

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة محمد بوقرة بومرداس
Université M'Hamed Bougara Bumerdes



Faculté des Sciences

Département de Biologie

Mémoire de projet de fin d'étude : En vue de l'obtention du Diplôme de Master Académique
En Biologie

Domaine : Science de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Physiologie Cellulaire et Physiopathologie

Thème

Diagnostic neuropsychologique de la maladie d'alzheimer

Présenté par :

M^{elle} ZELMAT Yousra

M^{elle} DJEBROUNI Khalida

Soutenu le devant le jury :

Année universitaire 2020-2021

REMERCEMENTS

Louange à Allah, le très puissant, clément et miséricordieux de m'avoir donné la force et la patience nécessaires pour réaliser ce travail de recherche.

Au moment où s'achève ce travail, permettez-moi de remercier du fond du cœur, tous ceux et toutes celles qui, pendant cette période de mémoire, m'ont dirigée, soutenue, aidée et encouragée. Mes plus vifs remerciements vont d'abord à Mme BELBLIDIA maitre de conférences au département de Biologie, Université de Boumerdes pour avoir accepté de m'encadrer et m'avoir proposé ce sujet de mémoire. Merci pour votre gentillesse, votre patience, vos précieux conseils et la totale confiance que vous m'accordé.

Je tiens remercier docteur ABABOU qui m'accueille dans le service neurologie et psychiatrie au niveau de CHU Tizi Ouzou.

Nos sincères remerciements sont également exprimés aux membres du jury: Mme GUETTEF pour nous avoir fait l'honneur et le plaisir de présider notre jury. Et Mme MELLAL d'avoir accepté de faire partie du jury et de donner de son temps pour examiner notre travail. Nous sommes très honorés de leur présence dans ce jury.

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

Nous tenons à remercier également tous nos enseignants durant notre cursus universitaire. Merci à tous !



DEDICACES

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

Afin d'être reconnaissante envers ceux qui m'ont appuyé et encouragé à effectuer ce travail de recherche, je dédie cette thèse :

Aux parents les plus chers au monde, «Mustapha» et «Sihem»

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime et le respect que j'ai toujours pour vous. Ce travail et le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et ma formation le long de ces années.

A ma chère amie et sœur «Aziza» qui a toujours été le soutien et la compagne pour mener à bien ce travail.

Je ne pourrais jamais assez-vous remercier pour vos pensées quotidiennes et pour votre soutien moral dans une période importante de ma vie, que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde, je vous aime profondément.

A mes très chers frères «Amer», «Hamza», «Athmane» et «Dahemane».

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance Je te suis très reconnaissante, et je ne te remercierai jamais assez pour ton amabilité, ta générosité, ton aide précieuse.

A ma cousine «Selma», qui a toujours été la sœur la copine merci d'être avec moi et de m'encourager.

A ma grand-mère « Fatiha »

Je te remercie pour tous vos Doaa, puisse dieu te prête une longue et joyeuse vie et bonne santé.

A tous mes copines «Sihem», «Doudja», «Fériel», «Sadjia» et «Manel»

Avec qui j'ai partagé des moments inoubliables, je vous souhaite le bonheur et le succès.

A toute la promotion 2021 de physiologie cellulaire et physiopathologie de Boumerdès. Que nous avons passé ensembles des très bons souvenirs, je vous souhaite la réussite. A tous mes enseignants depuis mes premières années d'études. Merci à tou

YOUSRA

DEDICACES

Je dédie ce modeste travail

Aux parents les plus chers au monde, « Ouiza » et « Farid »

Les mots me trahissent pour vous exprimer mon profond amour, ma gratitude envers vous, pour vos efforts, vos sacrifices votre amour inestimable, vos soutien et toutes les valeurs qu'ils ont su m'inculquer.

Ma chère mère, la plus douce, la plus patiente et compréhensive des mamans. Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

Mon père, tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager.

Sans vous deux et sans votre dévouement, je ne serai pas là aujourd'hui. Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection.

Puisse dieu vous donne santé et le bonheur.

A mon mari « Mahdi »

Mon précieux offre du Dieu, l'homme de ma vie, mon amour ma réussite. Tu es toujours l'homme idéal pour moi. Ce travail soit le témoignage de mon infinie reconnaissance pour ta compréhension, ton soutien et tes encouragements. Je suis très fier de toi.

Que le dieu te protège

A mes très chères sœurs «Amel » et « Aya »

Qui n'ont pas cessé de m'encouragé et soutenir au long de mes études et surtout aya pour sa soutien moral. Que dieu les protèges.

A mon cher frère « Amine »

Je te remercie pour la confiance et le soutien que vous me portez depuis mon enfance.

Je te souhaite tout le bonheur du monde.

Que le dieu te donne la chance et la réussite

A ma grand-mère « Zhira »

Je te remercie pour tous vos Doaa, puisse dieu te prête une longue et joyeuse vie et bonne santé.

A mes nièces « Nour el yakine » «Rani » et «Alaa »

A mes chère amie « KENZA » « AMEL » « KAOUTHER » et « HADJER » merci d'être avec moi et de m'encourager.

A toute la promotion 2021 de physiologie cellulaire et physiopathologie de Boumerdès.

Que nous avons passé ensemble des très bons souvenirs, je vous souhaite la réussite.

A tous mes enseignants depuis mes premières années d'études.

Merci à tous !

KHALIDA

LISTE DES ABREVIATIONS

MA : Maladie d'alzheimer.

MCL : Maladie à corps de Lewy.

MMSE : Mini Mental State Examination

MCI : Mild Cognitive Impairment (Déficit Cognitif Léger).

APP : Amyloid Precursor Protein.

TPK : Tau Protein kinase.

GSK : Glycogène synthétase kinases.

PHF : Paired Helical Filaments.

CDK : Cycline Dépendante des Kinases.

DNF : Dégénérescence Neurofibrillaires.

IRM : Imagerie Par Résonance Magnétique.

CIM : Classification Internationale des Maladies.

DMS IV: Diagnostic And Statistical Manual- Révision 4.

NMDA : N-Méthyl-D Aspartate.

LCR : Liquide Céphalo-rachidien.

TEP : La Tomographie Par Émission Dépositions.

TEM : La Tomographie D'émission Monophotonique.

APOE : L'apolipoprotéine E.

ADL : Activities of Daily Living.

IADL : Instrumental Activities Of Daily Living.

A β : Amyloid Beta.

A β 40 : Peptide Béta Amyloid De 40 Acides Aminés.

A β 42 : Peptide Béta Amyloid De 42 Acides Aminés.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : l'Évolution de la maladie d'alzheimer (Perrin <i>et al.</i> ,2009).....	4
Figure 2: Fréquence de la MA dans les différents catégories de démence (Helmer <i>et al.</i> ,2007).....	5
Figure 3 : Lésions dans la MA en fonction des différents lobes (Dr Judes Poirier ,2012).....	7
Figure 4: Comparaison entre un cerveau sain et un cerveau atteint d'Alzheimer (Dr Serge Gauthier,2011).....	8
Figure 5 : Les étapes de mémorisation (Shiffrin, 1968).....	9
Figure 6 : Maturation de la protéine précurseur de peptide A β (Malaplate-Armand et coll., 2009).....	12
Figure 7 : Désintégration des microtubules et accumulation des protéines Tau http://lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d_08/d_08_m/d_08_m_alz/d_08_m_alz.html	14
Figure 8 : Facteurs génétiques principaux prédisposant à la maladie d'alzheimer (Mortel, 1995).....	15
Figure 9: Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (Warren., 2011)....	20
Figure10 : Répartition des patients atteints de MA selon la tranche d'âge.....	27
Figure 11 : Répartition des patients de MA selon le sexe.....	28
Figure12 : Répartition des patients en fonction de Score MMSE de MA.	28
Figure 13 : Répartition des patients atteint de la MA en fonction de 5mots.....	29
Figure 14 : Répartition des patients atteint de MA en fonction de (Rl, RD, RDI).....	30
Figure 15 : Répartition des patients atteint de MA en fonction de score de Bref.....	30

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Répartition des patients atteints de la maladie d'alzheimer selon la tranche d'âge.....26

Tableau 2 : Répartition des patients atteints de la maladie d'alzheimer selon le sexe.....27

Sommaire

I.Introduction.....	1
RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	3
I.1 Généralités sur la maladie d’Alzheimer.....	3
I.2. Historique de la maladie d'Alzheimer.....	3
I.3. Les stades de la maladie d’Alzheimer.....	3
I.4. Les différents types de démence	5
I.4.1. Démence vasculaire	5
I.4.2. Démence mixte	5
I.4.3. Démence a corps de Lewy	5
I.4.4. Dégénérescence lobaire fronto-temporale.....	6
II. Physiopathologie.....	6
II.1. Rappel sur le système nerveux central.....	6
II.2. Anatomie du cerveau	6
II.3. La mémoire.....	8
II.3.1. Définition de la mémoire	8
II.3.2. Classification de la mémoire.....	9
III. Lésions neuronales de la maladie d’Alzheimer.....	10
III.1. Lésion extra cellulaire : pathologie amyloïde.....	11
III.1.1. La protéine APP	11
III.1.2. Structure et localisation de la plaque amyloïde	12
III.2. Lésion intracellulaire : pathologie Tau dégénérescence neurofibrillaire.....	13
III.2.1. La forme familiale	15
III.2.2. La forme sporadique.....	15
IV. les facteurs de risques.....	16
IV.1. Les facteurs pré-disposants non modifiables.....	16
IV.1.1. L'âge	16
IV.1.2. Le sexe	17
IV.1.3. Les antécédents familiaux	17
IV.1.4. Les facteurs génétiques	17
IV.1.5. Des facteurs de risque vasculaires.....	17
IV.2. Les facteurs protecteurs de la maladie d’Alzheimer	17
IV.2.1. Le niveau d’éducation	17

IV.2.2. L'exercice physique	17
V. Diagnostic.....	18
V.1. Tests neuropsychologiques.....	18
V.2. Imagerie cérébrale	18
V.2.1. Imagerie par Résonance Magnétique.....	18
V.2.2. Tomographie par Emission de Positions	19
V.3. Marqueurs biologiques du liquide céphalo-rachidien.....	19
VI. Traitement	19
VI.1. Traitements médicamenteux	19
VI.1.1. Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase	20
VI.1.2. Les antagonistes des NMDA récepteurs	21
VI.2. Traitements non médicamenteux	21
MATERIELS ET METHODES	22
I. Cadre et objectif d'étude	22
II.1. Procédure d'inclusion	22
II.1.1. Supports :	22
II.1.2. Critères d'inclusion :	22
II.1.3. Critères d'exclusion :	23
III. Bilan neuropsychologique	23
III.1. Test Mini Mental Status Examination (MMSE).....	23
III.2. Les 5 mots de Dubois	24
III.3. La Batterie Rapide d'Évaluation Frontale (BREF)	24
IV. Etude statistique	25
RESULTATS	26
I. Données démographiques	26
I.1. Répartition des patients atteints de la maladie d'Alzheimer selon la tranche d'âge	26
I.2. Répartition des patients atteints de MA selon le sexe	27
II. Données cliniques.....	28
II.1. Répartition des patients atteints de la MA en fonction du score du test MMSE	28
II.2. Répartition des patients atteints de la MA en fonction du score du test de 5 mots de Dubois ..	29
II.2.1. Répartition des patients atteints de la MA en fonction du score globale du test de 5 mots de Dubois (rappel libre immédiat, différé et rappel indicé différé).....	29
II.2.2. Répartition des patients atteints de la MA en fonction du score de chaque modalité du test de 5 mots de Dubois (rappel libre immédiat, différé, rappel indicé différé)	29
II.3. Répartition des patients atteints de la maladie en fonction du test de Bref	30

DISCUSSION.....	31
CONCLUSION.....	34
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	35

I.Introduction

En raison de l'augmentation de l'espérance de vie et l'accroissement des populations âgées, la maladie d'Alzheimer (MA) est devenue un problème majeur de santé publique. Sa prévalence augmente considérablement avec l'âge, touchant jusqu'à 1,6% des sujets âgés de 60 à 64 ans et plus de 25% au-delà de 85 ans (Dartigues *et al.*, 2016).

La MA est une maladie neuro-dégénérative qui se manifeste, au départ, par un déficit de la mémoire épisodique indiquant une atteinte des structures temporales internes, la maladie s'étend à d'autres aires corticales entraînant une atteinte du langage, des fonctions exécutives et des fonctions visuo spatiales, ce qui engendra la perte d'autonomie qui signe le stade de la démence (Ballard *et al.*, 2011).

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 46,8 millions de personnes ont été atteints de MA en 2015. Ce nombre de malades devrait doubler tous les 20 ans pour atteindre 74,7 millions en 2030 et 131,5 millions en 2050 (Dartigues *et al.*, 2016). En Algérie, selon la société algérienne de neurologie et de neurophysiologie clinique (SANN), le nombre de personnes atteints de MA était 129000 en 2015. Ce nombre devrait considérablement augmenter dans les années à venir pour atteindre 493000 en 2050.

Le diagnostic de MA est actuellement porté seulement au stade démence. Il est en effet préalablement nécessaire de confirmer la démence avant de pouvoir l'attribuer à une MA. Les critères du DSM-IV sont les plus utilisés. Cependant, le diagnostic certain repose sur l'examen anatomopathologique qui n'est généralement réalisé qu'en post-mortem à des fins de recherche (Prince *et al.*, 2011).

L'objectif actuel de la recherche est de diagnostiquer précocement cette maladie. A cet effet, différents techniques sont combinées, c'est le cas des tests neuropsychologiques permettant d'évaluer les troubles cognitifs, spécifiquement la mémoire, les techniques d'imageries cérébrales sont également utilisées tel que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la tomographie par émission de positons (TEP) afin de visualiser les structures cérébrales décrite comme altérée par la MA. Il existe également des techniques biologiques tel que la ponction lombaire permettant de mesurer dans le liquide céphalo rachidien des marqueurs biologiques spécifiques de la MA; le peptide amyloïde et la protéine Tau (Mckhan *et al.*, 1984; Prince *et al.*, 2011).

La prise en charge de cette pathologie est lourde et les traitements actuels permettent uniquement de diminuer les symptômes de la maladie mais pas son évolution. Ainsi, les scientifiques, le personnel médical et les industriels tentent de relever le défi pour combattre efficacement cette maladie et garantir une vie en bonne santé la plus longue possible. Pour cela, il est nécessaire de mettre au point des critères diagnostiques précis et spécifiques, en combinant les résultats des tests neuropsychologiques avec les données cliniques, biologiques et d'imageries cérébrales (Gauthier, 2004).

Dans notre étude réalisée au niveau du service de neurologie de CHU Tizi Ouzou durant la période de 31/03/2021 jusqu'à 31/05/2021, nous avons ciblé l'approche neuropsychologique dans le diagnostic de la MA. En effet, nous avons comparé les performances cognitives des sujets atteints de la MA au stade MCI et démence, dans le but de caractériser le profil du déclin cognitif au cours de la MA.

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

I.1 Généralités sur la maladie d'Alzheimer

I.2. Historique de la maladie d'Alzheimer

Elle a été initialement décrite par Alois Alzheimer un médecin psychiatre et neurologue allemand, à travers l'étude d'une patiente du nom de Augusta Deter (Maurer *et al.*, 1997). Cette patiente âgée de 51 ans a été admise à la clinique de Francfort le 25 novembre 1901. Elle souffrait d'un déclin progressif de ses fonctions cognitives (des troubles de mémoires allant jusqu'à l'aphasie, une perte du sens de l'orientation des hallucinations et une agressivité croissante). C'est en 1907, après l'analyse du cerveau d'Auguste Deter par autopsie suite à son décès, qu'Alzheimer révéla la présence des lésions cérébrales spécifiques, les plaques amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires (Maurer, 1997). C'est qu'au années 80, avec l'avancée de la recherche que la composition biologique des plaques amyloïdes (la protéine bêta-amyloïde) et des dégénérescences neurofibrillaires (protéine Tau hyperphosphorylée) a été déterminée. Ces deux composantes sont les principales altérations du système nerveux central en lien avec la Maladie d'Alzheimer (Delacourte, 1997). C'est qu'au années 80, avec l'avancée de la recherche que la composition biologique des plaques amyloïdes (la protéine bêta-amyloïde) et des dégénérescences neurofibrillaires (protéine Tau hyperphosphorylée) a été déterminée. Ces deux composantes sont les principales altérations du système nerveux central en lien avec la Maladie d'Alzheimer (Delacourte, 1997). Enfin, dans les années 1990, plusieurs mutations génétiques liées à l'apparition de la maladie ont été identifiées (Schenk, 1999).

I.3. Les stades de la maladie d'Alzheimer

On distingue plusieurs stades cliniques d'évolution de la maladie (figure 1).

➤ **Stade préclinique :**

Il existe, tout d'abord, une phase silencieuse préclinique au cours de laquelle les lésions cérébrales vont apparaître progressivement pendant plusieurs dizaines d'années, (Sperling et al., 2011). Elle se caractérise par une absence de symptômes et une totale préservation de l'autonomie quotidienne (Petersen, 2004).

➤ **Stade MCI ou prodromale**

Au fur et à mesure de la propagation de ces lésions dans le cerveau, vont apparaître les premiers signes cliniques, c'est la phase prodromale, ou encore appelé mild cognitive

impairment (MCI), défini comme une atteinte d'au moins une des fonctions cognitives sans retentissement sur les activités quotidiennes, repérée par le patient lui-même ou par son entourage. Le premier trouble cognitif précoce, classiquement rapporté par les patients atteints de MA, est un trouble de mémoire (Albert *et al.*, 2011).

➤ **Stade de démence**

Enfin, l'étendue des lésions va conduire irrémédiablement le patient vers la dernière phase de la maladie d'Alzheimer, celle de la démence. Cette dernière est décrite comme une détérioration globale et progressive des fonctions cognitives comme la mémoire, l'apprentissage, l'orientation, le langage, la compréhension et le jugement associées à des modifications psycho-comportementales suffisamment importantes pour entraîner une perte d'autonomie (McKhann *et al.*, 2011). La survenue de cette démence est progressive et ne doit pas pouvoir être expliquée par une autre étiologie organique ou psychique. Elle entraîne une rupture avec l'état antérieur du patient et retentit sur ses activités quotidiennes l'entraînant vers une perte d'autonomie. Cette phase démentielle peut se subdiviser en « légère », « modérée » et « sévère », en fonction de l'importance de l'altération cognitive (McKhann *et al.*, 2011).

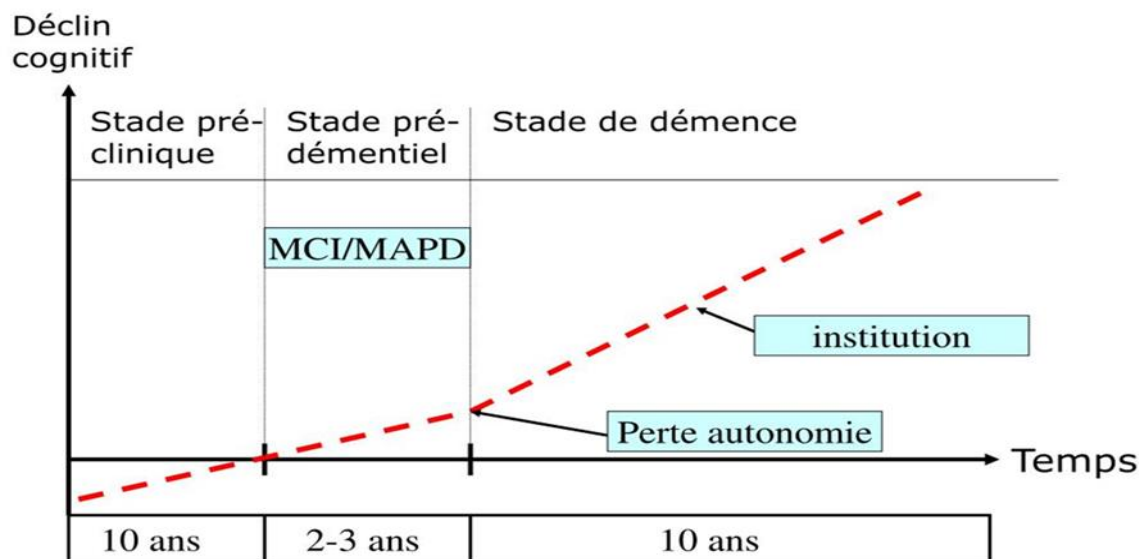


Figure 1 : l'évolution de la maladie d'Alzheimer (Perrin *et al.*, 2009).

I.4. Les différents types de démence

La maladie d'Alzheimer est la première cause des syndromes démentiels et représente 77 % de l'ensemble des démences. Les autres causes fréquentes de démence sont non dégénératives : la démence vasculaire; la démence à corps de Lewy; la démence compliquant la maladie de Parkinson ; la dégénérescence lobaire fronto-temporale (Figure 2).

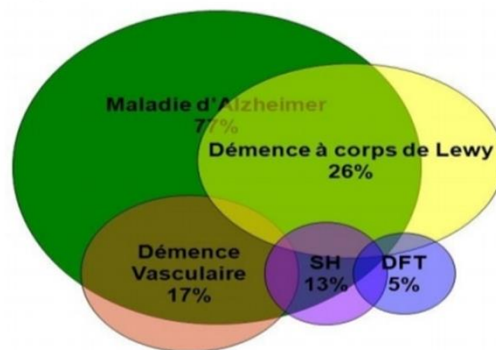


Figure 2: Fréquence de la MA dans les différentes catégories de démence (Helner *et al.*, 2007).

I.4.1. Démence vasculaire

La démence vasculaire, secondaire à une maladie cérébraux-vasculaire ischémique ou hémorragique, est estimée à environ 15 % des démences (O'Brien *et al.*, 2015). L'apparition des déficits cognitifs est liée dans le temps à un ou plusieurs événements vasculaires : avoir un accident vasculaire cérébral double le risque de démence, avec un risque proche de 50 % après 25 ans d'évolution (Leys *et al.*, 2005).

I.4.2. Démence mixte

Les démences mixtes sont caractérisées par la concomitance de plusieurs causes de démence (James, 2016). Il a été montré que la moitié des personnes ayant une démence ont plusieurs causes associées : démence d'Alzheimer et démence vasculaire (38 %), démence d'Alzheimer et démence à corps de Lewy (12 %), association des 3 types démences (2 %). (Schneider *et al.*, 2007).

I.4.3. Démence à corps de Lewy

La maladie à corps de Lewy (MCL) touche généralement les personnes de plus de 50 ans, et semble se développer plutôt chez les hommes que chez les femmes. C'est le neurologue Dr

Lewy qui décrit en premier les corps de Lewy comme étant de petites inclusions à l'intérieur des neurones. La maladie à corps de Lewy provoque des symptômes cognitifs, des modifications du comportement et de l'humeur (Sellai, 2018).

I.4.4. Dégénérescence lobaire fronto-temporale

La dégénérescence lobaire fronto-temporale regroupe plusieurs troubles neurodégénératifs représentant environ 10 % des démences (3 à 26 % selon les études) (Vieira *et al.*, 2013). Plusieurs mécanismes peuvent être impliqués mais les causes de la dégénérescence lobaire fronto-temporale restent inconnues. Contrairement à la maladie d'Alzheimer, la mémoire est classiquement préservée initialement (James, 2016).

II. Physiopathologie

II.1. Rappel sur le système nerveux central

Le système nerveux central, site d'altération au cours de la maladie d'Alzheimer, correspond à l'ensemble des structures qui permettent la réception, l'intégration, la transformation et la transmission des informations provenant de l'organisme et de son environnement, il est formé de :

L'encéphale : qui contient le télencéphale, le diencéphale, le tronc cérébral et le cervelet (Bourgery et Jacob, 1832).

La moelle épinière : qui est la prolongation du tronc cérébrale en dehors du crâne, elle est Protégée au sein du canal rachidien au centre de la colonne vertébrale. A son niveau, vont Émerger des racines afférentes et efférentes qui forment les nerfs rachidiens (Thomas, 2002).

II.2. Anatomie du cerveau

Le cerveau humain est le plus volumineux des éléments du système nerveux central. Il est constitué de deux hémisphères : l'hémisphère droit et l'hémisphère gauche. Ces deux hémisphères sont recouverts par une couche externe appelée cortex cérébral. Ce dernier est composé de plusieurs régions, appelées lobe, qui seront nécessaires dans plusieurs fonctions du cerveau tel que la perception visuelle, la perception des sons et des odeurs, certaines vont permettre aussi de former les souvenirs et de contrôler les mouvements du corps (Figure 3). (Lacombe et Delacourt, 2007). Le cerveau comprend plusieurs lobes :

- Le lobe temporal : renferme une structure importante qui est l'hippocampe et qui joue un rôle fondamentale dans la mémorisation. C'est le siège de la mémoire épisodique.
- Le lobe pariétal : est le centre sensitif, il analyse et permet de comprendre les informations.
- Le lobe frontal : est situé à l'avant du cerveau, le côté gauche sera plus développé chez les droitiers et inversement pour le côté droit chez les gauchers. C'est le centre de la planification et de l'organisation des actions et les fonctions exécutives.
- Le lobe occipital : renferme l'aire visuelle.

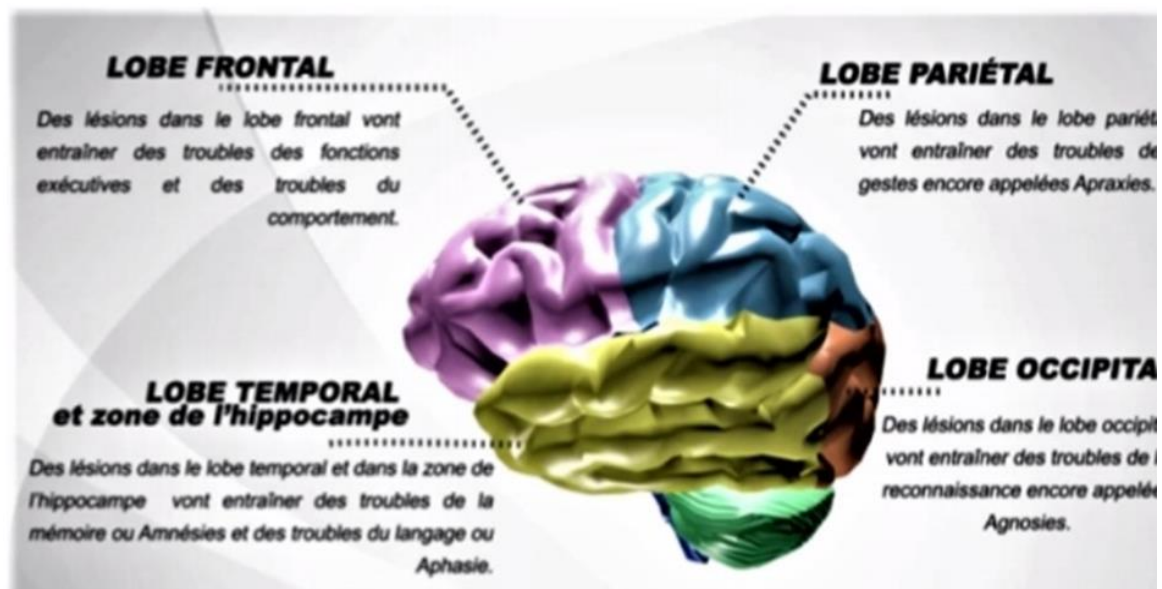


Figure 3 : Lésions dans la MA en fonction des différents lobes (Dr Judes Poirier, 2012).

Dans un cerveau atteint d'Alzheimer des modifications structurales sont observées (Figure 4).

- Le cortex s'atrophie autrement dit, sa taille diminue suite à des dégénérescences observées dans la région associée à la planification et la mémoire à court terme qui est le cortex frontal.
- L'hippocampe en plus des dégénérescences observées au niveau du cortex frontal, le deuxième site de dégénérescence est observé l'hippocampe siège de la mémoire épisodique. Ainsi, ces lésions au niveau de ces deux régions cérébrales caractérisent la maladie d'Alzheimer. Cependant, l'étendue des lésions est plus marquée au niveau de l'hippocampe.
- Les ventricules (des espaces remplis de fluide à l'intérieur du cerveau) s'élargissent, c'est une conséquence directe de son rétrécissement.

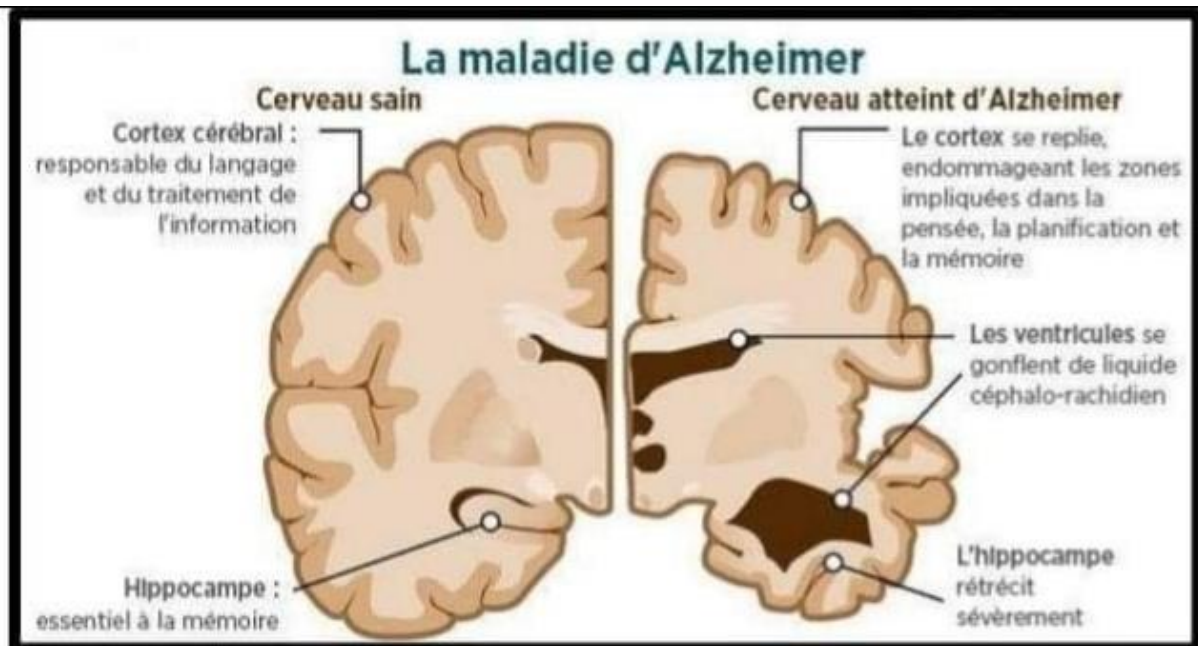


Figure 4: Comparaison entre un cerveau sain et un cerveau atteint d'Alzheimer (Dr Serge Gauthier, 2011).

II.3. La mémoire

II.3.1. Définition de la mémoire

La mémoire est une fonction cognitive qui permet d'enregistrer des informations en vue de leur utilisation ultérieure. Elle permet d'une part de se rappeler d'un événement passé et/ou de planifier son comportement en fonction de l'expérience vécue (Squire, 1987). Le processus de mémorisation est constitué de trois phases (Figure 5):

- l'acquisition : (phase d'encodage), durant laquelle les informations sensorielles (visuelles, auditives, tactiles, odorantes, gustatives) sont détectées et traitées.
- La consolidation des informations (phase de stockage), qui permet de conserver de manière plus ou moins durable les informations sous forme d'un souvenir.
- La restitution (phase de rappel) permettant la récupération des informations préalablement stockées.

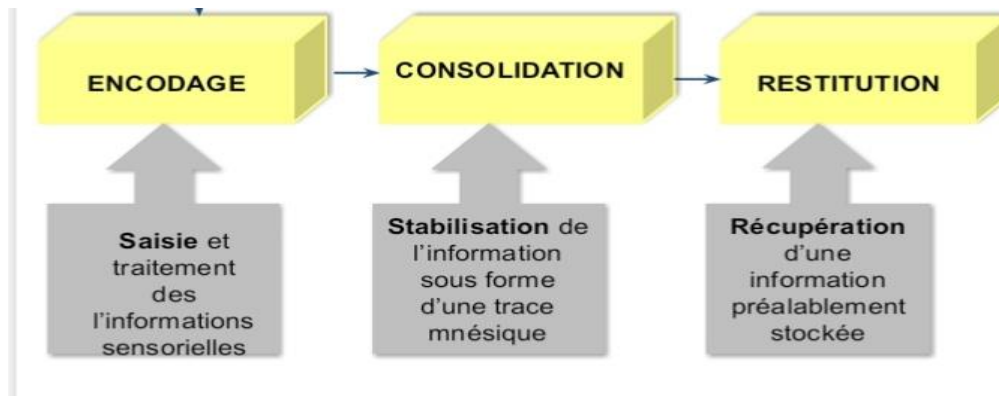


Figure5 : Les étapes de mémorisation (Shiffrin, 1968).

II.3.2. Classification de la mémoire

L'une des premières classifications de la mémoire a été réalisée par Atkinson et Shiffrin (1968), qui divisent la mémoire humaine en deux catégories; mémoire à court terme et mémoire à long terme et ce en fonction la durée de la rétention des informations.

➤ La mémoire à court terme

On peut également parler de mémoire de travail. Elle permet le maintien temporaire des Informations visuo-spatiale ou verbale pour leurs utilisations. Les capacités de stockage sont limitées en termes de quantité de durée de rétention (Thoma, 2016).

➤ La mémoire à long terme

Elle représente la mémoire des informations conservées au-delà du stockage temporaire de la mémoire de travail. Ces capacités, tant en termes de délai que de quantité, dépassent largement les propriétés de la mémoire à court terme. Il existe différents modèles de classification de la mémoire à long terme. L'une des classifications est celle proposé par Endel Tulving (1972), qui propose de subdiviser la mémoire à long terme en mémoire épisodique et mémoire sémantique (Tulving, 1972).

- La mémoire sémantique correspondant à la mémoire de connaissances générales portées sur le monde. C'est la mémoire des mots, des concepts et des données personnelles.
- La mémoire épisodique est la mémoire des événements de vie vécus par le sujet. Ces événements personnels sont situés dans un contexte spatio-temporel spécifique, autrement dit, le lieu et le temps du souvenir vécu. La mémoire épisodique est décrite comme fortement altérée au cours de la maladie d'Alzheimer. C'est le déclin cognitif observé au premier plan au cours de la maladie d'Alzheimer.

La première plainte classiquement rapportée par les patients atteints de la maladie d'Alzheimer sont les troubles de mémoire, principalement de la mémoire épisodique qui sont en grande partie liés aux lésions hippocampiques, l'hippocampe étant un siège temporaire de la mémoire, mais également aux lésions corticales dans la mesure où le cortex, très organisé et hiérarchisé, est également le lieu de stockage permanent de souvenirs. Ces troubles précoces dans la maladie d'Alzheimer affectent essentiellement le souvenir d'événements récents, tandis que les événements les plus anciens sont préservés. Les troubles de mémoire. D'autres sphères peuvent également être atteintes chez certains patients, telles que la mémoire de travail et les fonctions exécutives siégées par le cortex frontal (Binetti *et al.*, 1996; Greene *et al.*, 1995; Rizzo *et al.*, 2000).

Les fonctions exécutives sont souvent considérées comme représentant un « construit » rassemblant plusieurs fonctions cognitives, elles constituent ainsi un « ensemble de processus » permettant à un individu de planifier des tâches, réguler de façon intentionnelle sa pensée et ses actions afin d'atteindre des buts, ceci lorsque la tâche est nouvelle ou complexe (Chevalier, 2010).

Les chercheurs ont ainsi pu mettre en évidence cette hiérarchie des troubles mnésiques avec une atteinte de la mémoire épisodique, puis de la mémoire de travail et enfin de la mémoire sémantique, reflétant la progression des lésions depuis l'hippocampe, passant par les aires frontales pour terminer au niveau sous-cortical (Davous et Delacourte, 1999). Ces déficits sont dus à un dysfonctionnement d'une ou plusieurs étapes de mémoire; l'encodage, stockage ou récupération des informations puis la maladie progresse et affecte l'ensemble des fonctions intellectuelles (Squire et Kandel, 2002; Ergis et Eusop-Roussel, 2008).

III. Lésions neuronales de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par la présence anormale au niveau du système nerveux central de deux processus lésionnels. Il s'agit d'une part des lésions extracellulaires; les plaques amyloïdes qui sont liées à l'agrégation de dépôts de peptides amyloïdes dans leurs formes pathologiques (Aβ42 et Aβ40). D'autre part, il s'agit de lésions intracellulaires liées à des dégénérescences neuro-fibrillaires (DNF) suite à l'accumulation de protéines Tau anormalement phosphorylées (Vellas et Robert, 2013).

III.1. Lésion extra cellulaire : pathologie amyloïde

III.1.1. La protéine APP

La protéine APP (Amyloid Protein Precursor), est une protéine transmembranaire qui permet l'interaction entre les cellules, elle régule la concentration intracellulaire en Ca^{2+} , intervient dans la formation des synapses, dans la plasticité neuronale et la neurotransmission cholinergique (Bailly, 2019).

Dans le cerveau des protéases; les sécrétases (α , β , γ) protéases possèdent un site de coupure spécifique au niveau de l'APP, ce qui permet de générer en intra- ou en extracellulaire différents peptides avec des propriétés particulières. La γ sécrétase permet la formation du peptide amyloïde bêta (peptide « $\text{A}\beta$ ») qui est soluble et qui provient du clivage de l'APP, puis deux voies peuvent avoir lieu selon le type de sécrétase qui intervienne, la voie non amyloïdogène (α -sécrétase) et la voie amyloïdogène (β -sécrétase). C'est cette dernière voie qui est décrite dans la maladie d'Alzheimer (Bailly, 2019).

➤ La voie non – amyloïdogénique

Cette voie, non toxique, aboutit à la production d'une région N-terminale intracellulaire (α -APP), d'une région intermédiaire (P3) et d'une région C-terminale intracellulaire C83 par les clivages successifs de la α -sécrétase puis de la γ -sécrétase (Figure 6). Comme aucun de ces fragments ne contient la séquence entière de l' $\text{A}\beta$, il ne peut y avoir production du peptide amyloïde (Caille *et al.*, 2004).

➤ La voie amyloïdogénique

Cette voie, toxique, est caractérisée par l'action essentielle de deux autres sécrétases qui clivent l'APP pour libérer le peptide amyloïde (Figure 6). Ces deux sécrétases sont la β et la γ -sécrétase. La première enzyme à agir est la β -sécrétase qui coupe l'APP au niveau de l'Asp1, ce qui aboutit à la formation d'une région N-terminale sécrétée intracellulaire (β -APP), un autre fragment soluble de l'APP qui est plus court que le α -APP, et le C99 qui reste transmembranaire et contient toute la séquence de l' $\text{A}\beta$ intacte. Le fragment C99 subit alors le clivage par la γ -sécrétase qui va libérer le peptide amyloïde $\text{A}\beta$ composé d'environ 42 acides aminés ($\text{A}\beta_{42}$) et un fragment C-terminal intracellulaire (Mandal, 2018).

Dans la maladie d'Alzheimer, en plus de la formation du peptide A β 42, qui représente environ 10 % des espèces d'A β . D'autres formes plus courtes ou plus longues sont également produites en particulier la forme A β 40. Les deux peptides A β 40 (majoritaire) et A β 42 (minoritaire) sont présents en tant qu'espèces solubles dans les fluides biologiques de tous les individus. Ils sont normalement métabolisés sous forme soluble et excrétés dans l'espace extracellulaire. Dans la maladie d'Alzheimer, suite à des mutations des γ -sécrétases ou par mutation du gène de l'APP, les peptides amyloïdes sont insolubles. Ainsi, une accumulation des peptides A β 42 et A β 40 conduisent à des dépôts amyloïdes ce qui engendre la formation des plaques amyloïdes extracellulaire dans le cerveau des malades d'Alzheimer (Mandal, 2018).

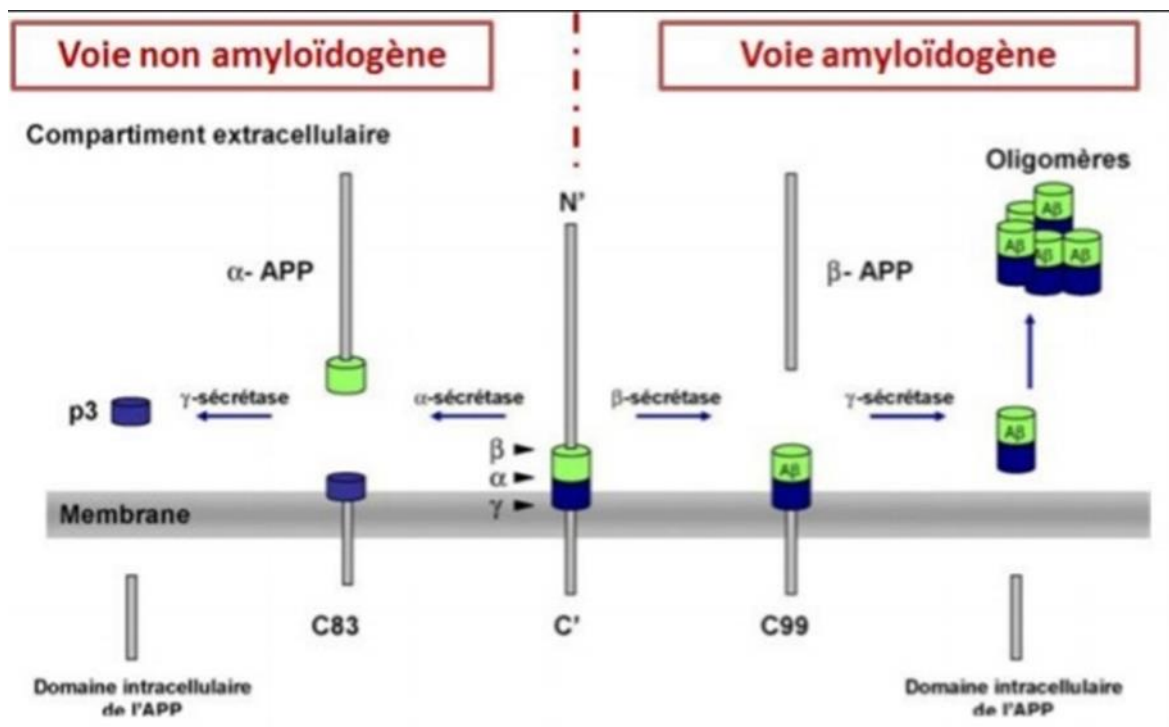


Figure 6 : Maturation de la protéine précurseur de peptide A β (Malaplate-Armand *et al.*, 2009)

III.1.2. Structure et localisation de la plaque amyloïde

La plaque amyloïde est une masse sphérique composée en son centre d'un agglomérat de peptides A β insoluble et en sa périphérie comporte également une couronne faite de prolongements nerveux. Des cellules microgliales sont en contact avec le centre de la plaque amyloïde et sont responsables d'une inflammation modérée (Bailly, 2019).

Il est important de signaler que la forme A β 42 du peptide est celle qui montre la plus grande propension à s'agréger, formant ainsi les plaques amyloïdes, alors que la forme A β 40, issu lui aussi du clivage de l'APP, et présent en faible proportion dans les plaques amyloïdes. L'amyloïde β sous forme diffuse est classiquement retrouvée dans le cerveau de sujets âgés sains, en revanche, les plaques (dense) sont-elles, un marqueur typique de la maladie d'Alzheimer (Bailly, 2019).

Les dépôts amyloïdes débuteraient de façon étendue dans le néocortex, pour ensuite atteindre des régions plus internes telles que l'amygdale et l'hippocampe puis à une phase clinique plus avancée, des noyaux sous-corticaux seraient touchés, comme le thalamus et l'hypothalamus suivis d'autres noyaux du tronc cérébral et enfin le cervelet (Serrano-Pozo *et al.*, 2011; Bailly, 2019).

L'agglutination des protéines bêta amyloïdes, chimiquement adhésives, permet la formation de ces plaques (Bailly, 2019). Les petits amas de protéines bêta amyloïdes seraient plus dangereux que les plaques amyloïdes en elles-mêmes. Ils bloquent la transmission de signaux entre les cellules au niveau des synapses, ce qui active les cellules immunitaires, déclenche l'inflammation, et rend les cellules inopérantes (Bailly, 2019).

III.2. Lésion intracellulaire : pathologie Tau dégénérescence neurofibrillaire

Elle est caractérisée par la présence de protéine Tau hyperphosphorylée dans le milieu intracellulaire (Figure 7). Tau étant une protéine du cytosquelette, elle est responsable du transport intra-neuronal et de la polymérisation du réseau microtubulaire. Ainsi, à l'état physiologique, c'est la protéine Tau qui assure la stabilisation de la structure tridimensionnelle du neurone. Des modifications post-traductionnelles peuvent affecter la protéine Tau chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. C'est le cas notamment de la phosphorylation qui représente la principale modification post-traductionnelle des protéines Tau (P-tau). La phosphorylation de la protéine Tau va diminuer leur affinité pour les microtubules, entraînant leur dépolymérisation, autrement dit, une dégénérescence neurofibrillaire. Les enzymes impliquées dans la phosphorylation des protéines Tau sont nombreuses ; on les appelle les kinases. De nombreuses kinases sont ainsi capables d'interagir avec la protéine Tau. Parmi celles-ci, deux ont été purifiées avec la protéine Tau et ont été nommées protéines kinases de Tau (Tau -Protein Kinases, TPK). On distingue la TPK1, qui fut identifiée comme la Glycogène Synthétase Kinase 3 Bêta (GSK3 β) et la TPK2, identifiée comme étant le complexe Cdk5/p25 (cycline dépendante des kinases). L'accumulation intra-

neuronale de la protéine Tau en écheveaux (neurofibrillary tangles dans la littérature anglo-saxonne) engendre une structure très caractéristique, sous forme de paires de filaments appariés en hélices (Davous et Delacourte, 1999; Reitz et Mayeux, 2014).

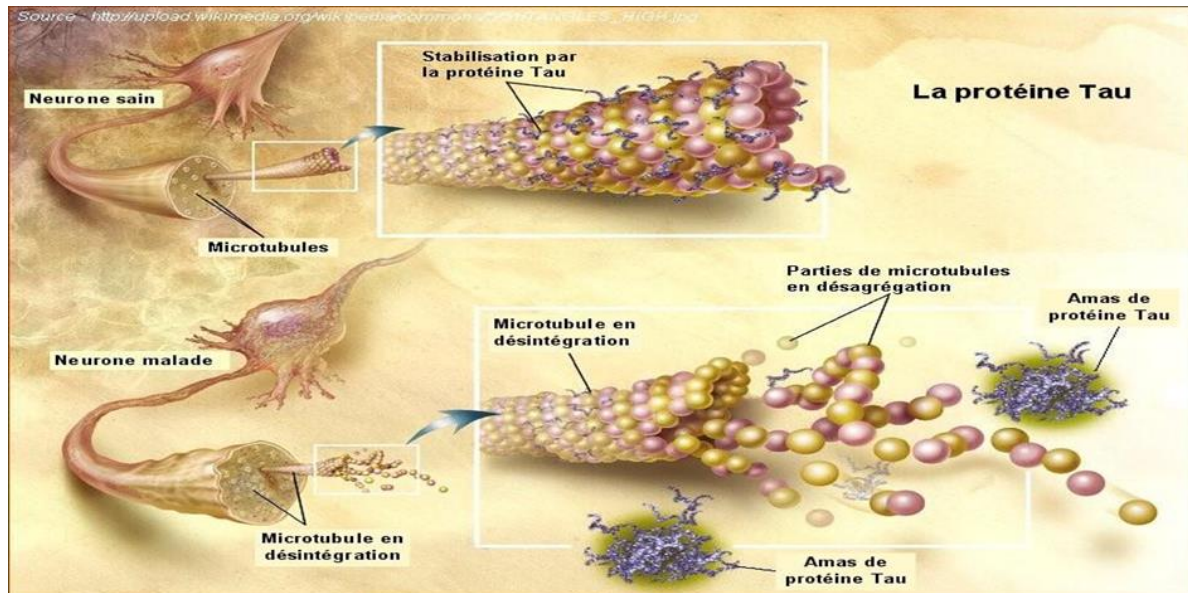


Figure 7 : Désintégration des microtubules et accumulation des protéines Tau.

Source : http://lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d_08/d_08_m/d_08_m_alz/d_08_m_alz.html.

Ces lésions intra-neurales sont principalement observées, grâce à l'utilisation d'anticorps dirigés contre les sites de phosphorylation de Tau, dans l'hippocampe ainsi que dans la zone néocorticale. Ces lésions intra-neurales semblent avoir deux principales conséquences dans la maladie d'Alzheimer. D'une part, on observe une perturbation des principaux neurotransmetteurs, tels que l'acétylcholine et le glutamate, et d'autre part une atrophie cérébrale progressive (Davous et Delacourte, 1999 ; Duyckaerts *et al.*, 1999).

La progression de ces deux types de lésions peut s'effectuer sur plusieurs décennies, d'où le caractère insidieux de la maladie d'Alzheimer. Cependant, elles ne sont pas spécifiques de cette pathologie. On les retrouve en effet en moindres proportions dans le vieillissement physiologique, ainsi que dans d'autres pathologies dégénératives. Ces lésions (intracellulaire ou extracellulaire) sont la cause principale de l'apparition de deux formes de la maladie d'Alzheimer, on distingue principalement deux formes : la forme familiale et la forme sporadique (Davous et Delacourte, 1999; Duyckaerts *et al.*, 1999).

III.2.1. La forme familiale

Les formes héréditaires de la maladie d'Alzheimer sont très rares (0.3% des cas en France). Cette forme se caractérise par un début de la maladie à un âge précoce. Elle survient avant l'âge de 65 ans (souvent avant 50 ans) et se transmet de façon autosomique dominante (de ce fait si l'un des parents est porteur du gène muté, l'enfant aura une chance sur deux de porter ce gène muté et donc de déclarer la maladie). Trois gènes sont impliqués dans cette forme (Goate, 1991, Levy-Lahad, 1995) :

- Gène de l'APP (chromosome 21).
- Gène de la preseniline 1 (chromosome 14).
- Gène de la preseniline 2 (chromosome 1).

Les trois mutations aboutissent à la surproduction des peptides A β (plus particulièrement A β 42) (Figure 8). Cependant, les mutations des gènes de la préséniline sont responsables de plus de la moitié des cas génétiques de maladie d'Alzheimer (Goate, 199; Levy-Lahad, 1995).

Chromosome	Gène muté	Phénotype
21	APP	↑ Production des peptides A β ₁₋₄₂
14	PS1	↑ Production des peptides A β ₁₋₄₂
1	PS2	↑ Production des peptides A β ₁₋₄₂

Figure 8: facteurs génétiques principaux prédisposant à la maladie d'alzheimer (Mortel, 1995).

III.2.2. La forme sporadique

La plus grande partie des cas diagnostiqués pour la maladie d'Alzheimer sont sous la forme sporadique, c'est à dire qu'il s'agit d'un cas isolé sans relation avec le génotype de la famille du patient (non héréditaire). Elle représente plus de 95% des cas. Bien qu'il n'existe pas un processus héréditaire, les personnes touchées semble posséder une prédisposition génétique à laquelle s'ajoutent des facteurs de risque qui sont commun pour les deux formes de la MA. La forme sporadique présente les mêmes caractères pathologiques que ce que l'on pourrait retrouver dans la forme familiale (Dlerieu *et al.*, 2013).

Le gène apolipoprotéine E (ApoE) est le facteur de risque génétique le plus important dans le développement d'une MA sporadique. Ce gène existe sous trois formes alléliques (E2, E3 et E4), codant chacune un isoforme de l'ApoE. Ainsi six phénotypes de l'ApoE peuvent exister : 3 phénotypes homozygotes (E2/2, E3/3, E4/4) ou 3 phénotypes hétérozygotes (E2/3, E2/4, E3/4) (Farrer *et al.*, 1997). Par ailleurs, de nombreuses études menées sur différents groupes ethniques s'accordent à dire que la présence d'un allèle ApoE4 augmente les risques de MA sporadique d'apparition tardive et que les homozygotes E4/4 présentent des risques encore plus élevés (Farrer *et al.*, 1997).

Dans la maladie d'Alzheimer, la présence d'allèle E4/4 altère la clairance de l'amyloïde β et favorise donc son dépôt. L'ApoE4 subit aussi un clivage protéolytique générant des fragments neurotoxiques. Ces fragments entrent dans le cytosol provoquant ainsi une pathologie de la protéine tau et une déficience mitochondriale. Les fragments de l'ApoE4 entraînent une toxicité sur les interneurons GABAergiques, ce qui provoque des déficits d'apprentissage et de mémorisation (Kester *et al.*, 2009. Vemuri *et al.*, 2010).

IV. les facteurs de risques

La maladie d'Alzheimer est multifactorielle, elle résulte d'une combinaison complexe de facteurs de risques non modifiables et de facteurs environnementaux modifiables.

IV.1. Les facteurs pré-disposants non modifiables

IV.1.1. L'âge

C'est le facteur de risque le plus évoqué dans les études épidémiologiques. Le nombre de nouveaux cas de maladies Alzheimer augmente de façon exponentielle avec l'avancée dans l'âge après 65 ans (Fratiglioni *et al.*, 2000). Une étude américaine portant chez les personnes très âgées a récemment montré que le taux d'incidence de la démence augmente de 12,7% par an chez les personnes âgées entre 90 et 94 ans, de 21,2% par an chez les personnes âgées entre 95 et 99 ans, pour atteindre 40,7% par an chez les âgés de plus de 100 ans (James *et al.*, 2010).

IV.1.2. Le sexe

La maladie d'Alzheimer touche deux fois plus de femmes que d'homme. Le changement hormonal qui survient à la ménopause, particulièrement la diminution de l'œstrogène a été évoqué pour expliquer cette pathologie (Fratiglioni *et al.*, 2000).

IV.1.3. Les antécédents familiaux

La présence d'une démence chez un parent multiplierait par deux ou quatre le risque de démence, c'est la forme familiale (Launer *et al.*, 1999).

IV.1.4. Les facteurs génétiques

La mutation de trois gènes situés sur les chromosomes 14 et 21 serait responsable de la moitié des formes familiales de la maladie d'Alzheimer (forme précoce) (Patry-Morel *et al.*, 2006). De plus, la présence de l'allèle E4 de l'apolipoprotéine E (ApoE) serait également un facteur de risque de la forme sporadique de la maladie d'Alzheimer à apparition tardive (Has, 2011).

IV.1.5. Des facteurs de risque vasculaires

Ils pourraient être rattachés à la maladie d'Alzheimer comme l'obésité, l'hypertension, le diabète de type 2. Les antécédents d'accidents vasculaires et les traumatismes crâniens pourraient également accroître le risque de maladie d'Alzheimer, du fait de la réduction du débit sanguin (Haan, 2005).

IV.2. Les facteurs protecteurs de la maladie d'Alzheimer

IV.2.1. Le niveau d'éducation

Un niveau d'instruction élevé serait lié à une plus grande résistance à la démence (Scarmesas *et al.*, 2006).

IV.2.2. L'exercice physique

Il constituerait également un facteur protecteur de la maladie d'Alzheimer et demeure à l'heure actuelle une question à l'étude. Pour certains auteurs, l'exercice physique et la masse musculaire développée amélioreraient le métabolisme de l'insuline, évoqué récemment comme facteur de risque de la maladie d'Alzheimer, lié au diabète de type 2. L'exercice physique participe à un fonctionnement cardiovasculaire efficient et améliorerait le flux sanguin au niveau cérébral (Haan, 2005).

V. Diagnostic

Il n'existe à l'heure actuelle aucun diagnostic à proprement parler concernant la maladie d'Alzheimer mais uniquement des outils pouvant porter un diagnostic probable, la certitude étant possible uniquement sur biopsie pratiquée post-mortem et peu réalisée en pratique. Cependant, ces dernières décennies ont vu naître de nouvelles techniques d'imagerie cérébrales à ce jour utilisées dans la recherche et qui pourraient à terme devenir des outils diagnostiques intéressants. On citera principalement, les tests neuropsychologiques, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la tomographie par émission de positons (TEP) (Davous et Delacourte, 1999).

V.1. Tests neuropsychologiques

Les troubles cognitifs observés au cours de la maladie d'Alzheimer sont le plus souvent évalués par les cliniciens à l'aide du questionnaire NPI, qui rapporte à la fois la fréquence des troubles, leur gravité, et leur retentissement sur le quotidien. Cette phase démentielle peut se subdiviser en « légère », « modérée » et « sévère » en fonction de l'importance de l'altération cognitive. Habituellement, les cliniciens utilisent le score au test neuropsychologique Mini-Mental State Examination (MMSE) de Folstein (épreuve évaluant l'efficacité globale sur 30 points) pour établir les frontières entre ces trois stades : un score compris entre 18 et 24 correspond en général à un stade de démence légère, entre 10 et 18 à un stade de démence modérée et enfin un score inférieur à 10 correspond à un stade de démence sévère (Folstein *et al.*, 1975). D'autres tests neuropsychologiques sont également utilisés tel que le test de 5 mots de Dubois et la Batterie Rapide d'Évaluation Frontale que nous aborderons en détail dans la partie matériel et méthodes.

V.2. Imagerie cérébrale

V.2.1. Imagerie par Résonance Magnétique

Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est un acte non invasif, non douloureux, mais très bruyant. Grâce à elle, on peut analyser les organes et tissus mous, et ainsi mettre en évidence des lésions non visibles à l'œil nu. Souvent utilisé dans l'exploration de pathologies cérébrales, rachidiennes, osseuses, articulaires, digestives, gynécologiques, vasculaires, cardiaques. Le point positif de cet examen est qu'il ne provoque pas de radiation, il agit par un champ magnétique qui va faire vibrer les noyaux d'hydrogène composant les tissus de l'organisme. A l'intérieur de ces noyaux, on retrouve des protons qui vont alors agir comme des aimants, vibrer et ainsi émettre un signal qui va être capté par une antenne et retranscrire

une image(Prince, 2014). L'IRM cérébrale morphologique a longtemps été le marqueur d'imagerie le plus utilisé pour poser le diagnostic de Maladie d'Alzheimer. L'IRM permet l'analyse d l'atrophie du cortex et des lobes temporaux médians, ce qui permettra d'évaluer le stade de la MA (Dufouil, 1997).

V.2.2. Tomographie par Emission de Positions

La tomographie par émission de positions (TEP) est technique très récente. Elle est utilisée pour analyser la quantité de plaques amyloïdes qui sont des lésions cérébrales, grâce à des ligands radiomarqués (TEP-amyloïde). Cette technique consiste à injecter aux patients des radio traceurs qui vont se lier spécifiquement aux lésions cérébrales caractéristiques de la maladie (plaques amyloïdes, dégénérescences neurofibrillaires) (Michaud, 2015).

V.3. Marqueurs biologiques du liquide céphalo-rachidien

Développée depuis déjà plusieurs décennies, la quantification des protéines A β et Tau (phosphorylée et non phosphorylée) dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) prélevé par la ponction lombaire s'utilise de plus en plus en pratique clinique pour détecter la présence des lésions cérébrales in vivo. Il semblerait en effet que la diminution de concentration d'A β 42 dans le LCR serait un bon reflet des modifications physiologiques de la MA. Si le lien entre diminution de la concentration en A β 42 et la formation de plaques n'est pas encore bien compris, l'hypothèse couramment avancée consiste à dire que la surproduction anormale d'A β 42 dans la MA engendrerait la formation de plaques au détriment de la formation d'A β 42 sous forme libre dans le LCR. Cette diminution d'A β 42 dans le LCR s'accompagne généralement par une augmentation de concentration en protéine tau, reflet de la destruction neuronale, et une augmentation de concentration en protéine tau-phosphorylée (P-Tau), vraisemblable reflet de la présence de dégénérescences neurofibrillaires. Ce pattern d'évolution de concentration des trois protéines (A β et tau phosphorylée et non phosphorylée) constituent un profil « typique » de maladie d'Alzheimer (Buerger *et al.*, 2006).

VI. Traitement

VI.1. Traitements médicamenteux

A ce jour, il n'existe pas sur le marché de médicaments pour traiter la maladie d'Alzheimer de façon curative. Ceci est dû au fait que la physiopathologie n'est pas encore complètement déterminée, mais également que la maladie est diagnostiquée de façon trop tardive, à un stade où les lésions irréversibles sont déjà présentes.

Les traitements sont essentiellement symptomatiques et leur but est d'améliorer temporairement les symptômes de la maladie en augmentant les taux de neurotransmetteurs au niveau cérébral. Ils ne permettent pas d'empêcher la progression de la maladie et leur efficacité est qualifiée de modérée. On distingue aujourd'hui deux classes de médicaments qui sont les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et les antagonistes des récepteurs NMDA (Nourhashémi, 2006; Has, 2011).

VI.1.1. Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

On a vu que la concentration d'acétylcholine diminuait chez le patient atteint de la maladie d'Alzheimer, à cause de la dégénérescence neuronale et que cette diminution était responsable de certains symptômes clés de la pathologie, qui affectent la cognition, les capacités fonctionnelles et le comportement. Ces inhibiteurs permettent de limiter ces symptômes en améliorant la transmission cholinergique. L'acétylcholine classiquement libérée dans la fente synaptique est dégradée par une enzyme, l'acétylcholinestérase (Figure 9). Ainsi, la stratégie de ces traitements est de bloquer l'action de cette enzyme afin de limiter la diminution de la concentration d'acétylcholine au niveau cérébral et donc d'améliorer les fonctions cérébrales chez les patients (Nourhashémi, 2006).

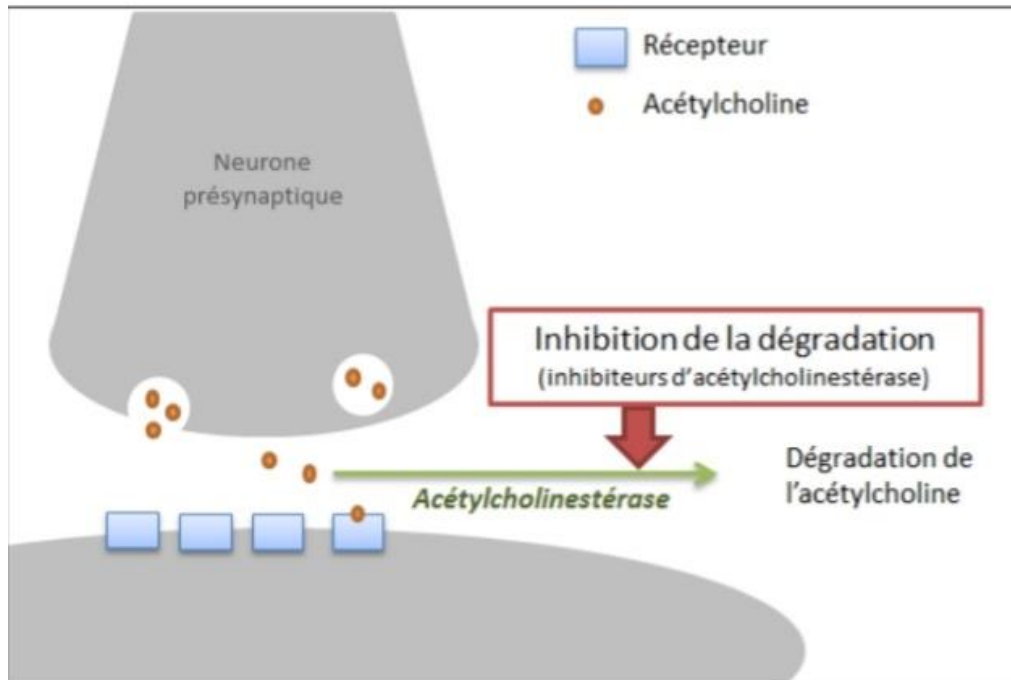


Figure 9 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (Warren, 2011).

VI.1.2. Les antagonistes des NMDA récepteurs

Lorsque les récepteurs du N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA) sont activés par le glutamate, ils permettent l'influx des ions calcium dans la cellule via les canaux ioniques qui leur sont associés. Lorsque le niveau de stress oxydant est élevé, leur hyperactivation conduit à un influx des ions calcium dans la cellule. L'excès de calcium résultant entraîne alors une cascade de processus dégénératifs aboutissant à l'apoptose. Sur la base de cette hypothèse, la recherche d'antagonistes des récepteurs du NMDA a fait l'objet d'un intérêt croissant (Has, 2011).

VI.2. Traitements non médicamenteux

La prise en charge non médicamenteuse de la maladie d'Alzheimer repose essentiellement sur la stimulation à différents niveaux : cognitive, comportementale et sensorielle. Les thérapies non médicamenteuses poursuivent plusieurs objectifs dont (Has, 2011) :

- L'amélioration des fonctions cognitives, de l'humeur, des troubles du comportement.
- La réduction du stress lié à la maladie.
- La préservation de l'autonomie fonctionnelle.
- La préservation des liens et des échanges sociaux.
- Le report du placement en institution.
- L'aide aux aidants sur le plan physique et moral.

MATERIELS ET METHODES

I. Cadre et objectif d'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique transversale descriptive, effectuée chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Deux groupes de patients ont été comparés, un groupe au stade MCI et un groupe au stade démence.

Ce travail a été effectué au niveau du service de neurologie de CHU Tizi Ouzou, sous la direction de Mme ABABOU, durant une période de stage pratique allant du 31/03/2021 jusqu'à 31/05/2021.

II. Procédure d'inclusion

II.1.1. Supports :

Au cours de cette période de stage, plusieurs supports ont été misent à notre disposition :

- Dossier du malade, il comporte le nom, l'âge de patients, le bilan sanguin, le traitement à suivre ainsi que le bilan neuropsychologique.
- Compte rendu de l'imagerie cérébrale

II.1.2. Critères d'inclusion :

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

- Patients (Hommes/Femmes) âgés de ≈ 60 ans et plus.
- Déficit de mémoire rapporté par le patient lui-même ou son entourage, sur une période de 6 mois.
- Score du MMSE devait être supérieur ou égale à 24 pour le stade MCI.
- Score du MMSE entre 20 et 24 pour le stade démence
- Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer posé sur la base d'une évaluation neuropsychologique, biologique et IRM cérébrale.

II.1.3. Critères d'exclusion :

- Patients présentant une détérioration globale des fonctions cognitives (MMSE inférieur à 20).

III. Bilan neuropsychologique

Le bilan neuropsychologique comprenait :

- Le MMSE (Mini Mental Status Examination) permettant d'effectuer une évaluation cognitive globale.
- Le test de 5 mots du Dubois permettant d'évaluer la mémoire verbale épisodique.
- La Batterie Rapide d'Évaluation Frontale (BREF) promettant d'évaluer les fonctions exécutives.

III.1. Test Mini Mental Status Examination (MMSE)

En 1975, Marshal Folstein, Susan Folstein et Paul Mc Hugh ont mis au point un outil dont l'objectif était simple : évaluer de manière rapide et standardisée l'état cognitif de patients (Folstein *et al.*, 1975).

Le MMSE permet d'évaluer différents volets cognitif :

- L'orientation dans le temps : on demande au patient la date du jour, l'année en cours, le mois, la saison
- L'orientation dans l'espace : le patient doit donner le nom de l'hôpital où il passe le test, le nom de la ville, du département, de la région.
- L'apprentissage : trois mots seront à mémoriser et le patient devra les répéter de suite
- L'attention et le calcul : le patient doit faire des soustractions à partir de 100 et en retirant 7.
- La mémoire : le patient devra rappeler les trois mots qu'il a dû mémoriser plus tôt
- Le langage : demander au patient de nommer les objets présents devant lui, un stylo et une montre puis lui faire répéter une phrase, enfin pour évaluer sa capacité à réaliser des ordres lui donner des consignes comme « prenez ce papier de la main droite », « pliez le en 2 » et « jeter le par terre ».
- La praxie : le patient devra reproduire un dessin conforme au modèle proposé.

Ce test sera noté de 0 à 30 (1 question = 1 point) et selon le score le médecin détermine si le patient présente des troubles cognitifs ou non. Le MMSE devait être compris entre 15 et 20 (stade léger à modéré). Les patients devaient avoir qui ont un MMSE compris entre 21 et 26, présentent une démence légère. Les patients ayant des troubles auditifs et visuels sévères, ayant des troubles dépressifs et comportementaux majeurs (déterminés par le médecin investigateur) sont exclus dans les études (Franceschi *et al.*, 2007).

III.2. Les 5 mots de Dubois

Le test des 5 mots de Dubois (Dubois *et al.*, 2002) consiste en l'apprentissage de 5 mots. Dans la phase d'apprentissage, une série 5 mots appartenant à des catégories sémantiques différentes est présentée au sujet. La phase de mémorisation des mots est favorisé par des indices (exemple: jonquille l'indice fleur est donné). Pendant la phase de rappel, le sujet doit restituer cette liste en rappel libre ou indicé (Pariel-Madjlessi *et al.*, 2007).

➤ Le rappel libre du test de Dubois

Le rappel libre comprend deux étapes :

- Rappel immédiat : Le patient devrait apprendre 5 mots différents, puis il lui est demandé de les restituer immédiatement.
- Rappel différé: Le patient devrait apprendre 5 mots de nature sémantique différente puis après un délai, souvent 1 heure, il devrait les restituer dans l'ordre (Dubois, 2001).

➤ Le rappel indicé du test de Dubois

Le rappel indicé dans ce type de rappel la récupération des mots mémorisé est facilité par une aide fournie un indice. Le rappel indicé est souvent réalisé après un intervalle de temps

Le résultat du test de 5 mots de Dubois est noté sur 10 et ne tient pas compte de l'aide apportée. Si le patient arrive à restituer les 5 mots lors des 2 étapes, il obtient alors un résultat de 10 et ces capacités de mémorisation sont conservées. Quand le résultat est inférieur à 10, le test est considéré comme anormal (Dubois, 2002).

III.3. La Batterie Rapide d'Évaluation Frontale (BREF)

Le test de BREF permet une évaluation rapide des fonctions exécutives. Il comprend différents épreuves, chacune cotée sur 3 points : similitudes, évocation lexicale, séquences

motrices, consignes conflictuelles et recherche du comportement de préhension. Ce test est noté de 0 à 18. Un score inférieur à 16 ou à 15 en fonction du niveau socio-culturel est pathologique. Une exploration plus approfondie des fonctions exécutives est alors nécessaire. Ce test permet d'aborder différentes dimensions des fonctions exécutives (Dubois, 2002).

- Similitudes

Capacité à manipuler des connaissances sémantiques.

- Fluence

Capacité de mise en place des stratégies de recherche des informations stockées dans la mémoire à court terme (mémoire de travail) et en mémoire à long terme.

- Préhension

- Séquences motrices de Luria

Capacité à programmer une séquence motrice.

IV. Etude statistique

Les résultats obtenus sont présentés sous forme de moyennes \pm écart-type

Ces deux paramètres ont été calculés par le Logiciel Excel Office 2007.

La comparaison des moyennes a été faite entre les patients au stade MCI et stade démence par ANOVA factoriel à l'aide du Logiciel Statview version 5.0.

La différence est considérée comme étant significative si $p < 0,05$ (*).

Si $p < 0,01$: elle est très significative (**).

Si $p < 0,001$: elle est hautement significative (***).

RESULTATS

Durant notre période de stage, nous avons récoltées 23 dossiers de patients atteints de maladie d'Alzheimer répondant aux critères d'inclusions. Ces patients ont été répartis en deux stades: stade MCI (n=13) et stade démence (n=10). Les résultats de notre étude comportent des données démographiques comprenant l'âge et le sexe et des données cliniques dont lesquelles les performances cognitives des patients ont été évaluées grâce à des tests neuropsychologiques.

I. Données démographiques

I.1. Répartition des patients atteints de la maladie d'Alzheimer selon la tranche d'âge

Dans notre étude, la moyenne d'âge des patients atteints de MA au stade MCI est de 66 ans avec des extrêmes d'âge allant de 61 à 70 ans. Pour le stade démence, elle est de 73 ans avec des extrêmes d'âges situés entre 61 à 70 ans.

Age (ans)	50-60		61-70		71-80		81-90	
Stade	MCI	Démence	MCI	Démence	MCI	Démence	MCI	Démence
Nombre des cas	1	0	6	2	3	6	0	1
Pourcentage (%)	4%	0%	26%	9%	13%	26%	0%	4%

Tableau I: Nombre des patients atteints de MA en fonction de l'âge.

Selon le tableau I, au stade MCI, la tranche d'âge comportant le nombre le plus élevé de patients se situe entre 61 et 70 ans avec une fréquence de 26%, alors ce qui sont au stade démence, ils ne représentent que 9% ($p < 0,001$), ce qui suggère que la MA se déclare dans cette fourchette d'âge. A l'inverse, la tranche d'âge 71-81 comporte plus de patients au stade démence (26%) qu'au stade MCI (13%), ce nombre décroît de manière très importante entre 80 et 90 ans ($p < 0.05$). Nos résultats permettent d'avancer que la MA se déclare autour de l'âge de 60; c'est le stade MCI et que les patients évoluent dans le temps vers le stade démence. Par ailleurs, la tranche d'âge qui se situe entre 50 et 60 ans comporte seulement un nombre très restreint de patients au stade MCI (4 %) (Figure 10). Nos résultats laissent suggérer que nous avons deux formes de MA; une forme d'apparition tardive; après 60 ans et

qui semble la plus répandue et une forme d'apparition plus précoce (vers 50 ans) et qui semble plus rare.

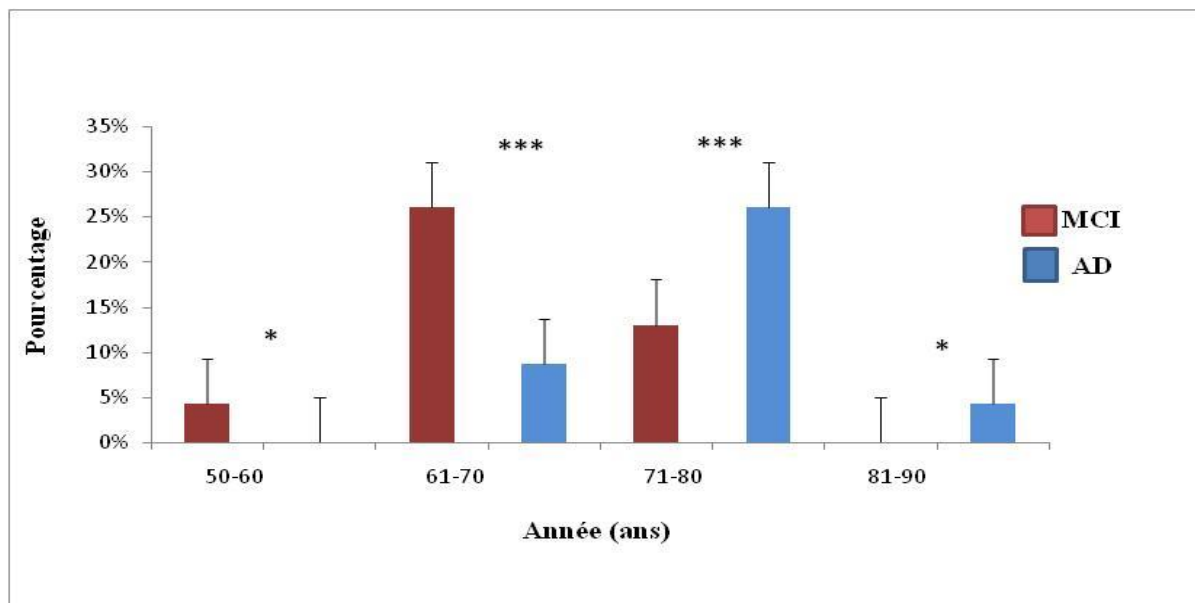


Figure 10: Répartition des patients atteints de MA selon la tranche d'âge.

I.2. Répartition des patients atteints de MA selon le sexe

Dans les 23 cas de MA étudiés, 15 cas étaient des femmes et 8 cas étaient des hommes

sexe	MCI		Démence	
stade	Femme	Homme	Femme	Homme
Nombres des cas	8	5	7	3
Pourcentage %	35%	22%	30%	13%

Tableau II: Nombre des patients atteints de MA en fonction du sexe.

Nos résultats montrent que quel que soit le stade étudié (MCI *versus* démence), une forte prédominance féminine est observée avec un sexe ratio de 1.88 femme par homme, ce qui permet d'avancer que les femmes sont plus touchées par cette pathologie que les hommes. En effet, chez les femmes au stade MCI, la fréquence des femmes atteintes (35%) est significativement plus élevée que chez les hommes ($p < 0.05$). Au stade démence, la même observation est soulignée; 30% femme face 13% hommes ($p < 0.01$) (Figure 11).

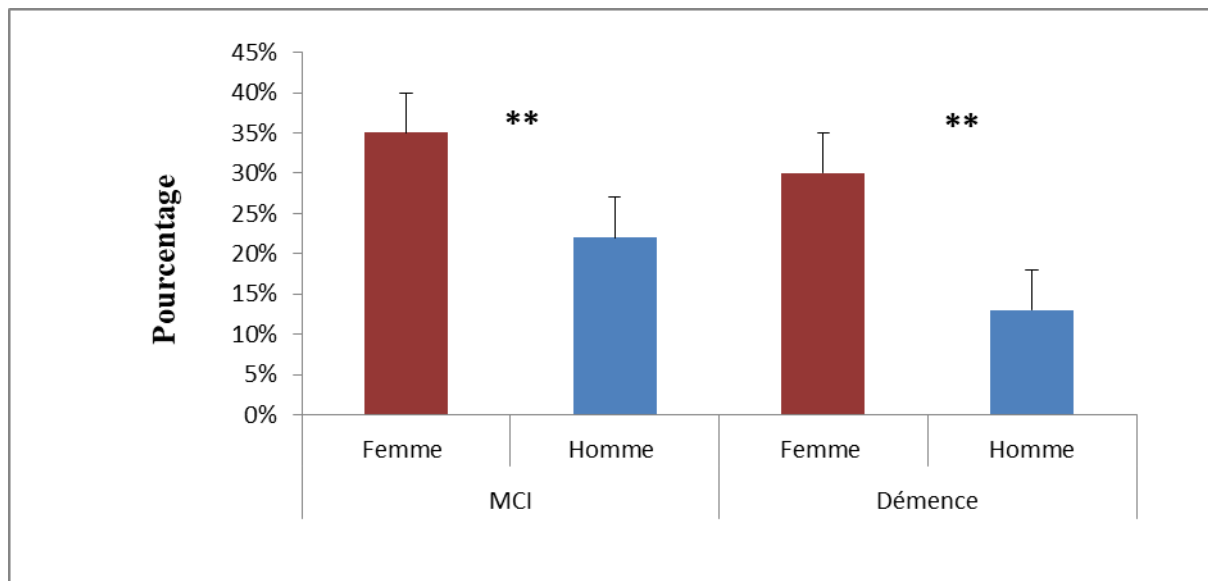


Figure 11: Répartition des patients de MA selon le sexe.

II. Données cliniques

II.1. Répartition des patients atteints de la MA en fonction du score du test MMSE

Le test de MMSE a permis de répartir les patients en deux stades selon le score obtenu; stade MCI et stade démence. Nos résultats montrent que le score MMSE est hautement plus élevé chez les patients au stade MCI ($27,69 \pm 1,37$) qu'au stade démence ($22,2 \pm 1,47$) ($p < 0,001$), ce qui permet d'avancer que les fonctions cognitives globales sont plus altérées au stade démence (Figure12).

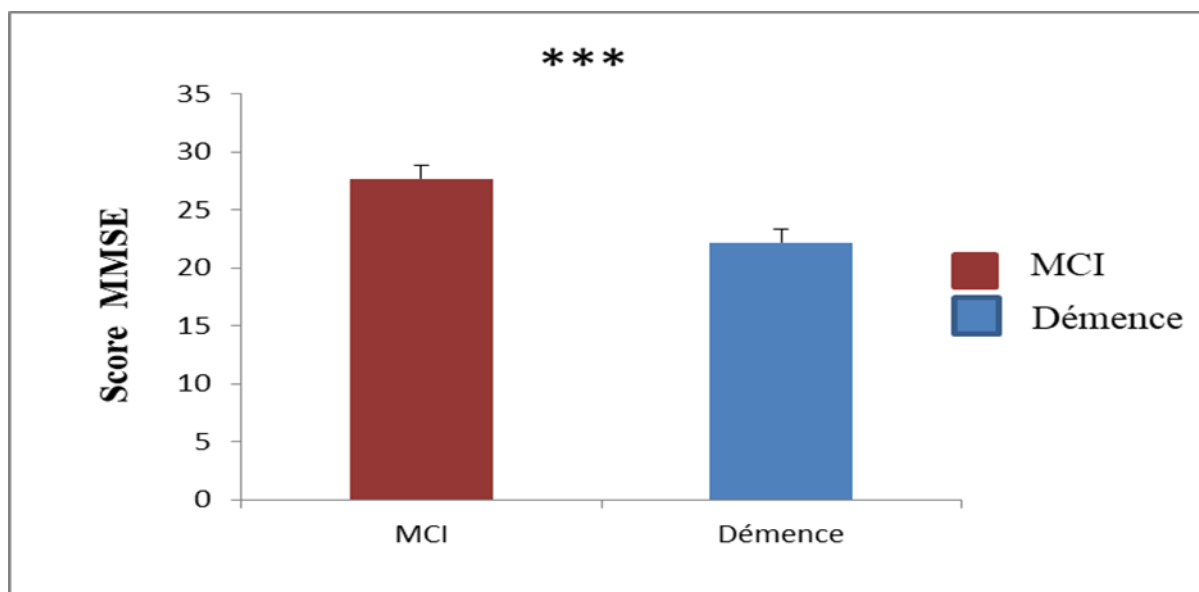


Figure 12: Répartition des patients en fonction du Score MMSE.

II.2. Répartition des patients atteints de la MA en fonction du score du test de 5 mots de Dubois

II.2.1. Répartition des patients atteints de la MA en fonction du score globale du test de 5 mots de Dubois (rappel libre immédiat, différé et rappel indicé différé)

L'évaluation de la mémoire épisodique par le test de 5 mots de Dubois chez les deux stades de patients atteints de MA, montre que le score globale de ce test est hautement significative chez les patients appartenant au stade MCI ($9 \pm 1,29$) qu'au stade démence ($5,9 \pm 1,79$) ($p < 0,001$) (Figure 13). Nos résultats laissent suggérer que la mémoire épisodique est très altérée avec l'évolution de la maladie d'Alzheimer au cours du temps (Figure 13).

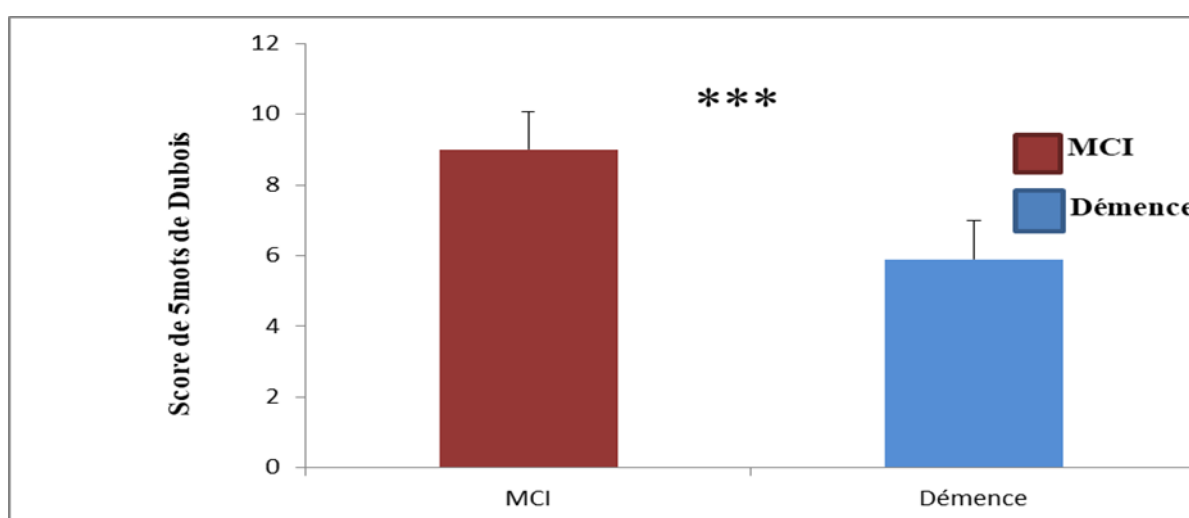


Figure 13: Répartition des patients atteints de la MA en fonction du score du test de 5 mots de Dubois.

II.2.2. Répartition des patients atteints de la MA en fonction du score de chaque modalité du test de 5 mots de Dubois (rappel libre immédiat, différé, rappel indicé différé)

Nos résultats montrent que le score du rappel libre immédiat est significativement plus élevé chez les patients au stade MCI ($4,69 \pm 1,79$) qu'au stade démence ($3,9 \pm 0,73$) ($p < 0,05$). De même, le score du rappel différé (après un délai) est hautement plus élevé chez les patients au stade MCI ($4,30 \pm 0,5$) qu'au stade démence ($2 \pm 1,69$) ($p < 0,001$). En revanche, le score du rappel différé indicé n'est pas significativement différent chez les patients au stade MCI ($4,53 \pm 1,69$) qu'au stade démence ($4,4 \pm 0,69$) ($p > 0,05$). Nos résultats postulent que seules les performances mnésiques du rappel indicé différé restent préservées au cours de la MA (Figure 14).

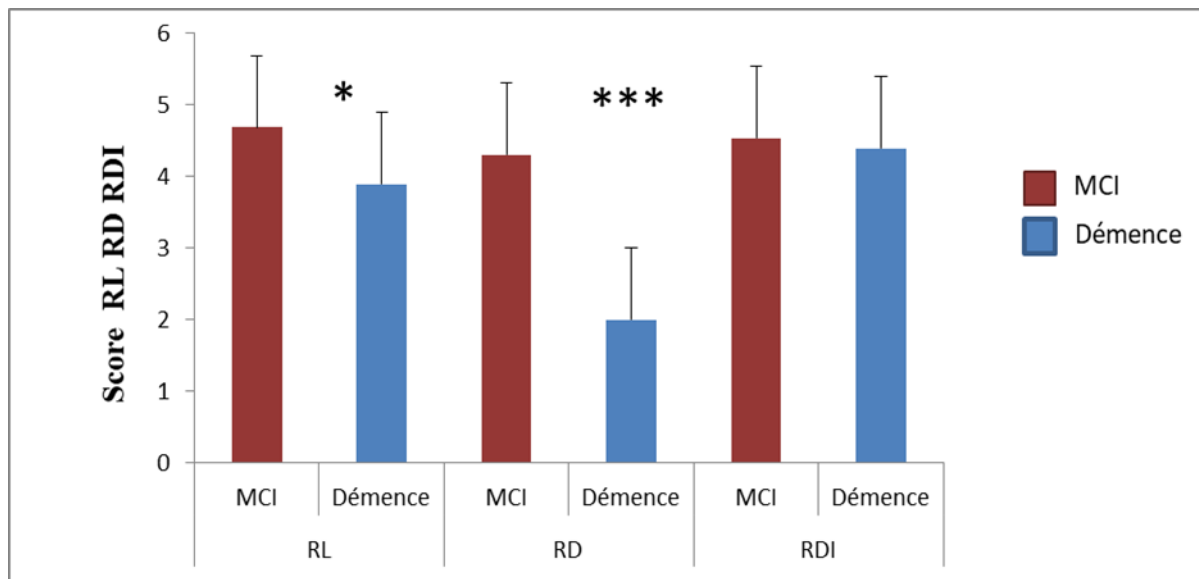


Figure 14 : Répartition des patients atteints de MA en fonction du test de 5 mots de Dubois (RL, RD, RDI).

RL : rappel libre, RD : rappel différé, RDI : rappel différé indicé.

II.3. Répartition des patients atteints de la maladie en fonction du test de Bref

L'évaluation des fonctions exécutives par le test de Bref chez les deux stades atteints de la MA, montre que le score du test est hautement significative chez les patients appartenant au stade MCI ($14,6 \pm 1,75$) que au stade démence ($11,7 \pm 3,49$) ($p < 0,05$). Nos résultats postulent que les fonctions exécutives sont également altérées au cours de la MA (Figure 15).

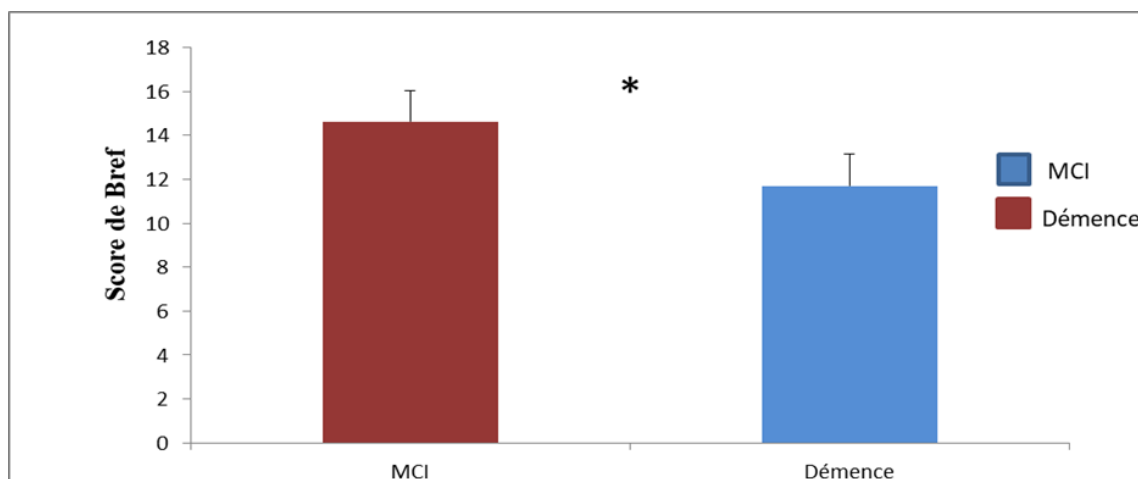


Figure 15 : Répartition des patients atteint de MA en fonction du score du test de Bref.

DISCUSSION

Dans notre étude nous nous sommes intéressées à l'effet de la MA sur les fonctions cognitives; précisément la mémoire épisodique et les fonctions exécutives.

La première partie de ce travail est centrée sur les facteurs démographiques impliqués dans l'étiologie de la MA, voir l'âge et le sexe.

Nous avons pu montrer que dans notre série d'étude que la moyenne d'âge des patients atteints de la MA dans les deux sexes est de 66 ans pour le stade MCI avec des extrêmes d'âge allant de 61 à 70 ans. Pour le stade démence, la moyenne d'âge est de 73 ans avec des extrêmes d'âge situés entre 61 à 70 ans. Nos résultats montrent que la MA se déclare autour de l'âge de 60 ans, ce qui est en accord avec les données de la littérature. En effet, la MA se développe progressivement et silencieusement pendant une dizaine d'années avant que les symptômes apparaissent encore (≈ 50 ans) même si les lésions cérébrales existent déjà (plaques amyloïdes et des dégénérescences neurofibrillaires), les symptômes apparaissent que vers l'âge de 60 ans (Fratiglioni *et al.*, 2000; Taconnat *et al.*, 2007). Une autre étude met en évidence des lésions neuropathologiques spécifiques une niveau de certaines zone cérébrales au cours de la MA qui débute insidieusement à partir de 50 ans, ceci explique le processus silencieux et lent de la MA (Leuba *et al.*, 2004).

Nous avons également pu montrer que la MA prédomine nettement chez la femme avec un sex-ratio de 1,88 femme pour un homme. Cette prévalence féminine s'expliquerait en partie par la présence des œstrogènes chez les femmes dont l'effet serait 'protecteur' sur l'organisme et en particulier sur le cerveau. Dès lors, la chute des taux d'œstrogènes à la ménopause pourrait se traduire par la perte de ces effets protecteurs sur le cerveau et ainsi celui-ci se trouverait plus vulnérable que celui des hommes pour cette maladie neurodégénérative qui affecte la cognition (Nieoullon, 2018). D'autres études ont montré que la protéine Tau, une protéine décrite dans les lésions cérébrales observées au cours de la MA et qui détruit les cellules nerveuses, se propageait dans le cerveau des femmes. En effet, les dépôts de la protéine tau chez les femmes atteintes d'une déficience légère étaient plus diffus et dispersés que chez les hommes, ce qui suggère que davantage de zones du cerveau seraient touchées (publichealth, 2012).

Dans la deuxième partie de notre travail, nous nous sommes intéressées aux effets de la MA sur quels que fonctions cognitives; voir la mémoire épisodique et les fonctions exécutives, qui sont particulièrement touchées au cours de la MA.

Nous avons pu montrer une altération globale des fonctions cognitives grâce au test MMSE chez les sujets atteints, cette altération s'aggrave avec l'évolution de la maladie d'Alzheimer au cours du temps, ce qui explique un score MMSE plus faible chez les patients atteints de MA au stade démence qu'au stade MCI.

Nous avons également montré que la mémoire épisodique est la fonction cognitive la plus altérée au cours de la MA grâce au test de 5 mots de Dubois. L'atteinte de la mémoire épisodique largement décrite dans la littérature est le trouble le plus précoce et le plus marqué dans la MA, notamment avec des difficultés lors des étapes d'encodage, de stockage et de rappel des informations, elle est plus marquée lorsque le rappel n'est pas facilité par un indice (Ergis *et al.*, 2008). Ces troubles de la mémoire épisodique sont étroitement liés à des lésions cérébrales chez les sujets atteints. La région hippocampique, siège de la mémoire épisodique, est décrite comme atrophiée au cours de la MA (Noël *et al.*, 2014). Cette atrophie s'explique par deux types de lésions cérébrale; les plaques amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires (Aupetit, 2004).

Par ailleurs, lorsque nous avons comparé les performances mnésiques du rappel indicé et libre (sans utilisation d'indice), toujours dans le test de 5 mots de Dubois. Nous avons constaté que les performances mnésiques du rappel indicé reste préservé au cours de la MA, autrement dit le groupe MCI et le groupe démence présente les mêmes performances. Ceci est en accord avec les données de la littérature (Adam *et al.*, 2006; Dujardin et Lemaire, 2008). On peut penser que le patient dont les performances sont normales en rappel indicé, mais spécifiquement chutées en rappel libre présente un trouble de la récupération (rappel) de l'information, autrement dit si les patients atteints de MA présentent une altération de la mémoire épisodique, c'est que l'étape d'encodage et de stockage sont intacts mais c'est la dernière étape du processus de mémorisation qui est touchée; l'étape rappel (Adam *et al.*, 2006; Dujardin et Lemaire, 2008). Ainsi, la baisse des performances mnésiques dans la MA est liée à un déficit au niveau de la phase de récupération des informations pourrait fortement s'expliquer par l'atrophie de l'hippocampe, c'est le premier site de dégénérescence, ce qui explique que cette maladie débute par des troubles mnésiques (Amieva *et al.*, 2014).

Nous avons pu montrer que les fonctions exécutives, évaluées par le test de Bref, sont également altérées au cours de la MA. Ce qui est en accord avec les données de la littérature et qui montrent que les fonctions exécutives déclinent également au cours de la MA (Green *et al.*, 1995). L'atteinte des fonctions exécutives est particulièrement pénalisante pour

l'accomplissement des activités de la vie quotidienne nécessitant l'élaboration de plans, de stratégies et de prises de décision (Lapre *et al.*, 2012).

Cette atteinte des fonctions exécutives s'explique par une atteinte des zones corticales. En effet, l'atrophie de l'hippocampe, abordée dans le paragraphe précédent, sera suivie d'une atrophie globale et d'un élargissement des ventricules. Puis, les lésions s'étendent aux aires associatives du néocortex cérébral qui se traduisent par des troubles du langage, de la reconnaissance. Au final, il apparaît une atrophie corticale ce qui affecte la prise de décision et l'exécution des tâches.

CONCLUSION

La maladie d'Alzheimer est un enjeu majeur de santé publique qui occupe une partie importante des démences. Ce travail avait pour but dans un premier temps, de réaliser une étude épidémiologiques transversales descriptives, effectuée sur deux groupes de patients atteints de la maladie d'Alzheimer; stade MCI et stade démence et en second lieu effectuer une comparaison des performances cognitives entre les deux groupes.

Nous avons pu montrer que cette maladie se déclare autour de 60 ans, c'est le stade MCI et et quelle prédomine nettement chez la femme.

De plus, nous avons également observé une altération globales des fonctions cognitives au de la MA. Elle se manifeste en premier temps par un déficit de la mémoire épisodique. d'autres fonctions cognitives sont touchées avec l'avancé de la maladie, spécifiquement les fonctions exécutives.

Un diagnostic précoce de cette maladie est crucial afin de freiner sa progression et l'atteinte des fonctions cognitives ce qui permet de conserver l'autonomie du patient.

Ainsi, les tests neuropsychologique reste un outil simple et efficace entrepris par les cliniciens afin de diagnostiquer la MA.

Références bibliographiques

1. Adam, S., Van der Linden, M., Collette, F., & Salmon, E. (2006). Further exploration of Controlled and automatic memory processes in early Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 19, 420-427.
2. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines
3. Amieva, H., Belliard, S., & Salmon, E. (2014). Les démences. Aspects cliniques, neuropsychologiques, physiopathologiques et thérapeutiques, Paris : De Boeck.
4. Atkinson, R.C., Shiffrin, R.M., (1968). Human Memory: A Proposed System and its Control Processes. *Psychol. Learn. Motiv. - Adv. Res. Theory* 2, 89–195. doi:10.1016/S0079-7421(08)60422-3.
5. Aupetit H. (2004). La Maladie d'Alzheimer, Paris : Editions Odile Jacob.
6. Bailly D. Le cerveau à tous les niveaux. Disponible sur: <http://lecerveau.mcgill.ca/flash/alz.html>. (Consulté le: 1er avril 2019).
7. Bateman R., Benzinger T, Cairns N., al. (2012). - Presymptomatic Alzheimer's disease in the Dominantly Inherited Alzheimer's Network (DIAN) - *Alzheimer's & Dementia*, 8(4):4.
8. Binetti G, Magni E, Padovani A, Cappa SF, Bianchetti A, Trabucchi M. (1996). Executive dysfunction in early Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60(1):91-3.
9. Birks J. (2006). - Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease - The Cockrane Library.
10. Bourguery., Jacob. (1832). Neuroanatomie. traité complet d'anatomie de l'homme. faculté de medecine.
11. Buerger, M., Kassam, K. S., Ghuman, A. S., Boshyan, J., Schmid, A. M., Dale, A. M., et al. (2006). Top-down facilitation of visual recognition. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(2), 449-454.
12. Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, Beach TG, Bilker WB, Mintun MA, Pontecorvo MJ, Hefti F, Carpenter AP, Flitter ML, Krautkramer MJ, Kung HF, Coleman RE, Doraiswamy

PM, Fleisher AS, Sabbagh MN, Sadowsky CH, Reiman EP, Zehntner SP, Skovronsky DM.(2003).Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. JAMA 305, 275-283.

13. Craft, S. et Watson, G. S. (2004). Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *Lancet Neurology*, 169-178.

14.Delacourte A. (1997). *Revue Maladie d'Alzheimer : Physiopathologie, Médecine thérapeutique*. 369-376.De Wouters N. - *Ateliers d'art-thérapie: une nouvelle approche pour les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et troubles apparentés* - Oplinter Kluwer, 2007.

15. Delacourte, A. (2000). Physiopathologie de la Maladie d'Alzheimer. *Encyclopédie Médico - Chirurgicale - Neurologie*. Paris : Edition Scientifiques et Médicales Elsevier SAS,, p. 8. Vol. 17-056-A-15.

16. Derouene Christian. (2008). : La maladie d'Alzheimer : regards sur le présent à la demande du passé. Une approche historique. *Psychologie et neuropsychiatrie du vieillissement*, volume 6, numéro 2,115-28.

17. Derouesné C. (2008) [Alzheimer and Alzheimer's disease: the present enlightened by the past. An historical approach]. *PsycholNeuropsychiatr Vieil*;6:115–28. doi:10.1684/pnv.0122.

18. Dubois B. (2001) L'épreuve des cinq mots. Fiche technique. *Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie*. p 40-42.

19. Dubois B.TouchonJ., Portetf.,Ousset P.J., Vellas B., Michel B. (2002), Les 5 mots : une épreuve simple et sensible pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer, *Presse Med.*, 31, 1696-1699.

20. Dujardin K. & Lemaire P. (2008). *Neuropsychologie du vieillissement normal et pathologique*. Ed. Masson.

21. Elkadmiri, N., Zaid, Y., Hamzi, K. Nadifi, S., Slassi, I., and El Moutawakil, B. (2014). nClinical presentation of Moroccan cases with Alzheimer's disease. *Encéphale*, p. 6.

22. Ergis, A-M E. Eusop-Roussel. (2008). « Les troubles précoces de la mémoire épisodique dans la maladie d'Alzheimer [Early episodic memory impairments in alzheimer's disease] » *Revue Neurologique*;164(Supplément3):S96–S101.

23. Eustache F, Agniel A, Dary H, Viellad G, Peul M, Demonet FJ et al. (2005). sériation chronologique des symptômes comportementaux et instrumentaux.
24. Fjell AM, Walhovd KB, Fennema-Notestine C et al.(2010).CSF biomarkers in prediction of cerebral and clinical change in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease.J Neurosci.30:2088-2101.
25. Folstein M.F., FolsteinS.E., MC Hugh P.R. (1975). Mini Mental State, apractical method for grading the cognitive state of patients for the clinicians, Journal of Psychiatric Research, 12, 189-198.
- 26.Franceschi M. · Caffarra P.' · De Vreese L.· Pelati O.· Pradelli S.· Savarè R.· Cerutti R.· Grossi E.(2007). Mini-Mental Status Examination: a short form of MMSE was as accurate as the original MMSE in predicting dementia. J Clin Epidemiol;60:260–267.
27. Green, D.M., Swets J.A. (1995). Signal Detection Theory and Psychophysics. New York: Wiley.
28. Greene JD, Hodges JR, Baddeley AD. (1995). Autobiographicalmemory and executive function in early dementia of Alzheimer type. Neuropsychologia 33(12):1647-70.
29. Gzil Fabrice. (2009). La maladie d'Alzheimer : problèmes philosophiques. Présentation de la première partie, Presses Universitaires de France; p. 15–8.
30. Haan, M. N. (2005). La prévention primaire de la démence en population : recherche de facteurs de risque modifiables, 141-145.
31. HAS - Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge. (2011).
32. HAS – Recommandations, Service des bonnes pratiques professionnelles, (2009).
33. Jagust WJ, Landau SM, Shaw LM et al. (2009).Relationshipsbetweenbiomarkers in aging and dementia.Neurology.73:1193-1199.
34. James BD, Wilson RS, Boyle PA, Trojanowski JQ, Bennett DA, Schneider JA.(2016). TDP-43 stage, mixed pathologies, and clinicalAlzheimer's-typedementia. Brain J Neurol. doi:10.1093/brain/aww224.

35. James BD. et Schneider, J. A. (2010). Increasing incidence of dementia in the oldest old: evidence and implication. *Alzheimer's Research et Therapy*, 2, 9.
36. Klyubin, I., Walsh, D.M., Lemere, C.A., Cullen, W.K., Shankar, G.M., Betts, V., Spooner, E.T., Jiang, L., Anmyle, R., Selkoe, D.J., and Rowan, M.J. (2005).
37. Lacombe, M. (1984). Précis d'anatomie et de physiologie humaines. 22e édition. s.l: LAMARRE - POINAT . pp. 44 - 47. Vol. Tome I.
38. Lapre, E., Postal, V., Bourdel-Marchasson, I, Boisson, C, & Mathey, S. (2008) Stimulation cognitive et fonctions exécutives dans la maladie d'Alzheimer : une étude pilote, *Revue de neuropsychologie*.
39. Launer L, Andersen K, Dewey M et al. (1999). Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. *Neurology*; 52 (1):78-84.
40. Leuba, G., & Savioz, A. (2004). Vieillesse, plasticité et dégénérescence des circuits cérébraux. In F. Schenk, G., Leuba, & C. Büla (Eds.). *Du vieillissement cérébral à la maladie d'Alzheimer. Autour de la notion de plasticité*. Bruxelles : De Boeck.
41. Leys D, Hénon H, Mackowiak-Cordoliani M-A, Pasquier F. (2005). Poststroke dementia. *Lancet Neurol*; 4:752-59. doi:10.1016/S1474-4422(05)70221-0.
42. Mandal A. (2018) Quel est le système nerveux ? *News Medical Life Sciences* 5 .
43. Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O et al. (2009). CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA*. 302:385-393.
44. Maurer K., Volk S., Gerbaldo H. (1997). - Des archives retrouvées par hasard révèlent les symptômes de la maladie d'Alzheimer - La recherche, 303:58-60.
45. McIlroy, S. and Craig, D. (2004). Neurobiology and genetics of behavioural syndromes of Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 1: 135-142.
46. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement J Alzheimer's Assoc*. 7(3):263-9

47. Mémoire avec items auto-initiés .(2014).GerPsychol Neuropsychiatr Vieil, 12 (4) :440-7.
doi:10.1684/pnv.0503.
48. mémoire épisodique des personnes âgées : normalisation d'une nouvelle épreuve de
49. Michaud, J.-P. & Rivest, S.(2015).Anti-inflammatory Signaling in Microglia Exacerbates Alzheimer's Disease-Related Pathology.Neuron : 85, 450-452.
50. Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span.Psychology and Aging, (2002) .17, 299-320.
51. Ngatcha-Ribert L.(2012). - Alzheimer : la construction sociale d'une maladie - Dunod.
52. Nieoullon, andré. (2016). professeur de neurosciences à l'université d'Aix-Marseille sur Atlantico.fr. un ouvrage de référence sur les Neurosciences traduit de l'américain "Neurosciences, à la découverte du cerveau".
53. Noël, M., Dumez, K., Recher, C., Luyat, M., & Dujardin, S. (2014). Évaluation de la
54. Nourhashémi F. (2006). - Actualités et perspectives thérapeutiques de la maladie d'Alzheimer - La Revue de Médecine Interne ; 27(8):585-587.
55. O'Brien JT, Thomas A. (2015). Vascular dementia. 386:1698–706. doi:10.1016/S0140-6736(15)00463-8.
56. Pariel Madjlessi Sylvie ; Belmin Joel ; OASI christel ; FOLIO Philippe. (2007). REVUE DE GERIATRIE. n°8 vol 32.test codex ; diagnostic précoce ; fonctions cognitives ; personne âgée ; test de mémoire.
57. Park, D. C., Lautenschlager, G., Hedden, T., Davidson, N. S., Smith, A. D., & Smith, P. K.
58. Patry-Morel, C. (2006). Maladie d'Alzheimer et troubles apparentés : rééducation, théorie et pratique.Marseille : Solal.
59. Porro A, Cristini C. Les démences au croisement des non-savoirs. Histoire des évolutions démentielles, Presses de l'EHESP; 2012, p. 197–208.
60. Prince, M., Bryce, R. & Ferri, C.P.(2011). The benefits of early diagnosis and intervention Alzheimer's Disease International, edition:1-72.

61. public health, (2012).; Sex differences and the role of education in cognitive ageing: analysis of two UKbased prospective cohort studies.
62. Rizzo M, Anderson SW, Dawson J, Myers R, Ball K.(2000). Visual attention impairments in Alzheimer's disease. *Neurology* 54(10):1954-9.
63. Rizzo M, Anderson SW, Dawson J, Nawrot M. (2000). Vision and cognition in Alzheimer's disease.*Neuropsychologia* 38(8):1157-69.
64. Scarmeas, N., Albert, S. M., Manly, J. J. ET Stern, Y. (2006). Education and rates of cognitive decline in incident Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery et Psychiatry*, 77, 308-316.
65. Schenk D., Barbour R., Dunn W., et al.(1999). - Immunization with amyloid- β attenuates Alzheimer-diseaselikepathology in the PDAPP mouse – *Nature*; 400:173-177.
66. Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA.(2007). Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology*; 69:2197–204. doi:10.1212/01.wnl.0000271090.28148.24.
67. Sellai, F.(1996). Les démences sous-corticales. *La Rev. MédecineInterne* : 17, 419-424.
68. Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. (2011). Neuropathologicalalterations in Alzheimer disease. *Cold SpringHarbPerspect Med* 1(1):a006189.
69. Sisodia SS, St George-Hyslop PH. (2002). gamma-Secretase, Notch, Abeta and Alzheimer's disease: where do the presenilins fit in? *Nat Rev Neurosci* 3(4):281-90.
70. Small, J. A. (2012). A new frontier in spaced retrieval memory training for persons with Alzheimer's disease. *Neuropsychological Rehabilitation*, 22, 329-361.
71. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al(2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendationsfrom the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *AlzheimersDement* ;7(3):280-92.
72. Squire, L.R.(1987). Memory and Brain.*Mem.Brain* 29, xiii, 315. doi:10.1523/JNEUROSCI.3575-09.2009.

73. Strozyk D, Blennow K, White LR, Launer LJ.(2003).CSF Abeta 42 levels correlate with amyloid neuropathology in a population-based autopsy study.Neurology ;60:652-656.
74. Tacconat, L., Clarys, D., Vanneste, S., Bouazzaoui, B., & Isingrini, M. (2007). Aging and strategic retrieval in a cued-recall test: The role of executive functions and fluid intelligence. Brain & cognition, 64, 1-6.
75. The course of cognitive impairment in preclinical Alzheimer disease: three-and 6-year follow-up of a population-based sample BJ Small, L Fratiglioni, M Viitanen, B Winblad... - Archives .(2000). - jamanetwork.com Objectives To examine the ability of the total score and individual items from the Mini-Mental.
76. Thomas, C., Pritchard., Kevin, D.(2002). Neurosciences médicales. les bases neuroanatomiques et neurophysiologiques. De Boeck Université. 528 pages.
77. Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory 1. Organ. Mem. 381–403.
78. Robert P. (2013). Traité sur la maladie d'Alzheimer. Paris F.d.Springer.
79. Vieira RT, Caixeta L, Machado S, Silva AC, Nardi AE, Arias-Carrión O, et al. (2013). Epidemiology of early-onset dementia: a review of the literature. Clin Pract Epidemiol Ment Health ;9:88–95. doi:10.2174/1745017901309010088.

Résumé

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative la plus répandue chez le sujet âgé, qui altère progressivement la mémoire et certaines fonctions cognitives. Dans ce contexte, nous avons caractérisé le profil du déclin cognitif avec l'évolution de cette maladie via des tests neuropsychologiques, qui sont le test MMSE, le test de 5 mots du Dubois ainsi le test de BREF.

Notre étude montre que la MA se déclare autour de l'âge de 60 ans et touche fréquemment la tranche d'âge située entre 60 et 71 ans avec une prédominance féminine. Nous avons également montré une atteinte globale des fonctions cognitives et que la mémoire épisodique est la fonction cognitive la plus altérée suivi par une altération des fonctions exécutives.

Ainsi, les tests neuropsychologique reste un outil simple et efficace entrepris par les cliniciens afin de diagnostiquer la MA.

Mot clés : maladie d'Alzheimer, test neuropsychologique, fonctions cognitives, fonctions exécutives.

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is the most frequently treated neurodegenerative disease in the elderly, which progressively impairs memory and certain cognitive functions. In this context, we characterized the profile of cognitive decline with the evolution of this disease via neuropsychological tests such as the MMSE test, the 5-word Dubois test as well as the BREF test.

Our study shows that AD begins around the age of 60 and frequently affects the age group between 60 and 71 years with a female predominance. We also showed an overall impairment of cognitive functions and that episodic memory is the most impaired cognitive function, followed by impaired executive functions.

Keywords: Alzheimer's disease, neuropsychological test, cognitive functions, executive functions.

