



Université Ferhat Abbas Sétif 1
Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie

جامعة فرحات عباس، سطيف 1
كلية علوم الطبيعة والحياة

DEPARTEMENT DE BIOCHIMIE

N°...../SNV/2025

MÉMOIRE

Présenté par

BENCHAIIB NESMA

DJEDDOU HADJER

ALIOUI MERYEM

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER

Filière : Biologie

Spécialité : Immunologie

THÈME

**Pathogenèse, diagnostic et traitement de la maladie d'Alzheimer :
État de l'art et avancées récentes.**

Soutenue publiquement le **30 Juin 2025**

DEVANT LE JURY

Président	THORAYA GUEMMEZ	MCA. UFA Sétif 1
Promoteur	HOCINE BADACHE	MCB. UFA Sétif 1
Examineur	DALILA MESSAOUDI	MCA. UFA Sétif 1

Remerciements

*Avant tout, nous remercions **ALLAH**, le Tout-Puissant, qui nous a accordé la santé, la force et la foi en nous-mêmes tout au long de ces années, jusqu'à ce jour.*

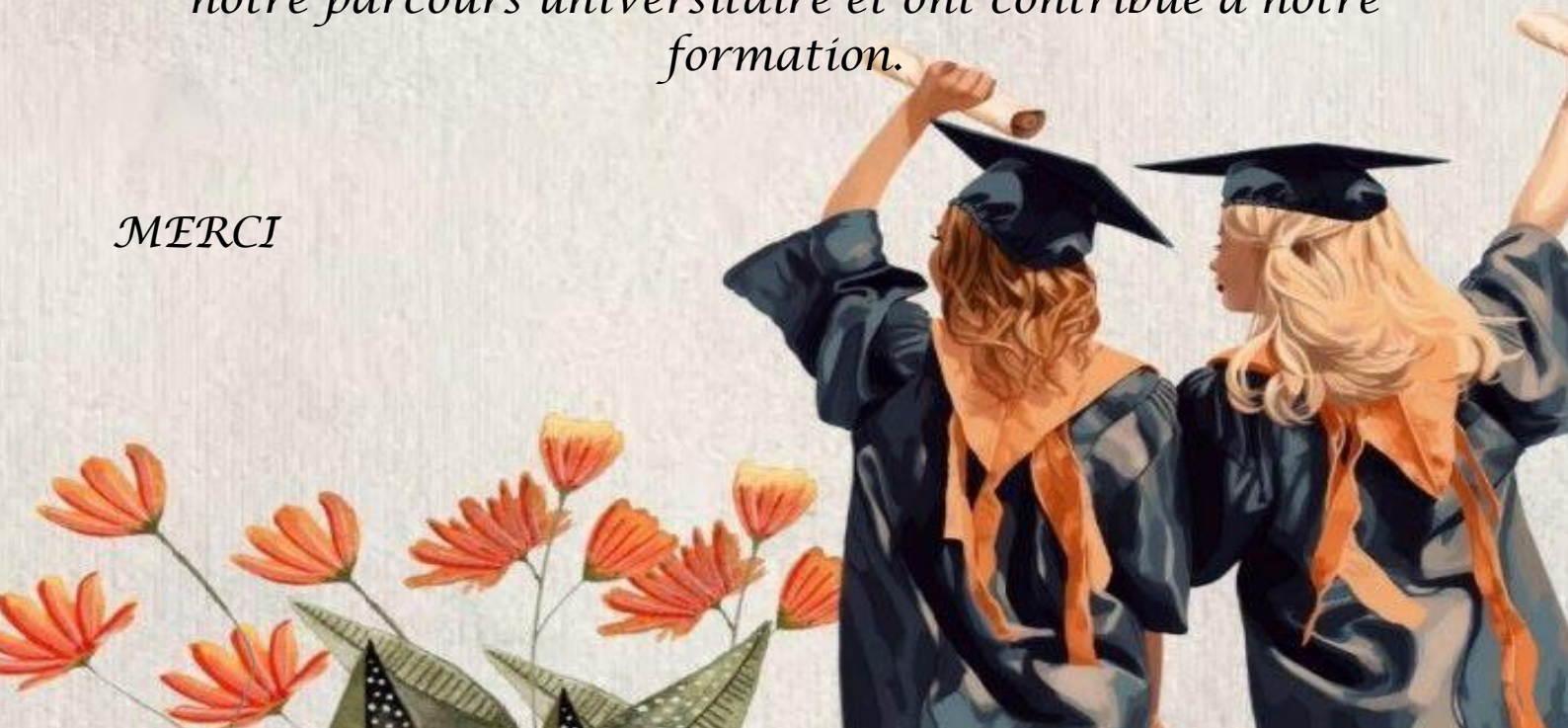
Nous adressons notre profonde gratitude à nos chers parents pour leur soutien inconditionnel, leur patience et leur confiance indéfectible.

*Nous remercions sincèrement **Dr. Badache H.**, Maître de conférences à l'Université Ferhat Abbas Sétif 1, pour son encadrement bienveillant, sa disponibilité, ses conseils avisés et son encouragement constant, malgré les contraintes du quotidien. Grâce à lui, nous avons su persévérer et avancer avec confiance.*

*Nous tenons également à exprimer notre gratitude à **Dr. Dalila Messaoudi** et **Dr. Thoraya Guemmez** Maîtres de conférences à l'Université Ferhat Abbas Sétif 1, pour avoir accepté de faire partie du jury.*

Enfin, nous remercions chaleureusement l'ensemble des enseignants qui nous ont accompagnés tout au long de notre parcours universitaire et ont contribué à notre formation.

MERCI



Dédicace

Au nom d'Allah, le Très gracieux et le Très Miséricordieux, Toutes les louanges à Allah et Ma plus humble gratitude au Saint Prophète Muhammad (que la paix soit sur lui). Je rends grâce à Allah pour toutes les occasions, les épreuves et la force qui se sont déversées sur moi pour achever cette œuvre.

Je dédie cette œuvre à la belle âme de ma grand-mère « **Khadra** » qui nous a quittés à cause de la maladie d'Alzheimer, que Allah nous rassemble dans son vaste paradis...

Je dédie ce modeste travail à :

Ma très chère mère « **LAMAMRA DHAHBIA** » Pour ton sacrifice silencieux, ton amour inépuisable, tes conseils sages et ta patience infinie. Merci de m'avoir transmis des valeurs précieuses, l'honneur et la dignité, et d'avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui. Merci de m'avoir soutenue sans relâche, et d'avoir été une seconde maman pour mes enfants, me permettant ainsi de me consacrer pleinement à mes études.

À mon très cher père, « **BENCHAIB NOUREDDINE** », pour tout ce que tu as fait pour moi au fil de mes années d'études, pour tes encouragements, ta confiance, ta sagesse, et tes conseils si précieux.

Merci d'avoir toujours été là, chaque fois que j'avais besoin de toi. Merci de m'avoir donné la force d'avancer, même dans les moments les plus difficiles. Aujourd'hui, malgré la maladie d'Alzheimer qui t'éloigne doucement de nous, tu continues de me guider, à ta manière.

"J'ai dans les bottes des montagnes de questions, où subsiste encore ton écho..."

Ton amour et ta présence restent gravés en moi, à jamais.

Mes sœurs « **HOUDA** et **CHAHRAZED** », Merci d'être à mes côtés de croire en moi et de me soutenir.

Mes frères « **BOUBAKER** et **KHALIL** », Merci d'avoir été à la fois des frères et des pères pour moi, et d'avoir toujours été présents à mes côtés, dans toutes les circonstances, sans jamais faillir.

À toi, mon cher époux **CHERIF**, mon roc, mon soutien silencieux, merci pour ton amour inconditionnel, ton encouragement constant, ta patience et ta présence rassurante à chaque étape de ce parcours. Ce mémoire est aussi le fruit de ta force et de ta foi en moi.

À mes précieux enfants, **MOHAMED**, **MOUSIM**, **IDRIS**, votre sourire et votre innocence m'ont donné l'énergie de continuer, même dans les moments les plus difficiles.

Et à ma petite **IKRAM**, que j'ai portée avec amour tout au long du premier semestre...

Aujourd'hui, tu es sur mes genoux, témoin silencieux mais vibrant de chaque mot écrit, et de chaque rêve poursuivi.

Enfin à mes Binômes « **HADJER** et **MERIEM** » et amie **SOUMIA** merci de ne pas avoir lâché prise, et d'avoir tenu bon jusqu'au bout ... ce n'est pas facile, mais on y est quand même arrivé !!

BENCHAIB NESMA



إهداء

الحمد لله الذي ماتهى درب ولا تم سعي إلا بفضلته.

الحمد لله الذي وفقنا لنكون هنا.

إلى من كلله الله بالهيبة و الوقار, إلى من علمني العطاء بدون إنتظار.

إلى من أحمل اسمه بكل افتخار. أرجو من الله أن يرحمه ويسكنه فسيح جناته ويجعل قبره روضة من رياض الجنة.

إلى من كان دعاؤه سر نجاحي . إلى والدي رحمه الله.

إلى القلب النابض، إلى رمز الحنان والحب والتضحية، إلى من كانت رفيقتي في الرحلة، إلى من كان دعائها سر نجاحي وحنانها بلسم جراحي إلى أغلى الحبايب أُمي نعيمة.

إلى أختي أسماء الغالية إلى قلبي، إلى إخوتي محمد و عبد الحفيظ أنا لا أنسى فضلكم أبدا وجودكم في أصعب أوقاتي ومساندكم لي دمت دائما سنداً لي.

إلى أولئك الذين أحبوا بلا غرض، وأخلصوا بلا حدود، لم تؤرقهم المصالح، أو تحركهم الأهواء، إلى رفاق الرحلة من أولها إلى آخرها تعجز كلمتي عن شكركم دمت لي مصدر سعادة (ردينة، نسمة، مريم، سميرة، لينة).

إلى كل من ساعدنا بدعوة او بمعروف او بكلمة غيرت يومنا. شكرا لكم شكرا لوجودكم معنا في اغلب تفاصيل رحلتنا حتى وصولنا إلى هنا.

جدو هاجر



Dédicace

À mes chers parents,

*À mon père ALIOUI HAFID et à ma mère ZIDOUNE NADJIA,
qui ont été mon pilier à chaque étape,*

À tous ceux qui m'ont soutenue et aidée,

Je dédie ce travail en signe de gratitude et de reconnaissance.

ALIOUI MERYEM

Résumé :

La maladie d'Alzheimer (MA) est une pathologie neurodégénérative progressive et multifactorielle, touchant principalement la mémoire, le langage et les fonctions cognitives. Elle constitue la forme la plus fréquente de démence chez les personnes âgées. Le principal facteur de risque est le vieillissement, bien que des formes précoces, d'origine génétique, aient également été identifiées.

Décrite pour la première fois en 1906 par le neurologue Alois Alzheimer, cette maladie se caractérise, sur le plan biologique, par l'accumulation extracellulaire de plaques séniles composées de bêta-amyloïde et par la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires intracellulaires liés à la protéine Tau. Ces altérations entraînent une dégénérescence neuronale progressive et irréversible.

La physiopathologie de la MA repose sur des mécanismes complexes, incluant le stress oxydatif, la neuroinflammation, les dysfonctionnements mitochondriaux et les altérations synaptiques. Cliniquement, les manifestations sont variées : troubles de la mémoire, du langage, de la reconnaissance, ainsi que des modifications comportementales et émotionnelles.

Le diagnostic repose sur une évaluation clinique approfondie, complétée par des tests cognitifs standardisés (MMSE, MoCA) et des techniques d'imagerie cérébrale (IRM, TEP). Par ailleurs, l'analyse de biomarqueurs dans le sang ou le liquide céphalorachidien permet une détection plus précoce de la maladie.

La prise en charge de la maladie d'Alzheimer repose actuellement sur des traitements symptomatiques comme les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et la mémantine, qui améliorent temporairement les fonctions cognitives. De nouvelles stratégies ciblent les causes biologiques de la maladie, notamment les protéines β -amyloïde et Tau, l'inflammation et le vieillissement cellulaire. Des approches innovantes telles que l'immunothérapie, la thérapie génique, les cellules souches et la modulation du microbiote sont en cours d'évaluation. Malgré les progrès, aucun traitement curatif n'existe encore, et les défis thérapeutiques restent nombreux.

Mots clés : La maladie d'Alzheimer, maladies neurodégénératives, la protéines Tau, plaques amyloïdes.

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a progressive and multifactorial neurodegenerative disorder that primarily affects memory, language, and cognitive functions. It is the most common form of dementia among the elderly. Aging is the main risk factor, although early-onset forms of genetic origin have also been identified. First described in 1906 by the neurologist Alois Alzheimer, the disease is biologically characterized by the extracellular accumulation of senile plaques composed of beta-amyloid and the formation of intracellular neurofibrillary tangles associated with the Tau protein. These alterations lead to progressive and irreversible neuronal degeneration.

The pathophysiology of AD is based on complex mechanisms, including oxidative stress, neuroinflammation, mitochondrial dysfunctions, and synaptic alterations. Clinically, the manifestations are varied: memory loss, language impairments, recognition difficulties, as well as behavioral and emotional changes. Diagnosis is based on a thorough clinical evaluation, supplemented by standardized cognitive tests (MMSE, MoCA) and brain imaging techniques (MRI, PET). Additionally, the analysis of biomarkers in blood or cerebrospinal fluid enables earlier detection of the disease.

Management of Alzheimer's disease currently relies on symptomatic treatments such as acetylcholinesterase inhibitors and memantine, which temporarily improve cognitive functions. New strategies target the biological causes of the disease, including β -amyloid and Tau proteins, inflammation, and cellular aging. Innovative approaches such as immunotherapy, gene therapy, stem cells, and microbiota modulation are under evaluation. Despite progress, no curative treatment currently exists, and therapeutic challenges remain significant.

Keywords : Alzheimer's disease, neurodegenerative diseases, Tau protein, amyloid plaques..

الملخص

مرض الزهايمر هو اضطراب عصبي تنكسي تدريجي ومتعدد العوامل، يؤثر بشكل رئيسي على الذاكرة واللغة والوظائف المعرفية. ويُعد الشكل الأكثر شيوعًا من الخَرَف لدى كبار السن. يُعتبر التقدم في العمر عامل الخطر الرئيسي، رغم أنه قد تم تحديد أشكال مبكرة من المرض ذات أصل وراثي. وُصف هذا المرض لأول مرة سنة 1906 من طرف طبيب الأعصاب ألويس ألزهايمر. يتميز المرض بيولوجيًا بتراكم لويحات شيخوخية خارج الخلية مكونة من بروتين البيتا-أميلويد، وتكوّن تشابكات ليفية عصبية داخل الخلايا ترتبط ببروتين تاو. تؤدي هذه التغيرات إلى تنكس عصبي تدريجي ولا رجعة فيه.

تعتمد الفيزيولوجيا المرضية لمرض الزهايمر على آليات معقدة تشمل الإجهاد التأكسدي، والالتهاب العصبي، واختلالات في الميتوكوندريا، وتغيرات في المشابك العصبية. من الناحية السريرية، تتعدد الأعراض لتشمل فقدان الذاكرة، واضطرابات اللغة، وصعوبة التعرّف، إلى جانب تغيّرات سلوكية وعاطفية. يعتمد التشخيص على تقييم سريري دقيق، تدعمه اختبارات معرفية موحدة ، وتقنيات التصوير الدماغي مثل التصوير بالرنين المغناطيسي والتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني. كما أن تحليل المؤشرات البيولوجية في الدم أو السائل الدماغي الشوكي يُمكن من الكشف المبكر عن المرض.

يرتكز تدبير مرض الزهايمر حاليًا على علاجات عرضية مثل مثبطات إنزيم الأستيل كولين إستراز والميمانتين، والتي تُحسن مؤقتًا الوظائف المعرفية. وتستهدف الاستراتيجيات الجديدة الأسباب البيولوجية للمرض، بما في ذلك بروتينات البيتا-أميلويد وتاو، والالتهاب، وشيخوخة الخلايا. كما تخضع مقاربات مبتكرة مثل العلاج المناعي، والعلاج الجيني، والخلايا الجذعية، وتعديل الميكروبيوتا للتقييم. ورغم التقدّم، لا يوجد حتى الآن علاج شافٍ، ولا تزال التحديات العلاجية كبيرة.

الكلمات المفتاحية : مرض الزهايمر، الأمراض العصبية التنكسية، بروتين Tau، لويحات الأميلويد..

Liste des abreviations

A β : Peptide amyloïde bêta

ADAS-Cog : Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale

ADI : Alzheimer's Disease International

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (autorité française)

APA : American Psychiatric Association

APP : Amyloid Precursor Protein

APOE : Apolipoprotéine E

ATS : Thérapie antisens

ASOs : Oligonucléotides antisens

A β 40/A β 42 : Isoformes du peptide amyloïde

BACE : β -site Amyloid Precursor Protein Cleaving Enzyme

BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor

BHE : Barrière hémato-encéphalique

BTSC : Thiosemicarbazone

C1q : Composant du complément 1q

CDK : Cyclin-Dependent Kinase

CLN : Clostéramine

COX : Cyclooxygénase

CRP : Protéine C-Réactive

CSF-1R : Colony-Stimulating Factor 1 Receptor

DC : Cellule dendritique

DNF : Dégénérescences neurofibrillaires

DTx : Digital Therapeutics

ECE : Enzyme de conversion de l'endothéline

ESC : Embryonic Stem Cells

FDA : Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (Food and Drug Administration)

FNS : Formule Numérique Sanguine

FSH : Follicle-Stimulating Hormone

GFAP : Glial Fibrillary Acidic Protein

GLP-1 : Glucagon-Like Peptide-1

GSK3 β : Glycogen Synthase Kinase 3 beta

HHE : Hypothèse cholinergique

HV : Hippocampal Volume

HDR : La réparation dirigée par homologie

IA : Intelligence Artificielle

IACHÉ : Inhibiteurs de l'Acétylcholinestérase

iPSC : Induced Pluripotent Stem Cells

IP-10 : Interferon Gamma-Induced Protein 10

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IRMf : IRM fonctionnelle

IRMs : IRM structurelle

ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine

IVIG : Immunoglobuline intraveineuse

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

LH : Luteinizing Hormone

LPS : Lipopolysaccharides

MA : Maladie d'Alzheimer

MAO-A/B : Monoamine oxydase A/B

MAPK : Voie des kinases activées par les mitogènes

MCI / TCL : Mild Cognitive Impairment / trouble cognitif léger

MIF : Macrophage Migration Inhibitory Factor

MMSE : Mini-Mental State Examination

MoCA : Montreal Cognitive Assessment

MSC : Mesenchymal Stem Cells

NfL : Neurofilament Light Chain

NHEJ : La jonction non homologue

NLR : NOD-Like Receptor

NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate

NO : Monoxyde d'azote

NSC : Neural Stem Cells

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAI-1 : Plasminogen Activator Inhibitor-1

PDTC : Dithiocarbamate de pyrrolidine

PSEN1/PSEN2 : Préséniline 1/2

PYHIN : Domaine pyrine et HIN (famille de protéines)

pTau : Tau phosphorylée

RAGE : Receptor for Advanced Glycation End-products

ROS : Reactive Oxygen Species

SCP : Stimulation Cérébrale Profonde