



République Algérienne Démocratique et populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Saad Dahleb

Faculté des Sciences de la nature et de la vie
Département de biologie et physiologie cellulaire
Mémoire de fin d'étude en vue d'obtention d'un diplôme de Master
Option : Bioinformatique
Sous le thème

*Etude bio-informatique de trois formes alléliques
du gène APOE intervenant dans l'expression de
la maladie d'Alzheimer forme sporadique*

Présenté et soutenu par :

Mlle BOUDJELLAL Sara

M^{me} FETTEL Hadjer

Membres de jury

Présidente M^{me} CHABANE.D, MCB.Blida 1

Examinatrice M^{me} CHARALLAH.A, MCB.Blida 1

Promotrice M^{me} ABDUL-HUSSEIN.A.S, MCB.Blida

Co-promotrice D^r AMALOU.S, Maitre assistante. CHU. Frantz Fanon. Blida

Promotion 2017



République Algérienne Démocratique et populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Saad Dahleb

Faculté des Sciences de la nature et de la vie
Département de biologie et physiologie cellulaire
Mémoire de fin d'étude en vue d'obtention d'un diplôme de Master
Option : Bioinformatique
Sous le thème

*Etude bio-informatique de trois formes alléliques
du gène APOE intervenant dans l'expression de
la maladie d'Alzheimer forme sporadique*

Présenté et soutenue par :

Mlle BOUDJELLAL Sara

M^{me} FETTEL Hadjer

Membres de jury

Présidente M^{me} CHABANE.D, MCB.Blida 1

Examinatrice M^{me} CHARALLAH.A, MCB.Blida 1

Promotrice M^{me} ABDUL-HUSSEIN.A.S, MCB.Blida 1

Co-promotrice D^r AMALOU.S, Maitre assistante.CHU.Frantz Fanon.Blida

Promotion 2017

Remerciements

*Tout d'abord nous remercions Dieu tout puissant de nous avoir donné la force,
le courage et la persévérance pour mener à bien ce mémoire*

*Nous remercions notre encadreur Mme ABDUL-HUSSAIN .A.S d'avoir
accepté de diriger ce travail également pour sa gentillesse, disponibilité et sa
patience*

*Nous tenons à remercier le Professeur AREZKI le chef service de neurologie,
CHU, Frantz-Fanon, de nous avoir acceptés au niveau de son service*

A notre Co-promotrice Pr.Amalou

*Et à toute l'équipe de service Neurologie, CHU, Frantz-Fanon, pour leur
accueil, leur respect et leur gentillesse*

*Ainsi à nos superbes familles qui ont toujours eu foi en nous et qui ont toujours
été présents, nous avons pu grâce à eux surmonter tous les obstacles. Nous les
remercions énormément de s'être sacrifié afin de financer, nos études et nos
sorties*

*Je remercie mon amie Boukerboub. R pour son encouragement, son soutien et
pour son aide précieuse*

*A tous ceux qui ont contribué dans notre mémoire de fin d'étude de près ou de
loin :*

*Nos enseignants à L'université, qu'ils trouvent ici le témoignage de notre
gratitude.*

Dédicaces

*Nous dédions ce mémoire à nos très chers parents, pour leurs soutiens, leurs
sacrifices*

*Leurs encouragements, pour que nous réussissions, nous les remercions de nos
fonds du cœur*

Nos frères et sœurs

Nos professeurs tout au long de notre cursus

Notre promotrice

Nos camarades de laboratoire et le groupe de psychiatres

Résumé

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative qui engendre un déclin progressif des facultés cognitives et de la mémoire. Le risque de démence augmente au fur et à mesure que l'âge progresse. Un âge élevé est le facteur de risque le plus connu de la maladie d'Alzheimer n'empêche que Jusqu'à 5 % des personnes atteintes en souffrent tôt, souvent dès 40 ou 50 ans. En Algérie environ 100 000 de personnes sont atteintes.

La présence du gène APO E4 situé sur le chromosome 19 augmente le risque de développer la forme sporadique de la maladie d'Alzheimer.

L'objectif de notre travail a été de faire une étude statistique d'un échantillon de 135 personnes dont 104 atteints, la tranche d'âge la plus atteinte se situe entre 70 à 79 ans avec 40.38 % c'est le taux le plus élevé, ce taux est aussi élevé chez les analphabètes avec presque 60% de taux d'incidence, ainsi que chez les hypertendus avec un pourcentage de 50.95 %.

L'étude bio-informatique a montré que le gène APO E4 possède un polymorphisme qui a été mis en évidence par l'identification de plusieurs mutations portées sur les codons 112 et 158, le produit de ce dernier sont 3 iso-formes structurellement et fonctionnellement différents.

Mots clés : maladie d'Alzheimer, forme sporadique, Apo E, polymorphisme, bio-informatique.

Abstract

Alzheimer's disease is a neurodegenerative disease that causes a progressive decline of cognitive and memory faculties. The risk of dementia increases as age progresses. A high age is the most common risk factor for Alzheimer's disease. Up to 5% of people suffer from it early, often as early as 40 or 50 years. In Algeria about 100,000 people are affected.

The presence of the Apo ϵ 4 gene located on chromosome 19 increases the risk of developing the sporadic form of Alzheimer's disease.

The objective of our work was to make a statistical study of a sample of 135 people, of whom 104 reached, the most reached age group is between 70 and 79 years with 40.38% it is the highest rate, This rate is also high among the illiterate with almost 60% incidence rate, as well as in hypertensive patients with a percentage of 50.95%.

The bioinformatics study showed that the Apo E4 gene located on chromosome 19 has a polymorphism which has been demonstrated by the identification of several mutations carried on codons 112 and 158, the product of this polymorphism is three isoforms structurally and functionally different.

Keywords: Alzheimer's disease, sporadic form, Apo E, polymorphism, bioinformatics.

ملخص

مرض الزهايمر هو مرض الاعصاب الذي يسبب التدهور المعرفي التدريجي و فقدان الذاكرة، و قد يدمر تدريجيا الخلايا العصبية و يحدث خللا في مناطق الدماغ المرتبطة بالذاكرة واللغة. خطر الخرف يزيد تدريجيا مع التقدم في العمر، السن العالي هو عامل الخطر الأكثر شهرة لمرض الزهايمر رغم أن ما يصل إلى 5٪ من الناس يعانون منه في وقت مبكر، غالبا في سن 40-50 ويعد انتشاره في الجزائر بحوالي 100 000 شخص.

وجود المورثة APOE التي تقع على الصبغي 19 يزيد من خطورة الإصابة بمرض الزهايمر غير وراثي.

كانا لهدف من عملنا إجراء دراسة إحصائية لعينة من 135 شخصا بينهم 104 مريضا.

الفئة العمرية الأكثر تضررا هي التي تقع ما بين 70 و 79 عاما بنسبة 40.38 ٪ وهو أعلى معدل، هذا المعدل هو أعلى أيضا بالنسبة للأميين بما يقرب 60٪ من حالات الإصابة، ومرضى ارتفاع ضغط الدم بنسبة 50.95 ٪.

أظهرت دراسة المعلوماتية الحيوية أن المورثة Apo E 4 التي تقع على الصبغي 19 تحتوي على تعدد الأشكال الذي قمنا ببرهنته عن طري تحديد العديد من الطفرات الموجودة على الرمزتين 112 و 158.

ناتج هذا التعدد هو ثلاث أشكال اسويه مختلفة هيكليا و وظيفيا.

الكلمات المفتاحية: مرض الزهايمر، أشكال غير وراثية، Apo E، تعدد الأشكال، المعلوماتية الحيوية .

Liste des abréviations

MA : maladie d'Alzheimer

A β : la protéine bêta-amyloïde

Ab : la protéine bêta-amyloïde

Apo : Apo lipoprotéine

PS: les plaques séniles

DNF: les dégénérescences neuro-fibrillaires

DGV: les dégénérescences granulo-vasculaires

KD: kilodalton

APP: Amyloid Precursor Protein

PS1 : préséniline 1

PS2: préséniline 2

PHFs: (Paired helical filaments) Filaments hélicoïdaux appariés

Blast: Basic Local Alignment Search Tool

CHU : centre hospitalier universitaire

MMSE: mini mental state examination

IADL: Instrumental Activities of Daily Living

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

HTA : Hypertension artérielle

TDM : tomodensitométrie

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ALZ : Alzheimer

FFMA : la Forme Familiale de la Maladie d'Alzheimer

Liste des figures

Figure	Titre	Page
Figure 1	Anatomie du cerveau	4
Figure 2	Comparaison de différents éléments touchés par la maladie d'Alzheimer.	5
Figure 3	Schéma comparant un cerveau sain et un cerveau atteint de la maladie d'Alzheimer.	9
Figure 4	Plaques amyloïdes β révélées en immunohistochimie par des anticorps anti-amyloïde β .	9
Figure 5	Une photographie de la dégénérescence neuro-fibrillaire révélée par un anticorps dirigé contre la protéine tau montrant la lésion intracellulaire constituée par l'appariement en hélices de filaments protéiques.	10
Figure 6	localisation du gène APP sur le chromosome 21.	13
Figure 7	Le gène de l'Apo E et modifications post transcriptionnelle.	15
Figure 8	localisation du gène d'étude APOE sur le chromosome 19.	15
Figure 9	La cascade amyloïde.	17
Figure 10	Localisation du gène APOE sur le chromosome 19.	21
Figure 11	Répartition des malades selon l'origine de la maladie.	23
Figure 12	Répartition des sujets selon la pathologie et le sexe.	24
Figure 13	Répartition des sujets malades selon le sexe.	24
Figure 14	Répartition des malades par tranche d'âge.	25
Figure 15	Répartition des malades selon le niveau d'instruction.	26
Figure 16	Répartition des sujets malades selon d'autres facteurs de risque.	27
Figure 17	L'arbre phylogénique des trois iso-formes.	40

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
Tableau 1	Les trois phases de la maladie d'Alzheimer	7
Tableau 2	Représentation des chromosomes de l'espèce humaine.	12
Tableau 3	Les étapes de blast	22

Sommaire

Introduction

CHAPITRE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

I. Anatomie du cerveau	02
II. La maladie d'Alzheimer	03
II.1. Epidémiologie/ prévalences	03
II.2. Symptômes et évolution de la maladie	05
II.3. Difficulté de diagnostique	05
II.4. Anatomo-pathologie	06
III. Les facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer	09
IV. Génétique de la maladie d'Alzheimer	10
IV.1. Les facteurs génétiques des formes familiales	10
IV.2. Les facteurs génétiques des formes sporadiques	11
V. Etude bio-informatique	15

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

1. Matériel	17
2. Méthode de travail biologique	17
3. Méthode de travail bioinformatique	18

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

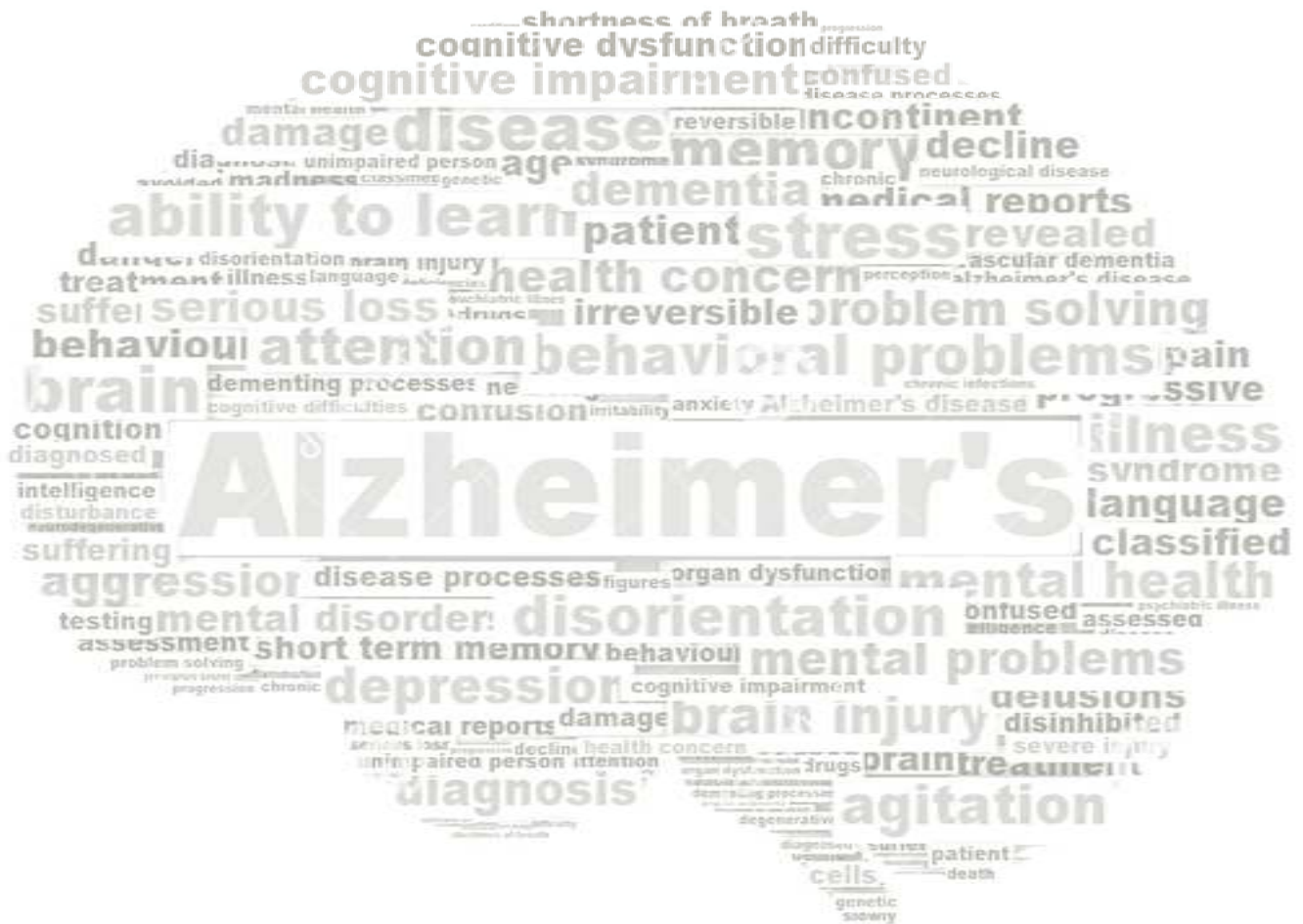
1. Analyse de l'échantillon biologique	23
2. Etude bioinformatique	28

Conclusion **41**

Références bibliographiques

Annexes

INTRODUCTION



Introduction

La Maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative liée au vieillissement. Elle se définit sur le plan clinique par l'apparition progressive d'un syndrome démentiel qui touche en premier lieu les fonctions cognitives, il débute au niveau de l'hippocampe puis s'étend au reste du cerveau (**Gallez, 2005**).

Cette maladie a été identifiée en 1907 par le psychiatre et neuropathologiste allemand Aloïs Alzheimer (1864-1915) d'où son nom (**Ouldjaoui A., 2011**). Il étudia le cas d'Auguste Deter, une patiente de 51 ans admise à l'Hôpital de Frankfort pour cause de démence. Après la mort de sa patiente, Alzheimer pratiqua l'autopsie de son cerveau et décrivit les deux lésions neuropathologiques principales de la maladie: les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires (**Anonyme 1**).

Dans les pays occidentaux où la population est vieillissante, la MA est la première cause de démence et la quatrième cause de décès (**Gallez., 2005**). Elle survient en moyenne vers 65 ans et concerne près de 25 millions de personnes dans le monde et 100 000 personnes en Algérie (**Ouldjaoui A., 2011**).

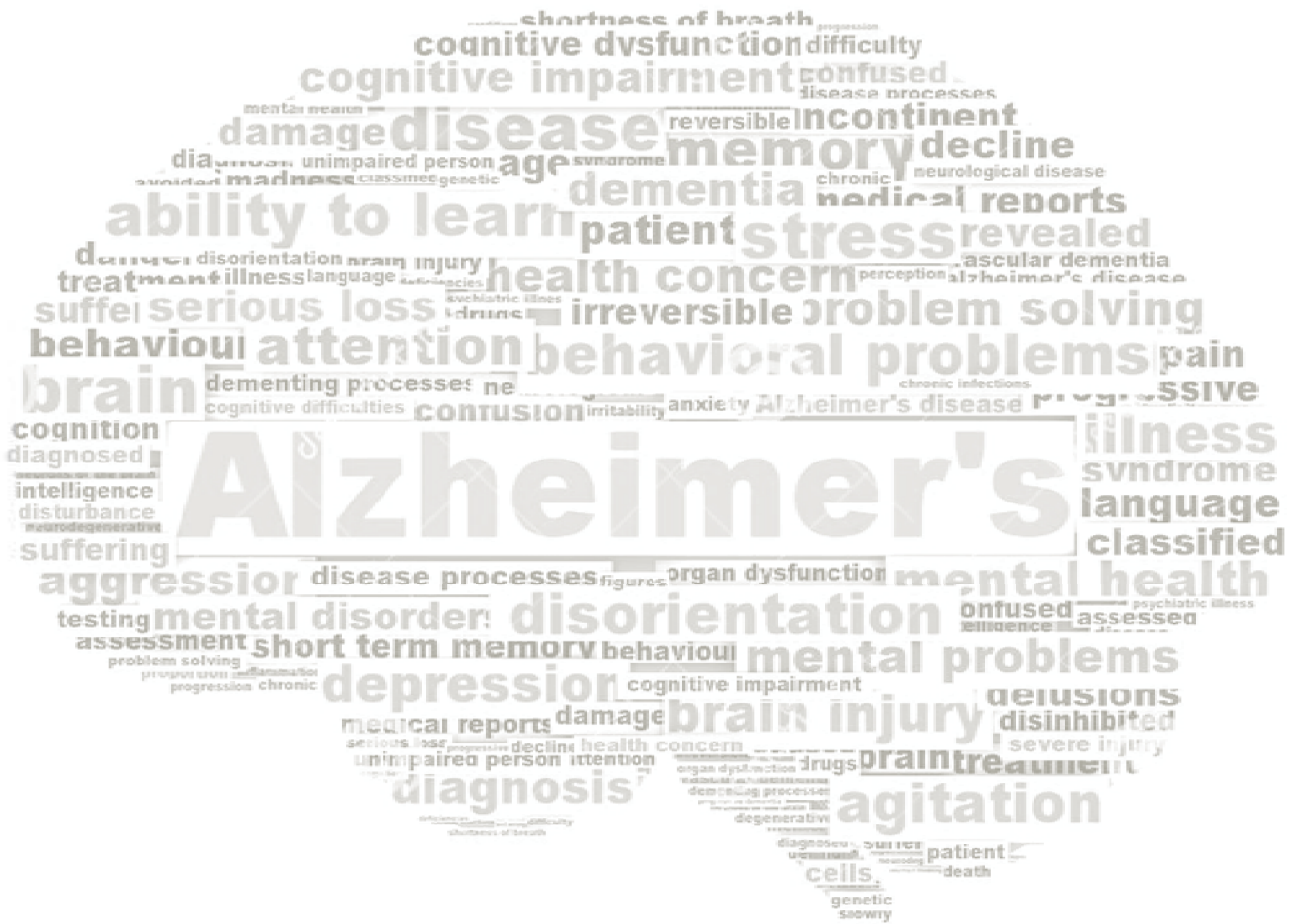
Depuis 20 ans, de nombreux progrès dans le domaine de la recherche ont été réalisés grâce au développement de nouveaux outils d'analyse et d'imagerie ainsi à d'autres nouvelles technologies ce qui a permis à d'autres neurologues et psychiatres de décrire plus précisément la maladie d'Alzheimer.

Voici quelques questions auxquelles nous avons cherché à répondre dans notre mémoire de fin d'étude :

Quels sont les facteurs de risques de la maladie d'Alzheimer dans notre population d'étude en Algérie ? Quels sont les gènes responsables de cette maladie ?

L'objectif de notre travail sera donc de faire une étude d'une population Algérienne atteinte de l'Alzheimer pour avoir des prévalences de la maladie et de décrire les différents facteurs de risques intervenant dans son apparition, et une étude des gènes impliqués dans la maladie en utilisant l'outil bioinformatique.

RAPPEL



BIBLIOGRAPHIQUE

I. Anatomie du cerveau

Le cerveau est composé de « neurones », qui constituent un réseau câblé très précis. La myéline est la gaine protectrice présente le long des axones des neurones et qui permet la propagation de l'influx nerveux, elle est formée par les cellules gliales. Le cerveau contient également le cortex ou substance grise : c'est la partie la plus superficielle du cerveau, en raison de la présence des corps cellulaires des neurones. Il contient également la substance blanche, où se trouvent les prolongements des neurones entourés d'une gaine de myéline. Il regroupe également 4 ventricules cérébraux, des cavités où circule le Liquide céphalo-rachidien. Enfin, au centre, les noyaux gris centraux, encore appelés ganglions de la base, sont impliqués dans le contrôle du comportement et dans l'apprentissage (Anonyme 2).

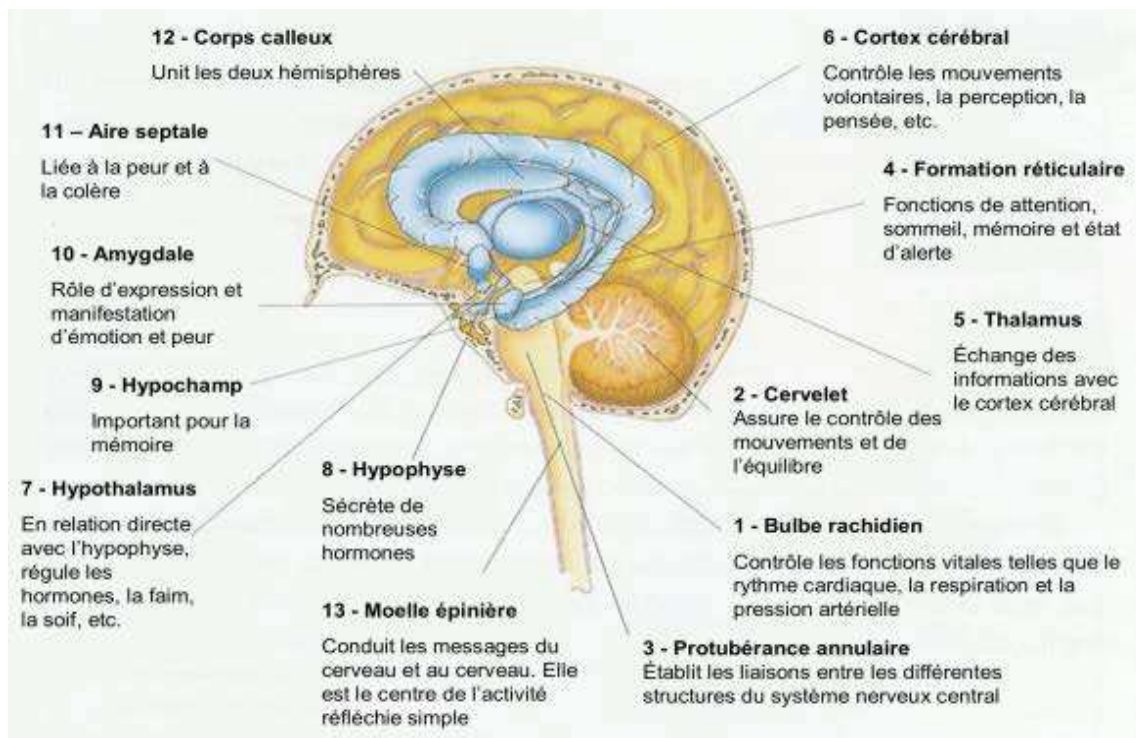


Figure 1: Anatomie du cerveau, (Olivier LC., 2010)

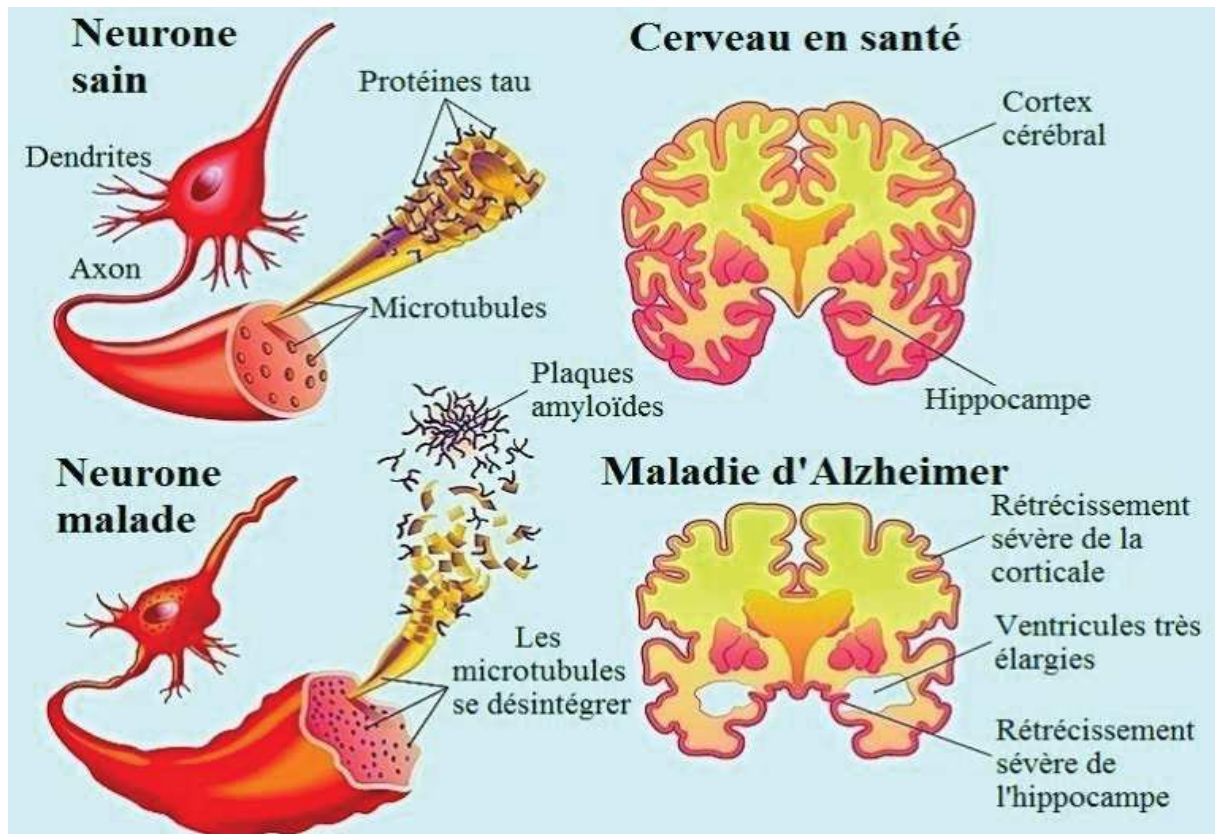


Figure 2: Comparaison de différents éléments touchés par la maladie d'Alzheimer
(Roberto Biasini, 2017).

II. La maladie d'Alzheimer

L'organisation structurale et fonctionnelle du cerveau, d'une grande complexité, peut subir des dérégulations à l'origine de maladies neuro-dégénératives accompagnées de démences comme la maladie d'Alzheimer (Yves A .,2014).

La maladie d'Alzheimer entraîne la mort des cellules nerveuses et la perte de tissu dans tout le cerveau. Avec le temps, celui-ci rétrécit nettement, ce qui se traduit par une modification de presque toutes ses fonctions (Yves A .,2012).

II.1. Epidémiologie/ prévalences

Parmi toutes les maladies neuro-dégénératives, la maladie d'Alzheimer est la démence la plus répandue dans le monde .La deuxième étiologie est la démence vasculaire et les autres causes moins fréquentes sont la démence fronto-temporale et la démence a corps de Lewy.

D'après l'association France Alzheimer, la MA affecterait plus de 25 millions de personnes dans le monde, dont la moitié dans les pays occidentaux à cause du vieillissement de la population. En France, il a été estimé que le nombre de patient atteints de la MA est d'environ 350.000 personnes et environ 100 000 personnes sont atteintes en Algérie. **(Yassine N.,2011)**

Aux USA les données statistiques 2000, recensent 4,5 millions de personnes atteintes de MA. Les estimations statistiques prévoient une multiplication par 3 de ce nombre en 2050 soit 13,5 millions de personnes **(Hebert L.E et al.,2003)**. Plus de 10 % des sujets âgés de plus de 65 ans développent une démence : la maladie d'Alzheimer (MA), à l'origine de plus de la moitié des cas de démence du sujet âgé, a une prévalence qui double tous les 5 ans, et ainsi sa prévalence passe de 1% à l'âge de 60 ans, à plus de 40 % chez les sujets âgés de 85 ans et plus **(Geldmacher D. S.,etWhitehouse P. J.,1996)**.

Les Japonais, en particulier, ont le plus bas taux de cette maladie la maladie y est presque 10 fois plus rare que dans la plus part des pays riches où elle touche 2 à 4 % des adultes après 65 ans.

La géographie de l'incidence de la maladie laisse supposer des causes environnementales aux formes sporadiques qui sont les plus fréquentes. En Effet :

- L'incidence - aux mêmes âges - est toujours plus forte dans les pays riches qu'ailleurs, le Japon est une exception pour les pays industrialisés et riches, la prévalence de la maladie y est presque 10 fois plus faible qu'en France.
- Ceci est vrai pour les populations urbaines supposées plus exposées aux pollutions (par exemple en Inde développent 5,4 fois moins d'Alzheimer qu'en Pennsylvanie) **(Chandra V, et al.,2001)**, mais aussi pour les populations rurales.
- De même les afro-américains vivant aux États-Unis sont beaucoup plus touchés que les Yorubas du Niger, le risque de MA pour ces individus est deux fois moindre au Niger (1,15%) qu'en Amérique du Nord (2,52%) (à âge égal), ce qui plaide aussi pour une cause environnementale, au moins dans 50 % des cas) **(Hendrie HC. ,2006)**.

Cette maladie est plus rare en Asie (alors que la population chinoise connaît aussi un vieillissement important suite à la politique de contrôle de la natalité soutenue par son gouvernement depuis les années 1960) **(Shadlen MF, et al.,2000)**.

II.2. Symptômes et évolution de la maladie

L'évolution de la maladie se traduit par l'installation insidieuse d'un syndrome démentiel qui se caractérise par un affaiblissement de la mémoire (Amnésie), du jugement, de l'attention et de la capacité à résoudre des problèmes. Il est suivi par des troubles du langage (Aphasie), une difficulté à effectuer certains gestes (Apraxie) et une perte de la reconnaissance des objets (Agnosie). On parle ainsi de la maladie des quatre « A » (Coudere, A., 2000).

Son évolution, des premiers symptômes jusqu'au décès, se constate sur une durée moyenne de 8 ans (F, Lebert, F et Pasquier., 1999).

On reconnaît trois grands stades dans la progression de la maladie :

Tableau 1 :Les trois phases de la maladie d'Alzheimer (INPES,2005)

Phase précoce ou initiale	Phase modérée ou intermédiaire	Phase tardive ou avancée
✓ Prédominance de troubles bénins de la mémoire.	✓ Le syndrome démentiel se précise.	✓ La démence est alors majeure.
✓ Modifications légères la personnalité.	✓ Les troubles de mémoire s'aggravent.	✓ La communication est impossible.
✓ La personne est généralement consciente du diagnostic.	✓ Désorientation temporo-spatiale. ✓ Perte d'autonomie.	✓ Autonomie nulle.

II.3. Difficulté du diagnostic

Malgré les rapides progrès en matière de diagnostic, il n'existe encore aucun consensus sur l'existence de marqueurs biologiques et/ou radiologiques suffisamment fiables et spécifiques pour affirmer le diagnostic d'une démence de type Alzheimer (Catherine S, 2009). Le diagnostic repose donc essentiellement sur un examen clinique regroupant l'anamnèse du patient, un examen physique et neuropsychologique ainsi qu'un bilan biologique. L'électroencéphalogramme (EEG) et l'imagerie sont également des éléments importants du diagnostic (Anderson *et al.*, 2005). L'imagerie structurelle (CT-scan, IRM) et fonctionnelle (PET-scan, SPECT-scan) évaluent l'atrophie régionale hippocampique par la mesure de l'épaisseur de la partie interne du lobe temporal droit (Pasquier F, 1994) mais aussi du lobe

frontal; elles évaluent également la participation vasculaire et les anomalies de substance blanche, ceci dans un but de diagnostic différentiel. Le PET-scan est utilisé pour la détection d'un déclin métabolique régional (métabolisme de glucose dans le cerveau), le SPECT-scan pour mesurer le débit sanguin cérébral (**Catherine S, 2009**).

L'instrument d'évaluation cognitive de référence le plus largement utilisé est le "Mini-Mental State Exam" MMSE (**Derouesnéet al. 1999**). C'est un examen de dépistage préliminaire. Il est suivi par d'autres tests neuropsychologiques.

Les différents examens exposés précédemment contribuent à une meilleure standardisation des critères diagnostiques des différents types de syndromes démentiels. Ces critères ont été validés par de nombreuses études et par la pratique clinique. Ils permettent en outre d'écartier un certain nombre d'autres types de démences Ils permettent aussi de retenir le diagnostic de syndrome démentiel de type Alzheimer " MA probable" ou "MA possible" avec une probabilité comprise entre 90 et 95% (**Kantarciet al., 2003 ; McKhannet al., 1984**).

II.4. Anatomo-pathologie

La nature neuro-dégénérative de la maladie d'Alzheimer se traduit par l'installation progressive et irréversible dans le cortex cérébral de lésions histo-pathologiques bien précises, qui sont les plaques séniles (PS) (**David S. Geldmacher and Peter J. Whitehouse, Jr., 1997**) les dégénérescences neuro-fibrillaires (DNF) (**Simchowicz, T., 1910**) et les dégénérescences granulo-vasculaires (DGV). Elles s'accompagnent d'une dépopulation neuronale avec atrophie corticale.

II. 4.1.L'atrophie corticale

Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, le cerveau peut perdre 8 à 10 % de son poids tous les dix ans, contre 2 % chez un sujet sain selon la plupart des auteurs (**Kosik, K. S et al., 1991**). L'atrophie corticale s'accompagne d'une dilatation des ventricules cérébraux et des sillons corticaux ainsi que d'une perte neuronale affectant particulièrement le système cholinergique (noyau basal de Meynert, septum, cortex entorhinal, amygdale et hippocampe) (**Terry RD et al.,1999**).

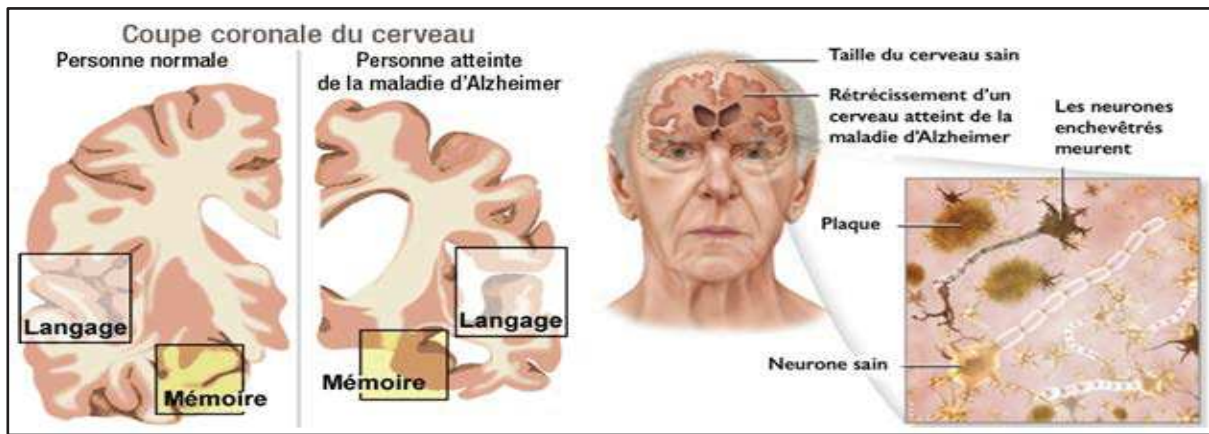


Figure 3: Schéma comparant un cerveau sain et un cerveau atteint de la maladie d'Alzheimer
(D'après Lise Lückeret *al.*, 2003)

II.4.2. Les plaques séniles (ou plaques amyloïdes)

Ces plaques, essentiellement localisées dans le néocortex et l'hippocampe, constituées principalement d'agrégats d'un fragment peptidique insoluble et toxique appelé peptide amyloïde- β ($A\beta$) de 4 KDa dont la taille varie de 39 à 43 acides aminés issu du clivage protéolytique séquentiel de son précurseur, la protéine app (pour AmyloidPrecursorProtein) (Gleeneret *al.*, 1984 ; Gunnar *et al.*, 2005; Master *et al.*, 1985 ; Wong *et al.*, 1985). Cette anomalie permettrait une entrée anormale de calcium dans le neurone, ce qui activerait la microglie (réaction inflammatoire) (Divry, P., 1927), entraînant la mort inéluctable du neurone par nécrose ou par apoptose.

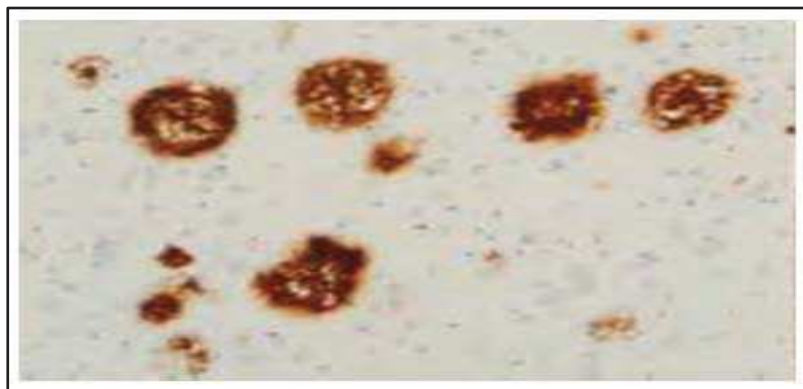


Figure 4: Plaques amyloïdes β révélées en immunohistochimie par des anticorps anti-amyloïde β .
(Serrano-Pozoet *al.*, 2011).

II.4.3 .Angiopathie amyloïde

Ce terme concerne l'accumulation de matériel protéique amyloïde dans la paroi des vaisseaux cérébraux, fréquemment observée chez les malades Alzheimer (**Allsop, D., 1983**). Il désigne également une affection autonome, appartenant au groupe des démences artériopathiques(**Allsop, D., et al., 1986**), caractérisée par des hémorragies et des ramollissements cérébraux récidivant.

II. 4.4. Les dégénérescences neuro-fibrillaires

Des lésions cellulaires semblent consécutives à une augmentation de la capacité de phosphorylation (estérification des fonctions alcool des acides aminés hydroxylés) de la protéine tau. Ces lésions semblent induites par l'accumulation anormale d'un dérivé de la protéine tau hyper phosphorylée, responsable de la formation de filaments appariés : lorsque la protéine tau est hyper phosphorylée, elle se détache des microtubules, et va se conformer en paire de filaments hélicoïdaux pathologiques, qui s'agrègent en amas de neurofibrilles causant une neuro-dégénérescence fibrillaire progressive. Les substances nécessaires au fonctionnement du neurone ne pouvant plus être acheminées jusqu'au corps cellulaire, le neurone finit par mourir (**Ouldjaoui A.,2011**).



Figure 5: Une photographie de la dégénérescence neuro-fibrillaire révélée par un anticorps dirigé contre la protéine tau montrant la lésion intracellulaire constituée par l'appariement en hélices de filaments protéiques (**Yassine.N.,2011**).

III. Les facteurs de risque dans la maladie d'Alzheimer

Les chercheurs ont mis en évidence des circonstances favorisant le développement des pathologies de type Alzheimer, elles sont liées à des prédispositions génétiques et à des facteurs environnementaux multiples, ce que l'on appelle des « *facteurs de risque* ». L'âge est le facteur de risque principal de la MA (**Ling *et al.*, 2003**), la prévalence de la pathologie doublant tous les 5 ans après l'âge de 65 ans. S'ajoutent à ce dernier plusieurs facteurs environnementaux :

- ✓ Le niveau socio-professionnel
- ✓ Les activités de loisirs
- ✓ Les pathologies vasculaires (**Hofman *et al.*, 1997**; **Kudo *et al.*, 2000**),
- ✓ Les traumatismes crâniens (**Jellinger *et al.*, 2004**)
- ✓ Les états de dépression (**Mc Cury *et al.*, 2004**).
- ✓ Certains métaux (aluminium, mercure, ...), l'alcool et le tabac
- ✓ Les facteurs alimentaires (carences en vitamines, régime trop riche en graisses, ...).
- ✓ Le sexe, dont les femmes sont plus touchées que les hommes.

Enfin, on peut définir un ensemble de facteurs hormonaux (et plus particulièrement le taux d'oestrogènes (**Geerlings *et al.*, 2003**), inflammatoires et/ou liés à l'oxydation cellulaire. Au cours du vieillissement, l'encéphale produit de plus en plus d'espèces réactives de l'oxygène (ROS pour ReactiveOxygenSpecies), celles-ci pouvant jouer un rôle dans le développement de la MA. Il est ainsi tout à fait cohérent que de nombreuses études démontrent l'effet bénéfique de la consommation de substances anti-oxydantes sur l'apparition, voire l'évolution de la MA.

Quant aux facteurs génétiques, on connaît les formes familiales ou héréditaires et les formes sporadiques ou non-familiales qui représentent environ 90% des malades et se développent généralement après 65 ans.

Le gène APO E4 est le facteur de risque le plus important de la forme sporadique de la maladie d'Alzheimer. Des trois variantes du gène APO E (APO E2, APO E3 et APO E4), la variante APO E4 est associée à un risque accru de maladie d'Alzheimer.

IV. Génétique de la maladie d'Alzheimer

IV.1. Les facteurs génétiques des formes familiales

Les études génétiques effectuées sur les familles dans lesquelles la MA survient précocement avant 65 ans ont clairement permis l'identification de mutations pathogènes au sein de trois gènes :

➤ Le gène APP (AmyloidProteinPrecursor)

L'app est une glycoprotéine ubiquitaire codée par un gène situé sur le bras long du chromosome 21 chez l'homme. La mutation de ce gène au niveau de la région Ab (le peptide Ab est un produit de catabolisme d'une protéine (**Kang et al., 1887; Goate et al., 1991**) modifie le catabolisme de l'app, elle est parfois responsable d'une forme autosomique dominante de la MA. Les sujets porteurs de cette mutation développeront inexorablement la maladie. Son évolution sera relativement classique pour la plupart des mutations (**Yassine.N., 2011**).

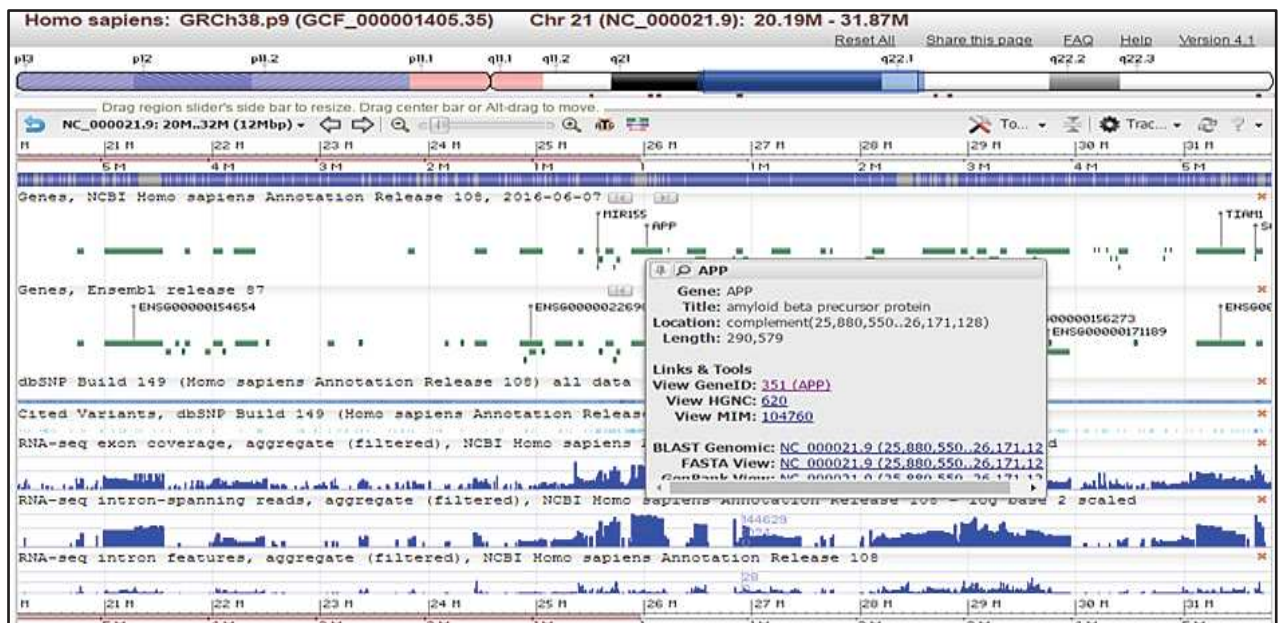


Figure 6 : localisation du gène APP sur le chromosome 21 (NCBI, 2017).

➤ Les gènes préséniline 1(PS1) et 2 (PS2)

Les gènes des présénilines 1 et 2 se trouvent sur les chromosomes 14 et 1, respectivement. Les mutations intervenant sur le gène de la préséniline 1 (PS1) sont les plus

fréquentes (près d'un tiers des formes familiales) et aboutissent généralement à un début précoce de la maladie (il a été rapporté des cas débutant à l'âge 30 ans). L'évolution est rapide et peut comporter des myoclonies et des crises d'épilepsie. Les mutations du gène de la préséniline 2 (PS2) sont plus rares (Yassine.N.,2011).

IV.2. Les facteurs génétiques des formes sporadiques

➤ Apo-lipoprotéine E

À côté des gènes qui interviennent dans le cadre de formes autosomiques dominantes de MA un quatrième gène a été identifié, qui agit autant que facteur de risque de la maladie. Il s'agit du gène de l'apolipoprotéine E (apoE).

L'apolipoprotéine E (apo E) est une protéine ubiquitaire, jouant un rôle dans le transport du cholestérol et des phospholipides. L'apo E est un des composants des lipoprotéines. Elle est un des constituants des VLDL (verylowdensitylipoprotein) dont la fonction première est le transport des triglycérides, des HDL (high densitylipoprotein) qui participent à la redistribution du cholestérol, et des chylomicrons(Ouldjaoui A.,2011).

➤ Le gène de l'Apo E

Le gène de l'APO E est situé à l'extrémité centromérique de l'ensemble d'une famille de gènes codant pour le groupe apolipoprotéine E, CI, et CII, sur le chromosome 19, dans la région q13 (Shore B,Shore VG.,1993). Ce gène de 3,7 kb comporte quatre exons et trois introns (Das SK,Paik, Y. K *et al* .,1985). Les tailles des exons de l'extrémité 5' vers l'extrémité 3' sont respectivement 44,66 ,193et 860 nucléotides, celles des introns sont de 760, 1092 et 582 nucléotides. Le premier exon est non codant, le deuxième exon code pour un peptide signal, le troisième exon pour les 61 premiers acides aminés et le quatrième pour l'essentiel de la protéine mature. L'ARNm a une longueur de 1163 paires de base(Ouldjaoui A.,2011).

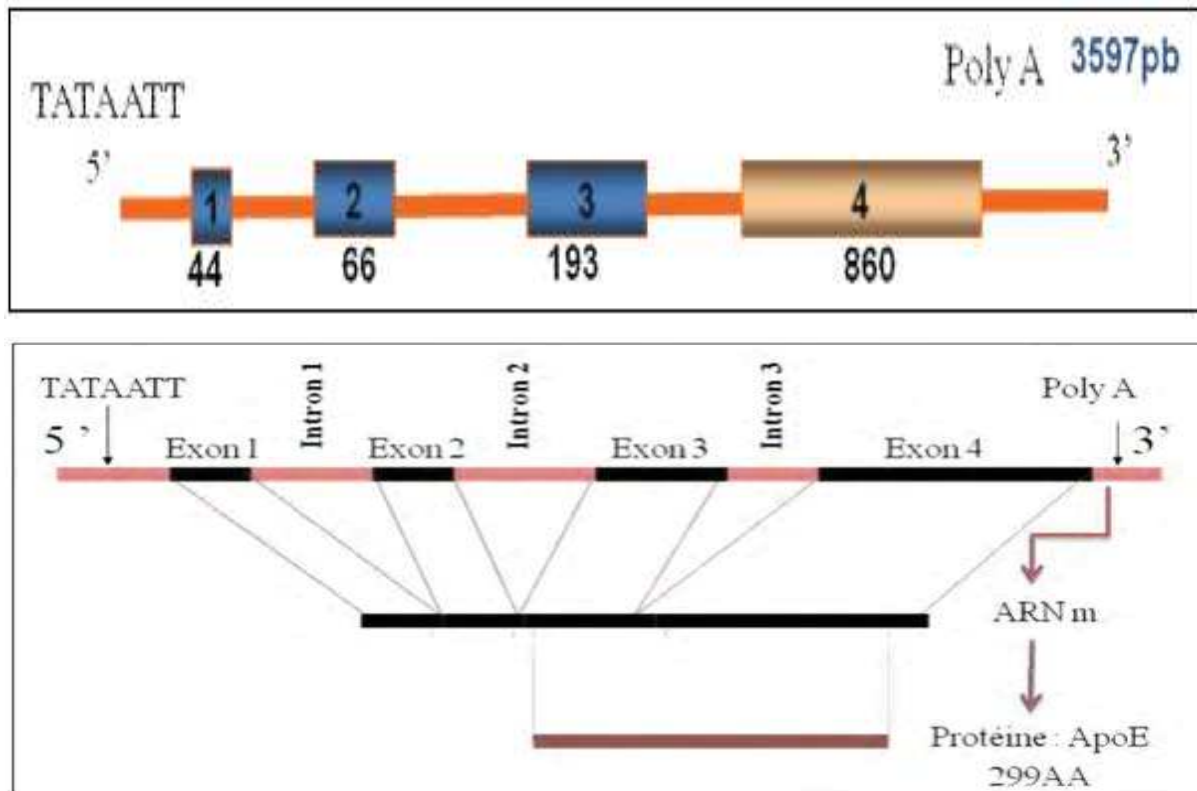


Figure 7 : Le gène de l' Apo E et modifications post transcriptionnelle
(D'après Rousseaux S *et al.*, 1992)

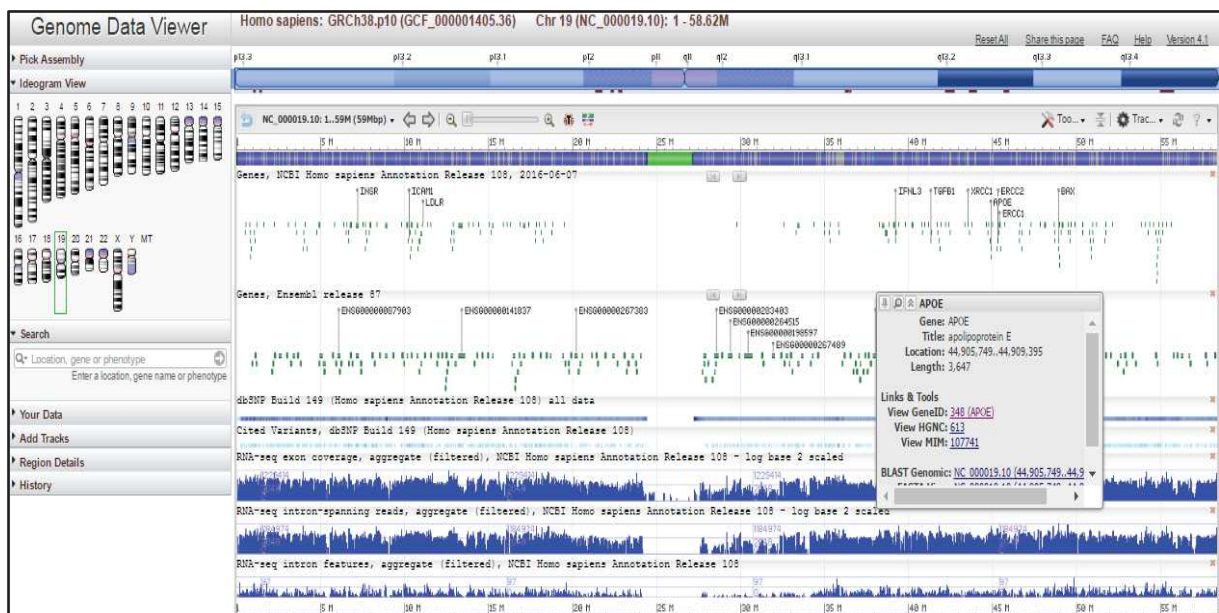


Figure 8: localisation du gène d'étude APOE sur le chromosome 19 (NCBI,2017).

➤ **Le polymorphisme de l'Apo E**

Le polymorphisme génétique de l'Apo E comporte 3 allèles (ϵ_2 , ϵ_3 , ϵ_4) codant pour 3 formes de l'APO E (E2, E3, E4) (**Zannis *et al.*, 1981**).

Les allèles de l'APO E se transmettent de façon codominante. Chaque individu possède 2 allèles, et les combinaisons possibles de ces allèles dans la population donnent 6 phénotypes différents : trois homozygotes (ϵ_2/ϵ_2 , ϵ_3/ϵ_3 , ϵ_4/ϵ_4) et trois hétérozygotes (ϵ_4/ϵ_2 , ϵ_3/ϵ_2 , ϵ_4/ϵ_3) (**Zannis *et al.*, 1981 ; Zannis *et al.*, 1982 ; Utemann *et al.*, 1982**).

➤ **Récepteurs de l'Apo E**

Les complexes apoE/lipides sont internalisés par les cellules grâce aux différents récepteurs. La majorité des récepteurs aux lipoprotéines contenant l'Apo E font partie de la famille des récepteurs LDL, le récepteur LDL est exprimé dans les terminaisons nerveuses et sur les astrocytes (**Holtzman DM *et al.*, 1995**). Les isoformes de l'APO E forment des complexes différents : l'Apo E3 a une préférence pour former des complexes de type HDL, de même que l'Apo E2; l'Apo E4 forme plutôt des VLDL (**Yadonget *et al.*, 1982**).

➤ **L'Apo E et maladie d'Alzheimer**

Les études génétiques ont décrits l'allèle ϵ_2 comme facteur protecteur et l'allèle ϵ_4 comme facteur de risque pour la maladie d'Alzheimer.

Des études immunohistochimiques des cerveaux de patients atteints de maladie d'Alzheimer ont montré la présence d'Apo E dans les dépôts amyloïdes extracellulaires, ainsi que les dépôts vasculaires, dans les astrocytes et dans quelques neurones contenant ou non des PHFs (**Marques MA *et al.*, 1996**). C'est la partie C-terminale de l'Apo E qui est retrouvée au sein des fibrilles amyloïdes des cerveaux Alzheimer (**NAMBA Y *et al.*, 1991**). L'Apo E est mise en évidence dans les dépôts compacts d'amyloïde, mais il existe une distribution régionale de l'Apo E au sein des dépôts diffus d'amyloïdes.

L'allèle ϵ_4 est un facteur de risque de la maladie, qui semble corrélér avec des données immunohistochimiques. Les sujets homozygotes pour l'allèle ϵ_4 ont un nombre accru de dépôts amyloïdes au sein des vaisseaux et de plaques amyloïdes (**Wisniewski T. and Frangione B., 1992**). De même, les PS sont plus nombreuses dans les cerveaux de patients Alzheimer possédant une isoforme E4 de l'Apo E par rapport à ceux ayant une iso-forme E3. Une

augmentation de l'expression de l'Apo E par les astrocytes est observée dans les cerveaux de patients.

Le polymorphisme de l'Apo E peut également jouer sur les déficits neurochimiques, et notamment sur le déficit cholinergique. Qui sont plus importants chez les patients porteurs de l'allèle e4 (D. E. Schmechel *et al.*, 1993).

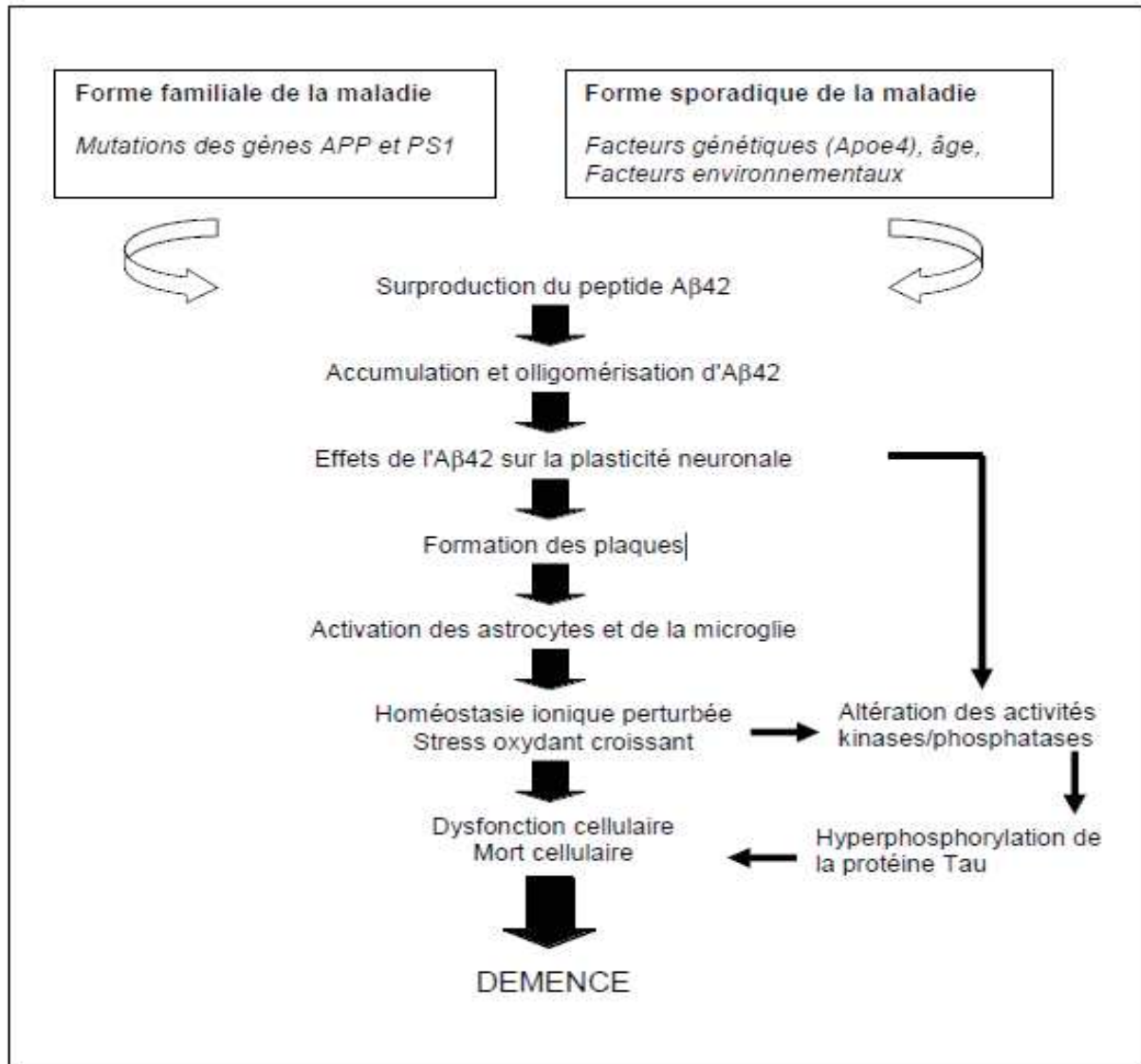


Figure 09 : La cascade amyloïde (adaptée de Hardy and Selkoe, 2002).

V. Etude bioinformatique

La bio-informatique ne compte qu'une trentaine d'années d'existence. Son développement suit l'augmentation exponentielle de la quantité de données provenant, entre autres, des programmes de séquençage systématique des génomes. Si, dans un premier temps, la priorité fut de stocker le flot d'informations, le rôle de la bio-informatique a rapidement évolué vers la transformation de ces données brutes en connaissances.

Donc la bio-informatique se définit actuellement comme un domaine de recherche qui analyse et interprète des données biologiques, au moyen de méthodes informatiques, afin de créer de nouvelles connaissances en biologie (**Quinkal I, 2014**).

Cette discipline récente est à l'interface entre informatique, biologie et mathématiques, elle étudie l'information contenue dans les séquences des gènes et des protéines.

Il existe un grand nombre de bases de données d'intérêt biologique. Il y a deux sortes de banques (**Boudet N., 2016**) :

➤ « **Les banques généralistes** » sont celles qui offrent des informations plutôt hétérogènes tel que :

- | | | |
|--|---|----------------------|
| ✓ Genbank (banque américaine créée en 1982) | } | Banques
ADN |
| ✓ EMBL (banque européenne qui existe depuis 1980) | | |
| ✓ DDBJ La banque japonaise (Banques ADN DNA Data Bank of Japan) | | |
| ✓ PIR (Protein Information Ressource) créée en 1984 en USA. | } | Banques
protéines |
| ✓ SwissProt (constituée à l'Université de Genève à partir de 1986) | | |

➤ « **Les banques spécialisées** » correspondent à des données plus homogènes d'espèces précises comme :

- ✓ SGD - Génome des Saccharomyces
- ✓ MGI - Génome de la souris
- ✓ Transfac - Facteurs de transcription
- ✓ KABATP - Séquences d'immunoglobines
- ✓ PFAM - Famille de protéines
- ✓ TAXONOMY – Taxonomie (**Boudet N., 2016**)

La comparaison de séquences est la tâche informatique la plus utilisée par les biologistes afin de trouver des similarités, définir la structure et identifier les domaines et motifs connus. Cela est réalisé par des outils bio-informatique divers tel que **Blast** (Basic Local Alignement SearchTool) pour les recherches de similarités dans les banques de données.

I. Matériel

Notre étude a été menée sur 5 mois, de Février à juillet 2017, au niveau du Service de Neurologie CHU Frantz fanon à Blida sur 135 patients dont 104 ont diagnostiqués comme malades Alzheimer.

✓ Critères d'inclusion et d'exclusion

L'inclusion a été systématique parmi les consultants et les hospitalisés. L'étude a concerné les patients répondant aux critères suivants :

- Âge supérieur ou égal à 50 ans
- Être hospitalisé ou consulter dans les services de Neurologie, Psychiatrie.
- Démence observée lors d'une évaluation clinique et confirmée par les scores aux tests neuropsychologiques appropriés
- Avoir des parents ou un entourage consentant à participer à l'étude.

Les patients qui ont été exclus de l'étude présentent des troubles neurologiques mais ils ne sont pas touchés par la maladie d'Alzheimer.

✓ Analyse de la population Alzheimer

L'objectif de cette étude est de décrire les différents facteurs de risques intervenant dans l'apparition de la maladie d'Alzheimer et d'obtenir ses prévalences dans notre population actuelle. Au cours de notre stage de fin d'étude on a assisté à des consultations mémoire et des tests neuropsychologiques dont le but est d'évaluer les troubles cognitives chez des patient Alzheimer.

D'après les données fournis par le CHU Frantz Fanon, cent quatre démences ont été diagnostiquées. L'âge moyen était de **76** ans avec sexe ratio (H/F) de 1.52. L'installation des troubles cognitives et comportementaux a été insidieuse et progressive dans la plupart des cas. La démence était sévère avec un score MMSE inférieur à 8 dans la majorité des cas.

1. Méthode de travail biologique

Dans un premier temps, les patients présentant une plainte mnésique ou d'autres symptômes comportementaux ou psychologiques évocateurs étaient soumis à une évaluation de leurs fonctions cognitives à travers divers outils. (MMSE, IADL (Instrumental Activities of Daily Living : ce test contient des échelles d'activités de la vie courante que sont la capacité à utiliser le téléphone, les moyens de transport, la responsabilité pour la prise des médicaments et la capacité à gérer son budget), fluence verbale (mesure du nombre de mots énoncés dans une catégorie donnée dans un temps limité de 5 minutes), test de l'horloge. A l'issue de cette première évaluation, le diagnostic de démence était fait sur la base des critères. Les patients ne remplissant pas ces critères étaient réévalués dans un délai de trois mois après un traitement adapté (antidépresseur, antiépileptique, rééquilibration hydro électrolytique...). La sévérité de la démence était appréciée par le score obtenu au MMSE. Dans un second temps, en fonction des éléments d'orientation étiologique, un bilan clinique plus approfondi (Echelle de dysfonctionnement frontal...) était pratiqué ainsi qu'un bilan para clinique pour déterminer l'étiologie de la démence, en utilisant des critères pour le diagnostic de certaines étiologies.

2. Méthode de travail bioinformatique (les outils bioinformatiques)

Les outils bioinformatiques utilisés dans cette étude seront comme suit :

- La séquence du gène responsable APOE situé sur le chromosome 19 dans la région q13.

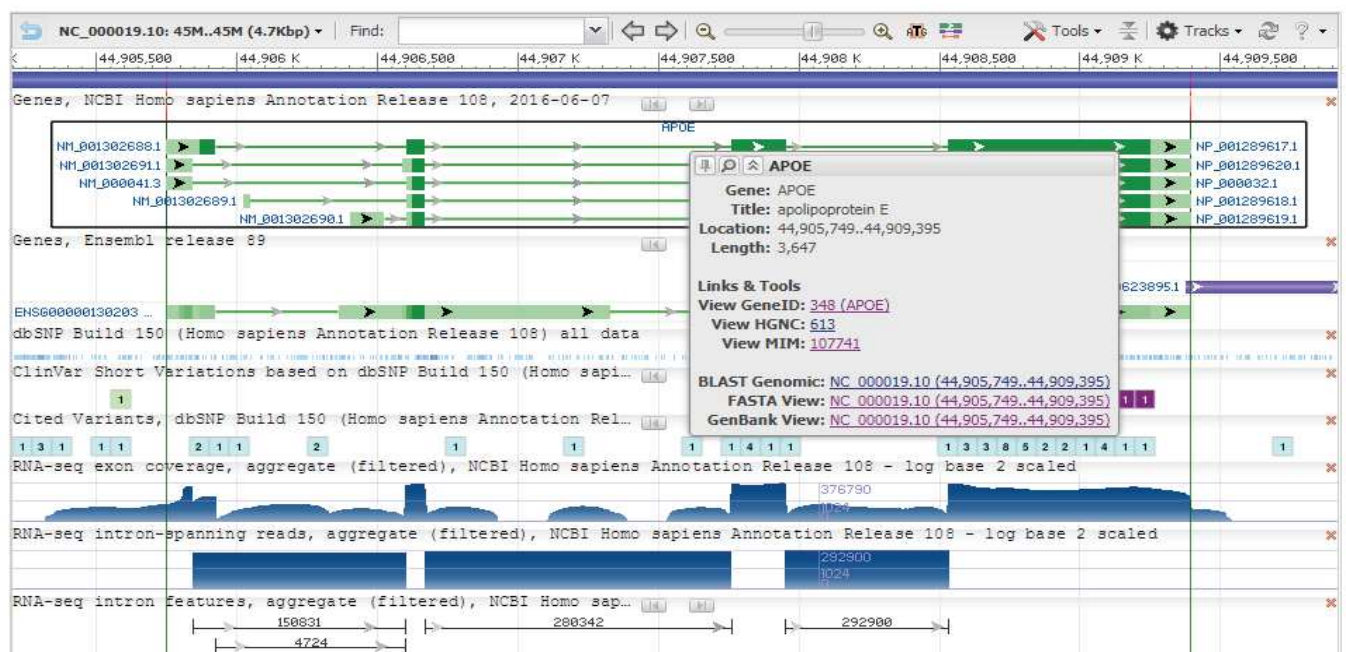


Figure 10 : localisation du gène APOE sur le chromosome 19 (NCBI,2017).

➤ La séquence nucléotidique du gène APO E

Homo sapiens chromosome 19, GRCh38.p7 Primary Assembly

>NC_000019.10:44905749-44909395 Homo sapiens chromosome 19, GRCh38.p7 Primary Assembly

GGGACAGGGGGAGCCCTATAATTGGACAAGTCTGGGATCCTTGAGTCCTACTCAG
 CCCCAGCGGAGGTGAAGGACGTCCTTCCCCAGGAGCCGGTGAGAAGCGCAGTCG
 GGGGCACGGGGATGAGCTCAGGGGCCTCTAGAAAGAGCTGGGACCCTGGGAACC
 CCTGGCCTCCAGGTAGTCTCAGGAGAGCTACTCGGGGTCGGGCTTGGGGAGAGG
 AGGAGCGGGGGTGAAGCAAGCAGCAGGGGACTGGACCTGGGAAGGGCTGGGCA
 GCAGAGACGACCCGACCCGCTAGAAGGTGGGGTGGGGAGAGCAGCTGGACTGGG
 ATGTAAGCCATAGCAGGACTCCACGAGTTGTCACTATCATTATCGAGCACCTAC
 TGGGTGTCCCAGTGTCTCAGATCTCCATAACTGGGGAGCCAGGGGCAGCGACA
 CGGTAGCTAGCCGTCGATTGGAGAACTTTAAAATGAGGACTGAATTAGCTCATAA
 ATGGAACACGGCGCTTAACTGTGAGGTTGGAGCTTAGAATGTGAAGGGAGAATG
 AGGAATGCGAGACTGGGACTGAGATGGAACCGGCGGTGGGGAGGGGGTGGGGG
 GATGGAATTTGAACCCCGGGAGAGGAAGATGGAATTTTCTATGGAGGCCGACCT
 GGGGATGGGGAGATAAGAGAAGACCAGGAGGGAGTTAAATAGGGAATGGGTTG
 GGGGCGGCTTGGTAAATGTGCTGGGATTAGGCTGTTGCAGATAATGCAACAAGG
 CTTGGAAGGCTAACCTGGGGTGAAGCCGGGTTGGGGCCGGGCTGGGGGTGGGAG
 GAGTCCTCACTGGCGGTTGATTGACAGTTTCTCCTTCCCCAGACTGGCCAATCACA
 GGCAGGAAGATGAAGGTTCTGTGGGCTGCGTTGCTGGTCACAT
 TCCTGGCAGGTATGGGGGCGGGGCTTGCTCGGTTCCCCCGCTCCTCCCCCTCTCA
 TCCTCACCTCAACCTCCTGGCCCCATTCAGGCAGACCCTGGGCCCCCTCTTCTGAG
 GCTTCTGTGCTGCTTCTGGCTCTGAACAGCGATTTGACGCTCTCTGGGCCTCGGT
 TTCCCCCATCCTTGAGATAGGAGTTAGAAGTTGTTTTGTTGTTGTTTGTGTTG
 TTGTTTTGTTTTTTTGGAGATGAAGTCTCGCTCTGTGCCCAGGCTGGAGTGCAGTG
 GCGGGATCTCGGCTCACTGCAAGCTCCGCCTCCAGGTCCACGCCATTCTCCTGC
 CTCAGCCTCCCAAGTAGCTGGGACTACAGGCACATGCCACCACACCCGACTAACT
 TTTTGTATTTTTCAGTAGAGACGGGGTTTCCACCATGTTGGCCAGGCTGGTCTGGAA
 CTCCTGACCTCAGGTGATCTGCCCGTTTCGATCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAG
 GCGTGAGCCACCGCACCTGGCTGGGAGTTAGAGGTTTCTAATGCATTGCAGGCAG
 ATAGTGAATACCAGACACGGGGCAGCTGTGATCTTTATTCTCCATCACCCCCACA
 CAGCCCTGCCTGGGGCACACAAGGACACTCAATACATGCTTTTCCGCTGGGCGCG
 GTGGCTCACCCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCAAGGTGGGAGGATCACTT
 GAGCCAGGAGTTCAACACCAGCCTGGGCAACATAGTGAGACCCTGTCTCTACTA
 AAAATACAAAATTAGCCAGGCATGGTGCCACACACCTGTGCTCTCAGCTACTCA
 GGAGGCTGAGGCAGGAGGATCGCTTGAGCCCAGAAGGTCAAGGTTGCAGTGAAC
 CATGTTCAAGCCGCTGCACTCCAGCCTGGGTGACAGAGCAAGACCCTGTTTATAA
 ATACATAATGCTTTCCAAGTGATTAACCGACTCCCCCTCACCCCTGCCACCATG
 GCTCCAAAGAAGCATTGTGGAGCACCTTCTGTGTGCCCTAGGTAAGTACTAGATGCC
 TGGACGGGGTCAGAAGGACCCTGACCCACCTTGAACCTGTTCCACACAGGATGCC
 AGGCCAAGGTGGAGCAAGCGGTGGAGACAGAGCCGGAGCCCAGCTGCGCCAG
 CAGACCGAGTGGCAGAGCGGCCAGCGCTGGGAACTGGCACTGGGTGCTTTTGG
 GATTACCTGCGCTGGGTGCAGACACTGTCTGAGCAGGTGCAGGAGGAGCTGCTCA

GCTCCCAGGTCACCCAGGAACTGAGGTGAGTGTCCCCATCCTGGCCCTTGACCCT
CCTGGTGGGCGGCTATACCTCCCCAGGTCCAGGTTTCATTCTGCCCTGTCGCTAA
GTCTTGGGGGGCCTGGGTCTCTGCTGGTTCTAGCTTCCTCTTCCCATTCTGACTC
CTGGCTTTAGCTCTCTGGAATTCTCTCTCTCAGCTTTGTCTCTCTCTTCCCTTCT
GACTCAGTCTCTCACACTCGTCCTGGCTCTGTCTCTGTCTTCCCTAGCTCTTTTAT
ATAGAGACAGAGAGATGGGGTCTCACTGTGTTGCCAGGCTGGTCTTGAACCTTCT
GGGCTCAAGCGATCCTCCCGCCTCGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTAGAGGCATG
AGCCACCTTGCCCGGCCTCCTAGCTCCTTCTTCGTCTCTGCCTCTGCCCTCTGCATC
TGCTCTCTGCATCTGTCTCTGTCTCCTTCTCTCGGCCTCTGCCCCGTTCCCTTCTCTC
CCTCTTGGGTCTCTCTGGCTCATCCCCATCTCGCCCCGCCCATCCAGCCCTTCTC
CCCGCCTCCCACTGTGCGACACCCTCCCGCCTCTCGGCCGAGGGCGCTGATGG
ACGAGACCATGAAGGAGTTGAAGGCCTACAAATCGGAACTGGAGGAACAACCTGA
CCCCGGTGGCGGAGGAGACGCGGGCACGGCTGTCCAAGGAGCTGCAGGCGGGCGC
AGGCCCGGTGGGCGCGGACATGGAGGACGTGTGCGGCCGCTGGTGCAGTACC
GCGGCGAGGTGCAGGCCATGCTCGGCCAGAGCACCGAGGAGCTGCGGGTGCGCC
TCGCTCCACCTGCGCAAGCTGCGTAAGCGGCTCCTCCGCGATGCCGATGACCT
GCAGAAGCGCCTGGCAGTGTACCAGGCCGGGGCCCCGCGAGGGCGCCGAGCGCGG
CCTCAGCGCCATCCGCGAGCGCCTGGGGCCCCTGGTGGAACAGGGGCCGCGTGCG
GGCCGCCACTGTGGGCTCCCTGGCCGGCCAGCCGCTACAGGAGCGGGCCCAGGC
CTGGGGCGAGCGGCTGCGCGCGCGGATGGAGGAGATGGGCAGCCGGACCCGCGA
CCGCTGGACGAGGTGAAGGAGCAGGTGGCGGAGGTGCGCGCCAAGCTGGAGGA
GCAGGCCAGCAGATACGCCTGCAGGCCGAGGCCTTCCAGGCCCGCCTCAAGAG
CTGGTTCGAGCCCCTGGTGGAAAGACATGCAGCGCCAGTGGGCCGGGCTGGTGG
GAAGGTGCAGGCTGCCGTGGGCACCAGCGCCGCCCTGTGCCAGCGACAATCA
CTGAACGCCGAAGCCTGCAGCCATGCGACCCACGCCACCCCGTGCCTCCTGCCT
CCGCGCAGCCTGCAGCGGGAGACCCTGTCCCCGCCCCAGCCGTCCTCCTGGGGTG
GACCCTAGTTTAATAAAGATTCACCAAGTTTCACGCATC



Tableau 3: Les étapes de blast (personnelle, 2017)

Résultats	Rôles	descriptifs
	Récapitulatif de la requête	Query : séquence soumise Database : banque interrogé Programme utilisé Longueur de la séquence
	Représentation graphique des résultats	Les traits de couleur correspondent à un alignement entre la séquence soumise et une séquence de la banque La couleur correspond au score La longueur correspond à la taille de l'alignement
	Représentation globale des résultats	Chaque ligne correspond a trait coloré de la représentation graphique On trouve dans ce tableau : le score et l'E-value
	Description des résultats, des alignements	Query : la séquence soumise Subject : la séquence de la base de données La grandeurs propres à chaque alignement (score,E value,% identité,% positif,% de gap)

➤ Clustlaw

C'est un outil pratique, facile à utiliser, spécialement conçu pour faire l'alignement multiple de séquences d'acides nucléiques et de protéines, Après avoir discuté des alignements multiples (MSA), on réalise l'étape suivante la construction d'arbres phylogénétiques (**Anonyme 3**).

1. Analyses de l'échantillon biologique

Les données ont été recueillies à l'aide des fiches individuelles de collecte, vérifiées, classées et conservées sous forme de fiches informatiques et analysées à l'aide du logiciel SPSS version 21 et Microsoft Excel.

Les facteurs de risque qui favorisent l'apparition de la maladie d'Alzheimer sont multiples, dans l'étude de notre population nous avons pris en considération les plus connus et les plus quantifiables à savoir, ces paramètres sont mentionnés au-dessous :

La maladie d'Alzheimer peut se présenter sous deux formes :

- Forme familiale (FFMA)
- Forme sporadique.

Les symptômes de la maladie, restent les mêmes, quelle que soit la forme de celle-ci, mais avec des prévalences différentes comme on le remarque dans la figure 11 :

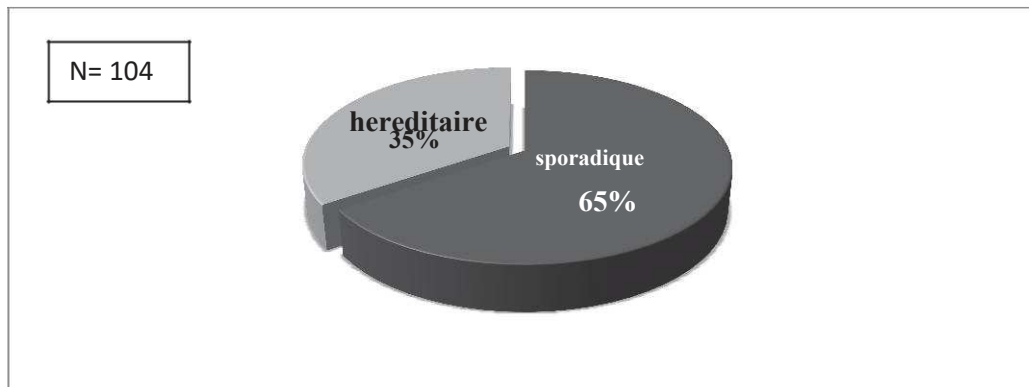


Figure 11: Répartition des malades selon l'origine de la maladie

D'après les résultats de la figure 11, on remarque que la forme sporadique est plus répandue, elle représente 65.38% alors que la forme héréditaire ne représente que 34.61%

➤ Répartition des échantillons

Cette étude regroupe 135 sujets dont 104 personnes remplissant les critères du diagnostic de M.A probable. Répartis comme on le voit de la figure 12 :

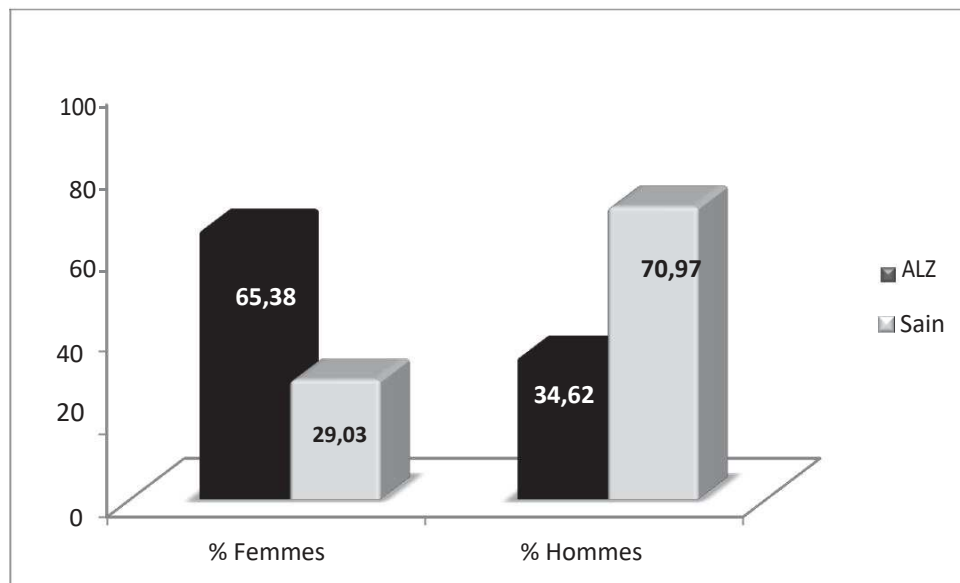


Figure 12: Répartition des sujets selon la pathologie et le sexe

Dans notre étude les femmes sont plus touchées que les hommes avec un pourcentage de 65% et 35 % respectivement.

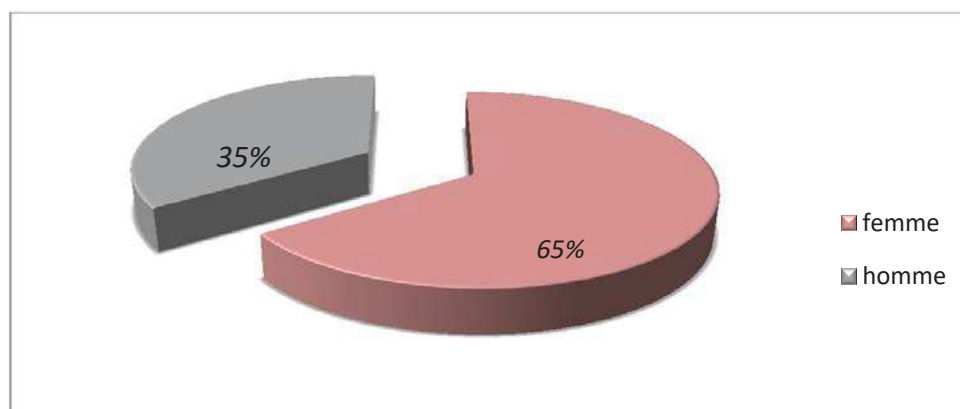


Figure 13: Répartition des sujets malades selon le sexe

Selon plusieurs études, Les femmes ont un risque plus élevé de développer une maladie d'Alzheimer que les hommes (**Wang HX et al.,2010**) Cette différence d'incidence en fonction du sexe pourrait être expliquée par des différences biologiques et hormonales, notamment l'effet possible des œstrogènes. Plusieurs études ont montré que la prise de traitement hormono-substitutifs de la ménopause semblait être associée à une réduction de plus de 50% du risque de la maladie d'Alzheimer.

L'espérance de vie, plus élevée chez les femmes que chez les hommes, pourrait également expliquer les résultats observés.

Il faut noter que dans certains pays comme les États-Unis où cet écart d'espérance de vie entre hommes et femmes est moindre, l'incidence de la maladie d'Alzheimer ne varie pas selon le sexe (Edland SD, Rocca W, Petersen RC, Cha RH, Kokmen E., 2000).

➤ Répartition par tranche d'âge

L'échantillon étudié, a été arrangé par classe de 10 ans de tranche d'âge, (figure 14)

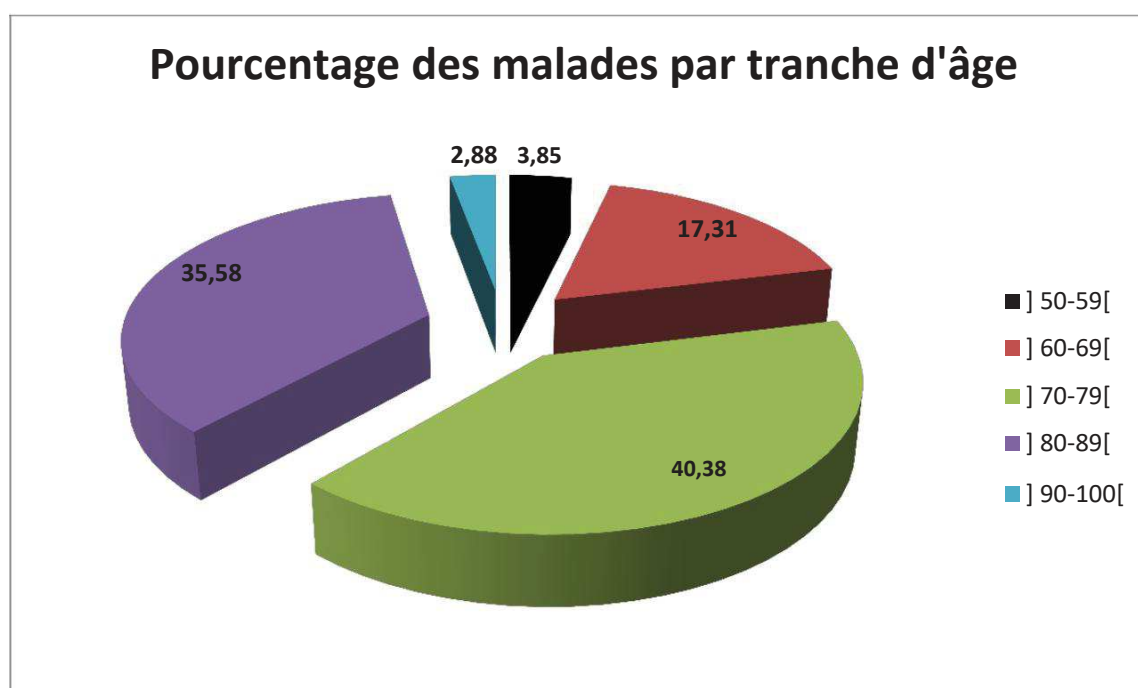


Figure 14: Répartition des malades par tranche d'âge

L'âge est sans conteste le principal facteur de risque de la MA. Notre étude montre une prévalence de la MA avoisinant les 3.85 % dans la population âgée de moins de 60 ans ; elle augmente avec l'âge, presque la moitié (40.38%) de nos malades se trouve dans la tranche d'âge 70 -79 ans, suivi de la tranche d'âge 80-89 ans avec un taux de 35.58% et la tranche d'âge 60 - 69 d'un taux de 17.30 %.

L'étude de la fréquence de la maladie atteint un pic dans la tranche d'âge de 70-79 ans. Cette augmentation est retrouvée dans toutes les études, dont la plupart montrent que l'incidence de la MA double pratiquement par tranche d'âge de 5 ans après 65 ans, alors que l'augmentation de la prévalence en fonction de l'âge est moins rapide après 90 ans (Ritchie K *et al.*,1995).

Certains travaux suggèrent qu'un plateau pourrait être atteint pour les classes d'âges les plus élevées (Edland SD *et al.*, 2000).

➤ Le niveau d'étude

Avoir fait des études ralentirait l'apparition des symptômes de la maladie d'Alzheimer, le délai entre les premiers troubles et la démence est en effet de 15 à 16 ans en moyenne chez les personnes diplômées, contre 7 ans chez celles qui n'ont pas fait d'études (Anonyme 4).

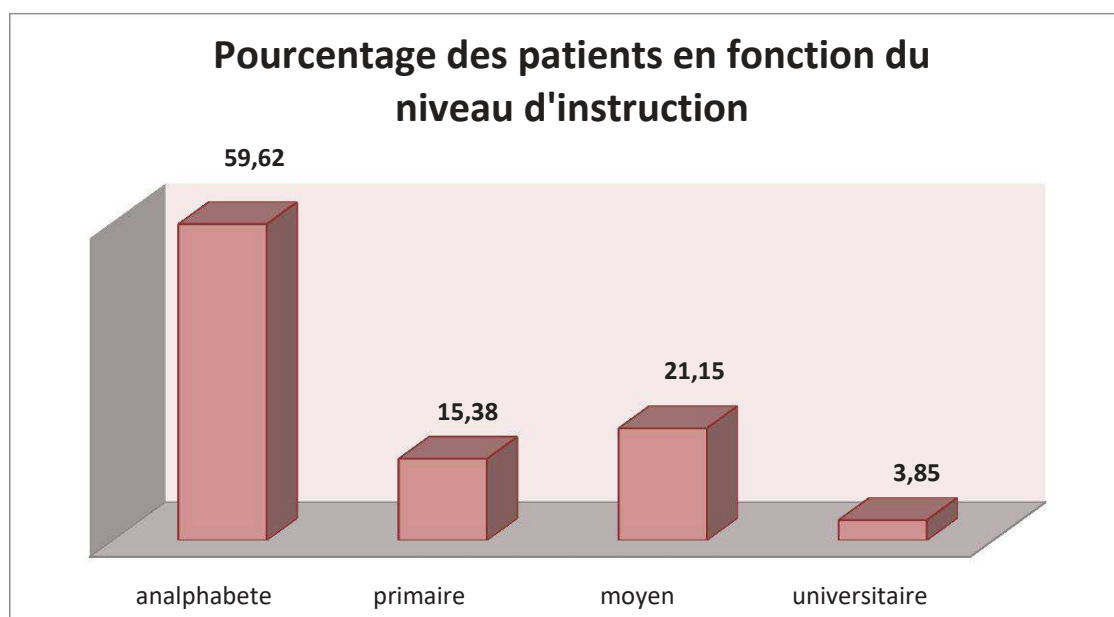


Figure 15: Répartition des malades selon le niveau d'instruction

La majorité de nos malades sont des analphabètes ils représentent 59.61% de la population Alzheimer suivis par 15.38% avec un niveau primaire, 21.15% avec un niveau moyen et seulement 3.84% % sont des universitaires, ces résultats montrent que le niveau d'éducation semble jouer un rôle important dans le risque de survenue de la MA. Les personnes n'ayant pas poursuivi une longue scolarité (Analphabète, Primaire) sont plus exposés à la maladie.

La plupart des études trouvent qu'un niveau d'éducation élevé paraît un facteur protecteur tout comme certaines activités sociales et de loisirs. Ainsi, les activités qui nécessitent la planification des tâches et l'initiative (jardiner, voyager, bricoler, tricoter) paraissent associées à un risque moindre de démence alors qu'aucun lien n'a pu être mis en évidence pour les activités comme la lecture, les jeux de société ou la garde de jeunes enfants (Stern RG *et al.*, 1994).

L'activité physique permettrait également de réduire les risques de développer la maladie d'Alzheimer.

Nos résultats concordent avec plusieurs études transversales et la plupart des études réalisées à partir de données d'incidence qui observent une association entre un niveau bas d'éducation ou catégorie socioprofessionnelle et un risque accru de maladie d'Alzheimer, A lésions cérébrales égales, les symptômes cliniques de la maladie pourraient apparaître plus précocement chez les personnes ayant un bas niveau d'étude (*OULDJAOUI A.,2011*).

➤ Autres facteurs de risques

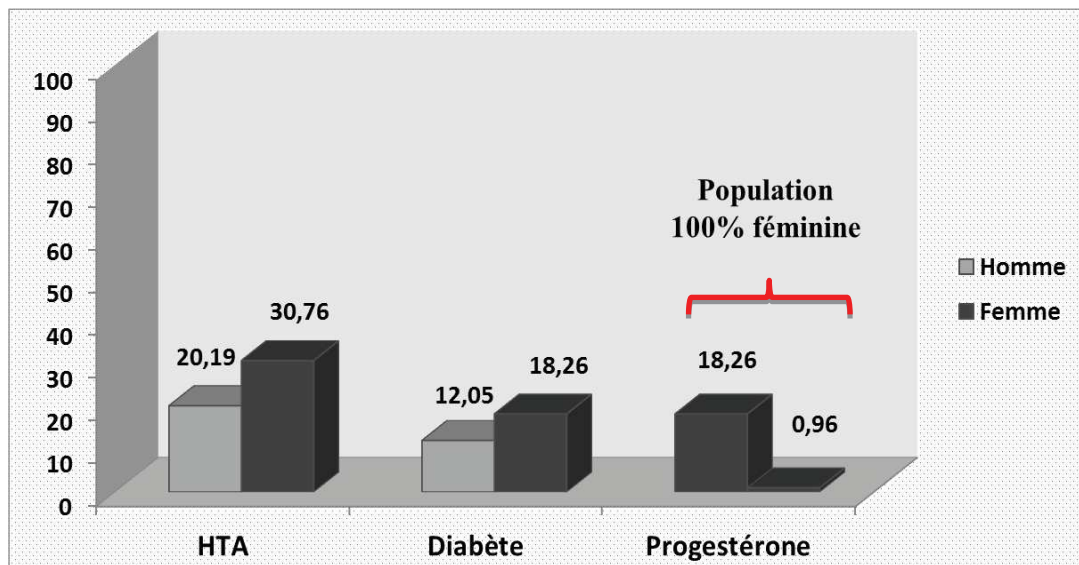


Figure 16 : Répartition des sujets malades selon d'autres facteurs de risque

Discussion du graphe 16

➤ Diabète

Notre étude révèle que 30.31 % des malades sont diabétiques dont 12.05 % sont des hommes et 18.26 % des femmes. Des études épidémiologiques et immunohistochimies attirent l'attention sur la contribution des glucides à la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. Ainsi Plusieurs études convergent pour démontrer que le diabète accroît le risque de développer une maladie d'Alzheimer.

La Honolulu-Asia Aging Study a également mis en évidence que le diabète était associé à la maladie d'Alzheimer et que cette association était particulièrement forte avec les patients porteurs de l'allèle e4 de l'apolipoprotéine E (*Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ.,2002*).

➤ HTA

L'HTA est le facteur de risque le plus fréquent chez les patients, parmi les 104 malades nous avons 20.19 % hommes et 30.76 % femmes donc 50.95% sont des hypertendus. Les études longitudinales sont les plus informatives puisqu'elles étudient le retentissement de l'hypertension chronique sur les fonctions cognitives (Skoog I *et al.*,1996). Leurs résultats sont concordants et la plupart d'entre elles indiquent un lien entre l'hypertension et l'altération cognitive. En particulier, l'hypertension à l'âge moyen de la vie est un paramètre fortement prédictif d'une détérioration cognitive ultérieure (OULDJAOUI A.,2011).

Ainsi, plus la pression artérielle initiale est élevée, moins bon est le fonctionnement cognitif ultérieur

➤ Progestérone

La progestérone est administrée avec des œstrogènes dans un traitement hormonal substitutif. Dans une étude soulignée dans le Journal of Neuroscience, le groupe de Pike rapporte que la progestérone n'a qu'un avantage limité pour atteintes des symptômes d'Alzheimer lorsqu'elles sont prises seules. La progestérone inhibe en fait certains des effets bénéfiques de l'hormone, la progestérone semble entraver la principale fonction bénéfique des œstrogènes: prévenir l'accumulation de protéines bêta-amyloïdes, facteur clé de risque de la maladie d'Alzheimer (Anonyme 5), Dans cette étude 0.96 % de femmes ont pris le progestérone.

2. Etude bio-informatique

Le polymorphisme génétique de l'Apo E comporte 3 allèles ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$) codant pour 3 formes de l'Apo E. Dans cette partie bio-informatique nous allons comparer les trois iso-formes du gène Apo E responsable de la forme sporadique de la maladie d'Alzheimer par la suite nous allons comparer la séquence du gène Apo E à l'iso-forme $\epsilon 4$ en utilisant l'outil BLAST.

BLAST est une méthode de recherche heuristique utilisée en bio-informatique permettant de trouver les régions similaires entre deux ou plusieurs séquences de nucléotides ou d'acides aminés et de réaliser un alignement de ces régions homologues.

Comparaison entre les iso-formes

Apo E2

ORIGIN

```

1 agggcgctga tggacgagac catgaaggag ttgaaggcct acaaatcggga actggaggaa
61 caactgacct cgggtggcggga ggagacgcgg gcacggctgt dcaaggagct gcaggcggcg
121 caggcccggc tgggcgcggga catggaggac gtgtgcggcc gcctgggtgca gtaccgcggc
181 gaggtgcagg ccatgctcgg ccagagcacc gaggagctgc ggggtgcgcct cgcctcccac
241 ctgcgcaagc ttcgtaagcg gctcctccgc gatgccgatg acctgcagaa gcgcctggca
301 gtgtaccagg ccggggcccc cgagggcgcc gagcgcggcc tcagcggcat ccgcgagcgc
361 ctggggcccc tgggtggaaca gggccgcgtg cgggcccgcca ctgtgggctc cctggccggc
421 cagccgctac aggagcgggc ccaggcctgg ggcgagcggc tgcgcgcgcg gatggaggag
481 atgggcagcc ggacccgcga ccgcctggac gaggtgaagg agcaggtggc ggaggtgcgc
541 gccaaagctgg aggagcaggc ccagcagata cgcctacagg ccgaggcctt ccaggcccgc
601 ctcaagagct ggttcgagcc cctggtggaa gacatgcagc gccagtgggc cgggctggtg
661 gagaaggtgc aggctgccgt gggcaccagc gccgcccctg tgcccagcga caatcactga
721 acgccgaagc ctgcagccat gcgacccac gccaccccgt gcctcctgcc tccgcgcagc
781 ctgcagcggg agaccctgtc cccgccccag ccgtcctcct ggggtggacc ctagtttaat
841 aaagattcac caagtttcac gca

```

Apo E3

ORIGIN

```

1 agggcgctga tggacgagac catgaaggag ttgaaggcct acaaatcggga actggaggaa
61 caactgacct cgggtggcggga ggagacgcgg gcacggctgt ccaaggact gcaggcggcg
121 caggcccggc tgggcgcggga catggaggac gtgtgcggcc gcctgggtgca gtaccgcggc
181 gaggtgcagg ccatgctcgg ccagagcacc gaggagctgc ggggtgcgcct cgcctcccac
241 ctgcgcaagc ttcgtaagcg gctcctccgc gatgccgatg acctgcagaa gtgcctggca
301 gtgtaccagg ccggggcccc cgagggcgcc gagcgcggcc tcagcggcat ccgcgagcgc
361 ctggggcccc tgggtggaaca gggccgcgtg cgggcccgcca ctgtgggctc cctggccggc
421 cagccgctac aggagcgggc ccaggcctgg ggcgagcggc tgcgcgcgcg gatggaggag
481 atgggcagcc ggacccgcga ccgcctggac gaggtgaagg agcaggtggc ggaggtgcgc
541 gccaaagctgg aggagcaggc ccagcagata cgcctacagg ccgaggcctt ccaggcccgc
601 ctcaagagct ggttcgagcc cctggtggaa gacatgcagc gccagtgggc cgggctggtg
661 gagaaggtgc aggctgccgt gggcaccagc gccgcccctg tgcccagcga caatcactga
721 acgccgaagc ctgcagccat gcgacccac gccaccccgt gcctcctgcc tccgcgcagc
781 ctgcagcggg agaccctgtc cccgccccag ccgtcctcct ggggtggacc ctagtttaat
841 aaagattcac caagtttcac gca

```


Apo E4

ORIGIN 201 bp upstream of BanII'site on chromosome 19q12-q13.2.

```

1 gggacagggg gagccctata attggacaag tctgggatcc ttgagtccta ctcagcccca
61 gcgagagtga aggacgtcct tcccaggag ccggtgagaa gcgcagtcgg gcgcacgggg
121 atgagctcag gggcctctag aaagagctgg gaccctcga agccctggcc tccaggtagt
181 ctcaggagag ctactcgggg tcgggcttgg ggagaggagg agcgggggtg aggcaagcag
241 caggggactg gacctgggaa gggctgggca gcagagacga cccgaccgcg tagaaggtgg
301 ggtggggaga gcagctggac tgggatgtaa gccatagcag gactccacga gttgtcacta
361 tcattatcga gcacctactg ggtgtcccca gtgtcctcag atctccataa ctggggagcc
421 aggggcagcg acacggtagc tagccgtcga ttggagaact ttaaaatgag gactgaatta
481 gctcataaat ggaacacggc gcttaactgt gaggttggag cttagaatgt gaagggagaa
541 tgaggaatgc gagactggga ctgagatgga accggcgggt gggagggggg ggggggatgg
601 aatttgaacc ccgggagagg aagatggaat tttctatgga ggccgacctg gggatgggga
661 gataagagaa gaccaggagg gagttaaata gggaaatggg tgggggaggc ttggtaaatg
721 tgctgggatt aggctgttgc agataatgca acaaggcttg gaaggctaac ctggggtgag
781 gccgggttgg gggcgctggg ggtgggagga gtccctactg gcggttgatt gacagtttct
841 ctttccccag actggccaat cacaggcagg aagatgaagg ttctgtgggc tgcgttctctg
901 gtcacattcc tggcaggtat gggggcgggg cttgctcggg tccccccgct cctccccctc
961 tcacctcac ctcaacctcc tggcccccatt cagacagacc ctgggcccc ctttctgagg
1021 cttctgtgct gcttctggc tctgaacagc gatttgacgc tctctgggcc tccggtttccc
1081 ccatccttga gataggagt agaagttgtt ttggtgtgtg tgtttgtgtg tggtgttttg
1141 tttttttgag atgaagtctc gctctgtcgc ccaggctgga gtgcagtggc gggatctcgg
1201 ctcaactgaa gctccgcctc ccaggctccac gccattctcc tgcctcagcc tccaagtag
1261 ctgggactac aggacatgc caccacacc gactaacttt tttgtatfff cagtagagac
1321 ggggtttcac catgttggcc aggctggctt ggaactcctg acctcaggtg atctgccctg
1381 ttcgatctcc caaagtgtg ggattacagg cgtgagccac cgcacctggc tgggagttag
1441 aggtttctaa tgcaattgcag gcagatagtg aataccagac acggggcagc tgtgatcttt
1501 attctccatc acccccacac agccctgcct ggggcacaca aggacactca atacatgctt
1561 ttccgctggg ccggtggctc accctgtaa tcccagcact ttgggaggcc aaggtgggag
1621 gatcacttga gcccaggagt tcaacaccag cctgggcaac atagtgagac cctgtctcta
1681 ctaaaaatac aaaaattagc caggcatggt gccacacacc tgtgctctca gctactcagg
1741 aggctgaggc aggaggatcg cttgagccca gaaggtcaag gttgcagtga accatgttca
1801 ggccgctgca ctccagcctg ggtgacagag caagaccctg tttataaata cataatgctt

```

- Les formes E2 et E4 diffèrent chacune de la forme E3, la forme la plus fréquente, par un seul acide aminé en position 112 et 158, qui peut être occupé soit par une cystéine, soit par une arginine.
- L'Apo E2 comprend deux cystéines, l'Apo E3 comprend une cystéine en position 112 (codon TGC) et une arginine en 158 (codon CGC) et l'Apo E4 deux arginines en position 112 et 158.

Comparaison entre ε2 et ε4

BLAST » blastn suite-2sequences » RID-RMUS16F7114 Home Recent Results Saved Strategies Help

BLAST Results

[Edit and Resubmit](#) [Save Search Strategies](#) [Formatting options](#) [Download](#) [YouTube](#) [How to read this page](#) [Blast report description](#)

Job title: ApoE4_ApoE2 Blast 2 sequences

<p>RID RMUS16F7114 (Expires on 07-29 06:36 am)</p> <p>Query ID IclQuery_75107</p> <p>Description M10065.1:998-4643 Human apolipoprotein E (epsilon-4 allele) gene, complete cds</p> <p>Molecule type nucleic acid</p> <p>Query Length 3646</p> <p>Other reports: Search Summary MSA viewer</p>	<p>Subject ID IclQuery_75109</p> <p>Description KY924484.1:1192-2054 Cloning vector pcDNA3-ApoE2, complete sequence</p> <p>Molecule type nucleic acid</p> <p>Subject Length 863</p> <p>Program BLASTN 2.6.1+ Citation</p>
---	--

Graphic Summary

Distribution of the top 1 Blast Hits on 1 subject sequences

Mouse over to see the title, click to show alignments

Color key for alignment scores

■ <40	■ 40-50	■ 50-80	■ 80-200	■ >=200
-------	---------	---------	----------	---------

Range 1: 2782 to 3644 [Graphics](#) ▼ Next Match ▲ Previous Match

Score	Expect	Identities	Gaps	Strand
1572 bits(851)	0.0	859/863(99%)	0/863(0%)	Plus/Plus

```

Query 1      AGGGCGCTGATGGACGAGACCATGAAGGAGTTGAAGGCCTACAAATCGGAACCTGGAGGAA 60
Sbjct 2782  AGGGCGCTGATGGACGAGACCATGAAGGAGTTGAAGGCCTACAAATCGGAACCTGGAGGAA 2841

Query 61     CAACTGACCCCGGTGGCGGAGGAGACGCGGGCACGGCTGTCCAAGGAGCTGCAGGCGGCG 120
Sbjct 2842  CAACTGACCCCGGTGGCGGAGGAGACGCGGGCACGGCTGTCCAAGGAGCTGCAGGCGGCG 2901

Query 121    CAGGCCCGGCTGGGCGCGGACATGGAGGACGTTCAGGCCCGCTGGTGCAGTACCGCGGC 180
Sbjct 2902  CAGGCCCGGCTGGGCGCGGACATGGAGGACGTTCAGGCCCGCTGGTGCAGTACCGCGGC 2961

Query 181    GAGGTGCAGGCCATGCTCGGCCAGAGCACCAGGAGACTGCGGGTGCCTCGCTCCCAC 240
Sbjct 2962  GAGGTGCAGGCCATGCTCGGCCAGAGCACCAGGAGACTGCGGGTGCCTCGCTCCCAC 3021

Query 241    CTGCGCAAGCTTGTAAGCGGCTCCTCCGCGATGCCGATGACCTGCAGAAATCCCTGGCA 300
Sbjct 3022  CTGCGCAAGCTTGTAAGCGGCTCCTCCGCGATGCCGATGACCTGCAGAAATCCCTGGCA 3081

Query 301     GTGTACCAGGCCGGGGCCCGAGGGCGCCGAGCGCGGCTCAGCGCCATCCGCGAGCGC 360
Sbjct 3082  GTGTACCAGGCCGGGGCCCGAGGGCGCCGAGCGCGGCTCAGCGCCATCCGCGAGCGC 3141

Query 361     CTGGGGCCCTTGGTGAACAGGGCCCGTGCGGCCCGCCACTGTGGGCTCCCTGGCCGGC 420
Sbjct 3142  CTGGGGCCCTTGGTGAACAGGGCCCGTGCGGCCCGCCACTGTGGGCTCCCTGGCCGGC 3201

Query 421    CAGCCGCTACAGGAGCGGGCCAGGCCGAGGGCGAGCGGCTGCGCGCGCGGATGGAGGAG 480
Sbjct 3202  CAGCCGCTACAGGAGCGGGCCAGGCCGAGGGCGAGCGGCTGCGCGCGCGGATGGAGGAG 3261

Query 481    ATGGGCAGCCGACCCGCGACCGCTGGACGAGGTGAAGGAGCAGGTGGCGGAGGTGCGC 540
Sbjct 3262  ATGGGCAGCCGACCCGCGACCGCTGGACGAGGTGAAGGAGCAGGTGGCGGAGGTGCGC 3321

Query 541    GCCAAGCTGGAGGAGCAGGCCAGCAGATACGCCATGAGGCCGAGGCCCTCCAGGCCCGC 600
Sbjct 3322  GCCAAGCTGGAGGAGCAGGCCAGCAGATACGCCATGAGGCCGAGGCCCTCCAGGCCCGC 3381

Query 601    CTCAAGAGCTGGTTCGAGCCCTGGTGAAGACATGCAGCGCCAGTGGGCCGGGCTGGTG 660
Sbjct 3382  CTCAAGAGCTGGTTCGAGCCCTGGTGAAGACATGCAGCGCCAGTGGGCCGGGCTGGTG 3441

Query 661    GAGAAGGTGACAGGCTGCCGTGGGACCCAGCGCCCGCCCTGTGCCAGCGACAATCACTGA 720
Sbjct 3442  GAGAAGGTGACAGGCTGCCGTGGGACCCAGCGCCCGCCCTGTGCCAGCGACAATCACTGA 3501

Query 721    ACGCCGAAGCTGCAGCCATGCGACCCACGCCACCCCGTGCCTCCTGCCTCCGCGCAGC 780
Sbjct 3502  ACGCCGAAGCTGCAGCCATGCGACCCACGCCACCCCGTGCCTCCTGCCTCCGCGCAGC 3561

Query 781    CTGCAGCGGGAGACCCTGTCCCGCCCCAGCCGTCTCTGGGGTGGACCCTAGTTTAAAT 840
Sbjct 3562  CTGCAGCGGGAGACCCTGTCCCGCCCCAGCCGTCTCTGGGGTGGACCCTAGTTTAAAT 3621

Query 841    AAAGATTACCAAGTTTCACGCA 863
Sbjct 3622  AAAGATTACCAAGTTTCACGCA 3644
    
```


L'alignement des deux séquences nucléotidiques de l'Apo ε2 et l'Apo ε4 réalisé à l'outil blast a donné des résultats comme suit :

- 0 % de gaps
- Les deux séquences ont des zones d'identités de 99% avec 4 mutations en position 154 (T → C) ,252 (T → G) ,292 (T → C) et 577(A→G).

Comparaison des séquences protéiques

Sequence ID: Query_135235 Length: 239 Number of Matches: 2

Range 1: 1 to 239 [Graphics](#) ▼ Next Match ▲ Previous Match

Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
457 bits(1175)	2e-168	Compositional matrix adjust.	237/239(99%)	237/239(99%)	0/239(0%)
Query 127	RALMDETMKELKAYKSELEEQLTPVAEETRARLSKELQAAQARLGADMEDVGRRLVQYRG	186			
Sbjct 1	RALMDETMKELKAYKSELEEQLTPVAEETRARLSKELQAAQARLGADMEDVGRRLVQYRG	60			
Query 187	EVQAMLGQSTEELRVRLASHLRKLRKRLLRDADDLQRLAVYQAGAREGAERGLSAIRER	246			
Sbjct 61	EVQAMLGQSTEELRVRLASHLRKLRKRLLRDADDLQRLAVYQAGAREGAERGLSAIRER	120			
Query 247	LGPLVEQGRVRAATVGS LAGQPLQERAQAWGERLRARMEEMGSRTDRDLDEVKEQVAEVR	306			
Sbjct 121	LGPLVEQGRVRAATVGS LAGQPLQERAQAWGERLRARMEEMGSRTDRDLDEVKEQVAEVR	180			
Query 307	AKLEEQAQQIRLQAEAFQARLKSWFEPLVEDMORQWAGLVEKVQAAVGTSAAPVPSDNH	365			
Sbjct 181	AKLEEQAQQIRLQAEAFQARLKSWFEPLVEDMORQWAGLVEKVQAAVGTSAAPVPSDNH	239			

Range 2: 112 to 123 [Graphics](#) ▼ Next Match ▲ Previous Match ▲ First Match

Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
13.9 bits(24)	4.8	Compositional matrix adjust.	5/12(42%)	7/12(58%)	0/12(0%)
Query 53	RGNSTLPGLLAP	64			
Sbjct 112	RGLSAIRERLGP	123			

L'alignement des deux séquences protéique de l'Apo ε2 et l'Apo ε4 réalisé à l'outil blast a donné des résultats comme suit :

De 1 à 239

- 0 % de gaps
- Les deux séquences ont des zones d'identités de 99% avec 3 mutations en position 52 (R→ C) et 98 (R → C).

De 112 à 123

- 0 % de gaps
- Les deux séquences ont des zones d'identités de 42 % avec 7 mutations en position 14 → 22.

Comparaison entre ε2 et ε3

BLAST » blastn suite-2sequences » RID-RMUEKFEG114 Home Recent Results Saved Strategies Help

BLAST Results

[Edit and Resubmit](#) [Save Search Strategies](#) [Formatting options](#) [Download](#) [YouTube](#) [How to read this page](#) [Blast report description](#)

Job title: ApoE2_ApoE3

RID: RMUEKFEG114 (Expires on 07-29 06:31 am)

<p>Query ID: lc Query_145949</p> <p>Description: KY924484.1:1192-2054 Cloning vector pcDNA3-ApoE2, complete sequence</p> <p>Molecule type: nucleic acid</p> <p>Query Length: 863</p>	<p>Subject ID: lc Query_145951</p> <p>Description: KY924486.1:1192-2054 Cloning vector pcDNA3-ApoE3, complete sequence</p> <p>Molecule type: nucleic acid</p> <p>Subject Length: 863</p> <p>Program: BLASTN 2.6.1+ Citation</p>
--	--

Other reports: [Search Summary](#) [MSA viewer](#)

Graphic Summary

Distribution of the top 1 Blast Hits on 1 subject sequences

Mouse over to see the title, click to show alignments

Color key for alignment scores

 <40	 40-50	 50-80	 80-200	 >=200
---	--	---	---	---

Query

Range 1: 1 to 863 [Graphics](#) ▼ Next Match ▲ Previous Match

Score	Expect	Identities	Gaps	Strand
1589 bits(860)	0.0	862/863(99%)	0/863(0%)	Plus/Plus

```

Query 1  AGGGCGCTGATGGACGAGACCATGAAGGAGTTGAAGGCCTACAAATCGGAACTGGAGGAA 60
sbjct 1  AGGGCGCTGATGGACGAGACCATGAAGGAGTTGAAGGCCTACAAATCGGAACTGGAGGAA 60

Query 61  CAACTGACCCCGGTGGCGGAGGAGACGCGGGCACGGCTGTCCAAGGAGCTGCAGGGCGGCG 120
sbjct 61  CAACTGACCCCGGTGGCGGAGGAGACGCGGGCACGGCTGTCCAAGGAGCTGCAGGGCGGCG 120

Query 121  CAGGCCCGGCTGGGCGCGGACATGGAGGACGTGTGCGGGCCGCTGGTGCAGTACCGCGGC 180
sbjct 121  CAGGCCCGGCTGGGCGCGGACATGGAGGACGTGTGCGGGCCGCTGGTGCAGTACCGCGGC 180

Query 181  GAGGTGCAGGCCATGCTCGGCCAGAGCACCGAGGAGCTGCGGGTGCCTCGCCTCCAC 240
sbjct 181  GAGGTGCAGGCCATGCTCGGCCAGAGCACCGAGGAGCTGCGGGTGCCTCGCCTCCAC 240

Query 241  CTGCGCAAGCTTCGTAAGCGGCTCCTCCGCGATGCCGATGACCTGCAGAAATCCCTGGCA 300
sbjct 241  CTGCGCAAGCTTCGTAAGCGGCTCCTCCGCGATGCCGATGACCTGCAGAAATCCCTGGCA 300

Query 301  GTGTACCAGGCCGGGGCCCGCGAGGGCGCCGAGCGGGCTCAGCGCCATCCGCGAGCGC 360
sbjct 301  GTGTACCAGGCCGGGGCCCGCGAGGGCGCCGAGCGGGCTCAGCGCCATCCGCGAGCGC 360

Query 361  CTGGGGCCCTTGGTGGAAACAGGGCCGCGTGGGGCCGCACTGTGGGCTCCCTGGCCGGC 420
sbjct 361  CTGGGGCCCTTGGTGGAAACAGGGCCGCGTGGGGCCGCACTGTGGGCTCCCTGGCCGGC 420

Query 421  CAGCCGCTACAGGAGCGGGCCAGGCCCTGGGGCGAGCGGCTGCGCGCGCGGATGGAGGAG 480
sbjct 421  CAGCCGCTACAGGAGCGGGCCAGGCCCTGGGGCGAGCGGCTGCGCGCGCGGATGGAGGAG 480

Query 481  ATGGGCAGCCGACCCGCGACCCCTGGACGAGGTGAAGGAGCAGGTGGCGGAGGTGCGC 540
sbjct 481  ATGGGCAGCCGACCCGCGACCCCTGGACGAGGTGAAGGAGCAGGTGGCGGAGGTGCGC 540

Query 541  GCCAAGCTGGAGGAGCAGGCCAGCAGATACGCCACAGGCCGAGGCCCTCCAGGCCCGC 600
sbjct 541  GCCAAGCTGGAGGAGCAGGCCAGCAGATACGCCACAGGCCGAGGCCCTCCAGGCCCGC 600

Query 601  CTCAAGAGCTGGTTCGAGCCCTTGGTGGAAAGACATGCAGCGCCAGTGGGCCGGCTGGTG 660
sbjct 601  CTCAAGAGCTGGTTCGAGCCCTTGGTGGAAAGACATGCAGCGCCAGTGGGCCGGCTGGTG 660

Query 661  GAGAAGGTGCAGGCTGCCGTGGGCACCAGCGCCGCCCTGTGCCACAGCGACAATCACTGA 720
sbjct 661  GAGAAGGTGCAGGCTGCCGTGGGCACCAGCGCCGCCCTGTGCCACAGCGACAATCACTGA 720

Query 721  ACGCCGAAGCCTGCAGCCATGCGACCCACGCCACCCCGTGCCTCCTGCCTCCGCGCAGC 780
sbjct 721  ACGCCGAAGCCTGCAGCCATGCGACCCACGCCACCCCGTGCCTCCTGCCTCCGCGCAGC 780

Query 781  CTGCAGCGGGAGACCTGTCCCCGCCCCAGCCGTCTCCTGGGGTGGACCTAGTTTAA 840
sbjct 781  CTGCAGCGGGAGACCTGTCCCCGCCCCAGCCGTCTCCTGGGGTGGACCTAGTTTAA 840

Query 841  AAAGATTACCAAGTTTACGCA 863
sbjct 841  AAAGATTACCAAGTTTACGCA 863
    
```


L'alignement des deux séquences nucléotidiques de l'Apo ε2 et l'Apo ε3 réalisé à l'outil blast a donné des résultats comme suit :

- 0 % de gaps
- Les deux séquences ont des zones d'identités de 99% avec 1 mutation en position 291 (T → C).

Comparaison entre séquences protéiques

Download Graphics

lc|ORF1
Sequence ID: Query_50553 Length: 239 Number of Matches: 1

Range 1: 1 to 239 Graphics Next Match Previous Match

Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
462 bits(1189)	1e-172	Compositional matrix adjust.	238/239(99%)	238/239(99%)	0/239(0%)
Query 1	RALMDETMKELKAYKSELEEQLTPVAEETRARLSKELQAAQARLGADMEDVCGRLVQYRG	60			
Sbjct 1	RALMDETMKELKAYKSELEEQLTPVAEETRARLSKELQAAQARLGADMEDVCGRLVQYRG	60			
Query 61	EVQAMLGQSTEEELRVRLASHLRKLRKRLRDADDLCKRILAVYQAGAREGAERGLSAIRER	120			
Sbjct 61	EVQAMLGQSTEEELRVRLASHLRKLRKRLRDADDLCKRILAVYQAGAREGAERGLSAIRER	120			
Query 121	LGPLVEQGRVRAATVGS LAGQPLQERAQAWGERLRARMEEMGSRTDRRLDEVKEQVAEVR	180			
Sbjct 121	LGPLVEQGRVRAATVGS LAGQPLQERAQAWGERLRARMEEMGSRTDRRLDEVKEQVAEVR	180			
Query 181	AKLEEQAQQIRLQAEAFQARLKSWEPLVEDMQRQWAGLVEKVQAAVGTSAAPVPSDNH	239			
Sbjct 181	AKLEEQAQQIRLQAEAFQARLKSWEPLVEDMQRQWAGLVEKVQAAVGTSAAPVPSDNH	239			

L'alignement des deux séquences protéique de l'Apo ε2 et l'Apo ε3 réalisé à l'outil blast a donné des résultats comme suit :

De 1 à 239

- 0 % de gaps
- Les deux séquences ont des zones d'identités de 99% avec 1 mutation en position 89 (R → C).

Comparaison entre ε3 et ε4

BLAST » blastn suite-2sequences » RID-RMUWDA96114 Home Recent Results Saved Strategies Help

BLAST Results

[Edit and Resubmit](#) [Save Search Strategies](#) [Formatting options](#) [Download](#) [YouTube](#) [How to read this page](#) [Blast report description](#)

Blast 2 sequences

Job title: ApoE4_ApoE3

<p>RID RMUWDA96114 (Expires on 07-29 06:39 am)</p> <p>Query ID Icl Query_244409</p> <p>Description M10065.1:998-4643 Human apolipoprotein E (epsilon-4 allele) gene, complete cds</p> <p>Molecule type nucleic acid</p> <p>Query Length 3646</p>	<p>Subject ID Icl Query_244411</p> <p>Description KY924486.1:1192-2054 Cloning vector: pcDNA3-ApoE3, complete sequence</p> <p>Molecule type nucleic acid</p> <p>Subject Length 863</p> <p>Program BLASTN 2.6.1+ Citation</p>
---	---

Other reports: [Search Summary \[MSA viewer\]](#)

Graphic Summary

Distribution of the top 1 Blast Hits on 1 subject sequences

Mouse over to see the title, click to show alignments

Color key for alignment scores

■ <40	■ 40-50	■ 50-80	■ 80-200	■ >=200
-------	---------	---------	----------	---------

Query

Range 1: 1 to 863 Graphics	Next Match	Previous Match		
Score 1578 bits(854)	Expect 0.0	Identities 860/863(99%)	Gaps 0/863(0%)	Strand Plus/Plus
Query 2782	AGGGCGCTGATGGACGAGACCATGAAGGAGTTGAAGGCCTACAAATCGGAACTGGAGSAA	2841		
Sbjct 1	AGGGCGCTGATGGACGAGACCATGAAGGAGTTGAAGGCCTACAAATCGGAACTGGAGSAA	60		
Query 2842	CAACTGACCCCGGTGGCGGAGGAGACGCGGGCACGGCTGTCCAAGGAGCTGCAGGCGGCG	2901		
Sbjct 61	CAACTGACCCCGGTGGCGGAGGAGACGCGGGCACGGCTGTCCAAGGAGCTGCAGGCGGCG	120		
Query 2902	CAGGCCCGGCTGGGCGCGGACATGGAGGACGTGTCGGCCCGCTGGTGCAGTACCGCGGC	2961		
Sbjct 121	CAGGCCCGGCTGGGCGCGGACATGGAGGACGTGTCGGCCCGCTGGTGCAGTACCGCGGC	180		
Query 2962	GAGGTGCAGGCCATGCTCGGCCAGAGCACCGAGAGCTGCGGGTGCAGCCTCGCCTCCAC	3021		
Sbjct 181	GAGGTGCAGGCCATGCTCGGCCAGAGCACCGAGAGAGCTGCGGGTGCAGCCTCGCCTCCAC	240		
Query 3022	CTGCGCAAGCTTGTAAAGCGGCTCCTCCGCGATGCCGATGACCTGCAGAAAGCGCCTGGCA	3081		
Sbjct 241	CTGCGCAAGCTTGTAAAGCGGCTCCTCCGCGATGCCGATGACCTGCAGAAAGCGCCTGGCA	300		
Query 3082	GTGTACCAAGGCGGGGCCCGGAGGGCGCCGAGCGCGGCTCAGCGCCATCCGCGAGCGC	3141		
Sbjct 301	GTGTACCAAGGCGGGGCCCGGAGGGCGCCGAGCGCGGCTCAGCGCCATCCGCGAGCGC	360		
Query 3142	CTGGGGCCCTTGGTGAACAGGGCCCGCTGCGGGCCGCACTGTGGGCTCCCTGGCCGGC	3201		
Sbjct 361	CTGGGGCCCTTGGTGAACAGGGCCCGCTGCGGGCCGCACTGTGGGCTCCCTGGCCGGC	420		
Query 3202	CAGCCGCTACAGGAGCGGGCCCAAGGCTGGGGCGAGCGGCTGCGCGCGCGGATGGAGGAG	3261		
Sbjct 421	CAGCCGCTACAGGAGCGGGCCCAAGGCTGGGGCGAGCGGCTGCGCGCGCGGATGGAGGAG	480		
Query 3262	ATGGGACAGCCGGACCCGCGACCGCTGGACGAGGTGAAGGAGCAGGTGGCGGAGGTGCGC	3321		
Sbjct 481	ATGGGACAGCCGGACCCGCGACCGCTGGACGAGGTGAAGGAGCAGGTGGCGGAGGTGCGC	540		
Query 3322	GCCAAAGCTGGAGGAGCAGGCCAGCAGATACGCTGTAAGGCCGAGGCCCTCCAGGCCCGC	3381		
Sbjct 541	GCCAAAGCTGGAGGAGCAGGCCAGCAGATACGCTGTAAGGCCGAGGCCCTCCAGGCCCGC	600		
Query 3382	CTCAAGAGCTGGTTCGAGCCCTGGTGAAGAGATGACAGCGCCAGTGGGCCGGGCTGGTG	3441		
Sbjct 601	CTCAAGAGCTGGTTCGAGCCCTGGTGAAGAGATGACAGCGCCAGTGGGCCGGGCTGGTG	660		
Query 3442	GAGAAGGTGCAAGGCTGCGGTGGGCAACAGCGCCGCGCCCTGTGCCACAGCACAATCACTGA	3501		
Sbjct 661	GAGAAGGTGCAAGGCTGCGGTGGGCAACAGCGCCGCGCCCTGTGCCACAGCACAATCACTGA	720		
Query 3502	ACGCCGAAGCTGCAAGCCTGCGGACCCACGCCACCCCGTGCCTCCTGCCTCCGCGCAGC	3561		
Sbjct 721	ACGCCGAAGCTGCAAGCCTGCGGACCCACGCCACCCCGTGCCTCCTGCCTCCGCGCAGC	780		
Query 3562	CTGCAGCGGGAGACCCCTGTCCCGCCCAAGCCGTCCTCCTGGGGTGGACCCAGTTTAAAT	3621		
Sbjct 781	CTGCAGCGGGAGACCCCTGTCCCGCCCAAGCCGTCCTCCTGGGGTGGACCCAGTTTAAAT	840		
Query 3622	AAAGATTCAACCAAGTTTACAGCA	3644		
Sbjct 841	AAAGATTCAACCAAGTTTACAGCA	863		

L’alignement des deux séquences nucléotidiques de l’Apo ε4et l’Apo ε3 réalisé à l’outil blast a donné des résultats comme suit :

- 0 % de gaps
- Les deux séquences ont des zones d’identités de 99% avec 3 mutations en position 153 (T → C) ,253 (G → T) et 575 (G → A).

Comparaison entre séquences protéiques

Ic|ORF1

Sequence ID: Query_221735 Length: 239 Number of Matches: 2

Range 1: 1 to 239 [Graphics](#) ▼ Next Match ▲ Previous Match

Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
461 bits(1187)	4e-170	Compositional matrix adjust.	238/239(99%)	238/239(99%)	0/239(0%)

Query	127	RALMDETMKELKAYKSELEEQLTPVAEETRARLSKELQAAQARLGADMEDV	RGR	LVQYRG	186
Sbjct	1	RALMDETMKELKAYKSELEEQLTPVAEETRARLSKELQAAQARLGADMEDV	RGR	LVQYRG	60
Query	187	EVQAMLGQSTEEELRVRLASHLRKLRKLLRDADDLQKRLAVYQAGAREGAERGLSAIRER			246
Sbjct	61	EVQAMLGQSTEEELRVRLASHLRKLRKLLRDADDLQKRLAVYQAGAREGAERGLSAIRER			120
Query	247	LGPLVEQGRVRAATVGS LAGQPLQERAQAWGERLRARMEEMGSRTDRDLDEVKEQVAEVR			306
Sbjct	121	LGPLVEQGRVRAATVGS LAGQPLQERAQAWGERLRARMEEMGSRTDRDLDEVKEQVAEVR			180
Query	307	AKLEEQAQQIRLQAEAFQARLKSWEPLVEDMQRQWAGLVEKVQAAVGTSAAPVPSDNIH			365
Sbjct	181	AKLEEQAQQIRLQAEAFQARLKSWEPLVEDMQRQWAGLVEKVQAAVGTSAAPVPSDNIH			239

Range 2: 112 to 123 [Graphics](#) ▼ Next Match ▲ Previous Match ▲ First Match

Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
13.9 bits(24)	4.8	Compositional matrix adjust.	5/12(42%)	7/12(58%)	0/12(0%)

Query	53	RGMSTLPGLLAP	64
Sbjct	112	RGLSAIRERLGP	123

L'alignement des deux séquences protéique de l'Apo ϵ_4 et l'Apo ϵ_3 réalisé à l'outil blast a donné des résultats comme suit :

De 1 à 239

- 0 % de gaps
- Les deux séquences ont des zones d'identités de 99% avec 1 mutation en position 52 (R \rightarrow C).

De 112 à 123

- 0 % de gaps
- Les deux séquences ont des zones d'identités de 42 % avec 7 mutations en position 14 \rightarrow 22.

Comparaison d'Apo E et Apo E4

BLAST [®] » blastn suite-2sequences » RID-RJD4T67B11N Home Recent Results Saved Strategies Help

BLAST Results

[Edit and Resubmit](#) [Save Search Strategies](#) [Formatting options](#) [Download](#) [YouTube](#) [How to read this page](#) [Blast report description](#)

Blast 2 sequences

Job title: NC_000019.10:44905749-44909395 Homo sapiens...

<p>RID RJD4T67B11N (Expires on 07-28 08:32 am)</p> <p>Query ID Icl Query_167565</p> <p>Description NC_000019.10:44905749-44909395 Homo sapiens chromosome 19, GRCh38.p7 Primary Assembly</p> <p>Molecule type nucleic acid</p> <p>Query Length 3647</p>	<p>Subject ID Icl Query_167567</p> <p>Description M10065.1 Human apolipoprotein E (epsilon-4 allele) gene, complete cds</p> <p>Molecule type nucleic acid</p> <p>Subject Length 5515</p> <p>Program BLASTN 2.6.1+ Citation</p>
--	---

Other reports: [Search Summary](#) [MSA viewer](#)

Graphic Summary

Distribution of the top 69 Blast Hits on 1 subject sequences [?](#)

Mouse over to see the title, click to show alignments

Color key for alignment scores

■ <40	■ 40-50	■ 50-80	■ 80-200	■ >=200
-------	---------	---------	----------	---------

M10065.1 Human apolipoprotein E (epsilon-4 allele) gene, complete cds
 Sequence ID: Query_167567 Length: 5515 Number of Matches: 69

Range 1: 998 to 4643 [Graphics](#) ▼ Next Match ▲ Previous Match

Score	Expect	Identities	Gaps	Strand
6498 bits(7206)	0.0	3638/3651(99%)	9/3651(0%)	Plus/Plus

Query	1	GGGACAGGGGGAGCCCTATAATTGGACAAGTCTGGGATCCTTGAGTCCTACTCAGCCCCA	60
Sbjct	998	GGGACAGGGGGAGCCCTATAATTGGACAAGTCTGGGATCCTTGAGTCCTACTCAGCCCCA	1057
Query	61	GCGGAGGTGAAGGACGTCTTCCCCAGGAGCCGGTGAGAAGCGCAGTCGGGGGCACGGGG	120
Sbjct	1058	GCGGAGGTGAAGGACGTCTTCCCCAGGAGCCGGTGAGAAGCGCAGTCGGGGGCACGGGG	1117
Query	121	ATGAGCTCAGGGGCCCTAGAAAAGAGCTGGGACCTGGGAACCCCTGGCC TCCAGGTAGT	180
Sbjct	1118	ATGAGCTCAGGGGCCCTAGAAAAGAGCTGGGACCTGGGAACCCCTGGCC TCCAGGTAGT	1177
Query	181	CTCAGGAGAGCTACTCGGGGTCGGGCTTGGGGAGAGGAGGAGCGGGGGTGAGGCAAGCAG	240
Sbjct	1178	CTCAGGAGAGCTACTCGGGGTCGGGCTTGGGGAGAGGAGGAGCGGGGGTGAGGCAAGCAG	1237
Query	241	CAGGGGACTGGACCTGGGAAGGGCTGGGCAGCAGAGACGACCCGACCCGCTAGAAGGTGG	300
Sbjct	1238	CAGGGGACTGGACCTGGGAAGGGCTGGGCAGCAGAGACGACCCGACCCGCTAGAAGGTGG	1297
Query	301	GGTGGGAGAGCAGCTGGACTGGGATGTAAGCCATAGCAGGACTCCACGAGTTGTC ACTA	360
Sbjct	1298	GGTGGGAGAGCAGCTGGACTGGGATGTAAGCCATAGCAGGACTCCACGAGTTGTC ACTA	1357
Query	361	TCA TTA TCGAGCACCTACTGGGTGTC CCAAGTGTCTCAGATCTCCATAACTGGGGAGC	420
Sbjct	1358	TCA TTA TCGAGCACCTACTGGGTGTC CCAAGTGTCTCAGATCTCCATAACTGGGGAGC	1416
Query	421	CAGGGGCAGCGACACGGTAGCTAGCCGTCGATTGGAGA ACTTTAAAATGAGGACTGAATT	480
Sbjct	1417	CAGGGGCAGCGACACGGTAGCTAGCCGTCGATTGGAGA ACTTTAAAATGAGGACTGAATT	1476
Query	481	AGCTCATAAAATGGAACACGGCGCTTAACTGTGAGGTTGGAGCTTAGAATGTGAAGGGAGA	540
Sbjct	1477	AGCTCATAAAATGGAACACGGCGCTTAACTGTGAGGTTGGAGCTTAGAATGTGAAGGGAGA	1536

Range 7: 4777 to 5048 [Graphics](#) ▼ Next Match ▲ Previous Match ▲ First Match

Score	Expect	Identities	Gaps	Strand
215 bits(238)	2e-58	219/285(77%)	13/285(4%)	Plus/Minus
Query 1568	ACTGGGCGCGGTGGCT	ACCCCTGTAATCCCAGCAC	TTGGGAGGCCAAGGTGGGAGGAT	1627
Sbjct 5048	CCCGGCATGGTGGCT	AGGCTGTAATCTCAGCAC	TTGGGAGGTC--CGCGGGTGGAT	4991
Query 1628	CACCTGAGCCCAAGAGTT	CAACACCAGCCTGGGCAACATAGTGA	SACCCTGCTCTACTA	1687
Sbjct 4990	CACCTGGTTC--AGGAGTT	TGAGACCTGCCTGGCCAACATGGTG	AAGCTCGTCTCTACTA	4933
Query 1688	AAAAATACAAAAATTAGC	CAGGCATGGGCCACACACT	TGTGCTCTCAGCTACTCAGGAGG	1747
Sbjct 4932	AAAAATACAAAAATTAGC	GGGTGTGTGTGTGTGAG	CTGTAATCCCAGCTACT-----	4880
Query 1748	CTGAGGCAAGGGATCGCTT	GAGCCCAGAAGGTCAAGGTTGCAGTGA	ACCATGTTTCAGGC	1807
Sbjct 4879	--GGGCAACGATCGCTT	GAACCCAAGAGGCAGAGGTTGCAGT	GAGCCAAGATCGTGC	4822
Query 1808	CGCTGCACTCCAGCCTGGGT	GACAGAGCAAGACCCTGTTTATAAA		1852
Sbjct 4821	CACTGCACTCTAGCCTGGGT	GACAGAGCAAGACCCTGTTTATAAA		4777

Range 8: 5276 to 5460 [Graphics](#) ▼ Next Match ▲ Previous Match ▲ First Match

Score	Expect	Identities	Gaps	Strand
161 bits(178)	4e-42	150/188(80%)	3/188(1%)	Plus/Minus
Query 1588	CCTGTAATCCCAGCAC	TTGGGAGGCCAAGGTGGGAGGAT	LACTTGAGCCAGGAGTTCA	1647
Sbjct 5460	CCTGGATCCCAGCAC	TTGGGAGGCCCATGGCGAGGAT	TCTTGAGCT-AGGGTTTG	5402
Query 1648	ACACAGCCTGGGCAACATAG	GAGACCTGTCTCTAGTAAAAATAC	AAAAATAGCCAG	1707
Sbjct 5401	AGACTAGCCTGGGCAACATAT	GAGACCTGTCTCTAGTAAATAATAA	AAAA--AGTTG	5344
Query 1708	SCATGGTCCACACACCTGTGCT	CTCAGCTACTCAGGAGGTCAGGCA	GGAGGATCGCTT	1767
Sbjct 5343	GTGTGGTGTGCTAGCCAGTAGT	CTCAGCTACTCAGGAGGCAAGGTGGAGT	ATCGCTT	5284
Query 1768	GAGCCAG	1775		
Sbjct 5283	GAGCCAG	5276		

On remarque que la séquence d'Apo E et l'iso-formes Apo E4 ont plusieurs zones de similarité d'identité, ainsi des gaps sur plusieurs positions comme le montre les résultats de l'alignement de Blast. Ces modifications sont des mutations.

Les conséquences d'une mutation peuvent varier selon la partie touchée du génome, ce qui a donné, dans notre cas, les trois iso-formes de l'Apo E.

➤ L'arbre phylogénétique

Nous allons utiliser l'outil bio-informatique Clustlaw pour avoir l'alignement multiples du gène Apo E et ses trois iso-formes puis au logiciel « phylogenetic tree » on aura l'arbre phylogénétique.

```

ApoE      CTGCGGGTGCGCCTCGCCTCCCACCTGCGCAAGCTGCGTAAGCGGCTCCTCCGCGATGCC
ApoE2     CTGCGGGTGCGCCTCGCCTCCCACCTGCGCAAGCTTCGTAAGCGGCTCCTCCGCGATGCC
ApoE3     CTGCGGGTGCGCCTCGCCTCCCACCTGCGCAAGCTTCGTAAGCGGCTCCTCCGCGATGCC
ApoE4     CTGCGGGTGCGCCTCGCCTCCCACCTGCGCAAGCTTCGTAAGCGGCTCCTCCGCGATGCC
*****

ApoE      GATGACCTGCAGAAGCGCCTGGCAGTGTACCAGGCCGGGGCCC GCGAGGGCGCCGAGCGC
ApoE2     GATGACCTGCAGAAGTGCCTGGCAGTGTACCAGGCCGGGGCCC GCGAGGGCGCCGAGCGC
ApoE3     GATGACCTGCAGAAGCGCCTGGCAGTGTACCAGGCCGGGGCCC GCGAGGGCGCCGAGCGC
ApoE4     GATGACCTGCAGAAGCGCCTGGCAGTGTACCAGGCCGGGGCCC GCGAGGGCGCCGAGCGC
*****

ApoE      GGCCTCAGCGCCATCCGCGAGCGCCTGGGGCCCCTGGTGGAAACAGGGCCGCGTGCGGGGCC
ApoE2     GGCCTCAGCGCCATCCGCGAGCGCCTGGGGCCCCTGGTGGAAACAGGGCCGCGTGCGGGGCC
ApoE3     GGCCTCAGCGCCATCCGCGAGCGCCTGGGGCCCCTGGTGGAAACAGGGCCGCGTGCGGGGCC
ApoE4     GGCCTCAGCGCCATCCGCGAGCGCCTGGGGCCCCTGGTGGAAACAGGGCCGCGTGCGGGGCC
*****

ApoE      GCCACTGTGGGCTCCCTGGCCGGCCAGCCGCTACAGGAGCGGGCCCAGGCCTGGGGCGAG
ApoE2     GCCACTGTGGGCTCCCTGGCCGGCCAGCCGCTACAGGAGCGGGCCCAGGCCTGGGGCGAG
ApoE3     GCCACTGTGGGCTCCCTGGCCGGCCAGCCGCTACAGGAGCGGGCCCAGGCCTGGGGCGAG
ApoE4     GCCACTGTGGGCTCCCTGGCCGGCCAGCCGCTACAGGAGCGGGCCCAGGCCTGGGGCGAG
*****

ApoE      CGGCTGCGCGCGCGGATGGAGGAGATGGGCAGCCGGACCCGCGACCGCCTGGACGAGGTG
ApoE2     CGGCTGCGCGCGCGGATGGAGGAGATGGGCAGCCGGACCCGCGACCGCCTGGACGAGGTG
ApoE3     CGGCTGCGCGCGCGGATGGAGGAGATGGGCAGCCGGACCCGCGACCGCCTGGACGAGGTG
ApoE4     CGGCTGCGCGCGCGGATGGAGGAGATGGGCAGCCGGACCCGCGACCGCCTGGACGAGGTG
*****
    
```

L'alignement de séquences est utilisé pour annoter un gène par similarité, mais aussi pour détecter des régions conservées entre espèces, indicatrices de sites fonctionnels. En effet, notre gène Apo E et ses iso formes sont conservée tout au long les périodes évolutives, et on remarque qu'il existe une forte similarité entre ses derniers.

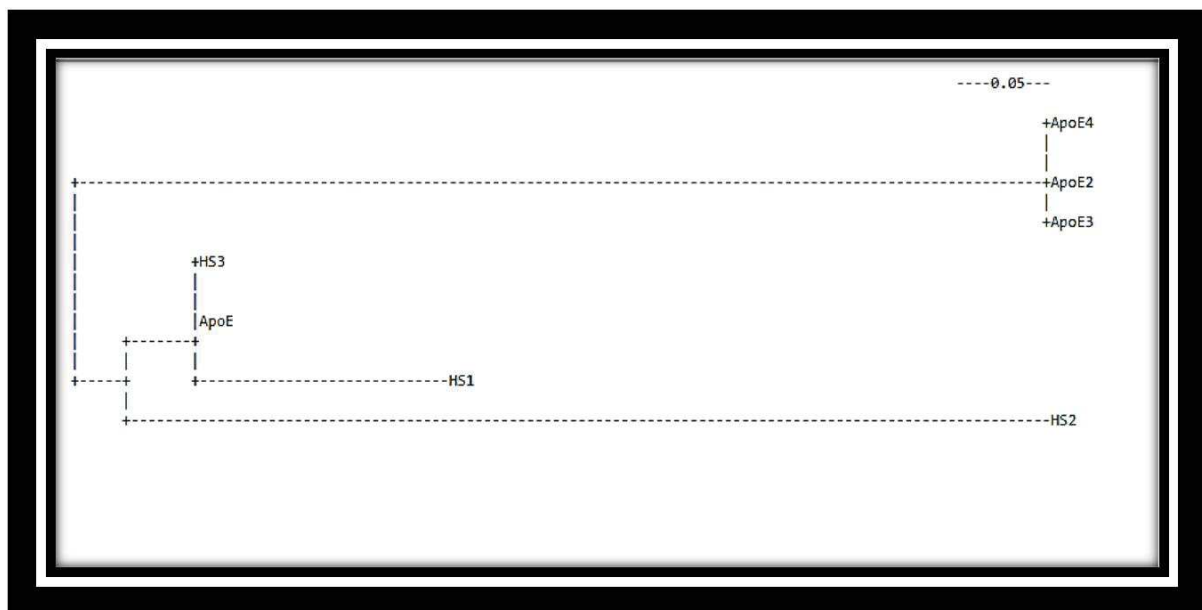


Figure 17 : L'arbre phylogénique des trois iso-formes (personnelle, 2017).

Conclusion

Le gène de l'Apo E localisé sur le chromosome 19, existe sous trois formes (allèles), La variation de la fréquence des allèles de l'apoprotéine E est différente d'une population à une autre dans le monde: Apo E2 (7-8 % de la population générale), E3 (75-80 %, la plus fréquente) et E4 (15-15 %).

Le polymorphisme génétique de l'Apo E se trouve dans la partie codante du gène et modifie la fonction de la protéine produite. Les iso-formes de l'Apo E sont structurellement et fonctionnellement différents, elles forment des complexes différents: la présence des cystéines en position 122 et 158 de l'Apo E2 permet la formation de dimères et de multimères; la seule cystéine en position 112 de l'Apo E3 autorise la formation de dimères; l'absence de cystéine à ces positions, remplacées par des arginines dans l'Apo E4 impose la présence de cette isoforme sous forme monomérique.

Ces mutations (Arg = CGC, Cys = TGC) entraînent un polymorphisme de la longueur des fragments de restriction lors d'une digestion de l'ADN de l'exon 4 du gène de l'apoE par l'enzyme Hha I (gcg/c). La présence des deux sites identifie l'allèle $\epsilon 4$ et leur absence l'allèle $\epsilon 2$. Dans l'allèle $\epsilon 3$, l'enzyme de restriction Hha I coupe l'ADN en 158 mais pas en 112. Les trois isoformes E2, E3, E4 ont des charges respectivement égales à 0, 1+ et 2+. L'allèle $\epsilon 4$ est considéré comme l'allèle ancestral ; l'allèle $\epsilon 3$ qui est le plus fréquent, et l'allèle $\epsilon 2$ qui est habituellement le plus rare.

L'allèle E4 est connu comme étant le principal facteur de risque génétique de la forme sporadique (non familiale, la plus fréquente) de la MA même si sa présence n'est pas nécessaire au développement de la maladie. En effet, d'après des études récentes, le risque des porteurs de la forme hétérozygote E3/E4 auraient un risque de développer la maladie 3,2 fois supérieur à celui des E3/E3. Les porteurs homozygotes (E4/E4) auraient, quant à eux, un risque 11.6 fois supérieur aux E3/E3. L'allèle E2 serait, pour sa part, un allèle protecteur, puisque les porteurs E2/E3 auraient un risque de développer la maladie légèrement inférieur aux non-porteurs.

L'étude génétique d'*Apo E* dans le diagnostic ou comme facteur prédictif d'une MA n'est cependant pas justifié à travers notre étude actuelle, car le résultat n'a aucune conséquence clinique concrète.

References bibliographiques

Allsop, D., Landon, M., and Kidd, M., 1983: The isolation and amino acid composition of senile plaque core amyloid. *Brain Res.*; 259: 348–352.

Allsop, D., Landon, M., Kidd, M., Lowe, J. S., Reynolds G. P., and Gardner, A., 1986 : Monoclonal antibodies raised against a subsequence of senile plaque core protein react with plaque cores, plaque periphery and cerebrovascular amyloid in Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.*; 68: 252–256.

Chandra V, Pandav R, Dodge HH, Johnston JM, Belle SH, DeKosky ST, Ganguli M. , 2001:Incidence of Alzheimer's disease in a rural community in India: the Indo-US study ; *Neurology*;57(6): 985-989.

Coudere, A., 2000 : La recherche de marqueurs biologiques de la maladie d'Alzheimer. *Annales de biologie Clinique*. Volume 58, Numéro 5, 581-93, Septembre-Octobre, Revues générales.

Cummings JL., Vinters HV., Cole GM., and Khachaturian ZS. 1998 Alzheimer's disease: etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities.*Neurology*; 51, S2-17.

David S. Geldmacher and Peter J. Whitehouse, Jr. Differential diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1997; 48: 2S-9S.

DE. Schmechel., AM. Saunders., WJ. Strittmatter., BJ. Crain., CM.Hulette., S.H. Joo., MA. Pericak-Vance., D. Goldgaber and AD. Roses., 1993: Increased Amyloid β -Peptide Deposition in Cerebral Cortex as a Consequence of Apolipoprotein E Genotype in Late-Onset Alzheimer Disease.*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol. 90, No. 20 , pp. 9649-9653.

Derouesné C., Thibault S., Lagha-Pierucci S., Baudouin-Madec V., Ancrì D., Lacomblez L. Decreased awareness of cognitive deficits in patients with mild dementia of the Alzheimer type. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999, 14, 12, 1019-30.

Divry, P., 1927 : Etude histochimique des plaques séniles. *J Neurol Psychiatry*; 27: 643-657.

F, Lebert, F, Pasquier., 1999 : Signes et symptômes comportementaux et psychologiques de la démence. *Encycl Med Chir (Elsevier Paris) Neurologie*; 17-057, A35, 7p.

Fullerton SM, Clark AG, Weiss KM et al., 2000: Apolipoprotein E variation at the sequence haplotype level: Implications for the origin and maintenance of a major human polymorphism. *Am J Hum Genet*; 67: 881-900.

Gallez C., 2005 : Rapport sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées au nom de l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé., N : 2454.

Geldmacher D. S., Whitehouse P. J., 1996 : Current Concepts: Evaluation of Dementia. *N Engl J Med*; 335:330-336.

Gleener GG., Wong CW., 1984: Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebro-vascular amyloid protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 120, 885-890.

Hebert LE, Scherr PA, Bienas JL, Bennet DA, Eyans DA., 2003 : Alzheimer's Disease in the U.S population. Prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol*; 60: 1119-1122.

Hendrie HC., 2006 Jun: Lessons learned from international comparative cross cultural studies on dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*; 14(6): 480-8.

Holtzman D M, Pitas R E, Kilbridge J, Nathan B, Mahley R W, Bu G, and Schwartz AL., 1995 October 10: Low density lipoprotein receptor-related protein mediates apolipoprotein E-dependent neurite outgrowth in a central nervous system-derived neuronal cell line. *Proc Natl Acad Sci USA*; 92(21): 9480–9484.

Hsiung GY, Sadovnick AD., 2007: Genetics and dementia: risk factors, diagnosis, and management. *Alzheimers Dement* ; 3 : 418-27.

JL Breslow., J McPherson., AL Nussbaum., HW Williams., Ftofquist-Kahl., SK Karathanasis and VI Zannis., 1982: Identification and DNA sequence of a human apolipoprotein E cDNA clone. *J. Biol. Chem.*, Vol. 257, Issue 24, 14639-14641, 12.

Kantarci K., Jack CR. Jr., 2003: Neuroimaging in Alzheimer disease: an evidence-based review. *Neuroimaging Clin N Am.*, 13, 2, 197-209.

Kosik, K. S., Joachim, C. L., and Selkoe, D. J., 1986: Microtubule-associated protein tau is a major antigenic component of paired helical filaments in Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*; 83: 4044–4048.

Kuller LH., 2006 Dec: Dementia epidemiology research: it is time to modify the focus of research. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*; 61(12):1314-8.

Lise Lücker, Frédérique Hovaguimian, Arnaud Naville, Fabienne Groebli., Juin 2003 : La maladie d'Alzheimer : parcours du combattant. Faculté de Médecine de Genève - Immersion en communauté.

Margolis. Personal Communication. Baltimore, Med., 4/10/1982.

Marques MA, Tolar M, Harmony JA, Crutcher KA., 1996 Nov: A thrombin cleavage fragment of apolipoprotein E exhibits isoform-specific neurotoxicity. *Neuroreport*. 4;7(15-17):2529-32.

Namba Y., Tomonaga M., Kawasaki H., Otomo E., and Ikeda K., 1991: Apolipoprotein E immunoreactivity in cerebral deposits and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease and kuru plaque amyloid in Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain Res*. 541, 163–166.

Pasquier F., Bail L., Lebert F., Pruvo JP., 1994: Petit H. Determination of medial temporal lobe atrophy in early Alzheimer's disease with computed tomography. *Lancet*; 2; 343, 8901, 861-2.

Ritchie K, Kildea D., 1995 : Is senile dementia « age-related » or « ageing-related »? Evidence from meta-analysis of dementia prevalence in the oldest old. *Lancet*; **346**: 931-4.

Rousseaux S, Guerber F, Valenti K, Hadjian AJ., Nov 1992 : Le polymorphisme de l'apoprotéine E: Intérêt, détermination simple par PCR. *Revue Française des laboratoires*, N°244 : 89.

Selkoe DJ., 1999: Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer's disease *Nature*; 399, A23-A31.

Stern RG, Mohs RC, Davidson M, et al., 1994 : A longitudinal study of Alzheimer's disease: measurement, rate, and predictors of cognitive deterioration. *Am J Psychiatry*; **151**: 390-6.

Skoog I, Lernfeldt B, Landahl S et al., 1996 : 15- year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*; **347**: 1141-1145.

Shadlen MF, Larson EB, Yukawa M., 2000: The epidemiology of Alzheimer's disease and vascular dementia in Japanese and African-American populations: the search for etiological clues. ; Department of Medicine, Harborview Medical Center, School of Pharmacy, University of Washington, Seattle, USA. *Neurobiol Aging*; 21(2):171-181.

Simchowicz, T., 1910: Histologische studien uber die senile demenz [Histologic studies of senile dementia]. *Histopathology*; 4: 267.

Terry RD, Masliah E, and Salmon DP, et al., 1991: Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann Neurol*.; 30: 572-80.

Vickers JC., Dickson TC., Adlard PA., et al., 2000: The cause of neuronal degeneration in Alzheimer's disease, *Prog. Neurobiol*, 60, 139-165.

WISNIEWSKI T. AND FRANGIONE B., 1992: Apolipoprotein E: a pathological chaperone protein in patients with cerebral and systemic amyloid. *Neurosci. Lett*; 135, 235-238.

Wong CW., Quaranta V., Glenner GG., 1985: Neuritic plaques and cerebrovascular amyloid in Alzheimer disease are antigenically related *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 82, 24, 8729-32.

Wang HX, Wahlin A, Basun H, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L., 2010 : Vitamin B(12) and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology*; **56**: 1188-1194.

Site web consultés

Anonyme 1

<https://www.maladiealzheimer.fr/historique-maladie-alzheimer/>

Anonyme 2

<http://icm-institute.org/fr/actualite/comprendre-le-cerveau-et-son-fonctionnement/>

Anonyme 3

http://www.softpicks.fr/software/Multimedia/CAD/ClustalW_fr-375570.htm

Anonyme 4

<https://www.inserm.fr/actualites/rubriques/actualites-recherche/maladie-d-alzheimer-le-benefic-du-niveau-d'étude>

NCBI :

https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi?CMD=Web&PAGE_TYPE=BlastHome

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/orffinder/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>

http://www.ebi.ac.uk/Tools/services/web/toolform.ebi?tool=clustalw2_phylogeny&sequence=clustalw2-I20141008-205527-0685-78599923-es

ANNEXES

ANNEXE 1 échantillonnage

Tableau 1: Répartition des malades selon l'origine de la maladie

Origine de la maladie	Nombre	Pourcentage
Héréditaire(1)	68	65.38%
Sporadique (2)	36	34.61%

Tableau 2 : Répartition des sujets selon la pathologie et le sexe

	Femmes	Hommes	Total
ALZ	68	36	104
Sain	9	22	31
Total	77	58	135

Tableau 3: Répartition des malades par tranche d'âge

Tranche d'âge	Nombre d'Alzheimer
] 50-59[4
] 60-69[18
] 70-79[42
] 80-89[37
] 90-100[3

Tableau 4: Répartition des malades selon le niveau d'instruction

Niveau d'instruction	Nombre
Analphabètes	62
Primaire	16
moyen	22
Universitaire	4

Tableau 5: répartition des sujets malades selon d'autres facteurs de risque

Autre facteurs de risques	Homme	Femme	Homme %	Femme %
HTA	21	32	20.19	30.76
Diabète	13	19	12.05	18.26
Progestérone	1	19	18.26	0.96
Dyslipidémie	5	16	18.38	4.80

ANNEXE 2 : Séquences utilisées**Homo sapiens chromosome 19, GRCh38.p7 Primary Assembly**

>NC_000019.10:44905749-44909395 Homo sapiens chromosome 19, GRCh38.p7 Primary Assembly

GGGACAGGGGAGCCCTATAATTGGACAAGTCTGGGATCCTTGAGTCTACTCAGCCCCAGCGGAGGTGA
AGGACGTCCTTCCCCAGGAGCCGGTGAGAAGCGCAGTCGGGGGCACGGGGATGAGCTCAGGGGCCTCTAG
AAAGAGCTGGGACCCTGGGAACCCCTGGCCTCCAGGTAGTCTCAGGAGAGCTACTCGGGGTCGGGCTTGG
GGAGAGGAGGAGCGGGGTGAGGCAAGCAGCAGGGGACTGGACCTGGGAAGGGCTGGGCAGCAGAGACGA
CCCCACCCGCTAGAAGGTGGGGTGGGGAGAGCAGCTGGACTGGGATGTAAGCCATAGCAGGACTCCACGA
GTTGTCACTATCATTTATCGAGCACCTACTGGGTGTCCCCAGTGTCTCAGATCTCCATAACTGGGGAGC
CAGGGGCAGCGACACGGTAGCTAGCCGTCGATTGGAGAACCTTAAAATGAGGACTGAATTAGCTCATAAA
TGGAACACGGCGCTTAAGTGTGAGGTTGGAGCTTAGAATGTGAAGGGAGAATGAGGAATGCGAGACTGGG
ACTGAGATGGAACCGCGGTGGGGAGGGGGTGGGGGGATGGAATTTGAACCCCGGAGAGGAAGATGGAA
TTTTCTATGGAGGCCGACCTGGGGATGGGGAGATAAGAGAAGACCAGGAGGGAGTTAAATAGGGAATGGG
TTGGGGGCGGCTTGGTAAATGTGCTGGGATTAGGCTGTTGCAGATAATGCAACAAGGCTTGGAAAGGCTAA
CCTGGGGTGGAGCCGGGTTGGGGCCGGGCTGGGGGTGGGAGGAGTCTCACTGGCGGTTGATTGACAGTT
TCTCCTTCCCCAGACTGGCCAATCACAGGCAGGAAGATGAAGGTTCTGTGGGCTGCGTTGCTGGTCACAT
TCCTGGCAGGTATGGGGGCGGGCTTGCTCGGTTCCCCCGCTCCTCCCCCTCTCATCCTCACCTCAACC
TCCTGGCCCCATTGAGCAGACCTGGGCCCCCTCTTCTGAGGCTTCTGTGCTGCTTCTGGCTCTGAAC
AGCGATTTGACGCTCTCTGGCCCTCGGTTTCCCCCATCCTTGAGATAGGAGTTAGAAGTTGTTTGTGTGT
TGTTGTTTGT
GGCGGGATCTCGGCTCACTGCAAGCTCCGCCTCCAGGTCCACGCCATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCAAG
TAGCTGGGACTACAGGCACATGCCACCACACCCGACTAACTTTTTTGTATTTTTCAGTAGAGACGGGGTTT
CACCATGTTGGCCAGGCTGGTCTGGAACCTGACCTCAGGTGATCTGCCCGTTTCGATCTCCCAAAGTG
CTGGGATTACAGGCGTGAGCCACCGCACCTGGCTGGGAGTTAGAGGTTTCTAATGCATTGCAGGCAGATA
GTGAATACCAGACACGGGGCAGCTGTGATCTTTATTCTCCATCACCCCCACACAGCCCTGCCTGGGGCAC
ACAAGGACACTCAATACATGCTTTTCCGCTGGGCGCGGTGGCTCACCCCTGTAATCCAGCACTTTGGGA
GGCCAAGGTGGGAGGATCACTTGAGCCCAGGAGTTCAACACCAGCCTGGGCAACATAGTGAGACCTGTC
TCTACTAAAATAACAAAATTAGCCAGGCATGGTGCCACACACCTGTGCTCTCAGCTACTCAGGAGGCTG
AGGCAGGAGGATCGCTTGAGCCCAGAAGGTCAAGGTTGCAGTGAACCATGTTTCAGGCCGCTGCACTCCAG
CCTGGGTGACAGAGCAAGACCCTGTTTATAAATACATAATGCTTTTCCAAGTGATTAAACCAGACTCCCCC
TCACCCTGCCACCATGGCTCCAAAGAAGCATTTTGTGGAGCACCTTCTGTGTGCCCTTAGGTAAGTAGATG
CCTGGACGGGGTCAAGAGACCCTGACCCACCTTGAACCTGTTCCACACAGGATGCCAGGCCAAGGTGGA
GCAAGCGGTGGAGACAGAGCCGGAGCCCGAGCTGCGCCAGCAGACCGAGTGGCAGAGCGGCCAGCGCTGG
GAACTGGCACTGGGTCGCTTTTGGGATTACCTGCGCTGGGTGCAGACACTGTCTGAGCAGGTGCAGGAGG
AGCTGCTCAGTCTCCAGGTCACCCAGGAAGTGCAGGAGTGTCCCATCCTGGCCCTTGACCCTCTGGT
GGCGGCTATACCTCCCGAGGTCAGGTTTTCATTCTGCCCTGTCGCTAAGTCTTGGGGGGCTGGGCTCT
CTGCTGTTTCTAGCTTCTCTTCCCTTCTGACTCAGTCTCTCACACTCGTCTGCTGCTCTGTCTCTGCTCAGC
TTTGTCTCTCTCTTCCCTTCTGACTCAGTCTCTCACACTCGTCTGCTGCTGCTCTGTCTCTGCTCTCCCTA
GCTCTTTTATATAGAGACAGAGAGATGGGGTCTCACTGTGTTGCCAGGCTGGTCTTGAACCTTCTGGGCT
CAAGCGATCCTCCCGCCTCGGCCTCCCAAAGTGTGGGATTAGAGGCATGAGCCACCTTGCCCGCCTCC
TAGCTCCTTCTCGTCTCTGCTCTGCTCTGCTCTGCTCTGCTCTGCTCTGCTCTGCTCTGCTCTGCTCTC
GGCCTCTGCCCGGTTCCCTTCTCTCCCTCTTGGGTCTCTCTGGCTCATCCCCATCTCGCCCGCCCATCCC
AGCCCTTCTCCCCGCTCCCACTGTGCGACACCTCCCGCCTCTCGGCCGAGGGCGCTGATGGACGAG
ACCATGAAGGAGTTGAAGGCCTACAAATCGGAAGTGGAGGAACAACCTGACCCCGGTGGCGGAGGAGACGC
GGGCACGGCTGTCCAAGGAGCTGCAGGCGGCGCAGGCCCGGCTGGGCGCGGACATGGAGGACGTGTGCGG
CCGCCTGGTGCAGTACCGCGGCGAGGTGCAGGCCATGCTCGGCCAGAGCACCGAGGAGCTGCGGGTGC
CTCGCCTCCACCTGCGCAAGCTGCGTAAGCGGCTCCTCCCGATGCCGATGACCTGCAGAAGCGCCTGG
CAGTGTACCAGGCCGGGGCCCGGAGGGCGCCGAGCGCGGCTCAGCGCCATCCGCGAGCGCCTGGGGCC
CCTGGTGAACAGGGCCGCGTGCGGGCGGCCACTGTGGGCTCCCTGGCCGGCCAGCCGCTACAGGAGCGG
GCCAGGCCTGGGGCGAGCGGCTGCGCGCGCGGATGGAGGAGATGGGCAGCCGGACCCGCGACCGCCTGG
ACGAGGTGAAGGAGCAGGTGGCGGAGGTGCGCGCCAAGCTGGAGGAGCAGGCCAGCAGATACGCTGCA
GGCCGAGGCCTTCCAGGCCCGCCTCAAGAGCTGGTTCGAGCCCTGTTGGAAGACATGCAGCGCCAGTGG
GCCGGGCTGGTGGAGAAGGTGCAGGCTGCCGTGGGACACCGCCCGCCCTGTGCCACGCACAATCACT
GAACGCCGAAGCCTGCAGCCATGCGACCCACGCCACCCCGTGCCTCCTGCTCCGCGCAGCCTGCAGCG
GGAGACCCTGTCCCGCCCCAGCCGTCTCCTGGGGTGGACCCTAGTTTAAATAAAGATTACCAAGTTTC
ACGCATC

➤ L'ORF

>lc|ORF28

MLLRLCLCPLHLLSASVSVSFSRPLPRSFSPSWVSLAHPHLARPIPALLPASHCATPSRP
 LGRRALMDETMKELKAYKSELEEQLTPVAEETRARLSKELQAAQARLGADMEDVC
 GRLVQYRGEVQAMLGQSTEELRVRLASHLRKLRKRLLRDADDLQKRLAVYQAGAR
 EGAERGLSAIRERLGPLVEQGRVRAATVGS LAGQPLQERAQAWGERLRARMEEMGS
 RTRDRLDEVKEQVAEVRAKLEEQAAQQIRLQAEAFQARLKSWFEP LVEDMQRQWAG
 LVEKVQAAVGTSAAPVPSDNH

Mark subset... Marked: 0 Download marked set as Protein FASTA ▾

Label	Strand	Frame	Start	Stop	Length (nt aa)
ORF28	+	2	2594	3502	909 302
ORF56	-	2	3208	2483	726 241
ORF71	-	3	3495	2821	675 224
ORF45	-	1	3122	2520	603 200
ORF16	+	1	3064	3621	558 185
ORF53	-	1	974	504	471 156
ORF15	+	1	2572	3039	468 155
ORF41	+	3	2850	3299	450 149
ORF55	-	2	3628	3209	420 139
ORF54	-	1	440	48	393 130

Human apolipoprotein E (epsilon-4 allele) gene, complete cds

>M10065.1:998-4643 Human apolipoprotein E (epsilon-4 allele) gene, complete cds

```
GGGACAGGGGGAGCCCTATAATTGGACAAGTCTGGGATCCTTGAGTCTACTCAGCCCCAGCGGAGGTGA
AGGACGTCCTTCCCCAGGAGCCGGTGAGAAGCGCAGTCGGGGGCACGGGGATGAGCTCAGGGGCCTCTAG
AAAGAGCTGGGACCCTGGGAAGCCCTGGCCTCCAGGTAGTCTCAGGAGAGCTACTCGGGGTCGGGCTTGG
GGAGAGGAGGAGCGGGGTGAGGCAAGCAGCAGGGGACTGGACCTGGGAAGGGCTGGGCAGCAGAGACGA
CCCGACCCGCTAGAAGGTGGGGTGGGGAGAGCAGCTGGACTGGGATGTAAGCCATAGCAGGACTCCACGA
GTTGTCACTATCATTATCGAGCACCTACTGGGTGTCCCCAGTGTCTCAGATCTCCATAACTGGGGAGCC
AGGGGCAGCGACACGGTAGCTAGCCGTCGATTGGAGAACTTTAAAATGAGGACTGAATTAGCTCATAAAT
GGAACACGGCGCTTAACTGTGAGGTTGGAGCTTAGAATGTGAAGGGAGAATGAGGAATGCGAGACTGGGA
CTGAGATGGAACCGGCGGTGGGGAGGGGGTGGGGGGATGGAATTTGAACCCCGGGAGAGGAAGATGGAAT
TTTCTATGGAGGCCGACCTGGGGATGGGGAGATAAGAGAAGACCAGGAGGGAGTTAAAATAGGGAATGGGT
TGGGGGCGGCTTGGTAAATGTGCTGGGATTAGGCTGTTGCAGATAATGCAACAAGGCTTGGAAAGCTAAC
CTGGGGTGAGGCCGGGTGGGGGCGCTGGGGGTGGGAGGAGTCTCACTGGCGGTTGATTGACAGTTTCT
CCTTCCCCAGACTGGCCAATCACAGGCAGGAAGATGAAGGTTCTGTGGGCTGCGTTGCTGGTCACATTC
TGGCAGGTATGGGGGCGGGGCTTGCTCGGTTCCCCCGCTCTCCCCCTCTCATCTCACCTCAACCTCC
TGGCCCCATTGAGACAGACCCTGGGCCCCCTCTTCTGAGGCTTCTGTGCTGCTTCTGGCTCTGAACAGC
GATTTGACGCTCTCTGGGCCTCGGTTTTCCCCCATCTTGAGATAGGAGTTAGAAGTTGTTTTGTTGTTGT
TGTTTTGTTGTTGTTGTTTTGTTTTTTGAGATGAAGTCTCGCTCTGTGCGCCAGGCTGGAGTGCAGTGGC
GGGATCTCGGCTCACTGCAAGCTCCGCTCCCAGGTCCACGCCATTCTCTGCCTCAGCCTCCCAAGTAG
CTGGGACTACAGGCACATGCCACCACACCCGACTAACTTTTTTGTATTTTCAGTAGAGACGGGGTTTAC
CATGTTGGCCAGGCTGGTCTGGAACCTCTGACCTCAGGTGATCTGCCCCTTCGATCTCCCAAAGTGCTG
GGATTACAGGCGTGAGCCACCGCACCTGGCTGGGAGTTAGAGGTTTCTAATGCATTGCAGGCAGATAGTG
AATACCAGACACGGGGCAGCTGTGATCTTTATTCTCCATCACCCCCACACAGCCCTGCCTGGGGCACACA
AGGACACTCAATACATGCTTTTTCCGCTGGGCCGGTGGCTCACCCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCC
AAGGTGGGAGGATCACTTGAGCCCAGGAGTTCAACACCAGCCTGGGCAACATAGTGAGACCCTGTCTCTA
CTAAAATAACAAAATTAGCCAGGCATGGTGCCACACACCTGTGCTCTCAGCTACTCAGGAGGCTGAGGC
AGGAGGATCGCTTGAGCCCAGAAGGTCAAGGTTGAGTGAACCATGTTGAGGCCGCTGCACTCCAGCCTG
GGTGACAGAGCAAGACCCTGTTTATAAATACATAATGCTTTCCAAGTGATTAACCGACTCCCCCTCAC
CCTGCCACCATGGCTCCAAAGAAGCATTGTGGAGCACCTTCTGTGTGCCCTAGGTAGCTAGATGCCT
GGACGGGTGAGAAGGACCCTGACCCGACCTTGAACCTGTTCCACACAGGATGCCAGGCCAAGGTGGAGC
AAGCGGTGGAGACAGAGCCGGAGCCCAGCTGCGCCAGCAGACCGAGTGGCAGAGCGGCCAGCGCTGGGA
ACTGGCACTGGGTGCTTTTTGGGATTACCTGCGCTGGGTGCAGACACTGTCTGAGCAGGTGCAGGAGGAG
CTGCTCAGCTCCCAGGTCACCCAGGAAGTGAAGTGTCCCCATCTGGCCCTTGACCCCTCTGGTGG
GCGGCTATACCTCCCCAGGTCCAGGTTTTCACTGCTGCCCCTGTGCTAAGTCTTGGGGGGCCTGGGTCTCT
GCTGGTTCTAGCTTCTCTTCCATTTCTGACTCCTGGCTTTAGCTCTCTGGAATTTCTCTCTCAGCTT
TGTCTCTCTCTTCCCTTCTGACTCAGTCTCTCACACTCGTCTGGCTCTGTCTCTGTCTTCCCTAGC
TCTTTTATATAGAGACAGAGAGATGGGGTCTCACTGTGTTGCCAGGCTGGTCTTGAACCTTCTGGGCTCA
AGCGATCTCCCGCCTCGGCCTCCCAAAGTGTGGGATTAGAGGCATGAGCACCTTGCCCGGCTCCTAG
CTCCTTCTTCGTCTCTGCCTCTGCCCTCTGCATCTGCTCTCTGCATCTGTCTCTGTCTCTTCTCTCGGC
CTCTGCCCCGTTCTTCTCTCCCTCTTGGGTCTCTCTGGCTCATCCCCATCTCGCCCGCCCATCCAGC
CCTTCTCCCCCGCTCCCCACTGTGCGACACCCTCCCGCCTCTCGGCCGAGGGCGCTGATGGACGAGA
```

CCATGAAGGAGTTGAAGGCCTACAAATCGGAACTGGAGGAACAACCTGACCCCCGGTGGCGGAGGAGACGCG
GGCACGGCTGTCCAAGGAGCTGCAGGCGGCGCAGGCCCGGCTGGGCGCGGACATGGAGGACGTGCGCGGC
CGCCTGGTGCAGTACCGCGGCGAGGTGCAGGCCATGCTCGGCCAGAGCACCGAGGAGCTGCGGGTGCGCC
TCGCCTCCACCTGCGCAAGCTGCGTAAGCGGCTCCTCCGCGATGCCGATGACCTGCAGAAGCGCCTGGC
AGTGTACCAGGCCGGGGCCCCGCGAGGGCGCCGAGCGCGGCCTCAGCGCCATCCGCGAGCGCCTGGGGCCC
CTGGTGGAACAGGGCCGCGTGCGGGCCGCCACTGTGGGCTCCCTGGCCGGCCAGCCGCTACAGGAGCGGG
CCCAGGCCTGGGGCGAGCGGCTGCGCGCGCGGATGGAGGAGATGGGCAGCCGGACCCGCGACCGCCTGGA
CGAGGTGAAGGAGCAGGTGGCGGAGGTGCGCGCCAAGCTGGAGGAGCAGGCCAGCAGATACGCCTGCAG
GCCGAGGCCTTCCAGGCCCGCCTCAAGAGCTGGTTCCAGCCCCCTGGTGGAAAGACATGCAGCGCCAGTGGG
CCGGGCTGGTGGAGAAGGTGCAGGCTGCCGTGGGCACCAGCGCCGCCCTGTGCCAGCGACAATCACTG
AACGCCGAAGCCTGCAGCCATGCGACCCACGCCACCCCGTGCCTCCTGCCTCCGCGCAGCCTGCAGCGG
GAGACCCTGTCCCCGCCCCAGCCGTCTCCTGGGGTGGACCCTAGTTTAATAAAGATTACCAAGTTTCA
CGCATC

➤ L'ORF

>|c|ORF13

MSLSHSSWLCLCPSLALLYRDREMGSHCVAQAGLELLGSSDPPASASQSAGIRGMST
LPGLLAPSSSLPLPSASALCICLCLLLSASAPFLLSLLGLSGSSPSRPPHPSPSPPPPHCAT
PSRPLGRRALMDETMKELKAYKSELEEQLTPVAEETRARLSKELQAAQARLGADME
DVRGRLVQYRGEVQAMLGQSTEELRVRLASHLRKLRKRLLRDADDLQKRLAVYQA
GAREGAERGLSAIRERLGPLVEQGRVRAATVGSLAGQPLQERAQAWGERLRARMEE
MGSRTDRDLDEVKEQVAEVRAKLEEQAQQIRLQAEAFQARLKSWEPLVEDMQRQ
WAGLVEKVQAAVGTSAAPVPSDNH

Mark subset... Marked: 0 Download marked set as Protein FASTA ▾

Label	Strand	Frame	Start	Stop	Length (nt aa)
ORF13	+	1	2404	3501	1098 365
ORF76	-	3	3494	2820	675 224
ORF46	-	1	3121	2558	564 187
ORF43	+	3	3063	3620	558 185
ORF59	-	2	3207	2701	507 168
ORF42	+	3	2562	3038	477 158
ORF28	+	2	2849	3298	450 149
ORF58	-	2	3627	3208	420 139
ORF35	+	3	780	1154	375 124
ORF29	+	2	3299	>3646	348 115

Cloning vector pcDNA3-ApoE2, complete sequence

```
>KY924484.1:1192-2054 Cloning vector pcDNA3-ApoE2, complete sequence
AGGGCGCTGATGGACGAGACCATGAAGGAGTTGAAGGCCTACAAATCGGAACTGGAGGAACAACCTGACCC
CGGTGGCGGAGGAGACGCGGGCACGGCTGTCCAAGGAGCTGCAGGCGGGCGCAGGCCCGGCTGGGCGCGGA
CATGGAGGACGTGTGCGGCCGCCTGGTGCAGTACCGCGGGCAGGTGCAGGCCATGCTCGGCCAGAGCACC
GAGGAGCTGCGGGTGCCTCGCCTCCCACCTGCGCAAGCTTCGTAAGCGGCTCCTCCCGGATGCCGATG
ACCTGCAGAAGTGCCTGGCAGTGTACCAGGCCGGGGCCCGCAGGGCGCCGAGCGCGGCCCTCAGCGCCAT
CCGCGAGCGCCTGGGGCCCCTGGTGGAAACAGGGCCGCGTGCGGGCGCCACTGTGGGCTCCCTGGCCGGC
CAGCCGCTACAGGAGCGGGCCCAGGCCTGGGGCGAGCGGCTGCGCGCGGGATGGAGGAGATGGGCAGCC
GGACCCGCGACCGCCTGGACGAGGTGAAGGAGCAGGTGGCGGAGGTGCGCGCCAAGCTGGAGGAGCAGGC
CCAGCAGATACGCCTACAGGCCGAGGCCTTCCAGGCCCGCCTCAAGAGCTGGTTCGAGCCCCTGGTGGAA
GACATGCAGCGCCAGTGGGCCGGGCTGGTGGAGAAGGTGCAGGCTGCCGTGGGCACCAGCGCCGCCCTG
TGCCAGCGACAATCACTGAACGCCGAAGCCTGCAGCCATGCGACCCACGCCACCCCGTGCCTCCTGCC
TCCGCGCAGCCTGCAGCGGGAGACCCTGTCCCCGCCAGCCGTCTCTCTGGGGTGGACCCTAGTTTAAT
AAAGATTCACCAAGTTTCACGCA
```

➤ L'ORF

```
>|c|ORF1
```

```
RALMDETMKELKAYKSELEEQLTPVAEETRARLSKELQAAQARLGADMEDVCGRL
VQYRGEVQAMLGQSTEELRVRLASHLRKLRLRLDADDLQKCLAVYQAGAREGA
ERGLSAIRERLGPLVEQGRVRAATVGLAGQPLQERAQAWGERLRARMEEMGSRTR
DRLDEVKEQVAEVRAKLEEQAQQIRLQAEAFQARLKSWFEPLEDQMQRQWAGLVE
KVQAAVGTSAAPVPSDNH
```

Mark subset... Marked: 0 Download marked set as Protein FASTA ▾

Label	Strand	Frame	Start	Stop	Length (nt aa)
ORF1	+	1	<1	720	720 239
ORF8	-	1	713	39	675 224
ORF6	+	3	282	839	558 185
ORF3	+	2	68	517	450 149
ORF14	-	3	426	>1	426 141
ORF4	+	2	518	>862	345 114
ORF11	-	2	340	>2	339 112
ORF12	-	3	846	574	273 90
ORF10	-	2	601	341	261 86
ORF5	+	3	<3	257	255 84

Cloning vector pcDNA3-ApoE3, complete sequence

```
>KY924486.1:1192-2054 Cloning vector pcDNA3-ApoE3, complete sequence
AGGGCGCTGATGGACGAGACCATGAAGGAGTTGAAGGCCTACAAATCGGAAGTGGAGGAACAACCTGACCC
CGGTGGCGGAGGAGACGCGGGCACGGCTGTCCAAGGAGCTGCAGGCGGCGCAGGCCCGGCTGGGCGCGGA
CATGGAGGACGTGTGCGGCCGCCTGGTGCAGTACCGCGGCGAGGTGCAGGCCATGCTCGGCCAGAGCACC
GAGGAGCTGCGGGTGCGCCTCGCCTCCCACCTGCGCAAGCTTCGTAAGCGGCTCCTCCGCGATGCCGATG
ACCTGCAGAAGCGCCTGGCAGTGTACCAGGCCGGGGCCCGCGAGGGCGCCGAGCGCGGCCCTCAGCGCCAT
CCGCGAGCGCCTGGGGCCCTGGTGGAAACAGGGCCGCGTGCGGGCGCCACTGTGGGCTCCCTGGCCGGC
CAGCCGCTACAGGAGCGGGCCAGGCCTGGGGCGAGCGGCTGCGCGCGGGATGGAGGAGATGGGCAGCC
GGACCCGCGACCGCCTGGACGAGGTGAAGGAGCAGGTGGCGGAGGTGCGCGCCAAGCTGGAGGAGCAGGC
CCAGCAGATACGCCTACAGGCCGAGGCCTTCCAGGCCCGCCTCAAGAGCTGGTTCGAGCCCTGGTGGAA
GACATGCAGCGCCAGTGGGCCGGGCTGGTGGAGAAGGTGCAGGCTGCCGTGGGCACCAGCGCCGCCCTG
TGCCAGCGACAATCACTGAACGCCGAAGCCTGCAGCCATGCGACCCACGCCACCCCGTGCCTCCTGCC
TCCGCGCAGCCTGCAGCGGGAGACCCTGTCCCCGCCAGCCGTCCTCCTGGGGTGGACCCTAGTTTAAT
AAAGATTCACCAAGTTTCACGCA
```

➤ L'ORF

```
>|cl|ORF1
```

```
RALMDETMKELKAYKSELEEQLTPVAEETRARLSKELQAAQARLGADMEDVCGRL
VQYRGEVQAMLGQSTEELRVRLASHLRKLRKLLRDADDLQKRLAVYQAGAREGA
ERGLSAIRERLGPLVEQGRVRAATVGSLAGQPLQERAQAWGERLRARMEEMGSRTR
DRLDEVKEQVAEVRAKLEEQAAQQIRLQAEAFQARLKSWFEPLEDMQRQWAGLVE
KVQAAVGTSAAPVPSDNH
```

Mark subset... Marked: 0 Download marked set as Protein FASTA ▾

Label	Strand	Frame	Start	Stop	Length (nt aa)
ORF1	+	1	<1	720	720 239
ORF8	-	1	713	39	675 224
ORF6	+	3	282	839	558 185
ORF3	+	2	68	517	450 149
ORF14	-	3	426	>1	426 141
ORF4	+	2	518	>862	345 114
ORF11	-	2	340	>2	339 112
ORF12	-	3	846	574	273 90
ORF10	-	2	601	341	261 86
ORF5	+	3	<3	257	255 84

Annexe 3 : Fiche diagnostic Maladie Alzheimer

Mini Mental State Examination MMSE

Nom du/ de la patiente :

Date :

Cachet du psychologue :

Orientation :

- Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire.
- Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

➤ **Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?**

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse,

Dans l'ordre suivant :

	0 ou 1		0 ou 1
1- En quelle année sommes-nous ?	4- Quel jour du mois ?
2- En quelle saison ?	5- Quel jour de la semaine ?
3- En quel mois ?		

- Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons :

6- Dans quel pays sommes-nous ?
7- Dans quelle province sommes-nous ?
8- Dans quelle ville sommes-nous ?
9- Pouvez-vous m'indiquer l'endroit où nous nous trouvons ?
10- A quel étage de l'immeuble sommes-nous ?

Apprentissage :

- Je vais vous dire 3 mots ; je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderais tout à l'heure.

11- Cigare		Citron		Fauteuil
12- Fleur	ou	Clé	ou	Tulipe
13- Porte		Ballon		Canard

Attention et calcul :

- Voulez vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?

14- 93
15- 86
16- 79
17- 72
18- 65

Pour tous les sujets, mêmes ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander :

- Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers : E-D-N-O-M

Rappel :

- Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?

11- Cigare		Citron		Fauteuil
12- Fleur	ou	Clé	ou	Tulipe
13- Porte		Ballon		Canard

Langage :

- Montrer un crayon

22- Quel est le nom de cet objet ?

- Montrer une montre

23- Quel est le nom de cet objet ?

- Écoutez bien et répétez après moi :

24- « pas de MAIS, de SI, ni de ET »

- Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « écoutez bien et faites ce que je vais vous dire »

25- Prenez cette feuille de papier avec la main droite

26- Pliez-la en deux

27- Et jetez-la par terre

- Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères : « fermez les yeux » et dire au sujet :

28- Faites ce qui est écrit.

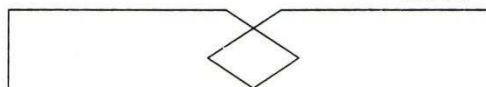
- Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :

29- voulez vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière.

Praxies constructives :

- Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, et lui demander :

30- Voulez vous recopier ce dessin



Physical Self-Maintenance Scale (PSMS)

Activités de la vie de tous les jours

Nom du/ de la patiente (e) : Date :

Évalué (e) par :

Dans chaque catégorie, les nombres un à cinq correspondent à des niveaux d'altération croissante de la fonction. Choisissez le nombre qui décrit le mieux l'état fonctionnel du patient. Faites ensuite le total des scores des six catégories. Plus le score final est élevé, plus la dégradation de la fonction est importante.

ALLER AUX TOILETTES :

- (1 point) prend entièrement soin de lui-même aux toilettes, pas d'incontinence.
- (2 points) a besoin qu'on lui rappelle d'aller aux toilettes ou a besoin d'aide pour se nettoyer ou a rares accidents (une fois par semaine au plus).
- (3 points) se souille ou se mouille pendant son sommeil plus d'une fois par semaine.
- (4 points) se souille ou se mouille en étant réveillé, plus d'une fois par semaine.
- (5 points) aucun contrôle intestinal ou vésical.

Score : 1 1 1 1 1

S'ALIMENTER :

- (1 point) mange sans assistance.
- (2 points) mange avec assistance minimale aux repas et/ou avec une préparation spéciale des aliments ou avec une aide pour desservir la table après les repas.
- (3 points) se nourrit avec assistance modérée et n'est pas propre.
- (4 points) nécessite une assistance importante pour tous les repas.
- (5 points) est incapable de se nourrir seul (e) et s'oppose aux efforts d'autrui pour le nourrir.

Score : 1 1 1 1 1

S'HABILLER :

- (1 point) s'habille, se déshabille et choisit ses habits dans la garde-robe.
- (2 points) s'habille, et se déshabille seul (e) avec une assistance minimale.
- (3 points) a besoin d'une assistance modérée pour s'habiller ou choisir ses habits.
- (4 points) nécessite une assistance importante pour s'habiller, mais coopère avec les tentatives d'aide d'autrui.
- (5 points) est totalement incapable de s'habiller et résiste aux tentatives d'aide d'autrui.

Score : 1 1 1 1 1

HYGIENE PERSONNELLE : (propreté, cheveux, ongles, mains, visage, vêtements)

- (1 point) est toujours bien habillé (e), propre, sans assistance.
- (2 points) prends soin de sa personne de façon adéquate, avec légère assistance occasionnelle, par exemple pour se raser.
- (3 points) nécessite une assistance ou une supervision modérée et régulière pour son hygiène personnelle.
- (4 points) a besoin qu'on lui fasse complètement son hygiène personnelle, mais peut rester propre après avoir été aidé par autrui.
- (5 points) réduit activement à néant tous les efforts d'autrui pour le maintenir propre.

Score : 1 1 1 1 1

LOCOMOTION :

- (1 point) se promène aux alentours ou en ville.
- (2 points) marche à l'intérieur de la résidence ou tout au plus jusqu'au prochain carrefour.
- (3 points) marche avec l'aide de (cocher une réponse)
 - a- autre personne d- déambulateur
 - b- barre d'appui é- chaise roulante- s'y installe et en descend sans aide.
 - c- canne f- chaise roulante – a besoin d'aide pour s'y installer et en descendre.
- (4 points) s'assied sans aide sur une chaise ou une chaise roulante, mais est incapable de se propulser sans aide.
- (5 points) alité plus de la moitié du temps.

Score : 1 1 1 1 1

SE BAIENER :

- (1 point) se baigner tout seul (baignoire, douche, lavage avec une éponge) sans aide.
- (2 points) se baigne tout seul, mais doit être aidé pour entrer dans la baignoire et en sortir.
- (3 points) se lave seulement le visage et les mains, mais ne peut pas se laver le reste du corps.
- (4 points) ne se lave pas seul, mais coopère avec ceux qui le baignent.
- (5 points) n'essaye pas de se laver et résiste aux efforts pour le (la) maintenir propre.

Score : 1 1 1 1 1

Score total : 16/30

Cinq Mots De Dubois

Nom :

Prénom :

Evaluateur :

Etape d'apprentissage

Rappel spontané

Fleur
Rose
Boisson
limonade
Vêtement
Chemise
Animal
éléphant
Ustensile de cuisine
Cuillère

Rappel avec indice

Score d'apprentissage /5

Etape de mémoire

Rappel spontané

Fleur
Rose
Boisson
limonade
Vêtement
Chemise
Animal
éléphant
Ustensile de cuisine
Cuillère

Rappel avec indice

Score mémoire /5

Score total /10

Geriatric Depression Scale (GDS)

(Forme abrégée à 15 points)

Nom du/ de la patient (e) :Date :

Évalué(e) par :

- 1- Êtes-vous globalement satisfait(e) de votre vie ?
- 2- Avez-vous renoncé à un grand nombre de vos activités et intérêts ?.....
- 3- Avez-vous le sentiment que votre vie est vide ?.....
- 4- Vous ennuyez-vous souvent ?.....
- 5- Êtes-vous en général de bonne humeur ?.....
- 6- Avez-vous peur que quelque chose de mauvais arrive ?.....
- 7- Êtes-vous heureux (se) la plupart du temps ?.....
- 8- Vous sentez vous souvent délaissé(e) ?.....
- 9- Préférez-vous rester à la maison plutôt que sortir et faire de nouvelles choses ?.....
- 10- Avez-vous l'impression que vous avez plus de problèmes de mémoire ces derniers temps que d'habitude ?.....
- 11- Pensez-vous qu'il est merveilleux d'être en vie maintenant ?.....
- 12- Avez-vous l'impression que la façon dont vous vivez actuellement ne vaut rien ?
- 13- Vous sentez vous en plein énergie ?.....
- 14- Avez-vous l'impression que votre situation est désespérée ?.....
- 15- Pensez-vous que la plupart des gens sont bien mieux que vous ?.....

Oui	Non
<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="radio"/>

Interprétation :

- Compter le nombre de cochés. 15 points au maximum.
- Un nombre >5 indique la possibilité d'une dépression.

1) D'après Sheikh JI and Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of shorter version.

In: Brink TL, ed. Clinical Gerontology: A guide to assessment and intervention. New York: The Haworth Press,