

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF - M'SILA

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE & BIOCHIMIE

N°:



DOMAINE : SCINCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

FILIERE : SCIENCE BIOLOGIQUE

OPTION : BIOCHIMIE APPLIQUEE

**Mémoire présenté pour l'obtention**

**Du diplôme de Master Académique**

Par : KHAOUI Chourouk

ZITARI Khadidja

LAKEHAL Hafida

**Intitulé**

***La maladie d'Alzheimer***

Soutenu devant le jury composé de :

Dr. BOUAZIZ.S	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Présidente
Dr. GUESMIA.K	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Rapportrice
Dr. BOUHADA.A	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Examineur

Année universitaire : 2023 /2024

## **Dédicace**

Depuis que je suis enfant, j'attends ce moment en écrivant ma dédicace pour l'obtention de mon diplôme. Je dédie cet humble et modeste travail avec grand amour, sincérité et fierté :

**A ma chère mère,**

**A mon cher père,**

Je ne trouve pas des mots pour expliquer. Qui n'ont jamais cessé, de formuler des prières à mon égard. Pour leur amour inconditionnel, leur soutien constant et leurs sacrifices sans fin. Chaque réussite que j'ai atteinte est le fruit de votre dévouement et de votre soutien inébranlable. Je vous suis infiniment reconnaissant(e) pour tout ce que vous avez fait pour moi.

**A mes frères Moad et Yazen**

Vous avez été bien plus que des membres de ma famille, vous avez été mes yeux avec lesquels je vois, mes confidents et mes sources inépuisables de soutien. À travers les hauts et les bas de la vie, vous avez toujours été là, Vos rires ont illuminé mes journées les plus sombres, et vos encouragements ont renforcé ma détermination à poursuivre mes rêves.

**A mes chère trinôme Khadidja et Hafida**

Pour son entente et sa sympathie. C'est vrai de dire d'elles, mes belles sœurs. Que Dieu vous protège pour moi

**Une spéciale dédicace à ma chère amie Khaoula**

Pour leurs aides et supports dans les moments difficiles

**Et à tous les membres de ma famille**

**A tous mes amie, tous mes professeurs**

***Chourouk***

## **Dédicace**

*Passant par de nombreux obstacles, la locomotive de la recherche a néanmoins continué d'avancer grâce à la stabilité que m'a accordée Allah dans Sa grâce.*

### ***A mon cher père Saleh***

*À celui qui possède une biographie parfumée et une pensée éclairée ; c'est à lui que je dois en premier lieu l'atteinte de l'enseignement supérieur, qu'Allah lui accorde une longue vie.*

### ***A ma chère mère Oum al-Khair***

*À celle sous les pieds de laquelle Allah - Gloire à Lui - a placé le Paradis et qu'Il a honorée dans Son Livre Saint...*

*À mes frères, Saïd et Mohamed : qui ont été un appui et un soutien solides.*

### ***À mes sœurs :***

*En particulier Tourkiya et Mariam, qui ont eu une grande influence en m'aidant à surmonter de nombreux obstacles et difficultés.*

### ***À l'épouse de ma sœur Rahma :***

*Qui a été le premier soutien et encouragement pour atteindre ce que je suis aujourd'hui.*

### ***À mes amies :***

*En particulier Chourouk, merci pour ton soutien constant et ton encouragement inébranlable. J'espère que ce mémoire sera le début d'un avenir radieux pour nous, et que notre amitié restera forte quelles que soient les circonstances. Merci d'être une amie et une sœur que ma mère n'a pas mise au monde.*

*À tous mes honorables professeurs, et à tous ceux qui m'ont soutenu et aidé de toutes les manières possibles et dans de nombreux domaines.*

*Je vous présente cette recherche et j'espère qu'elle vous satisfera.*

***Khadidja***

## **Dédicace**

*Je dédie ce mémoire :*

***À mes chers parents***

*Qui ont été toujours à mes côtés, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études.*

*A mes chers parents, qui m'ont donné le meilleur de ce qu'ils ont, que dieu nous les garde*

***A mes chères sœurs, et leurs enfants, et mon frère.***

***A mon mari, mon fils ANAS, et ma fille RACIL***

***A toute ma famille et mes amies CHOUROUK et KHADIDJA.***

***Tous mes amis du travail :***

*Tout en leur souhaitant la réussite.*

*Dans tout ce qu'ils entreprennent*

***A toutes les personnes que j'aime et qui m'aiment***

***A moi-même.***

***HAFIDA.***

## **Remerciement**

*Nous profitons L'occasion d'exprimer nos remerciements du fond du cœur à tous ceux qui ont contribué directement ou indirectement à la réalisation de ce travail. Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude*

***A notre encadrante Mme. GUESMIA.K***

*Nous tenons à exprimer notre gratitude et son aide. Pour votre patience et votre soutien continu. Vos conseils avisés et votre expérience nous ont été inestimables. Il nous a guidé, critiqué et fait des suggestions. Aussi pour le temps qu'elle a consacré. Nous la remercions beaucoup pour tout.*

*Nous adressons aussi mes vifs remerciements aux membres des jurys pour avoir bien voulu examiner et juger ce travail*

***Notre remerciement s'adresse à Mr. HARAR***

*Pour ses efforts et Il est difficile de mettre en mots à quel point nous sommes reconnaissant (e) pour tout ce que vous avez fait pour moi. Votre soutien infailible, votre présence constante et vos conseils avisés ont été des éléments cruciaux de notre parcours, et nous souhaitons vous exprimer nos profondes grâces.*

## Sommaire

Résumé .....	i
Liste des abréviations .....	ii
Liste des figures .....	iii
Liste des tableaux .....	iv
Introduction .....	1
Chapitre I. Généralités sur la maladie d'Alzheimer .....	2
I.1. Historique.....	2
I.2. Epidémiologie sur la maladie d'Alzheimer dans le monde .....	3
I.2.1. Prévalence .....	3
I.2.2. Incidence de la maladie d'Alzheimer .....	4
I.2.3. Le taux de mortalité .....	4
I.3. Définition de la maladie d'Alzheimer : .....	5
I.3.1. La physiologie de la maladie d'Alzheimer.....	5
I.4. Les Formes de la Maladie d'Alzheimer .....	6
I.4.1. Forme Sporadique .....	6
I.4.2. La forme héréditaire.....	6
I.5. Mécanisme physiopathologique de la maladie d'Alzheimer.....	7
I.5.1. La pathologie de la protéine TAU .....	7
I.5.2. Accumulation de l'amyloïde- $\beta$ (A $\beta$ ).....	7
I.5.3. Plaques Séniles.....	8
I.5.4. Enchevêtrements neurofibrillaires .....	8
I.5.5. Perte synaptique .....	9
I.5.6. Inflammation neuronale .....	9
I.6. Les causes et les facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer .....	9
I.6.1. Facteurs génétiques .....	10
I.6.2. Infections et inflammations.....	10

I.6.3. Âge et sexe .....	10
I.6.4. Stress oxydatif et dysfonctionnement mitochondrial.....	11
I.6.5. Les facteurs médicaux.....	11
I.6.6. Mode de vie.....	11
I.6.7. Les métaux .....	12
I.6.8. Traumatismes crâniens.....	12
I.6.9. Dépression.....	12
I.7. Les stades de la maladie d'Alzheimer .....	13
I.7.1. Le stade préclinique ou pré symptomatique .....	13
I.7.2. Le stade léger ou précoce.....	13
I.7.3. Le stade modéré .....	13
I.7.4. Le stade sévère .....	13
I.7.5. Étape finale .....	14
Chapitre II. Diagnostiques.....	16
II.1. Les symptômes .....	16
II.2. Diagnostiques .....	17
II.3. Evaluation clinique .....	18
II.3.1. Anamnèse et examen clinique .....	18
II.3.1.1 Anamnèse systématique .....	18
II.3.1.2 Anamnèse psychosociale .....	18
II.3.2. Evaluation cognitives avec des tests (MMSE, MOCA) .....	19
II.4. Techniques de diagnostique.....	20
II.4.1. Bilan neuropsychologique .....	20
II.4.2. Imagerie médicale.....	20
II.4.2.1 L'imagerie par résonance magnétique (IRM) .....	20
II.4.2.2 La tomographie par émission de positions (TEP) .....	21
II.4.3. Biomarqueurs biologiques .....	21

II.4.3.1 Liquide céphalo-rachidien (LCR)et ponction lombaire (Lp) : .....	22
II.4.3.2 Dosage sanguin.....	22
II.4.4. Tests génétiques.....	24
II.5. Le traitement et prise en charge de la maladie d'Alzheimer .....	24
II.5.1. Les traitements pharmacologiques .....	24
II.5.1.1 Les Anti glutamates .....	24
II.5.1.2 Les Anticholinestérasés .....	25
II.5.2. Les traitements non pharmacologiques .....	25
II.5.3. L'immunothérapie.....	26
II.5.3.1 Immunothérapie active .....	26
II.5.3.2 Immunothérapie passive .....	26
II.6. Stratégies Thérapeutiques pour la Maladie d'Alzheimer.....	26
Chapitre III. Impact et perspectives thérapeutiques de la MA.....	26
III.1. Rôle des aidants et soutien psychologique.....	26
III.2. L'impact de la maladie d'Alzheimer sur les plans individuel et social.....	26
III.2.1. Impact de la maladie d'Alzheimer sur les patients .....	26
III.2.2. Impact de la maladie d'Alzheimer sur les familles et les proches .....	27
III.2.3. Impact de la maladie sur les aidants familiaux et soutien psychologique.....	27
III.2.4. Impact économique .....	27
III.3. Les perspectives futures pour la maladie d'Alzheimer.....	28
III.3.1. Rôle de la technologie .....	29
III.3.2. Télémedecines et dispositifs de suivi à domicile de la maladie d'Alzheimer .....	29
III.3.3. Défis liées au la telemedicine.....	29
III.4. Stratégies d'intervention contre la maladie d'Alzheimer .....	29
III.4.1. Facteurs vasculaires et troubles connexes .....	29
III.4.2. Facteurs psychosociaux et modes de vie.....	30
Conclusion.....	31

Références Bibliographiques..... 32

Annexes

## ملخص

اكتُشف مرض الزهايمر لأول مرة عام 1906 من قبل الطبيب النفسي والعالم العصبي الألماني ألويس ألزهايمر، حيث لاحظ تغيرات غير طبيعية في دماغ امرأة ماتت بعد معاناتها من فقدان الذاكرة، وصعوبة في الكلام، وتغيرات في السلوك. منذ ذلك الحين، أصبح الزهايمر أحد أكثر الأمراض العصبية انتشاراً بين كبار السن. مرض الزهايمر هو اضطراب عصبي تدريجي يؤدي إلى تدمير خلايا الدماغ، مما يتسبب في تراجع مستمر في الذاكرة والقدرات العقلية. يعتبر الزهايمر أكثر أنواع الخرف شيوعاً، ويتميز بتراكم لويحات الأميلويد وتشابكات التاو في الدماغ. أسباب مرض الزهايمر غير مفهومة تماماً، ولكن يُعتقد أنها تتضمن مجموعة من العوامل الوراثية، البيئية، ونمط الحياة. يتم تشخيصه من خلال تقييمات طبية وفحوصات تصويرية وتحاليل مخبرية. لا يوجد علاج شافٍ للمرض، لكن الأدوية والعلاجات غير الدوائية تساعد في إدارة الأعراض. يؤثر المرض بشكل كبير على المرضى وأسرهم، حيث يتطلب رعاية مستمرة ودعمًا عاطفيًا. يلعب المساعدون الطبيون دورًا مهمًا في تقديم الرعاية اليومية والدعم النفسي وتثقيف العائلات. البحث مستمر لتطوير علاجات جديدة وأكثر فعالية.

مرض الزهايمر      بتراكم لويحات الأميلويد      تشابكات التاو

## **Abstract**

Alzheimer's disease was first discovered in 1906 by the German psychiatrist and neurologist Alois Alzheimer, who observed abnormal changes in the brain of a woman who had died after suffering from memory loss, difficulty speaking, and behavioral changes. Since then, Alzheimer's has become one of the most widespread neurological diseases among the elderly.

Alzheimer's disease is a progressive neurological disorder that leads to the destruction of brain cells, causing a continuous decline in memory and mental abilities. It is the most common form of dementia, characterized by the accumulation of amyloid plaques and Tau tangles in the brain.

The causes of Alzheimer's disease are not fully understood, but it is believed to involve a combination of genetic, environmental, and lifestyle factors. It is diagnosed through medical evaluations, imaging tests, and laboratory analyses. There is no cure for the disease, but medications and non-drug therapies help manage the symptoms.

The disease significantly affects patients and their families, requiring constant care and emotional support. Caregivers play a crucial role in providing daily care, psychological support, and educating families. Research continues to develop new and more effective treatments.

Alzheimer's disease    The accumulation of amyloid plaques    Tau tangles

## Résumé

La maladie d'Alzheimer a été découverte pour la première fois en 1906 par le psychiatre et neurologue allemand Alois Alzheimer, qui a observé des changements anormaux dans le cerveau d'une femme décédée après avoir souffert de perte de mémoire, de difficultés à parler et de changements de comportement. Depuis lors, l'Alzheimer est devenu l'une des maladies neurologiques les plus répandues chez les personnes âgées.

La maladie d'Alzheimer est un trouble neurologique progressif qui entraîne la destruction des cellules cérébrales, provoquant une détérioration continue de la mémoire et des capacités mentales. C'est la forme de démence la plus courante, caractérisée par l'accumulation de plaques amyloïdes et d'enchevêtrements de protéines Tau dans le cerveau.

Les causes de la maladie d'Alzheimer ne sont pas entièrement comprises, mais on pense qu'elles impliquent une combinaison de facteurs génétiques, environnementaux et liés au mode de vie.

Le diagnostic se fait par des évaluations médicales, des examens d'imagerie et des analyses de laboratoire. Il n'existe pas de traitement curatif, mais les médicaments et les thérapies non médicamenteuses aident à gérer les symptômes.

La maladie affecte considérablement les patients et leurs familles, nécessitant des soins constants et un soutien émotionnel. Les aides-soignants jouent un rôle crucial en fournissant des soins quotidiens, un soutien psychologique et une éducation aux familles. La recherche continue de développer des traitements nouveaux et plus efficaces.

La maladie d'Alzheimer    L'enchevêtrements de protéines Tau    l'accumulation de plaques  
amyloïdes

## Liste des abréviations

**GBD** : charge mondiale de morbidité

**MA** : La maladie d'Alzheimer

**A $\beta$**  : Amyloïde- $\beta$

**FMRP** : Protéine de retard mental du X fragile

**ENFs** : Enchevêtrements neurofibrillaires

**MCV** : Maladies cardiovasculaires

**IMC** : Indice de masse corporelle

**APP** : Précurseur de la Protéine Amyloïde

**PSEN1** : Préséniline 1

**PSEN2** : Préséniline 2

**HSV-1** : virus de l'herpès simplex

**IRM** : l'imagerie par résonance magnétique

**TEP** : La tomographie par émission de positions

**LCR** : Liquide céphalo-rachidien

**LP** : ponction lombaire

**NFD** : neurodégénérescence fibrillaire

**LCS** : liquide cérebrospinal

**MMSE** : Mini-examen de l'état mental

**MOCA** : l'évaluation cognitive de Montréal

**MA** : maladie d'Alzheimer

**T-tau** : Protéine tau totale

**P-Tau** : protéine tau phosphorylée

**IA** : intelligence artificielle

## Liste des figures

Figure 1: Auguste D Photographie datée novembre 1902 .....	2
Figure 2: Alois Alzheimer. Vers 1909. © .....	3
Figure 3: La prévalence de la maladie d'Alzheimer selon l'âge .....	4
Figure 4: La structure du cerveau et des neurones dans (a) un cerveau sain et (b) un cerveau atteint de la MA.....	5
Figure 5: Anomalies structurelles a : Les principales lésions de la maladie d'Alzheimer. b : Les dépôts d'amyloïde sous forme de plaques séniles (apparaissant sous forme de points) occupent une fraction importante du cortex cérébral, comme illustré ici .....	8
Figure 6: Représentation schématique des mécanisme neuro-pathologiques dans la maladie d'Alzheimer .....	9
Figure 7: Le blocage des particules de lipoprotéines peut expliquer les principales caractéristiques de la maladie d'Alzheimer .....	10
Figure 8: Étude de Framingham sur la maladie d'Alzheimer selon l'âge et le sexe, créée à partir des données de Seshadri et collègues. ....	11
Figure 9 : L'évolution pathologique des stades d'Alzheimer .....	14
Figure 10: IRM encéphalique. A) Coupes sagittale T1 et axiale Flair : absence d'atrophie cérébelleuse et intégrité du corps calleux. B) Coupes axiale et coronale T1 : volume hippocampique normal et atrophie bilatérale modérée du sillon interpariétal .....	21

## Annexes

Annexe 1: Les effets possibles des flavonoïdes dans le miel sur le cerveau. Le symbole (↑) représente une augmentation tandis que (↓) représente une diminution

Annexe 2: L'IRM dans l'étude de la maladie d'Alzheimer

Annexe 3: Croquis des préparations histopathologiques d'Auguste Deter sur la pathologie des enchevêtrements neurofibrillaires aux stades précoce et tardif

Annexe 4: Développement des thérapies médicamenteuses dans la maladie d'Alzheimer au cours des 30 dernières années

Annexe 5: les structures des médicaments

## Liste des tableaux

Tableau 1: Les gènes associées à la maladie d'Alzheimer .....	7
Tableau 2: La classification des symptômes. ....	17
Tableau 3: Contextes d'utilisation des biomarqueurs sanguins. ....	23
Tableau 4: Essais cliniques en cours concernant le traitement .....	27

# **Introduction**

## Introduction

La maladie d'Alzheimer est une forme courante de démence, représentant 60 à 80 % de tous les cas. Actuellement, environ 50 millions de personnes dans le monde vivent avec une forme de démence. Cependant, avec l'augmentation de la moyenne d'âge, ce nombre devrait atteindre 139 millions d'ici 2050 (*Andrade-Guerrero et al., 2023*).

La maladie d'Alzheimer est la principale cause de démence et entraîne une perte progressive de la mémoire, de la capacité de parler et des fonctions motrices (*Nystuen et al., 2024*).

Autre ses caractéristiques cliniques de déclin cognitif et fonctionnel, MA se caractérise par une série de symptômes neuropsychiatriques ou comportementaux. Ces symptômes incluent le plus souvent l'apathie, la dépression, l'anxiété, perturbations et la psychose, ce qui contribue significativement à l'hétérogénéité clinique de la maladie et, par conséquent, à sa gestion difficile (*Teixeira et al., 2023*).

MA se caractérise histologiquement par la présence de filaments neurofibrillaires à l'intérieur des cellules nerveuses et de plaques séniles à l'extérieur. Les filaments entraînent la dégénérescence des cellules nerveuses, tandis que les plaques séniles sont composées de peptides Amyloïde- $\beta$  ( $A\beta$ ) qui provoquent des inflammations et des troubles cellulaires (*Pritam et al., 2022*).

Le problème de la maladie est exacerbé par l'absence d'outils de diagnostic précoce et efficace, ainsi que par le manque d'options thérapeutiques réussies (*Montgomery et al., 2018*). Plusieurs approches non pharmacologiques pour les symptômes comportementaux dans la maladie d'Alzheimer ont été proposées et ont été démontrées comme efficaces, mais il existe des obstacles à leur mise en œuvre et elles peuvent ne pas être suffisantes pour les contrôler.

Les traitements pharmacologiques ont montré une efficacité modeste, mais présentent des effets secondaires potentiellement graves, notamment liés aux antipsychotiques. De plus, la nature dynamique de ces symptômes, qui tendent à fluctuer en fréquence et en sévérité, nécessite une réévaluation constante et une flexibilité du plan thérapeutique.

Il y a un grand besoin de développer des stratégies plus sûres et plus efficaces pour la gestion des symptômes comportementaux de la maladie d'Alzheimer (*Teixeira et al., 2023*). La recherche se poursuit, animée par la quête d'une meilleure compréhension et d'un avenir plus sain pour tous (*Umoh et al., 2024*).

# **Partie bibliographique**

## **Chapitre I : Généralités sur la maladie d'Alzheimer**

## Chapitre I. Généralités sur la maladie d'Alzheimer

### I.1. Historique



*Figure 1: Auguste D Photographie datée novembre 1902(Maurer et al., 1997)*

L'histoire de la démence est liée à celle de la maladie d'Alzheimer. En 1901, le mari de la femme Allemande de 50 ans Auguste Dieter remarqua des symptômes occidentaux, notamment de l'agressivité, des pleurs, des difficultés à dormir et de la confusion, il fut donc obligé de l'accompagner à l'hôpital psychiatrique communautaire de Francfort-sur-le-Main (Hippius et Neundörfer, 2003). Où elle a suivi par le psychiatre clinicien et neuroanatomiste Alois Alzheimer. Dès l'admission jusqu'à sa mort le 8 avril 1906. Il a pu examiner son

cerveau anatomiquement et morphologiquement après l'autopsie. Avec les encouragements de Kraepelin, il présenta son cas lors de la 37e réunion des psychiatres du sud-ouest de l'Allemagne à Tübingen le 3 novembre 1906. Sa recherche n'a pas reçu de réponse, mais il a continué à rechercher des situations similaires (Hippius et Neundörfer, 2003).

Il a élargi le rapport et l'a publié un an plus tard sous forme de document de recherche. Kraepelin a appelé la maladie d'Alzheimer « Alzheimer » en reconnaissance de l'importance de la découverte de la maladie d'Alzheimer dans le cas d'August Dieter. Le nom de la maladie faisait alors référence à la « démence sénile, un type de démence relativement courant (Yang et al., 2016).

En 1910, le décès du patient de sexe masculin Joseph F. après 3 ans de traitement dans un hôpital de Munich. Le cas de Joseph F. déjà diagnostiqué et suivi par Kraepelin. Le diagnostic clinique a été confirmé par l'examen histologique, mais il existait des variations significatives. La réévaluation des échantillons originaux en 1993 a révélé qu'il s'agissait d'une étape différente du même processus.

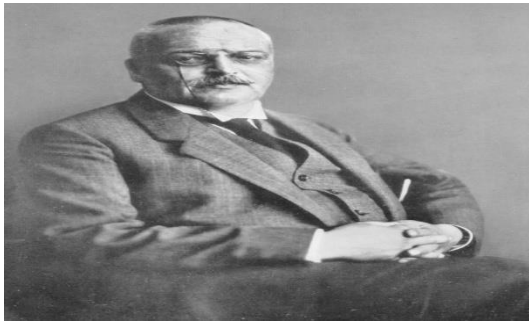


Figure 2: Alois Alzheimer. Vers 1909. © (Hippius et Neundörfer, 2003)

En 1915, Alois est décédé à l'âge de 51 ans, bien avant que son nom ne devienne un terme courant (Hippius et Neundörfer, 2003).

À la fin des années 1960, des chercheurs comme Hans Lotter, professeur de psychiatrie à l'Université technique de Munich, ont mis en avant la possibilité de traiter la maladie d'Alzheimer chez les adultes, plaçant ainsi le déni de cette maladie au premier plan de la psychiatrie clinique et de la biologie.

Même si l'intérêt pour la maladie d'Alzheimer et ses premiers chercheurs n'était pas aussi intense qu'aujourd'hui, elle n'a jamais complètement disparu.

Dans 1970, les scientifiques ont formulé une hypothèse appelée « hypothèse cholinergique » de la maladie d'Alzheimer, attribuant cette maladie à un déficit en acétylcholine, un neurotransmetteur spécifique, dans le cerveau. (Jiwtoode et al., 2021). La mutation génétique est identifiée en 1987 dans la forme génétique de la maladie d'Alzheimer (Delacourte, 1997).

## I.2. Epidémiologie sur la maladie d'Alzheimer dans le monde

### I.2.1. Prévalence

Les données épidémiologiques disponibles ont permis à un groupe d'experts d'estimer que 4,6 millions de nouveaux cas de démence sont détectés chaque année (un nouveau cas toutes les 7 secondes) (Xu et al., 2013). Selon un rapport de l'OMS, la maladie d'Alzheimer affecte 5 % des personnes âgées de plus de 65 ans (Figure 3) :

- La Chine ainsi que ses voisins du Pacifique occidental comptent le plus grand nombre de personnes souffrant de la maladie (6 millions).
- L'Union européenne (environ 5 millions).
- Les États-Unis représentent 2,9 millions de personnes.
- L'Inde compte 1,5 million (Xu et al., 2013).

Avec un taux de diffusion régionale de 1,6 % en Afrique, de 4,0 % en Asie et Afrique du Sud, de 4,6 % en Amérique latine, de 5,4 % en Espagne et de 6,4 % en Amérique du Nord (Qiu et al., 2009).

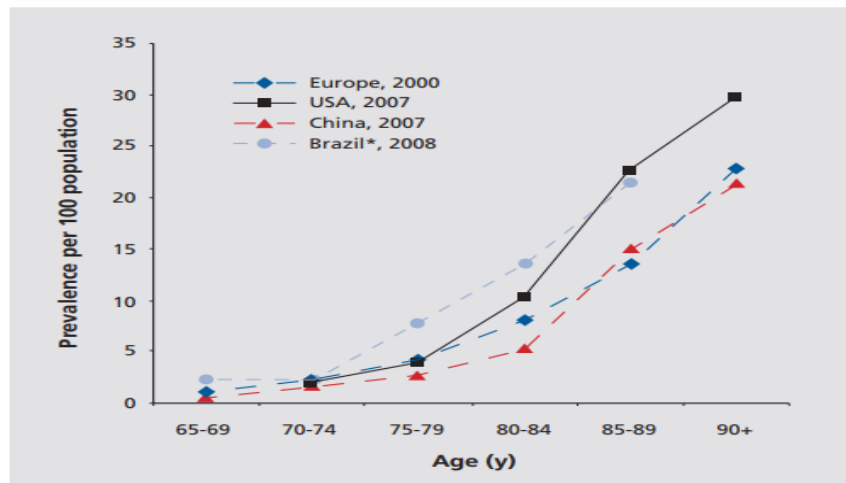


Figure 3: La prévalence de la maladie d'Alzheimer selon l'âge (par 100 population) à travers les continents et les pays (Qiu et al., 2009)

### I.2.2. Incidence de la maladie d'Alzheimer

Les données recueillies dans le cadre d'une étude complète sur les personnes âgées de 65 ans et plus montrent clairement une augmentation de l'incidence de la maladie d'Alzheimer avec l'âge jusqu'à 85 ans. Cependant, il reste difficile de déterminer si le taux d'incidence de la maladie continue d'augmenter même chez les personnes très âgées ou s'il reste constant à un certain âge, ce qui est crucial pour estimer la charge de la maladie et comprendre son origine. Par exemple, si le taux d'incidence de la maladie d'Alzheimer augmente de manière significative avec l'âge, cela indique que le vieillissement est un facteur clé dans son développement, tandis que le fait que ce taux se stabilise à un certain âge suggère que les personnes âgées peuvent être moins susceptibles de contracter la maladie, en raison de facteurs génétiques ou environnementaux (Hoff et al., 2020).

### I.2.3. Le taux de mortalité

La maladie d'Alzheimer est considérée comme la cinquième principale cause de décès dans le monde, représentant 4,4 % de tous les décès en 2016, avec une augmentation continue du nombre de décès depuis 1990, en raison de la croissance et du vieillissement de la population (Niu et al., 2017).

Aux États-Unis, la maladie d'Alzheimer représente 46,4 % des décès dus aux maladies en 2017 (Kramarow et Tejada-Vera, 2019; Tahami Monfared et al., 2022).

Les maladies cardiovasculaires sont souvent citées comme la principale cause de décès associée à la MA et la durée de vie moyenne après le début du déclin cognitif est estimée à environ 7 ans (Price et al., 2017; Tahami Monfared et al., 2022).

### I.3. Définition de la maladie d'Alzheimer :

La maladie d'Alzheimer est le type de démence le plus courant, représentant environ 60 à 70% de toutes les formes de la démence (Reitz *et al.*, 2011).

La MA est une maladie neurologique qui s'aggrave avec l'âge (Cervantes et Ulatowski, 2017), elle se caractérise par la détérioration et la mort des parties du cerveau, ainsi que la détérioration de leurs connexions, ce qui a un impact sur le mémoire du patient, sa réflexion et sa communication (Armstrong *et al.*, 2010) (Figure 4).

Cliniquement, la MA est un trouble progressif caractérisé par une perte de mémoire et des performances cognitives générales et par des symptômes comportementaux tels que l'impuissance, la dépression et l'anxiété (Mielke *et al.*, 2014).

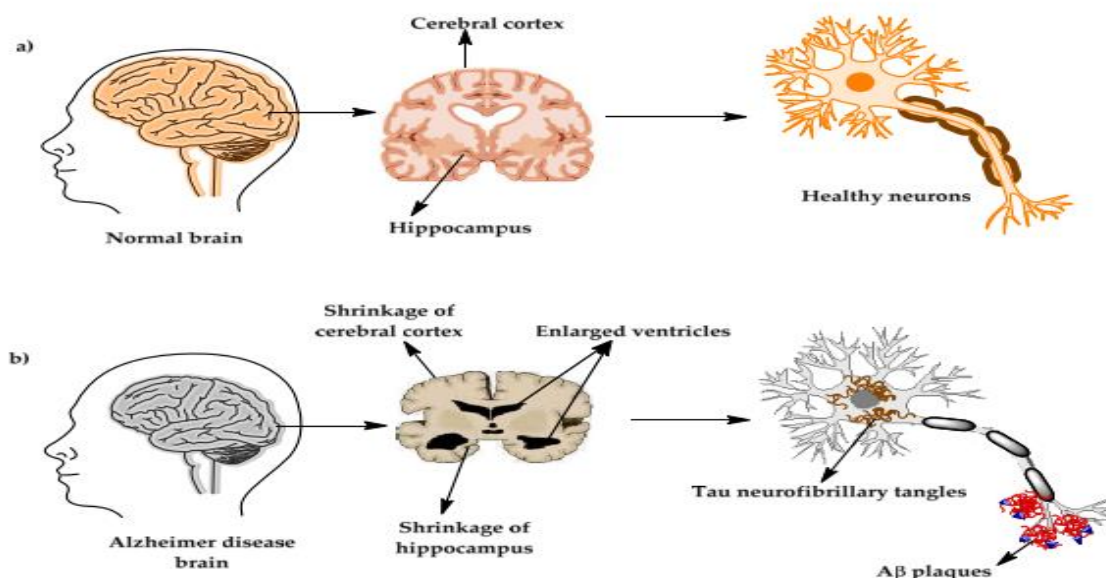


Figure 4 : La structure du cerveau et des neurones dans (a) un cerveau sain et (b) un cerveau atteint de la MA (Z. Breijyeh et R. Karaman, 2020)

#### I.3.1. La physiologie de la maladie d'Alzheimer

Les caractéristiques histologiques typiques observées dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer incluent les plaques d'amyloïde- $\beta$  (A $\beta$ ) et les enchevêtrements de la protéine Tau phosphorylé, qui sont associées à une neurodégénérescence (Glennner et Wong, 1984).

Cette maladie neurodégénérative conduit à une altération de la mémoire et d'autres fonctions cognitives chez les personnes âgées. La détérioration des synapses, qui se produit avant la mort des neurones est fortement corrélée à la perte de mémoire. Les altérations précoces dans le métabolisme de l'A $\beta$  peuvent entraîner une dégénérescence synaptique en favorisant la production

d'oligomères solubles A $\beta$ 1-42, résultant d'une surproduction de l'amyloïdogène, protéine précurseur de l'amyloïde (APP) (Glennner et Wong, 1984).

Il est suggéré que les oligomères A $\beta$ 1-42 stimulent localement la synthèse d'APP aux synapses, impliquant un mécanisme de traduction ARNm qui implique la protéine FMRP. Finalement, FMRP, qui se lie à plusieurs ARNm dans le cerveau, dont l'ARNm de l'APP est réputé principalement inhibe la traduction de l'ARNm, bien qu'il puisse également jouer un rôle dans le transport nucléo-cytoplasmique de l'ARNm dans certaines circonstances (Ghosh et al., 2020).

#### **I.4. Les Formes de la Maladie d'Alzheimer**

La maladie d'Alzheimer est classé en deux principaux types qui diffèrent par leurs origine, leur progression et leurs caractéristiques ( Hansson et al., 2022 ):

##### **I.4.1. Forme Sporadique**

Le type sporadique de la maladie d'Alzheimer est le plus répandu, représentant environ 90 à 95% de tous les cas. Contrairement à la forme héréditaire, il n'est pas directement lié à des mutations génétiques spécifiques, mais plutôt à une combinaison de facteurs environnementaux, génétiques et de mode de vie. Les principaux facteurs de risque incluent l'âge avancé, la présence de l'allèle APOE  $\epsilon$ 4, ainsi que des conditions telles que l'hypertension artérielle, le diabète, l'obésité et un mode de vie peu sain. Les symptômes de cette forme évoluent généralement plus lentement que ceux de la forme héréditaire et comprennent des problèmes de mémoire, des difficultés à accomplir les tâches quotidiennes et des changements de personnalité (Braak et Braak, 1991; Lambert et Amouyel, 2007).

##### **I.4.2. La forme héréditaire**

Le type héréditaire (ou familial) de la maladie d'Alzheimer est rare, représentant environ 5 à 10 % des cas. Ce type est généralement causé par des mutations dans les gènes APP (protéine précurseur de l'amyloïde), PSEN1 (préséniline 1) et PSEN2 (préséniline 2), ce qui conduit à une production anormale de protéines formant des plaques amyloïdes toxiques dans le cerveau (Tableau 1).

Il se transmet de génération en génération et apparaît souvent à un âge plus jeune par rapport à la forme sporadique. Les symptômes de la forme héréditaire se manifestent généralement à un âge précoce avant 65 ans et incluent des problèmes de mémoire, des difficultés linguistiques, des troubles cognitifs spatiaux et des changements de comportement. Ce type de maladie suit un mode de transmission héréditaire autosomique dominant, ce qui signifie que les enfants d'un parent porteur de la mutation ont une chance de 50 % d'hériter de la maladie (Bird, 2008; Gatz et al., 2006).

Tableau 1: Les gènes associés à la maladie d'Alzheimer (Hauw, 1999)

Chromosome	Gène	Molécule	Conséquence
21	APP	APP	MA familiale et/ou angiopathie amyloïde
14	S182	Préséniline 1	MA familiale
1	STM2 ou E5-1	Préséniline 2	MA familiale
19	APOE $\epsilon$ 4	APOE $\epsilon$ 4	Risque supérieur

### I.5. Mécanisme physiopathologique de la maladie d'Alzheimer

Bien que le mécanisme exact de la maladie d'Alzheimer ne soit pas encore entièrement compris, les mécanismes fondamentaux de cette maladie sont les suivants (Figure 6) :

#### I.5.1. La pathologie de la protéine TAU

La pathologie de la protéine TAU est d'une grande importance en neurophysiologie. L'agrégation intracellulaire excessive du TAU phosphorylé anormalement conduit à la formation des enchevêtrements neurofibrillaires (ENF), une caractéristique majeure de la pathologie de la maladie d'Alzheimer. Des études récentes ont mis en évidence le rôle multifacette joué par le TAU hyper-phosphorylé dans la neuro-inflammation, la dysfonction synaptique et le déclin neurodégénératif global observé chez les patients atteints de la MA. L'A $\beta$  toxique produit par les APP mutées déclenche également la pathologie du TAU à travers une cascade d'événements impliquant une altération synaptique, la neuro-inflammation et des lésions neuronales, ce qui conduit finalement à la formation des ENF (Umoh et al., 2024).

#### I.5.2. Accumulation de l'amyloïde- $\beta$ (A $\beta$ )

La maladie d'Alzheimer commence par la formation des plaques amyloïdes dans le cerveau, résultats de l'accumulation de la protéine amyloïde- $\beta$  (A $\beta$ ). Les enzymes  $\beta$ -sécrétase et  $\gamma$ -sécrétase se lient à la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) afin de fabriquer de l'A $\beta$ . A $\beta$  se rassemble pour former des plaques amyloïdes à l'extérieur des cellules (Boche et Nicoll, 2021).

Le stress oxydatif, la perturbation des membranes cellulaires et l'activation de l'inflammation neuronale sont des facteurs qui contribuent à la dégénérescence neuronale causée par les plaques amyloïdes (Hardy, 2006).

### I.5.3. Plaques Séniles

Les plaques séniles se forment par accumulation extracellulaire de la protéine amyloïde- $\beta$  ( $A\beta$ ) sous différentes formes morphologiques, telles que les plaques neuritiques, diffuses, denses-cordes ou compactes. Les dépôts d' $A\beta$  provenant de l'APP sont fabriqués par des enzymes de clivage qui incluent la  $\beta$ -sécrétase et la  $\gamma$ -sécrétase. Ces enzymes scindent l'APP en différents fragments d'acides aminés : 43, 45, 46, 48, 49 et 51 acides aminés, qui se transforment en  $A\beta$ -40 et  $A\beta$ -42. Les monomères d' $A\beta$  se présentent sous diverses formes : les fibrilles d'amyloïde massives et insolubles peuvent se regrouper pour former des plaques d'amyloïde, et les oligomères solubles peuvent se diffuser dans tout le cerveau (*Perl, 2010*) (Figure I.5).

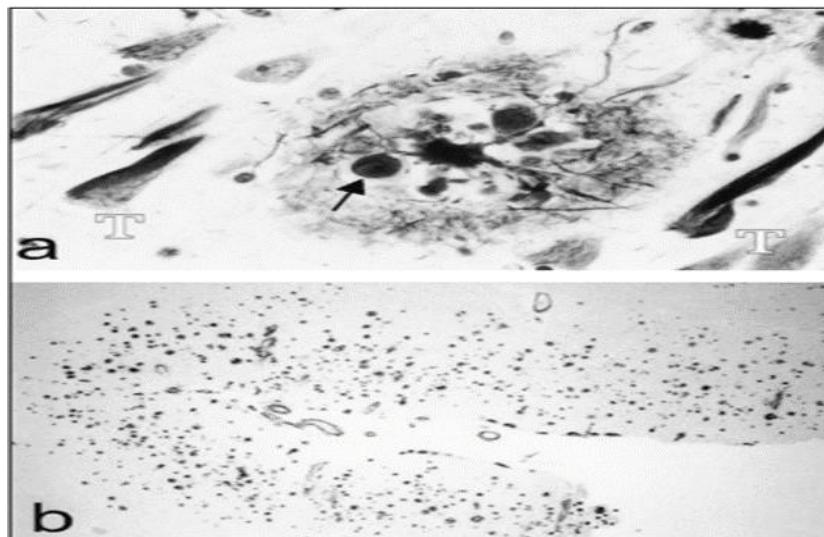


Figure 5 : Anomalies structurelles a : Les principales lésions de la maladie d'Alzheimer. b : Les dépôts d'amyloïde sous forme de plaques séniles (apparaissant sous forme de points) occupent une fraction importante du cortex cérébral, comme illustré ici (*Munoz et Feldman, 2000*)

### I.5.4. Enchevêtrements neurofibrillaires

Les enchevêtrements neurofibrillaires sont composés de la protéine Tau hyper-phosphorylée, qui devient incapable de soutenir le cytosquelette neuronal (*Z. Breijyeh et R. Karaman, 2020*).

L'accumulation de la protéine Tau hyper-phosphorylée provoque l'effondrement des microtubules, perturbant ainsi le transport des matériaux essentiels dans les neurones, ce qui conduit finalement à la mort cellulaire (*Z. Breijyeh et R. Karaman, 2020*).

### I.5.5. Perte synaptique

L'accumulation de A $\beta$  et de la protéine Tau hyper-phosphorylée entraîne la dégénérescence des synapses dans les régions importantes pour la mémoire et l'apprentissage, telles que le cortex cérébral et le système limbique (Z. Breijyeh et R. Karaman, 2020).

Ensuite, la perte de synapses entraîne une diminution des neurotransmetteurs comme l'acétylcholine, ce qui aggrave le déclin cognitif (Boche et Nicoll, 2021; Frank et al., 2008).

### I.5.6. Inflammation neuronale

L'accumulation de A $\beta$  active aussi les cellules gliales (microglies et astrocytes) qui libèrent des cytokines inflammatoires (Boche et Nicoll, 2021; Horsburgh et al., 2000).

Le stress oxydatif est augmenté par l'inflammation, ce qui endommage les neurones et les structures cellulaires environnantes (Hardy, 2006).

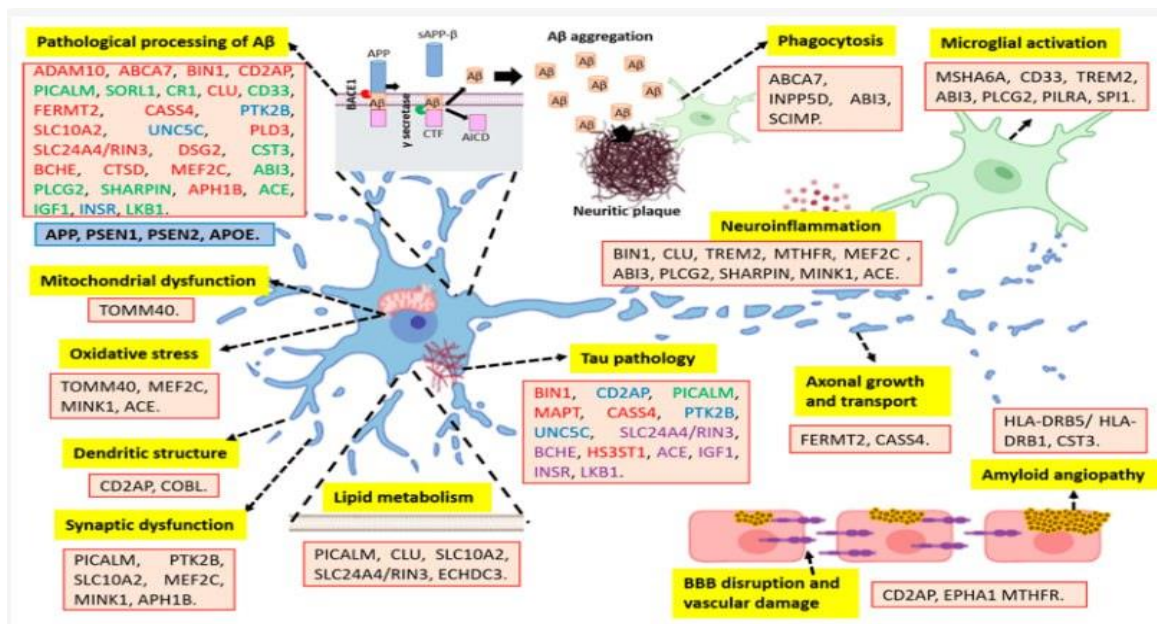


Figure 6 : Représentation schématique des mécanismes neuropathologiques dans la maladie d'Alzheimer (Andrade-Guerrero et al., 2023)

## I.6. Les causes et les facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer

Les causes de la maladie d'Alzheimer sont complexes et multiples, mais la cause exacte des modifications pathologiques de la maladie (A $\beta$ , ENF et perte synaptique) reste inconnue. Diverses théories ont été proposées pour expliquer la maladie d'Alzheimer (Soni et Galluci, 2023). Cela implique une combinaison de facteurs génétiques, environnementaux et autres facteurs liés au mode de vie. Voici un aperçu des principales causes identifiées :

### I.6.1. Facteurs génétiques

Gènes APOE : Le gène APOE  $\epsilon 4$  est associé à un risque accru de développer la maladie d'Alzheimer. APOE influence l'accumulation de  $A\beta$  et la détoxification neuronale.

Mutations génétiques : Les mutations dans les gènes liés à APP,  $\beta$ -sécrétase et  $\gamma$ -sécrétase peuvent augmenter la production de  $A\beta$  (Bertram et Tanzi, 2008) (Figure 7).

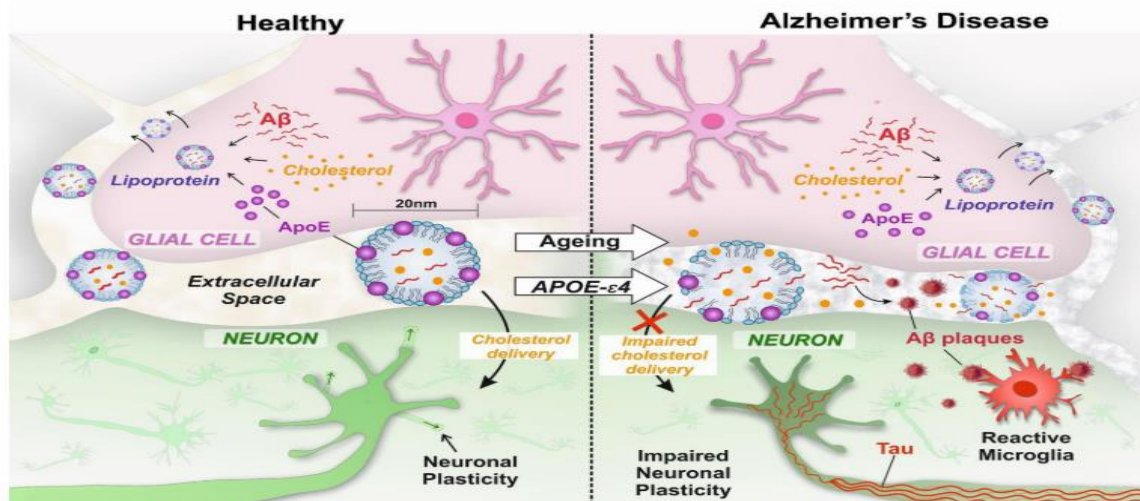


Figure 7: Le blocage des particules de lipoprotéines peut expliquer les principales caractéristiques de la maladie d'Alzheimer (Boche et Nicoll, 2021)

### I.6.2. Infections et inflammations

Infections : La présence d'infections chroniques dans le système nerveux central provoque l'accumulation de plaques  $A\beta$ . La présence d'ADN du virus de l'herpès simplex (HSV-1) a été détectée chez des patients porteurs de l'allèle ApoE- $\epsilon 4$ . Les infections bactériennes chroniques telles que la syphilis et la Chlamydia pneumoniae ont également été associées à des troubles neurologiques récurrents et à un déclin des capacités mentales, augmentant ainsi le risque de développer la maladie d'Alzheimer (Sochocka et al., 2017).

### I.6.3. Âge et sexe

Le vieillissement est le principal facteur de risque. Cette maladie est rarement présente chez les jeunes et la majorité des cas de maladie d'Alzheimer surviennent tardivement après 65 ans. Le risque de développer la maladie double environ tous les cinq ans après l'âge de 65 ans (Riedel et al., 2016) (Figure 8). Les femmes sont plus susceptibles de développer la maladie d'Alzheimer que les hommes. Cela peut être dû à une combinaison de facteurs biologiques, hormonaux et liés à la moyenne de vie plus longue des femmes (Mielke et al., 2014).

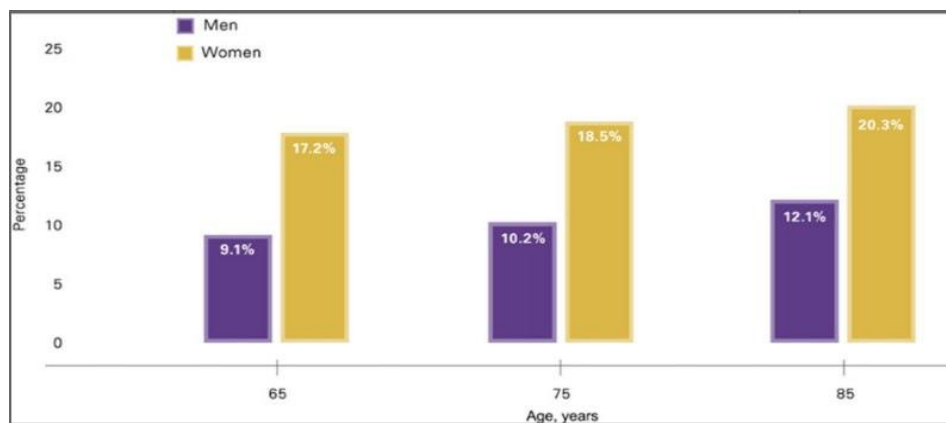


Figure 8 : Étude de Framingham sur la maladie d'Alzheimer selon l'âge et le sexe, créée à partir des données de Seshadri et collègues (*Association et al., 2013*).

#### I.6.4. Stress oxydatif et dysfonctionnement mitochondrial

**Stress oxydatif :** Les radicaux libres peuvent endommager les cellules cérébrales, contribuant à la neurodégénérescence observée dans la maladie d'Alzheimer (*Gella et Durany, 2009*).

**Dysfonctionnement mitochondrial :** Les mitochondries défectueuses peuvent contribuer au stress oxydatif et à la mort cellulaire (*Maruszak et Żekanowski, 2011*).

#### I.6.5. Les facteurs médicaux

Les facteurs médicaux associés à la maladie d'Alzheimer sont nombreux et incluent des problèmes tels que :

Les maladies cardiovasculaires comme les accidents vasculaires cérébraux peuvent entraîner une perte de tissu nerveux et affecter les protéines amyloïde et Tau, aggravant ainsi les symptômes de la maladie (*de Bruijn et Ikram, 2014*).

L'obésité, caractérisée par une surcharge de graisse corporelle, peut entraîner une diminution du flux sanguin vers le cerveau, favorisant ainsi l'ischémie cérébrale et la démence vasculaire (*Pegueroles et al., 2018*).

l'hyperglycémie chronique et l'hyperlipidémie (cholestérol LDL) sont également associés à un risque accru de maladie d'Alzheimer en raison de leurs effets néfastes sur les processus cognitifs et neuro-inflammatoires (*Lee et al., 2018; Wainaina et al., 2014*).

#### I.6.6. Mode de vie

**L'activité physique :** Le manque d'activité physique entraîne une mauvaise circulation sanguine vers le cerveau, ce qui peut le priver de l'oxygène et des nutriments nécessaires à son bon fonctionnement (*Rolland et al., 2008*).

L'alimentation : une alimentation riche en graisses saturées et en sucre, dépourvue de nutriments tels que l'acide folique, la vitamine B12 et la vitamine D, en plus d'une faible consommation de fruits, de légumes et d'acides gras oméga-3, peut augmenter le risque de troubles cognitifs. contribuer au stress oxydatif, à l'inflammation et aux maladies (Xu et al., 2013).

Le tabagisme et la consommation excessive d'alcool : entraînent des lésions des vaisseaux sanguins ce qui réduit le flux sanguin vers le cerveau. Ils stimulent l'inflammation chronique dans le corps qui endommage les cellules nerveuses et développe la maladie d'Alzheimer (Anstey et al., 2007; Venkataraman et al., 2017).

#### I.6.7. Les métaux

Les métaux se trouvent dans la nature et les systèmes biologiques, et peuvent être classés en métaux vitaux (cuivre, zinc, fer) ayant une fonction physiologique et métaux toxiques (aluminium, plomb) sans fonction biologique (Z. Breijyeh et R. Karaman, 2020).

- Aluminium : Présent dans les aliments transformés, cosmétiques et produits pharmaceutiques, il peut s'accumuler dans le cerveau et interagir avec les protéines, causant leur repliement et agrégation, liés à la maladie d'Alzheimer (Colomina et Peris-Sampedro, 2017).

- Plomb : Rivalise avec les métaux biologiques comme le calcium, traverse la barrière hémato-encéphalique, perturbant la différenciation neuronale et formation des synapses, et est associé à la maladie d'Alzheimer (Huat et al., 2019).

- Cadmium : Métal cancérigène pouvant pénétrer la barrière hémato-encéphalique, causant des affections neurologiques et contribuant à l'agrégation des plaques A $\beta$  et du Tau dans le cerveau (Huat et al., 2019).

#### I.6.8. Traumatismes crâniens

Le risque de blessures à la tête en particulier répétés ou graves. Les personnes touchées à la tête à plusieurs reprises, telles que les boxeurs, les joueurs de football et les anciens combattants, peuvent présenter un risque accru de maladie, de troubles cognitifs en fin de vie et de symptômes d'enchevêtrements lors de l'autopsie (Xu et al., 2013).

#### I.6.9. Dépression

La dépression est étroitement liée à la maladie d'Alzheimer, et les données récentes suggèrent un risque accru de développement de la maladie chez les personnes ayant des antécédents de dépression majeure à différents stades de leur vie. Des phénomènes de dégénérescence neuronale et des enchevêtrements de fibres sont plus prononcés dans les cerveaux des patients souffrant de

dépression et de la maladie d'Alzheimer, ce qui indique une corrélation entre les deux (*Caraci et al., 2010*).

### **I.7. Les stades de la maladie d'Alzheimer**

Les critères de classification peuvent être adaptés aux besoins de la recherche ou de la clinique, en mettant l'accent sur les aspects cognitifs, fonctionnels, neurologiques, comportementaux et économiques. L'utilisation de l'échelle de détérioration globale est préférable pour les stades ultérieurs de la maladie d'Alzheimer, en se concentrant sur le changement fonctionnel, tandis que le test MMSE est considéré comme une option plus efficace pour suivre les premiers stades de la maladie, en se concentrant sur le changement cognitif (*Kraemer et al., 1998*). On distingue les stades suivants (Figure 9) :

#### **I.7.1. Le stade préclinique ou pré symptomatique**

Il y a une légère diminution de la mémoire et des modifications pathologiques précoces dans le cortex et l'hippocampe, sans altération fonctionnelle des activités quotidiennes et sans signes et symptômes cliniques de la maladie d'Alzheimer, qui peuvent persister pendant plusieurs années ou plus (*Dubois et al., 2016*).

#### **I.7.2. Le stade léger ou précoce**

Différents signes commencent à se manifester chez le patient, tels que des troubles dans la vie quotidienne avec des troubles de la pensée, des changements de comportement légers, une désorientation spatiale et temporelle, des fluctuations d'humeur et le développement d'une dépression (*Jiwtoode et al., 2021*).

#### **I.7.3. Le stade modéré**

Ce stade est aussi appelé pré-démence, car il y a un léger trouble cognitif ou un léger trouble neurologique. Lorsque la maladie s'étend aux parties du cortex cérébral qui régulent les sens, la pensée, le langage et les pensées conscientes. À ce stade, on peut également constater une diminution de la mémoire avec des difficultés à reconnaître la famille et les amis, une perte de contrôle des impulsions, des difficultés à lire, écrire et parler, ainsi qu'une confusion dans certains cas (*Z. Breijyeh et R. Karaman, 2020; Jiwtoode et al., 2021*).

#### **I.7.4. Le stade sévère**

Dans cette phase, la maladie se propage à toute la zone corticale, entraînant une accumulation importante de plaques séniles et d'enchevêtrements neurofibrillaires. Les patients souffrent progressivement de troubles cognitifs, comportementaux et fonctionnels car les tissus deviennent extrêmement contractés et les neurones ne peuvent plus communiquer. Ils ne peuvent pas du tout

reconnaître leur famille. Le patient est exposé à des problèmes d'aval et d'urination, ce qui entraîne sa mort à la suite de ces complications (Z. Breijyeh et R. Karaman, 2020; Jiwtode et al., 2021).

### I.7.5. Étape finale

À cette étape sévère, il est possible que vous périiez de cette maladie, connue sous le nom de pneumonie par admission. Ainsi, le corps oublie la manière d'aspirer et envoie par erreur la nourriture dans le tube destiné à l'air. Ceci engendre l'infiltration de nourriture dans les poumons, ce qui peut entraîner la mort (Soni et Galluci, 2023).

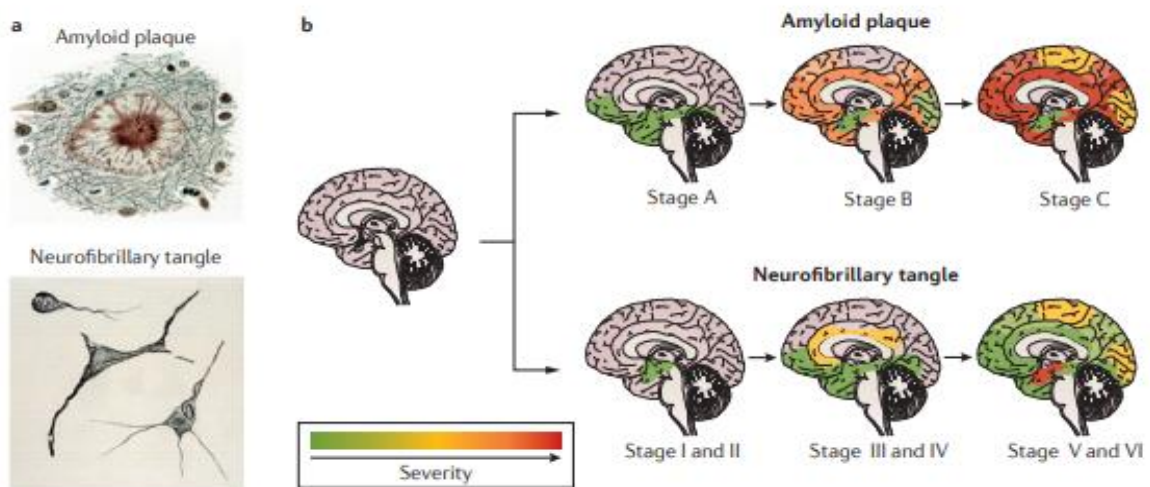


Figure 9 : L'évolution pathologique des stades d'Alzheimer (Masters et al., 2015)

**Chapitre II : Chapitre II.**  
**Diagnostic et traitement de**  
**la maladie d'Alzheimer**

## Chapitre II. Diagnostiques

### II.1. Les symptômes

Ils se manifestent de manière précoce et répandue pendant la maladie d'Alzheimer. Ils ont été longtemps ignorés et/ou sous-estimés. Ils accentuent les problèmes cognitifs des patients et réduisent la capacité de tolérance des proches (*Rigaud, 2001*).

Les symptômes « négatifs » sont les plus constants. Ils comportent :

- L'apathie, caractérisée par des déficits motivationnels, est courante dans la maladie d'Alzheimer (MA) et est souvent comorbide avec la dépression. Elle prédit un déclin cognitif plus rapide et est associée à une hypo frontalité. L'apathie augmente au fil du temps et est un indicateur plus fort de la progression de MA (*Ota et al., 2012; Richard et al., 2012*).
- L'agitation (verbale, vocale ou motrice) peut parfois s'accompagner d'agressivité verbale et plus rarement physique (*Rigaud, 2001*). Ces comportements sont plus fréquents chez les patients masculins (*Li et al., 2014*).
- Les hallucinations sont essentiellement visuelles, parfois auditives ou cénesthésiques. Elles sont habituellement peu élaborées (*Rigaud, 2001*).
- Les manifestations de dépression ou de dysphorie (forme atténuée de la dépression) sont souvent transitoires et fluctuantes. Elles sont à distinguer d'une authentique dépression surajoutée à la démence. L'incontinence émotionnelle se manifeste par une hyperémotivité.
- L'anxiété peut se manifester par des appels à l'aide réitérés, des épisodes d'agitation motrice, des déambulations soudaines inexplicables ou des fugues subites qui peuvent masquer des attaques de panique (*Rigaud, 2001*).
- L'instabilité psychomotrice se caractérise par une déambulation au cours de laquelle le patient explore les lieux, une tasikinésie qui est une incapacité à rester en place ou un syndrome de Godot qui consiste à suivre l'aidant dans ses déplacements (*Rigaud, 2001*).
- Les troubles du sommeil et du rythme circadien se manifestent par une fragmentation du rythme veille-sommeil, parfois une agitation en fin d'après-midi (*Rigaud, 2001*).
- Les troubles des conduites alimentaires sont plus souvent sur le mode d'une anorexie pouvant conduire à une dénutrition qu'une hyperphagie ou une glotonnerie (*Rigaud, 2001*).

On peut classer les premiers symptômes de la maladie d'Alzheimer en deux catégories : les troubles cognitifs et non cognitifs (tableau 2) :

Tableau 2: La classification des symptômes (Marfai, 2013)

Troubles cognitive	Troubles non-cognitive
Troubles de la mémoire Aphasie (troubles du langage) Apraxie (troubles des mouvements) Agnosie (troubles de la reconnaissance) Désorientation (spatiale et temporelle) Troubles attentionnels	Troubles du comportement (agitation, apathie, désintérêt, ...) Modification de l'affectivité (irritabilité, agressivité, explosions caractérielles, troubles anxieux, symptômes dépressifs ...)

## II.2. Diagnostiques

Des changements majeurs ont eu lieu dans la définition de la maladie d'Alzheimer depuis les premiers critères de diagnostiques de 1984, Le développement de nombreux biomarqueurs, ainsi que la caractérisation neuropsychologique précise des différentes manifestations syndromiques communes de la maladie (Planche et Villain, 2024).

Au milieu des années 1990, les premières méthodes de mesure immuno- enzymatique (ELISA) des peptides A $\beta$ , des protéines Tau et phospho-Tau dans le liquide cébrospinal (LCS) ont été développées (Planche et Villain, 2024).

Peu de temps après, on effectue la première tomographie par émission de positron (TEP) amyloïde avec un composé appelé « B » avec un carbone 11 et développé à l'université de Pittsburgh (11C-PiB), puis des traceurs fluorés ont été introduits, facilitant ainsi son application en clinique (Planche et Villain, 2024).

Enfin, c'est en 2013 qu'est effectuée la première TEP-Tau qui permet de démontrer in vivo la dégénérescence neurofibrillaire. Par la suite, il a été démontré que la TEP-amyloïde ou le ratio A $\beta$  42/40 dans le LCS présentent une sensibilité et une spécificité exceptionnelles pour le diagnostic neuropathologie de la maladie d'Alzheimer (Planche et Villain, 2024).

L'importance de l'utilisation des biomarqueurs dans le diagnostic réside dans le fait que ces tests biologiques peuvent nous permettre de détecter la maladie d'Alzheimer (Choo et al., 2013).

### II.3. Evaluation clinique

Il n'existe pas de signe spécifique pour la maladie d'Alzheimer, qui est principalement diagnostiquée cliniquement. Le diagnostic repose essentiellement sur un ensemble de critères qui révèlent la présence d'un dysfonctionnement identifié à la fin de l'examen neurologique, cognitif et comportemental. L'imagerie est une partie essentielle de ce diagnostic, en parallèle avec l'examen clinique (*El Kadmiri et al., 2013*).

#### II.3.1. Anamnèse et examen clinique

Il est essentiel de documenter en détail la phase prodromique et les facteurs de risque, de décrire le début et l'évolution de la maladie, ainsi que toute fluctuation, en distinguant clairement entre la perception des faits par le patient et celle de son entourage. Il faut prendre en compte les antécédents familiaux, y compris l'âge et la cause de décès des parents, des frères et sœurs et des enfants, ainsi que les maladies diagnostiquées chez plusieurs membres de la famille (*Bürge et al., 2019*).

En cas de démence, il est également nécessaire de noter les données sur l'âge de début et l'évolution de la maladie. En outre, un historique personnel complet est indispensable, y compris les antécédents médicamenteux, y compris l'automédication. Vous devez connaître les détails de sa vie quotidienne et les médicaments qu'il a pris la veille de l'examen (*Bürge et al., 2019*).

##### II.3.1.1 Anamnèse systématique

- Substances nocives : alcool, nicotine, drogues, abus de médicaments.
- Système cardiovasculaire : troubles cardio-pulmonaires, arythmies cardiaques (fibrillation auriculaire notamment).
- Alimentation : évolution du poids, alimentation, y compris état dentaire/dysphagie, digestion, troubles du transit (p.ex. constipation), régimes, diabète.
- Miction: incontinence urinaire, dysurie, mictions fréquentes et urgentes (*Bürge et al., 2019*).

##### II.3.1.2 Anamnèse psychosociale

Le diagnostic de MA est souvent posé chez des patients âgés, nécessite une approche empathique et minutieuse en raison de la capacité de communication restreinte et de la multi morbidité fréquente de ces patients. Une anamnèse détaillée réalisée lors d'un entretien semi-structuré avec le patient et ses proches est essentielle (*Bürge et al., 2019*). Cela se fait en suivant :

Entretien initial : Permettre au patient et à ses proches de décrire les difficultés quotidiennes sans se focaliser sur un problème précis aide à comprendre les souffrances, la dynamique relationnelle et les ressources existantes (*Bürge et al., 2019*).

Anamnèse semi-structurée : Problèmes cognitifs : Questions sur la mémoire, le langage, la communication, la planification, la gestion des tâches et l'orientation spatio-temporelle (*Bürge et al., 2019*).

Gestion du quotidien : Évaluation de l'autonomie dans les activités quotidiennes de base et instrumentales, et identification du besoin d'aide et des supports existants (*Bürge et al., 2019*).

Conduite et transport : Informations sur la sécurité et la compétence à conduire et l'utilisation des transports publics (*Bürge et al., 2019*).

Activités sociales et loisirs : Enquête sur les activités sociales, les hobbies et les contacts sociaux.

Anamnèse sociale et médicale : Questions précises, latéralisation, langage primaire et élaboré.

Contexte de vie : Formation, carrière professionnelle, situation familiale et actuelle (*Bürge et al., 2019*).

### II.3.2. Evaluation cognitives avec des tests (MMSE, MOCA)

Dans le domaine médical, on utilise fréquemment un processus en deux étapes. Cela nécessite une première étape de "trriage" effectuée par des non-spécialistes afin d'évaluer cliniquement et de choisir les patients qui nécessitent une évaluation supplémentaire par un spécialiste de la démence. Pendant cette phase de « triage », les non-spécialistes peuvent utiliser différentes évaluations cliniques pour évaluer la présence de troubles cognitifs et fonctionnels ainsi que des symptômes comportementaux (*Porsteinsson et al., 2021*).

Les évaluations cognitives qui peuvent être effectuées rapidement (moins de 10 minutes), comme l'examen de mini-examen de l'état mental (MMSE) ou l'évaluation cognitive de Montréal (MOCA), peuvent être utilisées par des non-spécialistes pour identifier la présence et la gravité de l'altération cognitive chez les patients avant de les orienter vers un spécialiste de la démence (*Arvanitakis et al., 2019*).

Les deux tests, MMSE et MOCA, sont utilisés à l'échelle mondiale dans la pratique clinique, en particulier dans les soins primaires, mais ils diffèrent en termes de sensibilité à identifier la maladie d'Alzheimer à ses premiers stades. Le MMSE est sensible et fiable pour identifier les déficits de mémoire et de langage en général, mais il présente des limitations pour identifier les déficiences dans le fonctionnement exécutif (*Costa et al., 2017*).

Le MOCA a été initialement développé pour améliorer la détection du IMC et est plus sensible que le MMSE dans son évaluation de la mémoire, des fonctions visuospatiales, exécutives et linguistiques, ainsi que de l'orientation dans le temps et l'espace. Les deux tests sont relativement faciles à administrer et prennent environ 10 minutes pour être complétés. Aucune des évaluations ne nécessite une formation approfondie de la part du clinicien, bien que les utilisateurs du MOCA doivent suivre une certification d'une heure comme l'exige la clinique et l'institut MOCA (Galvin, 2018).

## II.4. Techniques de diagnostique

### II.4.1. Bilan neuropsychologique

La neuropsychologie joue un rôle clé dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Elle permet au moins de poser un diagnostic probable de la maladie et de détecter à l'avance les troubles spécifiques chez une personne, ainsi que les capacités préservées avant l'apparition de la maladie (El Kadmiri et al., 2013).

Le bilan diagnostique des patients soupçonnés d'être atteints de la MA comprend un dépistage cognitif à l'aide, par exemple, du Mini-examen de l'état mental (MMSE) ou de l'évaluation cognitive de Montréal (Morris et al., 1989).

Les instruments cliniques courts sont bien adaptés à la détection des troubles compatibles avec la démence et à la quantification de la progression de la démence au fil du temps. Toutefois, les tests neuropsychologiques portant sur des domaines cognitifs spécifiques sont plus sensibles aux changements précoces et fournissent des informations utiles pour les diagnostics différentiels de la maladie (Morris et al., 1989).

### II.4.2. Imagerie médicale

#### II.4.2.1 L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'une des techniques de neuro-imagerie les plus faciles, les moins chères et les plus utilisées pour étayer le diagnostic de la MA est l'imagerie par résonance magnétique, la séquence la plus couramment utilisée étant la séquence pondérée en T1, qui montre un bon contraste entre la matière grise et la matière blanche. Les résultats de l'IRM cérébrale sont considérés comme un marqueur de la neurodégénérescence susceptible d'être détecté aux stades avancés de la maladie (Khoury et Ghossoub, 2019) (Figure 10).

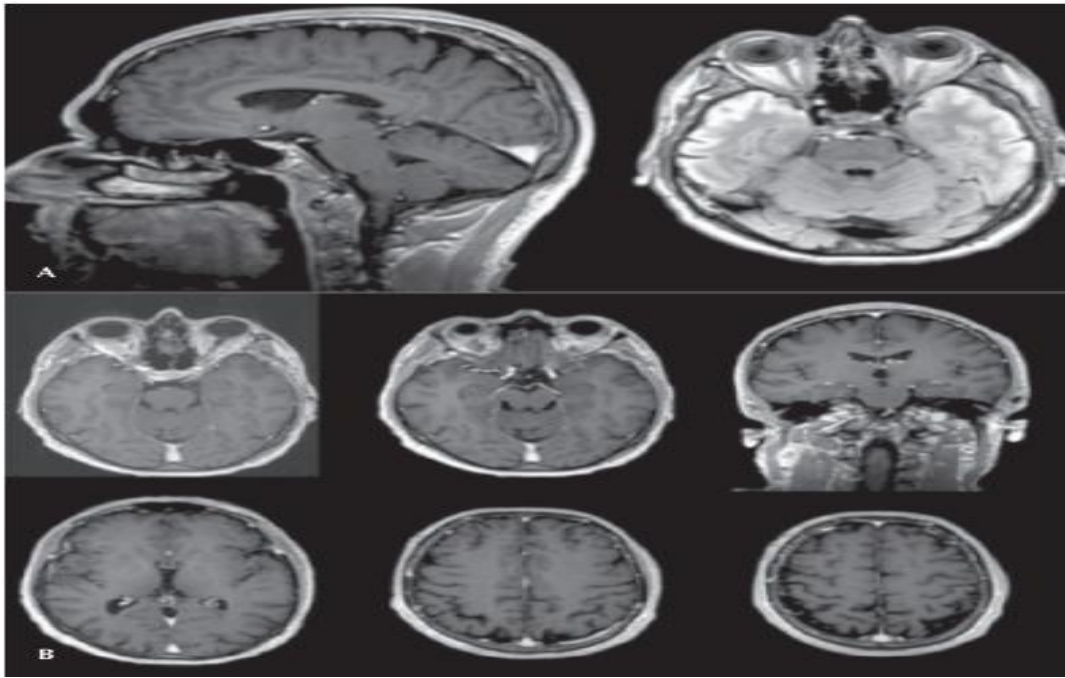


Figure 10: IRM encéphalique. A) Coupes sagittale T1 et axiale Flair : absence d'atrophie cérébelleuse et intégrité du corps calleux. B) Coupes axiale et coronale T1 : volume hippocampique normal et atrophie bilatérale modérée du sillon interpariétal (Poujois *et al.*, 2010)

#### II.4.2.2 La tomographie par émission de positions (TEP)

Cette méthode innovante est considérée comme un moyen efficace de fournir une évaluation précoce et complète. Elle permet d'observer une diminution de la consommation de glucose dans certaines régions du cerveau, indiquant une baisse pathologique de l'activité neuronale dans ces zones. Les récentes recherches montrent la possibilité d'utiliser cette méthode pour détecter l'accumulation d'amyloïde ou de protéines Tau en utilisant des substances radioactives spécifiques, ce qui contribue à prédire la trajectoire de la maladie (Lagarde *et al.*, 2017).

La TEP à l'amyloïde est actuellement la seule modalité d'imagerie recommandée pour l'Alzheimer Association et l'Amyloïde Imaging Task Force pour étayer le diagnostic de la maladie d'Alzheimer (Porsteinsson *et al.*, 2021). Les contraintes d'accès à la TEP amyloïde ont rendu nécessaire la recherche d'autres biomarqueurs sensibles et spécifiques dans le LCR et le sang, capables de détecter la pathologie associée à la MA dès les premiers stades (Porsteinsson *et al.*, 2021).

#### II.4.3. Biomarqueurs biologiques

La communauté scientifique est convaincue que les traitements à venir seront probablement plus efficaces s'ils sont administrés à un stade précoce. En tant que cadre, l'utilisation de marqueurs plasmatiques offrirait un véritable avantage de prise en charge (Quadrio *et al.*, 2021).

Le bilan biologique permet d'identifier une cause potentiellement curable ou de détecter une comorbidité : évaluation de la TSH, évaluation de l'hémogramme, évaluation de l'ionogramme sanguin avec la calcémie et la glycémie. En revanche, on prescrira la sérologie syphilitique, l'HIV et le dosage de la vitamine B12 et des folates, ainsi que la ponction lombaire, en fonction du contexte Clinique (Dubois, 2009).

#### II.4.3.1 Liquide céphalo-rachidien (LCR) et ponction lombaire (LP) :

Cela inclut le diagnostic différentiel entre la démence d'Alzheimer avec corps de Lewy diffus, la démence front temporale, les tauopathies, la démence vasculaire, les troubles cognitifs dans le contexte de la psychopathologie, les maladies mixtes, etc. Une PL avec analyse des marqueurs du LCR peut être indiquée si le clinicien considère que la clarification du diagnostic étiologique et du pronostic serait d'un grand bénéfice pour le patient (Magnin et Popp, 2016).

Des analyses du sang réalisées régulièrement dans le contexte du bilan diagnostique des troubles cognitifs permettent de dépister ou d'exclure des affections systémiques avec possible contribution au tableau clinique. En complément, la réalisation d'une PL permet d'effectuer des analyses du LCR visant d'éventuels changements moléculaires en lien avec des pathologies du système nerveux central. La PL est une procédure peu invasive, bien tolérée par les patients et peut être réalisée sans risque majeur dans le cadre d'une consultation de la mémoire (Magnin et Popp, 2016).

#### II.4.3.2 Dosage sanguin

Un petit nombre de biomarqueurs sanguins ont montré une valeur prédictive suffisante pour être utilisés dans la pratique médicale pour la maladie d'Alzheimer (Delaby et Lehmann, 2024).

Ces biomarqueurs, définis comme des indicateurs mesurables d'un état ou d'une condition biologique, peuvent être classés en quatre groupes :

Nous donnons un aperçu général de ces biomarqueurs sanguins qui sont considérés comme des candidats riches en informations pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer (Delaby et Lehmann, 2024).

Ceux liés au processus pathologique résultant de changements métaboliques dans le métabolisme des protéines amyloïdes et des protéines Tau, responsables des pré-lésions amyloïdes et de la neurodégénérescence fibrillaire (NFD) dans le cerveau ; Protéine précurseur de l'amyloïde, peptides et oligomères Ab, Protéine tau totale (T-Tau) et protéine tau phosphorylée (p-Tau) (Delaby et Lehmann, 2024).

Ceux liés à la perte de cellules nerveuses et à la neurodégénérescence ainsi qu'aux phénomènes neurodégénératifs ; protéine de chaîne légère de neurofilament, La S100b et la NSE.

Ceux résultant de la réaction des cellules impliquées dans le processus pathologique, en particulier les cellules gliales, les microglies et les astrocytes ; Les biomarqueurs de la neuro-inflammation, Les autres biomarqueurs réactionnels (*Delaby et Lehmann, 2024*).

Enfin, ceux qui reflètent la tentative du corps de rétablir l'équilibre : Les lipides, L'apolipoprotéine E, Les facteurs neurotrophiques, Les biomarqueurs intestinaux et de l'obésité, Diabète et biomarqueurs glycémiques (*Delaby et Lehmann, 2024*) (Tableau 3).

Tableau 3: Contextes d'utilisation des biomarqueurs sanguins (*Delaby et Lehmann, 2024*).

Question clinique	Population	Prise en charge	Biomarqueurs	Calendrier
Évolution vers une forme clinique de MA dans un contexte génétique	Trisomie 21, formes génétiques	Médecins et centres, selon les populations concernées	NfL	En cours
Orientation diagnostique, choix de la réalisation d'une ponction lombaire, d'une imagerie amyloïde, etc.	Troubles cognitifs légers	Consultation en centre de la mémoire	p-Tau / Ab	Court terme
Diagnostic différentiel de démences	Troubles cognitifs	Centres de la mémoire, neurologues	NfL, GFAP, pTau, Ab, ApoE4	Moyen terme
Profil d'évolution de la MA (forme d'évolution rapide) et choix thérapeutiques	MA débutante	Centres de la mémoire, neurologues	NfL, GFAP, pTau, Ab, ApoE4, marqueurs synaptiques et neuro-inflammatoires	Moyen terme

Orientation diagnostique initiale	Trouble cognitif subjectif	Médecin généralist	p-tau seule ou en combinaison avec d'autres marqueurs (ApoE, GFAP)	Moyen à long terme
Évaluation du risque de développement d'une M	Facteurs de risque de MA	Population générale	p-Tau seule ou en combinaison avec d'autres marqueurs dont génétiques	Long terme

#### II.4.4. Tests génétiques

Test de génotype APOE $\epsilon$ 4 : Chez les patients présentant un diagnostic clinique de MA, les tests génétiques visant à déterminer le statut APOE  $\epsilon$ 4 ou d'autres facteurs génétiques ne sont pas recommandés, sauf dans des cas spécifiques avec des antécédents familiaux très marqués. Malgré l'association de certains facteurs génétiques tels que l'APOE  $\epsilon$ 4 à un risque plus élevé de développer la maladie, le diagnostic initial ne se base pas sur des tests génétiques, mais plutôt sur une évaluation clinique. Il est important de procéder aux tests génétiques avec prudence et avec un conseil génétique. Ils doivent être réalisés dans un contexte éthique et avec le consentement du patient. Bien qu'ils puissent fournir des informations précieuses, ils doivent être interprétés en même temps que d'autres résultats cliniques (*Panegyres et al., 2000*).

### II.5. Le traitement et prise en charge de la maladie d'Alzheimer

Les recherches sur les traitements futurs de la MA portent sur les pathologies étiologiques : les enchevêtrements neurofibrillaires (composés de p-Tau) et les plaques séniles A $\beta$  (*Weller et Budson, 2018*).

#### II.5.1. Les traitements pharmacologiques

Actuellement, il n'existe pas de traitement connu pour la maladie d'Alzheimer et les troubles connexes, mais les symptômes peuvent être stabilisés ou temporairement réduits. Les médicaments destinés au traitement de la maladie d'Alzheimer et des affections connexes se divisent en deux catégories (*Breton et al., 2015*) :

##### II.5.1.1 Les Anti glutamates

Cette catégorie de traitements est apparue en 2002 et comprend le médicament Memantine, prescrit aux patients atteints de stades avancés de la maladie d'Alzheimer, allant de modérés à sévères. Les antagonistes des récepteurs de glutamate sont conçus pour bloquer les récepteurs du glutamate,

une molécule responsable de la stimulation nocive du système nerveux, ralentissant et améliorant le déclin cognitif chez certains patients, tout en ayant un impact positif sur les activités quotidiennes et les problèmes comportementaux. De plus, la memantine est bien tolérée par les patients (*Vivier et al., 2008*).

#### II.5.1.2 Les Anticholinestérasés

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase agissent en inhibant l'enzyme acétylcholinestérase dans le cerveau, ce qui entraîne une augmentation de la concentration d'acétylcholine dans les synapses nerveuses du cerveau. Il existe deux types d'enzymes cholinestérasés : l'acétylcholinestérase et la butyrylcholinestérase. L'enzyme acétylcholinestérase dominante centralement est principalement responsable de la dégradation de l'acétylcholine dans le cerveau, tandis que l'enzyme butyrylcholinestérase agit périphériquement (*Vivier et al., 2008*).

Le ministère de la Santé du Canada a approuvé quatre médicaments (Donepezil, Rivastigmine, Galantamine et Memantine) pour traiter les symptômes de la maladie d'Alzheimer (*Breton et al., 2015; Vivier et al., 2008*).

#### II.5.2. Les traitements non pharmacologiques

Les thérapies non pharmacologiques (par exemple, le régime alimentaire et l'exercice physique) peuvent être utilisées pour les patients atteints de la MA à un stade précoce, dans le but de maintenir ou même d'améliorer les fonctions cognitives et de conserver leur capacité à effectuer les activités de la vie quotidienne (*Zhao et al., 2020*).

Pour les patients aux premiers stades de la maladie, les changements alimentaires (par exemple, suivre un régime sain riche en légumes verts, en poisson, en noix et en baies), l'exercice physique et l'entraînement cognitif ont montré des améliorations légères mais significatives de la cognition (*Zhao et al., 2020*).

Les thérapies non pharmacologiques peuvent avoir un impact positif sur la qualité de vie et sont généralement sûres et peu coûteuses : cependant, l'observance de ces thérapies non pharmacologiques doit être contrôlée par le clinicien. La recherche suggère que les thérapies multimodales, telles que la thérapie de stimulation cognitive, peuvent également être plus efficaces lorsqu'elles sont utilisées en association avec des traitements pharmacologiques (*Zhao et al., 2020*).

### II.5.3. L'immunothérapie

#### II.5.3.1 Immunothérapie active

Différents traitements visant à créer un vaccin contre la maladie d'Alzheimer ont mis l'accent sur la prévention des dépôts d'amyloïde  $\beta$  ( $A\beta$ ). C'est soit une vaccination active par injection d'une forme synthétique d' $A\beta_{42}$  ou d'un fragment d' $A\beta_{42}$ , soit une vaccination passive par injection d'un anticorps monoclonal anti- $A\beta$ . D'après ces séries d'expériences, il apparaît qu'une réponse immunitaire dirigée contre  $A\beta_{42}$  prévient et diminue les dépôts amyloïdes ainsi que les maladies astrocytaires et neuritiques observées dans les modèles expérimentaux de la maladie d'Alzheimer. En 2002, chez 5 % des patients traités, l'immunisation contre  $A\beta_{42}$  par AN1792, une forme synthétique d' $A\beta$ , a provoqué une méningo-encéphalite. De nouvelles immunothérapies passives et actives sont en cours d'études cliniques à différents stades (*Govaerts et al., 2007*).

Le développement du vaccin AN1792 a été arrêté en raison d'effets secondaires graves. Désormais, les vaccins de deuxième génération utilisent des fragments plus petits de la protéine  $A\beta_{42}$ , montrant une meilleure tolérance dans les premiers essais cliniques (*Delrieu et Vellas, 2020*).

#### II.5.3.2 Immunothérapie passive

Plusieurs anticorps monoclonaux, comme Bapineuzumab et Solanezumab, ont été évalués. Bapineuzumab a montré des améliorations cognitives, mais avec des effets secondaires sérieux. Solanezumab a montré des bénéfices dans les stades précoces, soulignant l'importance d'une intervention précoce. D'autres anticorps prometteurs incluent :

- Aducanumab : réduit les plaques et améliore la cognition.
- Crenezumab : cible les formes toxiques d'amyloïde et montre des bénéfices.
- BAN2401 : montre des résultats positifs dans les stades précoces.
- Gantenerumab : réduit les plaques dans les études à long terme (*Delrieu et Vellas, 2020*).

## II.6. Stratégies Thérapeutiques pour la Maladie d'Alzheimer

Les avancées récentes dans la compréhension des mécanismes moléculaires de la maladie proposent des stratégies thérapeutiques plus efficaces, certaines étant déjà en essai clinique chez l'homme (*Govaerts et al., 2007*) :

Tableau 4: Essais cliniques en cours concernant le traitement (Govaerts et al., 2007)

Stratégies Thérapeutiques	Approche	Compagnie/Sponsor (Phase de l'essai clinique)
Production d'A $\beta$	Inhibiteur de l'enzyme de clivage du site $\beta$ de l'APP	Takeda (I)
	Inhibiteur de la $\gamma$ -secrétase	Lilly (II)
	Modulateurs de la $\gamma$ -secrétase	Myriad (III)
	Modulateurs de l' $\alpha$ -secrétase	Pfizer (II), Andrx (II), National Institute on Aging (III), /National Center for Research Resources/Alzheimer's Assocn/Pfizer/Eisai (II/III)
Dégradation d'A $\beta$	Agoniste de la somatostatine	Astellas Pharma USA (II)
Aggrégation d'A $\beta$	Inhibition de la fibrilisation d'A $\beta$	Neurochem (III), Prana Biotech (I), Praecis (II), TransTech Pharma (II)
Immuno-thérapie	Anticorps anti- amyloïde $\beta$	Lilly (I) Wyeth/Elan (II)
	Immunisation contre un fragment d'A $\beta$	Wyeth/Elan (I)
Protéine tau	Inhibiteur de la GSK3 $\beta$	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (II)
Inflammation	Anti-inflammatoires non stéroïdiens	National Institute of Mental Health (III) Procter and Gamble/ Roche/Syntex Glaxo SmithKline (II)

**Chapitre III : Impact et  
perspectives thérapeutiques  
de la maladie d'Alzheimer**

## Chapitre III. Impact et perspectives thérapeutiques de la MA

### III.1. Rôle des aidants et soutien psychologique

Dès les années 1980 (avec des différences selon les pays), les États-providence ont largement dépendu des solidarités privées, familiales, pour prendre soin des personnes âgées, dites dépendantes en France, qui nécessitent des soins de longue durée, en raison des conséquences d'une crise persistante (*Mallon, 2014*).

Les soignants et les membres de la famille jouent un rôle essentiel dans l'identification précoce des symptômes, le diagnostic et le traitement de la démence de type Alzheimer. Les patients atteints de ses symptômes ont généralement été identifiés et diagnostiqués au moins deux ans avant l'enquête, les aidants étant ceux qui les ont le plus souvent détectés ; les problèmes de mémoire ont été le plus souvent les premiers symptômes remarqués par les aidants. Et comment les expériences peuvent différer en fonction de la gravité de la maladie. Étant donné que les recherches antérieures se sont largement concentrées sur les personnes atteintes d'une maladie modérée ou grave, l'inclusion de personnes atteintes d'une maladie légère fournit des informations importantes pour orienter les efforts de détection et de diagnostic précoces de la démence liée à la MA (*Montgomery et al., 2018*).

Des difficultés pour les soignants dans la gestion du traitement ont également été identifiées : Complexité des régimes de traitement. Le refus du patient d'autoriser la gestion du traitement ; la responsabilité du soignant dans les erreurs de médication le manque de communication avec les prescripteurs sur les changements de traitement ; la variabilité du nombre d'unités de médicaments délivrés par le pharmacien d'un médicament à l'autre. Enfin, le manque de formation et de soutien pour ce rôle. Ainsi, le rôle du pharmacien est de soutenir le soignant en lui fournissant des conseils appropriés sur la gestion du traitement et l'optimisation de l'utilisation des médicaments (*Novais et Mouchoux, 2019*).

### III.2. L'impact de la maladie d'Alzheimer sur les plans individuel et social

#### III.2.1. Impact de la maladie d'Alzheimer sur les patients

La maladie d'Alzheimer exerce un impact dévastateur sur les patients, affectant leur cognition, leur indépendance, leur comportement, leur bien-être émotionnel et leur santé physique, ce qui nécessite une prise en charge holistique et une attention particulière de la part des soignants et des professionnels de la santé :

- Déclin cognitif : La maladie d'Alzheimer est caractérisée par un déclin progressif de la mémoire, de la pensée et des fonctions cognitives. Les patients peuvent avoir des difficultés à se souvenir d'événements récents, à effectuer des tâches simples ou à prendre des décisions (*Prince et al., 2015*).
- Perte d'autonomie : Au fur et à mesure que la maladie progresse, les patients peuvent perdre leur capacité à effectuer des activités quotidiennes de manière indépendante, telles que se nourrir, s'habiller ou se déplacer (*Brodsky et Donkin, 2009*).
- Problèmes de santé associés : Les patients atteints de la maladie d'Alzheimer sont également plus susceptibles de développer d'autres problèmes de santé, tels que des infections, des problèmes de nutrition, des chutes et des blessures, en raison de leur perte d'autonomie et de leur diminution de la vigilance (*Bunn et al., 2014*).

### III.2.2. Impact de la maladie d'Alzheimer sur les familles et les proches

Les familles et les proches s'occupant des patients Alzheimer vivent un tourbillon émotionnel, mêlant tristesse, frustration, solitude, colère et espoir, ainsi que fatigue et dépression. Chacun gère ces émotions différemment : certains les expriment, d'autres non. Les sentiments envers le patient peuvent être ambivalents, avec un mélange d'amour et de ressentiment, et parfois le désir contradictoire de le garder à domicile tout en envisageant un établissement spécialisé. La gêne face au comportement public du patient peut s'atténuer lorsqu'elle est partagée avec d'autres membres de la famille, créant un sentiment de compréhension mutuelle (*Grabher, 2018*).

### III.2.3. Impact de la maladie sur les aidants familiaux et soutien psychologique

Les fournisseurs de soins familiaux font face à des défis démographiques tels que l'anxiété liée au temps, à l'énergie et aux ressources financières. Ils éprouvent également des difficultés à concilier travail et soins familiaux, ce qui peut entraîner des changements dans les horaires de travail voire les contraindre à prendre une retraite anticipée. De plus, ils sont confrontés à des défis pour consacrer du temps aux visites des patients ou à leur propre bien-être. Le stress émotionnel et physique représente des charges supplémentaires, rendant essentiel le soutien psychologique, les thérapies et les soins alternatifs pour aider à gérer et réduire ces pressions (*Grabher, 2018*).

### III.2.4. Impact économique

Dans de nombreux pays développés, les soins institutionnels à long terme seront les plus coûteux, tandis que dans les pays en développement, les soins informels à domicile fournis par les membres de la famille sont pour la plupart des patients atteints de démence la seule source disponible. Selon les rapports annuels de 2009 de l'Association Alzheimer, il a été constaté que les frais pour les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer aux États-Unis sont élevés. En plus des 94 milliards

de dollars en services de soins non rémunérés, les cas de démence ont été évalués à 148 milliards de dollars, et la maladie d'Alzheimer a entraîné une augmentation de deux fois et plus que triplée du coût des soins de santé. On a dit que les dépenses liées à la démence étaient supérieures à celles liées au diabète et au tabagisme. Le fardeau économique de la maladie d'Alzheimer sera donc considérable pour la famille et la société en raison de la nécessité de soins et de traitements intensifs (*Berr et al., 2009; Brookmeyer et al., 1998*).

### III.3. Les perspectives futures pour la maladie d'Alzheimer.

En somme, bien que la maladie d'Alzheimer représente encore un défi de taille, les progrès réalisés dans la recherche et les soins offrent des perspectives prometteuses pour l'avenir, avec l'espoir de mieux comprendre, traiter et prévenir cette maladie dévastatrice :

- Au cours de la dernière décennie, d'importants efforts ont été déployés pour identifier des biomarqueurs sanguins permettant de détecter la pathologie de la maladie d'Alzheimer, de repérer les personnes à risque de développer la maladie à l'avenir, et de suivre sa progression (*Porsteinsson et al., 2021*).
- L'utilisation expérimentale du plasma p-tau181 a montré sa capacité à différencier la maladie d'Alzheimer d'autres maladies neurodégénératives et à prédire le déclin cognitif chez les patients atteints de la maladie (*Porsteinsson et al., 2021*).
- Les études indiquent que les antioxydants montrent de l'efficacité contre la maladie d'Alzheimer, cependant, les données disponibles ne sont pas encore suffisantes pour justifier leur utilisation à grande échelle (*Pritam et al., 2022*).
- Le concept de la cascade amyloïde a été marginalisé au cours des deux dernières décennies. L'objectif principal des techniques d'investigation actuelles est de mesurer les quantités de A $\beta$  (1-42) de Tau total et de Tau phosphorylé dans le cerveau et le liquide céphalorachidien en utilisant des processus d'imagerie par IRM (*Falcon et al., 2018*).
- Les preuves indiquent que la maladie d'Alzheimer nécessite des stratégies variées incluant la détection précoce, les thérapies combinées et l'amélioration du mode de vie (*Sharma et Chandra, 2024*).
- Les anticorps monoclonaux sont utilisés dans les stratégies de traitement immunothérapeutique pour éliminer les plaques amyloïdes dans le cerveau (*Bohrmann et al., 2012*).
- Se concentrer sur les événements synaptiques pourrait offrir une compréhension plus profonde des causes de la maladie et un traitement plus efficace à l'avenir (*Sharma et Chandra, 2024*).
- Le miel grâce à sa composition phénolique qui protège les cellules nerveuses peut être efficace dans le traitement des différents aspects de la maladie d'Alzheimer, et la prévention de la détérioration de la mémoire chez les personnes âgées (*Shaikh et al., 2023*).

### III.3.1. Rôle de la technologie

Les technologies de l'intelligence artificielle (IA) et de l'apprentissage automatique (ML) ont contribué à comprendre les interactions des organites du point de vue de la physiopathologie et des prédictions, améliorant ainsi la conception et la simulation des soins de santé pour la maladie d'Alzheimer. Ces technologies permettent d'améliorer la stabilité physiologique et les analyses qualitatives sécurisées, ainsi que les prédictions améliorées pour le traitement et la toxicité en utilisant des composés végétaux et les nanobiotechnologies (*Sharma et Chandra, 2024*).

### III.3.2. Télémédecines et dispositifs de suivi à domicile de la maladie d'Alzheimer

La télémédecine est un outil précieux pour la prise en charge des patients atteints de troubles cognitifs liés à la maladie d'Alzheimer :

- Améliore l'efficacité, la rapidité, l'orientation patient, la prise en charge intégrée, l'efficacité et l'équité.
- Offre une opportunité d'accès accru aux soins spécialisés, permettant un diagnostic précoce, un traitement approprié et réduisant les visites aux urgences et les hospitalisations.
- La télémédecine permet de réduire les coûts et les déplacements non nécessaires.

La télémédecine représente néanmoins une solution efficace pour améliorer la qualité des soins aux personnes atteintes de la maladie, nécessitant un investissement accru du secteur public pour son intégration réussie dans les systèmes de santé (*Shaikh et al., 2023*).

### III.3.3. Défis liés à la télémédecine

les défis significatifs comme les aspects législatifs et réglementaires, la résistance des patients, l'illettrisme numérique, les problèmes d'équipement technologique ou de connexion Internet, les troubles de l'ouïe ou de la vision, le manque de sensibilisation quant à la disponibilité des services de télémédecine, ainsi que le manque de soutien continu du secteur public et des professionnels de la santé (*Shaikh et al., 2023*).

## III.4. Stratégies d'intervention contre la maladie d'Alzheimer

Les interventions contre la maladie d'Alzheimer doivent vérifier les résultats des études épidémiologiques, qui montrent un grand potentiel préventif et thérapeutique :

### III.4.1. Facteurs vasculaires et troubles connexes

La majorité des facteurs de risque vasculaires sont modifiables et peuvent être ciblés pour prévenir la démence. Le traitement antihypertenseur, la prévention de l'obésité et du diabète par des changements alimentaires et de mode de vie, et l'arrêt du tabac sont essentiels. Prévenir les

maladies cérébro-vasculaires récurrentes et maintenir une bonne perfusion sanguine cérébrale sont cruciaux pour retarder la maladie (*Wang, 2012*).

#### III.4.2. Facteurs psychosociaux et modes de vie

Un haut niveau d'éducation précoce fournit une réserve cognitive bénéfique. Des réseaux sociaux étendus et des activités intellectuelles comme la lecture réduisent le risque de MA. L'exercice physique régulier et une alimentation riche en antioxydants diminuent les risques de MA. Traiter la dépression améliore la fonction cognitive. Une approche multi-facettes, intégrant éducation, contrôle des facteurs vasculaires, et modes de vie actifs mentalement, physiquement et socialement, est la stratégie la plus prometteuse pour prévenir l'Alzheimer (*Xu et al., 2013*).

# **Conclusion**

## **Conclusion**

La maladie d'Alzheimer représente un défi médical majeur, caractérisé par un déclin progressif des fonctions cognitives et comportementales. Malgré les progrès significatifs dans la compréhension de ses mécanismes pathologiques, il subsiste des lacunes dans le diagnostic précoce et les options de traitement efficaces.

Des recherches récentes ont mis en lumière l'importance des biomarqueurs pour le diagnostic et le suivi de l'évolution de la maladie, ainsi que le rôle potentiel des interventions précoces dans le ralentissement de sa progression. Il est essentiel de poursuivre l'exploration des liens entre la maladie d'Alzheimer et d'autres affections pour mieux comprendre leurs mécanismes sous-jacents et développer des stratégies préventives et thérapeutiques intégrées.

La collaboration entre différentes disciplines et au niveau international est essentielle pour stimuler la recherche et proposer de nouvelles perspectives thérapeutiques. Le progrès dans la lutte contre la maladie d'Alzheimer dépendra de la collaboration entre chercheurs, médecins, décideurs et patients, ainsi que de l'investissement continu dans la recherche appliquée et les essais cliniques.

En fin de compte, malgré les défis persistants, nous devons rester optimistes quant à l'avenir, grâce aux efforts conjoints de la communauté scientifique et médicale pour améliorer la compréhension et le traitement de la maladie d'Alzheimer.

**Références**

**Bibliographiques**

## Références Bibliographiques

- Andrade-Guerrero, J., Santiago-Balmaseda, A., Jeronimo-Aguilar, P., Vargas-Rodríguez, I., Cadena-Suárez, A. R., Sánchez-Garibay, C., Pozo-Molina, G., Méndez-Catalá, C. F., Cardenas-Aguayo, M.-d.-C., & Diaz-Cintra, S. (2023). Alzheimer's disease: an updated overview of its genetics. *International journal of molecular sciences*, 24(4), 3754.
- Anstey, K. J., von Sanden, C., Salim, A., & O'Kearney, R. (2007). Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *American journal of epidemiology*, 166(4), 367-378.
- Armstrong, N., Nugent, C., Moore, G., & Finlay, D. (2010). Using smartphones to address the needs of persons with Alzheimer's disease. *annals of telecommunications-Annales des télécommunications*, 65, 485-495.
- Arvanitakis, Z., Shah, R. C., & Bennett, D. A. (2019). Diagnosis and management of dementia. *Jama*, 322(16), 1589-1599.
- Association, A. s., Thies, W., & Bleiler, L. (2013). 2013 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 9(2), 208-245.
- Berr, C., Vercambre, M. N., & Akbaraly, T. N. (2009). [Epidemiology of Alzheimer's disease: methodological approaches and new perspectives]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 7 Spec No 1, 7-14. <https://doi.org/10.1684/pnv.2009.0191> (Epidemiologie de la maladie d'Alzheimer : aspects methodologiques et nouvelles perspectives.)
- Bertram, L., & Tanzi, R. E. (2008). Thirty years of Alzheimer's disease genetics: the implications of systematic meta-analyses. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(10), 768-778.
- Bird, T. D. (2008). Genetic aspects of Alzheimer disease. *Genetics in Medicine*, 10(4), 231-239.
- Boche, D., & Nicoll, J. A. (2021). Hypothesis: Entrapment of lipoprotein particles in the brain causes Alzheimer's disease. *Free Neuropathol*, 2. <https://doi.org/10.17879/freeneuropathology-2021-3459>
- Bohrmann, B., Baumann, K., Benz, J., Gerber, F., Huber, W., Knoflach, F., Messer, J., Oroszlan, K., Rauchenberger, R., & Richter, W. F. (2012). Gantenerumab: a novel human anti-A $\beta$  antibody demonstrates sustained cerebral amyloid- $\beta$  binding and elicits cell-mediated removal of human amyloid- $\beta$ . *Journal of Alzheimer's disease*, 28(1), 49-69.
- Bondi, M. W., Edmonds, E. C., & Salmon, D. P. (2017). Alzheimer's disease: past, present, and future. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 23(9-10), 818-831.
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta neuropathologica*, 82(4), 239-259.
- Breijyeh, Z., & Karaman, R. (2020). Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*, 25(24). <https://doi.org/10.3390/molecules25245789>
- Breijyeh, Z., & Karaman, R. (2020). Comprehensive review on Alzheimer's disease: causes and treatment. *Molecules*, 25(24), 5789.
- Breton, M.-C., Turgeon, M., & Gosselin, C. (2015). Traitements pharmacologiques de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées. *Revue systématique*.
- Brody, H., & Donkin, M. (2009). Family caregivers of people with dementia. *Dialogues in clinical neuroscience*, 11(2), 217-228.

- Brookmeyer, R., Gray, S., & Kawas, C. (1998). Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *American journal of public health*, 88(9), 1337-1342.
- Bunn, F., Burn, A.-M., Goodman, C., Rait, G., Norton, S., Robinson, L., Schoeman, J., & Brayne, C. (2014). Comorbidity and dementia: a scoping review of the literature. *BMC medicine*, 12, 1-15.
- Bürge, M., Bieri, G., Brühlmeier, M., Colombo, F., Demonet, J.-F., Felbecker, A., Georgescu, D., Gietl, A., Guevara, A. B., & Jüngling, F. (2019). Recommandations de Swiss Memory Clinics pour le diagnostic des démences. *Praxis*.
- Caraci, F., Copani, A., Nicoletti, F., & Drago, F. (2010). Depression and Alzheimer's disease: neurobiological links and common pharmacological targets. *European journal of pharmacology*, 626(1), 64-71.
- Cervantes, B., & Ulatowski, L. M. (2017). Vitamin E and Alzheimer's Disease-Is It Time for Personalized Medicine? *Antioxidants (Basel)*, 6(3). <https://doi.org/10.3390/antiox6030045>
- Choo, I. L. H., Ni, R., Schöll, M., Wall, A., Almkvist, O., & Nordberg, A. (2013). Combination of 18F-FDG PET and Cerebrospinal Fluid Biomarkers as a Better Predictor of the Progression to Alzheimer's Disease in Mild Cognitive Impairment Patients. *Journal of Alzheimer's disease*, 33, 929-939. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-121489>
- Colomina, M. T., & Peris-Sampedro, F. (2017). Aluminum and Alzheimer's disease. *Neurotoxicity of metals*, 183-197.
- Costa, A., Bak, T., Caffarra, P., Caltagirone, C., Ceccaldi, M., Collette, F., Crutch, S., Della Sala, S., Démonet, J. F., & Dubois, B. (2017). The need for harmonisation and innovation of neuropsychological assessment in neurodegenerative dementias in Europe: consensus document of the Joint Program for Neurodegenerative Diseases Working Group. *Alzheimer's research & therapy*, 9, 1-15.
- de Bruijn, R. F., & Ikram, M. A. (2014). Cardiovascular risk factors and future risk of Alzheimer's disease. *BMC medicine*, 12, 1-9.
- Delaby, C., & Lehmann, S. (2024). Vers un diagnostic biologique sanguin de la maladie d'Alzheimer? *médecine/sciences*, 40(4), 351-360.
- Delacourte, A. (1997). Physiopathologie. *Médecine thérapeutique*, 3(5), 369-376.
- Delrieu, J., & Vellas, B. (2020). Les nouveaux traitements de la maladie d'Alzheimer. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 204(3), 237-247.
- Dubois, B. (2009). Quelques réflexions sur le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. *Gérontologie et société*, 32 / 128-129(1), 143-162. <https://doi.org/10.3917/g.s.128.0143>
- Dubois, B., Hampel, H., Feldman, H. H., Scheltens, P., Aisen, P., Andrieu, S., Bakardjian, H., Benali, H., Bertram, L., & Blennow, K. (2016). Preclinical Alzheimer's disease: definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's & Dementia*, 12(3), 292-323.
- El Kadmiri, N., Hamzi, K., El Moutawakil, B., Slassi, I., & Nadifi, S. (2013). Les aspects génétiques de la maladie d'Alzheimer (Revue). *Pathologie Biologie*, 61(6), 228-238. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.patbio.2013.04.001>
- Falcon, C., Tucholka, A., Monté-Rubio, G. C., Cacciaglia, R., Operto, G., Rami, L., Gispert, J. D., Molinuevo, J. L., & Initiative, A. s. D. N. (2018). Longitudinal structural cerebral changes related to core CSF biomarkers in preclinical Alzheimer's disease: A study of two independent datasets. *NeuroImage: Clinical*, 19, 190-201.

- Frank, C., Rufini, S., Tancredi, V., Forcina, R., Grossi, D., & D'arcangelo, G. (2008). Cholesterol depletion inhibits synaptic transmission and synaptic plasticity in rat hippocampus. *Experimental neurology*, 212(2), 407-414.
- Galvin, J. E. (2018). Using informant and performance screening methods to detect mild cognitive impairment and dementia. *Current Geriatrics Reports*, 7, 19-25.
- Gatz, M., Reynolds, C. A., Fratiglioni, L., Johansson, B., Mortimer, J. A., Berg, S., Fiske, A., & Pedersen, N. L. (2006). Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. *Archives of general psychiatry*, 63(2), 168-174.
- Gella, A., & Durany, N. (2009). Oxidative stress in Alzheimer disease. *Cell adhesion & migration*, 3(1), 88-93.
- Ghosh, A., Mizuno, K., Tiwari, S. S., Proitsi, P., Gomez Perez-Nievas, B., Glennon, E., Martinez-Nunez, R. T., & Giese, K. P. (2020). Alzheimer's disease-related dysregulation of mRNA translation causes key pathological features with ageing. *Transl Psychiatry*, 10(1), 192. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-00882-7>
- Glennner, G. G., & Wong, C. W. (1984). Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochemical and biophysical research communications*, 120(3), 885-890.
- Govaerts, L., Schoenen, J., & Bouhy, D. (2007). Pathogénie de la maladie d'Alzheimer: les mécanismes moléculaires et cellulaires. *Revue Médicale de Liège*, 62(4).
- Grabher, B. J. (2018). Effects of Alzheimer disease on patients and their family. *Journal of nuclear medicine technology*, 46(4), 335-340.
- Hansson, O., Edelmayer, R. M., Boxer, A. L., Carrillo, M. C., Mielke, M. M., Rabinovici, G. D., Salloway, S., Sperling, R., Zetterberg, H., & Teunissen, C. E. (2022). The Alzheimer's Association appropriate use recommendations for blood biomarkers in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 18(12), 2669-2686.
- Hardy, J. (2006). Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis: an update and reappraisal. *Journal of Alzheimer's disease*, 9(s3), 151-153.
- Hauw, J. J. (1999). *La maladie d'Alzheimer*. John Libbey Eurotext. <https://books.google.dz/books?id=LMrWWU6AES8C>
- Hippius, H., & Neundörfer, G. (2003). The discovery of Alzheimer's disease. *Dialogues Clin Neurosci*, 5(1), 101-108. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2003.5.1/hhippius>
- Hoff, P., Maatz, A., & Vetter, J. S. (2020). Diagnosis as dialogue: historical and current perspectives. *Dialogues in clinical neuroscience*, 22(1), 27-35.
- Horsburgh, K., McCarron, M. O., White, F., & Nicoll, J. A. (2000). The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease, acute brain injury and cerebrovascular disease: evidence of common mechanisms and utility of animal models. *Neurobiology of aging*, 21(2), 245-255.
- Huat, T. J., Camats-Perna, J., Newcombe, E. A., Valmas, N., Kitazawa, M., & Medeiros, R. (2019). Metal toxicity links to Alzheimer's disease and neuroinflammation. *Journal of molecular biology*, 431(9), 1843-1868.
- Jiwtoode, U., Chakole, S., & Bhatt, N. (2021). Alzheimer's Disease: History, Stages, Diagnosis and Its Future. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 33(39A), 41-45.
- Khoury, R., & Ghossoub, E. (2019). Diagnostic biomarkers of Alzheimer's disease: A state-of-the-art review. *Biomarkers in Neuropsychiatry*, 1, 100005. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bionps.2019.100005>

- Kraemer, H. C., Taylor, J. L., Tinklenberg, J. R., & Yesavage, J. A. (1998). The stages of Alzheimer's disease: a reappraisal. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 9(6), 299-308.
- Kramarow, E. A., & Tejada-Vera, B. (2019). Dementia mortality in the United States, 2000-2017. *National Vital Statistics Reports: From the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System*, 68(2), 1-29.
- Lagarde, J., Sarazin, M., Chauviré, V., Stankoff, B., Kas, A., Lacomblez, L., Peyronneau, M.-A., & Bottlaender, M. (2017). Cholinergic Changes in Aging and Alzheimer Disease: An [18: F]-FA-85380 Exploratory PET Study. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 31(1), 8-12.
- Lambert, J.-C., & Amouyel, P. (2007). Genetic heterogeneity of Alzheimer's disease: complexity and advances. *Psychoneuroendocrinology*, 32, S62-S70.
- Lee, H. J., Seo, H. I., Cha, H. Y., Yang, Y. J., Kwon, S. H., & Yang, S. J. (2018). Diabetes and Alzheimer's disease: mechanisms and nutritional aspects. *Clinical nutrition research*, 7(4), 229.
- Li, X.-L., Hu, N., Tan, M.-S., Yu, J.-T., & Tan, L. (2014). Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease. *BioMed research international*, 2014.
- Magnin, E., & Popp, J. (2016). Les biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien dans la maladie d'Alzheimer en pratique clinique courante. *Rev Med Suisse*, 2(515), 791-794.
- Mallon, I. (2014). La maladie d'Alzheimer : les fluctuations de la médicalisation. *Retraite et société*, 67(1), 169-180. <https://doi.org/10.3917/rs.067.0169>
- Marfai, L. (2013). LES DIFFICULTES RENCONTREES LORS DU DEVELOPPEMENT DE NOUVELLES MOLECULES THERAPEUTIQUES DANS L'INDICATION DE LA MALADIE D'ALZHEIMER. *Université de Lorraine. France*.
- Maruszak, A., & Żekanowski, C. (2011). Mitochondrial dysfunction and Alzheimer's disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(2), 320-330.
- Masters, C. L., Bateman, R., Blennow, K., Rowe, C. C., Sperling, R. A., & Cummings, J. L. (2015). Alzheimer's disease. *Nature reviews disease primers*, 1(1), 1-18.
- Maurer, K., Volk, S., & Gerbaldo, H. (1997). Auguste D and Alzheimer's disease. *The lancet*, 349(9064), 1546-1549.
- Mielke, M. M., Vemuri, P., & Rocca, W. A. (2014). Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: assessing sex and gender differences. *Clin Epidemiol*, 6, 37-48. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S37929>
- Montgomery, W., Goren, A., Kahle-Wroblewski, K., Nakamura, T., & Ueda, K. (2018). Detection, diagnosis, and treatment of Alzheimer's disease dementia stratified by severity as reported by caregivers in Japan. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 14, 1843-1854. <https://doi.org/10.2147/ndt.S160591>
- Morris, J. C., Heyman, A., Mohs, R. C., Hughes, J., van Belle, G., Fillenbaum, G., Mellits, E., & Clark, C. (1989). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 39(9), 1159-1165.
- Munoz, D. G., & Feldman, H. (2000). Causes of Alzheimer's disease. *Cmaj*, 162(1), 65-72.
- Niu, H., Alvarez-Alvarez, I., Guillen-Grima, F., Al-Rahamneh, M., & Aguinaga-Ontoso, I. (2017). Trends of mortality from Alzheimer's disease in the European Union, 1994–2013. *European journal of neurology*, 24(6), 858-866.

- Novais, T., & Mouchoux, C. (2019). Rôle du pharmacien dans la prise en soin de la dyade patient/aidant dans la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées: revue de la littérature et nouvelles perspectives. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement*, 17(1), 7-19.
- Nystuen, K. L., McNamee, S. M., Akula, M., Holton, K. M., DeAngelis, M. M., & Haider, N. B. (2024). Alzheimer's Disease: Models and Molecular Mechanisms Informing Disease and Treatments. *Bioengineering* (Basel), 11(1). <https://doi.org/10.3390/bioengineering11010045>
- Ota, M., Sato, N., Nakata, Y., Arima, K., & Uno, M. (2012). Relationship between apathy and diffusion tensor imaging metrics of the brain in Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry*, 27(7), 722-726.
- Panegyres, P. K., Connor, C., Liebeck, T., Goldblatt, J., Walpole, I., & Harrop, K. (2000). Genetic testing for Alzheimer's disease. *Medical Journal of Australia*, 172(7), 339-343.
- Pegueroles, J., Jiménez, A., Vilaplana, E., Montal, V., Carmona-Iragui, M., Pané, A., Alcolea, D., Videla, L., Casajoana, A., & Clarimón, J. (2018). Obesity and Alzheimer's disease, does the obesity paradox really exist? A magnetic resonance imaging study. *Oncotarget*, 9(78), 34691.
- Perl, D. P. (2010). Neuropathology of Alzheimer's disease. *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine*, 77(1), 32-42.
- Planche, V., & Villain, N. (2024). Les phases prodromique et préclinique de la maladie d'Alzheimer. *Pratique Neurologique-FMC*.
- Porsteinsson, A. P., Isaacson, R., Knox, S., Sabbagh, M. N., & Rubino, I. (2021). Diagnosis of early Alzheimer's disease: clinical practice in 2021. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*, 8, 371-386.
- Poujois, A., Perret-Liaudet, A., & Thomas-Antérion, C. (2010). Le piège de la maladie d'Alzheimer à présentation dysexécutive. *Revue de neuropsychologie*(5), 28-31.
- Price, A., Farooq, R., Yuan, J.-M., Menon, V. B., Cardinal, R. N., & T O'Brien, J. (2017). Mortality in dementia with Lewy bodies compared with Alzheimer's dementia: a retrospective naturalistic cohort study. *BMJ open*, 7(11), e017504.
- Prince, M., Wimo, A., Guerchet, M., Ali, G.-C., Wu, Y.-T., & Prina, M. (2015). *World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends* [Alzheimer's Disease International].
- Pritam, P., Deka, R., Bhardwaj, A., Srivastava, R., Kumar, D., Jha, A. K., Jha, N. K., Villa, C., & Jha, S. K. (2022). Antioxidants in Alzheimer's disease: Current therapeutic significance and future prospects. *Biology*, 11(2), 212.
- Qiu, C., De Ronchi, D., & Fratiglioni, L. (2007). The epidemiology of the dementias: an update. *Current opinion in psychiatry*, 20(4), 380-385.
- Qiu, C., Kivipelto, M., & Von Strauss, E. (2009). Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues in clinical neuroscience*, 11(2), 111-128.
- Quadrio, I., Hay-Lombardie, A., Perret-Liaudet, A., & Bigot-Corbel, E. (2021). Marqueurs biologiques et maladie d'Alzheimer. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2021(534), 18-27. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(21\)00191-X](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1773-035X(21)00191-X)
- Reitz, C., Brayne, C., & Mayeux, R. (2011). Epidemiology of Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 7(3), 137-152.

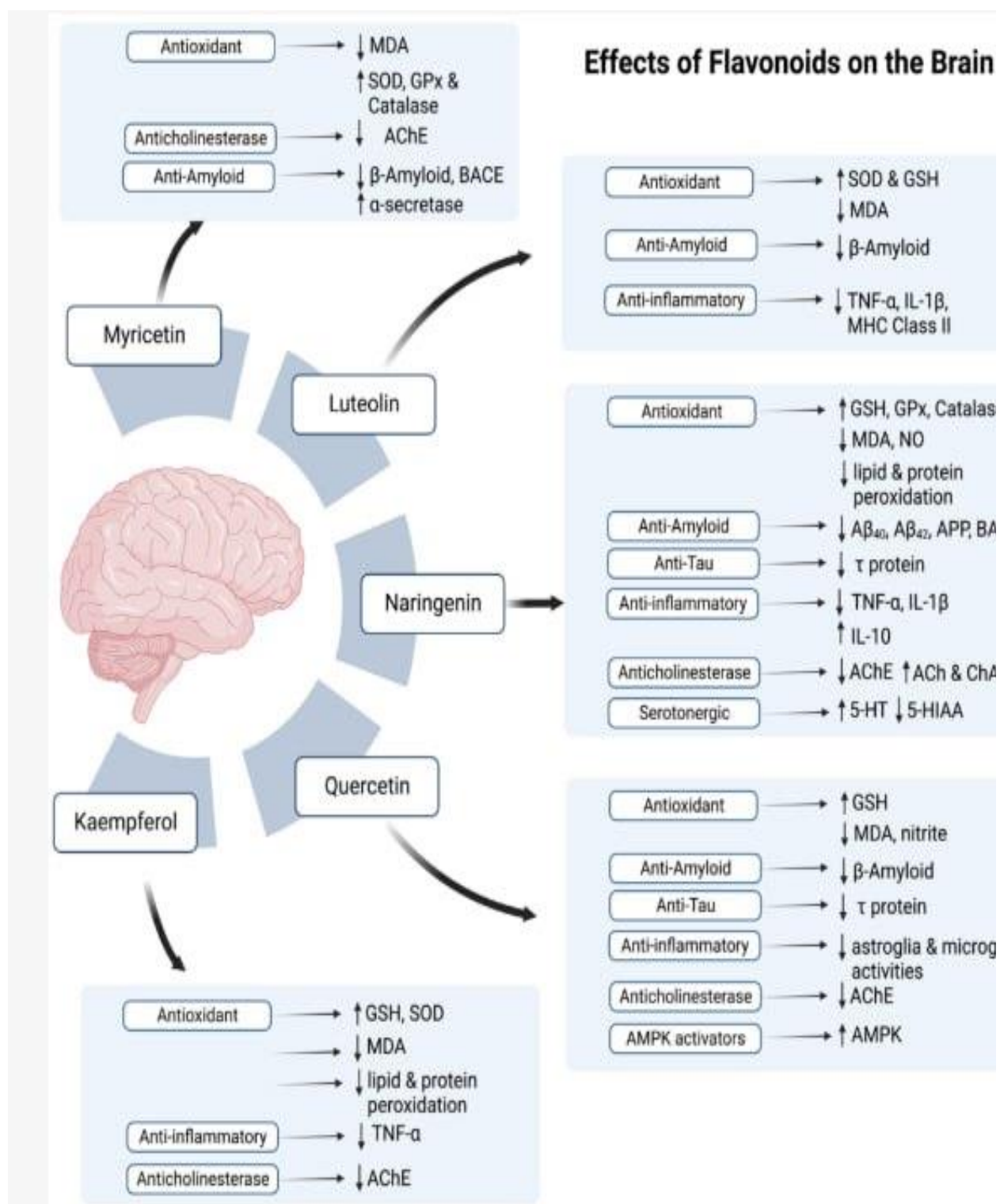
- Richard, E., Schmand, B., Eikelenboom, P., Yang, S., Ligthart, S., Moll van Charante, E., Van Gool, W., & Initiative, A. s. D. N. (2012). Symptoms of apathy are associated with progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in non-depressed subjects. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 33(2-3), 204-209.
- Riedel, B. C., Thompson, P. M., & Brinton, R. D. (2016). Age, APOE and sex: triad of risk of Alzheimer's disease. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 160, 134-147.
- Rigaud, A.-S. (2001). Symptômes de la maladie d'Alzheimer: point de vue du médecin. *Gérontologie et société*, 2497(2), 139-150.
- Rolland, Y., van Kan, G. A., & Vellas, B. (2008). Physical activity and Alzheimer's disease: from prevention to therapeutic perspectives. *Journal of the American Medical Directors Association*, 9(6), 390-405.
- Shaikh, A., Ahmad, F., Teoh, S. L., Kumar, J., & Yahaya, M. F. (2023). Honey and Alzheimer's Disease—Current understanding and future prospects. *Antioxidants*, 12(2), 427.
- Sharma, H., & Chandra, P. (2024). Challenges and Future Prospects: A Benefaction of Phytoconstituents on Molecular Targets Pertaining to Alzheimer's Disease.
- Sochocka, M., Zwolinska, K., & Leszek, J. (2017). The infectious etiology of Alzheimer's disease. *Current neuropharmacology*, 15(7), 996-1009.
- Soni, D., & Galluci, L. (2023). The Causes and Effects of Alzheimer's Disease. *Journal of Student Research*, 12(2).
- Tahami Monfared, A. A., Byrnes, M. J., White, L. A., & Zhang, Q. (2022). Alzheimer's disease: epidemiology and clinical progression. *Neurology and therapy*, 11(2), 553-569.
- Teixeira, A. L., Rocha, N. P., & Gatchel, J. (2023). Behavioral or neuropsychiatric symptoms of Alzheimer's disease: from psychopathology to pharmacological management. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, 81(12), 1152-1162.
- Umoh, I. O., Dos Reis, H. J., & de Oliveira, A. C. P. (2024). Molecular Mechanisms Linking Osteoarthritis and Alzheimer's Disease: Shared Pathways, Mechanisms and Breakthrough Prospects. *International journal of molecular sciences*, 25(5), 3044.
- Vellas, B. J., Robert, P., & Fédération nationale des Centres Mémoire de Ressources et de, R. (2013). *Traite sur le maladie d'Alzheimer*. Springer Paris. <http://site.ebrary.com/id/10839173>
- Venkataraman, A., Kalk, N., Sewell, G., Ritchie, C. W., & Lingford-Hughes, A. (2017). Alcohol and Alzheimer's disease—does alcohol dependence contribute to beta-amyloid deposition, neuroinflammation and neurodegeneration in Alzheimer's disease? *Alcohol and Alcoholism*, 52(2), 151-158.
- Vivier, E., Tomasello, E., Baratin, M., Walzer, T., & Ugolini, S. (2008). Functions of natural killer cells. *Nature immunology*, 9(5), 503-510.
- Wainaina, M. N., Chen, Z., & Zhong, C. (2014). Environmental factors in the development and progression of late-onset Alzheimer's disease. *Neuroscience bulletin*, 30, 253-270.
- Wang, H.-X. (2012). An active lifestyle postpones dementia onset by more than one year in very old adults. *Alzheimer's & Dementia*, 8, P98-P99.
- Weller, J., & Budson, A. (2018). Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Res*, 7. <https://doi.org/10.12688/f1000research.14506.1>
- Xu, W., Ferrari, C., & Wang, H.-X. (2013). Epidemiology of Alzheimer's Disease.

Yang, H. D., Kim, D. H., Lee, S. B., & Young, L. D. (2016). History of Alzheimer's Disease. *Dement Neurocogn Disord*, 15(4), 115-121. <https://doi.org/10.12779/dnd.2016.15.4.115>

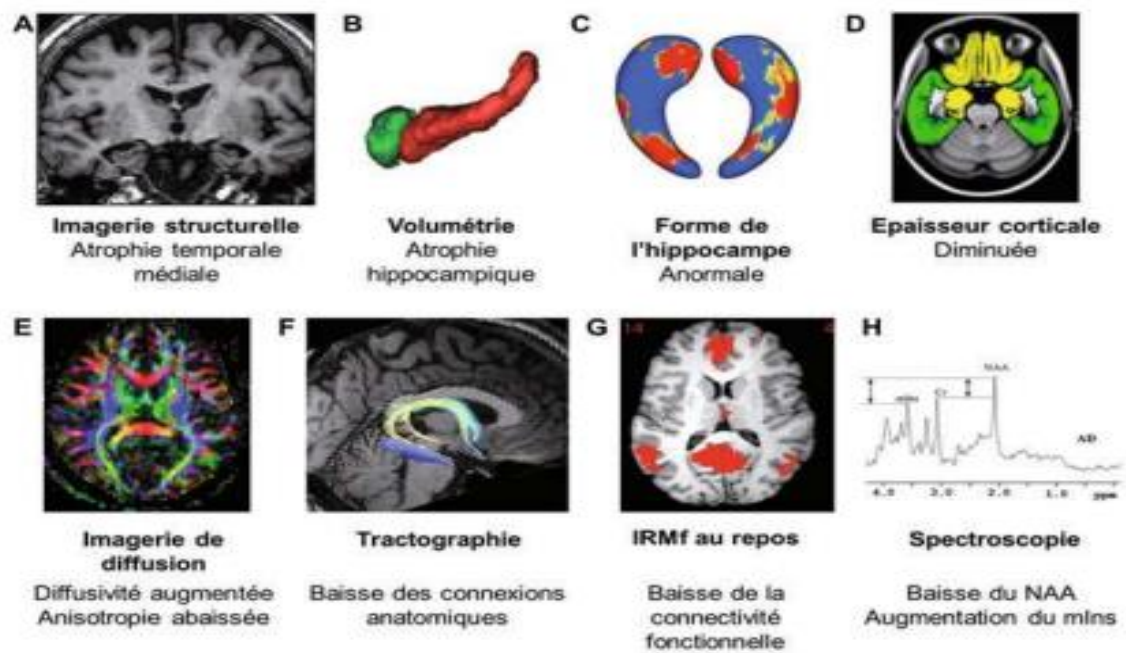
Zhao, J., Liu, X., Xia, W., Zhang, Y., & Wang, C. (2020). Targeting amyloidogenic processing of APP in Alzheimer's disease. *Frontiers in molecular neuroscience*, 13, 137.

# **Annexes**

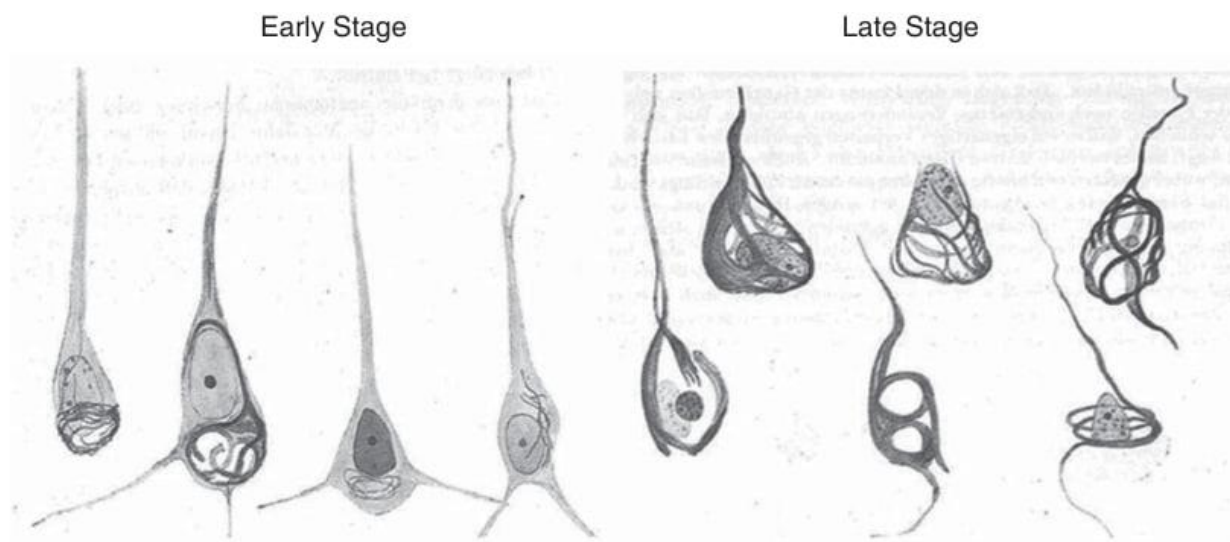
## Annexes



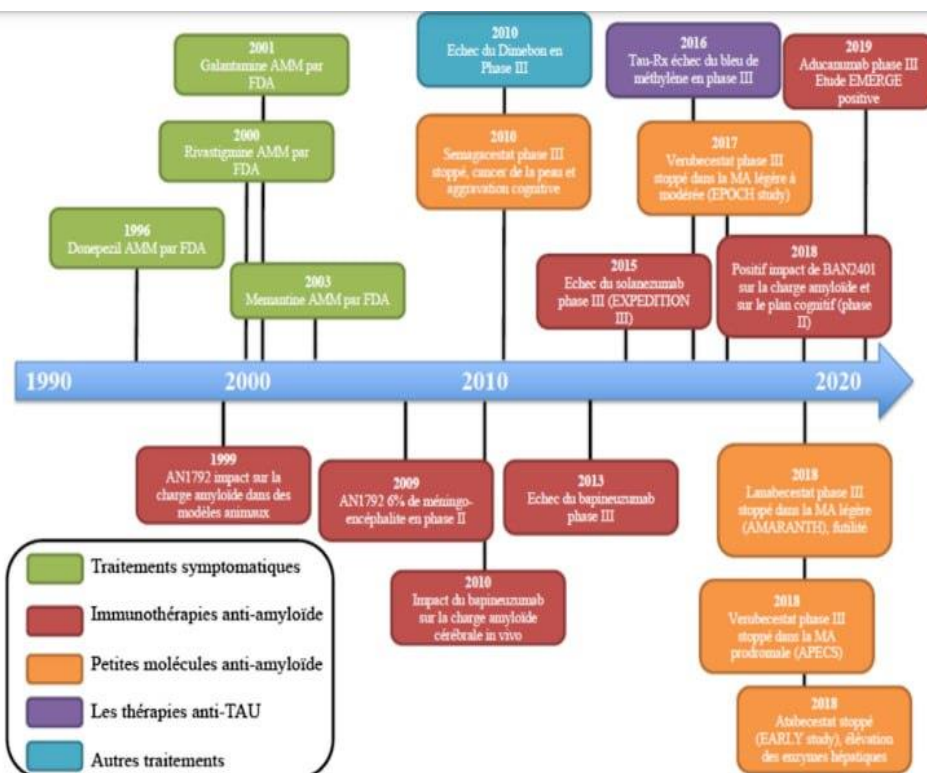
Annexe 1: Les effets possibles des flavonoïdes dans le miel sur le cerveau. Le symbole (↑) représente une augmentation tandis que (↓) représente une diminution (Shaikh et al., 2023).



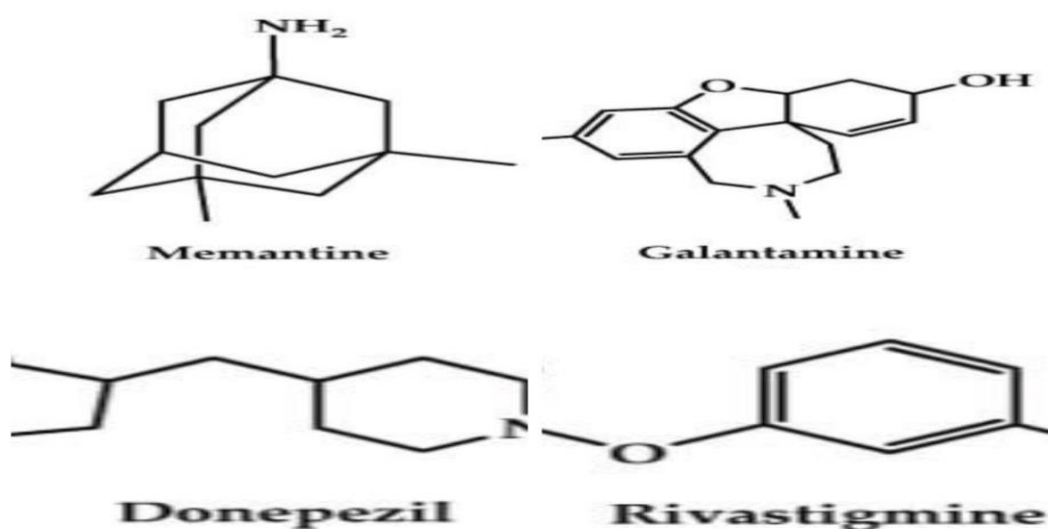
Annexe 2: L'IRM dans l'étude de la maladie d'Alzheimer (Vellas *et al.*, 2013)



Annexe 3: Croquis des préparations histopathologiques d'Auguste Deter sur la pathologie des enchevêtrements neurofibrillaires aux stades précoce et tardif, telles que tirées par Alzheimer de son article de 1911 intitulé « Über eigenartige Krankheitsfälle des späte (Bondi *et al.*, 2017)



Annexe 4: Développement des thérapies médicamenteuses dans la maladie d'Alzheimer au cours des 30 dernières années (Delrieu et Vellas, 2020)



Annexe 5: les structures des médicaments (Zeinab Breijyeh et Rafik Karaman, 2020)

## ملخص

اكتُشف مرض الزهايمر لأول مرة عام 1906 من قبل الطبيب النفسي والعالم العصبي الألماني ألويس ألزهايمر، حيث لاحظ تغيرات غير طبيعية في دماغ امرأة ماتت بعد معاناتها من فقدان الذاكرة، وصعوبة في الكلام، وتغيرات في السلوك. منذ ذلك الحين، أصبح الزهايمر أحد أكثر الأمراض العصبية انتشارًا بين كبار السن. مرض الزهايمر هو اضطراب عصبي تدريجي يؤدي إلى تدمير خلايا الدماغ، مما يتسبب في تراجع مستمر في الذاكرة والقدرات العقلية. يعتبر الزهايمر أكثر أنواع الخرف شيوعًا، ويتميز بتراكم لويحات الأميلويد وتشابكات التاو في الدماغ. أسباب مرض الزهايمر غير مفهومة تمامًا، ولكن يُعتقد أنها تتضمن مجموعة من العوامل الوراثية، البيئية، ونمط الحياة. يتم تشخيصه من خلال تقييمات طبية وفحوصات تصويرية وتحاليل مخبرية. لا يوجد علاج شافٍ للمرض، لكن الأدوية والعلاجات غير الدوائية تساعد في إدارة الأعراض. يؤثر المرض بشكل كبير على المرضى وأسرهم، حيث يتطلب رعاية مستمرة ودعمًا عاطفيًا. يلعب المساعدون الطبيون دورًا مهمًا في تقديم الرعاية اليومية والدعم النفسي وتنقيف العائلات. البحث مستمر لتطوير علاجات جديدة وأكثر فعالية.

## Abstract

Alzheimer's disease was first discovered in 1906 by the German psychiatrist and neurologist Alois Alzheimer, who observed abnormal changes in the brain of a woman who had died after suffering from memory loss, difficulty speaking, and behavioral changes. Since then, Alzheimer's has become one of the most widespread neurological diseases among the elderly. Alzheimer's disease is a progressive neurological disorder that leads to the destruction of brain cells, causing a continuous decline in memory and mental abilities. It is the most common form of dementia, characterized by the accumulation of amyloid plaques and tau tangles in the brain. The causes of Alzheimer's disease are not fully understood, but it is believed to involve a combination of genetic, environmental, and lifestyle factors. It is diagnosed through medical evaluations, imaging tests, and laboratory analyses. There is no cure for the disease, but medications and non-drug therapies help manage the symptoms. The disease significantly affects patients and their families, requiring constant care and emotional support. Caregivers play a crucial role in providing daily care, psychological support, and educating families. Research continues to develop new and more effective treatments.

## Résumé

La maladie d'Alzheimer a été découverte pour la première fois en 1906 par le psychiatre et neurologue allemand Alois Alzheimer, qui a observé des changements anormaux dans le cerveau d'une femme décédée après avoir souffert de perte de mémoire, de difficultés à parler et de changements de comportement. Depuis lors, l'Alzheimer est devenu l'une des maladies neurologiques les plus répandues chez les personnes âgées. La maladie d'Alzheimer est un trouble neurologique progressif qui entraîne la destruction des cellules cérébrales, provoquant une détérioration continue de la mémoire et des capacités mentales. C'est la forme de démence la plus courante, caractérisée par l'accumulation de plaques amyloïdes et d'enchevêtrements de protéines tau dans le cerveau. Les causes de la maladie d'Alzheimer ne sont pas entièrement comprises, mais on pense qu'elles impliquent une combinaison de facteurs génétiques, environnementaux et liés au mode de vie. Le diagnostic se fait par des évaluations médicales, des examens d'imagerie et des analyses de laboratoire. Il n'existe pas de traitement curatif, mais les médicaments et les thérapies non médicamenteuses aident à gérer les symptômes. La maladie affecte considérablement les patients et leurs familles, nécessitant des soins constants et un soutien émotionnel. Les aides-soignants jouent un rôle crucial en fournissant des soins quotidiens, un soutien psychologique et une éducation aux familles. La recherche continue de développer des traitements nouveaux et plus efficaces.