était, représenté par l'âge et le sexe.

Des améliorations importantes ont été obtenues ces dernières années dans la découverte des facteurs étiologiques de la maladie d'Alzheimer, qu'ils soient environnementaux ou génétiques.

Références Bibliographie

- 1) Amieva et al, h. legoff, m., and millet, x. (2008). prodromal alzheimer's disease : successive emergence of the clinical symptoms. 64, 492-498. annual neuronal.
- 2) Aouar A et al, Sidi-Yakhlef A, Biémont C, Saïdi M, Chaïf O, Ouraghi S. (2012). A genetic study of nine populations from the region of Tlemcen in Western Algeria: a comparative analysis on the Mediterranean scale. *Anthropological Scienc*, 120, 209-216 .
- 3) Arezki Mohamed. (2010, mars 31). l'Algérie enregistre 100 000 cas d'Alzheimer. *Le Temps d'Algérie*.
- 4) Bhushan I, Kour M, kour J, et al. (2018). Alzheimer's disease: causes and treatment - A review. *Annals of biotechnology*, 1(1). MedDocs Publishers.
- 5) Braak, H., et Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, 82(4), pp. 239-259.
- 6) Buée Luc, Delacourte Abdré. (2006). Taupathie et maladie d'Alzheimer, un processus dégénératif à part entière. 4(4), 261-73.
- 7) Buschke H, Sliwinski MJ, Kuslansky G, Lipton RB.S. (1997). Diagnosis of early dementia by the Double Memory Test: encoding specificity improves diagnostic sensitivity and specificity. *Neurology April*, 48(4), 989-97.
- 8) Cabrejo L, Guyant-Marechal L, Laquerriere A, et al. (2006). Pheno-type associated with APP duplication in five families. *Brain*, 129, 2966—76.
- 9) Campion D, Dumanchin C, Hannequin D, et al. (1999). Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, gene-tic heterogeneity, and mutation spectrum. *Am J Hum Genet*, 65, :664—70 .
- 10) CHAPITRE XIV: MALADIE D'ALZHEIMER. (2008, Avril). 168-169.
- 11) chen et al, Chen, Z., Mengel, D., Keshavan, A., Rissman, R. Rissman, R. a, Perkinton, M., Percival-alwyn, J., Walsh, D.M. (2019). Learnings about the complexity of extracellular tau aid development of a blood-based screen for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 15(3), pp. 487-496.

- 12) Chupin M, Mukuna-Bantumbakulu R, Hasboun D, Bardinet E, Baillet S, Kinkingnehun S, Lemieux L, Dubois B, Garnero L. (2014.). Anatomically constrained region deformation for the automated segmentation. *5(46)*, 457-459.
- 13) Citron M, Oltersdorf T, Haass C, et al. (1992). Mutation of the beta-amyloid precursor protein in familial Alzheimer's disease increases beta-protein production. *Nature*, *360*, 672—4.
- 14) Collie A, Maruff P. (2002). the neuropsychology of preclinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Biobehav Rev*, *24*, 365-74.
- 15) Cras P, Kawai M, Lowery D, Gonzalez-DeWhitt P, Greenberg B, Perry G. (1991). senile plaque neurites in Alzheimer disease accumulate amyloide precursor protein. *proceedings of the National Academy of Sciences* , *88 (17)*, 7552-6. America: The U Untied states of America.
- 16) D Hannequinl et al, D Hannequinl, D Champion, A Brice, T Frebourg, M Martinez, F Clerget-Darpouxj, Y Agid. (1996). Génétique de la maladie d'Alzheimer. *méd Interne*, *17*, 545-550. paris.
- 17) Danielle Laurin, P. (2014, Mai 13). Maladie d'ALZheimer: facteur de risque et de protection. 10. CHU de Québec.
- 18) David et al., David S., Geldmacher and Peter J., Whitehouse, Jr.D. (1997). Diffemntial diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology*, *48*, pp. 2S-9S.
- 19) Derouene, C. (2008, Juin). la maladie d'Alzheimer : regards sur le présent à la demande du passé. *Psychologie et neuropsychiatrie du vieillissement*, *6(2)*, 115-28.
- 20) Divry, P. (1927). Etude histochimique des plaques séniles. . *J Neurol Psychiatry*, *27*, pp. 643-657.
- 21) Dr Julien Dumurgier, E. o. (n.d.). Epidémiologie de la maladie d'Alzheimer. Paris, Centre de Neurologie Cognitive – CMRR: Nord Hôpital Lariboisière – Fernand Widal – Université de Pari.
- 22) Dr méd. Olivier Rouaud, Prof. Dr méd. Jean-François Démonet. (2018). la maladie d'Alzheimer et la maladie apparentées. *centre leenaards de mémoire, centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), lausanne*, *18(11)*, p. 250.

- 23) Dr Souhila.Amalou. (2018). *DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES DE LA MALADIE D'ALZHEIMER DANS LA REGION DE BLIDA, DIFFICULTES DIAGNOSTIQUES ET PROPOSITIONS POUR*. Thèse De Doctorat En Sciences Médicales ,, UNIVERSITE SAAD DAHLAB DE BLIDA, FACULTE DE MEDECINE DE BLIDA .
- 24) E, B. H. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, 82(4), pp. 239-259.
- 25) E. Duron, H. Lenoir, F. Latour, M.L. Seux, A.S Rigaud, O. Hanon. (s.d.). Efficacité à long terme des traitements anticholinestérasiques dans la maladie d'Alzheimer. O2-7. paris, service de gériatrie, France: Hopital Broca.
- 26) Éditorial, Ankri J. (2016). Maladie d'Alzheimer : l'enjeu des données épidémiologiques. *Bull Epidémiol Hebd*((28-29), 458-9.
- 27) El kadmiri. (2013, Décembre). les aspects génétiques de la maladie d'alzheimer. *PATHHOLGIE BIOILGE*, 61(6), p. 228.
- 28) El Kadmiri N, et al. (2014). Présentation clinique de cas marocains atteints de la maladie d'Alzheimer. *Encéphale*.
- 29) Émard, J.-F., Thouez, J.-P., Mathieu, J., Boily, C. & Beaudry, M. (1992). Répartition géographique de la maladie d'Alzheimer au Saguenay-Lac-Saint-Jean, Québec (Projet IMAGE) . *résultats préliminaires*, 36 (97), 61–75.
- 30) Eustache F, AGNIEL A, DARY H, VIELLAD G, PUEL M, DEMONET FJ et al. (1993). : *sérialisation chronologique des symptômes comportementaux et instrumentaux*.
- 31) Eysert, Fanny. (2019). *Etude des mécanismes impliquant le facteur de risque génétique FERMT2 dans le métabolisme de l'APP et ses conséquences dans le processus physiopathologique de la maladie d'Alzheimer*. Thèse de doctorat, Université du Droit et de la Santé-Lille, Médecine humaine et pathologie, Français.
- 32) Ferland, Mélissa . (2003). Préséniline1 et voies de signalisation. (G. Lévesque, Éd.)
- 33) Fleminger S, Oliver DL, Lovestone S, Rabe-Hesketh S, Giora A. (2003). Head injury as a factor for Alzheimer's disease: the evidence 10 years on. *a partial replication*, 74, 857-862.
- 34) Forstl, H., Kurz A., (1999). clinical features of Alzheimer's disease. 249(6), pp. 288-290.

- 35) Fratiglioni et al, Fratiglioni L, Launer L J, Andersen K. (2000). Incidence of dementia and major subtypes in Europe : a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology*, 54, pp. S10-5.
- 36) G. Nicolas, D. Wallon . (2017). Hétérogénéité génétique de la maladie Hétérogénéité génétique de la maladie d'Alzheimer: des mutations causales aux facteurs de risque génétiques rares et fréquents. *Pratique Neurologique FMC* , 8, 96– 105 .
- 37) Garre-Olmo J, Flaque M, Gich J, Pulido TO, turbau J, Vallmajo N, et al. (2009). Aclinical registry of dementia based on the principle of epidemiological surveillance. *BMC Neurol*, 9, 5.
- 38) Gatz M et al, Reynolds CA, Fratiglioni L . (2006). Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. . *Arch Gen Psychiatry* 2006. 63 :168-74, pp. 168-74.
- 39) GIRARD, J. F. (2000 , Septembre). *Ana CANESTRI*. (A. CANESTRI, Éd.) Interne de Santé publique.
- 40) Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, et al. (1991). Segregation of a missense mutation in the amyloid precurs protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*, 349(6311), 704-6.
- 41) Goedert et al, G. M. (2015). Alzheimer's and Parkinson's diseases : The prion concept in relation Global, régional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias 1990-2016 a systematic analysis for the Global burdem of disease sudy 2016. (2019, January 1). *Lancet Neurol*, 18(1), 88-106.to assembled AB, tau, and alpha-synuclein. *Science*, 349(6248).
- 42) Haan, M. (2005). La prévention primaire de la démence en population : recherche de facteurs de risque modifiables. 141-145.
- 43) Hanon O, Forette F. (2004). Prevention of dementia: lessons form Syst-Eur and Progress. *J Neurol Sci*, 226, 71-4.
- 44) Harrington KD, Lim YY, Gould E, Maruff P. (2015). Amyloide-beta and depression in healthy older adults: a systematic review. *Aust N Z J Psychiatry*, 49, 36-46.
- 45) Harvey RJ, SKelton-Robinson MN. (2003). The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 year. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74, 1206-9.

- 46) Hug K, Rössli M, Rapp R. (2006). Magnetic field exposure and neurodegenerative diseases-recent epidemiological studies. *Soz- Präventivmedizin SPM*, 51, 210-20.
- 47) *Une bactérie buccale à l'origine de la maladie d'Alzheimer?* Science et Avenir(2020, Janvier 18).
- 48) Jack Jr et al. (2013). Update on hypothetical model of Alzheimer's disease biomarkers. *12(2)*, 207-216. *Lancet Neurol*.
- 49) James et al, James, B. D. et Schneider, J. A. (2010). Increasing incidence of dementia in the oldest old: evidence and implication. *Alzheimer's Research et Therapy*, 2-9.
- 50) Jonsson, T., Stefansson, H., Steinberg, S., Jonsdottir, I., et al. (2013). Variant of TREM2 associated with the risk of AD. *368(2)*, 107-166. *New England Journal of Medicine*.
- 51) Jucker & Walker. (2013). Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases. *Nature(7465)*, pp. 45-51.
- 52) Julien, Marjolaine Morandi et Léa. (2019). *Dans une population atteinte de la maladie d'Alzheimer, quelle est l'influence du toucher dans la communication?* Haute école Arc santé-Neuchâtel, Bachelor-Module de recherche REC 3.2.
- 53) Kolarova, Michala. Francisco Garcia-Sierra. Ales Bartos. Jan Rincny. and Daniela Ripova. (2012). structure and Pathology of Tau Protein in Alzheimer disease . *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2.
- 54) Korf ES, Wahlund LO, Visser PJ, Scheltens P. (2004). Medial temporal lobe atrophy on MRI predicts dementia in patients with mild cognitive impairment. *Neurology July 13*, 63(1), 94-100.
- 55) Kunkle et al, Kunkle, B. W., Grenier-Boley, B., Sims, R., Bis, J. C., Damotte, V., Naj, A. C., Pericak-Vance, M.a. (2019). Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates AB, tau, immunity and lipid processing. *Nature Genetics*, 51(3), 414-430.
- 56) La maladie d'Alzheimer. (2015, September). *Comprendre la maladie d'Alzheimer*, 12. paris: LECMA-Vaincre Alzheimer.

- 57) Lambert et al, Lambert, J. C., Heath, S., Even, G., Campion, D., Sleegers, K., Hiltunen, M., Pilotto, A. (2009). Genomewide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. *Nature Genetics*, 41(10), pp. 1094-1099.
- 58) Lambert, J. (2005). Génétique de la maladie d'Alzheimer : quelles perspectives ? *Rev Neurol*, 161 (12 pt 2), 4S27-4S30 . Paris, Lille, France.
- 59) Letenneur L, Gilleron V, Commenges D, et al. (1999). Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. *JNNP*, 66, 177—83.
- 60) Li Y -Q, Tan M-S, Yu J-T, Tan L. (2016). Frontotemporal Lobar Degeneration: Mechanisms and Therapeutic Strategies. . *Mol Neurobiol*, 53, 6091–105.
- 61) Liang Y, Buckley TR, Tu L, et al. (2001). Structural organization of the human MS4A gene cluster on chromosome 11q12. *Immunoge-netics*, 53(5), 357—68.
- 62) Lise Lücker, Frédérique Hovaguimian, Arnaud Naville, Fabienne Groebli. (2003 , Juin). la maladie d'Alzheimer : parcours du combattant.
- 63) Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. (2017). Dementia prevention, intervention, and care. *The Lancet*, 390, 2673-734.
- 64) Lopes da Silva S, vellas B, Elemans S, Luchsinger J, Kamphuis P, Yaffe K, et al. (2014). Plasma nutrient status of patients with Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *Alzheimer Dement*, 10, 485-502.
- 65) M. Didic et al, M. Didic, O. Felicain, E.J. Barbeau, M. Ceccaldi. (2013). Apport des biomarqueurs cognitifs dans la diagnostic de la maladie d'Alzheimer. *pratique neurologique*, 4, 53-58.
- 66) M. Renaud, M. Anheim, E. Salort-Campana, C. Verschuurenbemelmans A. Durr, C. Tranchant, M. Koenig. (2014). ARCA 3 : une nouvelle cause d'ataxie cérébelleuse récessive. *revue neurologique*, 170s, CO-061 , a195–a198.
- 67) M.C.CHARTIER-HARLIN et coll, M.C.CHARTIER-HARLIN, L. Araria-Goumidi, J.-C. Lambert. (2004). complexité génétique de la maladie d'Alzheimer. *Rev Neurol*, 160, 251-255. Paris.

- 68) M.-L. Seux, J. d.-S. (2008). Les traitements de la maladie d'Alzheimer. *Psychiatr Sci Hum Neurosci*, 6, 82-90. Paris, Rigaud Hôpital Broca, APHP, université René Descartes, France.
- 69) M.-L. Seux, J. d.-S. (2008). Les traitements de la maladie d'Alzheimer. *psychiatr Sci Hum Neurosci*, 6, 82-90. Paris, France.
- 70) Mandelkowitz et al, Mandelkowitz, E.M., Stamer, K., Vogel, R., Thies, E. (2003). clogging of axons by tau, inhibition of axonal traffic and starvation of synapses. *Neurobiology Aging*, 24, 1079-1085.
- 71) Morso Ibtissem. Boudjelal Amira. (2018). *Etude de la maladie d'Alzheimer et les facteurs de risque au CHU de Tlemcen*. Mémoire de Master En Infectiologie., Faculté des Science de la nature et de la vie et Science de la terre et de l'univers, Département de biologie.
- 72) N. El kadmiri et al, k. Hamzi, B. El Moutawakil, I. Slassi, S. Nadifi. (2013). les aspects génétiques de la maladie d'Alzheimer. *pathologie biologie*, p. 3.
- 73) Olivier et Jean-François Démonet, O. R.-F. (2018). la maladie d'Alzheimer et la maladie apparentées. *18*(11), p. 250.
- 74) Olivier, Dr méd. Olivier Rouaud, prof. Dr méd. Jean-François Démonet. (2018). la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées. *la diagnostic et le plan de soin*, *18*(11), p. 252.
- 75) Ollat, H. (2009). La maladie d'Alzheimer, le stress chronique, et le calcium.
- 76) OMS. (2017). (organisation mondiale de la santé) Récupéré sur <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/dementia-triple-affected/fr/>
- 77) Panza F, Solfrizzi V, Logroscino G. (2015). Age-related hearing impairment- a risk factor and frailty marker for dementia and AD. *Nat Rev Neurol*, 11, 116-175.
- 78) Patry-Morel, C et al. (2006). maladie d'Alzheimer et troubles apparentés. marseille.
- 79) Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG. (1994). Memory function in very early Alzheimer's disease. *Neurology*, 44, 867-72.

- 80) Phaneuf, M. & Bal-M. T. (2007). *La maladie d'Alzheimer et la prise en charge infirmière*. Paris: Elsevier Masson.
- 81) Piscopo P, Marcon G, Piras MR, et al. (2008). A novel PSEN2 mutation associated with a peculiar phenotype. *Neurology*, 70, 1549—54.
- 82) Pr. Joël Ankri. (2010, 01 13). la maladie d'Alzheimer: épidémiologie, facteurs de risque. *Dementia & Alzheimer's disease*, 19. Paris.
- 83) Pradier, L. (s.d.). Maladie d'Alzheimer et cibles thérapeutiques: état de l'art. *chimie et cerveau*, 112.
- 84) Raschetti R, Albanese E, Vanacore N, et al. (2007). Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a systematic review of randomised trials. *PLoS Med*, 4(11), e338.
- 85) Rochoy, Michaël. (2019). *Recherche de facteurs associés à la maladie d'Alzheimer par réutilisation de base de données massives*. thèse de doctorat, Université du Droit et de la Santé- Lille, Médecine humaine et pathologie, Français.
- 86) S. Benhalla et al, S. Benhalla , B. El Moutawakil, N. El kadmiri, S. Nadifi. (2019). La génétique de la maladie d'Alzheimer. *NPG Neurologie- Psychiatrie- Gériatrie*, 19, 83-90.
- 87) Scarmeas, N., Albert, S. M., J.J. et Stern, Y. (2006). Education and rates of cognitive decline in incident Alzheimer's disease. *Neurosurgery & Psychiatry*, 77, 308.
- 88) Sherrington R, Froelich S, Sorbi S, et al. (1996). Alzheimer's disease associated with mutations in presenilin 2 is rare and variably penetrant. *Hum Mol Genet*, 5, 985—8.
- 89) Shi et al. (2017). ApoE4 markedly exacerbates tau-mediated neurodegeneration in a mouse model of tauopathy. *Nature*, 549(7873), 523-527.
- 90) Soulié, C. (2004). *Apolipoprotéine E*. Thèse .
- 91) Steinberg S, Stefansson H, Jonsson T, Johannsdottir H, Ingason A, Helgason H, et al. (2015). Loss-of-function variants in ABCA7 confer risk of Alzheimer's disease. *Nat Genet*, 47, 445– 7.
- 92) Stephen S. Dominy, C. L. (2019, January 23). Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Science Advances*, 5(1).

- 93) Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D et al. (1993). Apolipoprotein E : highavidity binding to betaamyloid and increased frequency of type 4 allele in lateonset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA c 90*, 1977-1981. Proc Natl Acad Sci USA c 90.
- 94) Visser FE, Aldenkamp AP, van Huffelen AC, et al. (1997). Prospective study of the prevalence of Alzheimer-type dementia in institu-tionalized individuals with Down syndrome. *Am J Ment Retard, 101*.
- 95) Weller, J., Budson, A. (2018). Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *7(0)*, 1161.
- 96) Winblad B, Jones RW, With Y, et al. (2007). Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomisedclinicaltrials. *Dement Geriatr Cogn Disord, 24*, 20-7.
- 97) What We know Today About Alzheimer's Disease, Alzheimer's Association. (2011 , Octeper 1). *While scientists know Alzheimer's disease involves progressive brain cell failure, the reason cells fail isn't clear*.
- 98) (s.d.). Récupéré sur www.vivre-alzheimer.fr
- 99) (s.d.). Récupéré sur www.nia.nih.gov
- 100) Yusufov et al, Yusufov M, Weyandt LL, Piryatinsky I. (2017). Alzheimer's disease and diet: asystematic review. *Int J Neurosci, 127*, 161-75.
- 101) Zannis et al, Zannis VI, Just PW, J L Breslow . (1981). Human aplipoprotein E isoprotein subclasses are genetically determined. *33(1)*, 11-24. AM J Hum Genet.

Annexes

ANNEXE 01:


Mini-Mental State Examination (MMSE)

Patient's Name: _____

Date: _____

Instructions: Ask the questions in the order listed.

Score one point for each correct response within each question or activity.

Maximum Score	Patient's Score	Questions
5		"What is the year? Season? Date? Day of the week? Month?"
5		"Where are we now: State? County? Town/city? Hospital? Floor?"
3		The examiner names three unrelated objects clearly and slowly, then asks the patient to name all three of them. The patient's response is used for scoring. The examiner repeats them until patient learns all of them, if possible. Number of trials: _____
5		"I would like you to count backward from 100 by sevens." (93, 86, 79, 72, 65, ...) Stop after five answers. Alternative: "Spell WORLD backwards." (D-L-R-O-W)
3		"Earlier I told you the names of three things. Can you tell me what those were?"
2		Show the patient two simple objects, such as a wristwatch and a pencil, and ask the patient to name them.
1		"Repeat the phrase: 'No ifs, ands, or buts.'"
3		"Take the paper in your right hand, fold it in half, and put it on the floor." (The examiner gives the patient a piece of blank paper.)
1		"Please read this and do what it says." (Written instruction is "Close your eyes.")
1		"Make up and write a sentence about anything." (This sentence must contain a noun and a verb.)
1		"Please copy this picture." (The examiner gives the patient a blank piece of paper and asks him/her to draw the symbol below. All 10 angles must be present and two must intersect.) 
30		TOTAL

ANNEXE 2:

Generalized Anxiety Disorder Questionnaire for DSM-IV (GA-DSM-IV)
 ----- **Clinician Version** -----

Over the last 6 months, how often has the patient been bothered by the following problems?

	Not at all	Several days	More than half the days	Nearly every day		
A. Core Symptom of Anxiety?						
1. Excessive anxiety or worry about a number of events or activities	0	1	2	3		
B. Feeling out of Control?						
2. Finding it difficult to control worrying	0	1	2	3		
C. Symptoms of Anxiety?						
3. Feeling restless, keyed up or on edge	0	1	2	3		
4. Being easily fatigued	0	1	2	3		
5. Difficulty concentrating or mind going blank	0	1	2	3		
6. Being irritable	0	1	2	3		
7. Having muscle tension	0	1	2	3		
8. Having disturbed sleep, such as difficulty falling asleep, difficulty staying asleep or restless unsatisfying sleep.	0	1	2	3		
D. Daily function						
9. Is the patient significantly distressed by these symptoms?	Not at all	Somewhat	Very much	Extremely		
Clinician Please Score =	0	1	2	3		
10. How difficult have these problems made it for the patient to do work, take care of things at home, or get along with other people?	Not difficult at all	Somewhat difficult	Very difficult	Extremely difficult		
Clinician Please Score =	0	1	2	3		
RATING						
Total (linear) Score =						
Algorithm Positive?						
GAD requires ≥ 2 for A + B + D and three symptoms (≥ 2) from C; not explained by another disorder				<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>No</td> <td>Yes</td> </tr> </table>	No	Yes
No	Yes					

العنوان: التوصيف الوبائي الجيني لسكان تلمسان بخصوص مرض الزهايمر

ملخص: مرض الزهايمر هو حالة تنكسية عصبية للجهاز العصبي المركزي ، ويفضلها الشيخوخة ، وهذا المرض هو المرض العصبي الأكثر شيوعا ، ويعتبر السبب الثالث للوفاة في العالم وراء أمراض القلب والأوعية الدموية والسرطان. الهدف من هذه الدراسة هو تحديد الملامح الوبائية والوراثية والسرييرية للمرضى الذين يعانون من مرض الزهايمر، ومقارنة مختلف الدراسات السابقة التي أجريت في مناطق مختلفة من العالم. تتم المقارنة من حيث الخصائص التي تمت دراستها في هذه الدراسات، والتي لها تأثير كبير على مرض الزهايمر مثل العمر والجنس وتاريخ الأسرة والعديد من العوامل الأخرى

الكلمات الرئيسية: التوصيف، علم الأوبئة، علم الوراثة، مرض الزهايمر

Titre: Caractérisation épidémiogénétique de la population de Tlemcen par l'Alzheimer.

Résumé:

La maladie d'Alzheimer est une affection neurodégénératives du système nerveux central, favorisée par le vieillissement, cette maladie est la plus fréquente des maladies neurodégénératives, elle est considérée comme la troisième cause de décès dans le monde derrière les maladies cardiovasculaires et le cancer. L'objectif de cette étude est de déterminer le profil épidémiologique, génétique et clinique des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, en comparant les différentes études menées dans différentes régions du monde. La comparaison est faite en termes de caractéristiques étudiées dans ces études, qui ont un impact significatif sur la MA, comme l'âge, le sexe, les antécédents familiaux et autre facteurs de risque vasculaires et environnementaux.

Mots clés: Caractérisation, Epidémiologie, Génétique, l'Alzheimer.

Title: Epidemo-genetic characterization of the Tlemcen population by Alzheimer's.

Summary:

Alzheimer's disease is a neurodegenerative condition of the central nervous system, favored by aging, this disease is the most common neurodegenerative disease, it is considered as the third cause of death in the world behind cardiovascular disease and cancer. The objective of this study is to determine the epidemiological, genetic and clinical profile of patients with Alzheimer's disease, comparing the various previous studies that have been conducted in different regions of the world. The comparison is made in terms of characteristics studied in these studies, which have a significant impact on AD, such as age, sex, family history and several other factors.

Keywords: Characterization, Epidemiology, Genetics, Alzheimer's.