

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Saad Dahleb Blida 1



Faculté des sciences de la nature et de la vie

Département des sciences biologiques

Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de Master académique

En Sciences de la nature et de la vie

Spécialité : Biochimie Appliquée

THEME



Évaluation des marqueurs biochimiques liés à la glycémie et au profil lipidique chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer



Présentée par :

M^{elle} BOUZOURINE BACHIRA

Soutenu le 10/07/2025 devant le jury compose de

Présidente :	TOBAL S.	M.C.A	U. Blida 1
Examinatrice :	DJOUAHRA N.	M.C.B	U. Blida 1
Promotrice :	HALLAL N.	M.C.B	U. Blida 1

Promotion 2024/2025

Dédicace

Grace à mon dieu, j'ai l'honneur de dédier ce modeste travail à :

A mes parents :

Ma mère qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour tout son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude ;
je t'aime maman.

Mon père, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ; Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.

Mes sœurs qui n'ont cessé d'être pour moi des exemples de persévérance, de courage et de générosité, des sources d'amours, à mes princesses :

Aicha, Khadidja, Yousra, Anfel

Mon merveilleux professeur, pour son aide, ses encouragements, à toi ***Amou Omar Boukaroui***.

Mes collègues d'études, les adorables filles, ***Thara, Noussaïba, Hourria, Imen***.

Ma cousine Salima et Kaouther.

Mes sincères copines:Kenza, Halima, Donia.

Et tous ma famille et à tous ceux que j'aime.

Bachira

Remerciements

Je souhaite exprimer ma profonde gratitude à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce mémoire de fin d'études.

Tout d'abord, je tiens à remercier chaleureusement ma promotrice madame *HELLAL N. M.C.B* à l'Université de Saad Dahlab Blida 1, pour sa guidance précieuse, ses conseils avisés et son soutien constant tout au long de ce projet. Ses remarques pertinentes et son expertise a été des sources inestimables d'enrichissement pour mon travail.

J'adresse également mes sincères remerciements à l'ensemble du jury qui ont accepté d'évaluer mon travail notamment la présidente du jury madame *TOBAL S. M.C.A* à l'Université de Saad Dahlab Blida 1 et l'examinatrice madame *DJOUAHRA N. M.C.B* à l'Université de Saad Dahlab Blida 1, pour la qualité de leurs observations constructives et leurs questions pertinentes lors de la soutenance ont grandement contribué à enrichir ma réflexion et à améliorer la qualité de mon mémoire.

Mes remerciements vont également à toute l'équipe du centre de mémoire et de remédiation cognitive et le laboratoire centrale au niveau de CHU de FRONZ FANON (Wilaya de Blida) surtout madame DOUDOU.

Résumé

La maladie d'Alzheimer (MA) est une pathologie neurodégénérative complexe, caractérisée par un déclin progressif des fonctions cognitives et un déficit fonctionnel majeur.

Au-delà des altérations neurologiques, des perturbations métaboliques, notamment au niveau du profil glycémique et lipidique, semblent jouer un rôle dans sa physiopathologie.

Ce mémoire a pour objectif d'évaluer les marqueurs biochimiques glycémiques (glucose sanguin) et lipidiques (cholestérol total, HDL, LDL, triglycérides) chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, en comparaison avec des normes cliniques.

L'étude a été menée sur un échantillon de patients diagnostiqués cliniquement, selon les critères standards, et les analyses biochimiques ont été réalisées à l'aide de techniques enzymatiques classiques.

Les résultats ont révélé des anomalies significatives, notamment une hyperglycémie retrouvée chez 5 patients (27.7%), et une dyslipidémie marquée chez les sujets Alzheimer (une Hypercholestérolémie observée chez 22.2% des patients (4 patients), Hypertriglycérémie chez 22.2% des patients (4 patients), une hypoHDLémie a concerné 13 patients (72,2%), un taux d'LDL élevé chez 38.8% des sujets (7 patients), suggérant un lien possible entre le métabolisme énergétique et la progression de la maladie. Ces données soulignent l'importance d'une approche multidisciplinaire dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer, intégrant non-seulement les aspects cognitifs, mais également les déséquilibres métaboliques sous-jacents.

Mots clés :

Glycémie, Dyslipidémie, Déséquilibres métaboliques, Alzheimer.

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a complex neurodegenerative disorder characterized by the progressive decline of cognitive functions and significant functional impairment. Beyond the well-established neurological alterations, metabolic disturbances particularly in glycemic and lipid profiles appear to play a role in its pathophysiology.

This study aims to evaluate key biochemical markers, including glycemic (blood glucose) and lipid parameters (total cholesterol, HDL, LDL, and triglycerides), in patients diagnosed with Alzheimer's disease, compared to established clinical norms.

The study was conducted on a cohort of clinically diagnosed patients based on standard diagnostic criteria. Biochemical analyses were performed using conventional enzymatic techniques.

The findings revealed significant abnormalities, including hyperglycemia found in 5 patients (27.7%), and marked dyslipidemia among Alzheimer's patients (hypercholesterolemia in 22.2% of patients (4 patients), hypertriglyceridemia in 22.2% (4 patients), low HDL cholesterol affecting 72.2% of patients (13 patients), elevated LDL cholesterol in 38.8% of subjects (7 patients), suggesting a potential link between impaired energy metabolism and disease progression. These results highlight the importance of a multidisciplinary approach to Alzheimer's disease management, addressing not only cognitive decline but also underlying metabolic imbalances.

Key words:

Blood glucose (Glycemia), Dyslipidemia, Metabolic imbalances, Alzheimer disease.

الملخص

مرض الزهايمر هو اضطراب تنكسي عصبي معقد، يتميز بتدهور تدريجي في الوظائف المعرفية وعجز وظيفي كبير وبالإضافة إلى التغيرات العصبية، يبدو أن هناك اضطرابات استقلابية، خاصة على مستوى مؤشرات الجلوكوز والدهون، تلعب دوراً في الفيزيولوجيا المرضية لهذا الداء

يهدف هذا البحث إلى تقييم المؤشرات البيوكيميائية المتعلقة بسكر الدم (الجلوكوز) والدهنيات (الكوليسترول الكلي، والبروتين الدهني عالي ومخفض الكثافة والدهون الثلاثية) لدى مرضى الزهايمر، مقارنةً بالقيم السريرية المرجعية وقد أجريت الدراسة على عينة من المرضى الذين تم تشخيصهم سريرياً وفقاً للمعايير المعتمدة، وتم تنفيذ التحاليل البيوكيميائية باستخدام تقنيات إنزيمية تقليدية

أظهرت النتائج وجود اضطرابات ملحوظة، حيث تم تسجيل ارتفاع في سكر الدم لدى 5 مرضى (27.7%)، واضطراب في مستويات الدهون لدى مرضى الزهايمر، تمثل في: فرط كوليسترول الدم لدى 4 مرضى (22.2%)، وفرط الدهون لدى 13 مريضاً (72.2%)، وانخفاض في HDL الثلاثية لدى 4 مرضى (22.2%)

و تمثل المستويات المرتفعة 38.8 % لدى سبعة اشخاص في LDL

تشير هذه النتائج إلى وجود علاقة محتملة بين خلل في استقلاب الطاقة وتطور المرض. وتؤكد هذه المعطيات على أهمية اتباع نهج متعدد التخصصات في التعامل مع مرض الزهايمر، لا يشمل فقط الجوانب المعرفية، بل أيضاً الاختلالات الاستقلابية الكامنة

الكلمات المفتاحية

سكر الدم، اضطراب الدهون، اختلالات استقلابية، الزهايمر

Liste des tableaux

Tableau 1 : Données médicales des patients présentant une maladie d'Alzheimer	26
Tableau 2 : Représentation numérique des valeurs des marqueurs lipidiques et glycémiques	28
Tableau 3 : Présentation des moyennes et des écarts-types des différents marqueurs évalués	29

Liste des figures

Figure 1 : Plaques séniles, colorées au nitrate d'argent par la technique de Bielschowsky ...	10
Figure 2 : Enchevêtrements neurofibrillaires, colorés au nitrate d'argent par la technique de Bielschowsky	11
Figure 3 : Schéma du mécanisme d'action de l'APP dans l'augmentation de la production d'A β	11
Figure 4 : Répartition de la maladie d'Alzheimer selon le sexe	24
Figure 5 : Répartition des patients selon le stade de la maladie d'Alzheimer	24
Figure 6 : Répartition des patients selon les antécédents médicaux.....	25
Figure 7 : Répartition des patients selon la médication au cours de la maladie d'Alzheimer.....	25
Figure 8 : Moyennes des marqueurs glycémiques et lipidiques avec les normes cliniques chez les 18 patients atteints d'Alzheimer	29
Figure 9 : Répartition des résultats des paramètres biochimiques glycémiques et lipidiques chez la population étudiée	30

Liste des abréviations

- **A β** : Peptide amyloïde
- **ACAT** : Acyl-CoA Cholestérol Acyl Transférase
- **ACH** : Acétylcholine
- **ADN** : Acide désoxyribonucléique
- **AINS** : Anti-inflammatoires non stéroïdiens
- **Apo** : Apoprotéine
- **APP** : Amyloid Protein Precursor
- **APS** : Autorisation Provisoire de Séjour
- **APPs** : APP Sécrété
- **ATP** : Adénosine triphosphate
- **BHE** : Barrière hémato-encéphalique
- **ERO** : Espèces réactives de l'oxygène
- **DNF** : Dégénérescences neurofibrillaires
- **IL-1** : Interleukine 1
- **IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique
- **GABA** : Acide gamma-aminobutyrique
- **GSH** : Glutathion réduit
- **LCR** : Liquide céphalorachidien
- **LPS** : Lipopolysaccharides
- **MA** : Maladie d'Alzheimer
- **MAP** : Microtubule Associated Proteins
- **MAPK** : Protéine kinase activée par mitogène
- **MMSE** : Mini Mental State Examination
- **MoCA** : Montreal Cognitive Assessment
- **PKC** : Protéine kinase C
- **PSEN1 (PS1)** : Presenilin 1
- **PSEN2 (PS2)** : Presenilin 2
- **PET-scan** : Tomographie par émission de positons
- **TEP-scan** : Tomographie par émission de positons
- **SAH** : S-adénosylhomocystéine

Table des matières

Introduction	1
Chapitre I : Revue Bibliographique	
1. Généralités sur la maladie d'Alzheimer	3
1.1. Définition de la maladie d'Alzheimer	3
1.2. Historique et découverte	3
1.3. Épidémiologie mondiale et locale	3
1.4. Manifestations cliniques	4
1.5. Diagnostic	4
1.6. Stades de la maladie	5
1.7. Facteurs de risque et facteurs protecteurs de la MA	5
1.7.1. Facteurs de risque	5
1.7.2. Facteurs protecteurs	6
1.8. Traitements de la MA	7
1.8.1. Traitements médicamenteux	7
1.8.2. Traitements non médicamenteux	7
1.8.3. Traitements naturels	8
1.8.3.1. Compléments alimentaires et nutraceutiques	8
1.8.3.2. Prébiotiques, probiotiques et axe intestin-cerveau	8
2. Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer	9
2.1. Neuropathologie de la MA	9
2.1.1. Plaques amyloïdes	9
2.1.2. Dégénérescences neurofibrillaires (DNF)	10
2.2. Stress oxydatif dans la MA	12
2.3. Neuro-inflammation et MA	12
2.4. Dysfonctionnement mitochondrial et apoptose neuronale	13
3. Métabolisme glucidique et maladie d'Alzheimer	13
3.1. Métabolisme cérébral du glucose	13
3.2. Dysfonctionnement glycémique et MA	14
3.3. Insulinorésistance.....	14
3.4. Diabète de type 2 : mécanismes physiopathologiques dans la MA	14
3.5. Concept de diabète de type 3 « maladie d'Alzheimer »	14

3.6. Marqueurs glycémiques dans le diagnostic de la MA	14
3.6.1. Glycémie à jeun	14
3.6. 2. HbA1c (hémoglobine glyquée)	15
3.6. 3. Insuline	15
4. Métabolisme lipidique et maladie d'Alzheimer	15
4.1. Fonction des lipides dans le système nerveux central	15
4.2. Rôle des lipoprotéines (LDL, HDL, ApoE)	16
4.3. Dyslipidémie et risque de neurodégénérescence	17
4.4. Marqueurs biochimiques potentiels	17
Chapitre II : Matériel et Méthodes	
1. Matériel	19
2. Méthodes	21
2.1. Méthodes d'analyse biochimique	21
• Glycémie à jeun	21
• Cholestérol total	22
• Triglycérides	22
• HDL-cholestérol	22
• LDL-cholestérol	22
Chapitre III : Résultats et Discussion	
1. Résultats	24
1.1. Caractéristiques générales de la population étudiée	24
1.2. Répartition selon les paramètres biochimiques	30
2. Discussion	31
2.1. Évaluation des marqueurs liés à la glycémie	31
2.2. Évaluation des marqueurs liés au profil lipidique	32
• Cholestérol total	32
• LDL-cholestérol	32
• HDL-cholestérol	32
• Triglycérides	33
Conclusion et perspectives	35
Références bibliographiques	38

Introduction

Introduction

Les maladies neurodégénératives constituent un ensemble complexe affectant des millions de personnes à travers le monde, entraînant des troubles cognitifs sévères et une perte progressive d'autonomie. Parmi elles, la maladie d'Alzheimer (MA) représente la forme la plus fréquente de démence. Elle se caractérise par un déclin progressif des fonctions cognitives et des lésions cérébrales marquées par la formation de plaques séniles de protéine β -amyloïde et de dégénérescences neurofibrillaires (DNF), provoquant une perte synaptique et neuronale **(Singh-Manoux, 2020)**.

Outre ces altérations neuropathologiques, d'autres facteurs comme la neuroinflammation chronique et l'insulinorésistance centrale contribuent également à la progression des lésions et aux troubles mnésiques observés **(Selkoe et Hardy, 2016)**.

Malgré les avancées réalisées dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques, les causes exactes de la MA demeurent incertaines et impliqueraient à la fois des facteurs génétiques et environnementaux.

Des travaux récents suggèrent qu'un déséquilibre du métabolisme lipidique et glycémique pourrait jouer un rôle clé dans l'évolution de la maladie. Les lipides (acides gras, phospholipides, sphingolipides) et les paramètres glycémiques (résistance à l'insuline, variations de la glycémie) semblent impliqués dans plusieurs processus associés à la MA.

Ces biomarqueurs métaboliques pourraient ainsi représenter de nouveaux outils pour la détection précoce, le suivi ou la prise en charge thérapeutique de la maladie **(Sato et Morishita, 2015)**.

Cette étude vise à :

- Évaluer les marqueurs biochimiques liés à la glycémie (glycémie à jeun, insuline, hémoglobine glyquée) chez les patients atteints de MA ;
- Analyser leur profil lipidique (cholestérol total, LDL, HDL, triglycérides) ;
- Étudier les corrélations entre ces paramètres métaboliques et la sévérité de la maladie ;
- Contribuer à la compréhension du rôle des désordres métaboliques dans la physiopathologie de la MA et à leur potentiel en tant qu'outils diagnostiques ou pronostiques.

Chapitre I :
Revue Bibliographique

1. Généralités sur la maladie d'Alzheimer

1.1. Définition la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer (MA) est une pathologie neurodégénérative progressive représentant 60 à 70 % des cas de démence (**Scheltens et al., 2016**).

Elle se caractérise par la formation de plaques amyloïdes (dépôts de protéine β -amyloïde) et de dégénérescences neurofibrillaires dans les régions cérébrales impliquées dans la cognition, entraînant la perte synaptique et neuronale (**Murakami et Lacayo, 2022**). On distingue deux formes : la forme sporadique, majoritaire (90–95 % des cas), apparaissant généralement après 65 ans, et la forme héréditaire, plus rare, d'apparition précoce avant 65 ans (**Atri, 2019**).

1.2. Historique et découvert

La maladie d'Alzheimer fut décrite pour la première fois en 1906 par Aloïs Alzheimer, qui observa chez une femme de 51 ans atteinte de démence une perte neuronale corticale, la présence de plaques séniles et de dégénérescences neurofibrillaires (DNF) (**Moller et Graeber, 1998**).

Le terme de *démence présénile d'Alzheimer* fut ensuite introduit par Emil Kraepelin au début du XX^e siècle.

Des travaux antérieurs et contemporains, notamment ceux de Redlic (1898) et Fisher (1907), avaient également décrit ces lésions caractéristiques et leur lien avec les troubles de la mémoire observés dans certaines démences séniles (**Goedert, 2009**).

1.3. Epidémiologie mondial et locale

La prévalence et l'incidence de la maladie d'Alzheimer (MA) varient selon l'âge, le sexe, les facteurs génétiques et les différences géographiques.

1.3.1. Dans le monde

À l'échelle mondiale, la prévalence des démences est estimée à 48,6 pour 1 000 personnes âgées de plus de 60 ans, avec une incidence annuelle de 17,2 pour 1 000 et environ 250 000 nouveaux cas chaque année. En Suisse, par exemple, 148 000 personnes vivent actuellement avec une démence, un nombre qui pourrait doubler d'ici 2040 en raison du vieillissement démographique (**Julien, 2019**).

1.3.2. En Algérie

En Algérie, la MA touche plus de 100 000 personnes, selon la Société Algérienne de Neurologie et de Neurophysiologie Clinique (SANNC) (**Arezki, 2010**).

Un dénombrement réalisé entre 2017 et 2018 a estimé à près de 200 000 le nombre de cas à l'échelle nationale, avec une moyenne de 25 nouveaux cas par mois dans la wilaya de Blida (Amalou, 2018).

1.4. Manifestations cliniques

Les symptômes de la maladie d'Alzheimer (MA) apparaissent progressivement au fil de l'évolution de la pathologie. Durant la phase initiale, dite *cellulaire*, aucun signe clinique n'est perceptible. Les troubles cognitifs et comportementaux se développent de façon insidieuse avec le temps (Scheltens et al., 2021).

Selon Lückner (2003), les principaux signes cliniques observés sont :

Troubles de la mémoire : ils constituent le symptôme le plus caractéristique de la MA. La perte de mémoire débute par l'oubli d'événements récents, de noms ou de rendez-vous, puis s'étend progressivement aux souvenirs anciens et à la mémoire sensorielle.

Difficultés de planification et de concentration : les patients présentent des troubles de l'attention et des difficultés à suivre une séquence logique ou à effectuer des calculs simples.

Apraxie (troubles des gestes familiers) : difficulté à exécuter correctement les gestes du quotidien malgré la conservation des capacités motrices.

Aphasie (troubles du langage et de la compréhension) : altération progressive du langage, difficulté à trouver les mots, à former des phrases ou à comprendre les autres. Avec l'évolution, le discours devient pauvre, puis disparaît.

Agnosie (troubles de la reconnaissance) : incapacité à reconnaître des visages familiers ou des objets usuels, liée à un déficit du traitement cérébral de l'information visuelle et auditive.

Désorientation spatio-temporelle : le patient perd la notion du temps, des saisons ou des lieux, ce qui engendre souvent un sentiment d'angoisse et de confusion.

Mauvaise gestion des objets : les personnes malades égarent fréquemment leurs affaires et sont incapables de les retrouver.

Altération du jugement : difficulté à évaluer les situations ou à prendre des décisions raisonnables, notamment en contexte d'urgence.

Changements d'humeur et de personnalité : le malade devient renfermé, méfiant ou irritable, avec des variations émotionnelles brusques et inexplicables.

1.5. Diagnostique

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer (MA) demeure complexe. Sa confirmation formelle repose sur la mise en évidence neuropathologique d'atrophie corticale, de plaques séniles et de dégénérescences neurofibrillaires, observables par autopsie ou biopsie. Actuellement, le

diagnostic s'appuie sur des tests psychométriques tels que le Mini-Mental State Examination (MMSE) et le Montreal Cognitive Assessment (MoCA) pour évaluer la sévérité des troubles cognitifs, ainsi que sur l'imagerie morphologique (IRM, scanner) et fonctionnelle (PET, SPECT) permettant d'orienter le diagnostic (Eysert, 2019). Les biomarqueurs TAU et amyloïde peuvent être détectés dans le liquide céphalorachidien (LCR) grâce à la tomographie par émission de positons (PET-San), mais cette méthode reste coûteuse et peu accessible (Didic et al., 2013 ; Weller et Budson, 2018). Des approches plus récentes explorent la détection de β -amyloïde (A β) et Tau dans le plasma, ouvrant la voie à des outils diagnostiques moins invasifs et plus accessibles (Chen et al., 2019).

1.6. Stade de la maladie

L'évolution de la maladie d'Alzheimer (MA) se déroule en quatre stades principaux marquant une dégradation progressive des fonctions cognitives et de l'autonomie (Phaneuf, 2007).

Stade préclinique : les lésions cérébrales apparaissent de façon silencieuse pendant 15 à 25 ans. Les premiers signes incluent des oublis fréquents, une difficulté à apprendre de nouvelles informations et une perte d'intérêt pour les activités habituelles.

Stade léger : les troubles de la mémoire à court terme et du langage s'aggravent. Le patient éprouve des difficultés à communiquer et à accomplir certaines tâches quotidiennes, nécessitant une aide légère.

Stade modéré : les déficits cognitifs s'intensifient, affectant la mémoire récente et ancienne. L'autonomie diminue fortement, avec une désorientation temporelle et spatiale marquée.

Stade sévère : le patient devient totalement dépendant (Forstl, 1999). La mémoire est complètement altérée, la communication devient impossible et la mobilité perdue. Ce stade terminal conduit inévitablement au décès.

1.7. Les facteurs de risque et facteurs protecteurs de la maladie d'Alzheimer

Il existe, plusieurs facteurs qui ont été étudiés notamment dans les études épidémiologiques, pour expliquer l'apparition de la MA, on définit des facteurs de risque non modifiables (âge, sexe, gènes), qui possèdent un rôle spécifique dans la physiopathologie de la maladie et d'autres facteurs modifiables et les facteurs protecteurs.

1.7.1. Facteurs de risques :

La maladie d'Alzheimer (MA) est une pathologie multifactorielle résultant de l'interaction entre facteurs génétiques, individuels et environnementaux.

Âge : principal facteur de risque ; l'incidence double tous les 5 ans après 65 ans (Fratiglioni et al., 2000).

Sexe : les femmes sont deux fois plus touchées que les hommes, notamment après la ménopause, en raison de la baisse des œstrogènes (**Li et al., 1992**).

Facteurs génétiques : les mutations des gènes APP, PS1 et PS2 sont responsables des formes familiales précoces (**Patry-Morel et al., 2006**). Pour les formes tardives, l'allèle ApoE ε4 est fortement associé à un risque accru de MA, en favorisant la neuroinflammation et la dégénérescence neuronale (**Liu et al., 2013**).

Facteurs vasculaires : l'obésité, l'hypertension, le diabète de type 2 et l'insuffisance cardiaque augmentent le risque de MA (**Haan, 2005**).

Facteurs neuropsychiatriques : les troubles bipolaires, anxieux, psychotiques, la dépression (associée à une hausse du peptide β-amyloïde), et l'épilepsie constituent des facteurs aggravants (**Harrington, 2015**).

Troubles auditifs et traumatismes crâniens : la perte auditive et les traumatismes crâniens sont également associés à un risque accru, surtout chez les hommes (**Livingston et al., 2020 ; Fleminger, 2003**).

Obésité et résistance à l'insuline : ces conditions favorisent l'accumulation du peptide β-amyloïde et la phosphorylation anormale de la protéine Tau (**Wei et al., 2021**).

Facteurs environnementaux : le faible niveau d'éducation, l'alcool, le tabagisme, l'inactivité physique, l'exposition professionnelle aux champs électromagnétiques, et les carences en vitamines (A, B12, C, E, D, folates, zinc) augmentent le risque (**Hug, 2006 ; Rochoy, 2019**).

Antécédents familiaux : la présence d'un parent atteint augmente le risque de 2 à 4 fois (**Breinther, 1996**).

Traumatismes crâniens : leur lien avec la MA demeure débattu, mais plusieurs études suggèrent un risque accru chez les sujets ayant subi de tels traumatismes (**Mayeux et al., 1993**).

1.7.2. Facteurs protecteurs :

Plusieurs facteurs protecteurs peuvent réduire le risque de développer la maladie d'Alzheimer (MA) en agissant sur la plasticité neuronale, la circulation cérébrale et le stress oxydatif.

Œstrogènes : ils exercent des effets neurotrophiques et neuroprotecteurs, tout en améliorant la circulation cérébrale (**Kawas et al., 1997**).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : leur consommation est associée à une diminution du risque de MA, grâce à la réduction de l'inflammation cérébrale (**Breinther, 1996**).

Activités de loisirs : jardiner, bricoler, voyager ou tricoter sont liés à un risque moindre de démence, probablement par stimulation cognitive et sociale (**Fabrigoule et al., 1995**).

Niveau d'éducation élevé : il confère une meilleure réserve cognitive, retardant l'apparition des symptômes (Scarmeas, 2006).

Exercice physique : améliore la circulation cérébrale, réduit le stress et la dépression, contribuant ainsi à une meilleure santé cognitive (Mandolesi et al., 2018).

Activités mentales et sociales : la lecture, la danse, le jeu ou les voyages stimulent le cerveau et diminuent le risque de MA (Ankri, 2010).

Facteurs alimentaires : une alimentation de type méditerranéen, riche en fruits, légumes (antioxydants) et poissons (oméga-3), avec une consommation modérée de vin, est associée à une réduction du risque de MA (Laurin, 2014). De plus, un apport suffisant en vitamine E protège contre le déclin cognitif (Yusufov et al., 2017).

1.8. Traitements de la maladie d'Alzheimer

À ce jour, aucun traitement curatif n'existe pour la maladie d'Alzheimer (MA). Les approches thérapeutiques disponibles visent essentiellement à ralentir la progression des symptômes et à améliorer la qualité de vie des patients, grâce à des traitements médicamenteux, non médicamenteux et naturels.

1.8.1. Traitement médicamenteux

Les traitements actuels sont symptomatiques : les inhibiteurs de la cholinestérase (formes légères à modérées) et la mémantine (formes sévères) ont un effet modeste sur la cognition (Olivier, 2018).

Anticholinestérasiques : ils augmentent la concentration d'acétylcholine dans les synapses en inhibant son enzyme de dégradation, améliorant temporairement les fonctions cognitives sans agir sur la cause de la maladie (Birks, 2006).

Mémantine (Ebixa) : antagoniste des récepteurs NMDA, elle protège les neurones de la toxicité du glutamate et améliore la communication neuronale (Winblad et al., 2007). La combinaison d'un inhibiteur du cholinestérase et de la mémantine est plus efficace que l'un des deux seuls (Seux et Sèze, 2008).

1.8.2. Traitement non médicamenteux

Ces approches visent à améliorer les troubles comportementaux et cognitifs sans recourir aux psychotropes. Elles incluent la stimulation cognitive, la musicothérapie, la thérapie par reminiscence, la psychothérapie, l'activité physique et l'orthophonie (Seux et Sèze, 2008).

1.8.3. Traitements naturels et nutraceutiques

Les micronutriments jouent un rôle clé dans la défense contre le stress oxydatif et le maintien des fonctions neuronales (**Dominy et al., 2019**). Un vaccin contre la bactérie *Porphyromonas gingivalis*, associée à la MA, est en développement (**University of Melbourne, 2018**).

a. Vitamine D : Régule les neurotransmetteurs (ACh, dopamine, sérotonine, GABA), maintient l'homéostasie calcique, réduit l'inflammation et favorise la clairance du peptide β -amyloïde (**Wang et al., 2023; Dursun et Gezen, 2017; Mizwicki et al., 2012; Kouchaki et al., 2021**).

b. Vitamine E : Puissant antioxydant limitant le stress oxydatif et l'hyperphosphorylation de la protéine tau. Elle réduit les dépôts amyloïdes et l'inflammation (**Montine et Morrow, 2019**).

c. Vitamines B6, B9, B12 : Essentielles à la synthèse des neurotransmetteurs, de l'ADN et à la réduction de l'homocystéine, elles préviennent la neurodégénérescence (**Kennedy, 2016; Jiang et al., 2008**).

d. Oméga-3 : Acides gras polyinsaturés aux propriétés neuroprotectrices et anti-inflammatoires, ils stabilisent les membranes neuronales et limitent la formation de plaques amyloïdes (**Dyall, 2015**).

e. Vitamine C : Antioxydant majeur protégeant contre le stress oxydatif, régénérant d'autres antioxydants et réduisant la neuroinflammation (**Carr et Maggini, 2017**).

f. Vitamine A : Participe à la croissance neuronale, à la plasticité synaptique et à la prévention de l'accumulation amyloïde (**Olson, 2018**).

g. Polyphénols (ex. resvératrol) : Molécules végétales antioxydantes activant SIRT1, impliquée dans la protection contre le stress oxydatif, la neuroinflammation et la dégénérescence neuronale (**Crous-Masó et al., 2019**).

1.8.3.2. Prébiotiques, probiotiques et axe intestin-cerveau

La dysbiose intestinale précède les troubles cognitifs dans la MA. Les probiotiques (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*) restaurent l'homéostasie intestinale, réduisent l'inflammation et améliorent la cognition (**Caracciolo et al., 2014; Kobayashi et al., 2017**). Une alimentation riche en fibres soutient les bactéries productrices d'acides gras à chaîne courte (AGCC), tandis qu'une dysbiose augmente les bactéries pathogènes comme *Prevotella*, *Escherichia* ou *Shigella*, associées à la MA (**Markowiak et Śliżewska, 2017 ; Cattaneo et al., 2017**).

2. Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer (MA) résulte de plusieurs processus physiopathologiques complexes, encore partiellement élucidés (**Rodier, 2023**). Elle se caractérise principalement par deux types de lésions cérébrales majeures :

Les plaques amyloïdes extracellulaires,

La dégénérescence neurofibrillaire intraneuronale (**Krolak-Salmon, 2020**).

2.1. Neuropathologie

La MA est associée à l'accumulation entre les neurones de protéines β -amyloïdes formant des plaques séniles, et à l'agrégation intracellulaire de protéines Tau anormalement phosphorylées, constituant des enchevêtrements neurofibrillaires (DNF). Ces altérations entraînent la dysfonction et la mort neuronale (**Selkoe et Hardy, 2016**). Les lésions se propagent progressivement d'une région cérébrale à une autre par un mécanisme de « contamination » cellulaire, analogue à celui des prions. D'autres facteurs comme la neuroinflammation chronique et l'insulinorésistance centrale contribuent à la progression des troubles synaptiques et mnésiques (**Selkoe et Hardy, 2016**).

2.1.1. Les Plaques amyloïdes

Les plaques amyloïdes résultent de l'agrégation du peptide β -amyloïde ($A\beta$), issu du clivage anormal de la protéine précurseur amyloïde (APP) par les β - et γ -sécrétases (**Glenner, 1984 ; Walter et al., 2017**).

Le peptide $A\beta$, composé de 39 à 43 acides aminés, est normalement présent dans les neurones, mais son accumulation excessive provoque :

Une altération des membranes cellulaires,

Une entrée massive de calcium,

et une activation microgiale responsable d'une inflammation neuronale (**Demuro et al., 2005**).

Ces dépôts pathologiques, surtout observés dans l'hippocampe, le complexe amygdalien et les zones corticales, forment des plaques séniles toxiques conduisant à la mort neuronale par nécrose ou apoptose (**Ollat, 2009 ; Divry, 1927 ; Wang et Mandelkow, 2016**).

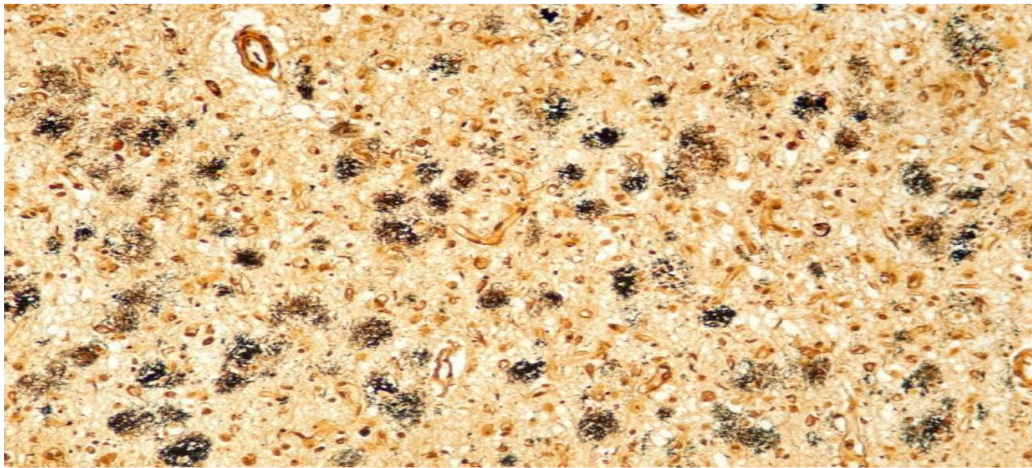


Figure 1 : Plaques séniles, colorées au nitrate d'argent par la technique de Bielschowsky (Castellani et *al.*, 2010).

2.1.2. Les dégénérescences neuro-fibrillaires (DNF) :

Les dégénérescences neurofibrillaires sont une autre lésion caractéristique de la maladie d'Alzheimer, observées initialement par **Brion et al. (1985)**, qui ont mis en évidence l'accumulation anormale de la protéine Tau hyperphosphorylée dans les neurones.

a. Structure et rôle physiologique de la protéine Tau

La protéine Tau appartient à la famille des protéines associées aux microtubules (MAPs). Elle est constituée de 352 à 441 acides aminés et se trouve principalement dans les axones neuronaux (**Kolarova, 2012**).

Son rôle principal est de stabiliser les microtubules et de favoriser le transport intracellulaire des organites le long de ces structures. En conditions normales, Tau est régulée par un processus de phosphorylation qui permet le maintien de la stabilité du cytosquelette.

b. Mécanisme pathologique

Lorsqu'elle est hyperphosphorylée ou phosphorylée de manière aberrante, la protéine Tau perd son affinité pour les microtubules, ce qui provoque leur déstabilisation et empêche le transport axonal.

Elle s'accumule alors sous forme de fibrilles hélicoïdales appariées (PHF) qui s'agglutinent dans le corps cellulaire des neurones pour former les enchevêtrements neurofibrillaires intracellulaires (**Khan et Bloom, 2016**).

Ce processus entraîne une désorganisation du réseau neuronal, la mort des neurones et, cliniquement, les troubles de la mémoire caractéristiques de la maladie d'Alzheimer.

c. Liens avec le peptide β -amyloïde

L'accumulation du peptide β -amyloïde ($A\beta$) joue un rôle déclencheur et aggravant dans la formation des DNF :

Elle active des kinases telles que GSK3- β , responsables de l'hyperphosphorylation de Tau **(Hernández et Avila, 2009)**.

Elle stimule une neuroinflammation, augmentant la production de cytokines qui favorisent la phosphorylation de Tau.

Elle réduit la dégradation de Tau par le protéasome, entraînant son accumulation **(Tseng et al., 2007)**.

Elle perturbe le transport axonal, provoquant une mauvaise localisation de Tau et sa transformation pathologique **(Vossel et al., 2010)**.

Enfin, les plaques amyloïdes peuvent se lier aux protéines prions membranaires, activant le récepteur mGluR5, qui induit une cascade de signalisation toxique responsable de l'hyperphosphorylation de Tau et de la formation des DNF **(Hippolyte et Vernis, 2019)**.



Figure 2 : Enchevêtrements Neurofibrillaires, colorés au nitrate d'argent par la technique de Bielschowsky **(Castellani et al., 2010)**.



Figure 3 : schéma du mécanisme d'action de l'APP dans l'augmentation de la production d' $A\beta$.

Source : www.nia.nih.gov **(Pradier)**.

2.2. Stress oxydatif dans la maladie d'Alzheimer

Le cerveau, consommant environ 20 % de l'oxygène total de l'organisme, est particulièrement vulnérable au stress oxydatif en cas de déséquilibre entre production de radicaux libres et défenses antioxydantes (**Butterfield et Halliwell, 2019**).

Un stress oxydant précoce apparaît plusieurs années avant les symptômes cliniques de la MA (**Halliwell, 2006**).

Le stress oxydatif résulte d'un déséquilibre redox entre les espèces réactives de l'oxygène et de l'azote (EROA) — telles que $\text{OH}\cdot$, ONOO^- , NO , O_2^- et H_2O_2 — et les systèmes antioxydants comme la superoxyde dismutase (SOD), la catalase et la glutathion peroxydase (**Sies, 2017**).

Au niveau cérébral, la SOD et la glutathion peroxydase jouent un rôle central ; le glutathion réduit participe à la régénération des systèmes redox cellulaires (**Dringen, 2000**).

Des anomalies enzymatiques et une augmentation des radicaux libres ont été observées chez les patients atteints de MA, suggérant un rôle clé du stress oxydant dans sa physiopathologie. Ce stress contribue à l'agrégation de la protéine β -amyloïde, à la neuroinflammation, aux troubles calciques et au dysfonctionnement mitochondrial, conduisant à la mort neuronale (**Verri et al., 2012 ; Butterfield et Halliwell, 2019**).

De plus, l'oxydation des résidus méthionine favorise l'agrégation de protéines anormales (comme dans les maladies à prions), renforçant ainsi le stress oxydant (**Brown, 2009**). Le vieillissement, le tabagisme et le surpoids diminuent les défenses antioxydantes et accroissent la production d'ERO, conduisant à un stress oxydant chronique (**Ward et Heaton, 2006**).

2.3. Neuroinflammation et maladie d'Alzheimer

La neuroinflammation est une réaction inflammatoire du système nerveux central (SNC) impliquant les lymphocytes, macrophages et cellules microgliales (**Heneka et al., 2015**). Dans la MA, une activation excessive et chronique de la microglie entraîne une production accrue de cytokines pro-inflammatoires et d'espèces réactives de l'oxygène, amplifiant les lésions neuronales (**Heneka et al., 2015**).

Avec le vieillissement, le système immunitaire devient dysfonctionnel : les cellules microgliales restent activées et libèrent des cytokines même en l'absence d'agression, créant un état pro-inflammatoire chronique appelé « inflamm-aging » (**Franceschi et Campisi, 2014**). Ce phénomène empêche la phagocytose des agrégats protéiques ($\text{A}\beta$ et Tau), favorisant leur accumulation et la progression de la neurodégénérescence.

Les cytokines IL-1 β , IL-6 et TNF- α , fortement exprimées près des plaques amyloïdes et des DNF, stimulent la synthèse d'A β et aggravent la neuroinflammation (**Franceschi et Campisi, 2014**).

Des taux élevés de cytokines sont également observés dans d'autres maladies neuro-inflammatoires comme la dépression et l'épilepsie (**Dantzer et al., 2008**).

2.4. Dysfonctionnement mitochondrial et apoptose neuronale

Les mitochondries assurent la production d'ATP, le métabolisme des acides aminés, le maintien de l'homéostasie calcique et la production d'ERO. Leur dysfonctionnement compromet ces processus essentiels et participe à la dégénérescence neuronale (**Guillet-Pichon et Verny, 2016**).

Dans la MA, plusieurs altérations mitochondriales ont été observées :

Réduction de la production énergétique,

Perturbation de la dynamique mitochondriale et du transport intraneuronal (**Guillet-Pichon et Verny, 2016**).

Le peptide β -amyloïde s'accumule dans les mitochondries et bloque l'import des protéines cytoplasmiques, provoquant une dysfonction du système d'import et un encombrement mitochondrial (**Guillet-Pichon et Verny, 2016**).

La chaîne respiratoire mitochondriale constitue la principale source d'ERO (**Murphy, 2009**). La surproduction de radicaux libres associée à une diminution d'ATP entraîne une neurotoxicité et une perte d'énergie cellulaire, menant à la mort neuronale (**Guillet-Pichon et Verny, 2016**).

3. Métabolisme glucidique et maladie d'Alzheimer

3.1. Métabolisme cérébral du glucose

Le glucose constitue la principale source d'énergie du cerveau. Le maintien d'une glycémie stable est essentiel pour la survie neuronale et le fonctionnement cognitif. Le système nerveux central joue un rôle clé dans cette régulation, en intégrant des signaux hormonaux (insuline, glucagon) et métaboliques (ATP, espèces réactives de l'oxygène) (**McNay et Sherwin, 2010**). L'insuline et le glucagon, sécrétés respectivement par les cellules β et α du pancréas, agissent sur le foie, les muscles et le tissu adipeux pour stimuler les voies métaboliques de stockage (glycolyse, glycogénogenèse) ou de libération (glycogénolyse, néoglucogenèse) du glucose (**McNay et Sherwin, 2010**).

3.2. Dysfonctionnement glycémique et maladie d'Alzheimer

3.2.1. Insulinorésistance

L'insulinorésistance se définit comme une diminution de la sensibilité des tissus cibles à l'action de l'insuline, nécessitant une hyperinsulinémie pour obtenir une réponse normale **(DeFronzo et al., 2015)**.

3.2.2. Diabète de type 2 et lien avec la maladie d'Alzheimer

Le diabète de type 2 (DT2) se caractérise par une hyperglycémie chronique due à une déficience de sécrétion d'insuline et/ou une résistance à son action. Cette pathologie, souvent associée à l'obésité, augmente le risque de démence de type Alzheimer de 50 à 60 % **(Cheng et al., 2012)**. L'hyperglycémie chronique favorise la formation de produits avancés de la glycation (AGEs), l'activation de la voie des polyols et le stress oxydatif, entraînant des lésions vasculaires cérébrales et une altération de la barrière hématoencéphalique. Ces effets induisent des phénomènes de neuroinflammation et de neurodégénérescence **(Alata et al., 2022)**.

L'insulinorésistance cérébrale diminue les effets neuroprotecteurs de l'insuline, favorise l'atrophie cérébrale et l'accumulation de la protéine β -amyloïde en modulant les enzymes de dégradation (IDE, β - et γ -sécrétases) **(de la Monte et Wands, 2010)**.

Elle stimule aussi la phosphorylation anormale de la protéine tau, à l'origine des enchevêtrements neurofibrillaires.

L'hyperinsulinémie, présente dans les stades précoces du diabète, augmente la sécrétion d'amyline, une protéine amyloïde qui pourrait contribuer à la formation des plaques amyloïdes **(de la Monte et Wands, 2010)**.

3.3. Concept de « diabète de type 3 »

Le concept de diabète de type 3 désigne la maladie d'Alzheimer comme une pathologie neurodégénérative d'origine métabolique, caractérisée par une résistance à l'insuline neuronale et une altération du métabolisme du glucose.

Ces troubles contribuent à la formation de plaques amyloïdes et d'enchevêtrements neurofibrillaires, reliant directement le diabète de type 2 à la neurodégénérescence **(Battaini et Pascale, 2020)**.

3.4. Marqueurs glycémiques dans la maladie d'Alzheimer

3.4.1. Glycémie à jeun

Une glycémie à jeun élevée peut constituer un indicateur précoce de déclin cognitif et de dysfonction cérébrale **(Wang et al., 2019)**.

3.4.2. HbA1c (hémoglobine glyquée)

L'HbA1c, reflet de la glycémie moyenne sur deux à trois mois, est souvent élevée chez les patients atteints de MA. Elle est associée à une détérioration cognitive et un risque accru de démence. Un contrôle strict de l'HbA1c pourrait contribuer à la prévention de la MA (**Moran et al., 2024**).

3.4.3. Insuline

Une résistance accrue à l'insuline réduit l'efficacité du métabolisme énergétique cérébral et favorise la neurodégénérescence. Les traitements améliorant la sensibilité à l'insuline pourraient exercer un effet neuroprotecteur (**Abdalla, 2024**).

4. Métabolisme lipidique et maladie d'Alzheimer

4.1. Fonction des lipides dans le système nerveux central

Les lipides jouent un rôle essentiel dans la structure et la fonction du système nerveux central (SNC). Ils interviennent non seulement comme composants des membranes cellulaires, mais aussi dans le métabolisme des neurotransmetteurs, la signalisation neuronale et la protection contre le stress oxydatif (**Pehar et al., 2014**).

4.1.1. Composants des membranes neuronales

Les phospholipides, le cholestérol et les sphingolipides sont les principaux constituants des membranes neuronales. Ils assurent la fluidité membranaire, nécessaire à la transmission synaptique et à la signalisation neuronale via les rafts lipidiques. Ces micro-domaines concentrent des protéines impliquées dans la communication cellulaire et l'ancrage des récepteurs (**Simons et Sampaio, 2011**).

Les sphingolipides, en particulier, sont essentiels à la myélinisation des axones, permettant une conduction rapide de l'influx nerveux (**Simons et Sampaio, 2011**).

4.1.2. Myélinisation et transmission neuronale

Les lipides, notamment la sphingomyéline, participent à la formation de la myéline, structure indispensable à la propagation rapide des signaux électriques. Une altération de la myélinisation compromet la transmission neuronale (**Nave et Werner, 2014**).

4.1.3. Médiation de la signalisation neuronale

Les phosphoinositides régulent plusieurs voies de signalisation intracellulaire, notamment celles activées par les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG). Ces voies contrôlent la plasticité synaptique, processus clé de l'apprentissage et de la mémoire (**Balla, 2013**).

4.1.4. Régulation des neurotransmetteurs

Les acides gras polyinsaturés (oméga-3 et oméga-6) assurent la fluidité membranaire et le bon fonctionnement des récepteurs de neurotransmetteurs. Ils participent également à la régulation des réponses inflammatoires, jouant ainsi un rôle protecteur contre la neurodégénérescence **(Bazan, 2018)**.

4.1.5. Protection contre le stress oxydatif

Les lipides, notamment les acides gras polyinsaturés, possèdent des propriétés antioxydantes protégeant les neurones contre les radicaux libres et les dommages oxydatifs liés à l'âge **(Farooqui et al., 2007)**.

4.1.6. Pathologies liées aux lipides

Une altération du métabolisme lipidique peut entraîner des troubles neurologiques. Des anomalies de la synthèse des sphingolipides sont observées dans des pathologies telles que la maladie de Gaucher ou la sclérose en plaques, caractérisées par une démyélinisation **(Platt et al., 2018)**.

4.2. Rôle des lipoprotéines (LDL, HDL, ApoE) dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer

Les lipoprotéines LDL, HDL et ApoE jouent un rôle clé dans la régulation du cholestérol cérébral et la neurodégénérescence **(Mahley et Huang, 2012)**.

Les LDL favorisent l'accumulation de cholestérol et l'inflammation neuronale, alors que les HDL exercent un effet neuroprotecteur. L'ApoE4, quant à elle, constitue un facteur de risque génétique majeur de la maladie d'Alzheimer.

4.2.1. Lipoprotéines de basse densité (LDL)

Les LDL transportent le cholestérol dans le sang. Des niveaux élevés favorisent :

L'accumulation de cholestérol cérébral, perturbant l'équilibre lipidique et contribuant à la formation de plaques amyloïdes **(Bettcher et al., 2022)**.

Le stress oxydatif et la neuroinflammation, par oxydation des LDL **(Kojro et Fahrenholz, 2005)**.

4.2.2. Lipoprotéines de haute densité (HDL)

Les HDL assurent le transport inverse du cholestérol et exercent plusieurs effets protecteurs :

Effet anti-inflammatoire, en limitant l'activation microgliale **(Paoletti et al., 2020)**.

Élimination des plaques amyloïdes, en favorisant la clairance de l'amyloïde- β **(Paoletti et al., 2020)**.

4.2.3. Apolipoprotéine E (ApoE)

L'ApoE existe sous trois isoformes : ApoE2, ApoE3 et ApoE4.

ApoE4 augmente le risque de MA en altérant la clairance de l'amyloïde- β et en favorisant la neuroinflammation.

ApoE2 est au contraire protectrice (**Liu et al., 2013**).

4.3. Dyslipidémie et risque de neurodégénérescence

Dans la MA, le métabolisme lipidique est profondément perturbé.

Le cholestérol favorise la formation des plaques amyloïdes et l'inflammation cérébrale (**Björkhem-Bergman et al., 2023**).

Les sphingolipides (sphingomyéline, céramide) régulent la signalisation cellulaire et la réponse inflammatoire (**Zhang et al., 2022**).

Les thérapies ciblant le métabolisme lipidique, notamment celles visant la régulation du cholestérol ou des voies sphingolipidiques, représentent des pistes prometteuses (**Di Paolo et Kim, 2011**).

4.4. Marqueurs biochimiques potentiels dans le diagnostic et le suivi de la MA

Des anomalies lipidiques peuvent servir de biomarqueurs dans la MA (**Grimm et Hartmann, 2011**).

4.4.1. Cholestérol total : corrélé au risque de démence selon ses niveaux (**Sampath et al., 2022**).

4.4.2. LDL : élevé dans la MA, il contribue à l'inflammation oxydative (**Jiang et al., 2008**).

4.4.3. HDL : faible chez les patients atteints, il exerce un effet protecteur contre les plaques amyloïdes (**Roheim et al., 2019**).

4.4.4. ApoE : l'isoforme ApoE4 est le marqueur génétique le plus fortement associé à la MA (**Corder et al., 1993**).

4.4.5. Triglycérides : leur élévation est liée à une inflammation accrue et à une progression accélérée de la MA (**Panza et al., 2021**).

Chapitre II :
Matériel ET Méthode

II. Matériel et Méthodes

1. Contexte général de l'étude

Cette étude repose sur l'évaluation de marqueurs biochimiques lipidiques et glycémiques associés à la maladie d'Alzheimer, à travers le dosage de la glycémie à jeun, du cholestérol total, du LDL-cholestérol, du HDL-cholestérol et des triglycérides.

2. Matériel

2.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, analytique et transversale, visant à évaluer les profils glycémiques et lipidiques chez des patients diagnostiqués avec la maladie d'Alzheimer (MA). Les objectifs spécifiques étaient de :

- ✓ Déterminer les niveaux des marqueurs métaboliques (glycémie à jeun, cholestérol total, LDL, HDL, triglycérides) chez les patients atteints de MA ;
- ✓ Étudier les corrélations éventuelles entre ces paramètres et les caractéristiques cliniques (notamment le stade de la maladie) ;
- ✓ Contribuer à la compréhension du rôle des désordres métaboliques dans la physiopathologie de la MA, et d'évaluer leur intérêt en tant qu'outils diagnostiques ou pronostiques potentiels.

Cette approche permet d'explorer les interactions possibles entre le métabolisme systémique et le déclin cognitif dans un contexte de neurodégénérescence.

2.2. Cadre et période d'étude

L'étude a été réalisée au sein du Service de neurologie – Centre de mémoire et de remédiation cognitive de l'Hôpital Universitaire Frantz Fanon de Blida (CHU).

La période de collecte des données s'étend de mai 2025 à juin 2025.

2.3. Population d'étude

L'échantillon comprend 18 patients atteints de la maladie d'Alzheimer, recrutés de manière non probabiliste, selon leur disponibilité et leur consentement à participer à l'étude.

Critères d'inclusion :

- Âge compris entre 59 et 87 ans ;
- Consentement éclairé du patient ou de son représentant légal ;
- Diagnostic confirmé de la MA selon les critères du DSM-5 et/ou du NINCDS-ADRDA.

Critères d'exclusion :

- Présence d'une autre forme de démence (vasculaire, fronto-temporale, etc.) ;
- Pathologies métaboliques non contrôlées (ex. : diabète de type 1, hyperthyroïdie) ;
- Antécédents de pathologies neurologiques ou psychiatriques pouvant interférer avec l'analyse (ex. : schizophrénie, démence vasculaire) ;
- Traitements susceptibles d'altérer le métabolisme lipidique ou glycémique (ex. : statines à forte dose, corticothérapie prolongée) ;
- Difficulté ou impossibilité de réaliser le prélèvement sanguin ;
- Données cliniques incomplètes ;
- Absence de dosage de l'HbA1c due à l'indisponibilité du réactif.

2.4. Paramètres biologiques analysés

Les marqueurs biochimiques ont été recueillis à partir des dossiers médicaux et des résultats d'analyses sanguines.

Paramètres glycémiques :

- Glycémie à jeun (g/L).

Paramètres lipidiques :

- Cholestérol total (mg/dL) ;
- LDL-cholestérol (mg/dL) ;
- HDL-cholestérol (mg/dL) ;
- Triglycérides (mg/dL).

2.5. Données sociodémographiques et cliniques

Les informations complémentaires suivantes ont également été collectées :

- Âge, sexe et antécédents médicaux ;
- Stade de la maladie (évalué par les échelles CDR ou MMSE, selon disponibilité) ;
- Traitements médicamenteux en cours.

2.6. Considérations éthiques

L'étude a été conduite dans le respect des principes éthiques de la Déclaration d'Helsinki. Un consentement éclairé a été obtenu auprès des patients ou de leurs représentants légaux. L'anonymat et la confidentialité des données ont été strictement garantis.

3. Méthodes

3.1. Conditions pré-analytiques

Afin de garantir la fiabilité et la reproductibilité des résultats :

- Les patients ont observé un jeûne de 8 à 12 heures avant le prélèvement (seule l'eau étant autorisée) ;
- Les prélèvements ont été effectués le matin, entre 7 h et 9 h, pour limiter les variations circadiennes ;
- Un repos physique et émotionnel d'au moins 15 minutes a été respecté avant la ponction ;
- L'ingestion d'alcool, de tabac ou la pratique d'un exercice intense ont été proscrites dans les 24 heures précédentes ;
- Les traitements médicamenteux en cours ont été notés, notamment les hypolipémiants et antidiabétiques.

Pour les patients fragiles, la durée du jeûne a été adaptée sous surveillance médicale.

3.2. Méthodes analytiques

Les analyses biochimiques ont été réalisées au laboratoire central du CHU Frantz Fanon, selon des protocoles enzymatiques standards.

Les échantillons sanguins ont été recueillis sur tubes héparinés, puis centrifugés à 1300 g pendant 10 minutes. Le sérum obtenu a été utilisé pour le dosage des paramètres glycémiques et lipidiques.

Les réactions enzymatiques ont été conduites à 37 °C pendant 5 à 10 minutes, puis les lectures effectuées par spectrophotométrie, la densité optique étant proportionnelle à la concentration du composé analysé.

3.3. Dosages biochimiques

a. Glycémie à jeun

Méthode : enzymatique glucose oxydase–peroxydase (GOD–POD) (**Kaplan *et al.*, 2003**).

- Réactions :
 - $\text{Glucose} + \text{O}_2 \rightarrow \text{Gluconolactone} + \text{H}_2\text{O}_2$
 - $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Chromogène} \rightarrow \text{Quinonimine (colorée)}$
- Lecture : 500–550 nm ; incubation à 37 °C pendant 10 min.

b. Cholestérol total

Méthode : CHOD–PAP (**Allain *et al.*, 1974**).

- Réactions :
 - Cholestérol estérifié → Cholestérol libre
 - Cholestérol + O₂ → Cholesténone + H₂O₂
 - H₂O₂ + Chromogène → Quinonimine (colorée)
- Lecture : 500 nm ; incubation à 37 °C pendant 5 à 10 min.

c. Triglycérides

Méthode : GPO–PAP (**Fossati & Prencipe, 1982**).

- Réactions :
 - Triglycérides → Glycérol + Acides gras
 - Glycérol → Glycérol-3-phosphate → H₂O₂
 - H₂O₂ + Chromogène → Produit coloré
- Lecture : 500 nm ; incubation à 37 °C pendant 10 min.

d. HDL-cholestérol

Méthode : précipitation chimique au phosphotungstate/Mg²⁺ suivie d'un dosage CHOD–PAP dans le surnageant (**Warnick *et al.*, 1982**).

- Étapes :
 1. Précipitation des LDL/VLDL
 2. Centrifugation et récupération du surnageant
 3. Dosage enzymatique
- Lecture : 500 nm ; incubation à 37 °C pendant 5 à 10 min.

e. LDL-cholestérol

Méthode : dosage direct homogène ou calcul indirect selon la formule de Friedewald (**Friedewald *et al.*, 1972**), applicable pour des triglycérides < 4 g/L :

$$\text{LDL-c} = \text{Cholestérol total} - \text{HDL-c} - \frac{\text{Triglycérides}}{5}$$
$$\text{LDL-c} = \text{Cholestérol total} - \text{HDL-c} - \frac{\text{Triglycérides}}{5}$$

Les méthodes directes (**Nauck *et al.*, 2000**) ont été privilégiées chez les patients présentant une hypertriglycémie.

Chapitre III :

Résultats Et Discussion

III. Résultats Et Discussion

1. Résultats

L'étude a porté sur un échantillon de 18 patients diagnostiqués avec la maladie d'Alzheimer (MA). Les résultats présentés ci-dessous concernent à la fois les caractéristiques générales de la population étudiée (sexe, âge, stade de la maladie, antécédents médicaux, médication) et les paramètres biochimiques relatifs au profil glycémique et lipidique.

1.1. Caractéristiques générales de la population étudiée

1.1.1. Répartition selon le sexe et l'âge

L'échantillon se compose de 12 femmes (66,7 %) et 6 hommes (33,3 %), âgés de 59 à 87 ans. La tranche d'âge la plus représentée se situe entre 75 et 80 ans. Une prédominance féminine est observée, suggérant que les femmes semblent plus susceptibles de développer la maladie d'Alzheimer que les hommes.

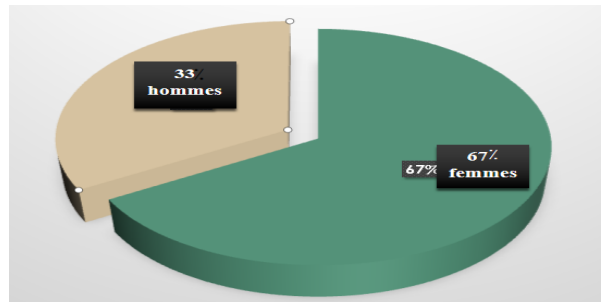


Figure 4 : Représentation de la répartition de la maladie d'Alzheimer selon le sexe.

1.1.2. Répartition selon le stade de la maladie

Parmi les 18 patients :

- 11 présentaient un stade léger.
- 4 un stade modéré.
- et 3 un stade sévère de la maladie.

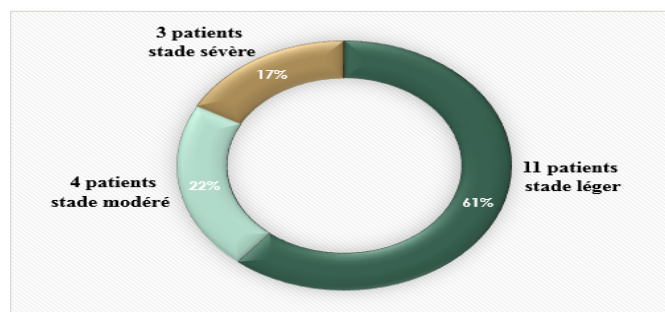


Figure 5 : Représentation de la répartition des patients selon le stade de la maladie d'Alzheimer.

1.1.3. Répartition selon les antécédents médicaux

Les antécédents les plus fréquents étaient :

- Hypertension artérielle (HTA) : 8 cas (44,4 %)
- Diabète de type 2 (DNID) : 5 cas (27,7 %)
- Antécédents familiaux de MA : 8 cas (44,4 %)

Plusieurs patients présentaient également des antécédents chirurgicaux ou cardiovasculaires (AVC, goitre, cataracte, etc.).

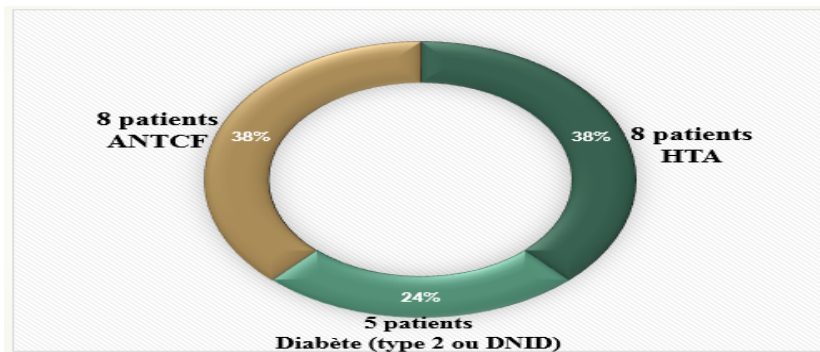


Figure 6 : Représentation de la répartition des patients selon les antécédents médicaux.

1.1.4. Répartition selon la médication

Tous les patients recevaient au moins un traitement symptomatique de la MA.

Les médicaments les plus fréquemment prescrits étaient :

- Vitamine E : 18 cas (100 %)
- Donépézil (inhibiteur de l'acétylcholinestérase) : 7 cas (39 %)
- Mémantine (antagoniste des récepteurs NMDA) : 5 cas (28 %)

Plusieurs patients recevaient également du magnésium, des vitamines B12 et D, ou des antidépresseurs tels que la sertraline (Zoloft).

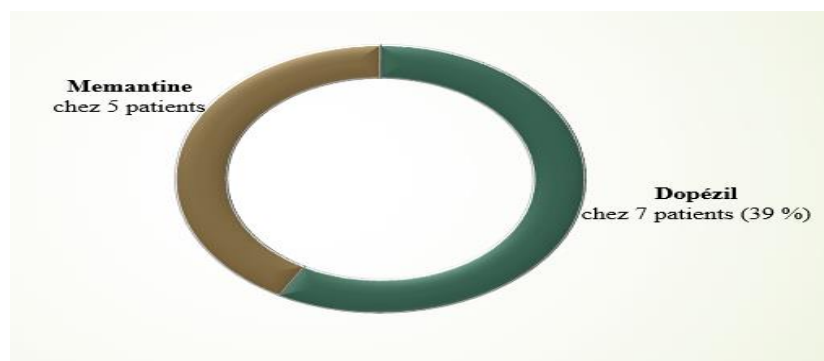


Figure 7 : Représentation de la répartition des patients selon la Médication au cours de la maladie d'Alzheimer.

1.1.5. Caractéristiques générales de la population

Le Tableau 1 présente les principales caractéristiques cliniques et thérapeutiques des 18 patients étudiés.

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population étudiée.

N°	Âge	Stade de la maladie	Médicaments prescrits	Antécédents personnels (ANTCP)	Antécédents familiaux (ANTCF)	Chirurgies
01	59	Sévère	Mémantine, Synosir, Mucibio, Vitamine E	R.A.S	Cousin paternel, père	—
02	86	Léger	Vitamine E, Magnésium, Donépézil	HTA, scoliose, COVID (2021)	R.A.S	—
03	75	Léger	Vitamine E, Magnésium	R.A.S	R.A.S	—
04	71	Léger	Vitamine E, Magnésium	Diabète de type 2	R.A.S	—
05	73	Modéré	Donépézil, Vitamine E, Magnésium	COVID (2020)	Tante paternelle	Cataracte œil droit
06	82	Modéré	Donépézil, Vitamine E, Zolof	HTA, cataracte	R.A.S	—
07	80	Sévère	Mémantine, Repinisol	HTA, COVID (2021)	Père	Non précisée
08	63	Léger	Vitamine E, Magnésium	HTA, diabète	Tante maternelle	—
09	75	Modéré	Vit. E, Magnésium, Donépézil, Vit. B12, Vit. D	Diabète	Mère	—

10	76	Léger	Vitamine E, Magnésium	R.A.S	Père, mère, tante paternelle, oncle maternel	—
11	75	Léger	Donépézil, Vit. E, Moncitra, Magnésium	HTA, cardiopathie, DNID	4 sœurs, grand- mère maternelle	—
12	79	Léger	Vitamine E, Magnésium	HTA	R.A.S	Vésicule, goitre, fibrome
13	76	Léger	Vitamine E, Magnésium	AVC, épilepsie	R.A.S	—
14	65	Léger	Vitamine E, Magnésium, Cicolina	R.A.S	Mère	Hématome (2024)
15	87	Léger	Vit. E, Magnésium, Moncitra	HTA, prostate, COVID (2021)	R.A.S	Cataracte
16	72	Léger	Vit. E, Magnésium, Vit. B12, Synosia, Mémantine	Diabète, HTA, AVC, goitre, arthrose	Sœur	—
17	86	Modéré	Mémantine, Vitamine E, Magnésium	Insuffisance rénale, prostate, HTA	Père	—
18	77	Léger	Donépézil, Deoxot, Vit. E, Magnésium	R.A.S	Mère, cousin maternel	Thyroïde, côlon

2. Résultats des paramètres biochimiques

Le Tableau 2 présente les valeurs individuelles des marqueurs lipidiques (cholestérol total, LDL, HDL, triglycérides) et glycémiques (glycémie à jeun) mesurés chez les 18 patients atteints de MA.

Tableau 2 : Valeurs des marqueurs lipidiques et glycémiques chez 18 patients atteints de la maladie d'Alzheimer (MA).

Patient	Glycémie à jeun (g/l)	Cholestérol total (mg/dl)	LDL (mg/dl)	HDL (mg/dl)	Triglycérides (mg/dl)
01	0.82	1.57	1.05	0.47	0.61
02	0.90	2.59	1.95	0.39	1.26
03	1.03	2.46	1.74	0.53	0.97
04	1.08	1.44	0.91	0.27	1.30
05	2.24	2.34	1.42	0.74	0.88
06	0.87	1.44	0.90	0.42	0.60
07	1.33	1.91	1.42	0.30	0.95
08	0.98	1.83	1.24	0.49	0.49
09	3.67	1.91	1.14	0.39	1.88
10	0.97	1.81	1.42	0.13	1.30
11	0.79	1.96	1.15	0.64	0.83
12	0.92	1.88	1.09	0.67	0.61
13	0.80	1.68	0.88	0.69	0.56
14	0.92	1.80	1.33	0.26	1.06
15	0.82	1.59	1.12	0.18	1.42
16	1.25	1.38	0.82	0.17	1.91
17	1.69	1.66	1.24	0.31	1.54
18	0.89	2.78	2.07	0.29	2.78

Le Tableau 3 regroupe les moyennes, écarts-types, intervalles observés et valeurs de référence cliniques pour les différents paramètres.

Tableau 3 : Moyennes, écarts-types, intervalles observés et normes cliniques des marqueurs glycémiques et lipidiques chez les patients atteints de MA.

Paramètre	Moyenne $\pm$ Écart-type	Min – Max	Norme clinique
Glycémie à jeun (g/L)	1.21 $\pm$ 0.57	0.79 – 3.67	< 1.10 g/L
Cholestérol total (g/L)	1.95 $\pm$ 0.36	1.38 – 2.78	< 2.00 g/L
LDL (g/L)	1.30 $\pm$ 0.33	0.82 – 2.07	< 1.30 g/L
HDL (g/L)	0.40 $\pm$ 0.17	0.13 – 0.74	> 0.60 g/L (protecteur)
Triglycérides (g/L)	1.15 $\pm$ 0.48	0.49 – 2.78	< 1.50 g/L

Ces résultats mettent en évidence une tendance aux désordres métaboliques, notamment une dyslipidémie et une altération du métabolisme glucidique, fréquemment associées à la maladie d’Alzheimer.

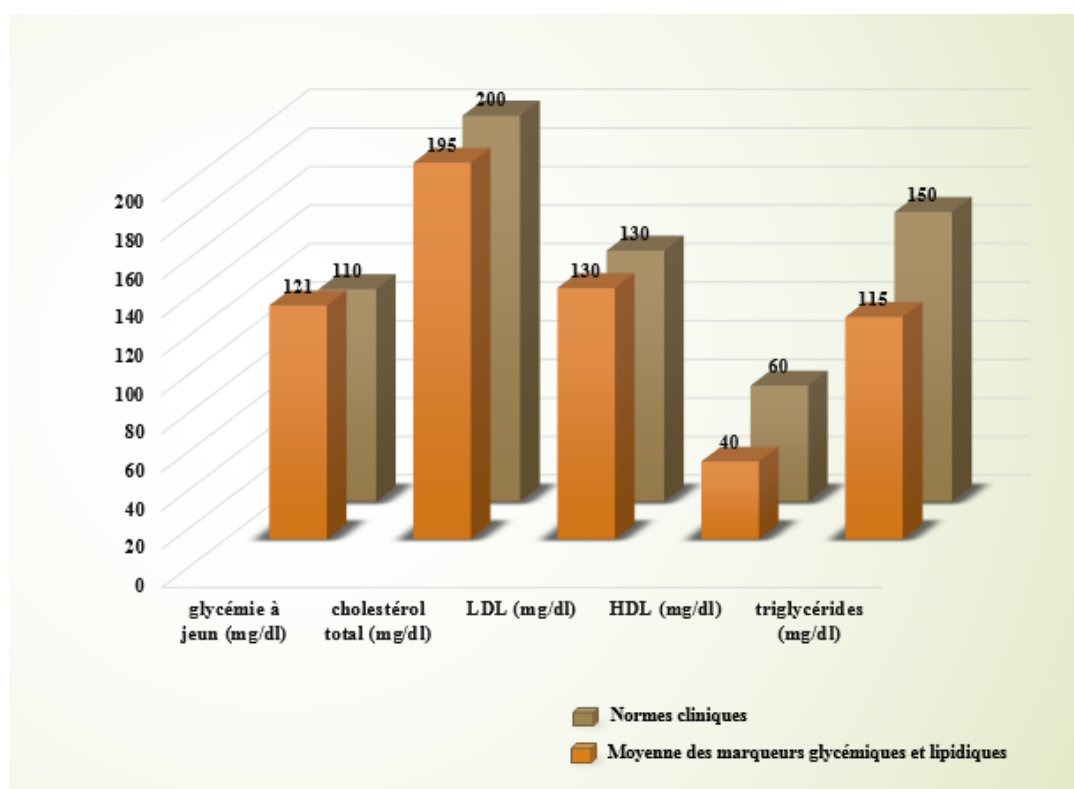


Figure 8 : Représentation des moyennes des marqueurs glycémiques et lipidiques avec ces normes cliniques chez les 18 patients atteints de la maladie d’Alzheimer

1.3. Répartition selon les résultats des paramètres biochimiques

L'analyse des marqueurs biochimiques a révélé plusieurs altérations du profil métabolique chez les patients atteints de MA (Tableaux 2 et 3) :

- Une hypercholestérolémie (cholestérol total > 200 mg/dL) a été observée chez 4 patients (22,2 %).
- Une hypertriglycéridémie (triglycérides > 150 mg/dL) a été constatée chez 4 patients (22,2 %).
- Une hypo-HDL-émie, définie par un HDL < 40 mg/dL chez l'homme et < 50 mg/dL chez la femme, concernait 13 patients (72,2 %), suggérant une diminution du transport inverse du cholestérol.
- Une élévation du LDL (> 130 mg/dL) a été observée chez 7 patients (38,8 %), traduisant un risque cardiovasculaire accru.
- Concernant la régulation glycémique, une hyperglycémie à jeun (> 100 mg/dL) a été observée chez 5 patients (27,7 %), dont 4 présentaient une valeur > 126 mg/dL, compatible avec un diabète.

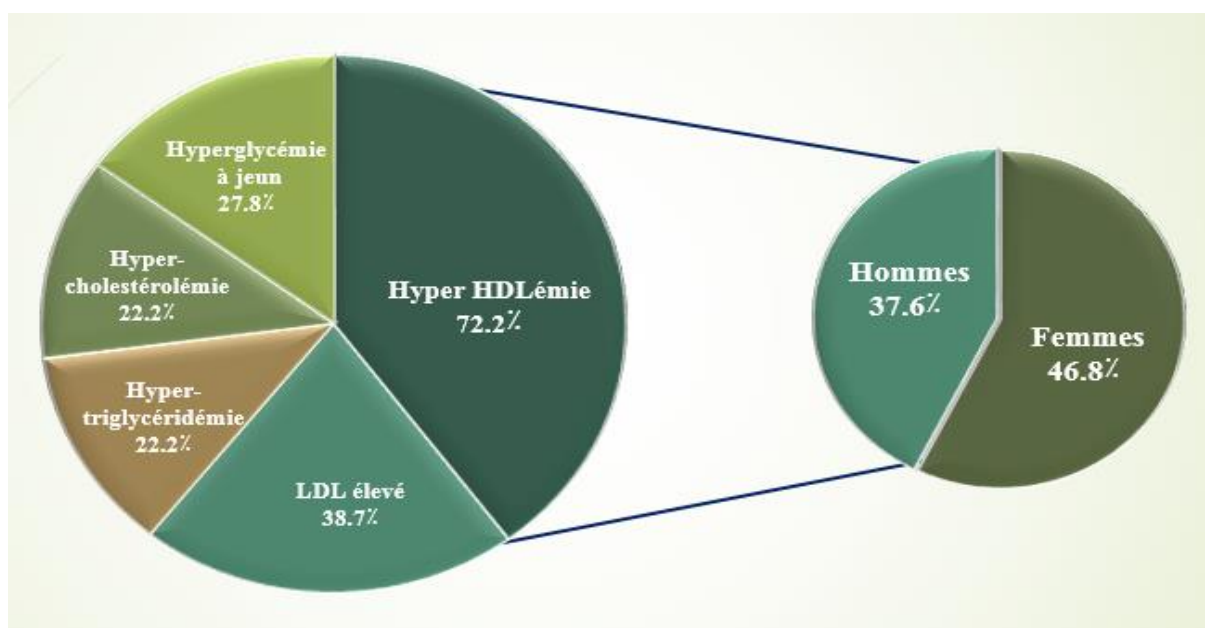


Figure 9 : Représentation de répartition des résultats des paramètres biochimiques glycémiques et lipidiques chez la population étudiée.

2. Discussion

L'analyse de ce corpus révèle que les altérations métaboliques relevées chez nos patients atteints d'Alzheimer s'inscrivent dans une littérature abondante reliant la dyslipidémie et l'hyperglycémie à la pathogenèse de cette maladie.

2.1. Évaluation des marqueurs biochimiques liés à la glycémie

L'analyse de la glycémie à jeun chez les 18 patients atteints de la maladie d'Alzheimer révèle une variabilité interindividuelle importante, avec des valeurs comprises entre 0.79 g/L et 3.67 g/L. La moyenne observée est de 1.21 ± 0.57 g/L, ce qui dépasse légèrement la valeur normale fixée à < 1.10 g/L selon les recommandations de l'American Diabetes Association (**ADA, 2024**).

Parmi les 18 patients, 5 présentent une glycémie supérieure à la norme clinique, soit environ 28 % de l'échantillon, ce qui suggère un état d'hyperglycémie modérée à sévère, pouvant relever d'un diabète ou d'un état prédiabétique. Le cas extrême enregistré à 3.67 g/L suggère un diabète non contrôlé.

Ces résultats confirment les observations de la littérature, selon lesquelles les troubles du métabolisme glucidique, en particulier l'hyperglycémie chronique, sont associés à un déclin cognitif accéléré et à un risque accru de développement de la MA (**Biessels et Despa, 2018**). Cette altération du métabolisme glucidique est souvent liée à une résistance à l'insuline, qui pourrait jouer un rôle neurotoxique direct sur le cerveau, en favorisant l'inflammation, le stress oxydatif et l'accumulation de plaques amyloïdes.

Ce lien a conduit plusieurs auteurs à suggérer que la maladie d'Alzheimer pourrait être considérée comme un « diabète de type 3 », soulignant l'implication du métabolisme insulinaire cérébral dans la physiopathologie de la maladie (**de la Monte et Wands, 2008**).

Des travaux plus récents renforcent cette perspective, en démontrant que les mécanismes métaboliques impliqués notamment l'insulinorésistance neuronale, le stress oxydatif, l'inflammation chronique et l'accumulation de protéines amyloïdes établissent un pont clair entre dysfonction métabolique et neurodégénérescence (**Atabi et al., 2025**).

L'élévation de la glycémie à jeun observée dans notre population renforce l'hypothèse selon laquelle la dysrégulation glucidique constitue un facteur de risque majeur dans le développement et la progression de la maladie d'Alzheimer.

2.2. Évaluation des marqueurs biochimiques liés au profil lipidique

Le profil lipidique des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (MA) étudiés montre une prévalence élevée d'anomalies métaboliques, traduisant un déséquilibre lipidique global souvent associé à un risque accru de déclin cognitif **(Cai et Liu, 2021)**. L'analyse des différents paramètres révèle une situation de dyslipidémie modérée à sévère chez un grand nombre de patients.

2.2.1. Cholestérol total :

Les taux de cholestérol total mesurés varient de 1.38 à 2.78 mg/dl, avec une moyenne de 1.95mg/dl. Près de la moitié des patients présentent des valeurs proches ou supérieures au seuil recommandé de 2.00 g/L, traduisant une dyslipidémie modérée à sévère. Une élévation du cholestérol total est souvent corrélée à l'accumulation de plaques amyloïdes et au développement de neuroinflammation, deux éléments clés de la physiopathologie de la MA **(Zhang et al., 2024)**.

2.2.2. LDL-cholestérol (Low Density Lipoprotein)

Le LDL, souvent qualifié de « mauvais cholestérol », était significativement élevé et présente une moyenne de 1.30mg/dl, avec des valeurs allant de 0.82 à 2.07 mg/dl. 7 patients (38.8%) présentent des niveaux supérieurs à 1.30 g/L, valeur seuil reconnue dans les recommandations de prévention cardiovasculaire **(Mach et al., 2023)**.

Cette élévation du LDL pourrait favoriser l'atteinte vasculaire cérébrale, en particulier chez les patients présentant également une hypertension artérielle ou un diabète comme les résultats des données des patients montrent ce qui est en accord avec plusieurs études qui suggèrent un lien entre hypercholestérolémie et accumulation de peptides amyloïdes dans le cerveau **(Kim et al., 2024)**.

2.2.3. HDL-cholestérol (High Density Lipoprotein)

Les taux de HDL, considéré comme le « bon cholestérol », sont particulièrement bas chez la majorité des patients. Les valeurs vont de 0.13 à 0.74 mg/dl, avec une moyenne de 0.40 mg/dl. Seuls 6 patients dépassent la valeur seuil optimale de 0.60 mg/dl, ce qui suggère un profil lipidique pro-athérogène. Une diminution du HDL est associée à un risque accru de déclin cognitif et de démence **(Kim et al., 2024)**.

2.2.4. Triglycérides

Les triglycérides (TG) présentent une moyenne de 1.15 mg/dl, avec des extrêmes allant de 0.49 à 2.78 mg/dl. 4 patients présentent une hypertriglycémie franche (>1.50 g/L), ce qui peut être indicatif d'un syndrome métabolique. Ce dernier est reconnu comme un facteur de risque dans la progression de la MA, via des mécanismes d'inflammation chronique, de stress oxydatif et de dysfonction endothéliale (**Hua et al., 2024**).

L'augmentation des taux des triglycérides reflétant un déséquilibre métabolique commun chez les sujets atteints de troubles cognitifs (**Hua et al., 2024**).

L'ensemble des données recueillies met en évidence un profil métabolique pro-athérogène chez une proportion importante de patients atteints de MA. Notre étude confirme les résultats de plusieurs études, selon lesquelles les taux élevés de cholestérol total, de LDL et de TG sont associés à un risque accru de déclin cognitif, tandis que des niveaux insuffisants de HDL réduisent la capacité protectrice contre les atteintes neuronales.

L'interconnexion entre anomalies glycémiques et lipidiques, comme observée chez certains de nos patients présentant à la fois une hyperglycémie et une dyslipidémie, renforce le concept émergent du syndrome métabolique comme facteur de risque central dans la physiopathologie de la MA.

Nos résultats soutiennent le paradigme selon lequel les perturbations métaboliques ne sont pas de simples marqueurs, mais des acteurs actifs dans le développement de la MA. Une prise en charge précoce des troubles lipidiques et glycémiques pourrait représenter une stratégie préventive efficace pour ralentir la progression de la neurodégénérescence.

Conclusion

Conclusion et perspectives

Le travail réalisé au sein de centre de mémoire et de remédiation cognitive – service de neurologie- hôpital France Fanon « CHU » est une contribution à l'étude de l'évaluation des marqueurs biochimiques liés à la glycémie et au profil lipidique chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

Les résultats obtenus révèlent que ces résultats soulignent l'association fréquente entre la maladie d'Alzheimer et des perturbations métaboliques, notamment sur le plan lipidique et glycémique.

Ces résultats révèlent des concentrations élevées de triglycérides, cholestérol total, LDL, HDL et de glycémie à jeun.

Les résultats obtenus indiquent que les patients atteints de la maladie d'Alzheimer présentent une élévation significative de la glycémie qui est souvent associée à une Insulinorésistance, un facteur de risque métabolique connu dans la progression de la MA, souvent désignée comme diabète de type 3.

Une élévation du cholestérol total est souvent corrélée à l'accumulation de plaques amyloïdes et au développement de neuroinflammation, deux éléments clés de la physiopathologie de la MA.

L'élévation du LDL pourrait favoriser l'atteinte vasculaire cérébrale, en particulier chez les patients présentant également une hypertension artérielle ou un diabète comme les résultats des données des patients montrent ce qui est en accord avec plusieurs études qui suggèrent un lien entre hypercholestérolémie et accumulation de peptides amyloïdes dans le cerveau.

Ce dernier est reconnu comme un facteur de risque dans la progression de la MA, via des mécanismes d'inflammation chronique, de stress oxydatif et de dysfonction endothéliale.

Une diminution du HDL est associée à un risque accru de déclin cognitif et de démence.

Les femmes présentaient une moyenne de HDL significativement plus élevée que les hommes.

Les femmes sont plus susceptibles de développer la maladie d'Alzheimer que les hommes.

En perspective, il serait intéressant d'approfondir ces résultats par la recherche d'une gestion plus rigoureuse des perturbations glycémiques et lipidiques pourrait offrir une nouvelle voie thérapeutique pour ralentir la progression de la maladie ou même prévenir certains aspects de la dégradation cognitive.

Néanmoins, pour que ces observations se traduisent en recommandations claires, des études plus approfondies sont nécessaires, notamment des essais cliniques qui couplent les

profils métaboliques des patients à des mesures neuropsychologiques précises. Cela permettrait de mieux établir les mécanismes de cette relation complexe et, peut-être, de proposer des traitements spécifiques visant à rétablir l'équilibre glycémique et lipidique en tant qu'outils préventifs ou thérapeutiques.

Bien que la recherche en soit encore à ses balbutiements, les pistes offertes par l'évaluation de ces marqueurs biochimiques semblent prometteuses. L'interconnexion entre métabolisme et fonction cérébrale mérite une attention accrue, car elle pourrait bien mener à des approches innovantes pour améliorer la prise en charge des patients Alzheimer et, pourquoi ne pas, inverser certaines des dynamiques métaboliques qui aggravent leur état.

Références
Bibliographiques

Références bibliographiques

1. **Abdalla, M. M. I. (2024).** Insulin resistance as the molecular link between diabetes and Alzheimer's disease. *World Journal of Diabetes, 15*(7), 1430–1447. <https://doi.org/10.4239/wjd.v15.i7.1430>
2. **Alata, W., Persidsky, Y., & Eid, A. (2022).** Effects of diabetes mellitus-related dysglycemia on the functions of blood–brain barrier and the risk of dementia. *Frontiers in Neuroscience, 16*, Article 10299009. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.10299009>
3. **Allain, C. C., Poon, L. S., Chan, C. S., Richmond, W., & Fu, P. C. (1974).** Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clinical Chemistry, 20*(4), 470–475.
4. **Amalou, S. (2018).** Données épidémiologiques de la maladie d'Alzheimer dans la région de Blida, difficultés diagnostiques et propositions [Thèse de doctorat, Université Saad Dahlab de Blida, Faculté de Médecine].
5. **American Diabetes Association Professional Practice Committee. (2024).** Diagnosis and classification of diabetes: Standards of care in diabetes—2024. *Diabetes Care, 47*(Suppl. 1), S20–S42. <https://doi.org/10.2337/dc24-S002>
6. **Ankri, J. (2010, janvier 13).** La maladie d'Alzheimer : Épidémiologie, facteurs de risque. *Dementia & Alzheimer's Disease*, (19), Paris.
7. **Atabi, F., Moassesfar, M., Nakhaie, T., Bagherian, M., Hosseinpour, N., & Hashemi, M. (2025).** A systematic review on type 3 diabetes: Bridging the gap between metabolic dysfunction and Alzheimer's disease. *Diabetology & Metabolic Syndrome, 17*, Article 356. <https://doi.org/10.1186/s13098-025-01930-2>
8. **Atri, A. (2019).** The Alzheimer's disease clinical spectrum: Diagnosis and management. *The Medical Clinics of North America*, 103(2), 263–293.
9. **Arezki, M. (2010, mars 31).** L'Algérie enregistre 100 000 cas d'Alzheimer. *Le Temps d'Algérie*.
10. **Balla, T. (2013).** Phosphoinositides: Tiny lipids with giant impact on cell regulation. *Physiological Reviews*, 93(3), 1019–1137. <https://doi.org/10.1152/physrev.00028.2012>
11. **Battaini, F., & Pascale, A. (2020).** Type 3 diabetes and its role implications in Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(9), 3165. <https://doi.org/10.3390/ijms21093165>
12. **Bazan, N. G. (2018).** Lipid signaling in the nervous system. *Annual Review of Biochemistry*, 87, 19–45.
13. **Bettcher, B. M., De Jager, P. L., Bennett, D. A., Leurgans, S. E., & Buchman, A. S. (2022).** LDL cholesterol is associated with higher Alzheimer's disease neuropathology burden independent of APOE. *Alzheimer's & Dementia*, 18(10), 1903–1911. <https://doi.org/10.1002/alz.12572>
14. **Biessels, G. J., & Despa, F. (2018).** Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: Mechanisms and clinical implications. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(10), 591–604. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0048-7>
15. **Birks, J. (2006).** Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews, 2006*(1), CD005593. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005593>

16. **Björkhem-Bergman, L., & Norrman, M. (2023).** Cholesterol and its role in Alzheimer's disease pathogenesis: Mechanisms and therapeutic implications. *Journal of Lipid Research*, 64(7), 1112-1130.
17. **Breinther, J. (1996).** Inflammatory processes and anti-inflammatory drugs in Alzheimer's disease: A current appraisal. *Neurobiology of Aging*, 5, 789-794.
18. **Brion, J. P., Couck, A. M., Passareiro, E., & Flament-Durand, J. (1985).** Neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease: An immunohistochemical study. *Journal of Submicroscopic Cytology*, 17(1), 89-96.
19. **Brown, D. R. (2009).** Oxidative stress and prion disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 46(10), 1359-1367. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.01.029>
20. **Butterfield, D. A., & Halliwell, B. (2019).** Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 20*(3), 148–160. <https://doi.org/10.1038/s41583-019-0132-6>
21. **Cai, Z., & Liu, Y. (2021).** Association between serum lipid parameters and cognitive performance in older adults. *Journal of Clinical Medicine*, 10*(22), Article 5405. <https://doi.org/10.3390/jcm10225405>
22. **Caracciolo, B., Xu, W., Collins, S., & Fratiglioni, L. (2014).** Gut microbiota, intestinal barrier dysfunction and neuroinflammation in Alzheimer's disease: Mechanistic insights and therapeutic opportunities. *Journal of Alzheimer's disease*, 42*(Suppl 4), S395–S407. <https://doi.org/10.3233/JAD-140083>
23. **Carr, A. C., & Maggini, S. (2017).** Vitamin C and immune function. *Nutrients*, 9*(11), 1211. <https://doi.org/10.3390/nu9111211>
24. **Cheng, G., Huang, C., Deng, H., & Wang, H. (2012).** Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: A meta-analysis of longitudinal studies. *Internal Medicine Journal*, 42*(5), 484–491. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2012.02758.x>
25. **Chen, Z., Mengel, D., Keshavan, A., Rissman, R. A., Perkinson, M., Percival-Alwyn, J., & Walsh, D. M. (2019).** Learnings about the complexity of extracellular tau aid development of a blood-based screen for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 15(3), 487-496.
26. **Castellani, R. J., Rolston, R. K., & Smith, M. A. (2010).** Alzheimer disease. *Disease-a-Month: DM*, 56*(9), 484–546. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2010.06.001>
27. **Cattaneo, A., Cattane, N., Galluzzi, S., Provasi, S., Lopizzo, N., Festari, C., ... & Bruno, G. (2017).** Association of brain amyloidosis with pro-inflammatory gut bacterial taxa and peripheral inflammation markers in cognitively impaired elderly. *Neurobiology of Aging*, 49*, 60–68. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.08.019>
28. **Corder, E. H., Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Small, G. W., ... Roses, A. D. (1993).** Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, 261(5123), 921-923. <https://doi.org/10.1126/science.8346443>
29. **Crous-Masó, J., Corpas, R., Griñán-Ferré, C., Pallàs, M., Sanfeliu, C., & Rubió-Casadevall, J. (2019).** Resveratrol induces brain resilience against Alzheimer

- neurodegeneration through proteostasis enhancement. *Molecular Neurobiology*, 56(2), 1502-1516. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1157-y>
30. Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W., & Kelley, K. W. (2008). From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(1), 46-56. <https://doi.org/10.1038/nrn2297>
 31. de la Monte, S. M., & Wands, J. R. (2008). Alzheimer's disease is "type 3 diabetes"—Evidence reviewed. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2*(6), 1101-1113. <https://doi.org/10.1177/193229680800200619>
 32. de la Monte, S. M., & Wands, J. R. (2010). Alzheimer's disease is type 3 diabetes—Evidence reviewed. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 4*(6), 1101-1113. <https://doi.org/10.1177/193229681000400616>
 33. DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., & Groop, L. (2015). Type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(1), 15019. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.19>
 34. Demuro, A., Mina, E., Kayed, R., Milton, S. C., Parker, I., & Glabe, C. G. (2005). Calcium dysregulation and membrane disruption as a ubiquitous neurotoxic mechanism of soluble amyloid oligomers. *Journal of Biological Chemistry*, 280(17), 17294-17300. <https://doi.org/10.1074/jbc.M500998200>
 35. Didic, M., Felician, O., Barbeau, E. J., & Ceccaldi, M. (2013). Apport des biomarqueurs cognitifs dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. *Pratique Neurologique*, 4, 53-58.
 36. Di Paolo, G., & Kim, T. W. (2011). Linking lipids to Alzheimer's disease: Cholesterol and beyond. *Nature Reviews Neuroscience*, 12*(5), 284-296. <https://doi.org/10.1038/nrn3012>
 37. Dominy, S. S., Lynch, C., Ermini, F., Benedyk, M., Marczyk, A., Konradi, A., ... & Potempa, J. (2019). *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Science Advances*, 5*(1), eaau3333. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aau3333>
 38. Dringen, R. (2000). Metabolism and functions of glutathione in brain. *Progress in Neurobiology*, 62(6), 649-671. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(00\)00009-1](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(00)00009-1)
 39. Divry, P. (1927). Étude histochimique des plaques séniles. *Journal of Neurology and Psychiatry*, 27, 643-657.
 40. Dursun, E., & Gezen-Ak, D. (2017). Vitamin D receptor (VDR) deficiency affects the pathogenesis of Alzheimer's disease: A review. *Psychoneuroendocrinology*, 78*, 94-100. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.01.013>
 41. Dylla, S. C. (2015). Long-chain omega-3 fatty acids and the brain: A review of the independent and shared effects of EPA, DPA and DHA. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7, 52. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00052>
 42. Eysert, F. (2019). Étude des mécanismes impliquant le facteur de risque génétique FERMT2 dans le métabolisme de l'APP et ses conséquences dans le processus physiopathologique de la maladie d'Alzheimer [Thèse de doctorat, Université du Droit et de la Santé – Lille].
 43. Farooqui, A. A., Horrocks, L. A., & Farooqui, T. (2007). Modulation of inflammation in brain: A matter of fat. *Journal of Neurochemistry*, 101(3), 577-599. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04372.x>

44. **Fabrigoule, C., Letenneur, L., Dartigues, J. F., Zarrouk, M., Commenges, D., & Barberger-Gateau, P. (1995).** Social, leisure activities, and risk of dementia: A prospective longitudinal study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 43(5), 485-490.
45. **Fleminger, S., Oliver, D. L., Lovestone, S., Rabe-Hesketh, S., & Giora, A. (2003).** Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease: The evidence 10 years on — A partial replication. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74(7), 857-862.
46. **Förstl, H., & Kurz, A. (1999).** Clinical features of Alzheimer's disease. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 249(6), 288-290.
47. **Fossati, P., & Prencipe, L. (1982).** Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *Clinical Chemistry*, 28*(10), 2077-2080.
48. **Franceschi, C., & Campisi, J. (2014).** Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *The Journals of Gerontology: Series A*, 69*(Suppl_1), S4-S9. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu057>
49. **Fratiglioni, L., Launer, L. J., Andersen, K., et al. (2000).** Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology*, 54(Suppl. 5), S10-S15.
50. **Friedewald, W. T., Levy, R. I., & Fredrickson, D. S. (1972).** Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical Chemistry*, 18*(6), 499-502.
51. **Glennner, G. G., & Wong, C. W. (1984).** Alzheimer's disease: Initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 120(3), 885-890.
52. **Goedert, M. (2009).** Oskar Fischer and the study of dementia. *Brain*, 132(4), 1102-1111.
53. **Grimm, M. O. W., & Hartmann, T. (2011).** Lipid metabolism in Alzheimer's disease. In J. C. M. Walshe & R. A. Barker (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 107, pp. 197-211). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52014-2.00013-3>
54. **Guillet-Pichon, V., & Verny, C. (2016).** Mitochondrie et maladies neurodégénératives. *Pratique Neurologique - FMC*, 7(2), 117-122. <https://doi.org/10.1016/j.praneu.2016.01.024>
55. **Haan, M. N. (2005).** La prévention primaire de la démence en population : recherche de facteurs de risque modifiables. In *Santé publique et vieillissement* (pp. 141-145).
56. **Halliwel, B. (2006).** Oxidative stress and neurodegeneration: Where are we now? *Journal of Neurochemistry*, 97(6), 1634-1658. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.03907.x>
57. **Harrington, K. D., Lim, Y. Y., Gould, E., & Maruff, P. (2015).** Amyloid-beta and depression in healthy older adults: A systematic review. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 49(1), 36-46.
58. **Heneka, M. T., Golenbock, D. T., & Latz, E. (2015).** Innate immunity in Alzheimer's disease. *Nature Immunology*, 16*(3), 229-236. <https://doi.org/10.1038/ni.3102>
59. **Hernández, F., & Avila, J. (2009).** The role of GSK-3 in Alzheimer's disease. *Brain Research Bulletin*, 80*(4-5), 248-250. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2009.05.017>

60. Hippolyte, A., & Vernis, L. (2019). Les peptides D-énantiomériques pourraient représenter une nouvelle piste thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer. *Médecine/Sciences*, 35(11), 974–976. <https://doi.org/10.1051/medsci/2019174>
61. Hua, R., Yang, M., Ho, S. C., Chan, Y. H., & Woo, J. (2024). Trajectories of lipid profile with cognitive function: 12-year follow-up of Guangzhou Biobank cohort study. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 274*, 851–860. <https://doi.org/10.1007/s00406-025-01974-5>
62. Hug, K., Rösli, M., & Rapp, R. (2006). Magnetic field exposure and neurodegenerative diseases: Recent epidemiological studies. *Sozial- und Präventivmedizin*, 51(4), 210–220.
63. Jiang, Q., Lee, C. Y., Mandrekar, S., Wilkinson, B., Cramer, P., Zelcer, N., ... Holtzman, D. M. (2008). ApoE promotes the proteolytic degradation of amyloid beta. *Neuron*, 58(5), 681–693. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.04.010>
64. Julien, M. M., & Léa, M. (2019). Dans une population atteinte de la maladie d'Alzheimer, quelle est l'influence du toucher dans la communication ? [Mémoire de bachelor, Haute École Arc Santé-Neuchâtel].
65. Kaplan, L. A., Pesce, A. J., & Kazmierczak, S. C. (2003). *Clinical chemistry: Theory, analysis, correlation* (4th ed.). Mosby.
66. Kawas, C. H., Resnick, S., Morrison, A., Brookmeyer, R., Corrada, M., Zonderman, A., Bacal, C., Lingelbach, D. D., & Metter, E. J. (1997). A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology*, 48(6), 1517-1521.
67. Kennedy, D. O. (2016). B vitamins and the brain: Mechanisms, dose and efficacy — A review. *Nutrients*, 8(2), 68. <https://doi.org/10.3390/nu8020068>
68. Khan, S. S., & Bloom, G. S. (2016). Tau: The centre of a signalling nexus in Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroscience*, 10, Article 31.
69. Kim, H., Cho, S. M. J., Lee, H., Kim, Y., Kang, S., & Lee, G. (2024). Very high high-density lipoprotein cholesterol may be associated with higher risk of cognitive impairment in older adults. **Nutrition Journal*, 23*, Article 15. <https://doi.org/10.1186/s12937-024-00983-9>
70. Kobayashi, Y., Sugahara, H., Shimada, K., Mitsuyama, E., Kuhara, T., Yasuoka, A., ... Abe, K. (2017). Therapeutic potential of Bifidobacterium breve strain A1 for preventing cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Scientific Reports*, 7, 13510. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13368-2>
71. Kojro, E., & Fahrenholz, F. (2005). The role of lipoproteins in Alzheimer's disease. **Progress in Neurobiology*, 75*(2), 157–178. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2005.01.002>
72. Kolarova, M., Garcia-Sierra, F., Bartos, A., Ricny, J., & Ripova, D. (2012). Structure and pathology of tau protein in Alzheimer disease. *International Journal of Alzheimer's disease*, 2012, Article 731526.
73. Kouchaki, E., Maheronnaghsh, M., & Pate, I. (2021). Regulatory effect of vitamin D on pro-inflammatory cytokines and anti-oxidative enzymes dysregulations due to chronic mild stress in the rat hippocampus and prefrontal cortical area. **Molecular Biology Reports*, 48*, 7865–7873. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06810-2>

74. **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(Suppl. 120), 120S2-120S6.
75. **Laurin, D. (2014, 13 mai).** Maladie d'Alzheimer : facteurs de risque et de protection. CHU de Québec.
76. **Li, G., Shen, Y., Li, Y., Chen, C., Zhao, Y., & Silverman, J. (1992).** A case-control study of Alzheimer's disease in China. *Neurology*, 42, 1481-1488.
77. **Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., ... & Mukadam, N. (2020).** Dementia prevention, intervention, and care : 2020 report of the Commission. *The Lancet*, 396*(10248), 413-446.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)
78. **Liu, C.-C., Kanekiyo, T., Xu, H., & Bu, G. (2013).** Apolipoprotein E and Alzheimer disease: Risk, mechanisms and therapy. *Nature Reviews Neurology*, 9*(2), 106-118.
<https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.263>
79. **Lücker, L., Hovaguimian, F., Naville, A., & Groebli, F. (2003, juin).** *La maladie d'Alzheimer : parcours du combattant.*
80. **Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L., ... & ESC Scientific Document Group. (2023).** 2023 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias : Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*, 44(28), 2525-2608. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad131>
81. **Mahley, R. W., & Huang, Y. (2012).** Apolipoprotein E sets the stage: Response to injury triggers neuropathology. *Neuron*, 76(5), 871-885.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.11.020>
82. **Mandolesi, L., Polverino, A., Montuori, S., Foti, F., Ferraioli, G., Sorrentino, P., & Sorrentino, G. (2018).** Effects of physical exercise on cognitive functioning and wellbeing: Biological and psychological benefits. *Frontiers in Psychology*, 9*, Article 509.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00509>
83. **Markowiak, P., & Śliżewska, K. (2017).** Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*, 9(9), 1021. <https://doi.org/10.3390/nu9091021>
84. **Mayeux, R., Ottman, R., Tang, M., & Andrews, H. (1993).** Genetic susceptibility and head injury as risk factors for Alzheimer's disease among community-dwelling elderly persons and their first-degree relatives. *Annals of Neurology*, 33, 494-501.
85. **McNay, E. C., & Sherwin, R. S. (2010).** From realization to translation: The role of brain glucose sensing in energy homeostasis and disease. *Diabetes*, 59(10), 2437-2444.
<https://doi.org/10.2337/db10-0750>
86. **Mizwicki, M. T., Liu, G., Fiala, M., Magpantay, L., Sayre, J., Siani, A., ... Rosenthal, M. J. (2012).** 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and resolvin D1 retune the balance between amyloid- β phagocytosis and inflammation in Alzheimer's disease patients. *Journal of Alzheimer's Disease*, 29(1), 147-162. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-110629>

87. Möller, H. J., & Graeber, M. B. (1998). The case described by Alois Alzheimer in 1911. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 248, 111-122.
88. Montine, T. J., & Morrow, J. D. (2019). Vitamin E, oxidative stress, and Alzheimer's disease: Protective effects on tau phosphorylation and amyloid-beta accumulation. **Journal of Alzheimer's Disease*, 68*(2), 527–540. <https://doi.org/10.3233/JAD-180987>
89. Moran, C., Whitmer, R. A., Dove, Z., Lacy, M. E., Soh, Y., Tsai, A.-L., Quesenberry, C. P., Karter, A. J., Adams, A. S., & Gilsanz, P. (2024). HbA1c variability associated with dementia risk in people with type 2 diabetes. **Alzheimer's & Dementia*, 20*(8), 5561–5569. <https://doi.org/10.1002/alz.14066>
90. Murakami, S., & Lacayo, P. (2022). Biological and disease hallmarks of Alzheimer's disease defined by Alzheimer's disease genes. **Frontiers in Aging Neuroscience*, 14*, 996030. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.996030>
91. Murphy, M. P. (2009). How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochemical Journal*, 417(1), 1-13. <https://doi.org/10.1042/BJ20081386>
92. Nave, K.-A., & Werner, H. B. (2014). Myelination of the nervous system: Mechanisms and functions. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 30, 503-533. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100913-013101>
93. Nauck, M., Graziani, M. S., Bruton, D., Cobbaert, C., Cole, T. G., Lefevre, F., & Rifai, N. (2000). Analytical and clinical performance of a detergent-based homogeneous LDL-cholesterol assay: A multicenter evaluation. **Clinical Chemistry*, 46*(4), 506–514. <https://doi.org/10.1093/clinchem/46.4.506>
94. Olivier, J.-F. Démonet. (2018). La maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées. [Type de publication, à vérifier], 18(11), 250.
95. Ollat, H. (2009). La maladie d'Alzheimer, le stress chronique, et le calcium. [Type de document, éditeur – à vérifier].
100. Olson, J. A. (2018). Vitamin A and its role in neuroprotection and neuroplasticity: Implications for Alzheimer's disease. **Nutrients*, 10*(6), 758. <https://doi.org/10.3390/nu10060758>
101. Panza, F., Solfrizzi, V., & Imbimbo, B. P. (2021). Metabolic syndrome and Alzheimer's disease: Epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 21(5), 573-590. <https://doi.org/10.1080/14737175.2021.1873804>
102. Patry-Morel, C. (2006). Maladie d'Alzheimer et troubles apparentés. [Ville, Éditeur à vérifier].
103. Paoletti, L., Roux, F., & Prunier, F. (2020). High-density lipoproteins in neurodegenerative diseases: Protective effects and mechanisms. *Frontiers in Neuroscience*, 14, Article 580319. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.580319>
104. Pehar, M., Guzman, R., & Hoban, D. B. (2014). Lipids in the central nervous system: Structure, function, and clinical implications. *Progress in Lipid Research*, 53, 65-85. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2013.10.001>
105. Phaneuf, M., & Bal-M. T. (2007). La maladie d'Alzheimer et la prise en charge infirmière. Paris: Elsevier Masson.

106. **Platt, F. M., d'Azzo, A., Davidson, B. L., Neufeld, E. F., & Tifft, C. J. (2018).** Lysosomal storage diseases. *Nature Reviews Disease Primers*, 4, Article 27. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0025-4>
- Pradier. (n.d.).** Schéma du mécanisme d'action de l'APP dans l'augmentation de la production d'Aβ [Image]. National Institute on Aging. Consulté le 14 septembre 2025, à l'adresse: <https://www.nia.nih.gov>
107. **Rochoy, M. (2019).** Recherche de facteurs associés à la maladie d'Alzheimer par réutilisation de base de données massives [Thèse de doctorat, Université du Droit et de la Santé – Lille].
108. **Rodier, A. (2023).** La maladie d'Alzheimer : Complexité de la recherche clinique et pistes d'avenir [Thèse de doctorat en pharmacie, Faculté de Pharmacie de Montpellier].
111. **Roheim, J. R., Turner, T. R., & Greenberg, D. A. (2019).** HDL from an Alzheimer's disease perspective. *Current Opinion in Lipidology*, 30(4), 319–325. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000614>
109. **Sampath, S., Nair, S., & Rao, G. (2022).** Cholesterol and Alzheimer's disease: A complex interplay of genetics and environment. **Journal of Neurochemistry*, 160*(5), 670–685. <https://doi.org/10.1111/jnc.15423>
110. **Sato, N., & Morishita, R. (2015).** The roles of lipid and glucose metabolism in modulation of β-amyloid, tau, and neurodegeneration in the pathogenesis of Alzheimer disease. **Frontiers in Aging Neuroscience*, 7*, Article 199. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00199>
111. **Selkoe, D. J., & Hardy, J. (2016).** The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Molecular Medicine*, 8(6), 595-608. <https://doi.org/10.15252/emmm.201606210>
112. **Seux, M.-L., & de Sèze, J. (2008).** Les traitements de la maladie d'Alzheimer. *Psychiatrie, Sciences Humaines et Neurosciences*, 6, 82-90.
113. **Scarmeas, N., Albert, S. M., & Stern, Y. (2006).** Education and rates of cognitive decline in incident Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 77, 308.
114. **Scheltens, P., Blennow, K., Breteler, M. M. B., de Strooper, B., Frisoni, G. B., Salloway, S., & van der Flier, W. M. (2016).** Alzheimer's disease. *The Lancet*, 388(10043), 505-517.
115. **Sies, H. (2017).** Hydrogen peroxide as a central redox-signaling molecule in physiological oxidative stress: Oxidative eustress. *Redox Biology*, 11, 613-619. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.12.035>
116. **Simons, K., & Sampaio, J. L. (2011).** Membrane organization and lipid rafts. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 3*(10), a004697. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a004697>
117. **Singh-Manoux, A., & Sabia, S. (2020).** Facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées : Approche parcours de vie. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 204(3), 217-223. <https://doi.org/10.1016/j.banm.2020.01.015>

118. **Tseng, B. P., Green, K. N., Chan, J. L., Blurton-Jones, M., & LaFerla, F. M. (2007).** A β inhibits the proteasome and enhances amyloid and tau accumulation. **Neurobiology of Aging*, 29*(11), 1607–1618. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.04.014>
119. **University of Melbourne. (2021).** World-first periodontitis vaccine to be tested in clinical trial.
120. **Verri, M., Pastoris, O., Dossena, M., Aquilani, R., Guerriero, F., Cuzzoni, G., Venturini, L., Ricevuti, G., & Bongiorno, A. I. (2012).** Mitochondrial alterations, oxidative stress and neuroinflammation in Alzheimer's disease. **International Journal of Molecular Medicine*, 30*(3), 377–386. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2012.1037>
121. **Vossel, K. A., Zhang, K., Brodbeck, J., Daub, A. C., Sharma, P., Finkbeiner, S., Cui, B., & Mucke, L. (2010).** Tau reduction prevents A β -induced defects in axonal transport. *Science*, 330(6001), 198. <https://doi.org/10.1126/science.1194653>
122. **Walter, J., Kemmerling, N., Wunderlich, P., & Glebov, K. (2017).** γ -Secretase in microglia – implications for neurodegeneration and neuroinflammation. *Journal of Neurochemistry*, 143(4), 445-454. <https://doi.org/10.1111/jnc.14224>
123. **Wang, F., Luo, J., Ding, D., Zhao, Q., Guo, Q., Liang, X., Zhou, F., Deng, W., & Hong, Z. (2019).** Elevated fasting blood glucose level increases the risk of cognitive decline among older adults with diabetes mellitus: The Shanghai Aging Study. *Journal of Alzheimer's disease*, 70(2), 581–591. <https://doi.org/10.3233/JAD-180662>
124. **Wang, W., Li, Y., & Meng, X. (2023).** Vitamin D and neurodegenerative diseases. *Heliyon*, 9(1), e12877. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e12877>
125. **Wang, Y., & Mandelkow, E. (2016).** Tau in physiology and pathology. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(1), 5-21. <https://doi.org/10.1038/nrn.2015.1>
126. **Ward, L. C., & Heaton, J. A. W. (2006).** Ageing, smoking and oxidative stress. *Thorax*, 61(6), 461-462. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.053058>
127. **Warnick, G. R., Benderson, J., & Albers, J. J. (1982).** Dextran sulfate-Mg²⁺ precipitation procedure for quantitation of high-density-lipoprotein cholesterol. **Clinical Chemistry*, 28*(6), 1379–1388.
128. **Wei, Z., Koya, J., & Reznik, S. E. (2021).** Insulin resistance exacerbates Alzheimer disease via multiple mechanisms. *Frontiers in Neuroscience*, 15, 687157. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.687157>
129. **Weller, J., & Budson, A. (2018).** Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Research*, 7, Article 1161. <https://doi.org/10.12688/f1000research.14506.1>
130. **Winblad, B., Jones, R. W., Wirth, Y., & Porsteinsson, A. P. (2007).** Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: A meta-analysis of randomised clinical trials. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 24(1), 20-27. <https://doi.org/10.1159/000102568>

131. **Yusufov, M., Weyandt, L. L., & Piryatinsky, I. (2017).** Alzheimer's disease and diet: A systematic review. *International Journal of Neuroscience*, 127(2), 161-175. <https://doi.org/10.3109/00207454.2016.1147610>
132. **Zhang, H., Zhang, Y., Wu, J., Liu, Z., & Chen, W. (2024).** Longitudinal association of remnant cholesterol with cognitive decline varies by lipid-lowering drugs: A population-based cohort study. *Journal of the American Heart Association*, 13*(17), e040211. <https://doi.org/10.1161/JAHA.124.040211>
133. **Zhang, L., Zhang, Y., & Li, H. (2022).** Sphingolipids and neuroinflammation in Alzheimer's disease: A potential therapeutic target. *Frontiers in Neuroscience*, 16, Article 839855. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.839855>

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Saad Dahleb Blida 1



Faculté des sciences de la nature et de la vie

Département des sciences biologiques

Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de Master académique

En Sciences de la nature et de la vie

Spécialité : Biochimie Appliquée

THEME



*Évaluation des marqueurs biochimiques liés à la
glycémie et au profil lipidique chez les patients
atteints de la maladie d'Alzheimer*



Présentée par :

M^{lle} BOUZOURINE BACHIRA

Soutenu le 10/07/2025 devant le jury compose de

Présidente :	TOBAL S.	M.C.A	U. Blida 1
Examinatrice :	DJOUAHRA N.	M.C.B	U. Blida 1
Promotrice :	HALLAL N.	M.C.B	U. Blida 1

Promotion 2024/2025

Le 12/01/2025. DJOUAHRA N.