



République Algérienne Démocratique et Populaire
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université de Constantine 3 - Salah Bounider

Faculté de Médecine
Département de Pharmacie

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

Pour l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

Thème :

**LES FACTEURS GENETIQUES ET LES
MARQUEURS BIOLOGIQUES DE LA MALADIE
D'ALZHEIMER**

Réalisé et présenté par :

-KHEROUF Meriem
-GHORAB Loudjein

Encadré par :

-Dr. FERAGA Esma

Membres du jury :

-Dr. BOUKHEKHAL.A
-Dr. BOUFAMA.A

Année universitaire : 2024-2025

TABLE DES MATIERES :

REMERCIEMENT.....	III
DEDICACE	IV
LISTE DES FIGURES	XI
LISTE DES TABLEAUX.....	XII
LISTE DES ANNEXES.....	XII
LISTE DES ABREVIATIONS	XIII
INTRODUCTION GENERALE	1
Chapitre I : Généralités sur la maladie D’Alzheimer	2
1. Définition de la maladie d'Alzheimer selon le DSM-5.....	3
2. Histoire de la maladie	4
3. Epidémiologie de la maladie d’Alzheimer.....	5
3.1 La prévalence.....	5
3.2 L’incidence	7
4. Facteurs de risque	7
5. Facteurs protecteurs potentiels.....	9
Chapitre II : Physiopathologie de la maladie d’Alzheimer	11
1. Les lésions histologiques	12
1.1 Les plaques séniles	12
1.2 Peptide A β	13
1.2.1 Pathogénicité d’A β	13
1.2.2 Mécanismes de la pathogénicité d’A β	14
1.3 Dégénérescences neurofibrillaires	16
1.4 L’atrophie cérébrale.....	17
1.5 Atteinte hippocampique et la maladie d’Alzheimer	17
Chapitre III : Clinique de la Maladie d’Alzheimer	18
1. Les phases cliniques de la maladie d’Alzheimer	19
1.1 Phase prodromale (ou pré-déméntielle).....	19
1.2 Phase démentielle	19
1.3 Phase de démence sévère.....	19
2. Les symptômes cognitifs caractéristiques.....	19
3. Les troubles comportementaux et psychologiques (SCPD)	20

3.1	Perturbations affectives	20
3.2	Symptômes psychotiques	20
3.3	Troubles moteurs et du comportement	20
4.	Troubles des fonctions instinctuelles	20
4.1	Sommeil.....	20
4.2	Alimentation	20
4.3	Sexualité	21
5.	Diagnostic de la maladie d'Alzheimer.....	21
5.1	Diagnostic différentiel	21
5.1.1.	Démence à corps de Lewy (DCL)	21
5.1.2	Démence frontotemporale (DFT)	21
5.1.3.	Démence vasculaire (DV).....	22
5.1.4.	LATE (Limbic-Predominant Age-Related TDP-43 Encephalopathy).....	22
5.1.5.	Démence compliquant la maladie de Parkinson	22
5.1.6	Causes non neurodégénératives de troubles cognitifs	22
6.	Méthodes de dépistages	23
6.1	Le test MMSE (Mini-Mental State Examination)	23
6.1.1	Les stades de la maladie d'Alzheimer selon MMSE.....	23
6.2	Test des Cinq Mots de DUBOIS FRANCE	25
6.3	Test de l'Horloge	25
6.4	Test de bref	25
6.5	Échelles fonctionnelles complémentaires : IADL et ADL France retentissement sur l'autonomie	25
6.6	L'Évaluation Cognitive de Montréal (MoCA)	26
6.7	Addenbrooke's Cognitive Examination III (ACE-III)	27
6.8	General Practitioner Assessment of Cognition (GPCOG)	27
6.9	Memory Alteration Test (M@T).....	28
Chapitre IV : Génétique de la maladie d'Alzheimer		29
1.	Formes précoces (les FPMA).....	30
2.	Formes tardives (FTMA) facteur prédisposant	31
3.	Mécanismes moléculaires de la maladie d'Alzheimer	32
3.1	L'hypothèse de la cascade amyloïde.....	32

3.2 GWAS et l'hypothèse amyloïde	33
4. Le rôle du stress oxydatif dans la maladie d'Alzheimer.....	33
5. Le rôle de l'inflammation dans la maladie d'Alzheimer.....	35
6. Anomalies biochimiques.....	36
6.1 Déficit en acétylcholine	36
6.2 Excédent en glutamate	39
6.3 Toxicité générée par le dérèglement de l'hémostase du calcium	40
Chapitre v : Les facteurs génétiques De la maladie d'Alzheimer.....	41
1. Formes mono géniques à transmission autosomique dominante	42
2. Gène amyloïde-protéine précurseur (APP).....	42
2.1 Mutations du gène amyloid-proteine précurseur (APP)	43
2.2 La duplication de l'APP cause l'angiopathie amyloïde cérébrale	45
3. Gène de la presiniline1.....	45
3.1 Mutation du gène présiniline1	45
3.2 Gène et mutation du préséniline 2	46
3.3 Fonction de préséniline	47
4. Hétérogénéité génétique de la maladie d'Alzheimer.....	48
5. Les formes sporadiques (formes tardives de la maladie d'Alzheimer)	48
5.1 Le Gène ApoE.....	48
5.2 Impact génétique de l'apolipoprotéine E sur la maladie	49
5.3 Association de l'allèle ε4 avec la maladie d'Alzheimer	50
5.4 Facteurs modulant l'impact du gène de l'apolipoprotéine E : âge, sexe, et ethnie 50	
5.4.1 Âge.....	50
5.4.2 Sexe.....	51
5.4.3 Ethnie	51
5.5 Spécificité de l'association de l'allèle ε4 avec la maladie d'Alzheimer	51
5.6 Apolipoprotéine E et amyloïdogenèse	52
5.7 Cofacteur ou inhibiteur de l'amyloïdogenèse	52
6. La génétique des taupathies	53
Chapitre VI : Les marqueurs biologiques De la maladie d'Alzheimer.....	56
1. Définition des biomarqueurs.....	57
1.1 Les biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer	59

2.	La Protéine β -Amyloïde dans le LCR.....	59
2.1	Prélèvement et conditions pré-analytiques	61
2.2	Principe analytique du dosage	62
3.	La Protéine Tau et son Rôle dans la Maladie d'Alzheimer	63
3.1	Prélèvement et Conditions Pré-analytiques	64
3.2	Principe Analytique du Dosage de Tau	64
4.	La Protéine Phosphorylée Tau (p-Tau).....	64
4.1	La Protéine p-tau217 et p-tau181.....	65
4.1.1	Méthodes de dosage de la p-tau217	65
5.	Neurofilaments.....	65
5.1	Méthodes de dosage des neurofilaments légers (NfL).....	66
6.	Interprétation des Valeurs Combinées	66
7.	Autres Biomarqueurs	66
7.1	Neurogranine.....	66
7.2	Protéine S100B.....	66
7.2.1	Données Biochimiques et Physiologiques	66
7.2.2	Données Pré-analytiques.....	67
7.2.3	Données Analytiques	67
7.2.4	Intérêt dans les Pathologies.....	67
8.	Autres Molécules	68
9.	Le diagnostic étiologique de la maladie d'Alzheimer	68
9.1	Hypothèse du diagnostic	69
10.	Prise en charge de la maladie d'Alzheimer	71
10.1	Annonce du diagnostic.....	71
10.2	Mise en place d'un accompagnement médico-social	71
10.3	Plan de soins individualisé.....	72
10.4	Soutien des aidants.....	72
10.5	Organisation de l'environnement.....	72
10.6	Rééducation et interventions non médicamenteuses.....	72
10.7	Suivi médical régulier.....	72
11.	Suivi et traitement de la maladie d'Alzheimer.....	73
11.1	Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase	73

11.2 Bloqueur du canal des récepteurs NMDA : la mémantine	74
11.3 Traitements médicamenteux non spécifiques	76
11.3.1 Antidépresseurs	77
11.3.2 Antipsychotiques.....	77
CONCLUSION	78
BIBLIOGRAPHIES.....	80
ANNEXES	93
RÉSUMÉ	95
ABSTRACT.....	96
الملخص	97

RÉSUMÉ

La maladie d'Alzheimer (MA) est une pathologie neurodégénérative progressive qui constitue la forme la plus fréquente de démence chez la personne âgée. Elle se caractérise par un déclin cognitif global, affectant la mémoire, le langage, les fonctions exécutives, ainsi que l'autonomie du patient. Dans un contexte de vieillissement croissant de la population mondiale, le diagnostic précoce représente un enjeu majeur tant pour le patient que pour le système de santé.

Ce mémoire s'intéresse à l'identification et à l'utilisation des marqueurs biologiques et génétiques dans la détection et le suivi de la maladie d'Alzheimer. Les marqueurs génétiques, tels que les mutations des gènes APP, PSEN1, PSEN2, et l'allèle APOE ε4, permettent de mieux comprendre la susceptibilité individuelle au développement de la MA, en particulier dans ses formes héréditaires précoces. Quant aux biomarqueurs biologiques, comme le peptide β-amyloïde (Aβ42), la protéine Tau totale et phosphorylée (p-Tau), ou encore la neurofilament light chain (NfL), ils reflètent l'état pathologique du cerveau et peuvent être détectés dans le liquide céphalorachidien (LCR) ou plus récemment dans le sang.

Le travail présente également les technologies utilisées pour leur détection, les seuils diagnostiques recommandés, ainsi que les corrélations cliniques et neuropathologiques. L'intérêt de ces biomarqueurs ne se limite pas au diagnostic : ils jouent un rôle central dans le pronostic, la stratification des patients pour les essais cliniques, et dans le développement de thérapies ciblées, notamment les immunothérapies anti-amyloïdes récemment approuvées.

En conclusion, l'intégration de ces marqueurs dans la pratique clinique permet une approche plus précise, personnalisée et anticipative de la maladie d'Alzheimer. Néanmoins, leur accessibilité, leur coût et leur standardisation restent des défis à relever pour une diffusion large et équitable.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder and the most common form of dementia in the elderly. It is characterized by global cognitive decline, affecting memory, language, executive functions, and the patient's autonomy. In the context of a growing aging population worldwide, early diagnosis has become a major challenge, both for patients and for healthcare systems.

This thesis focuses on the identification and use of biological and genetic markers in the detection and monitoring of Alzheimer's disease. Genetic markers, such as mutations in the *APP*, *PSEN1*, *PSEN2* genes and the *APOE* $\epsilon 4$ allele, provide insights into individual susceptibility to AD, particularly in its early-onset familial forms. As for biological biomarkers—such as β -amyloid peptide ($A\beta 42$), total and phosphorylated Tau protein (p-Tau), and neurofilament light chain (NfL)—they reflect the pathological state of the brain and can be detected in cerebrospinal fluid (CSF) or, more recently, in blood.

This work also presents the technologies used for their detection, the recommended diagnostic thresholds, and the clinical and neuropathological correlations. The value of these biomarkers extends beyond diagnosis: they play a central role in prognosis, in patient stratification for clinical trials, and in the development of targeted therapies, including recently approved anti-amyloid immunotherapies.

In conclusion, integrating these markers into clinical practice enables a more accurate, personalized, and proactive approach to Alzheimer's disease. However, challenges remain regarding their accessibility, cost, and standardization to ensure broad and equitable implementation.

الملخص

مرض الزهايمر هو اضطراب تنكسي عصبي تدريجي يُعتبر السبب الأكثر شيوعًا للخرف لدى كبار السن. يتميز بتدهور تدريجي في القدرات المعرفية، خاصة في الذاكرة واللغة والوظائف التنفيذية، مما يؤدي إلى فقدان الاستقلالية وتدهور نوعية الحياة لدى المرضى. ومع الزيادة السريعة في عدد المسنين في جميع أنحاء العالم، أصبح التشخيص المبكر لهذا المرض أمرًا بالغ الأهمية.

يركّز هذا البحث على دراسة واستخدام المؤشرات البيولوجية والجينية في الكشف عن مرض الزهايمر ومتابعة تطوره. تشمل المؤشرات الجينية الطفرات التي تصيب جينات APP و PSEN1 و PSEN2 بالإضافة إلى الحليل $\epsilon 4$ APOE ، والتي ترتبط بزيادة القابلية للإصابة بالمرض، خصوصًا في الحالات العائلية المبكرة. أما المؤشرات البيولوجية، مثل بيبتيڨ بيتا أميلويد ($A\beta 42$) وبروتين تاو الكلي والمفسفر (p-Tau) وسلسلة النيوروفيلامينات الخفيفة (NFL) ، فتعكس التغيرات المرضية في الدماغ ويمكن الكشف عنها في السائل الدماغي النخاعي أو في الدم بطرق أكثر حداثة.

كما يستعرض البحث التقنيات المستخدمة في الكشف عن هذه المؤشرات، والمعايير التشخيصية، والعلاقة بين هذه المؤشرات والتغيرات السريرية والمرضية في الدماغ. تلعب هذه المؤشرات دورًا مهمًا ليس فقط في التشخيص، بل أيضًا في تقييم تطور المرض، وتحديد المرضى المناسبين للتجارب السريرية، وفي تطوير علاجات موجهة، وخاصة العلاجات المناعية المضادة للأميلويد التي تمت الموافقة عليها مؤخرًا.

في الختام، يبرز هذا البحث أهمية دمج المؤشرات البيولوجية والجينية ضمن الممارسات السريرية الحديثة، مما يتيح تشخيصًا أكثر دقة وتدخلًا مبكرًا وشخصيًا. ومع ذلك، لا تزال هناك تحديات تتعلق بالتكلفة، وتعميم التقنيات، وإتاحة الفرص لجميع المرضى.