



Université Mohamed Khider de Biskra
Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie
Département des sciences de la nature et de la vie
Filière : Sciences biologiques

Référence / 2021

MEMOIRE DE MASTER

Domaine : Sciences de la nature et de la vie
Filière : Sciences biologiques
Spécialité : Biochimie Appliquée

Présenté et soutenu par :

Adouane Kenza
Semahi Nariman

Le :mardi 29 juin 2021

Etude épidémiologique sur l'effet du diabète type 2 dans l'évolution de la maladie d'Alzheimer

Jury :

Mme. Kriker Soulef	MAA	Univ Biskra	Président
Mme. Yaacoub Fadjeria	MAA	Univ Biskra	Rapporteur
M. Deghima Amirouche	MAA	Univ Biskra	Examineur

Année universitaire : 2020/2021

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciement

On remercie **Dieu** le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Nous remercions **nos parents** respectifs pour leurs soutiens durant notre parcours de formation et de rester à nos côtés, dans les bons et les mauvais moments

Nos remerciements vont, à notre Encadreur de mémoire, le professeur Mme **YAACOUB Fadjeria**, elle qui nous a guidés avec ses orientations, ses conseils et ses critiques tout au long de ce travail de recherche en nous laissant la liberté dont on avait besoins. On ne peut que lui être reconnaissant surtout pour ses qualités intellectuelles et

Humaines

Nous tenons également à exprimer nos remerciements et notre gratitude au **Dr JALLOUL MARIAM** et au professeur **IMAD SAILIA** pour tous leurs efforts et toute leur aide pour nous dans les références.

Nous remercions également les membres de **jury** d'avoir accepté d'évaluer notre travail.

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

Dédicace

Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous ceux me sont chers,

A ma chère ma mère

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être, je remercie

Dieu tellement que tu es ma mère

A la mémoire de mon père

Ce travail est dédié à mon père, décédé trop tôt, qui m'a toujours poussé et motivé dans mes études, à celui qui était la raison de ma diligence et de ma persévérance, et qui m'a appris à prendre des responsabilités

J'espère que ce travail atteindra son âme comme le fruit de ses efforts et de son éducation

Dieu repose son âme

A mes frères et mes sœurs

Merci d'être avec moi et de supporter ma nervosité avec tout mon amour

Que dieu vous protège

Et tous cela grâce à mon cousin et mon deuxième frère **Yazid Attallah**

A ma collègue Semahi Narimen

Je remercie Dieu mille fois parce que tu es mon amie et ma collègue de ce travail, la seule qui me comprend et restera mon soutien, elle est mon amie irremplaçable. Que dieu te protège, je t'aime beaucoup.

A mes chères : Soufli Rania, Sloltan Fouzia

Merci pour votre amour et vos conseils

Rien ne se compare aux remerciements et à la gratitude envers des collègues avec une saveur des frères, **Bambra Moussa Abedrrazak, Zaiani Abed Elghani**

Merci pour votre aide et votre soutien et toute la positivité que vous m'avez toujours donné

Kenza

Dédicace

Je profite cette occasion pour remercier des gens qui m'ont entouré et supporté pour obtenir ce diplôme

A mon père Semahi Hassan

Tu es toujours mon idole pour ta confiance et ton soutien

A ma mère

Tu es ce qui fait plus chère, pour ton affection, ton conseil

Je te dédie ce travail au témoignage de mon amour

Que Dieu te garde

A mes frères

Achref, Seraj, Zakaria, Mohamed et sa femme

A ma belle sœur Fiaza

Tu es mon souffle, merci pour votre courage

A ma meilleure amie pour toujours Kenza

Ce fait un honneur de collaborer avec vous

A mes amis et en particulier Rania, Fouzia

Merci pour votre aide, et pour votre soutien moral

Narimen

Table de Matière

REMERCIEMENT

DEDICACE

TABLE DE MATIERE

LISTE DES TABLEAUX	I
LISTE DES FIGURES	II
LISTE DES ABREVIATIONS.....	III
INTRODUCTION.....	1

CHAPITRE 01: LE DIABETE

1.1. Définition de diabète	3
1.2. Classification étiologique de diabète	3
1.2.1. Diabète type 1 ou insulino-dépendant (DID)	3
1.2.2. Diabète type 2 ou non insulino-dépendant (DNID)	3
1.2.2.1. Définition.....	3
1.2.2.2. Etiopathologie.....	4
1.2.2.3. Facteur de risque	4
1.2.2.4. Physiopathologie	4
1.2.2.5. Les signes et symptômes	4
1.2.2.6. Diagnostic	5
1.2.2.7. Traitement.....	5
1.2.3. Autres type de diabète.....	6

CHAPITRE 02: LA MALADIE D'ALZHEIMER

2.1. Définition.....	7
2.2. Physiopathologie de la maladie	7
2.2.1. Atrophie cérébrale.....	7
2.2.2. Les lésions neuronales	7
2.2.2.1. Dépôts extracellulaire du peptide β amyloïde.....	7
2.2.2.2. Dégénérescence neurofibrillaires	8
2.3. Facteurs de risque	9
2.3.1. Les facteurs pré-disposants non modifiable	9
2.3.2. Les facteurs de risque environnementaux modifiable	9
2.4. Diagnostic	9
2.4.1. Test MMSE.....	9
2.4.2. IRM	10
2.4.3. Biomarqueurs	10

2.5. Traitement.....	10
-----------------------------	-----------

CHAPITRE 03 : MATERIEL ET METHODE

3.1. Etude épidémiologique du diabète	11
3.1.1. Dans le monde	11
3.1.2. En Algérie	11
3.2. Etude épidémiologique de la maladie d'Alzheimer	12
3.2.1. Dans le monde	12
3.2.2. En Algérie.....	12
3.3. Lien épidémiologique entre le diabète et la maladie d'Alzheimer	12
3.4. L'impact du diabète type 2 sur la maladie d'Alzheimer	14
3.4.1. Sur l'atrophie cérébrale de la MA	14
3.4.2. Sur lésion neuronale de la maladie (bêta amyloïde, enchevêtrement de tau)	15
3.4.2.1. l'effet Génétique.....	15
3.4.2.2. L'effet de l'insulinorésistance.....	15
3.4.2.3. L'effet des biomarqueurs (A β , GSK-3 β , Score olfactif, AGE)	17

CHAPITRE 04 : RESULTATS ET DISCUSSION

4.1. Résultats	19
4.1.1. l'impact du diabète type 2 sur l'atrophie cérébrale de la maladie d'Alzheimer.....	19
4.1.2. l'impacte du diabète type 2 sur lésion neuronale de la maladie d'Alzheimer	19
4.1.2.1. Génétiquement	19
4.1.2.2. Par phénomène d'insulinorésistance	20
4.1.2.3. Par les principaux biomarqueurs (A β , GSK-3 β , Score olfactif et AGE).....	23
4.2. Discussion	26
4.2.1. L'impact du diabète type 2 sur l'apparition de l'atrophie cérébrale (MA)	26
4.2.2. L'impacte du diabète type 2 sur lésion neuronal de la maladie d'Alzheimer	28
4.2.2.1. Génétiquement	28
4.2.2.2. Phénomène d'insulinorésistance	29
4.2.2.3. L'effet des principaux biomarqueurs sur la maladie d'Alzheimer (A β , GSK-3 β , Score olfactif, AGE).....	31
CONCLUSION.....	34
REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE.....	36
ANNEXES	
RESUME	

Liste des Tableaux

Tableau 1. Examen de diagnostic de diabète type 2	5
Tableau 2. Tableau résumé les principaux étapes de la relation entre ApoE ε3/4 et le développement de la maladie d'Alzheimer chez patients diabétiques	15
Tableau 3. Tableau qui résumé l'étape d'échantillonnage et dosage sanguin réalisé par les 2 études (Hisyama stady,Rotterdam stady)	16
Tableau 4. Comparaison entre la fréquence allèle et la distribution de génotype ApoE chez les deux groupes (témoins et groupe de cas)	19
Tableau 5 . Comparaison des taux des lipides sanguins de génotype ApoE entre les groupes témoins et les groupes des cas (en mmol/ml)	20
Tableau 6. Les moyenne de glucose ,insuline et HOMA-IR (ajusté par l'age et sexe selon le score CERAD et stade Braak	22
Tableau 7. L'association des Taux de glucose, d'insuline et insulino-résistance avec le risque de la maladie d'Alzheimer fonction de temps écoulé jusqu'a l'événement	23
Tableau 8. les moyennes de quelque caractéristique de base chez les patients atteint du maladie d'Alzheimer et diabète type 2	25
Tableau 9. Résultats de concentration de l'AGE des patients atteint de la maladie d'Alzheimer et le diabète type 2 selon les testes (MMSE, CASI, CDR) dans les 2groupes	26

Liste des Figures

Figure 1. Maturation de protéine précurseur de peptide béta-amyloïde	8
Figure 2. Désintégration des microtubules et accumulation de protéine tau	8
Figure 3 . Exmple du cerveau d'un personne saine (c) et du cerveau d'un personne atteint du maladie d'Alzheimer (a,b) progresevement)	10
Figure 4. Image représentative d'estimation de IDF,587 millions d'adultes atteintes le diabète ici de 2030 et 700 millions ici de 2045	11
Figure 5. Représentation graphique du nombre des personnes atteints de la maladie d'Alzheimer attendu selon l'OMS	12
Figure 6. Représentation graphique de risque relative entre le diabète type 2 et la maladie d'Alzheimer d'après 17 études longitudinale déférent	13
Figure 7. Résultats de DNF chez les patients inclue selon le test de stade Braak	21
Figure 8. Résultats de NPs chez les patients inclue selon le test de CERAD	21
Figure 9. La déférence d'activité plaquittaire GSK-3béta entre le groupe témoins et les groupes de DT2-nMCI ,DT2-MCI	24
Figure 10. Les déférences activité de GSK-3béta plaquettaire entre les groupes DT2-MA, DT2-MCI et DT2-nMCI	24
Figure 11. Certain mécanismes pathologique associe avec le diabète pourraient causer la maladie d'Alzheimer (= augmentation de l'atrophie cérébrale)	28
Figure 12. L'influence possible du diabète type 2 sur l'apparition de la maladie d'Alzheimer	31

Liste des abréviations

A β : peptide Amyloïde bêta ou β -amyloïde

A β 40 : Peptide amyloïde bêta clivée en position 40

A β 42 : Peptide amyloïde bêta clivée en position

AC : Anticorps

Ach : Acétylcholine

AchE : Acétylcholinestérase

ADN : Acide désoxyribonucléique

Anti –GAD : Anticorps anti glutamate acide décarboxylase

AIA : Anticorps anti-insuline

Ag : Antigène

AGE : produits terminaux de glycation

ApoE : Apolipoprotéine E

APO ϵ 4 : Allèle du génotype de l'Apolipoprotéine E

APP : Protéine précurseur de l'amyloïde

ATK : protéine kinase B

ATP : Adénosine triphosphate,

CASI : Instrument de Dépistage de l'Évaluation Cognitive

CDR : Évaluation clinique de la démence

CERAD : Consortium pour établir un Registre de la maladie d'Alzheimer

Chr : Chromosome

DBP : pression artérielle astanticale

DNF : Dégénérescences Neurofibrillaires

DNID : Diabète non Insulinodépendant

DM : Diffusivité moyenne

DID : Diabète Insulinodépendant

DT2 : Diabète type 2

DT2-MA : Diabète type 2 avec maladie d'Alzheimer

DT2-MCI : Diabète type 2 avec déficit cognitif léger

DT2-nMCI : Diabète type 2 sans déficit cognitif léger

DTI : Imagerie du tenseur de diffusion

EDTA : Ethylène diamine tétra acétique ou acideéthylènediaminetétraacétique

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

FBS: Serum foetal bovin

GABAa: Acide aminobutyrique type A

GP : Glucose plasmatique

GPL-1 : glucagon –like peptide -1

GSK-3 β : Le glycogène synthèse kinase 3 bêta

HbA1c :L'hémoglobine glyquée

HC24 : 24 –hydroxycholestérol

HC27 : 27 –hydroxycholestérol

HDL : Lipoprotéine à haute densité

HDL-C : Lipoprotéine-cholestérol de haute densité

HNF-1 α : Facteur Nuclear des hépatocytes -1 alpha

HNF-1 β : Facteur Nuclear des hépatocytes -1 bêta

HOMA : Modèle d'homéostasie Accès de la résistance à l'insuline

HOMA-IR: Modèle d'homéostasie Accès de la résistance à l'insuline

HR : Rapport de risque

HRP: Peroxydase de raifort

IA2: Anticorps anti-tyrosine phosphatase

IC : Intervalle de confiance

ICV: Volume Intracranial

IDE: Enzyme Degrading l'insuline

IDF : International Diabetes Federation

IGF-1 : Facteur de croissance analogue à l'insuline-1

IgG : L'immunoglobuline G

IMF : Facteur inhibiteur de la migration des macrophages

IPF-1 : Facteur de Promotion de l'insuline 1

IR : Insulinorésistance

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

INSP : Institut National de la Santé Publique

IL-6 : Interleukine-6

LCR : Liquide de céphalorachidien

LDL : Lipoprotéine de base densité

LDL-C : Lipoprotéine-cholestérol de base densité

LT : Lymphocytes T

MA : Maladie d'Alzheimer

MCI : Déficit cognitif léger

MMSE : Mini Examen de L'État Mental

MT : Microtubule

MODY : Diabète à maturité chez les jeunes (Maturity Onset Diabetes in the Young)

Nbr : Nombre

NEUROD : différenciation neurogène

NFT : Enchevêtrement neurofibrillaires

NFKB : Facteur nucléaire –kappa B

NMDA : Acide N-méthyl-D-aspartique

NPs: Neuritique Plaque

OGTT: Oral glucose tolérance test

OMS : Organisation mondiale de la santé

O₂ : Oxygène

PBS : Tampon phosphate salin

PCR -PFLP : Polymorphisme de la longueur des fragments de restriction de la réaction en chaîne par polymérase

pH : Potentiel hydrogène

PS1 : Préséniline 1

PS2 : Préséniline 2

Ps9GSK-3 B : Sérine-9 phosphorylée Le glycogène synthèse kinase 3 bêta

RAGE : Récepteur pour produits finaux de glycation avancée

RC : Récepteur

RR : Risque relative

ROS : Espèces d'oxygène réactive

RsGSK-3 β : Rapport de total de glycogène synthèse kinase 3 bêta

SD : Ecart type

SH : Sulfamide

SI : Système immunitaire

SNAP -25 : protéine associée aux synaptosome-25

TC: Cholestérol total

TG: Triglycéride

TGSK-3 β : Total de glycogène synthèse kinase 3 bêta

TNF- α : Facteur de nécrose tumorale

TSH : Hormone stimulant la thyroïde

Introduction

Introduction

Le diabète est un problème majeur de santé, actuellement près d'un demi milliard des personnes dans le monde vivant avec le diabète, la plupart des chercheurs ont défini le diabète sucré par « une maladie métabolique grave à long terme « chronique » (site web 1), il apparaît lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou que l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline, ce dernier c'est l'hormone clé dans la réglementation de la concentration glucidique dans le sang.

Le diabète type 2 c'est la forme la plus fréquente du diabète (80%) (Tourniaire et al., 1994) ce qui a posé un grand problème de santé publique parce qu'il crée des complications graves telles que micro-angiopathie diabétique, néphropathie, neuropathie, rétinopathie diabétique, et d'autres complications macro-angiopathie diabétique, pied diabétique (Grimaldi et al., 2001). Ainsi que certains cancers, troubles métaboliques osseux et le déclin cognitif sont considérés comme une complication de diabète non insulino-dépendant (Wong et al., 2016).

La démence constitue le plus courant des maladies neurodégénératives, les chercheurs ont estimé que 35,6 millions de personnes touchées par la démence avec une probabilité que ce chiffre sera doublé jusqu'à en 2030 (Schlienger, 2013). La maladie d'Alzheimer c'est la forme la plus fréquente et la cause principale de démence, elle représente environ deux tiers des cas (Dartigues et Helmer, 2009), elle est caractérisée par l'accumulation anormale de la protéine Tau dans les neurones conduisant à leur dégénérescence et de protéine bêta-Amyloïde constituant la plaque amyloïde « plaque sénile ».

Selon l'Organisation mondiale de la Santé, la maladie d'Alzheimer touche plus de 30 millions de personnes à travers le monde, ce nombre sera doublé dans les prochaines décennies. La prévalence de la maladie d'Alzheimer s'augmente avec l'âge (après 65 ans).

Au cours de la dernière décennie des données épidémiologiques cliniques suggèrent que le diabète sucré est considéré comme un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer car ils ont une base physiopathologique commune : insulino-résistance, amyloïdogenèse, stress oxydatif, glycation et leurs produits finaux (Pernot et al., 2019).

L'objectif de ce modeste travail a consisté à évaluer l'impact du diabète type 2 sur la pathologie de la maladie d'Alzheimer.

Dans la première partie qui correspond de la partie bibliographique, nous décrivons les deux maladies (définition. physiopathologie. facteurs des risques symptômes. traitement) Puis dans la dixième partie nous avons étudié le lien entre ces deux maladies grâce à l'ensemble des travaux qui tournent sur la validité de l'hypothèse que le diabète type 2 favorise l'apparition de la maladie d'Alzheimer, on a choisi pour chaque lien une étude ou plus pour le but d'analyser et comprendre le maximum de jonction entre le diabète type 2 et la maladie d'Alzheimer.

Partie
Bibliographique

Chapitre 1

Le diabète

Chapitre 01: Le diabète

1.1. Définition de diabète

Le diabète : c'est l'ensemble des maladies métaboliques qui se traduisant par hyperglycémie chronique due à une anomalie soit par la sécrétion ou l'action de l'insuline essentiellement au niveau de la cellule musculaire et le foie soit par les deux. L'hyperglycémie est responsable des complications à long terme qui touchent nombreux organes notamment les nerfs, les reins et les yeux (Guénin-Dubourg, 2014) .

D'après l'OMS, une glycémie à jeun inférieure à 1,10 g/l (6,1mmol /l) en parlera d'un sujet normale, tandis que si on a une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/l (7mmol /l) en parlera d'un sujet est diabétique (Strainchamps, 2011) .

1.2. Classification étiologique de diabète

Selon l'OMS le diabète est divisé en 4 types : diabète type 1, diabète type 2, diabète spécifique et diabète gestationnel (Nebti et Semourni, 2017).

1.2.1. Diabète type 1 ou insulindépendant (DID)

Il touche généralement les sujets jeunes (avant 35 ans), se caractérisé par une carence en insuline due à la destruction progressive de cellule béta de façon irréversible par une phénomène auto-immun (par mécanisme dépende de LT), ou par processus idiopathique. La maladie apparaît lorsque 90% des îlots sont détruits (TOGO, 2010).

Au cours de ce type de diabète le système immunitaire (SI) produit des auto-anticorps spécifiques dirigé contre l'antigène ciblé localisé de cellule β , principalement des ACs anti – GAD, anti-tyrosine phosphatase (IA2) et anti-insuline (AIA) qui sont mise en évidence par technique immunofluorescence, leur positivité confirmer la maladie (Buyschaert et Slama ,2000).

1.2.2. Diabète type 2 ou non insulindépendant (DNID)

Il représentant plus de 80% de l'ensemble des diabètes (Prudhomme et Marie-France ,2011), il se manifeste généralement à l'âge adulte, chez des individus de 40 ans et plus et peut toucher d'avantage les personnes ou ayant un sur plus de poids (Rebai et Boudah ,2017).

1.2.2.1. Définition

Le diabète type 2 : c'est une maladie hétérogène non auto-immune ou défauts génétique de l'effet et de la sécrétion de l'insuline en rapport avec des facteurs acquis

provoquent une détérioration de l'homéostasie du glucose ainsi que du métabolisme des graisses et des acides aminés, il se caractérise par une insulino-résistance hépatique et périphérique associée à une insulino-pénie relative et progressive (Nebti et Semourni, 2017).

1.2.2.2. Etiopathologie

L'étiopathologie exacte de diabète non insulino-dépendant (DNID) est inconnue. Deux types de facteurs sont incriminés : l'hérédité et les facteurs liés à l'environnement.

➤ **L'hérédité** : La majorité des patients ont un parent diabétique de type 2 (plus de la moitié des patients), le risque augmente de 40% avec le nombre des parents affectés et la concordance chez les jumeaux monozygotes approche 100% (Riglleau et *al.*, 2007).

➤ **Facteurs environnementaux**

❖ **L'obésité** : il existe une association très étroite entre l'axe pondérale et DNID de plus de tiers de patients diabétiques sont obèses, c'est l'obésité de type androïde (abdominale) qui prédispose au DNID (Khalifa, 2009) .

❖ **La sédentarité** : une activité physique régulière est un facteur de protection vis-à-vis DNID (Grimaldi, 2000).

❖ **Facteurs nutritionnelles** : un régime hypercalorique (basé sur la consommation excessive des sucres simples, lipides et /ou une carence en fibres) favorise la survenue de diabète DNID (Khalifa, 2009) .

1.2.2.3. Facteur de risque

Selon Grimaldi et *al.* (1995), les principaux facteurs de risque sont : l'âge, sexe, hypertension artérielle, risque métabolique, l'activité physique, les tours de taille.

1.2.2.4. Physiopathologie

L'insulino-résistance : se traduit par la réduction de la captation du glucose au niveau de tissu cible principalement dans le muscle et le foie, ce qui explique l'augmentation de production de glucose, elle due à une anomalie au niveau des RC d'insuline, il est aggravée par l'autre phénomène telle que la gluco-lipotoxicité .C'est une pathologie qui précède le diabète, elle rend compte de hyper-insulinémie initial, puis de l'épuisement progressif des cellules β menant à l'insulino-pénie relative (Bringer et *al.*,2003).

1.2.2.5. Les signes et symptômes

• **Les signes fonctionnels évocateurs** : syndrome polyuro-polydipsique, ansthénie, polyphagie, amaigrissement (Drouin et *al.*, 1999).

• **Découverte fortuite** : lors d'un bilan biologique fait systématiquement chez sujets à risque ou lors d'une pathologie intercurrente (Khalifa, 2009) .

• **Une complication** : peut venir révéler un DNID latent telle que une rétinopathie avec baisse de l'acuité visuelle, pathologie cardio-vasculaire (infarctus), complication métabolique (une acidocétose) (Khalifa, 2009) .

1.2.2.6. Diagnostic (Tab.1)

Tableau 1. Examen de diagnostic de diabète type 2 (Perlemuter et al .,2000) (Annexe.3)

Examen initial		Examen complémentaire			Examen de la surveillance de l'équilibre glucidique « HbA1c »		
L'interrogation	Examen Clinique	Pour juger l'équilibre glycémique			Cas normal	Diabétique	
L'âge, les circonstances de découvertes, le monde de vie	Rapport poids / taille, pression artérielle	Glycémie à jeun inférieur de 2,26g/l	Glycémie 1/2h 1,40g/l	Glycosurie de 24 h (5à30 g/24h)	4-6%	Diabète bien équilibré (inférieur à 7%)	Diabète mal équilibré (supérieure à 8%)

Selon l'organisation mondiale de la santé (l'OMS) : lorsque la glycémie est supérieure à 2g/l, à n'importe quel moment de la journée il s'agit d'un diabète (Mimouni-Zerguini, 2008).

1.2.2.7. Traitement

Trois armes majeurs sont à la disposition du médecin : régime, les sulfamides hypoglycémiantes, les biguanides.

• **Le régime du diabétique obèse non insulino-dépendant** : est un régime globalement hypocalorique, apportant 55% de ration énergétique sous forme de glucides appropriés (polysaccharides), 30% sous forme de graisses principalement polyinsaturée riche en fibres, un apport raisonnable de sodium (Perlemuter et al.,2000).

Dans certain nombre des cas, ce régime est efficace : l'HbA1c ne dépasse pas 6,5% (Perlemuter et al.,2000) .

• Médicament :

❖ **Les sulfamides :** ce sont des hypoglycémiant rapide qui stimulée la sécrétion d'insuline par les cellules β des îlots de langerhans, se fixent sur des RCs spécifique, ce qui rendrait compte de leurs caractéristiques pharmacologiques et cliniques, essentiellement métabolisé par voie hépatique et biliaire (Perlemuter et *al.*,2000).

❖ **Les biguanides :** son principe actif est la guanidine, dont l'activité hypoglycémiant fut prouvée. Elle réduit la glycémie d'environ 20 % (Perlemuter et *al.*,2000).

L'effet des biguanides est multifactoriel, ils inhibent l'absorption intestinale et la néoglucogénèse d'autre part en favorisant la captation de glucose par le muscle et en stimulant la glycolyse anaérobie, ils n'ont aucun effet sur la sécrétion d'insuline par cellule β , éliminé par voie rénale, ayant des avantages en cas d'obésité. Les SH sont indiqués chez les diabétiques de poids normal ou en surcharge pondérale modérée (Perlemuter et *al.*,2000).

1.2.3. Autres type de diabète

Diabète gestationnel : c'est un trouble de la tolérance au glucose qui conduit à une hyperglycémie pendant les 24^{ème} et 28^{ème} semaines de grossesse, ce disparaître après l'accouchement (Pirson et *al.*., 2016).

Diabète spécifique : déclarer chez les personnes subis des traitements (corticothérapie ou ayant un défaut génétique aux niveaux des facteurs transcriptionnel (diabète de MODY (Annexe.2), diabète mitochondriale ou suite à une Endocrinopathié (cushing et acromégalie) (Annexe.1) (Molven et *al.*., 2008).

Chapitre 2

La maladie d'Alzheimer

Chapitre 02: La maladie d'Alzheimer

2.1. Définition

La maladie d'Alzheimer c'est une maladie neurodégénérative irréversible atteinte cérébrale progressive conduit à la mort neuronale, particulièrement au niveau du cortex et l'hippocampe, il se caractérise par une perte progressive de mémoire et décline cognitif, des troubles comportementaux. Ce qui conduisant à des répercussions dans les activités de la vie quotidienne (Azoulai, 2017).

Il est aussi surnommée « Maladie des 4A » car elle est très souvent caractérisée par la présence de 4 troubles cognitifs : Amnésie, Aphasie, Agnosie et Apraxie (Grandjean, 2018).

2.2. Physiopathologie de la maladie

Sa physiopathologie est mal connue à ce jour-là. Les dernières recherches indiquent que la MA est caractérisée par une atrophie cérébrale et l'association de deux lésions neuropathologique cérébrale : les dépôts extracellulaires de protéine β amyloïde et dépôts intracellulaire de protéine tau. Ces lésions vont progresser avec le temps de la région hippocampique vers l'ensemble du cortex cérébrale (site web 2).

2.2.1. Atrophie cérébrale

Atrophie cérébrale représente une diminution de la taille du cerveau qui touche une partie ou la totalité. Elle consiste en une perte de la masse cérébrale et peut engendrer des troubles neurologiques. Dans la maladie d'Alzheimer, une atrophie cérébrale concernant les zones impliquée dans la mémoire (Decroix, 2016) (Annexe 4).

2.2.2. Les lésions neuronales

2.2.2.1. Dépôts extracellulaire du peptide β amyloïde

Le peptide précurseur de β amyloïde (APP) : c'est une glycoprotéine transmembranaire, qui joue un rôle dans la neurotransmission, par sa présence en quantité importante au niveau des synapses. Il existent 2 voies majoritaires métaboliques de l'APP : (Delacourte et *al.*, 2007).

❖ **Le voie non –amyloïde** : en temps normal, l'APP est coupée successivement par α et γ –sécrétasse, se qui entrainant à la libération de amyloïde puis fragment γ qui sera ensuite dégradé par les lysosomes (Hémar et Mulle, 2011).

❖ **Le voie amyloïde :** dans le cas de la maladie d'Alzheimer, il existe une mutation du gène codant pour la protéine APP, L'APP sera clivée successivement par β - γ -sécrétase se qui libéré des peptides A β 40 et A β 42 (ne sont pas dégradé par lysosomes), A β 42 plus toxique pour le cerveau que A β 40, ils favorisé la réaction inflammatoire et ainsi causer la mort neuronale par nécrose ou apoptose (Fig.1) (Medeiros et *al.*, 2011).

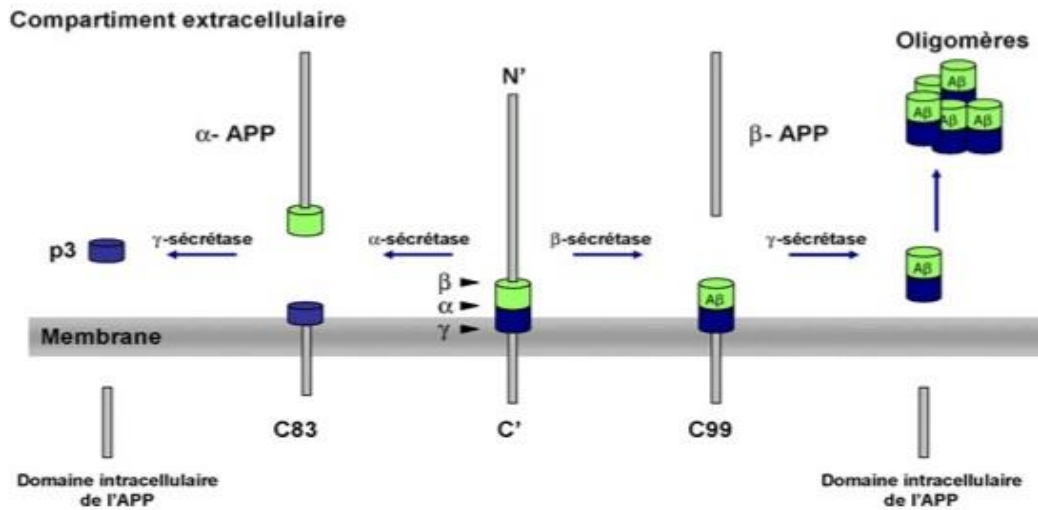


Figure 1.Maturation de protéine précurseur de peptide béta-amyloïde (Malaplate-Armand et *al.*,2009)

2.2.2.2. Dégénérescence neurofibrillaires

Tau c'est une protéine associé aux microtubules qui maintient la stabilité structurale de microtubule (MT) par phosphorylation. Dans le cas du MA, tau devient hyperphosphorylé ce qui provoque le désassemblage des MTs et accumulation du tau se qui formé la dégénérescence neurofibrillaires (DNF) (Fig.2) (Duyckaerts et *al.*, 1999).

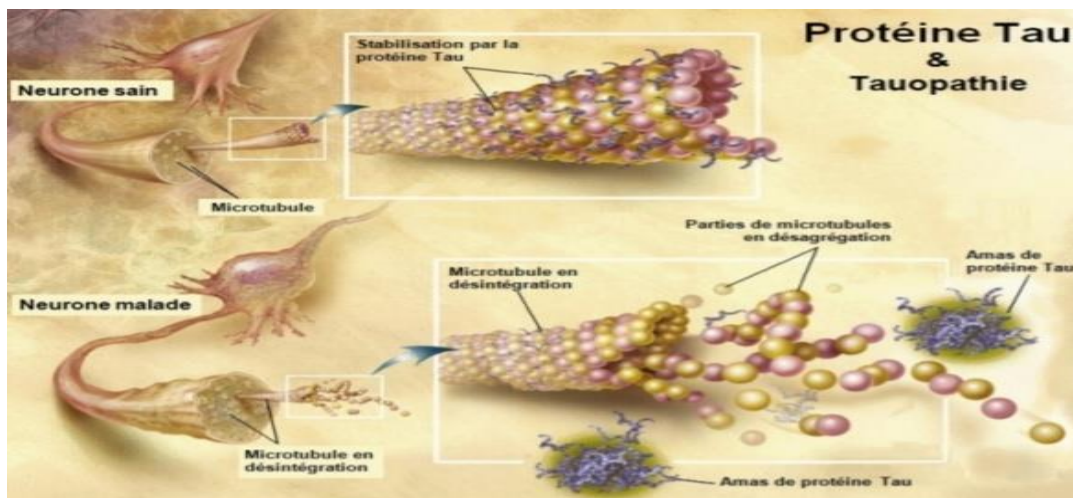


Figure 2.Désintégration des microtubules et accumulation de protéine tau (Decroix, 2016)

2.3. Facteurs de risque

2.3.1. Les facteurs pré-disposants non modifiable

➤ **L'âge** : le vieillissement est le plus grand facteur de risque de développement de la MA (Dartigues et Helmer ,2009).

➤ **Sexe** : chez la femme plus que l'homme à cause de l'effet de diminution oestrogène (Lapre, 2010) , le traitement substitutif de la ménopause par oestrogénothérapie a été associé à un risque moindre de développer une maladie d'Alzheimer grâce à l'effet protecteur de l'oestrogène (qui amélioré la circulation cérébrale) (Dartigues et *al.*,2002).

➤ **Facteurs génétique** : ce fait par mutation dans APP (Chr 21), PS1 (Chr14), PS2 (Chr1) qui sont augmenté les niveaux d'Aβ principalement Aβ42 toxique, ainsi que le gène ApoE ε4 (Chr 19) joué un rôle dans la transport lipidique, il possède 3 allèles (ε2, ε3, ε4) l'ApoE ε3 c'est la plus fréquent (78%), L'ApoE2 diminue LDL-C (protecteur) contrairement au l'ApoE ε4 qui favorise les risques cardiovasculaire (Louichene, 2016).

2.3.2. Les facteurs de risque environnementaux modifiable

➤ **Diabète** : augmentation chronique de la glycémie qui endommage la paroi des artères, c'est un facteur de risque cardiovasculaire très important à traiter (Cowppli-Bony et *al.*, 2006).

➤ **Troubles de sommeil** : diminution du la sécrétion du facteur hypothalamus-hypophysaire (Maitre et *al.*, 2017).

➤ **Les facteurs vasculaires** : plus évoqué dans la pathogénie de cette affection ainsi que des troubles lipidique, hypertension artérielle (Cowppli-Bony et *al.*, 2006).

Il existe un autre facteur comme : alcoolisme, tabac, dépression, stresse chronique (Grandjean, 2018) .

2.4. Diagnostic

2.4.1. Test MMSE

Basé sur sérié des questions pour évalué la fonction cognitive (orientation temporal-spatial, mémoire, l'apprentissage, calcul (Annexe .5) (Marfai, 2013).

2.4.2. IRM

Permet de visualiser la réduction de la taille d'hippocampe, cette réduction corrélée avec les pathologies (30-40% : formes modérées ,20-30% : formes légères, 10-20% : formes très légères) (Fig. 3) (Marfai, 2013).

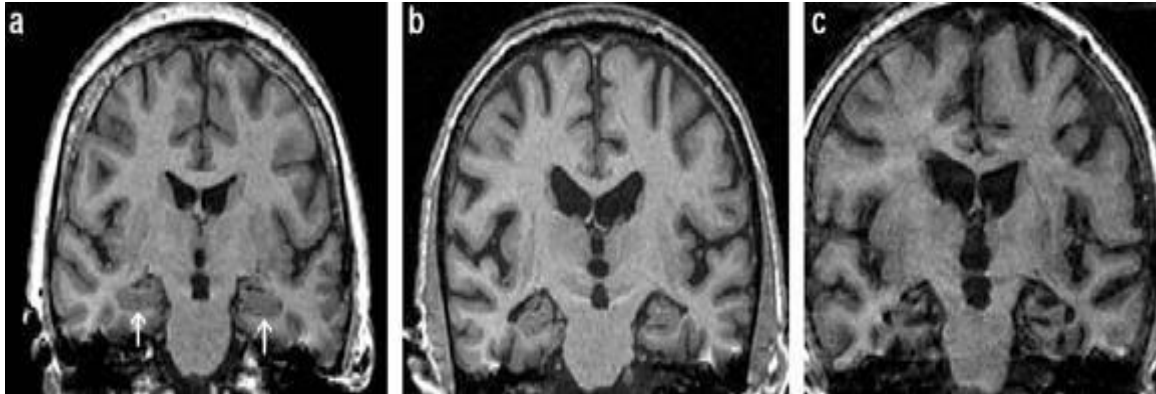


Figure 3 .Exmple du cerveau d'un personne saine (c) et du cerveau d'un personne atteint du maladie d'Alzheimer (a,b) progressevement) (Decroix, 2016).

2.4.3. Biomarqueurs

Analyse de LCR : les biomarqueurs fréquent sont peptide A β 42, Protéine tau, ainsi que tau phosphprély (Marfai, 2013).

Dosage sanguin : TSH, bilan rénal, bilan hépatique, glycémie, vitamine B12, sérologie sphérique, tous ces testes sont nécessaires afin d'éliminer tous causes potentielles (Marfai, 2013) .

2.5. Traitement

Tout d'abord, la prise en charge sociale et l'encouragement familial du patient joue un rôle capital.

Les anticholinestérasique : inhibent la dégradation de l'acétylcholine (Ach) par acétylcholine estérase (AchE) ce qui entraine a l'augmentation de la concentration plus élevée d'acétylcholine dans le cerveau (Lucker et *al.*, 2003).

Parmi les médicaments connue : Aricept (donépézil), Reminyl (galantamine) et Exelon (rivastigmine) (Lucker et *al.*, 2003).

La mémantine : supprime l'effet nocif d'une concentration trop élevée de glutamate (car il favorisé la démence). Il bloquant son action sur les RC NMDA ce blocage améliore la transmission entre les neurones et la fonction cérébrale (Lucker et *al.*, 2003).

Partie

Expérimentale

Chapitre 3

Matériel et Méthode

Chapitre 03 : Matériel et Méthode

3.1. Etude épidémiologique du diabète

3.1.1. Dans le monde

Le diabète constitue l'une des urgences sanitaires mondiales du 21^{ème} siècle qui connaît l'évolution de plus rapide, le nombre d'adultes atteints de diabète ayant plus que triplé au cours des 20 dernières années (Site web 3).

Selon IDF, 587 millions d'adultes atteintes le diabète ici de 2030 et 700 millions ici en 2045 (Fig. 4) (site web1).

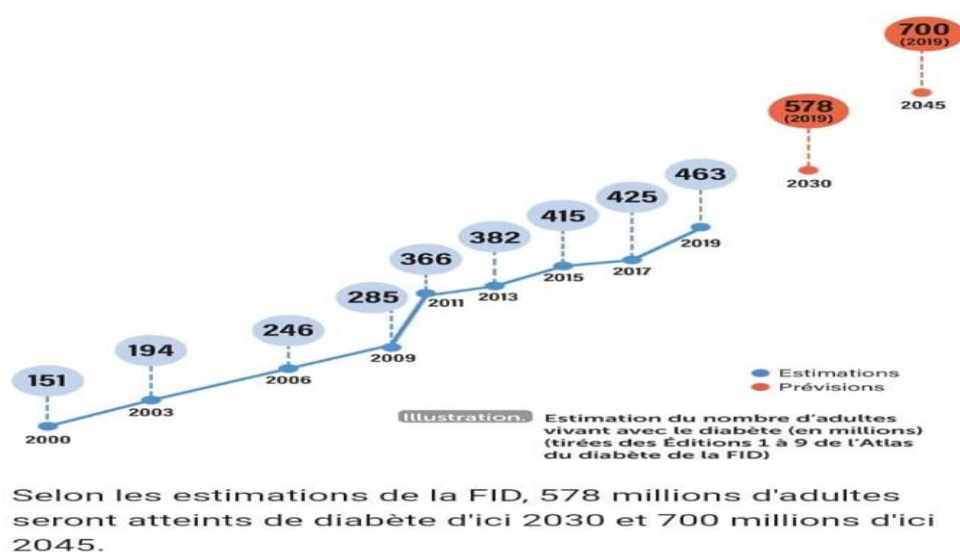


Figure 4. Image représentative d'estimation de IDF, 587 millions d'adultes atteintes le diabète ici de 2030 et 700 millions ici de 2045 (site web1).

3.1.2. En Algérie

Selon l'étude régionale réalisé dans l'EST Algérien, la prévalence du diabète était de 8.5%, une étude plus récente Step-Wise-OMS, réalisée en 2004 par l'INSP retrouvait une prévalence du diabète de 5.5% chez les sujets âgée entre 25 et 55 ans et de 13.7% chez les sujets âgée entre 55 et 60 ans, en 2006 l'étude de TAHINA, montre que la prévalence du diabète est 12% en Algérie (Mimouni-Zerguini, 2008), autre étude réalisé en 2012, à Sidi-Bel-Abbès ayant concerné 393 sujets âgés de 65 ans et plus vivant à domicile. Elle a permis d'estimer la prévalence du diabète à 267±0.01% essentiellement des sujets atteints de diabète de type 2 (Chami et al., 2015).

3.2. Etude épidémiologique de la maladie d'Alzheimer

3.2.1. Dans le monde

L'OMS considère que la MA est une maladie apparemment représentative un problème de santé le plus grave de 21^{ème} siècle et exhorte les pays à avoir la démence comme une priorité de santé publique majeure, le nombre total des personnes qui à travers le monde, souffrent de démence est estimé en 2010 à 35.6 millions et il est prévu que ce nombre double tous les 20 ans, soit 65.7 millions des personnes concernées en 2030 et 115.4 millions en 2050 (Fig.5) (Baltzer, 2016) .

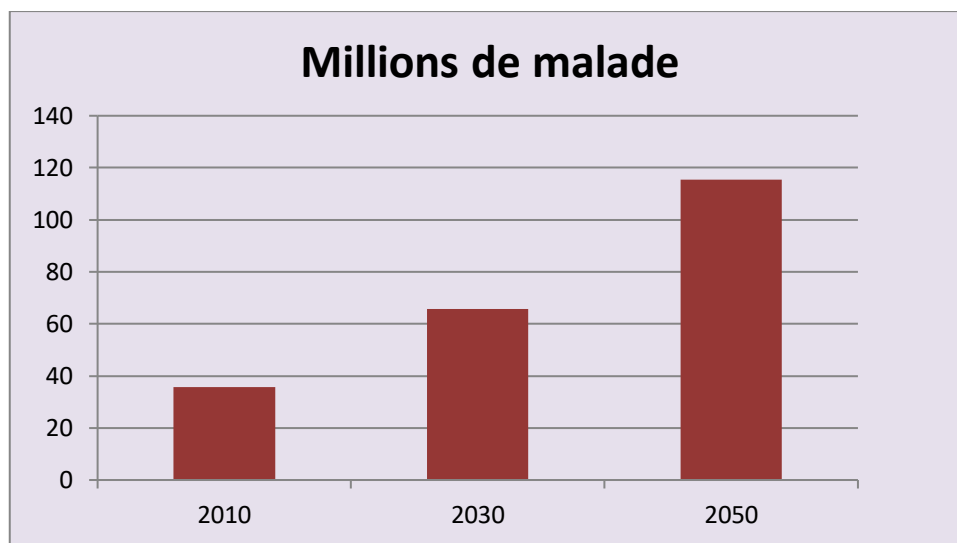


Figure 5. Représentation graphique du nombre des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer attendu selon l'OMS (Baltzer, 2016).

3.2.2. En Algérie.

En Algérie, près de 100 000 personnes sont atteintes de la maladie d'Alzheimer étroitement liée au vieillissement de la population, la maladie d'Alzheimer est multifactorielle, elle peut être due à de facteurs génétique ou d'origine physiologique et environnementale (Site web 4).

3.3. Lien épidémiologique entre le diabète et la maladie d'Alzheimer

La relation entre le diabète type 2 et la maladie d'Alzheimer, c'est une relation très complexe, au cours des 20 dernières années, nombreuses recherches ont étudié les liens entre les 2 maladies, et plus précisément leur mécanisme (Han et Li, 2010).

Rotterdam study, c'est le premier étude pompière qui s'intéresse au lien entre DT2 et la MA, elle montre que le DT2 augmente le risque de démence généralement [RR 1.9 (1.3à2.8)] et plus spécifique la MA [RR1.9 (1.2à3.1)] (Ott et *al.*, 1999).

Nombreux étude longitudinales (17 étude) ont analysé l'influence du DT2 sur l'incidence du la MA (Fig.6) (Paul et *al.*, 2018) le plus ont identifiés le diabète comme facteur du risque de maladie d'Alzheimer (Gudala et *al.*, 2013).

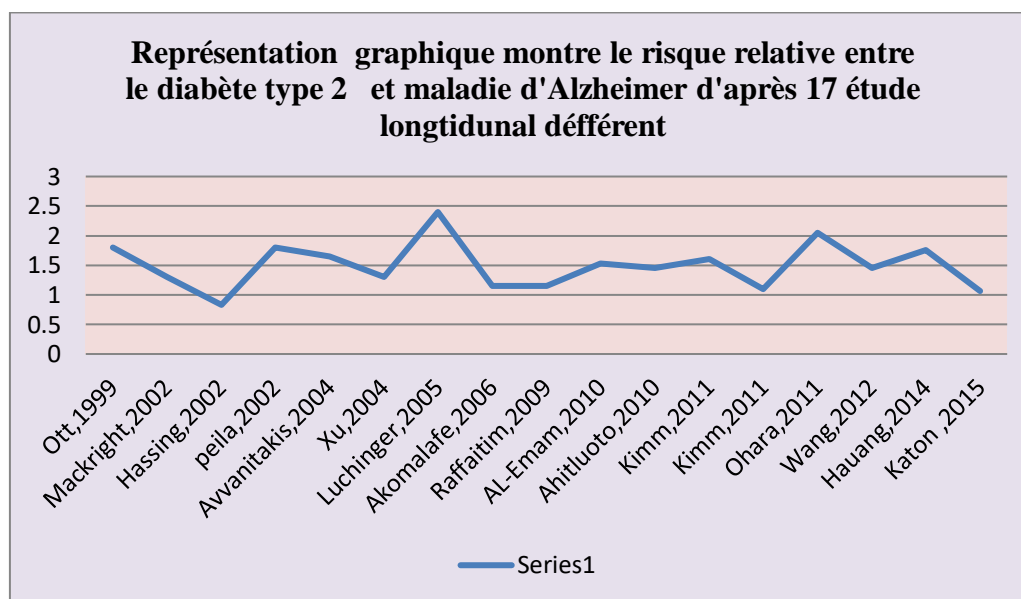


Figure 6. Représentation graphique de risque relatif entre le diabète type 2 et la maladie d'Alzheimer d'après 17 études longitudinale défférent (Paul et *al.*, 2018).

D'après une étude longitudinal réalisé sur 1138 sujets pour le bute d'exploration l'association des facteurs de risque vasculaires (diabète, hypertension artérielle, pathologie cardiaque, tabagisme ...) et MA, ils ont montré que le diabète et tabagisme sont des facteurs les plus important un risque relative de (RR = 3 ,4) (Luchsinger et *al.*, 2005).

D'autre étude longitudinale étudié la relation de DT2 et le décline cognitif ont trouvé que les sujets diabétique avaient un risque plus élevé du déficience cognitif légère (Koekkoek et *al.*, 2015) autre recherche confirmé cette association entre DT2 et la décline cognitif même ils ont demande de mettre la dysfonction cognitif dans la liste du complication chronique du DT2 (Cukierman et *al.*, 2005).D'autre chercheurs ont suggèrent un lien direct entre taux de glucose irrégulière et la dégénérescence , ils ont identifiée que la mauvais contrôle de diabète et glycémie comme des facteurs de risque du MA .

D'autres études d'imagerie supportent aussi la corrélation entre diabète et maladie d'Alzheimer, en effet de l'IRM des patients diabétique montre des anomalies au niveau du cerveau principalement des atrophies au niveau l'hippocampe (den Heijer et *al.*, 2003).

Peila et *al.* (2002) ont trouvé que le DT2 augment la formation de plaque amyloïde et NFT au niveau d'hippocampe

Dans une méta-analyse réalisée sur 6184 sujets diabétique et 38530 non diabétique le risque relative du MA pour les personnes diabétique était 1.5[95% IC1.2-1.8] (Cheng), d'autre étude méta-analyse sur 1746777 sujets sont trouvé des résultats similaire RR 1.53[95% IC 1.42-1.63] (Zhang et *al.*, 2017).

Comme mentionné ci –dessus plusieurs recherches ont clarifié et validé l'hypothèse qui dit que le DT2 est un facteur de risque du MA, certaines recherches ont même développé le terme de Alzheimer pour devenir diabète type 3 ou diabète de cerveau (Lester-Coll, 2006).

D'autre recherche ont même contestée le terme « diabète type 3 » et préfèrent nouvelle définition « d'état d'insulinorésistance cérébrale » (Correia et *al.*, 2012 ; Talbot et *al.*, 2012).

Pour le but de clarifier la relation entre les deux maladies, on a choisis quelques travaux expérimentale qui mise en évidence le lien entre le diabète de type 2 et les deux physiopathologies majeur du la maladie d'Alzheimer (atrophie cérébrale, les lésions neuronal).

3.4. L'impact du diabète type 2 sur la maladie d'Alzheimer

3.4.1. Sur l'atrophie cérébrale de la MA

Certain analyse réalisé pour connu si le taux de glucose et HbA1c exercent un impact négatif sur les performances de la mémoire et volume d' hippocampe, ils ont examiné 141 participant (50-80 ans) par un test de mémoire Apprentissage verbal Auditif Rey qui évalué 3 sous taches : rappel retardé (mots rappelé après 30min), capacité d'apprentissage (la somme totale des mots correcte) et consolidation de mémoire (mots rappelé après les 5^{ème} mois) et IRM (réalisé selon le système 3T magneton Trio), le microstructure a été évalué par MD en utilisant DTI tandis que le volume de hippocampe à été ajusté en fonction de la taille de tête (volume brut ICV) (Kerti et *al.*, 2013).

Les paramètres sanguins sont mesuré à partir de prélèvement veineux a été après un jeûne nocturne d'au moins 10 heures (Hb1Ac, insuline, glucose) (Kerti et *al.*, 2013).

Ils ont utilisé certain testes statistiques (corrélation bivalent, régression multiple ...) qui évalué l'association de glucose et HbA1c sur la performance de la mémoire qui médiés par des modifications de volume d'hippocampe (Kerti et *al.*, 2013).

3.4.2. Sur lésion neuronale de la maladie d'Alzheimer (béta amyloïde, enchevêtrement de tau)

3.4.2.1. l'effet Génétique

Des nombreuses études, dont l'étude de Tang et *al.* (2019) qui évalué l'association entre d'allèle $\epsilon 4$ de gène ApoE et l'augmentation de risque de la MA chez patient diabétique, les principaux étapes suivies par cette étude a été résumé (Tab.2).

Tableau 2. Tableau résumé les principaux étapes de la relation entre ApoE $\epsilon 3/4$ et le développement de la maladie d'Alzheimer chez patients diabétiques (Tang et *al.*, 2019).

	Echantillonnage	Dosage sanguine	Génotypage d'ApoE
Etude de (Tang et <i>al.</i> , 2019)	D'après l'étude de l'OMS réalisé sur 301 patients qui sont divisé en 2 groupes Groupe de cas : 156 patients (DT2+MA) Groupe témoins : 145 patients (DT2)	2ml de sang vineux (estomac vide 12-14h) + ajoutement d'EDTA-Na2 pour anti coagulation puis faire une centrifugation (403× 9 pour 15 min à 4°C) sérum extrait examiné les déférents paramètres de bilon lipidique (TC, TG, LDL-C, HDL-C) à l'aide de Olympus AU40 biochemical analyseur	A partir de l'extrait leucocyte du prélèvement sanguin, ils ont extrait l'ADN par phénol chloroforme et faire une technique pour tester le génotype de polymorphisme du gène ApoE par PCR-RFLP (Annexe.6)

L'ensemble des analyses statistiques réalisé pour la comparaison entre les deux groupes comme : L'analyse unidirectionnelle de la variance et d'autre test utilisé pour analyser les facteurs de risque de DT2 avec MA (La régression logistique) (Tang et *al.*, 2019).

3.4.2.2. L'effet de l'insulinorésistance

Pour voir l'effet de l'insulinorésistance dans la Maladie d'Alzheimer on basé sur deux méthodes principales (Matsuzaki et *al.*, 2010 ; Schrijvers et *al.*, 2010).

❖ Echantillonnage et dosage sanguin (Tab.3)

Tableau 3. Tableau qui résumé l'étape d'échantillonnage et dosage sanguin réalisé par les 2 études (Hisyama stady, Rotterdam stady) (Matsuzaki et *al.*, 2010 ; Schrijvers et *al.*, 2010).

Etude	Objectif	Echantillon	Dosage de Glucose/insuline	Calcul d'IR
Hisayama stady (Matsuzaki et <i>al.</i> , 2010)	Etude la relation de IR pathologie du MA (la formation du NPs et DNF)	Réalisé sur 135 autopsies (1998-2003) qui ont subi déjà en 1988 des tests de tolérance 75g-OGTT Dosage GP à jeun, GP poste charge 2h, insuline	Dosage de glucose déterminé par glucose oxydase Dosage d'insuline par radio immunologique	Insulinorésistance déterminer par model HOMA Eté calculé en utilisent l'équation suivent : Glucose plasmatique jeun (mmol/l) × insuline à jeun (μU/ml) / 22,48155
Rotterdam stady (Schrijvers et <i>al.</i> , 2010)	Déterminer l'association du taux de glucose, insuline et IR dans la pathologie d'Alzheimer	Basé sur 3.139 participant (pas démence) Sérum da patient sera stockée dans 80°c pour la stabilisation d'échantillons	Mesure de glucose à l'aide de glucose hexokinase L'insuline évaluée par test métrique (Biosource Diagnostics, Camarillo)	

❖ Recherche et évaluation neuropathologie

L'étude de Hisayama, basée sur 2 testes sont : CERAD et stade Braak, les cerveaux sont fixé dans le formol puis sélectionnés et incorporés dans la paraffine, ils ont utilisé hématoxyline-eosine pour la coloration (Mutsuzaki et *al.*, 2010).

L'échantillon de chaque sujet est immunisé avec un anticorps (AC) contre phosphoryle tau .Imminomarquage détecté par immuno-oxydase qui est réalisé à partir diaminobenzidine (Mutsuzaki et *al.*, 2010).

Les neuritique plaque (NPs) sont défini par CERAD qui sont catégorisé en 4 groupes [Aucune(S0) clairsemé (S1), modéré (S2), fréquent (S3)] tandis que dégénérescence neurofibrillaires(NFT) selon stade Braak sont classifié aussi en 4 groupes étape 0, étape 1à2,

étape 3 à 4, stade 5 à 6 par contre dans l'étude de Schrijvers et *al.* (2010), ils ont cherché les cas de démence par ces 3 tests (2 tests MMSE et Geriatric state Orgniclevel) Résultats positive pour MMSE supérieure à 26 et pour Geriatric state Orgniclevel supérieur à 0.

❖ Les tests statistiques

Dans la 1^{ère} étude de Mutsuzaki et *al.* (2010) ,ils ont utilisé un analyse de régression logistique pour déterminé la relation entre les facteurs liées au diabète et pathologie de la MA (+/- du NPs et NFT) tandis que la 2^{ème} étude de Schrijvers et *al.*(2010),ils ont utilisé model portionnaires de cox pour examiné la relation entre taux de glucose et IR sur la MA

3.4.2.3. L'effet des biomarqueurs (A β , GSK-3 β , Score olfactif, AGE)

❖ Béta amyloïde

D'après les chercheurs de cette étude, ils ont mesuré le taux d'Auto AC A β dans le sérum des cas diabétiques et ils les ont comparés avec des sujets normaux.

D'un autre coté pour Kim et *al.* (2010), la préparation des échantillons a été faite par une méthodologie très simple, les sérums sont prélevés pour deux groupes : un groupe de patients (G1,n=92) et un groupe contrôle (G2,n=106) ,dans chaque groupe le taux des TG,LDL, HDL,DBP, HbA1c ont été bien déterminés.

La mesure d'Auto AC a été réalisée selon Kim et *al.* (2010), par un test ELISA direct, dans une microplaque, ils ont posé de monomérique humain (A β 42) et 0.1 M sodium bicarbonate pour stabilisé le pH(9,6). puis ils ont fait le rinçage par PBS/0.05% , le tween 20 et utilisé (FBS/PBS) pour bloquer et saturer les sites vides , après le rinçage ils ont utilisé un sérum dilué (sérum tester) 1h,37°C et ils ont ajouté AC anti IgG humain qui conjuguée par HRP pendent 30 min à 37°C ,rincé pour élué les AC non fixé puis l'ajoutement de substrat coloré et faire la lecteur à 450.

❖ Activité de protéine kinase (GSK-3 β) et la fonction olfactive

Une étude réalisée par Xu et *al.* (2016) en Chine, sur des patients diabétiques (DT2), divisés en 2 groupes :

G1 : DT2 avec MCI

G2 : DT2 sans MCI

Tous les sujets ont subi à une évaluation neuropsychologique, telle que le test score olfactive et la mesure d'activité de GSK-3 β (Xu et *al.*, 2016).

✚ **Activité de GSK-3 β**

Les plaques sont séparées à partir tube EDTA après une centrifugation. Le totale GSK-3 β et ps9Gsk3 β (forme inactif) sont mesuré par test ELISA ou Western Blot, Dot Blot, et l'activité de GSK-3 β a été mesuré grâce le rapport de TGSK-3 β /Ps9GSK-3 β , le contrôle de TGSK-3 β et Ps9GSK- β fait par un témoin des sujets normaux (non DT2), en plus l'activité de GSK-3 β dans les plaquette a été mesuré en utilisant le kit de dosage de l'activité enzymatique (pour la conformation) (Xu et *al.*, 2016).

✚ **Test score olfactive :**

Ce test fait grâce à une solution mère avec 4% butanol diluée par l'eau distillé selon le rapport tiers à 8 dilution dans 8 flacons, les participant exposé aux flacons de faible à fort concentration du butanol avec un blanc, il demande à identifier celui qui faible à la plus fort, des choix erronés ont déclenché un autre témoin associé à la concentration supérieur suivante, tandis que des choix corrects ont conduit à une autre présentation de la même concentration dans un autre témoin et un témoin. Quatre choix corrects consécutifs ont conduit à la fin du test, et le nombre de cette concentration a marqué le score, les scores plus élevés indiquaient une plus grande altération olfactive (Xu et *al.*, 2016).

❖ **Les produits terminaux de glycation (AGE)**

AGE, c'est un autre biomarqueur accusé dans la corrélation entre les deux maladies, cette méthode menée par Chou et *al.* (2019), pour étudier l'effet de la concentration de AGE dans la progression du MA chez les diabétiques, à partir les scores de ces tests (MMSE, CASI, CDR), tous les patient dans cette recherche (n=25) sont atteint du MA et DT2 qui diagnostiqué respectivement par CDR (score 0.5-1) et (glycémie à jeun ≥ 1.20 mg/l) et (HbA1c $\geq 6.5\%$). La mesure de la concentration d'AGE dans le plasma du patient ce fait par test ELISA, pour évalué la progression d'MA, séries des tests neuropsychologiques sont réalisé (MMSE, CASI, CDR) et à partir des analyse statistique ont impliqué la relation entre ces test est la concentration d'AGE (chou et *al.*, 2019).

Chapitre 4

Résultats et discussion

Chapitre 04 : Résultats et discussion

4.1. Résultats

4.1.1. l'impact du diabète type 2 sur l'atrophie cérébrale de la maladie d'Alzheimer

D'après Kerti et *al.* (2013) ont trouvé que il ya une performance plus faible dans les 3 tâches de mémoire (rappel retardé, capacité d'apprentissage, consolidation) et diminution de volume hippocampique associé avec taux élevée de glucose et HbA1c.

La performance de la mémoire est corrélée au volume d'hippocampe donc une diminution de volume de hippocampe se traduit par une performance plus faible aussi que les niveaux inférieurs du taux de l'HbA1c et le glucose ont également associé à un volume d'hippocampe important

4.1.2. l'impacte du diabète type 2 sur lésion neuronale de la maladie d'Alzheimer

4.1.2.1. Génétiquement

D'après l'étude de Tang et *al.* (2019) réalisé en Chine, ils ont trouvé que le génotype $\epsilon 3/3$ était la plus élevée dans les 2 groupes, suivie des génotypes $\epsilon 3/4$ et $\epsilon 2/3$, tandis que les génotypes, $\epsilon 2/4$ et $\epsilon 4/4$ étaient les plus faibles indiquent qu'il avait une différence significative dans la fréquence de distribution de génotype $\epsilon 3/4$ entre les 2 groupes (Tab.4).

Tableau 4. Comparaison entre la fréquence allèle et la distribution de génotype ApoE chez les deux groupes (témoins et groupe de cas) (Tang et *al.*, 2019).

Groupe	Génotype	G. Contrôle	G .Cas	χ^2	P valeurs
Valeurs Actual	$\epsilon 2/3$	28	26	3,58	0,095
	$\epsilon 3/3$	95	79		
	$\epsilon 3/4$	17	38		
	$\epsilon 4/4$	1	8		
	$\epsilon 4/4$	1	4		
	$\epsilon 2/4$				

Le génotype d'ApoE $\epsilon 3/4$ contribue à l'augmentation des taux de lipides sanguins (TC, TG et LDL-C) et diminution HDL-C ce qui augmente le risque de MA (Tab .5) (Tang et *al.*, 2019).

Tableau 5 .Comparaison des taux des lipides sanguins de génotype ApoE entre les groupes témoins et les groupes des cas (en mmol/ml) (Tang et *al.*, 2019).

Groupe	Nbr des cases	TC	TG	LDL-C	HDL-C	
Groupe de contrôle	$\epsilon 2/3$	28	5,03±0,69	1,98±0,48	2,75±0,56	1,49±0,43
	$\epsilon 3/3$	95	4,86±0,74	1,83±0,53	2,58±0,62	1,51±0,42
	$\epsilon 3/4$	17	5,06±0,75	1,86±0,51	2,60±0,59	1,52±0,38
Groupe de cas	$\epsilon 2/3$	26	4,98±0,791	1,90±0,50	2,77±0,62	1,56±0,43
	$\epsilon 3/3$	79	5,10±1,15	1,82±0,41	2,57±0,65	1,50±0,44
	$\epsilon 3/4$	38	6,17±0,97	2,91±0,83++	3,52±0,68++	1,05±0,39++

4.1.2.2. Par phénomène d'insulinorésistance

A partir les résultats obtenus par les études de Hisayama, et de Rotterdam (2013), les chercheurs de la 1^{ère} étude ont montré que parmi 135 sujets, uniquement 21 patients (15,6%) ont développé une démence de type Alzheimer (Matsuzaki et *al.*, 2010).

Les fréquences des NPs ont été classées les 4 groupes suivants selon les critères du CERAD : [34.8% (n=47) pour aucun (score 0)], [17.0% (n=23) pour clairsemé (score 1)], 14.1% (n=19) pour modéré (score 2) et 34.1% (n=46) pour les fréquente (score 3)] tandis que le fréquence des NFT ont été classées dans les 4 groupes suivants par stade de Braak : [14.2%(n=19) pour le stade 0], [18.7% (n=25) pour les stades (1à2)],[44.0% (n=59) pour les stades (3à 4)]et[23.1%(n=31) pour les stades (5à6)] (Fig.7 et 8) (Matsuzaki et *al.*, 2010).

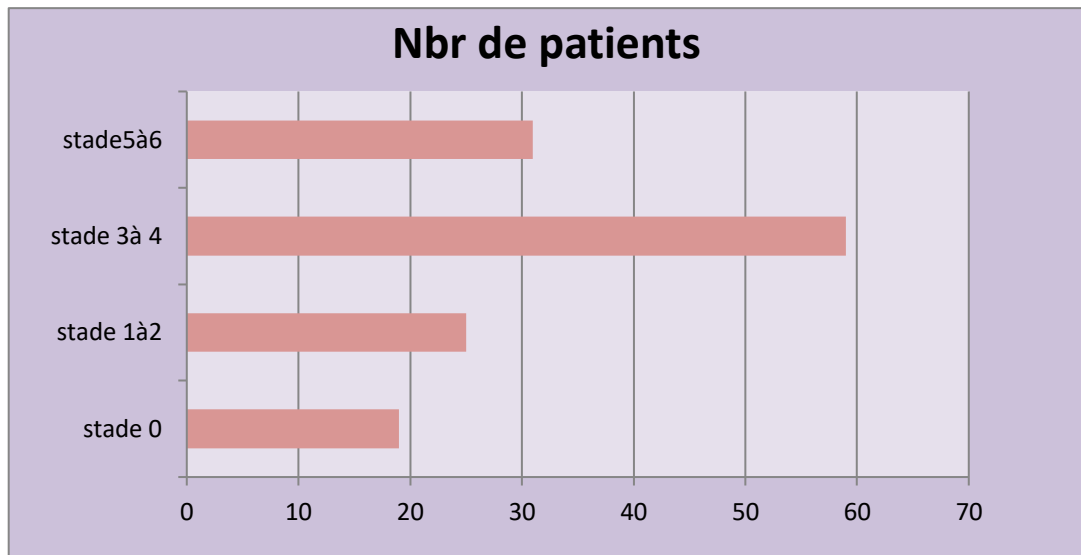


Figure 7. Résultats de DNF chez les patients incluse selon le test de stade Braak (Matsuzaki et *al.*, 2010).

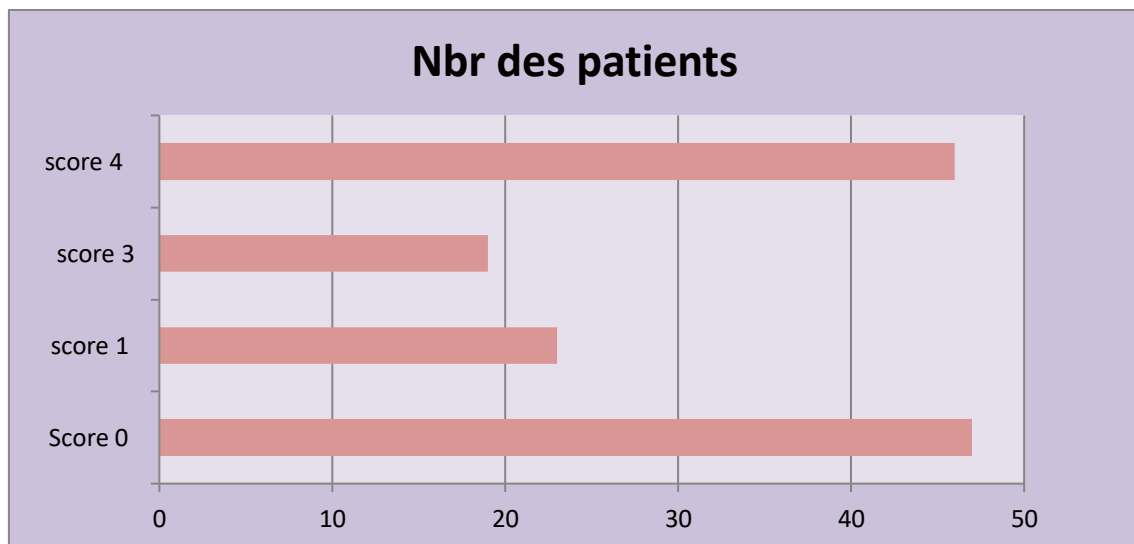


Figure 8. Résultats de NPs chez les patients incluse selon le test de CERAD (Matsuzaki et *al.*, 2010).

Ensuite les chercheurs de cette étude ils ont trouvé que le taux de glucose plasmatique, insuline, insulino-résistance (IR) sont plus significatifs aux résultats du test CERAD par rapport aux résultats de stade Braak, comme montre le tableau 6 (Matsuzaki et *al.*, 2010).

Ils ont trouvé que les groupes de score CERAD (1à 3) à des niveaux plus significativement élevée avec les facteurs liée au diabète par rapport les groupes de CERAD score (0) (Tab. 6) (Matsuzaki et *al.*, 2010).

Tableau 6. Les moyennes de glucose, insuline et HOMA-IR (ajusté par l'âge et le sexe selon le score CERAD et le stade Braak (Matsuzaki *et al.*, 2010)).

	Fréquence de NPs (score de CERAD)				p Value (score CERAD) 1-3 vs. 0	Fréquence de NFTs (stade Braak)				p Value (stade Braak) I-IV vs. 0
	0	1	2	3		0	I, II	III, IV	V, VI	
Glucose plasmatique à jeun, mmol/L	5.7	6.0	6.2	5.9	0.22	5.7	6.1	5.8	6.0	0.38
Glucose plasmatique post- charge 2h mmol/L	7.2	9.0c	9.6b	8.7	0.03	7.0	9.2c	8.4	8.5	0.13
Insuline à jeun _U/MI	4.6	6.1b	5.2	5.6c	0.03	5.1	5.0	5.2	5.7	0.81
HOMA-IR	1.2	1.6b	1.4	1.4c	0.02	1.3	1.4	1.3	1.5	0.62

Les résultats de Rotterdam study réalisé par Schrijvers *et al.* (2010), montrent que 211 participants ont développé la MA, 71 parmi eux dans les 3 ans, 37 entre 3 et 5,5 ans et 68 après 5,5 ans.

Dans le tableau 7 qui montre l'association de l'insuline à jeun et les niveaux de glucose, la résistance à l'insuline avec le risque de la MA dans les différentes étapes de suivi. Les résultats qui sont traités statistiquement montrent une relation entre des niveaux plus élevés de glucose et un risque de MA à court terme avec une augmentation du risque d'environ 40% par doublement des taux d'insuline et de la résistance à l'insuline dans le modèle entièrement ajusté (Schrijvers *et al.*, 2010).

Tableau 7. L'association des Taux de glucose, d'insuline et insulino-résistance avec le risque de la maladie d'Alzheimer fonction de temps écoulé jusqu'à l'événement (Schrijvers et *al.*, 2010)

	Suivi court : maximum 3ans (n _ 3,139)		Suivi moyen : 3à 5.5ans (n _ 2,881)		Suivi long : 5.5à9.7 ans (n _ 2,566)	
	HR (95% CI) a	HR (95% CI) b b	HR (95% CI) a	HR (95% CI) b	HR (95% CI) a	HR (95% CI)
Glucose (per SD)	1.08 (0.86– 1.35)	1.16 (0.93– 1.45)	0.79 (0.58– 1.08)	0.85 (0.61– 1.18)	0.70 (0.51– 0.96)	0.61 (0.41– 0.89)
Insuline (per log2)	1.12 (0.83– 1.51)	1.41 (1.02– 1.96)	0.65 (0.48– 0.89)	0.71 (0.49– 1.02)	0.83 (0.60– 1.14)	0.74 (0.51– 1.08)
Insulino-résistance (HOMA per log2)	1.12 (0.85– 1.46)	1.39 (1.04– 1.86)	0.68 (0.51– 0.89)	0.72 (0.52– 1.01)	0.80 (0.60– 1.07)	0.70 (0.50– 0.99)

4.1.2.3. Par les principaux biomarqueurs (A β , GSK-3 β , Score olfactif et AGE)

❖ La protéine amyloïde

D'après Kim et *al.* (2010), trouvé que les niveaux d'auto anticorps A β ont été significativement élevé dans le groupe DT2 de 45,4 \pm 7,7% par rapport au contrôle groupe (p inférieur de 0,0001), ainsi que les taux d'auto-anticorps A β étaient en corrélation statistiquement avec diverses autres mesures sériques (TG, TC, LDL) de groupe DT2 par rapport au groupe témoin.

❖ Activité du glycogène synthase kinase 3 bêta (GSK-3 β)

D'après test ELISA, ils ont constaté que le taux de GSK-3 β est plus élevée dans le groupe DT2-MCI (n=12) que le groupe DT2-nMCI (n=7) d'après l'utilisation de kit d'analyse de l'activité enzymatique, sont confirmé que DT2-MCI le groupe (n=33) avait une activité plaquettaire GSK-3 β plus élevé que DT2-nMCI groupe (n = 34), et le DT2-nMCI avait une activité GSK-3 β plus élevée que groupe témoin (n=6) (Fig. 9) (Xu et *al.*, 2016).

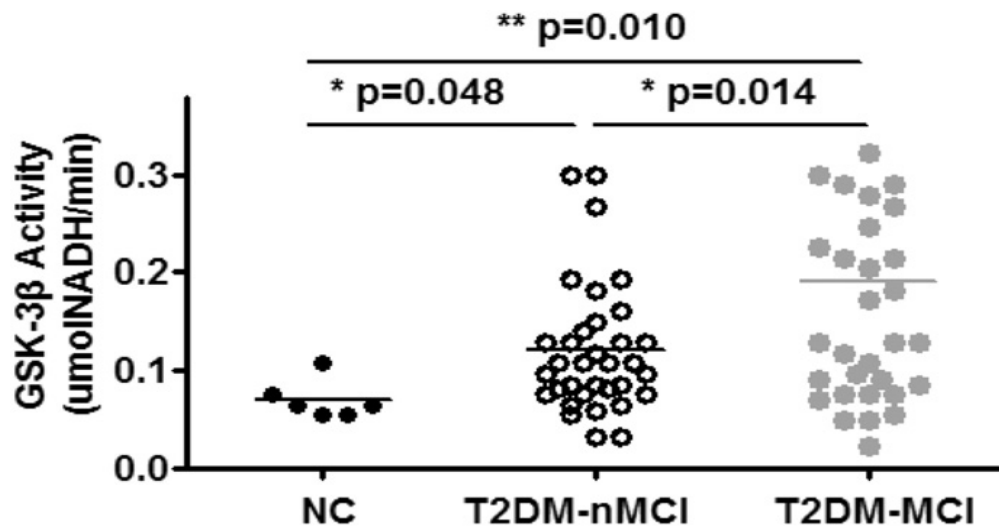


Figure 9. La différence d'activité plaquettaire GSK-3bêta entre le groupe témoins et les groupes de DT2-nMCI ,DT2-MCI (Xu et *al.*, 2016).

Le groupe T2DM-AD avait un rGSK-3β plus élevé que le groupe DT2-MCI, et le groupe de DT2-MCI avaient un rGSK-3β plus élevé que le groupeDT2-nMCI dans les plaquettes (Fig. 10) (Xu et *al.*, 2016).

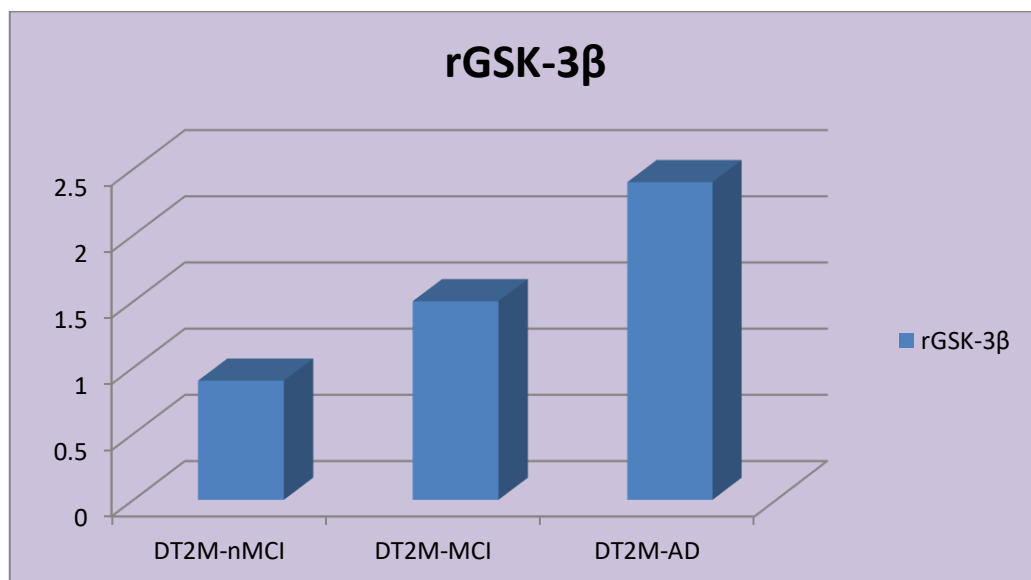


Figure 10. Les différences activité de GSK-3bêta plaquettaire entre les groupes DT2-MA, DT2-MCI et DT2-nMCI (Xu et *al.*, 2016)

❖ Le score olfactif

Le score olfactif était plus élevé dans le groupe DT2-MCI que le groupe DT2-nMCI. Les chercheurs dans cette étude ont détecté une corrélation négative entre score olfactif et le

score MMSE pour les patients diabétiques (DT2) ; montrée par une diminution de MMSE correspondant à une augmentation de score olfactif (Xu et al., 2016).

❖ Les produits terminaux de glycation (AGE)

Un totale de 25 patients atteints de MA probable et de diabète type 2 ont été inclus dans cette étude. Les résultats ont donné des moyennes de score MMES et CASI de 17,9 et 60,1 respectivement (Tab.8) (Chou et al., 2019).

Tableau 8 .Les moyennes de quelque caractéristique de base chez les patients atteint de la maladie d'Alzheimer et diabète type 2 (Chou et al., 2019).

Crétières	moyen	Ecart type %
AGE mg /ml	90.6	18.5 %
MMSE	17.9	5.7%
CASI	60.1	17.8%
CDR		
Score CDR=0.5	7	28
CDR= 1	17	68
CDR= 2	1	4

D'après le CDR ont trouvé (7/17/1 patient) qui possèdent score de CDR respectivement (0.5/1/2) (Tab. 8) depuis quelque temps (48 mois), les résultats de chaque test sont divisés en 2 groupes [groupe de détérioration (D) et non détérioration (ND)] ils ont trouvé(21/19/12) ; patients avec détérioration dans MMES ,CASI ,CDR respectivement (Tab .9) (Chou et al.,2019) .

Les résultats montrent que l'association entre AGE et MMES et CASI n'est pas significative pour les deux groupes (D, ND), par contre le test montre que les patients avec détérioration CDR sont significative avec les concentrations élevée par rapport le groupe ND 100.5 (14.2) contre 81.5 (17.7) ; P=0.007) (Tab .9) (Chou et al., 2019) .

Tableau 9. Résultats de concentration de l'AGE des patients atteint de la maladie d'Alzheimer et le diabète type 2 selon les testes (MMSE, CASI, CDR) dans les 2 groupes (Chou et *al.*, 2019)

	MMSE		CASI		CDR	
	ND	D	ND	D	ND	D
	4	21	6	19	13	12
AGE mg/ml	92.7 16.2	90.2	91.7	90.3	81.5 (17.7)	100.5 (14 .2)
P	0.82		0.88		0.007++	

4.2. Discussion

4.2.1. L'impact du diabète type 2 sur l'apparition de l'atrophie cérébrale (MA)

D'après les résultats obtenue par kerti et *al.* (2013), l'augmentation de taux du glucose à jeun (court terme) et Hb1Ac (long terme) provoque une faible performance de la mémoire comme chez des personnes âgées de bonne santé . Aussi une diminution du volume de hippocampe est déjà confirmé par des études précédentes sur des patients diabétiques et ceux qui ont une intolérance au glucose ; ce qui peut prouver : un risque plus élevée à la démence. ainsi que d'autre études réalisé en Angleterre montre un mauvaise contrôle glycémique était également associé à des troubles cognitifs (Vanhanen et *al.*, 1998 ;Lamport et *al.*, 2009) , cependant , il n'a pas été prouvé dans d'autres études qui réalisé en Taiwan et Finlanda (Hiltunen et *al.*, 2001 ;Fuh et *al.*, 2007) cela est du à une différence dans le test de cognition (Lamport et *al.*, 2009).

Chacune des ces études montre que le glucose à un effet sur la structure des neurones, a partir de dysfonctionnement mitochondriale.

Nous savons bien que les mitochondries sont essentielle pour la synthèse d'ATP et maintenir l'homéostasie du calcium qui est nécessaire à la fonction neuronale normal (Rizzuto et *al.*, 1998) une absorption excessive de calcium par mitochondries entraine une augmentation de la production de ROS (radicaux libre) , une inhibition de synthèse d'ATP , la libération de cytochrome C, il provoque également une augmentation de la perméabilité de la membrane interne (appelé transition de perméabilité de mitochondriale), (Brustovetsky et *al.*, 2002) .

Ce dysfonctionnement déclenche la dégénérescence neuronale et la mort cellulaire qui contribue à la physiopathologie de MA (atrophie cérébrale), ainsi que une diminution de signalisation de neurotransmetteurs et perte de contact synaptique (Lamport et *al.*, 2009).

D'autre part, le taux glucose élevé endommage le protéine de la cellule par le phénomène de glycation telle que protéine MIF, qui joue un rôle capitale dans la protection des tissu nerveux donc la diminution de leurs fonction permet le développement de MA (Kassar et *al.*, 2017).

En plus, l'augmentation de glucose conduit à l'augmentation d'AGE et RAGE et donc la formation des produits toxiques neurodégénérescence et lésions cérébrale vasculaire (Munch et *al.*, 1998 ; Yaffe et *al.*, 2011).

Lors quelle une événement stressant qui provoque la production de cortisol par les glandes surrénales , ce qui activé le cortex cérébral et hippocampe , si le stress est trop important ou devient chronique ,l'hippocampe peut subir des dommages causés par le cortisol produit ,comme être atrophie grâce à sa structure qui possèdent des nombreux récepteur aux glucocorticoïdes ,ce qui rend cette structure très vulnérable au stress ,ce dernier à un effet négativement sur la neurogènese de hippocampe en réduisent l'excitabilité de certains neurones de l'hippocampe par les glucocorticoïdes (Dorsemans,2018).

Des récents études faisant lien entre DT2 et MA, démontrent que la corticostérone intra-hippocampique chez souris, l'équivalent du cortisol chez l'humain favorisait la Phosphorylation de protéine tau et activité de GSK-3 β , cela signifié que tout défaut ou augmentation au niveau de cortisol peut conduire des problèmes aux niveaux de neurone et favorise les lésions neuronale et atrophie cérébrale. (Dorsemans, 2018).

En peut résumer certains des mécanismes de l'effet du diabète sur la maladie d'Alzheimer évoqués précédemment (Fig.11) (Smis-Robinson et *al.*, 2010).

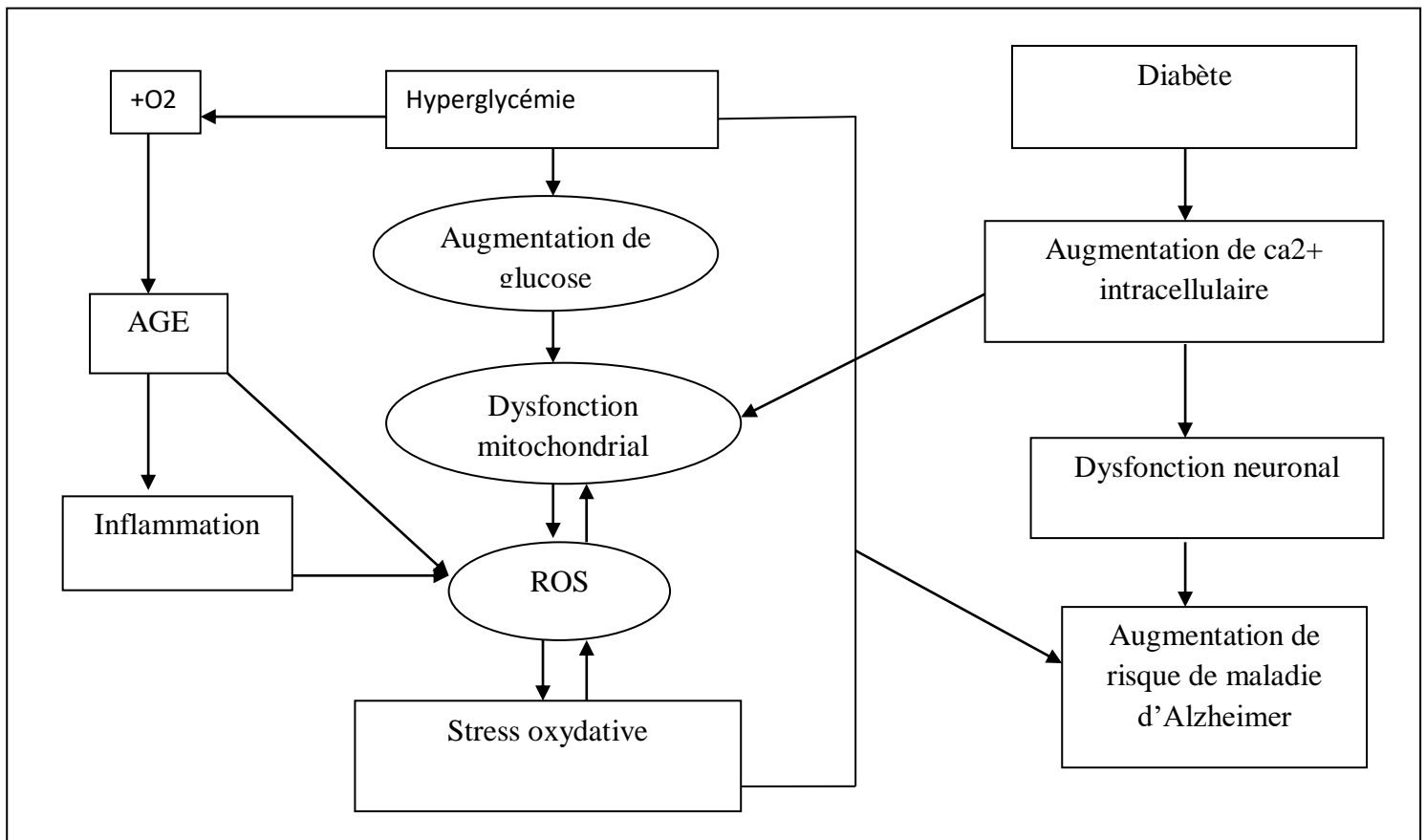


Figure 11. Certains mécanismes pathologiques associés au diabète pourraient causer la maladie d'Alzheimer (= augmentation de l'atrophie cérébrale) (Smis-Robinson *et al.*, 2010).

4.2.2. L'impacte du diabète type 2 sur lésion neuronale de la maladie d'Alzheimer

4.2.2.1. Génétiquement

D'après l'expérience de Tang *et al.* (2019), qui étudiaient le risque d'ApoE ϵ 3/4 chez le sujet diabétique en relation avec l'évolution du MA, ces chercheurs ont trouvé que ϵ 3/4 est fréquente dans les deux groupes (diabétique, diabétique avec la MA), ce qui permet de considérer comme un facteur de risque important pour les deux maladies. Cela a été déjà confirmé par des études précédentes ; l'une montre que ApoE ϵ 4 associé de manière significative sur le risque de DT2 (To *et al.*, 2011 ; Alharbi *et al.*, 2014), alors que autre étude montre son effet sur l'apprentissage tardif de la MA (Hudry *et al.*, 2013 ; Yu *et al.*, 2017) d'après la recherche de Irie *et al.* (2008), qui a étudié l'effet conjoint de diabète et ApoE4 sur l'évolution de la MA, il ont suggéré que le diabète est lié directement ou indirectement aux dommages neuronaux et que l'allèle ϵ 4 augmentait le risque de MA à partir d'une stimulation de dépôt d'amyloïde qui favorise la formation de plaque sénile. Irie *et al.* (2008), ces derniers résultats sont bien soutenus par l'étude de Baek *et al.* (2020), qui

ont trouvé que il ya une corrélation entre le génotype $\epsilon 4$ de ApoE et l'accumulation de taux de chaque une de béta amyloïde et tau .

Comme mentionné précédemment dans le résultats que l'ApoE $\epsilon 3/4$ augmenté le taux de lipides sanguins (TC,TG,LDL-C), il joue un rôle essentiel dans le métabolisme des lipides principalement le cholestérol , ce dernier joué un rôle important dans la formation des points de contact entre les cellules neuronal indispensable aux développement cérébrale (Tang et *al.*, 2019) .

Les cellules nerveuse sécrète le cholestérol mais en quantité insuffisante pour maintenir sa survie, elles l'apporté de la cellule alentours (principalement l'astrocytes) et transporté à l'aide d'un Apolipoprotéine (Zhang et *al.*, 2014 ; Zhang et *al.*, 2016) .

L'ensembles des études (Chaetier-Harline et *al.*, 2002 ; Hatters et *al.*, 2006 ;Vance ,2012 ; Jeong , 2019) : dit que lorsque une mutation génétique sur ApoE qui donne ApoE 4, ce dernier est liée aux pathologies de la maladie d'Alzheimer , grâce a leur faible capacité de transporter des liaison lipidiques, qui se traduisent par une hyper-cholestéronomie, favorisé par la diminution de APP soluble et donc ce qui entraînent l'augmentation dans le β amyloïde .

La diminution de transport de cholestérol de l'astrocytes vers neurone provoque un dysfonction dans le connexion entre les neurone (Sims-Robinson et *al.*,2010), ainsi que une altération de plasticité synaptique et un changement da facilitation de pouls apparié et Potentialisation à long terme (Koudinov et Koudinova, 2002).

Le cholestérol joue un rôle essentiel dans la fonction synaptique à travers son effet sur les protéines requise pour la libération de neurotransmetteurs principalement la protéine SNAP-25, une carence en cholestérol équivaut à une diminution en SNAP-25 donc pas de transmission synaptique qui semblable que la fonction des synapses immature (Van Dejjik et *al.*, 2017).

D'autres étude réalisé sur un modèle murins transgénique montre que le cholestérol peut être accusé dans la formation de plaque sénile dans le cerveau, grâce le phénomène du stress oxydative, le cholestérol sera oxydé par hydroxyle en HC24, HC27, ce dernier entrain dans l'augmentation de A β (Bjorkhem et *al.*, 2006 ; Prasanthi et *al.*, 2009).

4.2.2.2. Phénomène d'insulinorésistance

Tout d'abord ,avant de discuter les résultats doit être d'abord révéler le rôle d'insuline dans le cerveau ,insuline a une rôle critique dans la mémoire, apprentissage (Petit-Paitel,

2010), elle modulerait l'action de neurotransmetteurs telle que acétylcholine et noradrénaline et le recrutement du RC de type GABA_A (Lautier et Grigorescu,2009) , et leur rôle avec IGF-1 sur la différenciation neuronale, leur RC s'expriment dans les cellule neuronale ,gliale ainsi que la bulb olfactif, hippocampe .

D'après les résultats des recherches de (Matsuzaki et *al.*, 2010 ; Schrijver et *al.*, 2010), et qui ont montré que il ya une relation relative entre hyperinsulinémie et insulino-résistance avec l'apparition du MA. Les chercheurs du Hisayama study ont trouvé aussi que, le taux du glucose et d'insuline, ainsi que l'insulino-résistance sont plus corrélés aux résultats du CERAD, qui détecte la présence de dépôt amyloïde par rapport les résultats du stade Braak (détectant la présence du DNF). se qui peut expliquer que le dépôts d'amyloïde peut être considéré comme l'initiation du MA, et que la pathologie du DNF sont moins associé aux diabète car il peut être compter parmi les conséquences du dépôt d'amyloïde (Hardy, 2006).

De plus nombreux étude qui renforcé ces résultats et montrent que insuline intervient dans la libération du intracellulaire d'amyloïde et accélère leur accumulation dans le cerveau, le taux de A β est résultants de la synthèse mais aussi de la dégradations, l'une des enzymes impliquées dans la dégradation de l'A β est IDE (insulin degrading enzyme) qui s'exprimé dans le cerveau et participe à la clairance du A β du tissu cérébrale et joue un rôle principale dans la catabolisme du insuline, une faible activité de cette IDE se traduisent par hyperinsulinimie puis une insulino-résistance qui entrain dans accumulations du A β (Fig.12) (Lautier et Grigorescu,2009).

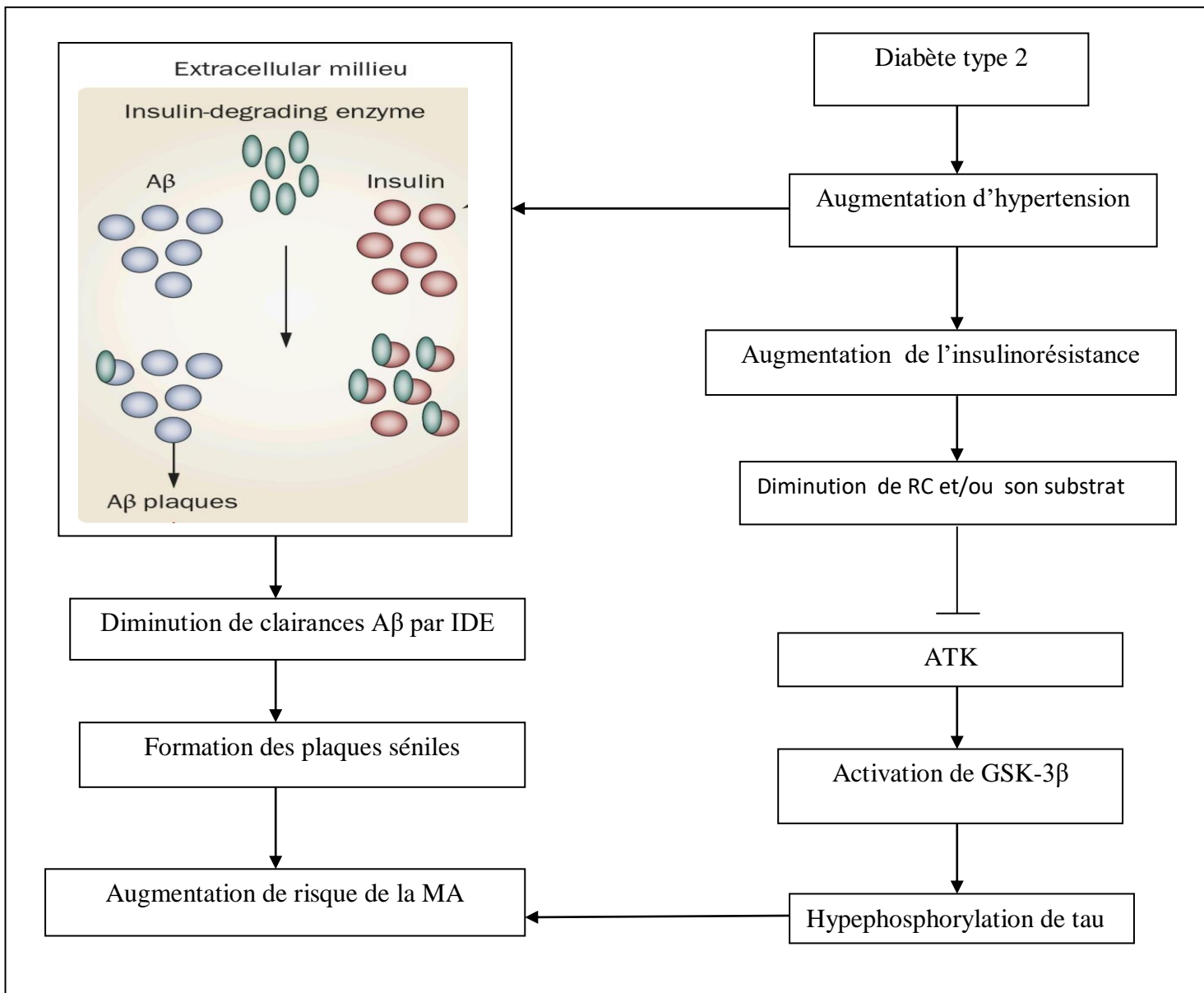


Figure 12. L'influence possible du diabète type 2 sur l'apparition de la maladie d'Alzheimer (Smis-Robinson et al., 2010).

4.2.2.3. L'effet des principaux biomarqueurs sur la maladie d'Alzheimer (Aβ, GSK-3β, Score olfactif, AGE)

❖ Pour Aβ

Les résultats obtenus pour les biomarqueur auto AC Aβ renforcent tous ce qui a été mentionnés ci-dessus, car les chercheurs de ces études ont trouvé que des niveaux élevés de l'auto anticorps du Aβ chez les sujet diabétiques ce qui se reflète sur les niveaux d'Ag. Ils ont montré aussi que ces auto anticorps sont considérés comme des biomarqueurs précoces du MA (Kim et al., 2010).

❖ Pour (GSK-3 β)

Tous d'abord GSK-3 β est une enzyme exprimée de manière ubiquitaire sérine/thréonine kinase et hautement conservée trouvée chez tous les eucaryotes.

D'après l'étude de (Xu et al., 2016), ils ont trouvé que l'activité de GSK-3 β très élevée chez les patients diabétiques atteints de déficits cognitifs légers ils suggèrent que le GSK-3 β impliqué à la fois dans DT2 et MA comme un métabolisme perturbé le glycogène (Rayasam et al., 2009) hyperphosphorylation de tau (Martin et al., 2013) dégénérescence (Phiel et al., 2003).

GSK-3 β est l'une des essentielles molécules de signalisation en aval d'ATK et le défaut de signalisation de l'insuline dans l'obésité et dans le diabète type 2 entraîne une activation aberrante de GSK-3 β conduisant à une augmentation de la phosphorylation et l'accumulation de tau (Fig.12) (Azoulay, 2017).

GSK-3 β c'est la principale kinase phosphorylant le tau *in vivo*, l'augmentation de l'activité de GSK-3 β dans le cerveau entraîne une hyperphosphorylation de protéine de tau qui favorise leur assemblage en microtubule qui provoque l'apparition de DNF (Hye et al., 2004 ; Sheng et al., 2012).

❖ Pour Fonction olfactif

D'après les résultats, ils ont montré que il ya une forte relation entre le dysfonctionnement olfactif et déclin cognitif chez les patients atteints de DT2 donc la dysfonction olfactif un symptôme perçue de nombreuses maladies neurodégénératives en particulier le MA (Attems et al., 2014).

D'après des signes histopathologiques de MA, une DNF sont observés dans la pulpe olfactive tandis que la plaque amyloïde ont été trouvés dans l'épithélium olfactive, noyaux olfactifs, et des régions limbiques associées aux fonctions olfactives ainsi que un déficit cholinergique pourrait participer aux troubles olfactifs présents chez le patient de MA (Lombion et al., 2010).

❖ Pour AGE

D'après les résultats qui montrent que l'AGE est plus associée de CDR que MMSE, CASI ils sont expliqués ça comme suit : chaque une de MMSE et CASI sont plus significatives au sexe, éducation, l'âge, par contre le CDR à évalué la perte cognitive. Ils ont suggèrent que d'AGE sont prédire de détérioration à long terme de la cognition qui ne évaluations psychométriques globales, nommément MMSE et CASI (Chou et al., 2019).

Les AGEs sont des groupes hétérogènes de molécule formé par réaction irréversible non enzymatique, ils ont exercé une toxicité directe sur les neurones en provoquant leur apoptose, faisant de ce produit glyqué des fragments neurotoxiques importants de la MA (Takeuchi et *al.*, 2004).

L'hyperglycémie chez patients diabétiques a augmenté la concentration d'AGE, que l'on peut observer dans la dégénérescence de plaque amyloïde et DNF (Smith et *al.*, 1994)

Le RAGE est impliqué dans le mécanisme neurotoxique, c'est un RC exprimé dans le cerveau à la surface cellulaire des neurones et des astrocytes, leur expression est augmentée aux niveaux de hippocampe dans le cas de MA (Yan et *al.*, 2009).

Le RAGE est ainsi impliqué dans nombreux processus cellulaires comme l'inflammation, l'apoptose, l'autophagie. Il peut stimuler une série de cascades de transduction du signal, et conduire à l'activation du facteur de transcription NFκB et à une augmentation de l'expression de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNF-α ...). RAGE et les cytokines pro-inflammatoires produites sont des acteurs dans les maladies neurodégénératives (Azoulay, 2017)

Les AGEs et le peptide bêta amyloïde activent le RAGE ce qui déclenche un stress oxydant et plusieurs saignements intracellulaires en cascade favorisant la dégénérescence neuronale, elles entraînent aussi un dysfonctionnement mitochondrial contribuant à la dégénérescence neuronale (Chah et *al.*, 2013) (Fig.12)

Conclusion

Conclusion

A la fin de notre mémoire qui comprend une synthèse des ensembles des recherches étudiant l'impact du diabète type 2 dans l'évolution de l'Alzheimer. Nous concluons que le diabète est une maladie silencieuse très complexe avec risques multiples sur la santé humaine. Elle est associée à une ou plusieurs maladies soit métaboliques soit fonctionnelles. La maladie d'Alzheimer est la maladie neurodégénérative la plus courante et plus dangereuses aujourd'hui. D'après de nombreuses études on trouve que la relation entre les deux maladies est multifactorielles pour cela nous avons la mise en évidence les liens existants entre eux.

Chacune des deux maladies sont d'origine mal connues, touchant généralement les sujets « âgés », donc l'âge est le principale facteur de risque pour les deux maladies (Pasquier et *al.*, 2006) ainsi que jusqu'à présent il n'existe pas une thérapie ou traitement curatif pour les deux maladies. Touts les traitements proposés sont pour soulager les symptômes et la protection contre les complications secondaires.

Aujourd'hui nombreuses expériences sont menés afin de chercher un traitement telle que l'insulino thérapie intranasal, se qui repose sur l'insuline ou agoniste d'insuline car il cible efficacement et directement le cerveau pour soutenir le métabolisme énergétique et la survie cellulaire ainsi que plasticité neuronal qui commencent à défaillir dans les premiers stades de la neurodégénerence (de la Monte, 2013). Une autre étude suggère que l'administration d'insuline intranasal peut avoir un avantage thérapeutique en stabilisant ou en améliorant la cognition, la fonction et le métabolisme cérébrale du glucose chez les patients atteints d'Alzheimer (Craft et *al.*, 2012).

Nombreux études perspectives basées sur le glucagon-like peptide -1 (GLP-1), c'est une hormone peptidique du 30 acides aminé dérivé du gène pro glucagon. Il stimule la sécrétion d'insuline et inhibe la sécrétion du glucagon ils ont montré que le GLP -1 diminue la prise alimentaire l'appétit ainsi que elle protège la cellule béta. Le GLP-1 affect la fonction neurologique et cognitive il joue un rôle régulateur sur le métabolisme glucidique (Simsir et *al.*, 2018).

Autres études ont adopté des plantes médicinales chinoises traditionnelles qui représentent une source importante de composé naturels qui empêche la progression de la maladie d'Alzheimer parmi une vingtaine des plantes tests, les extraits de Polygonaux multiforme, Sanguisorbe spp et Scutellaria baicalensis ont montré une inhibition apparente de GSK3 β (Kaufmann et *al.*, 2009).

Pour l'instant, le mécanisme d'impact du diabète type 2 sur la survenue de la maladie d'Alzheimer reste encore un objet de recherche, il n'est pas défini d'une manière définitive ou séquentielle. Même si certaines recherches suggèrent l'inverse que la maladie d'Alzheimer peut induire un diabète type 2, tandis que d'autres réfutent le lien entre les deux maladies et même si on le trouve c'est avec une faible probabilité (Thambisetty et *al.*, 2013).

Quelques soit la relation confirmée ou infirmée, on se rapproche de la confirmation d'après de nombreuses recherches. Nous soulignons que la meilleure option c'est " la prévention" qui sera beaucoup mieux que la thérapie et parmi les grands outils de la prévention qui protège contre la plupart des maladies non seulement diabète type 2 et la maladie d'Alzheimer, c'est de adopter un style de vie correct et vivre dans un environnement sain en régulant et diversifiant l'alimentation, gardez un poids normal et évitez la consommation de tabac, faites le sport régulièrement, le sommeil suffisamment, amélioration et le développement d'aspect culturel et la plus importants c'est d'éviter l'intolérance, l'anxiété et la tension psychologique, dépression et toujours travailler pour élever l'état psychologique.

Références Bibliographique

Référence Bibliographique

-A-

Alharbi K.K., Khan I.A., Syed R . 2014. Association of apolipoprotein E polymorphism with type 2 diabetes mellitus in a saudi population. *DNA and cell biology* .33 (9): 637-641.

Attems J., Walker L., Jellinger K.A .2014. Olfactory bulb involvement in neurodegenerative disease. *Acta neuropathologica* . 127 (4): 459-475.

Azoulai C. 2017. Diabète de type 2 et maladie neurodégénératives : un domaine emergent. P1,Thèse de doctorat , Université de Bordeaux ,U.F.R Des Sciences Medicales , France,pp.14-31.

-B-

Baek M.S., Cho H ., Lee H.S ., Lee J. H., Ryu y.H., Lyoo C.H . 2020. Effect of APOE e4genotypa on amyloide-B and tau accumulation in Alzheimer's disease. *Alzheimer's research & thérapy* . 12 (1): 1-12.

Baltzer L. 2016. Olfaction et Maladie d'Alzheimer : une piste pour le diagnostic et le traitement? .Thèse de doctorat ,Université de Bordeaux. U.F.R Des sciences pharmaceutiques, France. p.36.

Bjorkhem I., Heverin M., Leoni V.,Meaney S., Diczfalusy U. 2006. Oxysterols and Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica* .114 : 43-49.

Bringer J.,Raingeard I., Renard E. 2003. Déceler et traiter l'insulinorésistance et ses conséquence. *Post'U FMC HGE (Suppl)* . Paris : 198-202

Brustovetsky N., Brustovetsky T., Jemmerson R., Dubinsky J.M . 2002 . Calcium-induced cytochrome c release forme CNS mitochondria associated with the permeability transition and rupture of the permeability transition and rupture of the outer membrane. *Journal of neuroscience* . 80 (2): 207-218.

Buysschaert M., Salama G. 2001. Diabétologie clinique. Boeck & De Éd ,Mimi Editions - Masson, Bruxelles . pp.21-22

-C-

Chaetier-Harlin M.C., Araria-Goumidi L., Lambert J.C. 2002. Les formes tradivesde la maladie d'Alzheimer: de la génétique à la biologie. *Médecine/ Sciences* . 18 (6-7) :709-716.

Chah Y.K ., Basir R ., Talib H ., Tie T.H ., Nordin N. 2013. Receptor for advanced glycation end products and its involvement in inflammatory diseases. *International journal of inflammation* .2013.

Chami M.A ., Zemmour L ., Midoun N., Belhadj M. 2015. Diabète sucré du sujet âgé : le première enquete algérienne. Médecine des maladies Métabolique .9 (2) : 210-215.

Cheng G., Huang C., Deng H ., Wang H . 2012. Diabetes as a risk factor dementia and mild cognitive impairment : a meta-analysis of longitudinal studies. Internal medicine journal . 42 (5): 484-491.

Chou P.S., Wu M.N., Yang C.C., Shen C.T., Yang Y.H. 2019. Effect of advanced glycation end products on the progression of Alzheimer's disease. Journal of Alzheimer's disease .72 (1) :191-197.

Correia S.C., Santos R.X ., Carvalho C ., Cardoso S ., Candeias E ., Santos M.S ., Oliveira C.R ., Moreira P.L . 2012 . Insulin signaling , glucose metabolism and mitochondria :major players in Alzheimer's disease and diabetes interrelation. Brain research .1441 : 64-78.

Cowppli-Bony P., Dartigues J.F., Orgogozo J.M . 2006 . Facteurs de risque vasculaire et risque de maladie d'Alzheimer : revus d'études épidémiologiques. Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement . 4 (1) : 47-60.

Craft S., Baker L.D., Montine T.J ., Minoshima S ., Watson G.S., Claxton, A ., Arbuckle M ., Callaghan M ., Tsai E ., Plymate S.R., Green P.S., Leverena J ., Cross D ., Gerton, B. 2012. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. Archives of neurology . 69 (1) :29-38.

Cukierman T ., Gerstein H.C ., Williamson J.D . 2005 . Cognitive decline and dementia in diabetes- systematic overview of prospective observational studies. Diabetologia .48 (12): 2460-2469.

-D-

Dartigues J. F., Berr C., Helmer C., Letenneur L .2002. Epidémiologie de la maladie d'Alzheimer. médecine/sciences . 18 (6-7) :737-743.

Dartigues J.F., Helmer C .2009. Comment expliquer le retard au diagnostic de maladie d'Alzheimer en France ? Gérontologie et société .32 (128-129):183-193.

De la Monte S.M .2013. Intranasal insulin therapy for cognitive impairment and neurodegeneration : current state of the art. Expert opinion on drug delivery . 10 (12) :1699-1709.

De la Torre J.C. 2000 . Impaired cerebral rovascular perfusion : Summary of evidence in support of its causality in Alzheimer's disease. Annals of the New York Academy of Sciences .924 (1) : 136-152.

Decroix A. 2016 . Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des malades et de leurs aidants familiaux. Thèse de doctorat , Université Lille 2- droit et santé , Faculté des sciences pharmaceutique , France . p.20.p.22

Delacourte A., Campion D., Davous P. 2007 . Maladie d'Alzheimer. EMC(Elsevier MassonSAS , Paris) Neurologie . 4 (3) :1-26.

den Heijer T., Vermeer S.E ., Van Dijk E.J ., Prins N.D ., Koudstaal P.J ., Hofman A ., retellet M.M.B . 2003 . Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI. Diabetologia .46 (12) :1604-1610.

Dorsemans A. C . 2018 . Diabète, inflammation et stress oxydatif : impact sur le barrière hémato-encéphalique, la neurogenèse et la réparation cérébrale. Thèse de doctorat, Université de Réunion, Science de la vie et de la santé, France. P86-87

Drouin P., Blicke J.F., Charbonnel B., Guillausseau P.J., Plouin P.F., Daninos J.M., Balarac N., Sauvanet J.P. 1999 . Diagnostic et classification du diabète sucré les nouveaux critères. Diabetes & Metabolism. 25 (1) :72-83.

Duyckaerts C., Colle M.A., Delatour B ., Hauw J.J. 1999 . Maladie d'Alzheimer : lésions et leur progression. Rev Neurol Paris .155 :17-27.

-F-

Fuh J.L., Wang S.J ., Hwu C.M., Lu S.R. 2007 . Glucose tolerance status and cognitive impairment in early middle-aged women. Diabetic medicine .24 (7) :788-791.

-G-

Grandjean S. 2018 . Prise en charge à l'officine de la maladie d'Alzheimer. Aix Marseille Université -Faculté de pharmacie.148 p.

Grimaldi A., Heurtier A., Cornet Ph., Masseboeuf N., Popelier M., Sachon C. 2001 . Guide pratique de diabète. 2ème édition . MASSON. 398 p.

Grimaldi A., Sachon C., Bosquet F. 1995 . Les diabètes comprendre pour traiter. T. &. Doc, Editions Médicales Internationales.p.72-73

Grimaldi A. 2000. Diabétologie. Questions d'intemat. Paris -VI.

Gudala K., Bansal D ., Schifano F., Bhansali A .2013. Diabetes mellitus and risk of dementia : A meta-analysis of prospective observational studies. Journal of diabetes investigation .4 (6) :640-650.

Guénin-Dubourg A. 2014 . Etude des modifications structurales et fonctionnelles de l'albumine dans le diabète de type 2: identification de biomarqueurs de glycoxydation et de facteurs de risque de complications vasculaires. Thèse de doctorat . Université de Réunion, France.p.18.

-H-

Han W. Li C. 2010. Linking type 2 diabetes and Alzheimer's disease. Proceedings of the National Academy of Sciences .107 (15) :6557-6558.

Hardy J. 2006 . Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis: an update and reappraisal. *Journal of Alzheimer's disease* . 9 (s3) : 151-153.

Hatters D.M., Peters-Libeu C.A ., Weisgraber K.H. 2006. ApolipoproteinE structure:insights into function. *Trends in Biochemical sciences* .31 (8) : 445-454.

Hémar A., Mulle Ch.2011.Maladie d'Alzheimer,peptide B-amyloide et synapses. *médecine/sciences* .27 (8-9) :733-736.

Hiltunen L.A., Keinanen-kiukaanniemi S.M., Laara E.M.. 2001. Glucose tolerance and cognitive impirment in an elderly population. *Public health* .5 (3): 197-200.

Hudry E., Dashkoff J., Roe A.D .,Takeda S ., Koffie R.M ., Hashimoto T., Scheel M .,Spires-Jones T., Arbel-Ornath M ., Betensky R ., Davidson B.L ., Hyman B.T . 2013 . Gene transfer of human Apoe isoforms results in differential modulation of amyloid deposition and neurotoxicity in mouse brain. *Science tranlational medicine* .5 (212): 212ra161-212ra161.

Hye A ., Kerr F., Archer N .,Foy C ., Poppe M ., Brown R., Hamilton G ., Powell J ., Adentron B., Lovestone S. 2004 . Glycogen synthase kinase-3 is increased in white cellus early in Alzheimer's disease. *Neuroscience letters* . 373 (1) : 2-4.

-I-

Irie F., Fitzpatrick A.I ., Lopez O.L.,Kuller L.H .,Peila R .,Newman A.B ., Launer L.J. 2008 . Enchanced risk for Alzheimer disease in persons with type 2 diabetes and APOE e4:the cardiovascular Health Study. *Archives of neurology* .65 (1): 89-93.

-J-

Jeong W.,Lee H .,Cho S ., Seo J. 2019. APOE4-induced cholesterol dysregulation and its brain cell type -specific implications in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Molecules and cells* . 42 (11) : 739.

-K-

Kassar O., Morais M.P., Xu S .,Adam E.L .,Chamberlain R.C ., Jenkins B .,James T.D .,Francis P.T .,Ward S .,Williams R.J ., Den Elsen J.V. Macrophage migration inhibitory factor is subjected to glucose modification and oxidation in Alzheimer's disease .*Scientific reports* .7(1):1-12

Kaufmann D., Herrmann F., Wink M .2009. Extracts from traditional chinese medical plants inhibit glycogen synthase kinase 3 B activity , a potential Alzheimer target. *Zeitschrift fur phytotherapie* . 30 (S 01): v16.

Kerti L.,Witte A.V.,Winkler A.,Grittner U., Rujescu D., Floel A .2013. Higher glucose levels associated with lower memory and reduced hippocampale microstructure. *Neurology* . 81 (20):1746-1752.

Khalifa S .2009. Le diabète sucré (éd. OPU- 4382, pp. 16-17-18), Algérie.pp.16-18

Kim I.,Lee J., Hong H.J., Jung E.S., KU Y.H .,Jeong I.K ., ChoY.M.,SO I., Park K.S.,Mook-Jung I. 2010 . A relationship between Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus through the measurement of serum amyloid- B autoantibodies. Journal of Alzheimer's Disease .19 (4) :1371-1376.

Koekkoek P.S., Kappelle L.J., Van ben Berg E., Rutten G.E., Biessels G.J. 2015 . Cognitive function in patients with diabetes mellitus : guidance for daily care. The Lancet Neurology .14 (3): 329-340.

Koudinov A.R., Koudinova N.V. 2002. Cholesterol's role in synapse formation. Science's compass letters Science & Society Policy Forum Books et al.P erspectives Reviews.Science .295 (5563): 2213-2214.

-L-

Lamport D.J., Lawton C.L., Mansfield M.W., Dye L. 2009. Impairments in glucose tolerance can have a negative impact on cognitive function: a systematic research review. Neuroscience & Biobehavioral Reviews . 33 (3): 294-413.

Lapre E. 2010. Maladie d'Alzheimer et thérapies non médicamenteuses : evaluation de la stimulation cognitive et de l'activité physique sur le fonctionnement exécutif. Thèse de doctorat ,l'Université Victor Segalen Bordeaux 2,Sceince Humaines et Sociales . p.28.

Lautier C., Grigorescu F. 2009. Maladie neurodégénératives et diabète. médecine/science .25 (4): 337-340.

Lester-Coll N., Rivera E.J., Sosciaa S.J., Doiron K.,Wands J.JR., de la Monte S.M .2006 . Intracerebral streptozotocin model of type 3 diabetes: relevance to sporadic Alzheimer's disease. Journal of Alzheimer's Disease .9 (1): 13-33.

Lombion S., Rumbach L., Millot J.L.2010. Olfaction et pathologies neurodégénératives. La Lettre du neurologue .,14 (5): 152-158.

Louichene S. 2016. Effet d'un traitement anti-oxydant sur l'intoxication chronique à l'aluminium, étude expérimentale chez la souris(Doctoral dissertation,Université d'Oran1-Ahmed Ben Bella, Algérie.

Luchsinger J.A., Reitz C., Honig L.S.,Tang M.X.,Shea S., Mayeux R.2005 . Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. Neurology . 65 (4): 545-551.

Lucker, L. G. 2003. la maladie d'Alzheimer: parcours du combattant parcours du combattant.. Genève, Faculté de Médecine de Genève - Immersion en communauté, Suisse. p.27.p.29

-M-

Maitre M., Klein C., Mensah-Nyagan A.G. 2017. Mécanismes ,facteurs de risque et stratégies thérapeutiques dans la maladie d'Alzheimer. NPG Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie . 17 (102):352-364.

Malaplate-Armand C., Desbene C., Pillot T., Olivier J.L.2009 . Diagnostic biologique de la maladie d'Alzheimer : avancées ,limites et perspectives. Revue Neurologique . 165 (6-7): 511-520.

Marfai L. 2013. Les difficultés rencontrées lors du développement de nouvelles molécules thérapeutiques dans l'indication de la maladie d'Alzheimer,Thèse de doctorat .Université de Lorraine,Faculté de pharmacie, France. pp.38-39.

Maitre M., Klein C., Mensah-Nyagan A.G .2013. Tau protein kinases: involvement in Alzheimer's disease . Ageing research reviews . 12 (1): 289-309.

Matsuzaki T., Sasaki K.,Tanizaki Y., Hata J.,Fujimi K.,Matsui Y., Sekita A., Kanba S.,Kiyohara Y., Iwaki T. 2010. Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease: the Hisayama study. Neurology .75 (9) :764-770.

Medeiros R., Baglietto-Vargas D., Laferla F.M.. 2011 . The role of tau in Alzheimer's disease and related disorders. CNS neuroscience & therapeutics .17 (5): 514-524.

Mimouni-Zerguini S. 2008 . Le diabète sucré. Service diabétologie de l'hôpital Mustapha Bacha à Alger, Algérie.p.10.p.13

Molvén A.,Ringdal M.,Nordbo A.M.,Raeder H.,Stoy J.,Lipkind G.M.,Steiner D.M.,Philipson L.H.,Bergmann I.,Aarskog D.,Undlien D.E.,Joner G.,Sovik O.,Childhood Diabetes Study.Groupe N.,Bell G.I.,Njolstad P.R. 2008. Mutations in the insulin gene can cause MODY and autoantibody-negative type 1 diabetes. Diabetes .57 (4): 1131-1135.

Munch G., Schinzel R., Loske,C.,Wong A.,Durany N., Li, J.J .,Vlassara H., Smith M.A., Perry.G., Riederer P. 1998 . Alzheimer's disease-synergistic effects of glucose deficit,oxidative stress and advanced glycation endproducts. Journal of neural transmission .105 (4-5) : 439-461.

-N-

Nebti N. 2017 . Critères de diagnostic et classification du diabète sucré. (r. a. pratique, Éd.) Les cahiers du praticien (LCP N° 2), pp.12-14.

-O-

Ott A., Stolk P.,Van Harskamp F., Pols H.A.P., Hofman A., Breteler M.M.B. 1999 . Diabetes mellitus and the risk of dementia : The Rotterdam Study . Neurology . 53 (9) :1937-1937.

-P-

Pasquier F., Boulogne A., Leys D., Fontaine P. 2006 . Diabetes mellitus and dementia. *Diabetes & metabolism* .32 (5) : 403-414.

Paul K.C., Jerrett M., Ritz B. 2018 . Type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease : Overlapping biologic mechanisms and environmental risk factors. *Current environmental health reports* . 5 (1) : 44-58.

Peila R., Rodriguez B.L., Launer L.J., Asia 2002. Type 2 diabetes ,APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes* .51 (4): 1256-1262.

Perlemuter L., Colin de l'Hortet G., Sélam J-L., Simon D., Chanu B. 2000 . Diabète et maladies métaboliques .3ème éditions , Masson ,Paris, France ,416 p.

Pernot B., Beaufils E., Homment C., Constans T., Mondon K. 2019 . Diabète de type 2 et troubles cognitifs: une revue de littérature. *NPG Neurology-Psychiatrie-Gériatrie* . 15 (88): 219-224.

Petit-Paitel A. 2010 . GSK-3B : une kinase au coeur des maladies neuro-dégénératives? *médecine/science* .26 (5) :516-521.

Peila R., Rodriguez B.L., Launer L.J., Asia 2003 . GSK-3B regulates production of Alzheimer's disease amyloid-B peptides. *Nature* .423 (6938) :235-439.

Pirson N., Maiter D., Alexopoulou O. 2016 . Prise en charge du diabète gestationnel en 2016: une revue de la littérature. *Louvain édicale* . 135 (10) :661-668.

Prasanthi J.R., Huls A., Thomasson S., Thompson A., Schommer E., Ghribi O. 2009 . Differential effects of 24-hydroxycholesterol and 27-hydroxycholesterol on B-amyloid precursor protein levels and processing in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Molecular Neurodegeneration* .4 (1) : 1-8.

Prudhomme Ch., Marie-France B. 2011 . pathologies endocriniennes et métabolique. Dans C.-F. Prudhomme, & Maloine , pathologies endocriniennes et métaboliques Paris, France. p. 20.

-R-

Rayasam G.V., Tulasi V.K., Sodhi R., Davis J.A., Ray A. 2009 . Glycogen synthase kinase 3: more than a namesake. *British journal of pharmacology* .156 (6) :885-898.

Rebai R., Boudah A. 2017 . Corrélation entre le comportement dépressif, le profil lipidique et les paramètres du stress oxydatif au cours du diabète expérimental ,Thèse de doctorat , جامعة الاخوة منتوري قسنطينة (الاخوة منتوري قسنطينة), Costantin, Algérie. p.3

Riglleau V., Lang J., Gin H. 2007 . Etiologie et physiopathologie du diabète de type 2. *Endocrinologie -nutrition* .10 :10-366.

Rizzuto R., Pinton P., Brini M., Chiesa A., Filippin L., Pozzan T. 1999 . Mitochondria as biosensors of calcium microdomains. *Cell calcium* . 26 (5) :193-200.

Roberts R.O., Knopman D.S., Rzybelki S.A., Mielke M.M., Kantarci K., Preboske G.M., Jack C.R. 2014 . Association of type 2 Diabetes with brain atrophy and cognitive impairment . *Neurology* .82 (13) :1132-1141.

-S-

Schlienger J. 2013. Complications du diabète de type 2. *La presse Médicale* . 42 (5): 839-848.

Schrijvers E., Witteman J.C.M., Sijbrands E.J.G., Hofman A., Koudstaal P.J., Breteler M.M.B. 2010. Insulin metabolism and the risk of Alzheimer disease: the Rotterdam Study. *Neurology* . 75 (22): 1982-1987.

Sheng J.H., NG T.P., LI C.B., LU G.H., He W., Qian Y.P., Wang J.H., YU S.Y. 2012 . The peripheral messenger RNA expression of glycogen synthase kinase- 3B genes in Alzheimer's disease patients: a preliminary study. *Psychogeriatrics* .12 (4): 248-254.

Simsir L.Y., Soyaltin U.E., Cetinkalp S. 2018 . Glucagon like peptide-1 (GLP-1) like Alzheimer's disease. *Diabetes & Metabolic syndrome : Clinical Research & Reviews* .12 (3):469-475.

Sims-Robinson C., Kim B., Rosko A., Feldman E.L. 2010 . How does diabetes accelerate Alzheimer disease pathology ? *Nature Reviews Neurology* . 6 (10): 551-559.

Smith M.A., Taneda S., Richey P.L., Miyata S., Yan S.D., Stem D., Sayre L.M., Monnier V.M., Perry G. 1994. Advanced Maillard reaction end products are associated with Alzheimer disease pathology. *Proceedings of the National Academy of Sciences* . 91 (12):5710-5714.

Strainchamps N Gwenealle. 2011 . etude des marqueurs prédictifs de risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 2. Thèse de doctorat . Faculté de Médecine Paris Descartes, France. p.5

-T-

Takeuchi M., Kikuchi S., Sasaki N., Suzyki T., Watai T., Lwaki M., Bucala R., Yamagishi S.I. 2004 . Involvement of advanced glycation end-products (AGEs) in Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research* . 1 (1) :39-46.

Talbot K., Wang H.Y., Kazi H., Han L.Y., Bakshi K.P., Stucky A., Fuino R.L., Kawaguchi K.R., Samoyedny A.J., Wilson, R.S., Arvanitakis Z., Schneider J.A., Wolf, B.A., Bennett D.A., Trojanowski J.Q., Arnold S.E. 2012. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *The Journal of clinical investigation* .122 (4): 1316-1338.

Tang Y., Li Y.M., Zhang M., Chen Y.Q., Sun Q. 2019 . ε3/4 genotype of the apolipoprotein E is associated with higher risk of Alzheimer's disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Gene* .703: 65-70.

Thambisetty M., Metter E.J., Yang A., Dolan H., Marano C., Zonderman A.B., Troncoso J., Zahou Y., Wong D.F., FeurrrcciL., Egan J.M., Resnick S.M., O'Brien,R.J. 2013 . Glucose intolerance, insulin résistance , and pathological features of Alzheimer disease in the Baltimore longitudinal study of Aging. *JAMA neurology* .70 (9): 1167-1172.

To A.W., Ribe E.M., Chuang T.T., Schroeder J.E., Lovestone S. 2011 . The e4 alleles of human APOE differentiating affect tau phosphorylation in hyperinsulinemic and pioglitazone treated mice. *Plos one* . 6 (2): e16991.

TOGO A. 2010. Aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutique du diabète chez l'enfant et l'adolescent . Thèse de doctorat , Université de Bamako, Faculté de Médecine de pharmacie et d'Odonto-Stomatologie, Mali. p.17.

Tourniaire J., André J., Bacgelot I., Berthezène F., Borson-Chazot F., Chayvialle J-A., Chazot G., David M., Estour B., Fimbel S., Charib CI., Halimi S., Hamon P., Mornex R., Orgaiazzi J., Pugeat, M., Revol A., Riou J-P., Rousset H., Sassolas G., Thivolet Ch. 1994 . Dans *Endocrinologie , diabète, nutrition : pour le praticien* . (éd. SIMEP). Paris . France . p. 317.

-V-

Van Dejjik A.L.F., Camargo N., Timmerman J., Heistek T., Brouwers J.F., Mogavero F., Mansvelder H.D., Smit A.B., Verheijen M.H. 2017 . Astrocyte lipid metabolism is critical for synapse development and function in vivo. *Glia* .65 (4): 670-682.

Vance J.E. 2012. Dysregulation of cholesterol balance in the brain: contribution to neurodegenerative disease . *Disease models & mechanisms* . 5 (6):746-755.

Vanhanen M., Koivisto K., Kuusisto J., Mykkanen L., Helkala E.L., Hanninen T., Piekkinen Sr P., Soininen H., Laakso M. 1998 . Cognitive function in an elderly population with persistent impaired glucose tolerance. *Diabetes care* . 21 (3) :398-402.

-W-

Wong S.L., Gilmour H.L., Ramage-Morin P.L. 2016 . La maladie d'alzheimer et les autres formes de démence au Canada. *Statistique Canada* . 27 (5): 12-17.

-X-

Xu Z.P., Yang S.L., Zhao S., Zheng C.H., Li H.H., Zhang Y., Huang R.X., Li M.Z., Gao Y., Zhang S.J., Zhan P.Y., Zhang L.F., Deng L., Wei, S., Liu Y.C., Ye, J.W., Ren H.J., Li, N., Kong C.X., Wang X., Fang L., Zhou Q.Z., Jiang H.W., Li J.R., Wang Q., Ke D., Liu G.P., Wang J.Z. 2016. Biomarkers for early diagnostic of mild cognitive impairment in type-2

diabetes patients : a multicentre,retrospective, nestedcase-control study. EBioMedicine . 5:105-113.

-Y-

Yaffe K.,Lindquist K., Schwartz A.V.,Vitartas C.,Vittinghoff E.,Satterfield S.,Simonsick L.,Launer C., Rosano C.,Cauley J.A., Harris T.2011. Advanced glycation end product level , diabetes , and accelerated cognitive aging. Neurology .77 (14):1351-1356.

Yan S.D., Bierhaus A., Nawroth P.P., Stern D.M. 2009. RAGE and Alzheimer's disease : a progression factor for amyloid-b- induced cellular perturbation? Journal of Alzheimer's Disease .16 (4):833-843.

Yu L., Lutz M.W.,Wilson R.S., Burns D.K., Roses A.D.,Saunders A.M.,Yang J.,Gaiteri C., De Jager P.L.,Barnes L.L.,Bennett D.A. 2017. APOE e4- TOMM40'523 haplotypes and the risk of Alzheimer's disease in older Caucasian and African Americans. PloS one . 12 (7): e0180356.

-Z-

Zhang J., Chen C., Hua S., Liao H.,Wang M., Xiong Y., Cao F. 2017. An updated meta-analysis of cohort studies : diabetes and risk of Alzheimer's disease. Diabetes research and clinical practice .124:41-47.

ZhangY., ChenK.,Sloan S.A., Bennett M.L., Scholze A.R., O'Keeffe S., Phatnani H.P., Guarnieri P., Caneda C., Ruderisch N., Deng S., Liddelow S.A., Zhang C., Daneman R., Maniatis T., Barres B.A., Wu J.Q .2014. An RNA- sequencing transcriptome and splicing database of glia,neurons, and vascular cellus of the cerebral cortex. Journalof Neuroscience .34 (36): 11929-11957.

Zhang Y., Sloan S.A., Clarke L.E., Caneda C., Plaza C.A., Blumenthal P.D .,Vogel H., Steinberg G.K ., Edwards M.S.B., Li G., Duncan J.A., Cheshier S.H ., Shuer L.M ., Chang E.F., Grant G.A ., Gephart M.G .H ., Barres B.A. 2016. Purification and characterization of progenitor and mature human astrocytes reveals transcriptional and functional differences with mouse. Neuron . 89 (1): 37-53.

Sites web

Site web 1: https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-FREN

Site web 2:<http://Solidarites-sa,te.gouv.fr/soins-et-maladies/maladie/ maladies-neurodegeneratives/article/la maladie-d-alzheimer#:~:text=la%20malasdie%20d'Alzheimer%20est,activit%C3%A9s%20de%20la%20vie%20quotidienne.>

Site web 3: <https://diabetesatlas.org/fr/sections/worldwide-toll-of-diabetes.html>

Site web 4: <http://www.santemaghreb.com/actus.asp?id=19095>

Annexes

Annexes

Annexe 1. Classification étiologique du diabète sucré (selon l'OMS et ADA, 1998) (Nebti, 2017)

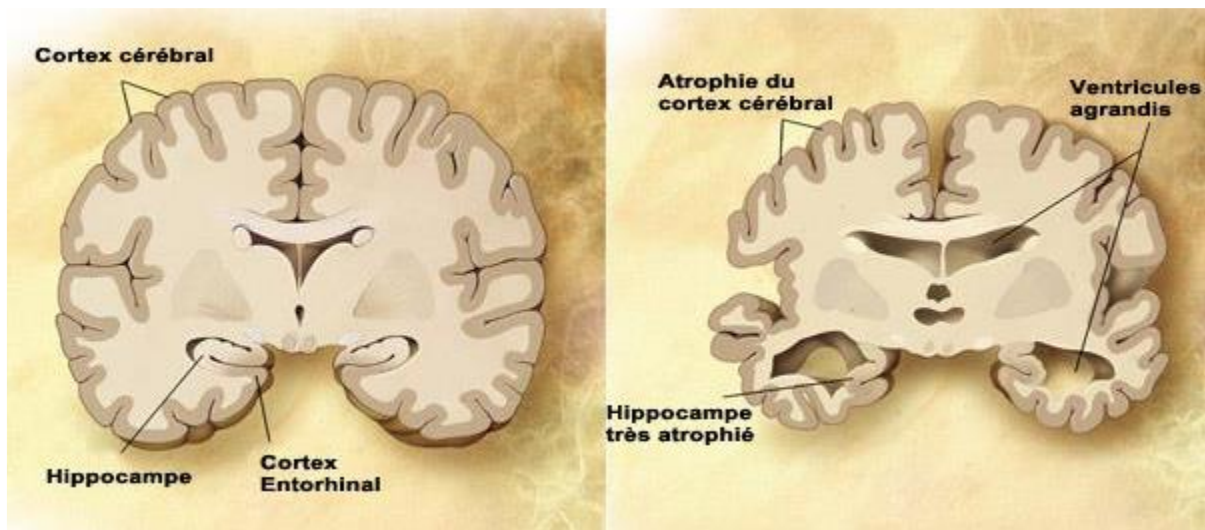
Classification étiologique du diabète sucré (selon l'OMS et ADA, 1998)
1. Diabète sucré de type 1
a/ auto-immun (trouble des cellules β)
b/ idiopathique (rare, sans élément pour facteur auto-immun)
2. Diabète sucré de type 2 (résistance à l'insuline et défaut de sécrétion d'insuline)
3. Type spécifique de diabète
a. Défaut génétique de la fonction des cellules β (Maturity diabetes of the Young) MODY : actuellement 5 défauts différents sont connus dans le diabète de type MODY
MODY1 : défaut de l'hépatocyte Nuclear factor 4α
MODY2 : défaut de la glucosinases
MODY3 : défaut de HNF- 1α
MODY4 : défaut de IPT-1 (insulin promotor factor-1)
MODY5 : défaut de l' HNF- 1α , diabète mitochondrial, autre
b. Défaut génétique dans l'action de l'insuline (résistance à l'insuline de type A, syndrome de Rabson-Mendenhall défaut des récepteurs à l'insuline, diabète lipotrophique, autres)
c. Maladies du pancréas exocrine (pancréatite, néoplasie, fibrose kystique, hémochromatose, pancréatopathie, autres)
d. induit par les médicaments (stéroïde, panisimidine, acide nicotinique n dia2oxyde, inhibiteur de la protéase, autre)
e. Formes rares de diabète immunogène (syndrome de Stiff-Man, anticorps anti-insuline –récepteur, autre)
f. Autres syndromes génétique associée au diabète (trisomie 21, syndrome de Turner, dystrophie myotonique, autres)
4. Diabète gestationnel

Annexe 2. Les différents types de diabète MODY (Nebti, 2017)

	MODY1	MODY2	MODY3	MODY4	MODY5	MODY6
Gène	HNF-4α	Glukokinas	HNF-1α	IPF-1	HNF-1β	NEUROD-1
Chromosome	20q	7p	12q	13q	17q	2q
Distribution		mondiale	mondiale			
Fréquence	rare	20-60%	25-60%	rare	rare	
Age au DC	Post puberté	enfance	Post puberté	enfance		
Forme de diabète	sévère	modérée	sévère	Sévère (homozygote) Modérée (hétérozygote)	modérée	Modérée et sévère
Complication du diabète	fréquence	rare	fréquence		Néphropathie non diabétique	
Année de découverte	1991	1992	1994	1997	1997	

Annexe 3. Diagnostic de diabète type 2 (Prudhomme, 2011)

	Glycémie à jeun	2h après le repas ou 30 min après l'HGPO
Normal	Inferieur de 1.05 g/l	Inferieur de 1.40 g/l
Intolérance au glucose (état pré diabétique)	Inferieur de 1.20 g/l	1.12-1.80 g/l
Diabète sucré	Supérieur de 1.20 g/l	Supérieur de 1.80 g/l



Annexe 4. Comparaison entre un cerveau d'un sujet sain et d'un malade d'Alzheimer (atteints d'un atrophie cérébrale) (Decroix, 2016)

Annexe 5. Score de MMSE en fonction du stade de la maladie d'Alzheimer (Marfai, 2013)

Score	Stade
21-26	Légère
10-20	Modéré
Inferieur de 10	sévère

Annexe 6. Les principales étapes du technique PCR-RFLP (Tang et al, 2016)

Pour le technique de PCR-RFLP : Les conditions de réaction comprenaient une pré-dénaturation à 95°C pendant 5min, 30 cycles de dénaturation pendant 1min, recuit à 58°C et allongement à 70 °C pendant 1min puis rallonger à 72 °C pendant 10 min. Ensuite, 10 unités / mL Hha j'étais ajouté pour une incubation supplémentaire à 37 °C pendant >3 h. Puis amplifié par PCR les produits ont été détectés par électrophorèse sur gel d'acrylamide à 9%, colorés avec du bromure d'éthidium, et visualisé sous la lumière ultraviolette (Tang et al, 2016)

ملخص

يعد مرض السكري من أكثر الأمراض شيوعًا وفتكا في العالم خاصة النوع الثاني منه، حيث تم ربط مضاعفات هذا الأخير بظهور بعض الأمراض أو تفاقم أخرى. مثل مرض الزهايمر الذي هو محور دراستنا. هذا العمل عبارة عن توليف لبعض الأبحاث بناءً على دراسات طويلة تم اختيارها بعناية لإثبات الصلة بين مرض السكري من النوع 2 ومرض الزهايمر. بشكل عام، العوامل الوراثية، مستويات الأنسولين، والإجهاد التأكسدي، دور Gsk-3 β وغيرها من المؤشرات الحيوية المتمثلة في العوامل المشاركة في الارتباط بين المرضين. تشير معظم النتائج إلى أن هذه العلاقة معقدة ومتعددة العوامل وأن مرضى السكري هم الأكثر عرضة للإصابة بمرض الزهايمر.

الكلمات المفتاحية: دراسات طويلة، داء السكري من النوع 2، مرض الزهايمر، عوامل وراثية.

Résumé

Le diabète est l'une des maladies les plus courantes et mortelles dans le monde en particulier pour le type 2, car les complications de ce dernier ont été liées à l'apparition de certaines maladies ou à l'aggravation d'autres. Comme la maladie d'Alzheimer qui fait l'objet de ce travail de synthèse. ce travail est une synthèse de certaines recherches basées sur des études longitudinales qui ont été soigneusement sélectionnées afin d'établir le lien entre le diabète type 2 et la maladie 'Alzheimer. Dans l'ensemble les facteurs génétiques. taux de l'insuline, stress oxydatif, glycation, la Gsk-3B et autres biomarqueurs sont les facteurs impliqués dans le lien entre les deux maladies. La plupart des résultats suggèrent que cette relation est complexe et multifactorielles et que les personnes atteintes de diabète sont les plus susceptibles d'avoir la maladie d'Alzheimer.

Mots clé : Etudes longitudinales, diabète type 2, la maladie Alzheimer, facteurs génétiques.

Abstract

Diabetes is one of the most common and fatal diseases in the world especially for type 2, the complications of the latter have been linked to the onset of some diseases or to the worsening of others. As Alzheimer's disease which is the subject of this synthesis work. This work is a synthesis of some research based on longitudinal studies which have been carefully selected in order to establish the link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease. The overall genetic factors, insulin levels, oxidative stress, glycation, Gsk-3B and other biomarkers are the factors involved in the link between the two diseases. Most of the results suggest that this relationship is complex and multifactorial and that people with diabetes are the most likely to have Alzheimer's disease.

Keywords: Longitudinal studies, type 2 diabetes, Alzheimer's disease, genetic factors.