

République Algérienne Démocratique et Populaire



MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE SAAD DAHLEB - BLIDA 1 _

FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Mémoire De Fin d'Etude

En vue de l'obtention du titre de Docteur en Pharmacie

THEME

***Sélénium minéral, rôle dans le traitement de la maladie
d'Alzheimer, enquête sur son utilisation par la
population algérienne***

Présenté par :

- AZOUZ Messaouda Mouna
- HAMNACHE Fatima

Encadré par :

Dr.S.REBIHA, Maitre assistante en chimie minérale

Devant le jury composé de :

Président : Pr. Y. BOUGUERMOUH, Professeur en psychiatrie. USDB

Examineur : Dr. H. IMOUDACHE, Maitre-assistant en chimie minérale. USDB

Examineur : Dr. Y. DAOUD, Maitre-assistant en chimie minérale. USDB

Année universitaire : 2022/2023

Remerciement

De prime abord, nous remercions Dieu le tout Puissant et Miséricordieux, de nous avoir donné la santé, la volonté et la patience tout au long de notre travail.

*Nous exprimons nos sincères remerciements à notre encadrante Mme **REBIHA Soumeya** d'avoir accepté de diriger notre travail.*

*Nous exprimons notre grande considération et nos remerciements au **Pr.Y. BOUGUERMOUTH** (service psychiatrie C CHU Frantz Fanon), qui a fait l'honneur de présider notre jury d'évaluation.*

*Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury **Dr. IMOUDACHE** et **Dr. DAOUD** pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.*

*Nous souhaiterons également remercier la chef de service de neurologie pour son accueil et sa compréhension. Nous remercions **Pr. AMALOU** (service de neurologie CHU Frantz Fanon) et son équipe pour l'aide qu'elles nous ont fournie en mettant à notre disposition tous les moyens possibles pour l'accomplissement de ce travail.*

Un grand remerciement à tous les pharmaciens, les médecins, les malades d'Alzheimer et leurs accompagnants de nous aider à pouvoir finir notre travail.

Nous tenons à remercier vivement nos parents, nos frères et sœurs pour leur amour qui est le meilleur des encouragements.

Enfin, nous tenons à remercier tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.

Dédicace

Je dédie ce travail

À ceux que j'ai de plus cher amande. Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour. Dont ils ne cessent de me combler. Mon père « SLIMANE » et ma mère « AICHA »

En gratitude de leur soutien, leur amour et leur présence continus Tout au long de mes études et de ma vie. Que Dieu leur garde Que dieu leur procure bonne santé et longue vie.

À mes chères sœurs et à mes chers frères.

À tous mes amis.

MOUNA....

Dédicace

Par les premières lignes de ce document, j'éprouve une immense gratitude et une reconnaissance infinie à l'égard d'Allah, Créateur des cieux et des terres, Maître des temps et des circonstances.

Je dédie ce travail ...

A mes chers parents : ABDELKADER ET KHADIDJA : Aucune dédicace ne pourrait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consentis pour mon instruction et mon bien être.

A mes chers adorables frères et sœur.

A mon cher fiancé.

A mes merveilleux amis.

A tous mes enseignants durant tout mon cursus particulièrement

ZOUBIDA.

FATMA...

Sommaire

<i>Introduction générale</i>	1
------------------------------------	---

Partie théorique

Chapitre I : Maladie d'Alzheimer

1. Généralités	3
2. Formes de la maladie d'Alzheimer	8
3. Stades de la maladie d'Alzheimer	8
4. Symptômes de la maladie d'Alzheimer	10
5. Epidémiologie	11
6. Facteurs de risque	12
7. Mécanismes physiopathologiques	16
8. Diagnostic de la maladie d'Alzheimer	22
9. Traitements de la maladie d'Alzheimer	24

Chapitre II : Sélénium

1. Introduction	28
2. Historique	28
3. Propriétés physicochimiques du sélénium	28
4. Sources de sélénium	31
5. Apports journaliers	32
6. Métabolisme	33
7. Carence	34
8. Toxicité	34
9. Indication du dosage	35
10. Techniques de quantification du sélénium	36
11. Usage industriel du sélénium	36
12. Importance biologique du sélénium	36
13. Supplémentation en sélénium	38

Chapitre III : Les études expérimentales

1. Matériel et méthodes	39
2. Résultats	40
3. Discussion	43

Partie pratique

1. Introduction et objectifs	45
2. Matériels et méthodes	45
3. Résultats et discussion	48

3.1. Enquête auprès des accompagnants des malades d'Alzheimer	49
3.2. Enquête réalisée auprès des médecins	56
3.3. Enquête réalisée auprès des praticiens d'officine	60

Conclusion

Références bibliographiques

Annexes

Résumé

Liste des Abréviations

µg :	Microgramme
µmol/l :	Micromole par litre
AAS :	Spectrométrie d'absorption atomique
ACh :	Acétylcholine
AChE :	Acétylcholine estérase
ADN :	Acide désoxyribonucléique
AGE:	Advanced Glycation End products

Al :	Aluminium
ANAES :	Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
Apo E :	Apolipoprotéine E
Apo E4 :	Apolipoprotéine de génotype E4
ChAT :	Acétyltransférase
Ca :	Calcium
CP :	Complément alimentaire
APP :	Amyloïde protéine précurseur (précurseur de la protéine amyloïde)
ATP :	Adénosine triphosphate
AVC :	Accident vasculaire cérébral
Aβ :	Peptideβ_ amyloïde
BuChE :	Butyryl-cholinestérase
Cu :	Cuivre
CYP2D6 :	Cytochrome p2D6
CYP3A4 :	Cytochrome p 3A4
DNF :	Dégénérescence neurofibrillaire
DRI:	Dietary Reference Intake
E:	Allèle
ERO :	Espèces radicalaires (ou réactives) de l'oxygène
ET:	Ecart type
Fe:	Fer
FNB:	Food National Academies Board
g :	Gramme
GPx :	Glutathion peroxydase
H₂O₂ :	Peroxyde d'hydrogène
HAS :	Haute autorité de santé

HGAFS : Fluorescence atomique avec génération d'hydrures

HTA : Hypertension artérielle

IChEs : Inhibiteur d'acétylcholine estérase

ICP/MS : Spectrométrie de masse à plasma inductif

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LCR : Liquide Céphalo-rachidien

MA : Maladie d'Alzheimer

MI : Millilitre

MMSE : Mini Mentale State Examination

n (H/F) : Nombre (homme/femme)

Na+: Sodium

NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological Disorders and Stroke–Alzheimer Disease and Related Disorders

NMDA : N-Methyl-D-Aspartate

NMDAR : Récepteur de N-Methyl-D-Aspartate

O₂^{•-} : Anion superoxyde

OH[•] : Radical hydroxyl

OMS : Organisation mondiale de la santé

Se : Sélénium

SeCys : Sélénocystéine

SNC : Système nerveux central

SNP : Système nerveux périphérique

SOD : Superoxyde dismutase

T1/2 : Temps de demi vie

Tau-P : Protéine Tau faiblement phosphorylée

TEP : Tomographie par émission de positons

Zn :	Zinc
α-sécrétase :	Alpha _sécrétase
β-sécrétase :	Béta_sécrétase
γ-sécrétase :	Gamma_sécrétase

Liste des figures

Figure 1 : Processus de la mémoire .	3
Figure 2: progression des lésions et des symptômes	6
Figure 3: schéma d'un neurone	7
Figure 4 : estimation du nombre de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et de troubles apparentés en 2015 et 2050	12
Figure 5 : Structure et métabolisme de la protéine précurseur de l'amyloïde	17

Figure 6 : Biologie des protéines Tau et leur dérégulation dans la MA	18
Figure 7 : Hypothèse de cascade amyloïde dans les synapses	18
Figure 8 : Dysfonctionnement synaptique dans la maladie d'Alzheimer	19
Figure 9 : Génération des espèces réactives d'oxygène	20
Figure 10 : IRM d'un cerveau sain (à droite) et d'un cerveau malade (à gauche)	23
Figure 11 : Tomographies d'émission de positons au FDG chez des sujets normaux (À droite), et chez des patients ayant une maladie d'Alzheimer (à gauche).	24
Figure 12: représentation schématique du mécanisme de neurotransmission cholinergique	25
Figure 13: structure des IChEs : donépézil, galantamine et rivastigmine	26
Figure 14 : tableau périodique des éléments	28
Figure 15 : les deux formes de sélénium gris et rouge	29
Figure 16 : Voies métaboliques des différentes formes d'apport en sélénium	34
Figure 17 : Répartition des MA en fonction du sexe.	49
Figure 18: Répartition des patients MA en fonction de la tranche d'âge.	49
Figure 19 : Répartition des MA selon le niveau d'instruction.	50
Figure 20 : Répartition des MA selon l'état civil.	51
Figure 21 : Répartition des MA selon le niveau économique.	52
Figure 22 : Répartition des MA selon le statut tabagique.	54
Figure 23 : pourcentage de consommation du sélénium.	55
Figure 24: pourcentage d'amélioration après consommation de sélénium.	56
Figure 25 : répartition selon la spécialité des médecins.	57
Figure 26 : répartition selon la sensibilité à la maladie d'Alzheimer.	57
Figure 27 : Estimation de la prescription selon les médecins.	58
Figure 28 : Répartition selon la forme prescrite.	59
Figure 29 : Estimation selon l'amélioration pendant le traitement par le Se.	59
Figure 30 : répartition selon les formes disponibles.	60
Figure 31 : répartition selon la catégorie qui achète le sélénium d'une façon prépondérante.	60

Liste des tableaux

Tableau 1 : Sélection de propriétés physiques et chimiques du sélénium.	30
Tableau 2: principales sources et teneurs des aliments en sélénium.	32
Tableau 3: Répartition en pourcentage des apports alimentaires journaliers en sélénium.	32
Tableau 4 : Allocation diététique recommandée et apport maximal tolérable en sélénium	33
Tableau 5 : Caractéristiques des études cas-témoins/observationnelles incluses dans la méta-analyse.	42
Tableau 6: critères d'inclusion et d'exclusion pour l'enquête auprès de la population	46
Tableau 7: critères d'inclusion et d'exclusion pour l'enquête auprès des médecins	46
Tableau 8: critères d'inclusion et d'exclusion pour l'enquête auprès des praticiens d'officine	46
Tableau 9 : Répartition des MA selon la résidence	51
Tableau 10 : répartition des patients selon les antécédents médicaux.	52
Tableau 11 : répartition des patients selon les antécédents familiaux.	53
Tableau 12 : répartition des patients selon la consommation des compléments alimentaires	54
Tableau 13 : répartition selon les connaissances en sélénium.	55
Tableau 14 : répartition selon les facteurs de risques.	58
Tableau 15 : modalité de délivrance de Se.	61

Glossaire

1. **Antioxydant** : une substance qui aide à prévenir ou à ralentir les dommages causés aux cellules par des radicaux libres, des molécules instables produites lors du métabolisme normal du corps.
2. **Cholinestérase** : une enzyme responsable de la dégradation de l'acétylcholine, un neurotransmetteur impliqué dans la mémoire et l'apprentissage.
3. **Démence** : un syndrome caractérisé par une perte progressive des fonctions cognitives, telles que la mémoire, le raisonnement, l'attention et la compréhension.
4. **Enzyme** : une protéine catalysant les réactions chimiques dans le corps.
5. **Fonctions cognitives** : Les processus mentaux liés à la connaissance, à la mémoire, à la perception, à la pensée et à la résolution de problèmes.
6. **Glutathion peroxydase** : une enzyme dépendante du sélénium qui joue un rôle important dans la protection contre le stress oxydatif.
7. **Marqueurs biologiques** : des indicateurs mesurables présents dans le corps qui peuvent être utilisés pour diagnostiquer, surveiller ou prédire l'évolution d'une maladie.
8. **Méta analyse** : une méthode d'analyse statistique qui vise à regrouper et à

synthétiser les résultats de plusieurs études scientifiques portant sur une même question de recherche. Pour fournir une estimation plus précise et fiable de l'efficacité ou de la sécurité d'un traitement ou d'une intervention médicale. Elle joue un rôle essentiel dans l'évaluation des preuves scientifiques et contribue à prendre des décisions éclairées en matière de santé.

9. **Neurodégénérescence** : la détérioration progressive des cellules nerveuses, généralement associée à des maladies neurologiques telles que la maladie d'Alzheimer.

10. **Neurotransmetteur** : une substance chimique qui permet la transmission des signaux entre les cellules nerveuses dans le cerveau.

11. **Noyau de Meynert** : c'est une région cérébrale qui est la source essentielle d'acétylcholine pour le cortex, et où on retrouve les cellules sélectivement détruites dans la maladie d'Alzheimer.

12. **Oligo-élément** : un élément chimique présent en quantités très faibles dans le corps humain, mais qui est essentiel pour la santé et le fonctionnement normal du corps.

13. **Supplémentation** : l'apport d'une substance, telle que le sélénium, sous forme de complément alimentaire ou de médicament, pour compenser une carence ou pour bénéficier de ses effets bénéfiques.

Introduction générale

Introduction générale

La maladie d'Alzheimer (MA), est une forme de démence très sévère. C'est une pathologie neurodégénérative complexe d'origine multifactorielle, liée à l'âge [1]. Il s'agit majoritairement de troubles du comportement, de troubles du langage et parfois d'atteintes motrices [2].

La physiopathologie de la MA est complexe. L'atteinte inflammatoire, les lésions multiples dues à la protéine β amyloïde, la dégénérescence neurofibrillaire, les atteintes avec une susceptibilité de gènes, les perturbations du métabolisme calcique et du fonctionnement mitochondrial coexistent, avec une intervention de multiples interfaces du stress oxydant, comme dans plusieurs pathologies neurologiques dégénératives.

Le sélénium est un micronutriment essentiel que l'on trouve sous deux formes : minérale et organique, qui fonctionne comme un cofacteur des enzymes anti oxydantes notamment la glutathion peroxydase qui élimine les espèces réactives de l'oxygène, protège les cellules contre les dommages causés par le stress oxydatif [3]. La question de savoir si le stress oxydant est la cause ou la conséquence de la maladie reste entière. Les thérapeutiques à base de sélénium à effets anti radicalaires semblent plus efficaces que dans d'autres affections [4].

Dans notre étude, nous nous sommes posé la question sur le rôle du sélénium minéral dans le traitement de la maladie d'Alzheimer et quelle est son utilisation par la population algérienne ?

Pour répondre à cette problématique, nous visons à évaluer sa délivrance par les pharmaciens en discutant les perspectives d'utilisation de suppléments de sélénium pour améliorer la santé cognitive et ralentir la progression de la maladie.

L'étude se concentrera sur une meilleure connaissance sur la maladie d'Alzheimer et l'efficacité du sélénium dans la prévention, le ralentissement ou l'amélioration des symptômes de la maladie et l'acceptation de l'utilisation du sélénium minéral comme traitement complémentaire de cette maladie neurodégénérative en Algérie. De plus, elle visera à déterminer les connaissances, les attitudes et les pratiques de la population algérienne en ce qui concerne l'utilisation du sélénium minéral, et à évaluer si cette population est informée de ses éventuels effets bénéfiques dans le contexte de la maladie d'Alzheimer.

Pour cela, nous avons adopté un plan qui comporte les éléments suivants : la première partie théorique qui est divisée en trois chapitres, le premier chapitre où nous avons abordé la Introduction générale

définition de la maladie d'Alzheimer et son histoire, ces différents stades et ces types, les troubles de la mémoire, les symptômes de la MA, et comment l'évaluer, les facteurs de risques, le diagnostic, le traitement et la prise en charge. Le deuxième chapitre est consacré à l'étude du sélénium, ses propriétés physicochimiques, ses sources ainsi que les apports journaliers recommandés, sa carence et toxicité et enfin sa relation avec la maladie d'Alzheimer, suivi d'un troisième chapitre qui englobe une étude comparative.

La deuxième partie qui est la partie pratique, elle regroupe premièrement le cadre méthodologique de la recherche où nous avons abordé la présentation de la pré-enquête, la méthode de recherche utilisée puis une présentation de lieux de recherche, le groupe de recherche ainsi que les outils utilisés et le déroulement de notre pratique. Elle aborde secondairement la présentation et l'analyse des résultats et elle est subdivisée en deux éléments : le premier élément consiste à exposer les résultats et les données, le deuxième élément constitue la discussion des hypothèses à travers les données recueillies et analysées.

Partie

théorique

Chapitre I maladie d'Alzheimer

1. Généralités

La démence constitue le type le plus courant de maladie neurodégénérative. Le terme « démence » a une portée générale et sert à décrire tout un éventail de symptômes associés au déclin des fonctions mentales qui est suffisamment grave pour réduire la capacité d'une personne à accomplir les activités de la vie quotidienne. Cependant les fonctions mentales pouvant être atteintes sont notamment la mémoire, la communication et la langue, la capacité de concentration et d'attention, le raisonnement et le jugement, de même que la perception visuelle. Le contrôle des émotions, les comportements sociaux et la motivation peuvent également se dégrader. À mesure que le trouble progresse, le besoin d'aide s'accroît, et une surveillance à peu près constante devient nécessaire tôt ou tard. La démence peut être causée par différentes maladies et blessures touchant le cerveau. La plus courante est la maladie d'Alzheimer [5].

1.1. Rappel sur la mémoire

La mémoire est une fonction importante du cerveau. Elle permet à l'homme de se construire et de s'adapter à son environnement. Elle lui permet également d'acquérir et de conserver des informations qu'il pourra utiliser ultérieurement (Figure 1), ce qui suppose que le système nerveux soit capable de stocker et restituer ces données [6]. C'est un processus qui nous entraîne à aborder différemment une situation ultérieure, en ayant la capacité à se rappeler du passé [7].

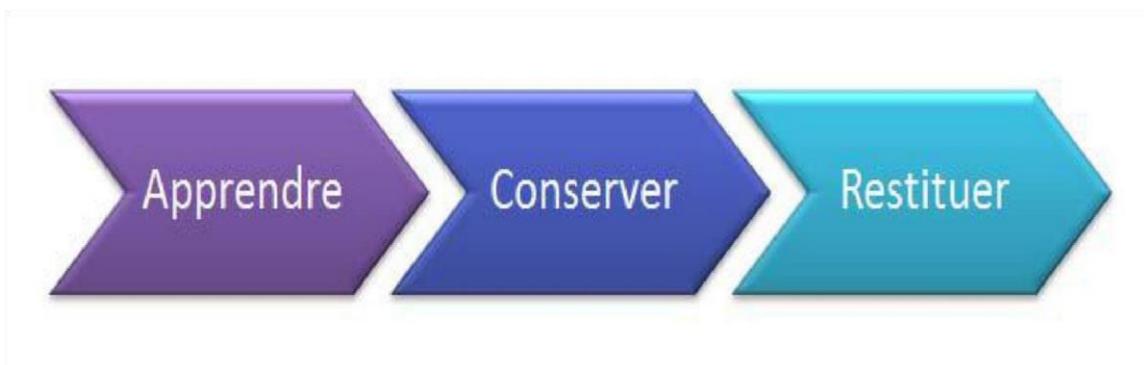


Figure 1 : Processus de la mémoire [6].

On distingue classiquement la mémoire à court terme et la mémoire à long terme :

- ✓ La mémoire à court terme concerne la rétention temporaire d'informations. Elle est aussi appelée mémoire de travail. Toutes les nouvelles informations passent par la mémoire à court terme, qui présente une capacité de stockage limitée mais sous un format facilement accessible. Cette information pourra ensuite être oubliée ou

passer dans la mémoire à long terme qui est plus durable grâce à une consolidation et un stockage [8].

- ✓ La mémoire à long terme est divisée en deux variantes : la mémoire non déclarative (ex. procédurale) et la mémoire déclarative (épisodique et sémantique). Les neuromédiateurs jouent un rôle important, par exemple on constate une diminution de la concentration d'acétylcholine au niveau du cerveau, lors de la perte de neurones, ce qui peut entraîner des troubles de la mémoire [9].

1.2.Définition

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative (perte progressive de neurone) du tissu cérébral incurable, qui entraîne la perte progressive et irréversible des fonctions mentales et notamment de la mémoire. C'est la cause la plus fréquente de démence chez l'être humain [10].

La Haute Autorité de Santé (HAS – ex Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé « ANAES ») définit la maladie d'Alzheimer (MA) comme « une affection neurodégénérative du système nerveux central caractérisée par une détérioration durable et progressive des fonctions cognitives et des lésions neuropathologies spécifiques» [11].

Elle est due à des anomalies de certaines protéines cérébrales, qui altèrent et font disparaître au fur et à mesure les neurones indispensables à la mémoire à court terme.

L'extension des lésions va progressivement altérer l'autonomie des patients, ils ne seront plus en mesure de reconnaître leurs proches. C'est une maladie qui augmente avec l'allongement de la durée de vie, elle survient après 65-70ans [12].

1.3.Historique

En 1901, Alois Alzheimer (1864-1915) neuropsychiatre allemand, décrit chez une patiente (Auguste.D) âgée de 51 ans le développement progressif d'une altération du fonctionnement intellectuel associé à des troubles psychiatriques marqué par le délire de jalousie, des hallucinations, des troubles du langage, des difficultés gestuelles, agitation et surtout des troubles de mémoire [13].

Auguste. D mourut après quatre ans de début des troubles et en 1906 Alois Alzheimer lors de l'autopsie de sa patiente décrit deux types d'anomalies : des plaques séniles, et des formations anormales situées à l'intérieur des neurones qu'il nomma « dégénérescences neurofibrillaires» [14].

En 1910, Kraepelin (1856- 1926) dans sa 8ème édition de son traité des maladies mentales proposa de donner le nom de son élève Alzheimer à une forme particulière de démence survenant chez le sujet relativement jeune [13].

Durant les années 60, la présence des mêmes lésions, plaques séniles et dégénérescences neurofibrillaires, dans les types de démences, amènera la communauté médicale à réunir ces deux entités sous un terme unique qui est démence de type d'Alzheimer [15].

Entre 1970, le terme démence de type d'Alzheimer est remplacé par maladie d'Alzheimer [16].

La maladie d'Alzheimer représente un pôle d'intérêt pour le chercheur étant donné l'accroissement du nombre des cas qui évalue à cause de l'augmentation de l'espérance de vie, les progrès scientifiques qui fournissent des outils, des techniques et des connaissances qui peuvent servir à l'exploration et à la compréhension de cette maladie que ce soit pour le diagnostic ou pour la prévention et le traitement.

1.4. Anatomopathologie

La maladie d'Alzheimer se caractérise sur le plan neuropathologique par la présence de deux types de lésions en quantité importante dans les régions hippocampiques et corticales associatives, à savoir la présence de plaques séniles et la dégénérescence neurofibrillaire.

- ✓ La dégénérescence neurofibrillaire est due aux paires de filaments en hélice, constitués d'amas de protéine tau, anormalement phosphorylées [17]. Elle se développe dans le cortex de manière stéréotypée et hiérarchisée : elle débute tout d'abord au niveau de la région hippocampique et s'étend progressivement vers le cortex temporal, puis dans les régions associatives (cortex préfrontal), et enfin dans l'ensemble du cortex [18].
- ✓ Les plaques séniles représentent des dépôts au niveau central de substance amyloïde et sont constituées de fragments de dendrites et d'astrocytes dégénérés [19]. Elles se forment dans l'ensemble du cortex cérébral de manière diffuse.

Ces deux types de lésions ont pour conséquence la destruction neuronale et entraînent la perte progressive des fonctions cognitives et de l'intégrité intellectuelle.

La MA se caractérise également par une atrophie cérébrale importante et sur le plan neurobiologique par un déficit en acétylcholine dû à la destruction du noyau de Meynert, et à la perte synaptique et neuronale [20].

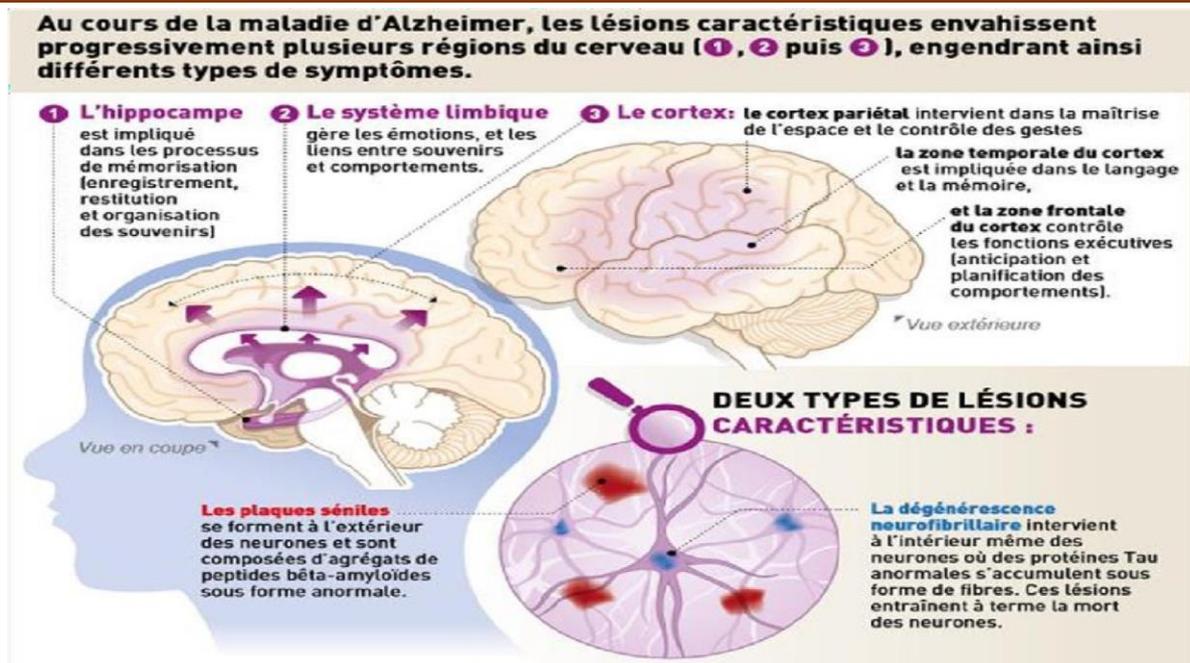


Figure 2 : progression des lésions et des symptômes [21]

1.5. Rappel sur le système nerveux humain

Chez les humains et les autres vertébrés, le système nerveux peut être généralement divisé en deux parties : le système nerveux central et le système nerveux périphérique.

- ✓ **Le système nerveux central (SNC) :** est constitué du cerveau et de la moelle épinière. C'est dans le SNC qu'a lieu toute l'analyse de l'information.
- ✓ **Le système nerveux périphérique (SNP) :** qui se compose des neurones et des portions de neurones situés en dehors du SNC, comprend les neurones sensoriels et les neurones moteurs. Les neurones sensoriels amènent les signaux jusqu'au SNC, tandis que les neurones moteurs transmettent les signaux issus du SNC [22].
- ✓ **Le cerveau :** c'est le plus noble des organes et la clef de tout l'organisme.

Le cerveau humain est un organe impair de forme schématiquement ovoïde à grand axe antéropostérieur, il occupe la boîte crânienne, mais il n'est pas en contact direct avec la cavité osseuse. Il baigne dans le liquide cébrospinal à l'intérieur d'une enceinte liquidienne [23]. Il est spécifique dans la conduite, la transmission et le traitement de l'information [24].

- ✓ **Le neurone :** c'est l'élément principal du système nerveux central (dizaines de milliards), appelé aussi cellule nerveuse. Ces cellules sont constituées d'un corps cellulaire, d'un centre trophique et d'extensions (les dendrites et l'axone) qui assurent la contiguïté de

l'influx nerveux par l'intermédiaire des synapses qui sont les points de contact entre les neurones [25]. Cette communication est effectuée par des neurotransmetteurs (figure 3), décrits par le neurone et capable de stimuler ou inhiber d'autres neurones [26]. Il existe des neurones responsables des fonctions très importantes telles que la mémoire, la concentration, la langue, résolution de problèmes, le comportement et l'humeur. Ce sont ces neurones qui seront spécifiquement affectés dans la maladie d'Alzheimer, alors que ceux qui contrôlent le moteur et la fonction sensorielle seront sauvegardés [27].

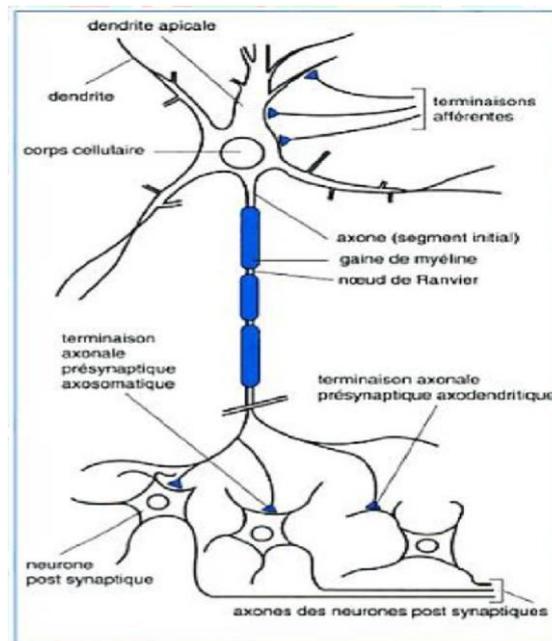


Figure 3: schéma d'un neurone [25]

Les neurones sont entourés d'autres cellules de grand nombre, à savoir les cellules gliales qui fournissent un soutien physique et nutritionnel. Il existe quatre types de cellules gliales dans le système nerveux :

✓ **Les astrocytes** : sont en contact avec des capillaires sanguins, le LCR et les neurones assurant ainsi des molécules de passage de l'oxygène à des fins nutritionnelles.

✓ **Les oligodendrocytes** : responsables de la myélinisation qui protège les fibres nerveuses et augmente la vitesse de l'influx nerveux.

✓ **Les cellules de Schwann** : ont le même rôle que les oligodendrocytes au système nerveux périphérique.

✓ **Les cellules microgliales** : ayant des caractéristiques de phagocytose qui protège le système nerveux en éliminant les substances étrangères [28].

2. Formes de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer se présente sous deux formes : une forme sporadique qui représente l'immense majorité des cas et dont les causes exactes ne sont pas encore complètement élucidées et, parallèlement, une forme familiale très rare qui est la conséquence de mutations monogéniques bien identifiées.

Les conséquences physiopathologiques des deux formes dans les stades avancés sont identiques suggérant ainsi une voie pathogénique commune. Toutefois, elles sont différentes, notamment, en termes d'évolution : les formes familiales débutent plus précocement et évoluent de manière beaucoup plus rapide et agressive [29].

2.1. Forme sporadique

Représente la forme majoritaire, soit environ 99% des patients atteints de la MA. Selon sa définition le terme sporadique qualifie « ce qui touche irrégulièrement et seulement quelques individus au sein d'une population sans qu'il ne forme une chaîne de transmission continue ». La forme sporadique est la conséquence d'un ensemble complexe de facteurs de risque génétiques et d'éléments touchant à l'environnement et au style de vie [30].

2. 2. Forme familiale

C'est une forme exceptionnelle (< 1 % des cas) c'est la plus agressive, car elle se déclare avant l'âge de 65 ans, et parfois même dès l'âge de 30 ans. Elle se transmet de façon héréditaire, le plus souvent, selon un mode autosomique dominant. Trois gènes responsables ont été associés à son développement. Il s'agit des gènes de l'APP, de la PSEN1 et de la PSEN2 [31].

3. Stades de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer a 7 stades :

Stade 01 : Aucune déficience (fonctions normales).

La personne ne présente aucun trouble de la mémoire. Aucun symptôme de démence n'est décelé lors d'un entretien avec un professionnel de la santé.

Stade 02 : Déficit cognitif très léger (pouvant être lié à l'âge ou aux premiers signes de la maladie d'Alzheimer).

La personne a parfois l'impression d'avoir des trous de mémoire, d'oublier des mots courants ou l'endroit où se trouvent certains objets de la vie quotidienne. Mais aucun symptôme de démence n'est détecté lors d'examens médicaux ou par les amis, la famille ou les collègues.

Stade 03 : Déficit cognitif léger (ces symptômes permettent de diagnostiquer chez certaines personnes, mais pas toutes, le stade précoce de la maladie d'Alzheimer).

Les difficultés courantes au stade 3 comprennent : plus de difficulté à effectuer des tâches dans un contexte social ou professionnel, oublier quelque chose juste après l'avoir lu, perdre ou ranger au mauvais endroit un objet de valeur, des difficultés accrues à planifier ou à organiser.

Stade 04 : Déficit cognitif modéré (stade léger ou précoce de la maladie d'Alzheimer).

À ce stade, un examen médical approfondi permet normalement de déceler des symptômes évidents de la maladie dans plusieurs domaines : l'oubli d'événements récents, des difficultés accrues à exécuter des tâches complexes, telles que la préparation d'un dîner pour des invités, le règlement des factures ou la gestion des comptes, l'oubli de son propre passé, des sauts d'humeur ou un effacement, notamment dans des situations socialement ou mentalement éprouvantes.

Stade 05 : Déficit cognitif modérément sévère (stade modéré ou intermédiaire de la maladie D'Alzheimer).

Les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer peuvent :

Etre incapables de se souvenir de leur propre adresse ou numéro de téléphone ou encore du lycée ou du collègue qu'elles ont fréquenté.

Etre désorientées sur le plan temporo-spatial.

Avoir des difficultés à résoudre des problèmes mathématiques simples.

Avoir besoin d'aide pour choisir des vêtements adaptés à la saison ou à une occasion particulière.

Etre encore autonome pour manger ou aller aux toilettes.

Stade 06 : Déficit cognitif sévère (stade modérément sévère ou intermédiaire de la maladie D'Alzheimer).

Les troubles de la mémoire continuent de s'aggraver, des modifications de la personnalité peuvent apparaître et les personnes ont besoin d'une aide importante pour les activités quotidiennes.

Stade 07 : Déficit cognitif très sévère (stade sévère ou avancé de la maladie d'Alzheimer).

À ce stade, la personne requiert une aide importante pour les activités quotidiennes telles que manger ou aller aux toilettes. Elle peut ne plus être capable de sourire, de se tenir assise et de lever la tête. Ses réflexes deviennent anormaux. Ses muscles se raidissent. Elle commence à avoir des troubles de la déglutition [32].

4. Symptômes de la maladie d'Alzheimer

Dans la maladie d'Alzheimer, les symptômes diffèrent d'une personne à l'autre et ne sont pas de même sévérité chez tous les malades. Les troubles de la mémoire sont ceux qui inquiètent fréquemment au début de la maladie, mais cela ne signifie pas qu'ils sont obligatoirement atteints de la maladie d'Alzheimer. En effet, il est maintenant admis que la MA est une maladie cérébrale chronique pour laquelle les lésions s'installent insidieusement durant une vingtaine d'années, et la mort en général entre huit et dix ans après le début de l'apparition des symptômes.

Il existe plusieurs troubles, voici quelques exemples de premiers symptômes, ainsi que les signes les plus avancés de la maladie :

4.1. Trouble de mémoire

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

4.2. Difficulté à planifier

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

4.3. Taches familières (apraxie)

Les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ont souvent du mal à exécuter les tâches quotidiennes, ce qui correspond aux troubles du comportement gestuel qui expliquent principalement les difficultés importantes que les personnes démentes rencontrent lors d'un déménagement ou des vacances.

4.4.Troubles du langage et de compréhension (aphasie)

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

4.5.Troubles de la reconnaissance (agnosie)

Certaines personnes atteintes de la MA peuvent avoir des problèmes de vision. Elles deviennent incapables de reconnaître des visages connus et des objets, ces problèmes ne sont pas au niveau de la vision ou de la mémoire mais d'une incapacité du cerveau à traiter l'information visuelle et auditive.

4.6.Désorientation dans le temps et/ou dans l'espace

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

4.7.Objets égarés

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

4.8.Jugement affaibli

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

4. 9.Changement d'humeur et de personnalité

La personnalité et l'humeur, peuvent changer progressivement chez les personnes atteintes de la MA, par exemple ; une personne sociale va devenir soudainement renfermée et méfiante et peut aussi dans certains cas passer du calme aux pleurs sans raison apparente [33].

5. Epidémiologie

En raison de l'association de maladie d'Alzheimer avec le vieillissement et selon les dernières estimations d'*Alzheimer Disease International* le nombre de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et de maladies apparentées augmentera de façon significative car les populations âgées continuent d'augmenter [34].

La maladie d'Alzheimer est la principale cause de démence qui représente environ 60 % ou plus de tous les cas [35]. À l'échelle mondiale, plus de 55 millions de personnes vivaient avec la maladie d'Alzheimer et ce nombre devrait dépasser 152 millions d'ici 2050 [36]. Alors que sa survenue avant 65 ans est rare (0,5 %), sa fréquence est de 2 à 4 % une fois passé cet âge. Ensuite, elle augmente proportionnellement avec celui-ci, pour dépasser 15 % à 80 ans. Cette maladie touche de plus en plus de femmes (1 femme sur 4 et 1 homme sur 5 après 85 ans) [37].

Les deux tiers d'entre eux vivant dans des pays à revenu faible ou intermédiaire, bien que des études aient montré que les taux de démence diminuent dans les pays à revenu élevé [38]. En Algérie près de 20.000 cas d'Alzheimer étaient estimés en 2018 [39].



Figure 4 : estimation du nombre de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et de troubles apparentés en 2015 et 2050 [40].

6. Facteurs de risque

Bien que les connaissances sur la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer aient bien développé depuis une dizaine d'années, les mécanismes causals de cette pathologie sont loin

d'être élucidés. La connaissance des différents facteurs de risque de cette maladie reste donc importante dans le but non seulement de mieux comprendre la pathogénie de la maladie mais aussi de la prévenir afin d'en atténuer l'incidence et ralentir leur développement.

6.1.Facteurs non modifiables

6.1.1. Age

La maladie d'Alzheimer est considérée comme une pathologie de la personne âgée. Son incidence et sa prévalence doublent tous les cinq ans dès l'âge adulte. La plupart des études épidémiologiques portent sur les personnes de plus de 65 ans, au-delà duquel les courbes s'infléchissent [41].

6.1.2. Sexe

Les femmes ont un risque plus élevé de développer une maladie d'Alzheimer que les hommes, particulièrement après l'âge de 80 ans [42]. Une étude réalisée en France a montré une différence entre les hommes et les femmes. Cette différence serait particulièrement marquée après 75-80 ans. L'influence du sexe reste cependant très controversée. Les femmes sont plus touchées par la maladie que les hommes. Ces données peuvent être liées aux différences d'espérance de vie et de pathologie associées [43].

6.1.3. Antécédents familiaux

Plusieurs études, essentiellement transversales, ont mis en évidence un risque accru de la maladie d'Alzheimer chez les sujets ayant un parent au premier degré atteint de cette pathologie. La composante génétique figure parmi la liste des facteurs de risques possible dans la MA avec implication des gènes APP, présénile 1 (PSEN1), présénile 2 (PSEN2). Cependant, les formes familiales monogéniques sont caractérisées par un début précoce (avant 60 ans) et sont exceptionnelles [44].

6.1.4. Facteurs génétiques

Des études génétiques ont montré que l'Apo E4 est l'un des principaux facteurs de risque favorisant l'apparition de la forme sporadique de la MA, ceci en favorisant les dépôts amyloïdes [45].

L'ApoE4 est un facteur de risque génétique dont le déterminisme est différent de celui des mutations dominantes précédemment évoquées. En ce qui concerne l'allèle E3, il ne semble pas avoir un impact majeur tandis que l'allèle E2 serait protecteur vis-à-vis de la MA [46].

6.2.Facteurs modifiables

6.2.1. Niveau d'éducation

Le niveau d'instruction semble avoir un effet sur la dégénérescence des fonctions cognitives et la démence. Toutefois, plusieurs mécanismes peuvent cependant expliquer de telles associations :

- Chez les sujets à niveau d'éducation élevé, ayant bénéficié éventuellement de plus grandes réserves neuronales, la perte neuronale due à la maladie d'Alzheimer s'exprimerait cliniquement plus tardivement.
- En revanche, la carence de stimulation intellectuelle chez les patients à niveau d'éducation bas pourrait entraîner un risque de perte neuronale considérable et assez rapide, et à une maladie d'Alzheimer cliniquement plus précoce [33].

6.2.2. Intoxication à l'aluminium

L'aluminium est l'élément le plus abondant dans la croûte terrestre pour lequel on y est exposé de façon continue via l'air, l'eau et le sol. Il est également retrouvé dans les aliments, les produits cosmétiques, et même les médicaments. Sa résistance à l'oxydation, sa faible densité et l'exposition croissante à l'Al, le rendent potentiellement dangereux pour la santé humaine. Il joue un rôle dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer [47].

6.2.3. Exercice physique

La pensée, la mémoire, ainsi que la réduction des taux de démence peuvent être améliorés par des exercices d'aérobic (exercices qui augmentent la fréquence cardiaque) chez des adultes d'âge moyen ou plus âgés. Les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer peuvent ainsi garder d'avantage d'autonomie grâce à des exercices de renforcement musculaire et d'amélioration de l'équilibre. Elles peuvent continuer à avoir un lien social, sans oublier que l'activité physique fait travailler leur mémoire (se souvenir des exercices de la séance

précédente) et l'orientation dans l'espace. Cette étude montre que faire une activité physique régulière diminue la progression de la démence, le comportement anormal, ainsi que la mortalité dans la maladie d'Alzheimer [48].

6.2.4. Habitudes alimentaires

Une alimentation équilibrée, type régime méditerranéen riche en fruits et légumes (antioxydants), céréales (en grains entiers), légumineuses, noix, viande blanche, pauvre en graisses saturées, sucre, viandes et modéré en poisson gras, œufs et produits laitiers est conseillée. De plus, il est important d'avoir une consommation quotidienne d'eau. On retrouve aussi l'huile d'olive dans ce régime, elle sera la principale source de lipides. Une forte consommation d'antioxydants augmente les taux de protéines dans le cerveau, ce qui protégera les cellules cérébrales de certains dommages. Suivre ce type de régime diminue le risque de développer des problèmes de mémoire et de pensée, ainsi que le développement de formes de démence. Il assure une vie plus saine, et c'est peut-être cela qui participe au bon fonctionnement cérébral, et non le régime en lui-même [49].

6.2.5. Facteurs vasculaires

- **Hypertension** : les personnes qui développent une HTA dans la quarantaine sont plus susceptibles, en moyenne, de développer un trouble cognitif que celles dont la pression artérielle est normale. L'hypertension affecte le cœur, les artères et la circulation sanguine, de sorte qu'elle augmente le risque de développer la maladie d'Alzheimer et en particulier les troubles cognitifs vasculaires [50].
- **Diabète** : la recherche a montré que le diabète de type 2 dans la quarantaine est associé à un risque accru d'Alzheimer ou de maladie apparentée, de maladies vasculaires et de troubles cognitifs. En fait, les personnes atteintes d'un diabète de type 2 sont deux fois plus susceptibles, en moyenne, de développer un trouble cognitif que les personnes en bonne santé [51].
- **Taux élevé de cholestérol** : les personnes qui présentent un taux élevé de cholestérol total sont plus susceptibles, en moyenne, de développer l'Alzheimer [52].
- **AVC** : considérés comme des facteurs de risque importants pour la MA, cependant le trouble de l'unité neurovasculaire, dû à des maladies cérébrovasculaires, pourrait entraîner une diminution du débit sanguin cérébral, induire des perturbations de la barrière hémato-encéphalique ainsi que des atrophies cérébrales sélectives, qui

pourraient toutes endommager directement les neurones et déclencher indirectement l'accumulation d'A β [53].

6.3. Autres

Les autres facteurs de risques liés à l'Alzheimer sont semblables à ceux d'autres maladies dégénératives et concernent le mode de vie. L'OMS cite par exemple : l'obésité, l'usage nocif de l'alcool, la dépression, l'isolement social et les traumatismes crâniens [54].

7. Mécanismes physiopathologiques

La maladie d'Alzheimer est une affection dont plusieurs mécanismes interviennent dans le processus physiopathologique, à savoir : la cascade amyloïde, dégénérescences neurofibrillaires, le stress oxydatif, la neuro-inflammation, dysfonctionnement synaptique et le dysfonctionnement des systèmes de neurotransmetteurs.

7.1. Cascade amyloïdogenique

La plaque sénile est une lésion sphérique extracellulaire, qui n'a pas de topographie sélective, qui est formée en son centre d'un noyau de substance amyloïde et d'une couronne de neurites (prolongements nerveux dégénérés). Elle est trouvée dans le cortex cérébral.

La substance amyloïde est constituée principalement d'une protéine amyloïde β (A- β). Cette protéine dérive d'une molécule précurseur beaucoup plus grosse appelée l'APP [55], ce dernier est une glycoprotéine transmembranaire abondante dans le SNC.

L'APP est métabolisé par deux voies : voie non amyloïdogenique (voie non pathogène) et voie amyloïdogenique (voie pathogène).

7.1.1. La voie non amyloïdogenique : c'est la voie la plus commune pour le clivage normal de la protéine APP. Tout d'abord, l'APP est clivé par l' α -sécrétase libérant un fragment N-terminal soluble (sAPP α) et un fragment C-terminal, qui est ensuite clivé par γ sécrétase afin de produire un fragment plus petit [56]. Par ailleurs, il n'y a pas de production de peptides amyloïdes.

7.1.2. La voie amyloïdogenique : dans cette voie la β -sécrétase initie la synthèse d'A β par l'élimination du domaine extracellulaire d'APP en induisant la production d'un fragment APP C-terminal et qui est par la suite clivé par la γ -sécrétase [57]. Par conséquent, ce peptide devient insoluble et s'accumule dans le

tissu nerveux, principalement en dehors des cellules pour former les dépôts amyloïdes. De plus, l'A β échappe aux divers systèmes enzymatiques et cellulaires d'élimination.

Il existe deux voies d'élimination du fragment A β libéré soit être transporté vers LCR ou le sang, soit être protéolysé par des protéases [58].

Dans les conditions physiologiques, il existe un équilibre entre la production de peptide A β et la clairance du cerveau [59] et l'App est métabolisé par voie non amyloïdogénique. Par contre dans les cas pathologiques, les peptides A β sont libérées sous forme de monomères qui s'agrègent progressivement en donnant des formes toxiques et produire les plaques qui ayant des effets neurotoxiques et inflammatoire [60].

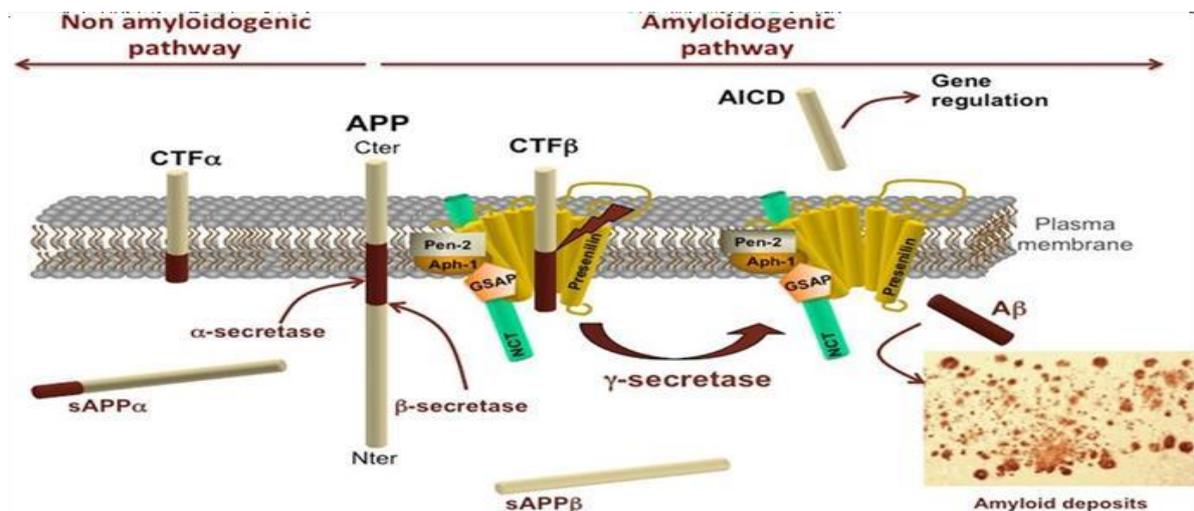


Figure 5 : Structure et métabolisme de la protéine précurseur de l'amyloïde [61]

7.2. Dégénérescence neurofibrillaire

La dégénérescence neurofibrillaire est une lésion intraneuronale constituée de neurofilaments anormaux organisés en paires de filaments en hélice. En revanche, ces lésions ont une topographie sélective et une progression particulière.

L'analyse biochimique de ces lésions a permis de caractériser une protéine essentielle : la protéine tau. Elle est dans ce cas anormale car hyperphosphorylée [62].

Tau est une protéine importante du système nerveux central [63], c'est la protéine qui joue un rôle dans la polymérisation/dépolymérisation des microtubules du cytosquelette neuronal et dans le transport axonal [64], alors elle a un rôle important dans la stabilisation des microtubules [65].

La liaison de la protéine tau aux microtubules est régulée par son équilibre phosphorylation/déphosphorylation. Dans des conditions physiologiques, la protéine tau est dépliée et phosphorylée, tandis que la forme pathologique est caractérisée par un excès d'hyperphosphorylation conduisant à un désengagement des microtubules, et des changements conformationnels qui conduisent à la formation de filaments appariés de tau(τ) anormalement phosphorylé et par la suite à des agrégats de la protéine tau. Ces agrégats peuvent provoquer une dégénérescence des neurones [66].

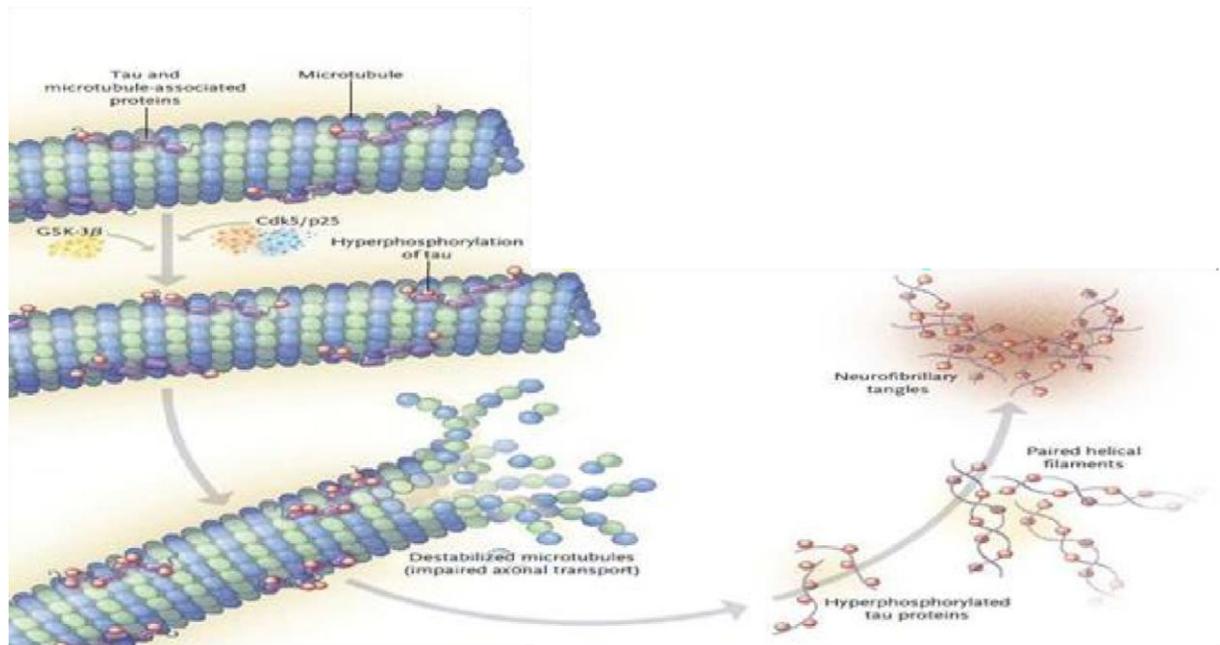


Figure 6 : Biologie des protéines Tau et leur dérégulation dans la MA [67]

7.3. $A\beta$ et dysfonctionnement synaptique

Les plaques séniles sont des agrégats de peptide amyloïde- β ($A\beta$) qui sont des dépôts dans les zones cérébrales impliquées dans les fonctions cognitives et il est supposé qu'ils initient une cascade pathologique qui entraîne un dysfonctionnement synaptique par la suite d'une perte synaptique et enfin la mort neuronale. La liaison des oligomères de l' $A\beta$ à différents récepteurs nerveux peut renforcer la toxicité et causer la mort neuronale [68].

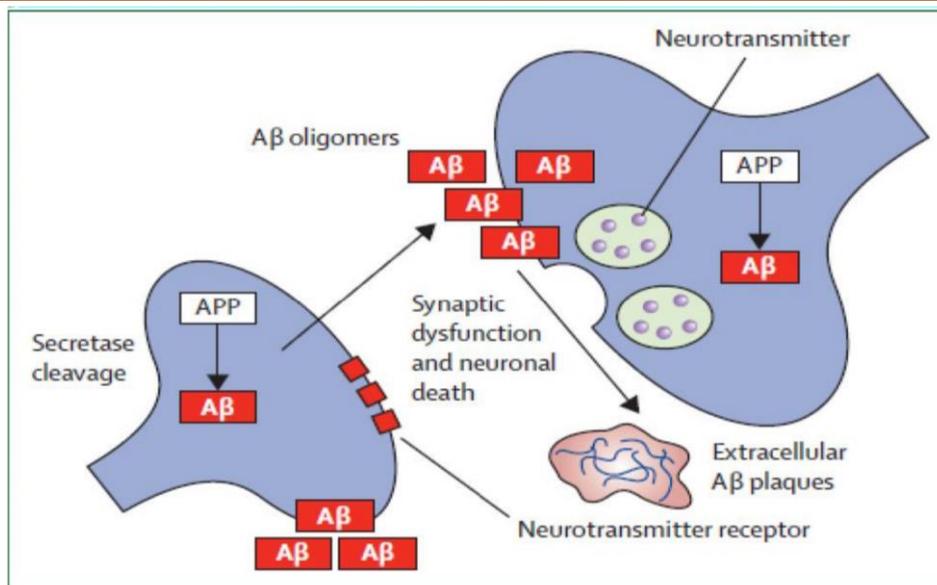


Figure 7 : Hypothèse de cascade amyloïde dans les synapses [69].

7.3.1. Le système cholinergique

L'acétylcholine est un neurotransmetteur jouant un rôle important dans l'apprentissage et l'attention. Elle est synthétisée à partir de la choline par la choline acétyltransférase (ChAT) et hydrolysée par l'acétylcholinestérase (AChE). Dans les régions endommagées du cerveau des malades d'Alzheimer, une perte importante de neurones cholinergiques avec de faibles niveaux d'acétylcholine dans l'espace intersynaptique est observée. Ceci est relié à l'augmentation de l'activité de l'acétylcholinestérase [70]. Le système cholinergique est le plus précocement atteint. Son activité est anormalement basse, principalement dans les régions hippocampiques et dans le cortex cérébral chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer (figure 8) [71].

Alors, le déficit en acétylcholine se traduit par une diminution des fonctions cognitives suite à la décroissance de l'activation des récepteurs cholinergiques [72].

7.3.2. Voie glutamatergique

Le glutamate est un neurotransmetteur excitateur majeur du système nerveux central. Il est impliqué dans l'apprentissage et la mémoire. Lors de la MA, les dysfonctionnements des systèmes de transport de glutamate, ainsi que le stress oxydant conduisent à l'accumulation de ce neurotransmetteur dans les synapses. Le glutamate endogène induit un effet neurotoxique dit « excitotoxicité ». Cet effet s'exercerait via l'activation excessive des récepteurs qui lui sont associés, en particulier les récepteurs du NMDA. Ces derniers sont couplés à des canaux ioniques perméables aux ions Ca^{2+} et Na^{+} . L'ouverture de ces canaux permet une entrée massive de Ca^{2+} dans la cellule neuronale engendrant des effets toxiques (Figure 8) [73] [74].

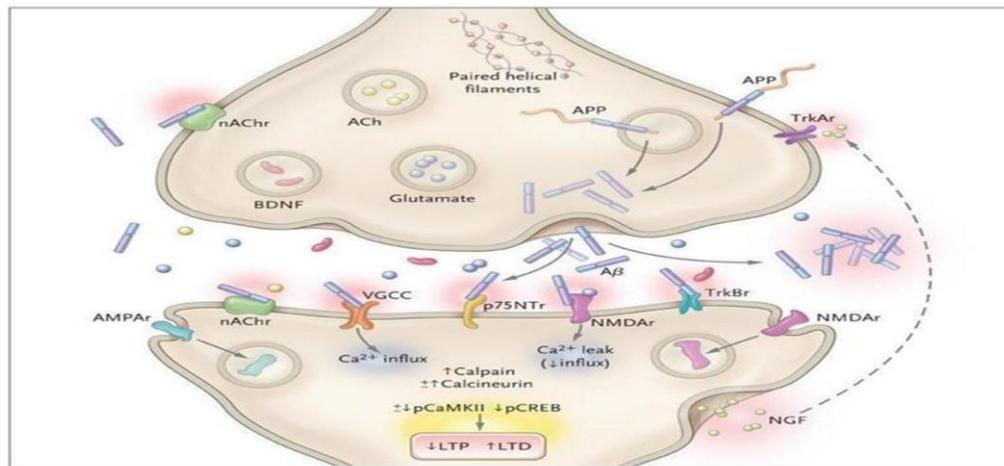


Figure 8 : Dysfonctionnement synaptique dans la maladie d'Alzheimer [75].

7.4. Stress oxydant

La théorie du stress oxydant englobe de près ou de loin toutes les hypothèses communément admises pour expliquer la perte neuronale dans la MA [76]. Et comme si le cerveau humain consomme environ 20% de l'oxygène apporté par le système respiratoire [77], cela le rend plus vulnérable que d'autres organes, au stress oxydant. En revanche, l'oxydation des principaux constituants des neurones (lipides, protéines et acides nucléiques) est l'une des spécificités de la MA [78].

Le stress oxydant est un déséquilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène (système pro-oxydant) et les capacités cellulaires antioxydants (système antioxydant) [79].

7.4.2. Formation de radicaux libres

Le système nerveux central tire son énergie presque exclusivement de la phosphorylation oxydative qui se produit dans la chaîne respiratoire mitochondriale. L'ATP est produite en réduisant l'oxygène en eau par le transfert séquentiel d'électrons et de trois protons. Au cours de ce processus, la fuite d'électrons à haute énergie peut conduire à la formation de radicaux superoxydes (O_2^-), qui produisent à terme du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) par l'action du superoxyde dismutase (SOD). Les O_2^- sont les agents responsables de la toxicité de l'oxygène [80].

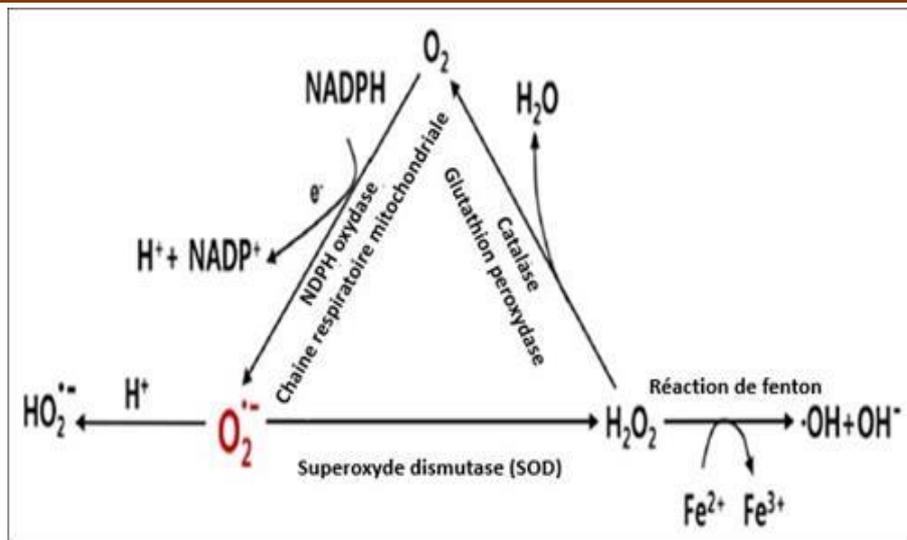


Figure 9 : Génération des espèces réactives d'oxygène [81].

7.4.3. Implication du stress oxydatif dans la maladie d'Alzheimer

Les effets cumulatifs des ERO sur la cellule neuronale, pouvant expliquer pourquoi l'âge est le principal facteur de risque de la MA (en dehors des formes génétiques). Tous les facteurs de risque connus de la MA (HTA, diabète, dyslipidémie, traumatismes cérébraux, ...) sont associés à une augmentation du stress oxydant de l'organisme ou à une diminution de l'activité antioxydante endogène [82].

Le stress oxydant au cours de la maladie d'Alzheimer influence principalement sur les lipides, les protéines, et les acides nucléiques :

7.4.3.1. Effets sur les lipides :

Les espèces réactives d'oxygène peuvent attaquer les lipides, et plus particulièrement les acides gras polyinsaturés qui sont facilement oxydables. Ceci conduit à une réaction en chaîne de peroxydation lipidique, qui modifie la fluidité et la perméabilité de la membrane et peut aussi altérer le fonctionnement des protéines membranaires. Lors de la peroxydation lipidique il y a formation de radical lipidique qui va réagir avec l'oxygène en donnant un radical peroxy capable de transformer un autre acide gras polyinsaturé en radical lipidique, propageant ainsi la réaction de peroxydation [83].

Alors, la peroxydation lipidique peut jouer un rôle clé dans les déplétions de la membrane phospholipidique neuronale constatées dans la MA, responsables de modifications de sa fluidité et d'une inactivation de récepteurs ou d'enzymes membranaires.

7.4.3.2. Effet sur les protéines

Les protéines les plus sensibles aux attaques radicalaires sont surtout celles qui comportent un groupement sulfhydryl (SH). C'est le cas de nombreuses enzymes cellulaires et protéines de transport qui vont ainsi être oxydées et inactivées [84].

Les multiples modifications des protéines (protéines carbonylées) se caractérisent par la présence des groupements carbonyles C=O, c'est une modification covalente des protéines provoquées par les ROS qui peuvent oxyder la base d'une protéine et les chaînes de côté d'acides aminés ou par des composés d'aldéhyde produits par peroxydation lipidique. Les dégâts oxydatifs des protéines sont des modifications de dénaturation ou fragmentation et perte de la fonction catalytique ou structurale [85].

7.4.3.3. Effet sur les acides nucléiques

Les bases qui composent l'ADN, particulièrement la guanine, sont sensibles à l'oxydation. L'attaque radicalaire peut être directe et entraîne l'oxydation des bases, engendrant un grand nombre de bases modifiées comme 8-nitro guanine, 8-oxo guanine. Le stress oxydant attaque la liaison entre la base et le désoxyribose, créant un site basique, ou aussi attaque le sucre lui-même créant une coupure de chaîne simple brin. Des dommages indirects peuvent résulter de l'attaque des lipides dont la peroxydation génère des aldéhydes mutagènes, formant des adduits sur les bases de l'ADN [86].

Par conséquent, la formation des ROS induite par les dépôts A β provoquent des réactions d'oxydation et de peroxydation lipidique qui se traduisent à différents processus critiques, notamment :

- Un dysfonctionnement des récepteurs de certains neurotransmetteurs (acétylcholine glutamate).
- La perte de fonction de certaines protéines de transport.
- L'altération de la signalisation cellulaire pouvant conduire à l'activation de facteurs de transcription ou à des processus d'apoptose.

8. Diagnostic de la maladie d'Alzheimer

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer repose sur plusieurs étapes ; on peut les résumer en deux : la première, qui représente les examens cliniques du patient et la deuxième c'est les examens complémentaires.

8.1. Examens cliniques

C'est toujours la première étape du diagnostic, le médecin traitant réalise des tests de la mémoire et une évaluation cognitive globale, il commence par un entretien approfondi avec le patient et sa famille, afin de retracer l'historique d'apparition des troubles. Il peut s'appuyer sur des questionnaires dans lesquels la famille évalue l'intensité des troubles et leur retentissement sur la vie quotidienne, et donc le patient est orienté vers des médecins spécialisés (un neurologue, un neuropsychologue et un psychiatre) chaque spécialiste fait son évaluation. Parmi les tests utilisés, on peut citer « Mini Mental State (MMS) » qui est un test en trente questions qui permet d'évaluer les fonctions cognitives et la relation de la personne, si le MMS est compris entre 26 et 19 la démence est légère, s'il est entre 18 et 11 la démence est modérée et si le MMS est inférieur à 11 c'est-à-dire entre 0 et 10 la démence est sévère. Le MMS est un examen neuropsychologique (voir annexe 1).

8.2. Examens complémentaires

8.2.1. Imagerie cérébrale

L'imagerie cérébrale fait partie intégrante de l'exploration d'une démence. Elle recherche des causes éventuellement curables, comme les tumeurs, des signes positifs de démence neurodégénératives, comme une atrophie de localisation évocatrice, ou des lésions vasculaires.

8.2.1.1. Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

Elle est utilisée depuis plus de 30 ans, et permet d'observer le volume du cerveau et de ses différentes régions. La maladie se caractérise par une atrophie de certaines structures cérébrales comme l'hippocampe, première région atteinte par la maladie et une réduction globale du volume cérébral [87].

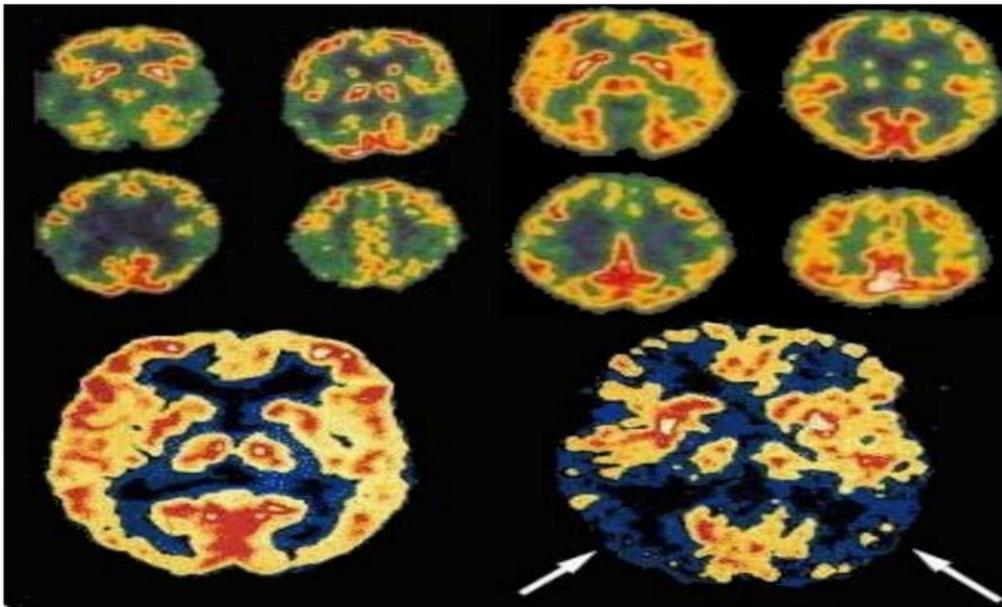


Figure 11 : Tomographies d'émission de positons au FDG chez des sujets normaux (À droite),

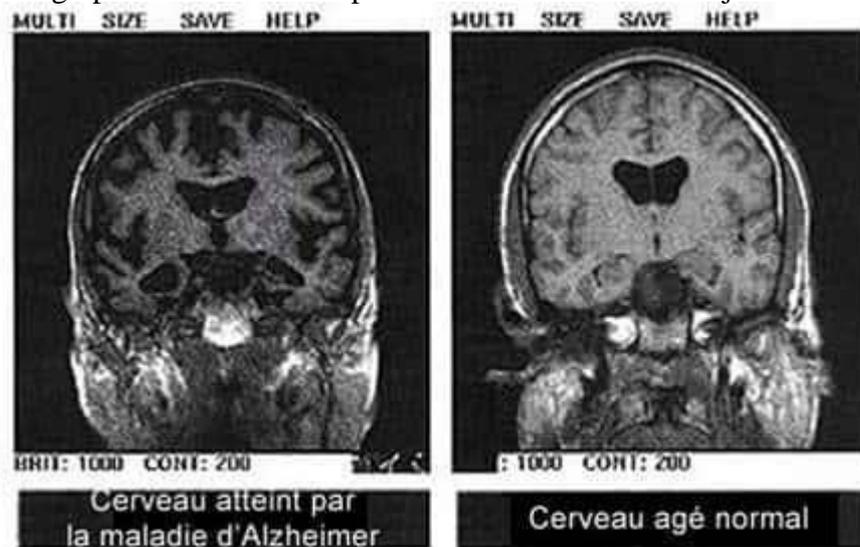


Figure10 : IRM d'un cerveau sain (à droite) et d'un cerveau malade (à gauche) [88].

8.2.1.2. Tomographie par émission de positons (TEP)

L'imagerie fonctionnelle (TEP) permet de mesurer une baisse de la consommation de glucose qui est un reflet d'une réduction du métabolisme neuronal observée dans la maladie d'Alzheimer. La TEP est également utilisée avec des ligands radio-marqués (comme la TEPamyloïde) pour analyser quantitativement les lésions cérébrales appelées plaques amyloïdes.

et chez des patients ayant une maladie d'Alzheimer (à gauche).

Il existe un hypométabolisme du cortex associatif temporo-pariétal postérieur [33].

8.2.2. Analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR)

Cet examen peut être proposé chez les personnes dont le diagnostic est encore hésitant ou atypique, en particulier chez les patients jeunes.

Ce fluide biologique transparent est prélevé par ponction lombaire, dans le bas du dos. C'est dans ce liquide que baignent le cerveau et la moelle épinière. Il permet de mesurer les biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer : la protéine A β 42 (principal constituant de la lésion cérébrale appelée plaque sénile), la protéine tau hyper phosphorylée (principal constituant de la lésion cérébrale appelée dégénérescence neurofibrillaire) et la protéine tau totale (marqueur de la mort neuronale) [89] [90].

9. Traitements de la maladie d'Alzheimer

9.1. Traitement médicamenteux

Il n'est malheureusement pas encore possible d'enrayer complètement ou d'inverser la progression de la MA. Il existe cependant des traitements médicamenteux qui permettent de traiter certains symptômes de la maladie. Ces traitements, symptomatiques par inhibiteurs de choline-estérase sont indiqués dans les formes légères à modérées, la mémantine est utilisée pour des formes plus sévères, ces médicaments ont un effet modeste sur la cognition et sur l'impression clinique globale [91].

9.1.1. Les anticholinestérasiques : il s'agit de seule catégorie de médicaments, ayant une indication spécifique contre la MA, Les anti cholinestérase, augmentent la quantité d'ACH dans les synapses, par inhibition de l'action des enzymes d'acétylcholinestérase qui dégradent l'ACH, et maintiennent donc une concentration plus élevée d'ACH dans le cerveau. Ces traitements sont purement supplémentifs ils n'agissent pas sur les causes de la maladie [92].

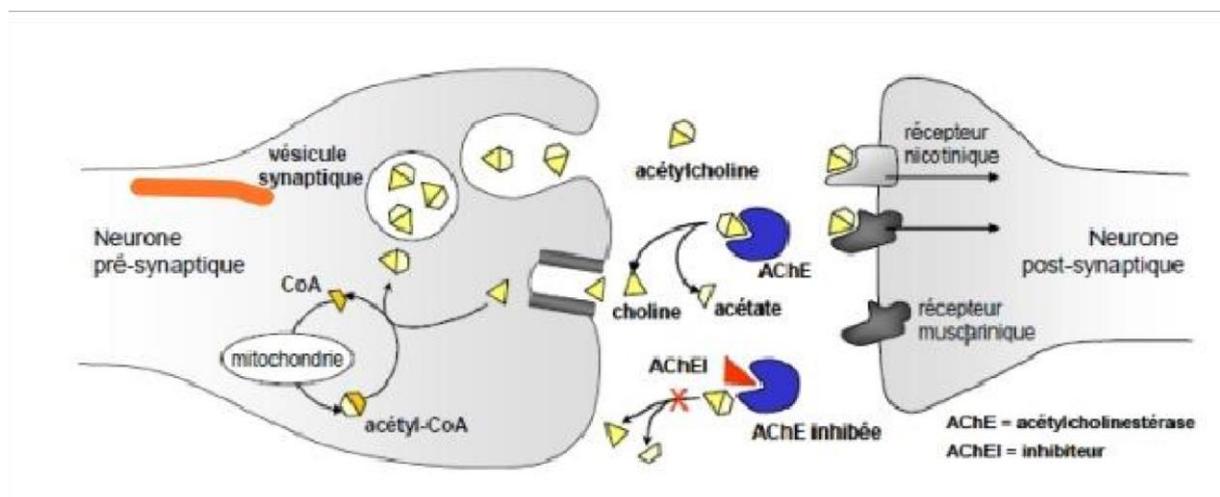


Figure 12 : représentation schématique du mécanisme de neurotransmission cholinergique [93]

Le bénéfice du traitement anticholinestérasique sur les fonctions cognitives se maintient à long terme, et un autre traitement antagoniste calcique pourrait améliorer la réponse de ce traitement par le biais d'un rôle neuroprotecteur propre. Des études prospectives à long terme comparant l'efficacité des anticholinestérasiques seuls ou associés aux antagonistes calciques apparaissent nécessaires [94].

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

✓ **Le donépézil (Aricept®)**

Inhibiteur non compétitif et réversible de l'AChE. Il a une biodisponibilité orale atteint 100% avec un temps de demi-vie ($t_{1/2}$) relativement long de 70 heures relativement longues permettant l'administration de dose journalière. Le donépézil est métabolisé par les CYP3A4 et les CYP2D6 au niveau hépatique et est ensuite éliminé par voie rénale [95].

✓ **La rivastigmine (Exelon®)**

Est décrite comme un inhibiteur pseudo-réversible car elle est capable d'induire une inhibition centrale des deux enzymes pendant plusieurs heures. En effet, la rivastigmine forme un lien covalent avec l'enzyme entraînant une inactivation de l'AChE pendant 8,5h et de la BuChE durant 3,5h. Ceci explique le fait que malgré le temps de demi-vie court (1-2h) de la molécule, son action inhibitrice persiste plus longtemps. La rivastigmine est rapidement et totalement absorbée mais celle-ci ne peut être éliminée que de manière limitée par l'organisme.

✓ **La galantamine (Reminyl®)**

C'est le dernier inhibiteur des AChE mis sur le marché depuis 2000. C'est un alcaloïde d'origine naturelle isolé de plusieurs plantes [96]. À la différence des précédents inhibiteurs, la galantamine présente un double mécanisme d'action : en plus d'inhiber de façon compétitive et réversible l'AChE et la BuChE, elle provoque une modulation allostérique des récepteurs nicotiniques présynaptiques, ce qui augmente la libération de neuromédiateurs [97].

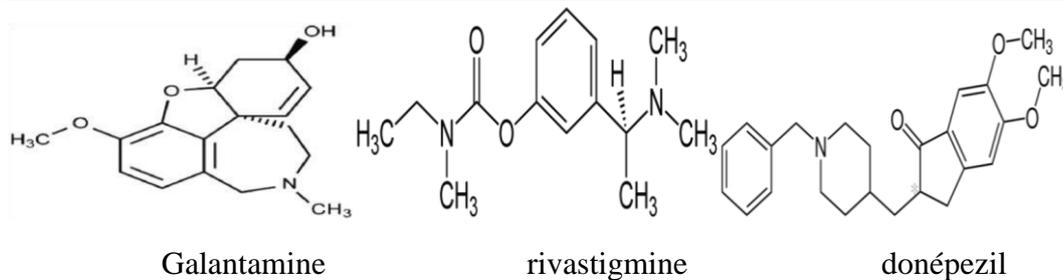


Figure 13 : structure des IChEs : donépézil, galantamine et rivastigmine [95].

9.1.2. La mémantine (Ebixa) : en 2003 une nouvelle classe thérapeutique a été mise sur le marché, il s'agit de la classe des antiglutamatergiques. Le glutamate assure, entre 1/3 et 2/3 des transmissions nerveuses dans le cerveau. Toute fois les neurones peuvent souffrir de son effet s'ils y sont hypersensibles ou si sa concentration est trop élevée créant ainsi un terrain favorable à la démence. La mémantine supprime l'effet nocif d'une concentration trop élevée de glutamate en bloquant son action sur les récepteurs NMDA, l'un des trois récepteurs du glutamate. Ce blocage améliore la transmission entre les neurones et la fonction cérébrale.

De plus, elle sera également administrée pour les cas très avancés de la MA [98].

Enfin, une étude a montré qu'un traitement combiné d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase avec le mémantine était plus efficace que l'administration d'une seule préparation [99].

9.2. Traitement non pharmacologique

D'autres approches thérapeutiques de la maladie ne doivent pas être négligées. Elles prennent en compte l'aspect psychiatrique et comportemental de la démence, l'environnement physique, familial et social. Elles visent à restaurer ou maintenir une autonomie suffisante. Il s'agit de psychothérapies individuelles ou de groupes, thérapies souvent "médiatisées", impliquant une participation corporelle. On peut aussi avoir recours à l'aménagement de l'environnement, à la modification des interactions sociales, aux stratégies interpersonnelles. D'une façon générale, toutes les actions visant à maintenir l'autonomie et la dignité, qu'il s'agisse des troubles cognitifs, des comportements, des soins personnels, de la continence, sont à prendre en compte, tant en milieu familial qu'institutionnel. Ceci suppose de réels réseaux de soins adaptés à une prise en charge globale du patient.

La prise en charge des déficits cognitifs doit prendre en compte leur hétérogénéité et les aptitudes préservées, la progression de la maladie, la collaboration des proches. Pour les

troubles mnésiques on peut s'attacher à faciliter l'encodage et la récupération, à coordonner des tâches concurrentes, à apprendre de nouvelles connaissances, à optimiser des performances dans des domaines d'expertise antérieure [100].

Chapitre II
: Sélénium

1. Introduction

Le sélénium est un oligo-élément, considéré comme un non-métal, se trouvant à la surface de la terre, dans les roches, les plantes et l'air. L'étude de l'importance du sélénium s'est rapidement développée. Pendant plusieurs années, le sélénium a été considéré comme une substance toxique par les scientifiques et les thérapeutes avant que plusieurs recherches attestent ses importances en biologie.

Dans l'alimentation, le sélénium est présent sous formes organiques comme la sélénométhionine et la sélénocystéine ; ses formes inorganiques sont représentées dans les compléments alimentaires comme le sélénite et le sélénate. Les composants organiques sont plus facilement absorbés.

2. Historique

Le sélénium a été découvert en 1817 par Jöns Jacob Berzelius, le "père de la chimie suédoise". Lors de la préparation de l'acide sulfurique, il a remarqué un résidu, qu'il a d'abord pensé être du tellure. Réalisant qu'il s'agissait d'un nouvel élément, il décida de le nommer d'après le mot grec pour Lune, *selènè*, d'une manière similaire au tellure, nommé deux décennies plus tôt par Martin Heinrich Klaproth d'après le mot latin pour Terre, *tellus*[101].

3. Propriétés physicochimiques du sélénium

Le sélénium est un élément chimique de symbole Se, non métal de numéro atomique 34 et de masse atomique 78,96. Il appartient au groupe 16 ou VIa (groupe des chalcogènes) de la classification périodique (Figure 14).

Figure 14 : tableau périodique des éléments [102]. Le tableau périodique des éléments est présenté avec une mise en évidence de l'élément sélénium (Se). Le sélénium est situé au numéro atomique 34, avec une masse atomique de 78,971. Il appartient au groupe 16 (chalcogènes) et à la période 4. Le tableau est coloré par groupes, et le sélénium est entouré d'une zone bleue semi-transparente qui contient son numéro atomique, son symbole chimique 'Se', et son nom 'Selenium'.

Figure 14 : tableau périodique des éléments [102].

3.1. Propriétés physique

C'est un élément rare, présent très souvent à l'état de traces dans les sulfures naturels où il se substitue au soufre. Les espèces minéralogiques qui en contiennent des quantités notables, dont les principales sont les sélénures de cuivre, d'argent, de thallium, de plomb et de mercure-sont très peu abondantes pour constituer des minerais.

Six isotopes existent à l'état naturel, leurs nombres de masse sont très voisins de 74, 76, 77, 78,80 et 82 [103].

A température ordinaire, le Se est une substance solide, livrée en poudre ou en morceaux, qui peut se présenter sous différentes formes physiques :

- Une forme amorphe rouge ou noire.
- Une forme cristalline rouge ou grise.



Figure 15 : les deux formes de sélénium gris et rouge

Le Se est insoluble dans l'eau et les solvants organiques usuels.

Le Se est un produit stable qui ne s'oxyde pas à température ordinaire.

Il se combine directement avec de nombreux éléments : l'hydrogène, le fluor, le chlore, le brome et le phosphore, etc. [104]

Le sélénium est chimiquement proche du soufre et est apparenté au tellure. Il est capable de réagir avec de nombreux éléments pour donner des composés présentant une grande analogie avec les composés correspondants du soufre :

- Le sélénure d'hydrogène rappelle le sulfure d'hydrogène.

- L'affinité du sélénium pour l'oxygène est plus faible que celle du soufre.

Le dioxyde de sélénium se dissout facilement dans l'eau pour donner l'acide sélénieux qui est plus faible que l'acide sulfureux.

L'acide sélénique H_2SeO_4 est un diacide fort, très hygroscopique, encore plus oxydant que H_2SO_4 [105].

Tableau 1 : Sélection de propriétés physiques et chimiques du sélénium [106].

Propriétés du Sélénium	
Configuration électronique	[Ar] 3d104s2 4p4
Numéro atomique	34
Poids atomique (U)	78,96
Densité (g/cm ³)	4,808
Point de fusion (°C)	220
Point d'ébullition (°C)	685
Etat d'oxydation	-II, IV, VI
Electronégativité	2,4
Potentiel d'ionisation (EV)	4,75

3.2. Propriétés chimiques

Le sélénium se combine avec les métaux et de nombreux non-métaux, soit directement, soit en solution aqueuse. Les séléniures sont similaires aux sulfures en termes d'apparence, de composition et de propriétés.

Le sélénium forme des halogénures en réagissant vigoureusement avec le fluor et le chlore, et moins avec les composés halogénés du brome et d'iode. Il ne réagit pas avec le fluorure d'hydrogène ou le chlorure d'hydrogène pur mais décompose l'iodure d'hydrogène.

En se combinant avec l'oxygène, le sélénium produit un certain nombre d'oxydes, le plus stable étant le dioxyde de sélénium, SeO_2 . Dans les bonnes conditions, le sélénium peut former des séléniures avec l'hydrogène, le carbone, l'azote, le phosphore et le soufre.

Le sélénium n'est pas altéré par l'acide sulfurique ou l'acide chlorhydrique dilués, mais il se dissout dans un mélange d'acide nitrique et d'acide chlorhydrique, dans l'acide nitrique concentré et dans l'acide sulfurique concentré. Il est également oxydé par l'ozone et les

solutions de bichromates, de permanganates, de chlorates et d'hypochlorite de calcium de métaux alcalins.

Le sélénium se dissout aussi dans les sulfites de métaux alcalins, M_2SO_3 , avec formation de sélénosulfates, M_2SeSO_3 et, comme le tellure ne subit pas cette réaction, cette méthode peut être utilisée pour séparer les deux éléments. Le sélénium se combine en toutes proportions avec le soufre et le tellure pour produire une série continue de solutions solides et d'alliages.

Dans de nombreuses réactions, le sélénium est un oxyde ainsi qu'un réducteur. Les oxydants forts transforment le dioxyde de sélénium et ses dérivés à l'état hexavalent. Même si les composés hexavalents du sélénium sont des oxydants, ils sont moins actifs et difficiles à réduire. Le comportement des sels de sélénium est proche de celui des sels de soufre et de tellure correspondants.

Le sélénium forme également un grand nombre de composés organiques. Les réactions d'oxydation et de réduction du sélénium et de ses composés sont particulièrement intéressantes [107].

Il existe diverses formes de Se : le sélénium organique (les acides aminés séléniés : sélénométhionine, sélélocystéine) et le sélénium inorganique (les sels de sélénium : sélénite ou sélérate). Ces deux formes n'ont pas la même biodisponibilité ; l'absorption du Se organique est supérieure à celle du Se inorganique.

Le sélénium organique provient des aliments d'origine animales, les poissons et crustacés sont des aliments riches en Se. Le sélénium inorganique, lui provient des aliments d'origine végétale, comme les algues séchées ou encore les noix du Brésil [108].

4. Sources de sélénium

Le sélénium est essentiellement apporté par les poissons (30 à 40 ug par 100g), les coquillages et les crustacés (30 à 50ug par 100g), les viandes (5 à 20ug par 100 g), les produits laitiers (certains fromages : 5 à 10 ug par 100g), et les œufs (20ug par 100g) sont également une excellente source de sélénium (tableau 2). En revanche, les fruits et les légumes sont des sources très pauvres. D'une manière générale, on constate que ce sont les aliments riches en protéines qui sont les meilleures sources de sélénium (tableau3) [109].

Tableau 2 : principales sources et teneurs des aliments en sélénium.

Aliments	Teneur (ug/100g)
Poissons	29 à 35
Coquillages	30 à 50
Œufs	19
Viandes	5 à 20
Fromages	4 à 9
Légumes et céréales	Variable selon la teneur des sols en sélénium

Tableau 3 : Répartition en pourcentage des apports alimentaires journaliers en sélénium.

Sources	Pourcentage
Alimentation protéiques	65,5
Aliments sucrés	15
Légumes et fruits	6
Boissons et potages	5,6
Autres	8

5. Apports journaliers

Les valeurs nutritionnelles conseillées en sélénium et en autres nutriments ont été données par DRI (Dietary Reference Intake) et développées par FNB (Food National Academies Board). Une consommation élevée de cet élément peut causer un certain effet indésirable [110], pour cette raison, on cite dans le tableau l'allocation diététique recommandée avec l'apport maximal tolérable.

Tableau 4 : Allocation diététique recommandée et apport maximal tolérable en sélénium [111].

Age	Allocation diététique recommandée			Apport maximal tolérable (µg/jour)
	Mâles et femelles (µg/jour)	Grossesse (µg/jour)	Allaitement (µg/jour)	
0 – 6 mois	15	/	/	45
7 – 12 mois	20	/	/	60
1 – 3 ans	20	/	/	90
4 – 8 ans	30	/	/	150
9 – 13 ans	40	/	/	280
14 – 18 ans	55	60	70	400
> 19 ans	55	60	70	400

6. Métabolisme de sélénium

Le métabolisme du sélénium est un processus systémique qui comprend l'absorption, le transport, la biotransformation et l'excrétion du sélénium :

La voie orale est la principale voie de pénétration du sélénium dans l'organisme. Les autres voies peuvent être transcutanée, cutanée et pulmonaire [112].

Les différentes formes de sélénium (organiques et minérales) sont absorbées par l'intestin. C'est les composés organiques qui sont facilement résorbables et constitueraient une forme de réserve pouvant servir à la synthèse de la GPx. Au contraire, le sélénium sous forme de séléniates ne semble pas être stocké.

Après absorption, ces différentes formes se retrouvent au niveau des globules rouges et du foie. Ensuite le sélénium retourne dans le plasma où il se lie à des protéines ou aux enzymes glutathion peroxydase (GPx) [113]. Le métabolisme du sélénium dépend de la forme chimique ingérée. Le sélénite entre dans les cellules par transport anionique et est rapidement conjugué au glutathion sous forme de sélénodiglutathion. Une partie du sélénium (sous forme de SeCys) va être utilisée pour produire des sélénoprotéines.

L'excrétion du sélénium absorbé se fait sous forme de dérivés méthylés et majoritairement par le rein (environ 60 %) et ou par les poumons [114].

7. Carence

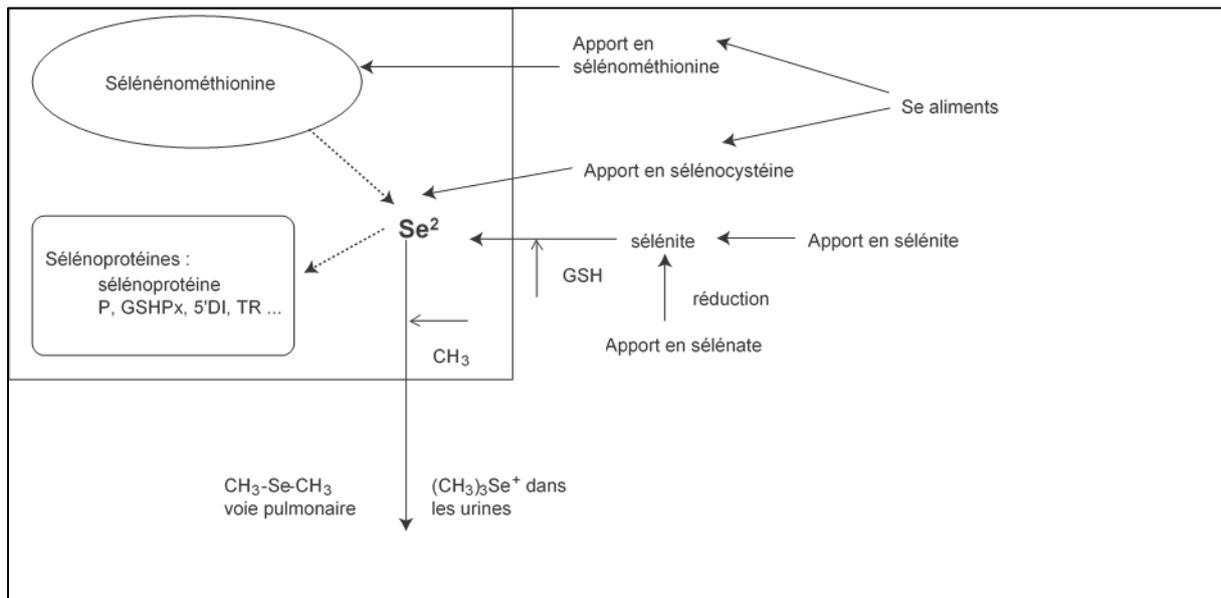


Figure 16 : Voies métaboliques des différentes formes d'apport en sélénium [115].
En principe, la carence en sélénium ne se produit que dans les cas suivants :

- Chez les personnes dont les principaux aliments proviennent de régions dont les sols sont pauvres en sélénium.
- Chez les personnes qui sont sous-alimentation parentérale non enrichie en sélénium durant des périodes prolongées.
- Chez les personnes souffrant de maladies intestinales graves [116].
- En pathologie humaine ; il y a peu d'intoxication au Se, par contre les carences sont fréquentes, les signes de carences ont des douleurs musculaires et des difficultés à la marche [117], cardiomyopathie endémique du Keshan, le cancer, l'hypothyroïdie, les affections cardiovasculaires et les maladies dégénératives [115].

Une alimentation pauvre en sélénium entraîne un risque d'anémie chez les aînés. Un faible taux sanguin de sélénium est également associé à une perte de force musculaire ainsi qu'à un risque plus élevé d'invalidité et de mortalité. Il est donc essentiel que les personnes âgées s'assurent d'avoir une alimentation suffisamment riche en sélénium [118].

8. Toxicité

Le sélénium est un élément de trace essentiel [119]. La toxicité du sélénium chez l'homme dépend de sa forme chimique. Mais il n'existe pas à ce jour de consensus sur le

degré de toxicité des différentes formes de sélénium. Cependant, d'après l'OMS, les formes inorganiques seraient plus toxiques que les formes organiques. De plus, au sein des formes inorganiques, le sélénite serait plus néfaste que le séléniate [120].

La valeur précise de la dose nocive en sélénium pour les humains est encore incertaine mais cependant, l'organisation mondiale de la santé (OMS) préconise un apport maximum de 400 µg/j par adulte.

8.1. Toxicité aiguë

L'intoxication aiguë est rare [121].

8. 2.Toxicité chronique

Cette intoxication peut se produire :

- Soit par une consommation alimentaire trop riche en Se (notamment dans les régions sélénifères).
- Soit par une exposition prolongée dans certains milieux industriels.
- Soit par l'utilisation sur une peau excoriée de produits médicamenteux à base de Se.

Ce type d'intoxication entraîne des irritations bronchiques et dermiques, des troubles intestinaux (vomissements, diarrhée, douleur), des troubles cardiaques, une odeur spécifique de la peau et de l'haleine (odeur alliagée), des anomalies des cheveux et ongles, des neuropathies périphériques ainsi qu'une irritabilité et une fatigue exacerbées [122].

9. Indication du dosage de sélénium

La mesure de la concentration sérique ou plasmatique en Se et la détermination de l'activité de la glutathion peroxydase reflète l'apport récent. La détermination de ces paramètres dans les globules rouges permet d'évaluer le statut nutritionnel.

Les dosages urinaires sont utiles pour la surveillance des travailleurs exposés, les concentrations urinaires augmentent durant la semaine de travail pour se normaliser 8 jours après arrêt de l'exposition [123].

□ Valeurs de référence

Dans la population générale :

Se sérique : 60 à 120 µg/l soit 0,75 à 1,51 µmol/l

10. Techniques de quantification du sélénium

La détection du taux de sélénium dans les liquides et tissus biologiques constitue une importante voie d'exploration du statut sélénié dans l'organisme.

Il y a plusieurs techniques pour quantifier le taux de sélénium ; on cite :

○ Spectrométrie de masse à plasma inductif (ICP/MS) [125]. ○

Spectrométrie électrothermique d'absorption atomique (AAS) [126]. ○ La

fluorescence atomique avec génération d'hydrures (HGAFS) [127].

11. Usages industriels du sélénium

Les applications industrielles du sélénium sont nombreuses. Il est utilisé dans la fabrication du verre comme colorant rouge sous forme de sélénite d'ammonium, mais également comme agent de décoloration pour neutraliser la coloration des oxydes de fer. Ses propriétés pigmentaires sont également utilisées dans l'industrie des peintures et des plastiques. Dans l'industrie des pneumatiques, il est utilisé pour augmenter la résistance du caoutchouc lors du processus de vulcanisation mais aussi en métallurgie dans la préparation d'alliages et le traitement de surfaces. Ses propriétés photoélectriques sont largement exploitées en électricité et en électronique (fabrication de cellules photo-électriques, de semiconducteurs, de tambours de photocopieurs...) [128].

12. Importance biologique du sélénium

Le sélénium est une molécule ambivalente car sa présence en faible concentration est indispensable à la vie pour l'homme, les animaux, les végétaux et les micro-organismes. Des données récentes confirment le rôle majeur que joue le sélénium dans de nombreuses situations physiopathologiques. Une carence modérée en sélénium, surtout lorsqu'elle est associée à un statut en vitamine E bas, semble accroître la sensibilité à diverses maladies dans lesquelles le stress oxydant est impliqué : maladies cardiovasculaires, maladies inflammatoires, infections virales, maladies neurodégénératives et cancers [129].

12.1. Action antioxydante

Le sélénium est essentiel pour le fonctionnement d'enzymes antioxydantes tel que :

12.1.1. Glutathion peroxydase (GPx)

La glutathion peroxydase (GPx) contient de sélénium (chaque molécule de glutathion peroxydase contient 4 molécules de sélénium) dans son site actif sous la forme d'un résidu sélénocystéine.

12.1.2. Thiorédoxine réductase

Le sélénium présent également au niveau du site actif de la thiorédoxine réductase sous forme de groupement sélénol (-SeH) où le sélénium joue un rôle fondamental dans la protection contre les radicaux libres [130].

12.1.3. Sélénoprotéine P

Elle est principalement localisée dans le plasma et a la particularité de posséder dix atomes de Se par polypeptide. Sa fonction n'a pas encore été élucidée [115]. On lui attribue plusieurs rôles : un rôle antioxydant extracellulaire et une activité peroxydase spécifique des phospholipides.

12.1.4. Sélénométhionine : acide aminé présent en faible quantité dans les protéines à la place de la méthionine, pourrait également catalyser la réduction du peroxy-nitrite à la place du glutathion, intervenant ainsi dans le stress oxydant [131].

12.2. Sélénium et maladie d'Alzheimer

De nombreux points indiquent que le sélénium est important pour l'activité cérébrale, en commençant par la priorité de rétention du sélénium dans le cerveau en cas de déficit de l'oligo-élément [132].

Un rôle du sélénium dans la régulation de l'humeur a été évoqué, et plusieurs études ont démontré qu'une carence en sélénium entraînait une incidence plus forte de pathologies comme la dépression, l'anxiété ou l'agressivité [133].

De plus, de faibles concentrations plasmatiques de sélénium ont été observées dans des cas de sénilité précoce ou de maladie d'Alzheimer [134].

Il existe deux formes différentes de Se dans la nature, la sélénite (Se (IV)) et le sélénate (Se (VI)), et les deux ont été étudiées dans le contexte de la prévention de l'apparition et de la progression de la MA. Des études ont montré que les régimes complétés par ces composants

peuvent jouer un rôle neuroprotecteur dans les modèles expérimentaux de la MA. Par exemple, Se (IV) peut réduire la quantité de plaques A β et Se (VI) peut réduire l'hyperphosphorylation de la protéine tau. Des études chez l'homme ont montré une

diminution significative de Se dans les cerveaux ou les cellules sanguines de la MA, par rapport aux témoins. Par conséquent, les suppléments alimentaires en Se sont des stratégies prometteuses pour lutter contre le vieillissement et la MA [135].

12.3. Autres rôles biologiques

Le sélénium pourrait inhiber la carcinogenèse, par augmentation de la réponse immunitaire primaire, en protégeant les cellules contre les oxydations aberrantes, et en diminuant la formation de métabolites cancérogènes [136].

Le Se est un immuno-modulateur. A dose faible il stimule le système immunitaire, mais à dose élevée, il l'inhibe. A dose physiologique il stimule la formation des anticorps et l'activité de nombreuses cellules immunocompétentes telles que les lymphocytes T auxiliaires, T cytotoxiques, les cellules NK, etc. [137]

Le Se intervient également dans le métabolisme des hormones thyroïdiennes. C'est en effet une protéine contenant du sélénium qui catalyse la transformation de la thyroxine T4 en une T3, laquelle est la forme hormonale active au niveau tissulaire [138] [139].

Le sélénium joue un rôle important dans les fonctions reproductives et sur la fertilité chez l'homme. En effet, des recherches estiment qu'il joue un rôle dans la production de spermatozoïdes [140].

13. Supplémentation en sélénium

On entend par complément alimentaire, les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autre substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisées sous différentes formes. Les nutriments concernés sont les vitamines et les minéraux.

La plupart des formes galéniques actuellement commercialisées contenant uniquement du sélénium sont des comprimés, gélules, capsules molles, ampoules ou flacons. Elles sont toutes administrées par voie orale à l'exception d'une spécialité injectable.

En outre, certaines préparations topiques utilisées en cosmétologie contiennent des eaux fortement séléniées.

Il existe également de nombreux produits où le Se est présent en association avec des vitamines et autres oligoéléments.

Les doses unitaires de Se contenues dans ces produits, sont pratiquement toutes inférieures aux apports nutritionnels conseillés [141].

Chapitre III : études comparatives

1. Matériel et méthodes

1.1. Stratégie de recherche

L'identification des publications pertinentes a été principalement effectuée dans les bases de données PubMed, Google Scholar, et Science Direct. La recherche documentaire comprenait une combinaison de mots-clés, tels que sélénium avec les éléments suivants :

Alzheimer, maladie d'Alzheimer, démence, sérum, sang, érythrocytes, plasma et oligoéléments.

De plus, les bibliographies des articles publiés ont été examinées manuellement pour identifier des études supplémentaires. De plus, pour éviter le risque de biais, des termes de recherche généraux ont été choisis pour une récupération garantie pour l'inclusion d'articles faisant état des niveaux de sélénium comme critère de jugement secondaire.

Toutes les recherches ont été effectuées durant trois mois, les humains étant fixés comme limite. La littérature récupérée a été examinée manuellement et les références citées ont été recherchées manuellement pour une identification plus approfondie des études pertinentes.

1.2. Critères

Cette méta-analyse et cette revue systématique ont inclus toutes les études répondant aux critères suivants :

- Ont été publiées dans une revue à comité de lecture.
- Fourni des données fiables et originales.
- Les sujets de l'étude étaient des adultes humains atteints de MA et des groupes témoins.
- Fourni la description de la méthode pour l'estimation de Se avec les moyennes et les écarts type.
- Des études faisant état des niveaux de sélénium dans un échantillon quelconque ou dans une combinaison de plasma, de sérum, de sang, d'érythrocytes et de LCR chez des patients atteints de MA et des groupes témoins.

- Le cas d'articles multiples du même auteur, seule l'étude la plus récente avec des données pertinentes a été incluse.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

-
- Des études sur la démence vasculaire et les troubles cognitifs légers.
 - Ont rapporté des maladies autres que la MA.
 - Études sans données numériques sur les niveaux de sélénium.
 - Rapports sur le sélénium uniquement dans la MA sans utiliser de groupe témoin.

1.3. Extraction de données

Tous les articles ont été soigneusement lus et évalués. Les données extraites comprennent les noms de l'auteur, l'année de publication, le pays, les moyennes et l'ET du sélénium (plasma/sérum, sang, érythrocytes et LCR), la méthode et les unités de mesure du sélénium, les critères de diagnostic de la MA et d'autres caractéristiques de l'étude.

1.4. Méthode d'analyse

Dans la méta-analyse, les valeurs moyennes et ET des niveaux de sélénium ont été comparés entre les patients MA et les témoins.

2. Résultats

Notre recherche documentaire a permis de retrouver 40 articles, dont 10 études ont été exclues en appliquant le filtre « humain ». Sur les 30 autres, 20 études non pertinentes ont été exclues en examinant le titre et les résumés. Un total de 10 articles en texte intégral a été soigneusement examiné pour leur inclusion. Parmi ceux-ci, 4 articles en double ont été exclus. Au total, 6 études ont été incluses dans la méta-analyse. Les principales caractéristiques des études incluses sont présentes dans le tableau. Toutes étaient des études castémoins/observation incluant des patients atteints de MA et des témoins.

Sur les six études, une d'entre elles a utilisé les critères MMSE, et toutes les autres ont utilisé les critères du National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) (voir

annex4) pour la maladie d'Alzheimer. Trois études ont utilisé la spectroscopie d'absorption atomique (SAA), et les autres ont utilisé la spectrométrie de masse à plasma inductif (ICP_MS).

Les méthodes de mesure du sélénium sont mentionnées dans le tableau. Selon notre jugement, les témoins des études individuelles ont été tirés de la même population que celle des cas et au même moment que le diagnostic du cas.

Les valeurs moyennes et les valeurs de référence du sélénium chez les patients atteints de la MA et dans les groupes témoins de 6 études ont été regroupées pour obtenir une estimation de comparaison. Une hétérogénéité importante a été constatée entre les études.

Les analyses ont suggéré que les niveaux de sélénium circulatoire étaient plus faibles chez les patients atteints de la MA que chez les témoins.

Tableau 5 : Caractéristiques des études cas-témoins/observationnelles incluses dans la métaanalyse.

Étude, année/pays [Réf]	Témoins n (H/F)	Malades d'Alzheimer n (H/F)	Critères	Spécimen	Méthode (unités)	Remarques	Changement sélénium (MA/té)
GonzálezDomínguezetal, 2014/Espagne [142]	30 (13/ 17)	30(12/ 18)	NINCDSADRDA	sérum	ICP-MS (µg/L)	Pas d'appariement en fonction de l'âge et du sexe. Contrôle des facteurs alimentaires et environnementaux	Diminution sélénium dans la
Cardosoetal, 2014/Brésil [143]	29 (10/ 19)	28(11/ 17)	NINCDSADRDA, MMSE	Plasma, érythrocytes et ongles	AAS (µg/L)	Pas d'appariement des âges. Appariement des sexes. Faible apport en protéines chez MA	Diminution taux du sélénium d'érythrocytes plasma chez MA
Gerhardssonetal, 2008/ Suède [144]	54 (18/ 36)	173 (51/ 122)	NINCDSADRDA, MMSE DSM_IV	Plasma ,LCR	ICP- MS(µg/L)	Pas de correspondance d'âge. Contrôle du fonctionnement social et professionnel	Diminution sélénium plasmatic la MA changement niveaux
OldeRikkertetal, 2014/ Pays-Bas [145]	93 (43/ 50)	79(39/ 40)	MMSE	plasma	AAS (µM)	Âge et sexe appariés, albumine normale.	Diminution sélénium plasmatic la MA

Krishnanetal, 2014/Inde [146]	40 (22/ 18)	30(16/ 14)	MMSE NINCDS- ADRDA, DSM_IV	sang	AAS (ppb)	Contrôle du statut socio-économique et des habitudes alimentaires.	Pas de cha significa niveau sélénium sar
Kocetal, 2015/Turquie [147]	33 (16/ 17)	45(23/ 22)	NINCDSADRDA, MMSE.	Sérum, cheveux.	ICP-MS (µg/ml)	Appariés selon l'âge. Contrôle des facteurs géographiques et environnementaux.	Pas de di significat les nive sélén Apparié l'âge. Co pour les géograph environne Pas de di significat les nive sélénium

L'analyse a été réalisée aussi avec les covariables suivantes : pays et année de publication, âge des cas de MA et des témoins, taille et type d'échantillon, méthode de mesure du sélénium et unités. Les résultats ont montré que ces covariables n'avaient pas d'impact significatif sur la différence entre les études.

Les valeurs moyennes et ET du sélénium érythrocytaire chez les patients atteints de la MA et les témoins dans de l'étude [143], montrent que les niveaux de sélénium érythrocytaire étaient plus faibles chez les patients atteints de la MA que chez les témoins.

Les mesures et les résultats de la concentration de sélénium dans le LCR ont été rapportés dans l'étude [144], les résultats indiquent qu'en présence de la MA, les niveaux de sélénium dans le LCR étaient inférieurs à ceux des témoins.

3. Discussion

La littérature disponible montre des résultats contrastés en ce qui concerne les niveaux de sélénium dans la maladie d'Alzheimer. À notre connaissance, notre méta-analyse et notre revue systématique permettent de quantifier et de rapporter l'association entre les niveaux de sélénium circulatoire et la maladie d'Alzheimer. Les résultats de notre étude systématique montrent que la concentration de sélénium dans la circulation est significativement plus faible chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer que chez les témoins. Nous avons également observé une diminution des niveaux de sélénium érythrocytaire et du LCR dans la MA. En raison du

nombre d'études disponibles sur le sélénium dans les érythrocytes [143] et dans le LCR [144], il n'est pas possible de parvenir à une conclusion définitive à ce sujet pour le moment. Néanmoins, le niveau de sélénium circulant a été considéré comme le marqueur de l'exposition actuelle dans la maladie d'Alzheimer. Nous avons inclus 6 études dans la métaanalyse des niveaux de sélénium circulatoire, avec 385 cas de MA et 279 témoins et avons montré que le niveau de sélénium circulatoire diminue significativement chez les patients atteints de MA par rapport aux témoins. Trois études sur six ont rapporté une diminution significative des concentrations de sélénium dans la maladie d'Alzheimer par rapport aux témoins [144] [142] [145]. Cependant, les trois autres études n'ont pas observé de différence significative entre les groupes atteints de la MA et les groupes témoins. Cela pourrait être dû à l'hétérogénéité entre les études en ce qui concerne l'appariement des âges, les scores MMSE, les méthodes de mesure du sélénium, le manque de données suffisantes sur les habitudes alimentaires et l'état nutritionnel dans certaines études.

L'âge avancé étant l'un des principaux facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer, il est intéressant de noter que des réductions significatives des niveaux de sélénium ont été identifiés à la fois dans les groupes avec et sans appariement des âges entre les groupes atteints de la maladie d'Alzheimer et les groupes de témoins. En outre, la maladie d'Alzheimer étant généralement associée à un changement progressif du comportement nutritionnel, nous avons également effectué une analyse en stratifiant les études sur la base du contrôle des habitudes socio-économiques, géographiques, environnementales et/ou alimentaires. Le résultat de cette analyse a révélé des niveaux de sélénium significativement plus faibles dans le groupe atteint de la maladie d'Alzheimer que dans le groupe témoin. En outre, la malnutrition étant signalée comme prévalence dans la maladie d'Alzheimer.

Le stress oxydatif serait le premier événement qui précède la maladie d'Alzheimer, le sélénium est un caractère antioxydant en raison de son rôle de cofacteur de l'enzyme glutathion peroxydase [148]. Comme notre revue systématique a identifié une diminution significative des niveaux de sélénium chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer, la réduction des niveaux de sélénium a été associée de manière positive et significative aux niveaux de GPx dans la maladie d'Alzheimer. Cela pourrait être dû aux effets de la diminution des concentrations de sélénium sur l'activité de la GPx et confirme le rôle précédemment décrit des lésions dues au stress oxydatif dans la MA. Cette relation directe entre le sélénium et la GPx, et les autres

résultats de cette méta-analyse, favorise l'hypothèse des radicaux libre et de la nutrition dans la maladie d'Alzheimer.

Les résultats de notre étude recommandent la nécessité d'améliorer le statut en sélénium dans la maladie d'Alzheimer. Dernièrement, il a été démontré que la consommation de sources alimentaires comme les noix du Brésil est préférable à la supplémentation, car elles sont durables et moins coûteuses [149]. Loef, et al, ont conseillé d'éviter un régime alimentaire pauvre en sélénium à long terme [150]. En conclusion, les résultats de cette métaanalyse indiquent que les patients atteints de maladie d'Alzheimer ont des niveaux de sélénium circulatoire inférieurs par rapport aux témoins.

PARTIE PRATIQUE

1. Introduction et objectifs

1.1. Introduction

La délivrance de spécialités pharmaceutiques à base de sélénium classées majoritairement comme compléments alimentaires, minoritairement comme des médicaments, dépend de la

Partie pratique
prescription médicale, les recommandations des praticiens d'officine et la demande de la population, d'où l'intérêt de notre étude, qui vise à mettre le point sur la qualité de délivrance de ses produits, et son effet sur les MA à partir de trois enquêtes, une réalisée auprès des accompagnants des MA, une autre auprès des médecins spécialistes et une dernière auprès des praticiens d'officine.

1.2. Objectifs

Notre travail a pour but de :

- ✓ Analyser les pratiques de prescription médicale du Se pour les malades d'Alzheimer et les connaissances actuelles des médecins sur ce minéral.
- ✓ Evaluer la disponibilité de spécialités à base de Se, leurs délivrances par les praticiens d'officine et étudier les conseils associés à la délivrance.
- ✓ Investiguer les connaissances des accompagnants des malades d'Alzheimer sur la consommation du sélénium et mieux comprendre les situations qui les mènent à se supplémenter par ce minéral.

2. Matériels et méthodes

2.1. Types d'étude

Notre étude est une étude descriptive, transversale, observationnelle.

L'étude descriptive est concluante, lorsqu'elle permet de recueillir des données quantifiables qui peuvent être analysées à des fins statistiques portant sur une population cible.

2.2. Population de l'étude

- Population : sujet adulte (plus de 18ans) ne présentant pas de troubles psychologiques
- Médecins spécialistes exerçant leur profession en secteur hospitalier ou en privé, installés en milieu rural, semi rural ou urbain.
- Praticiens d'officines y compris les pharmaciens et les vendeurs en pharmacies.

2.3. Lieux et périodes de recueil des données

L'étude est réalisée dans deux régions du nord algérien : wilaya d'Alger et wilaya de Blida pendant trois mois entre 25 février 2023 et 25 mai 2023.

2.4. Critères d'inclusion et d'exclusion

2.4.1. Pour la population

Tableau 6 : critères d'inclusion et d'exclusion pour l'enquête auprès de la population

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none"> -Sujet adulte -Date de réponse entre 25 février 2023 et 25 mai 2023. - Sujets stables sur le plan psychologique - Personnes coopératives. 	<ul style="list-style-type: none"> -des gens n'accompagnaient pas des malades d'Alzheimer -Hors les wilayas d'Alger et de Blida. -Réponse incomplète.

2.4.1. Pour les médecins

Tableau 7 : critères d'inclusion et d'exclusion pour l'enquête auprès des médecins

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none"> Médecins spécialistes coopératifs. -Réponses dans la période de l'enquête : 25 février 2023 et 25 mai 2023. -Médecin habilité. 	<ul style="list-style-type: none"> -Personnel non coopératif. -Réponses en dehors des régions concernées par notre étude. -Externe ou interne en médecine.

2.4.2. Pour les praticiens d'officine

Tableau 8 : critères d'inclusion et d'exclusion pour l'enquête auprès des praticiens d'officine

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none"> -Praticiens d'officine coopératifs. -Officines installées aux wilayas concernées par l'étude : Alger, Blida. -praticiens expérimentés. 	<ul style="list-style-type: none"> -Stagiaires en pharmacie. -Réponses incomplètes sur les questionnaires. -Réponses reçues après 25 mai 2023.

2.5. Organisation de la collecte des données

2.5.1. Matériels

Trois questionnaires différents en anonyme destinés aux accompagnants des malades d'Alzheimer, aux praticiens d'officine, et aux médecins.

Les questionnaires de l'enquête réalisée ont comporté deux parties :

- Caractéristiques de la population et du lieu d'étude.
- Questions sur le sélénium.

Les questionnaires se trouvent en annexe. (Voir annexe 2)

2.5.2. Méthodologie

2.5.2.1. Distribution des questionnaires

Le questionnaire en papier a été distribué aux accompagnants des malades d'Alzheimer, en passant par les hôpitaux, les polycliniques et les cabinets privés. De même il est publié sous forme de questionnaire en ligne (Google Forms) dans les réseaux sociaux tels que Facebook et Messenger.

Concernant l'enquête auprès des médecins, elle a été menée directement sur terrain par auto-administration, l'enquêté (neurologue, psychiatre, neuropsychiatre) répond lui-même aux questions qui ont lui été transmises par distribution.

L'enquête adressée aux praticiens d'officine été faite en ligne sous forme d'un questionnaire Google Forms diffusé dans les réseaux sociaux tels que Facebook et Messenger. En même temps, elle a été menée directement sur terrain par auto-administration, l'enquêté (pharmacien et vendeur en pharmacie) répond lui-même aux questions qui ont lui été transmise par distribution.

Dans le domaine des sondages en ligne, l'étude est de loin la plus utilisée.

2.5.2.2. Collecte des données

La collecte est manuelle après vérification des réponses complètes. La collection des questionnaires se fait automatiquement sur le site de Google Forms.

2.5.2.3. Dépouillement et transcription des réponses

Une fois les questionnaires collectés, nous procédons à leur dépouillement, en éliminant les réponses incomplètes et transférons les réponses d'une manière exploitable.

Les résultats sont transformés en graphe par le logiciel Excel afin de les mieux interpréter.

3. Résultats et discussion

Contraintes et biais

✓ Biais de sélection

Les réseaux sociaux ne sont pas des sources très fiables, cela nous a mis dans le doute sur l'identité de ceux qui ont répondu à nos questionnaires, la justesse des informations données et nous a poussé à vérifier à chaque fois la cohérence entre les informations données et les informations existantes dans la théorie.

Certaines personnes ne répondaient pas à la totalité des questions et abandonnaient la discussion.

✓ Biais de mémoire et de temps

Plusieurs médecins et même praticiens d'officine ont refusé de nous accueillir et de répondre à nos questions par manque de temps, d'autres ont reçu les questionnaires mais les réponses étaient reçues après le délai fixé pour l'enquête.

Les réponses des accompagnants des patients sont en fonction de leurs capacités à mémoriser les informations des MA.

✓ Biais d'échantillon

Notre population d'étude ne représente pas la population générale. En ce qui concerne les médecins, nous n'avons pas pu contacter un nombre assez suffisant, de plus nous n'avons pas interrogé les différentes spécialités. Nous avons aussi été confrontées au refus de plusieurs médecins.

Pour les praticiens d'officine, nous avons rencontré une non coopération de certains praticiens. La totalité des réponses étaient majoritairement de la part des pharmaciens d'officine.

3.1. Enquête auprès des accompagnants des malades d'Alzheimer

Notre enquête a été distribuée dans les 2 wilayas mentionnées précédemment où nous avons collecté 102 réponses du 25 Février jusqu'au 25 mai au cours de l'année 2023.

❖ Répartition de la MA selon le sexe

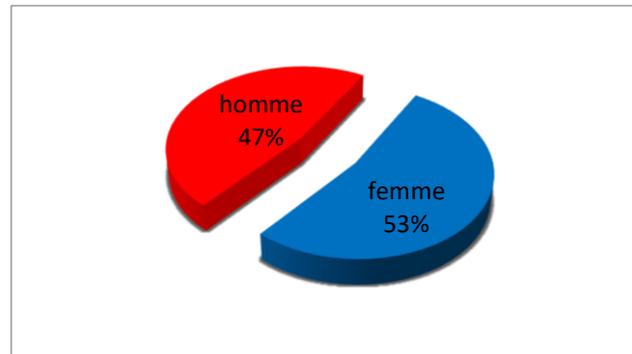


Figure 17 : Répartition des MA en fonction du sexe.

Les réponses reçues sont de la part des accompagnants de 54 femmes et 48 hommes.

Dans notre étude les femmes sont plus touchées que les hommes avec un pourcentage de 53% et 47 % respectivement.

Selon plusieurs études, les femmes ont un risque plus élevé de développer une maladie d'Alzheimer que les hommes Wang HX, Wahlin A, Basun H, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L [151]. 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.

❖ Répartition selon la tranche d'âge

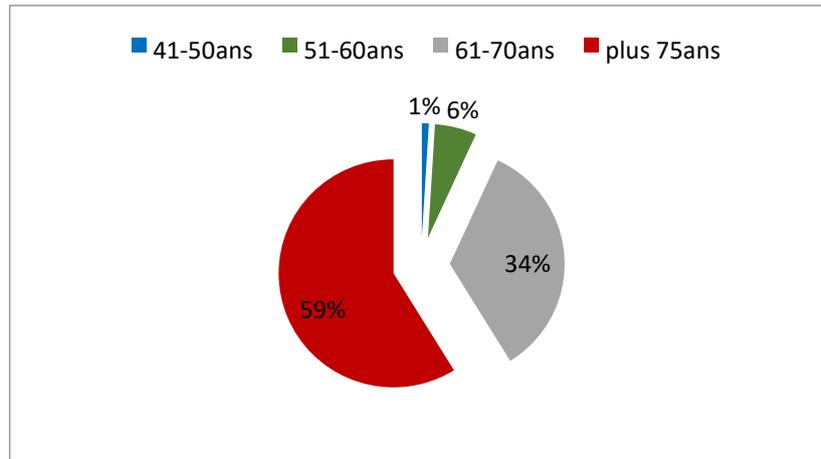


Figure 18 : Répartition des patients MA en fonction de la tranche d'âge.

Notre étude montre une prévalence de la MA avoisinant les 7% dans la population âgée de moins de 60 ans, elle augmente avec l'âge, plus de la moitié 59% de nos malades se trouve dans la tranche d'âge de plus de 75 ans, suivi de la tranche d'âge entre 61-70 ans avec un taux de 34% et la tranche d'âge 51-60 ans d'un taux de 6 %.

Alors qu'on ne trouve aucun malade dans la tranche d'âge 31-40 ans.

L'âge est l'un des principaux facteurs de risque de la survenue de la maladie d'Alzheimer, c'est pour cela que notre étude a inclus des sujets d'un âge supérieur à 50 ans.

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 [152]. ❖

Niveau d'instruction

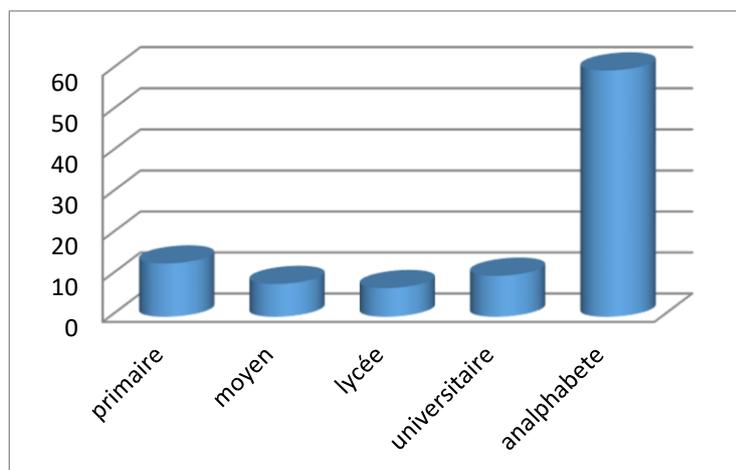


Figure 19 : Répartition des MA selon le niveau d'instruction.

61,6% des patients étaient analphabètes et 13,1% de niveau primaire. 10,1 % des patients étaient d'un niveau universitaire. La différence entre eux est significative.

Nos résultats sont en corrélation avec l'étude de Letenneur [153] qui a indiqué que les sujets ayant un niveau d'instruction inférieur étaient plus susceptibles de développer la maladie d'Alzheimer.

En outre, Mortimer et Graves [154], ont suggéré qu'un niveau d'éducation élevé pouvait protéger dans une certaine mesure contre la maladie d'Alzheimer, car l'éducation pourrait induire une croissance dendritique dans le cerveau.

Ces résultats ont montré que le niveau d'éducation semble jouer un rôle important dans le risque de survenue de la MA. Les personnes qui ont un bas niveau d'étude (analphabète ou primaire) sont plus exposées à la maladie.

❖ Résidence des MA

Tableau 9 : Répartition des MA selon la résidence

	Nombre des réponses	Pourcentage
La ville	76	74.7%
La campagne	26	25.3%

D'après le tableau ci-dessus, nous voyons que 74,7% de la population étudiée vit dans la ville et 25.3% vit dans la campagne.

Nous pouvons justifier la prévalence de la maladie d'Alzheimer dans la ville par l'augmentation des facteurs de stress et les maladies chroniques. ❖ **Etat civil**

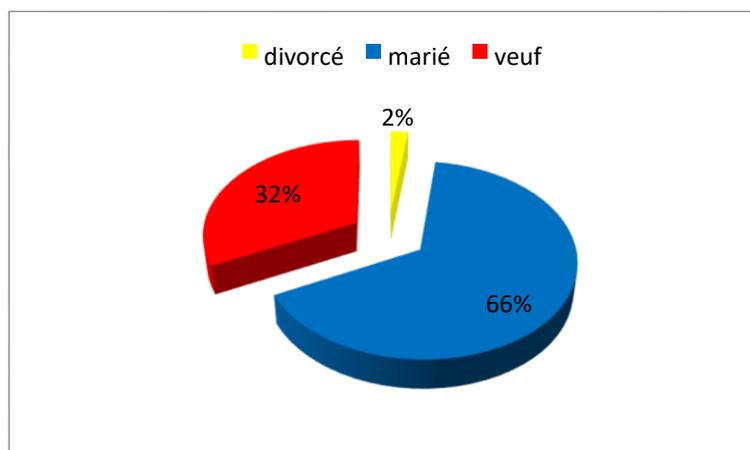


Figure 20 : Répartition des MA selon l'état civil.

D'après le graphique, la majorité des MA sont mariés avec un pourcentage de 66% tandis que 32% sont veufs et 2 % sont divorcés.

Nos résultats n'étaient pas corrélés aux données de la littérature. Des associations ont été mises en évidence entre le risque de démence et/ou la MA, le statut matrimonial [155] et l'importance de l'état civil [156].

Les sujets célibataires ou vivants seuls ont un risque double de développer une MA comparés à ceux qui vivent en couple. La stimulation cognitive, au sein d'un couple, protégerait ou retarderait la phase clinique de la MA d'où l'importance du maintien d'une vie harmonieuse chez les sujets âgés.

❖ Niveau économique

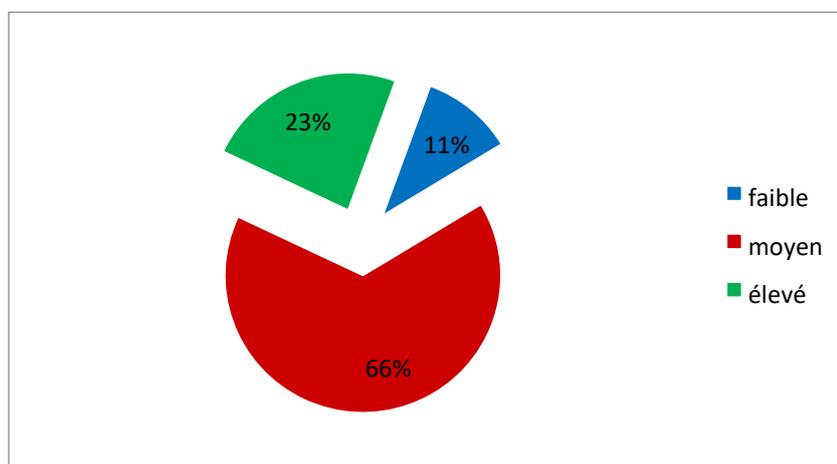


Figure 21 : Répartition des MA selon le niveau économique.

Dans notre échantillon, 67 (66%) patients MA étaient d'un niveau économique moyen.

Le niveau élevé était observé chez 24 (23%) patients alors que seulement 11 (11%) patients étaient d'un niveau économique faible.

Dans notre population d'étude, nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre le bas niveau économique et le risque de survenue d'une MA.

❖ Répartition des patients selon les antécédents ➤

Antécédents médicaux

Tableau 10 : répartition des patients selon les antécédents médicaux.

	Nombre des réponses	Pourcentage
HTA	29	28.43%

		Partie pratique
Diabète	21	20.58%
HTA+Diabète	25	24.50%
Traumatismes crâniennes	02	1.96%
Autres (IR-Cardiopathiecholestérol...)	14	13.72%
Absence d'autre maladie	11	10.81%

L'analyse des données cliniques des 102 patients atteints de la MA, a montré que 89.19% de ses derniers souffrent d'autres maladies outre la MA.

Nous avons remarqué une forte association entre la MA et l'hypertension artérielle (53.93%), cette dernière est considérée comme étant un facteur de risque important de la MA.

Les études longitudinales sont les plus informatives puisqu'elles étudient le retentissement de l'hypertension chronique sur les fonctions cognitives [157]. Leurs résultats

sont concordants et la plupart d'entre elles indiquent un lien entre l'hypertension et l'altération cognitive.

Selon Hanon et al [158], des antécédents d'hypertension artérielle étaient associés à un déclin cognitif plus important dans une population de patients avec des troubles cognitifs en rapport avec une maladie d'Alzheimer.

D'autre part, Notre étude prospective a révélé que (45.08 %) des patients d'Alzheimer étaient diabétiques.

Une autre étude a montré également que les patients diabétiques présentaient une incidence plus élevée de MA que les sujets non diabétiques [159].

Les antécédents de traumatisme crânien : l'association entre démence type MA est largement controversée. Si des études ont mis en évidence un risque augmenté de MA chez les sujets ayant des antécédents de traumatisme crânien, d'autres n'ont pas retrouvé cette association [160].

➤ Antécédents familiaux

Tableau 11 : répartition des patients selon les antécédents familiaux.

	Nombre de réponses	Pourcentage
--	--------------------	-------------

Présence d'un membre de la famille touché par la MA	23	22.55%
Absence	79	77.45%

Nous trouvons que 22.55% (n=23) des patients inclus ont au moins un membre de la famille souffrant de la MA.

La maladie d'Alzheimer familiale représente 22.55% de tous les cas étudiés. C'est des patients qui ont une pathologie héréditaire rare due à des gènes pouvant se développer à tout âge.

❖ Tabagisme



Figure 22 : Répartition des MA selon le statut tabagique.

La plupart des MA, 88 patients 86% ne consommait pas le tabac, 14 patients 14% étaient tabagiques.

Dans notre série, nous n'avons pas retrouvé de corrélation significative entre le tabac et la survenue d'une MA, son rôle est controversé dans la littérature. Les premières études montraient que le tabac avait un effet protecteur sur la survenue d'une démence type MA [161].

L'explication proposée était alors que la nicotine contenue dans le tabac compenserait le déficit cholinergique existant dans la MA en stimulant les récepteurs cholinergiques nicotiniques.

Bien au contraire, des résultats inverses ont été observés avec un effet néfaste de la consommation tabagique sur la survenue d'une MA [162].

❖ Consommation des compléments alimentaires

Tableau 12 : répartition des patients selon la consommation des compléments alimentaires

	Nombre des réponses	Pourcentage
Antioxydants (sélénium, vitamine E, vitamine D, fer, zinc, vitamine c)	26	25.64%
Autres (Mg , calcium, vit B12, ginkgo biloba)	10	9.86%
Aucune consommation de CA	66	64.50%

Dans notre étude, 36 patients (35.50%) consommaient des compléments alimentaires, tandis que la plupart des patients 64.50% ne les consomme pas (voir annexe 3).

La consommation d'antioxydants était retrouvée chez 25.64% des patients MA.

Dans notre population, au cours de notre enquête, nous avons constaté que le risque était diminué chez les patients qui consommaient des antioxydants par rapport à ceux qui n'en consommaient pas. Une autre hypothèse pouvant expliquer ce résultat, pourrait être que les personnes prenant des compléments nutritionnels à base d'antioxydant sont les moins exposées au déclin cognitif [163].

❖ Connaissances de sélénium

Tableau 13 : répartition selon les connaissances de sélénium.

	Nombre des réponses	Pourcentage
Oui	35	34%
Non	67	66%

D'après le tableau ci-dessus, nous voyons que 34% de la population étudiée connaît le sélénium et 66% ne le connaît pas.

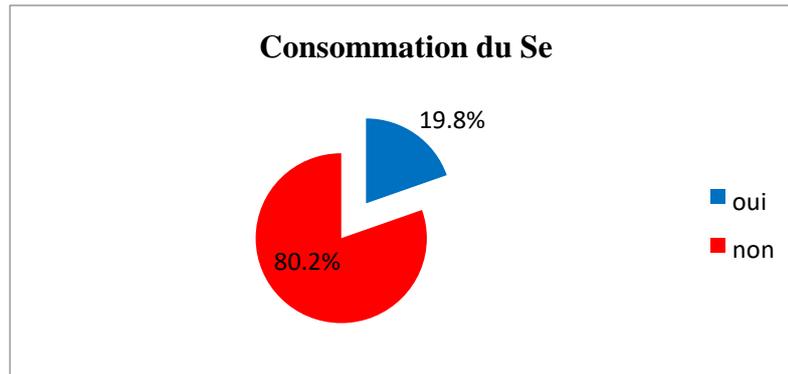
❖ **Consommation du sélénium**

Figure 23 : pourcentage de consommation du sélénium.

Parmi 34% qui connaissent le sélénium, nous trouvons qu'uniquement 19.8% l'ont consommé et 80.2% non.

La non consommation de sélénium par les MA peut être en raison de la méconnaissance, le manque de conviction, le prix excessif, et la non recommandation. De même y a ceux qui préfèrent les sources alimentaires et évitent toutes spécialités pharmaceutiques.

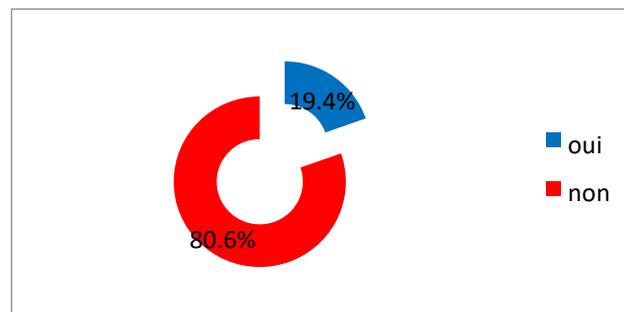
❖ **Efficacité de sélénium**

Figure 24 : pourcentage d'amélioration après consommation de sélénium.

Parmi 19.8% qui consomment le sélénium, nous trouvons qu'uniquement 19.4% ont aperçu une amélioration et 80.6% non.

19.4% de la population étudiée, lui semble que le sélénium consommé est efficace, contre 80.6% qui déclarent la non efficacité de cet élément.

Afin de juger un éventuel intérêt du Se dans la prévention ou le traitement de la maladie d'Alzheimer, il faut dans un premier temps évaluer si les concentrations sériques en cet élément trace sont associées ou non aux performances de mémorisation et aux fonctions cognitives.

Par l'étude des taux en différents antioxydants, Berr et al. ont rapporté que des niveaux bas de Se dans le plasma sont associés à une augmentation significative du risque de déclin cognitif.

Les résultats rapportés par Smorgon et al. sont en accord avec les informations fournies par l'étude (Berr et al.). Ils ont montré également que les personnes âgées ayant les meilleures fonctions cognitives sont celles avec les concentrations plasmatiques en Se les plus élevées [163].

3.2. Enquête réalisée auprès des médecins

L'enquête réalisée a permis d'interroger 30 médecins, dans les wilayas d'Alger et de Blida dont la majorité des réponses ont été collectées dans la wilaya de Blida avec un pourcentage de 57% puis 43% d'Alger.

❖ Spécialités des médecins

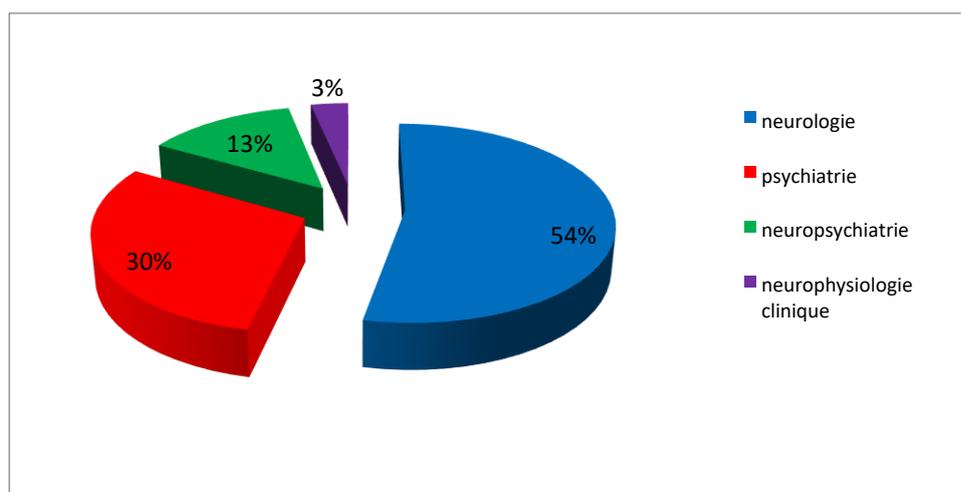


Figure 25 : répartition selon la spécialité des médecins.

La plupart des médecins enquêtés sont des neurologues et des psychiatres, c'est 54% et 30% respectivement.

❖ Sensibilité à la MA

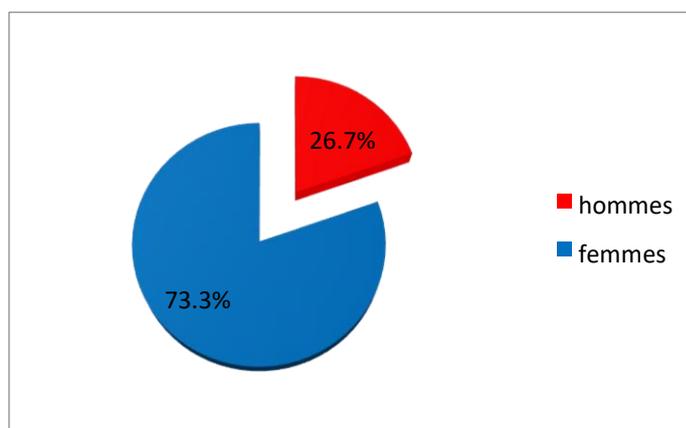


Figure 26 : répartition selon la sensibilité à la maladie d'Alzheimer.

Selon notre étude, les femmes sont plus sensibles à la maladie d'Alzheimer avec un pourcentage de 73.3% par rapport aux hommes 26.7%, ces résultats sont en accord avec les données des accompagnants des MA.

❖ Antécédents médicaux

Tableau14 : répartition selon les facteurs de risques.

Effective		Pourcentage
HTA	22	73.3%
Diabète	20	66.7%
Autres maladies	8	26.7%
Gens de la ville	11	36.7%
Gens de la campagne	1	3.3%
Personnes âgées	25	83.3%
Gens cultivés	1	3.3%
Analphabètes	19	63.3%
Niveau socio-économique pauvre	6	20.0%
Niveau socio-économiques riche	1	3.3%
Traumatismes crâniens		

L'hypertension artérielle, le diabète, l'âge et le niveau d'instruction sont considérés comme étant des facteurs de risque importants de la MA.

Nos résultats sont en corrélation avec les données des accompagnants des malades d'Alzheimer.

❖ Prescription du sélénium

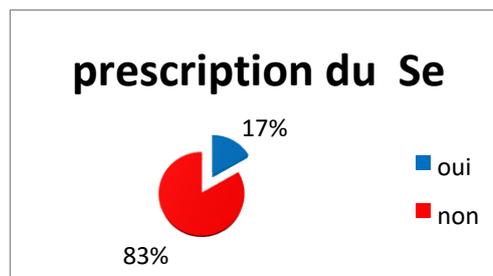


Figure 27 : Estimation de la prescription selon les médecins.

17% des médecins qui ont contribué à notre enquête prescrivent du sélénium or que 83% ne le prescrivent pas.

Selon le graphique ci-dessus, la prescription des spécialités contenant du sélénium est rare.

Le pourcentage faible de la prescription du Se peut être justifié par la méconnaissance des bienfaits du Se dans la prévention de la maladie Alzheimer.

❖ Formes de sélénium

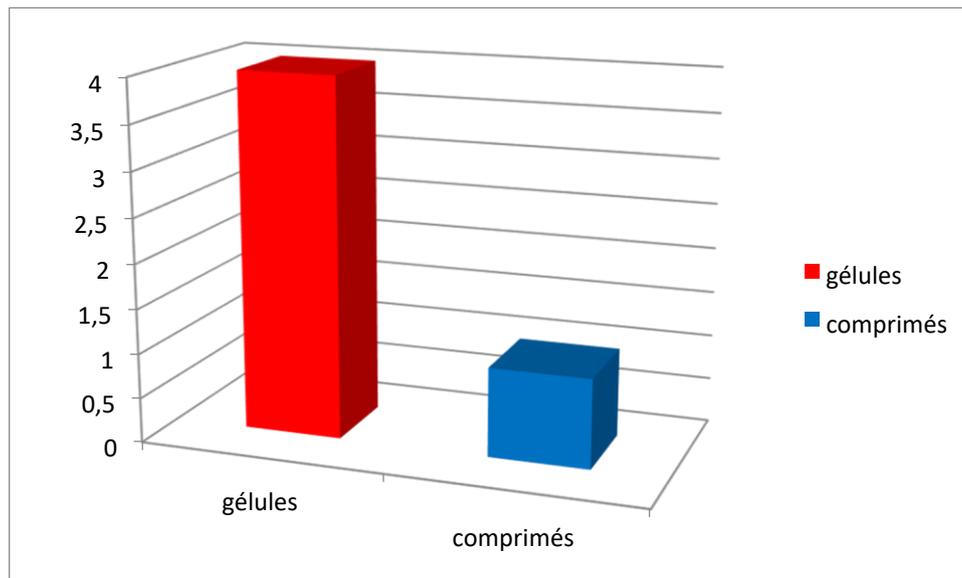


Figure 28 : Répartition selon la forme prescrite.

Parmi les 17% qui prescrivent le Se, on a 80% qui est sous forme de gélules et 20% sous forme de comprimés.

❖ Score d'amélioration

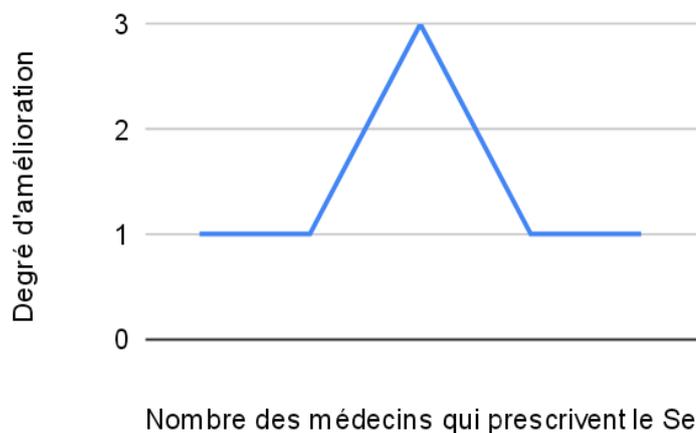


Figure 29 : Estimation selon l'amélioration pendant le traitement par le Se.

D'après les réponses reçues, l'amélioration aperçue durant le traitement par le sélénium recommandé par les médecins est variable, où la majorité indique une amélioration faible.

3.3. Enquête réalisée auprès des praticiens d'officine

Notre enquête a été réalisée dans les deux wilayas mentionnées précédemment où nous avons collecté 81 réponses.

❖ Formes de sélénium

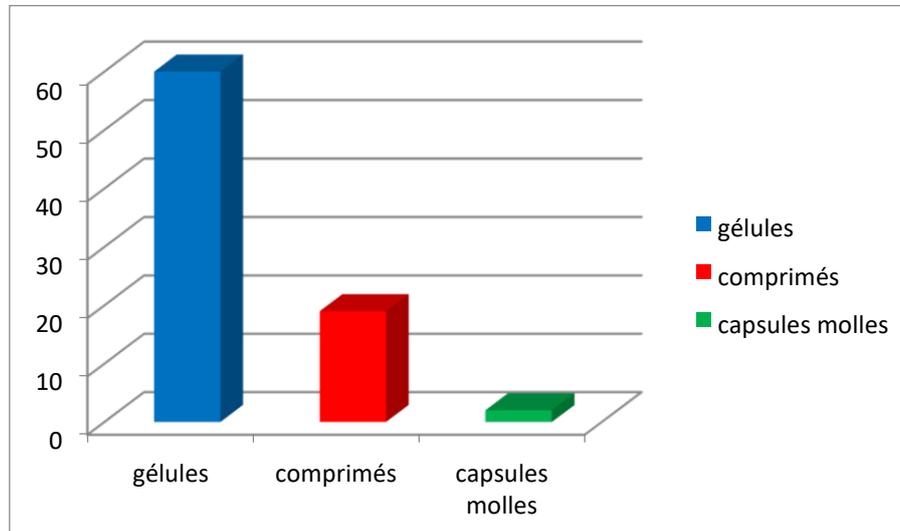


Figure 30 : répartition selon les formes disponibles.

Nous constatons du graphique ci-dessus, que 74% des formes disponibles sont des gélules, 23.5% sont des comprimés et 2.5% sont des capsules molles.

❖ Catégorie qui achète le sélénium d'une façon prépondérante

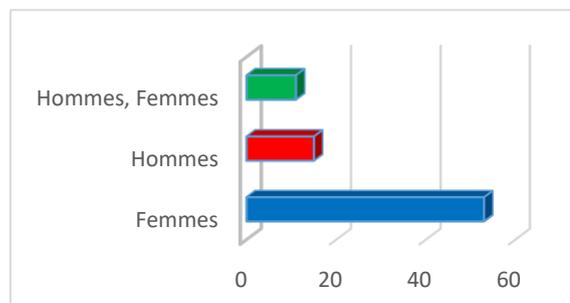


Figure 31 : répartition selon la catégorie qui achète le sélénium d'une façon prépondérante.

Nous avons remarqué que les femmes sont les plus consommatrices de Se par rapport aux hommes.

D'autre part nous trouvons parmi nos enquêtés, ceux qui ont dit qu'il n'y a pas de différence significative entre la consommation des deux sexes.

❖ **Modalités de délivrance de sélénium**

Tableau 15 : modalité de délivrance de Se.

Par prescription	Oui	56	69.1%
	Non	25	30.9%
Par conseil de pharmacien	Oui	46	57%
	Non	35	43%

Nous avons 69.1% qui délivrent le sélénium à la réception d'une prescription médicale et 57% des pharmaciens le conseillent.

❖ **Conseils de praticiens d'officine aux consommateurs du sélénium**

Nous n'avons reçu que 69% réponses sur cette question, le reste des personnels d'officine n'ont rien signalé, parmi les réponses collectées nous avons :

- Anti chute de cheveux.
- Renforce le système immunitaire.
- En cas de fragilité des ongles.
- Augmente la fertilité.
- En cas des problèmes thyroïdiens.
- Très bon antioxydant.
- Utilisé comme anti-âge.

Une partie des praticiens d'officine ne conseille pas le sélénium, peut-être par manque de connaissances sur ses propriétés.

La plupart des praticiens d'officine déclarent que le prix influence le choix du produit de sélénium, le prix reste déterminant pour la vente de sélénium.

Les praticiens d'officine dans leur majorité répondent que les patients trouvent le prix de spécialités de sélénium exagéré, parce que la majorité de ces spécialités sont des compléments alimentaires, donc ne nécessitent pas d'AMM.

Conséquemment, il n'y a ni contrôle de qualité et d'innocuité ni contrôle de prix.

Conclusion

En conclusion, notre étude s'est penchée sur le rôle du sélénium minéral dans le traitement de la maladie d'Alzheimer et son utilisation par la population algérienne. Nous avons examiné les différentes recherches et études disponibles, ainsi que les recommandations actuelles concernant le sélénium et son implication dans cette maladie neurodégénérative.

Nos résultats ont révélé que le sélénium joue un rôle crucial dans la prévention et le traitement de la maladie d'Alzheimer. Il agit comme un antioxydant puissant, protégeant les cellules cérébrales contre les dommages oxydatifs et réduisant ainsi le risque de développement de la maladie.

En ce qui concerne l'utilisation du sélénium par la population algérienne, nos résultats indiquent qu'il y a une grande ignorance de ce complément alimentaire par les professionnels de santé (médecins et pharmaciens). Des études antérieures ont montré une corrélation entre une carence en sélénium et une prévalence plus élevée de maladies neurodégénératives. Par conséquent, il est essentiel de sensibiliser la population algérienne à l'importance d'une alimentation équilibrée, incluant des sources riches en sélénium, telles que les fruits de mer, les noix du Brésil, les graines de tournesol et les céréales complètes.

Cependant, il convient de noter que le sélénium doit être utilisé avec prudence, car des niveaux élevés peuvent être toxiques. Une supplémentation en sélénium ne devrait être entreprise qu'avec l'avis et le suivi d'un professionnel de santé, notamment d'un pharmacien ou d'un médecin.

En conclusion, le sélénium minéral présente un potentiel prometteur dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. Son rôle en tant qu'antioxydant offre des perspectives intéressantes pour la prévention et la gestion de cette maladie. Pour la population algérienne, il est crucial d'encourager une alimentation équilibrée incluant des sources naturelles de sélénium, tout en étant conscient des risques d'une supplémentation excessive. Des études supplémentaires sont nécessaires pour approfondir nos connaissances sur l'efficacité et la sécurité de l'utilisation du sélénium dans le contexte de la maladie d'Alzheimer.

Autant que des pharmaciens nous encourageons nos collègues médecins et pharmaciens à bien faire plus d'études pour en savoir plus sur cette fortune pharmaceutique. De ce fait nous

Références bibliographiques
avons réalisé une brochure portant sur la relation entre le sélénium et la maladie d'Alzheimer et incitant les professionnels de santé à en faire plus de recherches.

Références bibliographiques

1. Epstein, A. L. (2020). Maladie d'Alzheimer, neuro-inflammation et virus herpétiques- Une piste qui trace son chemin. *médecine/sciences*, 36(5), 479-486.
2. Formaglio, M., Leber, I., & Wallon, D. (2022). Génétique de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées : qu'en sait-on en 2022 ? *La Presse Médicale Formation*, 3(1), 41-48.
3. Shakeri, M., Oskoueian, E., Le, H. H., & Shakeri, M. (2020). Strategies to combat heat stress in broiler chickens: Unveiling the roles of selenium, vitamin E and vitamin C. *Veterinary sciences*, 7(2), 71.
4. Desport, J., & Couratier, P. (2002). Stress oxydant et maladies neurodégénératives Oxydative stress in neurodegenerative diseases. *Nutrition clinique et métabolisme*, 16, 253-259.
5. Wong, S. L., Gilmour, H. L., & Ramage-Morin, P. L. (2016). La maladie d'Alzheimer et les autres formes de démence au Canada. *Statistique Canada*.
6. Zavaloff N., Brenot P. 1989- La mémoire : Mémoire et cerveau - Editions Le Harmattan.
7. OPHRYS., Robert JP (2008). - Dictionnaire pratique de didactique du FLE -.
8. Marfai, L. (2013). les difficultés rencontrées lors du développement de nouvelles molécules thérapeutiques dans l'indication de la maladie d'Alzheimer. Université de Lorraine. France.
9. Tohgi H, Abe T, Hashiguchi K, et al . 1994- Remarkable reduction in acetylcholine concentration in the cerebrospinal fluid from patients with Alzheimer type dementia - *Neuroscience Letters*.
10. Berchtold et CW Cotman, « Evolution in the conceptualization of dementia and Alzheimer's disease: Greco-Roman period to the 1960s », *Neurobiol.Aging*, vol. 19, no3, 1998, p. 173–189. (PMID 9661992, DOI 10.1016/S0197-4580(98)00052-9.
11. Laure Saint-Aubert (2012), Etude multimodale de la maladie d'Alzheimer : forme sporadique prodromale, formes génétiques, et altération du traitement visuel.
12. 2018, Emilie MARIOT .soutenue le et Maladie d'Alzheimer, un libre choix de consentement aux soins.
13. Bernard Croisile(2009). Tout sur la mémoire, France.
14. Selmés (2004). La maladie d'alzheimer au jour le jour, Amazon France.
15. Blessed et al cité par Gauthier S. et al. In : Arcand M., Hébert R. Précis pratique de gériatrie. Paris : éditions Maloine, Edisem. 3ème édition 2007 : 1304 pages.

16. Cusimano, C. (2020). Langage et neurologie : La maladie d'Alzheimer. ISTE Group.
 17. Delacourte, A., Flament, S., Dibe, E. M., Hublau, P., Sablonnière, B., Hemon, B., Sherrer, V. & Defossez, A. (1990). Pathological proteins Tau 64 and 69 are specifically expressed in the somatodendritic domain of the degenerating cortical neurons during Al.
 18. Delacourte, A. (1998). Les diagnostics de la maladie d'Alzheimer. *Annales de Biologie Clinique*, 56, 133-42.
-
19. Patry-Morel, C. (2006). Maladie d'Alzheimer et troubles apparentés : rééducation, théorie et pratique. Marseille : Solal.
 20. Duyckaerts, C., (2002), Colle, M. A., Delatour, B. & Hauw, J.-J. Neuropathologie de la maladie d'Alzheimer. In C. Duyckaerts & F. Pasquier (Eds.), *Démences* (pp. 127-144). Paris : Doin.
 21. <https://www.frm.org/recherches-maladies-neurologiques/maladie-dalzheimer/alzheimerque-se-passe-t-il-dans-le-cerveau>. [En ligne]
 22. www.arsep.org, Poirier J. Consulté le 05/05/2023. – Le Système Nerveux –.
 23. Wiest-Daesslé, N. (2009). Imagerie du tenseur de diffusion pour l'étude de pathologies cérébrales.
 24. www.arsep.org, Poirier J. Consulté le 05/05/2023. – Le Système Nerveux –.
 25. Braillon, G, 2002, *Le Système Nerveux Central*-Editions Pradel.
 26. Moore, K, Dalley, A, Dhem, A, et al, 2006, *Anatomie Médicale : Aspects Fondamentaux et Applications Cliniques – De Boeck Supérieur*.
 27. Croisile, B, 2010 – *La Maladie d'Alzheimer – Identifie Comprendre Accompagner – Editions Larousse*.
 28. Hebabcha, S., Bahri, D., & Mazouz, W. (2021). Les Alcaloïdes et l'Alzheimer.
 29. Belkhef, M. (2015). Etude du rôle des Cytokines/NO-Synthases dans les mécanismes de dysfonctionnement immunitaires impliqués dans la progression de la maladie d'Alzheimer (Doctoral dissertation, Faculté des Sciences Biologiques).
 30. Perrotte, M. (2019). Identification d'un profil de marqueurs périphériques lié aux scores cognitifs dans le plasma et les vésicules extracellulaires durant le développement de la maladie d'Alzheimer : évolution de marqueurs liés au stress oxydatif et aux.
 31. Cacace, R., K. Slegers and C. Van Broeckhoven (2016). "Molecular genetics of earlyonset Alzheimer's disease revisited." *Alzheimers Dement* 12(6): 733-748. 32. Alzheimer's Association National Office, 225 N. Michigan Ave., Fl. 17, Chicago, IL 60601 <https://www.alz.org/fr/stades-de-la-maladie-d-alzheimer.asp>.
 33. Lise Lückner, Frédérique Hovaguimian, Arnaud Naville, Fabienne Groebli. (2003 , Juin)*La maladie d'Alzheimer : parcours du combattant*.

34. Hebert, L. E., Weuve, J., Scherr, P. A., & Evans, D. A. (2013). Alzheimer disease in the United States (2010–2050) estimated using the 2010 census. *Neurology*, 80(19), 1778-1783.
35. Larsson, SC, & Orsini, N. (2018). Consommation de café et risque de démence et de maladie d'Alzheimer : une méta-analyse dose-réponse d'études prospectives. *Nutriments*, 10 (10), 1501.
36. Nguyen, D., Nguyen, H., Ong, H., Le, H., Ha, H., Duc, NT, & Ngo, HT (2022). Apprentissage d'ensemble utilisant l'apprentissage automatique traditionnel et le réseau neuronal profond pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. *IBRO Neuroscience Reports*.
-
37. BOUDALI, A., & BENCHAIB, A. A. (2022). Détection précoce de la maladie d'Alzheimer sur les images IRM.
38. Li, W., Sun, L., Yue, L. et Xiao, S. Maladie d'Alzheimer et COVID-19 : Interactions, liens intrinsèques et rôle des réponses immuno-inflammatoires dans ce processus. [éd.] *Frontières en immunologie*. 2023, Vol. 14.
39. AMALOU, S., & AREZKI, M. A DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES DE LA MALADIE D'ALZHEIMER DANS LA REGION DE BLIDA DIFFICULTES DIAGNOSTIQUES ET PROPOSITIONS POUR AMELIORER LA QUALITE DE LA PRISE EN CHARGE (Doctoral dissertation. 2018.
40. Estimations fournies par Alzheimer's Disease International, 2015 https://www.academimedecine.fr/wp-content/uploads/2022/11/28-oct-2022-Epidemiologie-de-la-MaladieAlzheimer-_Pr-Riadh-Gouider.
41. Pasquier, F., Rollin, A., Deramecourt, V., & Lebert, F. (2014). Maladie d'Alzheimer et syndromes apparentés, et travail. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*, 75(5), 526-527.
42. Dartigues, J. F., Berr, C., Helmer, C., & Letenneur, L. (2002). Épidémiologie de la maladie d'Alzheimer. *médecine/sciences*, 18(6-7), 737-743.
43. HAMLA, A., & DJEDOUANI, A. (2020). Alzheimer's disease and Dementia in Tébessa: Risk factors.
44. Evans D.A., Funkenstein H.H., Albert M.S., Scherr P.A., Cook N.R., Chown M.J., Hebert L.E., Hennekens C.H., Taylor J.O. (1989). Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons. Higher than previously reported. *JAMA* et 255, 262:.
45. Hannequin D, Champion D. [Dominant forms of Alzheimer's disease: from genotype to phenotype]. *Rev Neurol (Paris)* 2001 et :384392., 157.
46. Zhao N, Liu C-C, Qiao W, Bu G. Apolipoprotein E, Receptors, and Modulation of Alzheimer's Disease. *Biol Psychiatry*. févr 2018 et :347-57., 83(4).

47. Benhamimid, H., Boudaoud, C., Boussekine, R., Bouziane, M., Kheroufi, A., Ksier, D., ... & Agli, A. (2022). Impact de l'aluminium sur la santé humaine. 48. Minn, Y.-K. et al., "Effect of Physical Activity on the Progression of Alzheimer's Disease: The Clinical Research Center for Dementia of South Korea Study. *J. Alzheimer's Dis.* , 66, 249-261, 2018. 49. Mediterranean diet and dementia. Alzheimer's Society, 2019 Disponible sur: <https://www.alzheimers.org.uk/about-dementia/risk-factors-and-prevention/mediterranean-diet-and-dementia>.
50. Selmés-J (2008). La maladie d'alzheimer – cahier d'activités 2, France.
51. Clément J.P (2009). Psychiatrie de la personne âgée, Ed Beatrice bottier, France.
52. Baa, S. E., Benajaoud, S., & Bakouri, M. (2016). L'autonomie chez les sujets atteints de la maladie d'Alzheimer : étude de 6 cas à Bejaia.
-
53. Zhang, XX, Tian, Y., Wang, ZT, Ma, YH, Tan, L. et Yu, JT (2021). L'épidémiologie des facteurs de risque modifiables de la maladie d'Alzheimer et sa prévention. *Le journal de la prévention de la maladie d'Alzheimer* , 8 , 313-321.
54. OMS.2017."La Démence." 2017-03-05, from <https://www.who.int/fr/news-room/factsheets/detail/dementia>.
55. Chauvey, A. (2009). Elaboration d'une grille d'analyse du langage écrit de patients atteints de démence de type Alzheimer à partir de la description écrite d'une image complexe. 56. Matthieu B (2013) Le repérage précoce de la maladie d'Alzheimer en médecine générale enquête auprès de 205 médecins généralistes de la Haute-Vienne, Thèse doctorat. Université de Limoges.
57. Krolak-Salmon, P. (2020). Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer : le rôle central de la plaque amyloïde et de la protéine Tau. *NPG Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie*, 20(120), 120S2-120S6.
58. Maitre, M., Klein, C., & Mensah-Nyagan, A. G. (2017). Mécanismes, facteurs de risque et stratégies thérapeutiques dans la maladie d'Alzheimer. *NPG Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie*, 17(102), 352-364.
59. Ben-Sadoun, G., Petit, P. D., Colson, S. S., König, A., & Robert, P. (2015). Activité aérobie et environnement enrichi : perspectives pour le patient Alzheimer. *Science & Sports*, 30(1), 1-12.
60. Amieva, H., Arieu, S., Berr, C., Buée, L., Checler, F., Clément, S., ... & Robert, P. (2007). Maladie d'Alzheimer : enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux.
61. Vingtdeux V, Sergeant N, Buée L : Potential contribution of exosomes to the prion-like propagation of lesions in Alzheimer's disease. *Front Physiol* 2012 et 229., 3. 62. Touchon, G. & Portet, F. (2002) .la maladie d'Alzheimer (3rd Ed) .Masson https://www.google.dz/books/edition/Langage_et_neurologie/oTEIEAAQBAJ?hl=fr&gbpv=1&dq=la+maladie+d%27Alzheimer+par+touchon+et+portet+en+2002&pg=PA33&p.

Références bibliographiques

63. Kent SA, Spires-Jones TL, Durrant CS. Les rôles physiologiques de tau et A β : implications pour la pathologie et la thérapeutique de la maladie d'Alzheimer. *Acta Neuropathol.* 2020 et 417–447, 140 .
 64. Govaerts L., Schoenen J., Bouhy D., Pathogénie de la maladie d'Alzheimer : les mécanismes moléculaires et cellulaires, *Revue Medicale de Liege*, vol. 62, n°4, p 209-216, 2007.
 65. Biernat J, Gustke N, Drewes G, Mandelkow EM, Mandelkow E. Phosphorylation of Ser262 strongly reduces binding of tau to microtubules. *Neuron* 1993 et 153–63, 11 .
 66. Imbimbo, BP, Balducci, C., Ippati, S. et Watling, M. (2023). Les échecs initiaux des anticorps anti-tau dans la maladie d'Alzheimer rappellent l'histoire de l'amyloïde- β . *Recherche sur la régénération neurale*, 18 (1), 117.
 67. Querfurth H W, LaFerla F M : Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2010 et 329-244., 362 (4):.
-
68. Marty, F. (2021). Cassures double-brin de l'ADN des neurones : un rôle commun dans la physiopathologie de l'infection par le Bornavirus et l'inflammation chronique.
 69. Ballard, C., Gauthier, S., Corbett, A., Brayne, C., Aarsland, D., & Jones, E. (2011). Alzheimer's disease. *The Lancet*, 377(9770), 1019-1031.
 70. Scarpini, E., Scheltens, P., Felman, H. (2000). Treatment of Alzheimer's disease: current status and new perspectives. *Lancet. Neurology.* 2, 539-547.
 71. Coureau L (2014) le médecin généraliste et le soutien a domicile des patients atteints de maladie d'alzheimer: pratiques et difficultés après l'application du plan Alzheimer 2008-2012, étude comparative des milieux urbain, semi-rural et rural, Thèse doctor.
 72. Ghaemmaghami, F. (2021). 3 PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE DU TABAC. In *La tabacologie* (pp. 57-152). EDP Sciences.
 73. Lipton, S.A. (2006). Paradigm shift in neuroprotection by NMDA receptor phenotypic heterogeneity of Alzheimer's disease associated with mutations of the presenilin-1 gene. *J. Neurol.* 253(2), 139- 58.
 74. Rego, A.C., Oliveira, C.R. (2003). Mitochondrial dysfunction and reactive oxygen species in excitotoxicity and apoptosis: implications for the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Neurochem. Res.* 28, 1563-1574.
 75. Querfurth H W, LaFerla F M : Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2010 et 329-244., 362 (4):.
 76. Gilbert, T., Drai, J., & Bonnefoy, M. (2013). Stress oxydant et maladie d'Alzheimer. In *Traité sur la maladie d'Alzheimer* (pp. 175-194). Springer, Paris.
 77. Sokoloff, L. Energetics of Functional Activation in Neural Tissues. *Neurochem. Res.* 1999, 24, 321–329.
 78. Praticò, D. Oxidative Stress Hypothesis in Alzheimer's Disease: A Reappraisal. *Trends Pharmacol. Sci.* 2008, 29, 609–615.

79. Camille Migdal, Mireille Serres., 2011.Espèces réactives de l’oxygène et stress oxydant. Médecine/sciences et 405-12., 27
80. Marano, F. Les mécanismes d’action des polluants, un élément de l’évaluation des risques environnementaux.
81. Sghaier, R. (2019). Caractérisation des activités cytoprotectrices de molécules utilisées dans le traitement de la sclérose en plaques (diméthyle fumarate, monométhyle fumarate, biotine) sur des oligodendrocytes 158N : impact sur le stress oxydant, le sta.
82. Forestier, A. Effets du peptide Amyloïde-2, caractéristique de la maladie d’Alzheimer, sur les systèmes de réparation de l’ADN. THÈSE De L’université de Grenoble, 2011.
83. Ré, D.B.I., et al Aissouni, H .Stress oxydatif cérébral : les astrocytes sont-ils vulnérables aux faibles concentrations intracellulaires de glutamate ? Implications sur la survie neuronale, Annales Françaises d’Anesthésie et de Réanimation 24, 2005 ;502-509.
-
84. Favier A. Le stress oxydant Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique, 2003 et 108-115.
85. Venkatachari, P., Hopke, P. K., Grover, B. D., & Eatough, D. J. (2005). Measurement of particle-bound reactive oxygen species in rubidoux aerosols. Journal of Atmospheric Chemistry, 50, 49-58.
86. Cadet, J., Bellon, S., Berger, M., Bourdat, A. G., Douki, T., Duarte, V.& Sauvaigo, S. (2002). Recent aspects of oxidative DNA damage: guanine lesions, measurement and substrate specificity of DNA repair glycosylases.
87. https://www.frm.org/recherches-maladies-neurologiques/maladie-d-alzheimer/recherchesmaladies_neurologiques/maladie-d-alzheimer/maladie-alzheimer-enjeux-diagnostic-precoce, [en ligne], Consultele 15/03/2023.
88. (NASA)<https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-maladie-alzheimerdecryptage-873/page/3/>, TECHNICAL AND HISTORICAL PERSPECTIVES OF REMOTE SENSING.
89. 20.02.2023, <https://www.frm.org/recherches-maladies-neurologiques/maladiedalzheimer/recherches-maladies-neurologiques/maladie-d-alzheimer/maladiealzheimerenjeux-diagnostic-precoce> consulté le.
90. 14.04.2023, <http://www.sfrnet.org/formation/mediatheque/Textes/07%20-%20Neuroradiologie/article.phtml?id=rc%2Forg%2Fsfrnet%2Fhtm%2FArticle%2F2011%2F20110601-081135921&fbclid=IwAR2S4OAYRpIzf9xTRqsPkhbHUoUUbt6Y5teEgKBhHkp0DIhLuIATkxPw9Oc> cosulté le.
91. Olivier, Dr méd. Olivier Rouaud, prof. Dr méd. Jean-François Démonet. (2018). La Maladie d’Alzheimer etles maladies apparentées. La diagnostic et le plan de soin, 18(11), p. 252.
92. Bhushan I, Kour M, kour J, et al. (2018). Alzheimer’sdisease : causes and treatment – A Review. Annals of biotechnology, 1(1). MedDocsPublishers.

Références bibliographiques

93. Urbain, A(2007) Isolement de xanthones et coumarines inhibitrices de l'acétylcholinestérase, respectivement à partir de *gentianella campestris* (L) Borner et *gentianella amarella* (L) Borner ssp acuta (Michx) J.M Gillett (Gentianaceae) et.
 94. E. Duron, H. Lenoir, F. Latour, M.L. Seux, A.S Rigaud, O. Hanon. (s.d.). Efficacité à long terme des traitements anticholinestérasiques dans la maladie d'Alzheimer. O2-7. Paris, service de gériatrie, France : Hopital Broca.
 95. Ouarrad, Oumelbanine. La place des inhibiteurs de cholinestérasés dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. Faculté de pharmacie et sciences biomédicales, Université catholique de Louvain, 2020.Prom. : Hermans, Emmanuel. <http://hdl.handle.net/2078.1/th>.
 96. Harvey, A.L ,(1995) .THE Pharmacology of Galantamine and Its Analogues , pharmacology & therapeutics, 68, 113 -128.
-
97. Maelicke, A. Samochocki, M, Jostok, R ,Fehrenbacher ,A,Ludwing ,J ,Albuquerque E.X. et al (2001) ,Allosteric sensitization of nicotinic receptors by galantamine , a new treatment strategy for Alzheimers disease , Biological Psychiatry ,49(3),79-88.
 98. Winblad B, Jones RW, With Y, et al. (2007). Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease : a meta-analysis of randomised clinical trials. Dement Geriatr Cogn Disord, 24, 20-7.
 99. M.-L. Seux, J. d.-S. (2008). Les traitements de la maladie d'Alzheimer. Psychiatr Sci Hum Neurosci, 6, 82-90. Paris, France.
 100. VAN DER LINDEN M., JULLERAT AC. Prise en charge des déficits cognitifs chez les patients atteints de maladie D'Alzheimer. Revue Neurol., 1998, 154, 2S, 137-143.
 101. En ligne Boyd, R. (2011). Histoires de sélénium. Chimie de la nature , 3 (7), 570-570.
 102. <https://shop13130.miieldujura.com/category?name=34%20element>.
 103. ZINGARO R., COOPER C., 1974. Selenium. Van Nostrand Reinhold Company : 835.
 104. LEWIS, R. J. (2000).SAX's Dangereous properties of industrial materials, 10eme edition. New York, Van .Nostrand Reinhold.pp :3 193- 3196.
 105. SIMONOFF M., SIMONOFF G., 1991. Le Sélénium et la vie. Masson : 242.
 106. Fernández-Martínez, A. and L. Charlet, Selenium environmental cycling and Bioavailability : a structural chemist point of view. Reviews in Environmental Science And Bio/Technology, 2009. 8(1) : p. 81-110.
 107. Hoffmann, J.E. and M.G. King, Selenium and Selenium Compounds. Kirk Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 2000 : p. 1-36.
 108. <https://www.compagnie-des-sens.fr/selenium-proprietes-bienfaits-et-conseils-d-utilisation>.
 109. Jean-pierre césarini- le sélénium : actualités collection pathologie, sciences, formation pathologie -science, formation ISSN 1271-9145 pages 19-26.

110. Santhosh Kumar B., Priyadarsini K.I. (2014). Selenium nutrition : How important is it? *Bio-medicine and Preventive nutrition* 4: 333-341.
111. Otten J.J., Hellwig J.P., Meyers D.M. (2006). *Dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements*. Washington, DC : The National Academies Press.
112. FAVIER, A. (1989). *Selenium in medicine and biology*, Neve J., (Eds). W.de Gruyter, Berlin New York. pp: 29.
113. Nait Merzoug, A., & Merazig, H. (2014). *Cheminement du Sélénium dans l'est Algérien* (Doctoral dissertation, Université Frères Mentouri-Constantine 1).
114. Ganther, H. E. (1999). Selenium metabolism, selenoproteins and mechanisms of cancer prevention: complexities with thioredoxin reductase. *Carcinogenesis*. 20(9), 1657-1666.
115. Ducros, V., & Favier, A. (2004). *Métabolisme du sélénium*. EMC-Endocrinologie, 1(1), 1928.
-
116. Spears J., 2000. Micronutrients and immune function in cattle. *Proceedings of the Nutrition Society*. 59:587-94.
117. Arfa, A. (2011). *Dosage de sélénium dans les poissons de l'est de l'Algérie*.
118. Who., 1996. *Selenium in: "Guidelines for drinking-water quality" 2nd ed. Vol. 2. Health criteria and other supporting information* Geneva. World Health Organisation.
119. INRS, *Fiche toxicologique du sélénium*.
120. 54:261-276., Dodig, S and Cepelak. I (2004). *The facts and contreverses about selenium*. *Acta Pharmaceutica*.
121. Ammari Halima, C. M. (2011). *Dosage des éléments toxiques dans les viandes*.
122. Théron P, Malvy D and Favier A (1997). *Toxicité du sélénium à doses pharmacologiques par voie oral*. *Nutrition clinique et métabolisme* 11:91-101.
123. Seboussi, R., Faye, B., & Alhadrami, G. (2004). *Facteurs de variation de quelques éléments trace (sélénium, cuivre, zinc) et d'enzymes témoins de la souffrance musculaire dans le sérum du dromadaire (Camelus dromedarius) aux Emirats arabes unis*. *Revue d'é*.
124. Rayman, député (2012). *Le sélénium et la santé humaine*. *The Lancet*, 379 (9822), 12561268.
125. Cardoso, B. R., Ganio, K., & Roberts, B. R. (2019). *Expanding beyond ICP-MS to better understand selenium biochemistry*. *Metallomics*, 11(12), 1974-1983. <https://doi.org/10.1039/c9mt00201d>.
126. Macpherson A.K, Sampson B, Diplock A.T., 1988. *Analyst*, 113, p. 281.
127. Brown. A. A, Ottaway. J.M Fell. G.S., 1982. *Anal. Proc*, 19, p. 321.

128. Fishbein, L. (1991). Selenium. In: Metals and their compounds in the environment. Occurrence, Analysis, and Biological. Relevance. Merian E., (Ed.) VCH. Washington, DC, U.S.A. 1153-1190.
129. Roussel A. -M., Hininger -Favier I .(2009) Éléments -trace essentiels en nutrition humaine : chrome, sélénium, zinc et fer. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie - Nutrition, 10-359-B-10.
130. Tapiero, H., Townsend, D., KD, T.(2003). The antioxydant role of selenium and selenocompounds. Biomedecine and Pharmacotherapy. 7: 134-144.
131. Klotz, L.O., Kröncke, K.D., Buchczyk, D.P., Sies, H.(2003). Role of Copper, Zinc,Selenium and Tellurium in the cellular defense against oxidative and nitrosative stress.J. Nutr. 133, 1448S-1451S.
132. Chen, J. et Berry, M.J. (2003) Selenium and selenoproteins in the brain and braindiseases. J Neurochem, 86, 1-12]. { Hawkes, W.C. et Hornbostel, L. (1996) Effects of dietaryselenium on mood in healthy men Living in a metabolicresearch unit. BiolPsych.
133. Benton, D. et Cook, R. (1991) The impact of seleniums supplementation on mood. Biol Psychiatry, 29, 1092-1098.
-
134. Hawkes, W.C. et Hornbostel, L. (1996) Effects of dietaryselenium on mood in healthy men Living in a metabolicresearch unit. BiolPsychiatry, 39, 121-128.
135. COSÍN-TOMÀS, Marta, SENSERRICH, Júlia, ARUMÍ-PLANAS, Marta, et al. Rôle du resvératrol et du sélénium sur le stress oxydatif et l'expression de gènes antioxydants et antiâge dans les lymphocytes immortalisés de patients atteints de la maladie d'Alzheimer.
136. Simonoff, M., Simonoff, G.(1991). Le sélénium et la vie. Centre National de la RechercheScientifique.Masson. Paris. 242.
137. Burk, R.F.(1994). Selenium in biology and human health. Springer-Verlag . 221.
138. Kohrle, J.(1999). The trace element selenium and the thyroid gland. Biochimie. 81, 527533.
139. Kohrle, J.(2000). The deiodinase family: selenoenzymes regulating thyroid hormone availability and action. Cell. Mol. Life Sci. 57, 1853-1863.
140. Qazi IH, Angel C, Yang H, et al. Role of Selenium and Selenoproteins in Male Reproductive Function: A Review of Past and Present Evidences. Antioxidants (Basel). 2019 et <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/p,> 8(8):268. Published 2019 Aug 2. doi:10.3390/antiox8080268.
141. Césarini J.P., 2004. Le Sélénium: Actualités. John Libby Eurotext Limited 42-46 Street, Paris. High.
142. R. González-Domínguez, T. García-Barrera, J.L. Gómez-Ariza, Characterization of metalprofilesinserumduringtheprogressionofAlzheimer'sdisease,Metallomics 6 (2014) 292–300.).

143. B.R. Cardoso, V. Silva Bandeira, W. Jacob-Filho, S.M. Franciscato Cozzolino, Selenium status in elderly: relation to cognitive decline, *J. Trace Elem. Med. Biol.* 28 (2014) 422–426.
144. L. Gerhardsson, T. Lundh, L. Minthon, E. Londos, Metal concentrations in plasma and cerebrospinal fluid in patients with Alzheimer's disease, *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 25 (2008) 508–515.
145. M.G. OldeRikkert, F.R. Verhey, J.W. Sijben, F.H. Bouwman, P.L. Dautzenberg, M. Lansink, et al., Differences in nutritional status between very mild Alzheimer's disease patients and healthy controls, *J. Alzheimers Dis.* 41 (2014) 261–271.
146. S. Krishnan, P. Rani, Evaluation of selenium, redox status and their association with plasma amyloid/tau in Alzheimer's disease, *Biol. Trace Elem. Res.* 158 (2014) 158–165.
147. E.R. Koç, A. Ilhan, Zübeyde Aytürk, B. Acar, M. Gürler, A. Altuntaş, et al., A comparison of hair and serum trace elements in patients with Alzheimer disease and healthy participants, *Turk. J. Med. Sci.* 45 (2015) 1034–1039.
148. V. Chauhan, A. Chauhan, Oxidative stress in Alzheimer's disease, *Pathophysiology* 13 (2006) 195–208.
149. J. Finley, Selenium accumulation in plant foods, *Nutr. Rev.* 63 (2005) 196–202.
-
150. M. Loef, G.N. Schrauzer, H. Walach, Selenium and Alzheimer's disease: a systematic review, *J. Alzheimers Dis.* 26 (2011) 81–104.
151. 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* et 11881194, 56.
152. 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* et 931-4, 346.
153. Letenneur, L., Gilleron, V., Commenges, D., Helmer, C., Orgogozo, J. M., & Dartigues, J. F. (1999a). Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. *Journal of Neurology Neu.*
154. Mortimer, J. A., & Graves, A. B. (1993). Education and other socioeconomic determinants of dementia and alzheimer' disease. *Neurology*, 43(8), S39–S44.
155. Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Carrillo MC, Dickson W, Duyckaerts C, Frosch MP, Masliah E, et al. (2012). National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheim.*
156. Mandelkow, E. M., & Mandelkow, E. (2012). Biochemistry and cell biology of tau protein in neurofibrillary degeneration. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(7), a006247.
157. Skoog I, Lernfeldt B, Landahl S et al., 1996 : 15- year longitudinal study of blood pressure And dementia. *Lancet* et 1141-1145, 347.

Références bibliographiques

158. Hanon, O., Latour, F., Seux, M.L., Lenoir, H., Forette, F., Rigaud, A.S., & Fr, R. (2003). Relations entre la pression artérielle et les fonctions cognitives. Données du Réseau français sur la maladie d'Alzheimer (REAL - FR) Relationships between blood pressure and.
and.
159. Huang, C.-C., Chung, C.-M., Leu, H.-B., Lin, L.-Y., Chiu, C.-C., Hsu, C.-Y., Chiang, C.-H., Huang, P.-H., Chen, T.-J., Lin, S.-J., Chen, J.-W., & Chan, W.-L. (2014). Diabetes Mellitus and the Risk of Alzheimer's Disease: A Nationwide Population-Based Study.
160. Li G., Shen Y., Li Y., Chen C., Zhou Y., Silverman J. (1992). A case-control study of Alzheimer's disease in China. *Neurology* 42: 1481-1488.
161. Forette F., Seux M.L., Staessen J.A. et al (1998). Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* et 1347-1351, 352.
162. Forette F., Seux M.L., Staessen J.A. et al (2002). The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst- eur) study. *Arch Int Med* et 162:2046-52.
163. Stéphanie Bonnevie-Perrier. Sélénium et maladies neurodégénératives liées au vieillissement : exemple de la maladie d'Alzheimer, de la maladie de Parkinson et de la sclérose latérale amyotrophique. Sciences pharmaceutiques. 2006.

Annexes

Annexe1

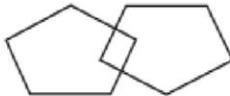
Mini-Mental State Examination (MMSE)

Patient's Name: _____

Date: _____

Instructions: Ask the questions in the order listed.

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

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

Annexe 2

1. Questionnaire réalisé auprès des accompagnants des malades d'Alzheimer

Avez-vous déjà accompagné une personne souffrant

de la maladie d'Alzheimer Si oui, citez la ou les Oui

- Non Le patient exerçait t-il une activité physique

Si oui, quel est le sexe du patient

- Oui
 Femme Non
 Homme Est-il fumeur

Quelle est la tranche d'âge du patient

- Oui
 Moins de 20 ans Non
 20-30 ans Ya t-il des personnes dans la famille qui souffrent également de 31-40 ans
cette maladie 41-50 ans
 51-60 ans Non
 61-70 ans Oui, un seul malade Plus de 70 ans Oui, deux malades

Depuis quand est il souffrant Oui, plus de trois malades

Quel est le stade de la maladie

.....

Quelle est le niveau d'instruction du malade Léger

- Modéré
 Primaire Avancé
 Moyen Le patient est-il sous un traitement Lycée
 Universitaire Oui Analphabète Non

Quelle est la résidence du patient Si oui, citez vous le(es) médicament(s)

- La ville La campagne
Prend-il des compléments alimentaires

Quelle est le statut social du patient

- Oui
 Célibataire Non Marié
 Divorcé Si oui, citez-vous ses compléments alimentaires veuf

Quelle est le niveau économique du patient Est-ce qu'il est sous un régime alimentaire Faible
particulier

- Moyen Oui Elevé Non

Le patient souffrait-il d'autres maladies Si oui, citez-vous ce régime alimentaire

- Oui Non

Connaissez-vous le sélénium

Oui Non

Avez-vous déjà pris du sélénium

Oui Non

Si oui, l'a-t-il pris sur ordonnance Oui Non

Avez-vous aperçu une amélioration après la prise du sélénium

Oui Non

HTA
 Diabète
 Autres maladies chroniques

2. Questionnaire réalisé auprès des médecins

Quelle est votre spécialité

.....

Avez-vous des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer Oui non

Parmi eux, qui sont les plus sensibles à la maladie

- Femmes Hommes

Quels genres ou familles de médicaments prescrivez-vous aux patients

.....

- Gens de la ville Gens de la campagne Personne âgées Personnes jeunes Gens cultivés Analphabètes Niveau socio-économique pauvre Niveau socio-économique riche Traumatismes crâniens

Avez-vous une idée sur les bienfaits du sélénium dans le traitement ou la prévention de la maladie d'Alzheimer Oui Non

L'avez-vous déjà prescrit à vos patients Oui Non

Sous quelle forme

.....

Avez-vous aperçu une amélioration après la prise

Parmi les facteurs suivants, quelles sont les personnes les plus exposés à la maladie d'Alzheimer

du sélénium

- 1 2

- 3
- 4
- 5

3. Questionnaire sur la dispensation et la consommation du sélénium par la population algérienne

Vous êtes

- Pharmacien
- Vendeur en pharmacie

Votre expérience

- Moins d'une année
- 1 an
- 2 ans
- Plus de 3 ans

Quelles sont les formes disponibles du sélénium au sein de votre officine

- Comprimés
- Gélules
- Capsules molles
- Formes injectables
- Autres

La tranche d'âge

- Enfants
- Adultes
- aînés

Avez-vous reçu des prescriptions contenant le sélénium

Le conseillez-vous aux patients

- Oui
- non

Si oui, citez les cas

.....

Quelle est la catégorie qui achète le sélénium d'une façon prépondérante

- Hommes
- Femmes
- Hommes et femmes

Que dites-vous sur l'automédication de ce dernier

.....

Que dites-vous sur son achat par rapport aux autres compléments alimentaires

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

-
- Oui
 - non

Annexe 3

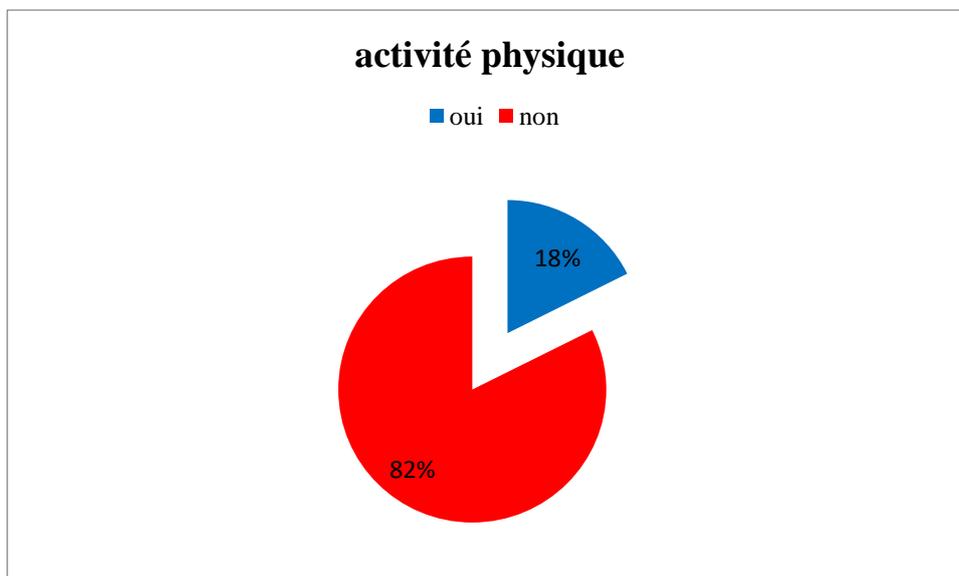


Figure : répartition des MA selon l'activité physique

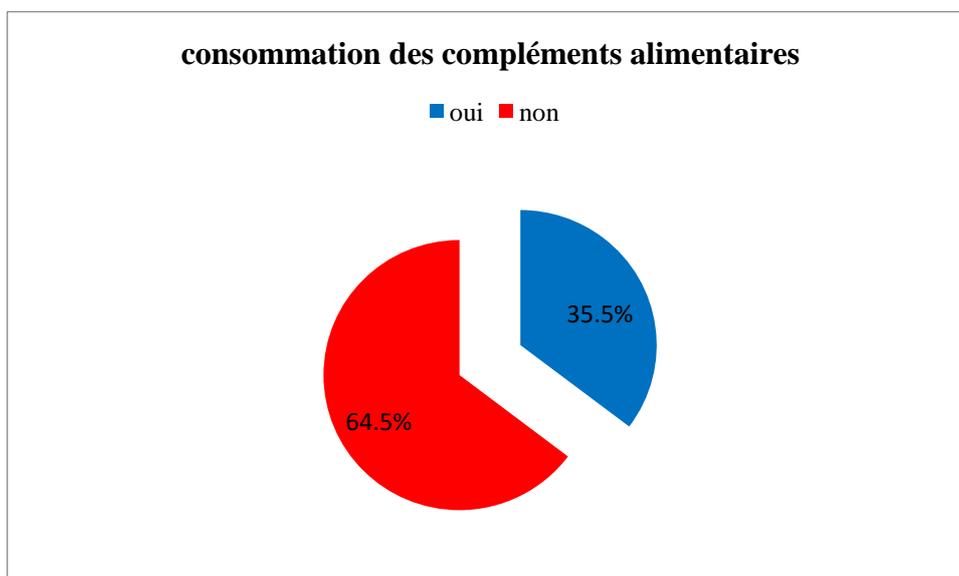


Figure : répartition des MA selon la consommation des compléments alimentaires

Annexe 4

Critères de diagnostic de la maladie d'Alzheimer selon NINCDS-ADRDA (National and Related Disorders Association) (American Psychiatric Association, 1994) Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke– Alzheimer's Disease

Les critères de NINCDS-ADRDA classent la maladie d'Alzheimer en MA définitive, probable et possible. Les critères de chaque diagnostic de la MA sont développés ci-dessous :

Les critères pour le diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer probable - Démence diagnostiquée sur la base des données du clinique, et documentée par le MMSE (Mini Mental State Examination) ou tout autre test équivalent, et confirmée par des preuves neuropsychologiques. - Altération d'au moins deux fonctions cognitives. - Atteinte progressive de la mémoire et d'autres fonctions cognitives. - Absence de trouble de la conscience. - Début des symptômes entre 40 et 90 ans, le plus souvent au-delà de 65 ans. -

Absence de désordres systémiques ou d'une autre maladie cérébrale pouvant rendre compte par eux-mêmes des déficits mnésiques et cognitifs progressifs.

Le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable est renforcé par - La détérioration progressive des fonctions cognitives telles que le langage (aphasie), les habilités motrices (apraxie) et perceptives (agnosie). - La perturbation des activités de la vie quotidienne et la présence de troubles du comportement. - Une histoire familiale de troubles similaires en particulier si confirmés histologiquement. - Le résultat aux examens standards suivants : - Normalité du liquide céphalo-rachidien. - EEG (Electroencéphalographie) normal ou siège de perturbations non spécifiques comme la présence d'ondes lentes. - Présence d'atrophie cérébrale d'aggravation progressive.

Autres caractéristiques cliniques compatibles avec le diagnostic de la maladie d'Alzheimer probable après exclusion d'autres causes - Présence de plateaux dans l'évolution de la maladie. - Présence de symptômes associés : la dépression, l'insomnie, l'incontinence, le délire, les illusions, les hallucinations, les réactions de catastrophe, les troubles sexuels et la perte de poids. - Crises comitiales possibles à un stade avancé. - Scanner X normal pour l'âge.

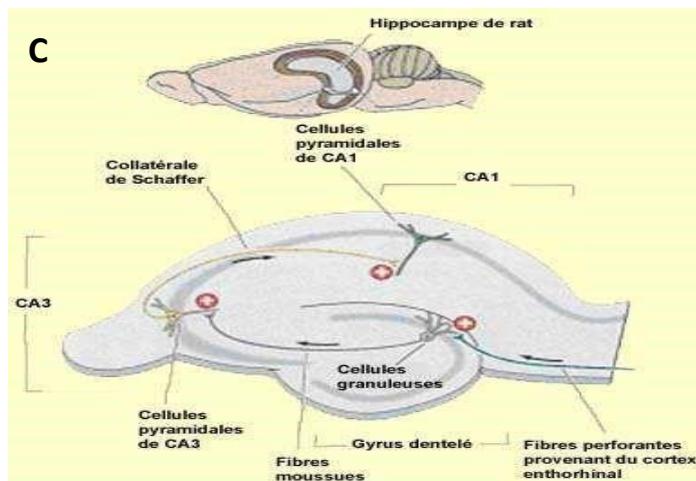
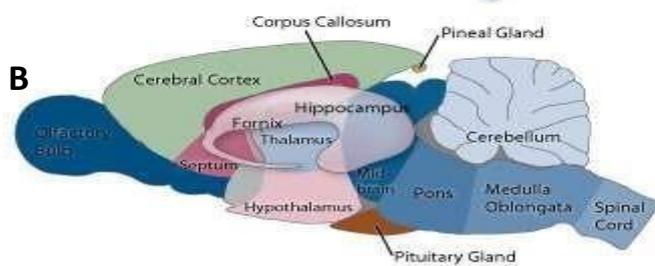
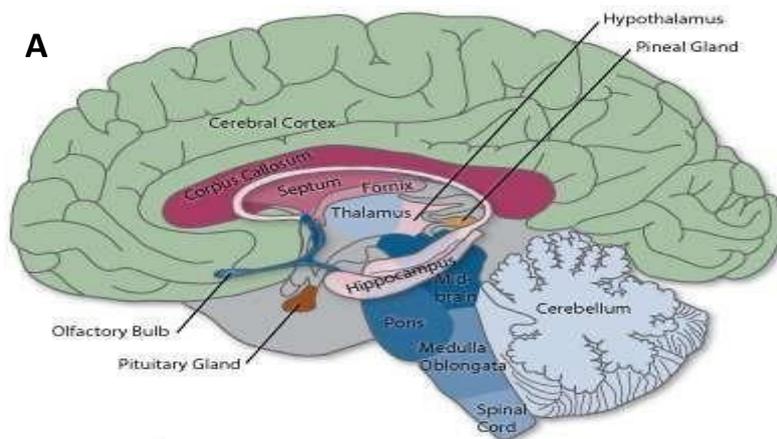
Eléments qui plaident contre le diagnostic de la maladie d'Alzheimer probable - Début soudain. - Signes neurologiques focaux, troubles de la coordination survenant précocement en cours d'évolution. - Crises d'épilepsie ou troubles de la marche dès le début de la maladie.

Les critères pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer possible - Présence d'un syndrome démentiel en l'absence d'autres affections systémiques, neurologiques, psychiatriques, et en présence de forme atypiques dans leur mode de début, leur présentation clinique ou leur évolution. - Présence d'une autre affection systémique ou cérébrale susceptible de causer une démence mais qui n'est pas considérée comme la cause de la maladie.

Les critères pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer certaine - Les critères cliniques pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer probable. - La mise en évidence d'altérations histopathologiques caractéristiques obtenues par biopsie ou autopsie.

Annexe 5

Différents compartiments cérébraux illustrés dans une coupe sagittale de cerveau humain (A) et de cerveau de rat (B). Différentes régions de l'hippocampe (C).



Résumé

La maladie d'Alzheimer est une affection neurodégénérative qui affecte la mémoire, les capacités cognitives et le comportement. Les recherches sur les options de traitement et de prévention de cette maladie sont en constante évolution. Par ailleurs, le sélénium est un oligo-élément et antioxydant naturellement présent dans de nombreux aliments et nutritionnellement essentiel pour l'organisme humain, que l'on trouve au sein de l'officine comme complément alimentaire.

Notre travail vise à explorer l'effet du sélénium sur la maladie d'Alzheimer, en mettant l'accent sur une analyse comparative des études expérimentales existantes. L'enquête que nous avons attribuée est aussi basée sur des questionnaires destinés aux praticiens d'officine, les neurologues, les psychiatres et la population algérienne atteinte de la MA.

Cette étude montre que le Se a un effet préventif de la maladie d'Alzheimer autant qu'un antioxydant dans le cas de stress oxydatif, au même temps qu'une grande marginalisation et ignorance de ce minéral par les médecins et les pharmaciens d'officine en Algérie.

Mots clés : sélénium, maladie d'Alzheimer, stress oxydatif, maladies neurodégénératives.

Abstract

Alzheimer's disease is a neurodegenerative disorder that affects memory, cognition and behaviour. Research into treatment and prevention options for this disease is constantly evolving. Selenium is a trace element and antioxidant naturally present in many foods and nutritionally essential for the human organism. Available in pharmacies as a dietary supplement.

Our work aims to explore the effect of selenium on Alzheimer's disease, focusing on a comparative analysis of existing experimental studies. The survey we have also assigned is based on questionnaires designed for dispensing practitioners, neurologists, psychiatrists and the Algerian AD population.

This study shows that Se has a preventive effect on Alzheimer's disease, as it is an antioxidant against oxidative stress. Moreover, there is a great deal of marginalization and ignorance about this mineral among doctors and pharmacists in pharmacies in Algeria.

Key words: selenium, Alzheimer's disease, oxidative stress, neurodegenerative diseases.

ملخص

يتطور البحث في خيارات العلاج والوقاية لمرض الزهايمر هو حالة تنكسي وهو من عصبية تؤثر على الذاكرة والقدرات المعرفية والسلوك بالإضافة إلى. تمعطلاً نم ديدعلا يف يعيبط لكشيب أوجوم قدسكالل أداضمو ارُ دان ارُ صنع موبنيليسلا ربتي، كلفهذا المرض باستمرار من ضروري ل غذائيم ك م ك قبلدبصلا يف دجاوتي بذلاوناحية التغذية لجسم الإنسان.

يستند بهدف بحثنا إلى تحديد تأثير السيلينيوم على مرض الزهايمر، مع التركيز على التحليل الم. قارن للدراسات التجريبية الحالية

يا علاطسلا رمياهل لا ضربم نيباصملا نيبيرئازجلا ناكسلاو نيبسفنلا ءابطلاو باصعلا ءابطأو قلدابصلل قصخم تانايبتسا بلا اض.

السيلينيوم له تأثير وقائي على مرض الزهايمر بالإضافة إلى كونه مضادًا للأكسدة، تظهر هذه الدراسة أن .بما في ذلك الإجهاد التأكسدي
طباء في الجتمعرض للتهميش من طرف الصيادلة والألأ أن هذا الأخير . زائر

المفتاحيةالكلمات :السيلينيوم، مرض الزهايمر، الإجهاد التأكسدي، الأمراض العصبية التنكسية.