



Disponible en ligne sur  
**SciVerse ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



Revue générale

## Les aspects génétiques de la maladie d'Alzheimer (Revue)

### *Genetic aspects of Alzheimer's disease (Review)*

N. El Kadmiri <sup>a,\*</sup>, K. Hamzi <sup>a</sup>, B. El Moutawakil <sup>a,b</sup>, I. Slassi <sup>a,b</sup>, S. Nadifi <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Laboratoire de génétique médicale et pathologies moléculaires, faculté de médecine et de pharmacie, 19, rue Tarik Ibnou Ziad, BP 9154, 20000 Casablanca, Maroc

<sup>b</sup> Service de neurologie, CHU Ibn Rochd, 20000 Casablanca, Maroc

#### INFO ARTICLE

Historique de l'article :  
 Reçu le 9 janvier 2013  
 Accepté le 30 avril 2013

Mots clés :  
 Maladie d'Alzheimer  
 Génétique  
 Amyloid- $\beta$  protein precursor  
 Préséniline 1  
 Préséniline 2  
 Apolipoprotein E4 Allèle

Keywords:  
 Alzheimer's disease  
 Genetic  
 Amyloid- $\beta$  protein precursor  
 Presenilin 1  
 Presenilin 2  
 Apolipoprotein E4 Allele

#### RÉSUMÉ

La maladie d'Alzheimer est une affection dégénérative du cerveau qui associe des troubles de la mémoire, troubles cognitifs et ou des troubles comportementales. Cette démence dont l'étiologie n'est pas encore connue est associée à des lésions histologiques qui la définissent : c'est les dégénérescences neurofibrillaires et les plaques séniles. La maladie d'Alzheimer est une affection polyfactorielle qui résulte de l'interaction entre un terrain génétique et des facteurs de l'environnement. L'implication des gènes dans la maladie d'Alzheimer est double : d'une part, il existe des formes monogéniques exceptionnelles, caractérisées par un début précoce (< 60 ans) (formes autosomiques dominantes) dont les gènes responsables sont amyloid- $\beta$  protein precursor, préséniline 1 et préséniline 2, d'autre part les formes sporadiques de la maladie, dont le seul facteur de risque impliqué c'est l'apolipoprotéine E4 Allèle. Dans cette revue nous discutons les aspects génétiques de la maladie d'Alzheimer.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

#### ABSTRACT

Alzheimer's disease is a degenerative brain disorder, which concerns memory, cognition and behavior pattern. Its etiology is unknown, it is characterized by typical histological lesions: senile plaques and neuro-fibrillary tangles. Alzheimer's disease is a multifactorial pathology, characterized by interactions between genetic and environmental factors. Genetic factors concern first of all the exceptional monogenic forms, characterized by early onset (< 60 years), autosomal dominant forms. Mutations of the genes coding for amyloid- $\beta$  precursor protein or presenilins 1 and 2 are involved. The much more frequent sporadic forms also have genetic factors, the best studied being the apolipoprotein E4 coding allele and some more recent genotypes which will be mentioned. No causal, only symptomatic treatments are available.

© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

### 1. Introduction

La maladie d'Alzheimer (MA) est une affection dégénérative du cerveau qui associe des troubles prédominants de la mémoire, des troubles cognitifs et/ou du comportement ayant un retentissement sur la vie quotidienne des patients. Cette démence dont l'étiologie n'est pas encore connue, est associée à des lésions histologiques caractéristiques qui la définissent : les plaques séniles (pathologie A $\beta$ ) et les dégénérescences neurofibrillaires (pathologie tau) [1]. Les mécanismes de cette affection dont les lésions se développent

longtemps à bas bruit, impliquent une cascade complexe d'événements. L'idée émerge que ces deux lésions fréquentes au cours du vieillissement ont un effet synergique et provoquent un processus dégénératif qui porte atteinte, progressivement mais inexorablement, aux fonctions supérieures au sein des aires corticales associatives et en particulier à la mémoire, au jugement et aux fonctions intellectuelles [2].

L'étiologie de la maladie non encore élucidée, semblant dépendre à la fois de facteurs génétiques et environnementaux. Les formes familiales monogéniques sont exceptionnelles (< 1 % des cas) et caractérisées par un début précoce (avant 60 ans) [3]. La grande majorité des cas de MA sont des formes sporadiques pour lesquelles plusieurs facteurs de risque ont été établis : l'âge étant le principal, avec une incidence qui double par tranche d'âge de cinq ans au-delà de 65 ans [4]. Des facteurs de susceptibilité

\* Auteur correspondant.  
 Adresses e-mail : [elkadmiri1979@gmail.com](mailto:elkadmiri1979@gmail.com), [tresverre11@hotmail.com](mailto:tresverre11@hotmail.com)  
 (N. El Kadmiri).

génétiq ue ont été identifiés tels que l'allèle  $\epsilon 4$  du gène codant pour l'apolipoprotéine E (ApoE  $\epsilon 4$ ). Les facteurs de risque vasculaire : hypertension artérielle, hypercholestérolémie et le diabète, sont associés à une augmentation du risque de déclin cognitif. À l'inverse, un niveau d'éducation élevé, une consommation modérée d'alcool, un régime alimentaire de type méditerranéen, la pratique d'une activité physique régulière (comme la marche), la richesse du réseau social et des activités de loisirs pourraient avoir un effet protecteur [5,6].

## 2. Diagnostic différentiel

Le diagnostic de MA est un diagnostic positif et non un diagnostic d'exclusion. L'anamnèse, les éléments de l'examen clinique, neuropsychologique et psychiatrique, appuyés par l'imagerie médicale permettent d'établir, dans la plupart des cas, un diagnostic avec une grande probabilité. Le diagnostic « certain » de la MA ne pourra être réalisé que par l'examen anatomopathologique, après le décès du patient. Il reste très important d'être précis dans le diagnostic de la MA afin de ne pas la confondre avec une autre démence dégénérative (frontale, corps de Lewy, atrophie focale... ) ou encore de ne pas méconnaître une démence vasculaire parfois associée à la démence d'Alzheimer. La démence vasculaire se présente insidieusement et évolue de façon lente et progressive. Elle est secondaire, à de multiples petits infarctus qualifiés de lacunes à la tomographie axiale. Elle est souvent associée à d'autres pathologies (hypertension, diabète ou maladie vasculaire), alors que la démence d'Alzheimer n'a pas de condition spécifique associée. Puisque les infarctus ne touchent que de petites régions à la fois, l'atteinte des fonctions cognitives sera non homogène (des fonctions normales cohabitent avec des fonctions très hypothéquées). Les lésions vasculaires abaissent le seuil à partir duquel les lésions d'Alzheimer sont symptomatiques. Le rapport entre les lésions vasculaires et celles de la MA est discuté : pour certains, le lien est causal [7]. S'il est bien établi que le traitement antihypertenseur réduit l'incidence de la démence [8] ou que les facteurs de risques vasculaires sont associés à une prévalence plus élevée des troubles cognitifs, la preuve d'une interaction directe entre les deux pathologies n'a pas encore été apportée. Il a, en revanche, été montré qu'à déficit cognitif égal, la densité des lésions d'Alzheimer était plus basse lorsque des lésions vasculaires y étaient associées, ce qui suggère un abaissement du seuil symptomatique [9–11]. Les démences sous-corticales dont la démence à corps de Lewy et la démence frontotemporale sont pour leur part, caractérisées par des troubles de la mémoire visuospatiale (verbale dans la démence d'Alzheimer), une lenteur des processus mentaux, des changements de personnalité et de l'affect, allant même jusqu'à la dépression. Ces démences se présentent avec des fonctions cognitives relativement préservées, mais ont des caractéristiques qui leur sont propres.

## 3. Épidémiologie de la maladie d'Alzheimer

Il a été estimé que 35,6 millions de personnes ont vécu avec la démence dans le monde entier en 2010, et ce nombre devrait presque doubler tous les 20 ans, à 65,7 millions en 2030 et 115,4 millions en 2050 [12]. Les dernières estimations de prévalence de la MA sont alarmantes puisqu'aux États-Unis elle concerne plus de 2 millions de personnes et en France, selon les dernières estimations disponibles, il y aurait plus de 610 000 malades parmi les plus de 75 ans [13].

La MA est la pathologie neurodégénérative la plus fréquente qui affecterait plus de 25 millions de personnes dans le monde. Selon l'étude PAQUID, la MA représente en France la première cause de démence quelle que soit la tranche d'âge considérée, menée en

région Aquitaine sur deux départements dès 1988. Cette étude est menée dans la Gironde et la Dordogne. Il s'agissait d'évaluer systématiquement un certain nombre de personnes âgées sélectionnées aléatoirement, puis d'organiser un suivi de cette population en étudiant notamment l'incidence des démences, la survenue d'une institutionnalisation et le décès. Cette étude a fourni de précieux renseignements dans les années 1990 et permettait d'estimer le nombre de patients déments d'une part, et atteints d'une MA d'autre part. La prévalence des démences dans cette cohorte de patients de plus de 65 ans était de 3,6 % [14,15]. Le suivi, dix ans plus tard, de cette même cohorte, a permis d'une part, de préciser les connaissances que l'on avait sur l'impact de la MA sur la population française, d'autre part d'observer un phénomène plutôt inattendu, c'est-à-dire l'accroissement de l'incidence de la MA, et ce indépendamment du vieillissement de la population française, et de l'efficacité croissante des médecins dans le diagnostic précoce de la maladie [13]. Cette incidence correspond environ à 160 000 nouveaux cas par an en France [16]. L'étude PAQUID permet de retenir une prévalence de la MA en France estimée à 611 000, c'est-à-dire environ 1 % de la population générale. Citons une autre étude qui est celle réalisée par le consortium européen sur la MA dont la méthodologie proposait de retenir 20 diagnostics successifs dans 36 centres européens de consultation mémoire [17]. Cette étude permettait, d'une part, de fournir une nouvelle estimation de la prévalence des démences en Europe et, d'autre part, elle se proposait d'étudier les différentes pratiques, concernant notamment l'utilisation des échelles d'évaluation dans le diagnostic des démences chez les personnes âgées. De cette étude, concernant une population âgée en moyenne de 77 ans, il ressort que la proportion de la MA est bien plus importante qu'attendu, avec un chiffre de l'ordre de 70 %, et 10 % pour les démences vasculaires. Les démences frontotemporales, les démences mixtes et les démences à corps de Lewy diffus quant à elles étaient estimées à environ 5 % chacune.

## 4. Le diagnostic est d'abord clinique

Il n'existe pas de marqueur spécifique de la MA dont le diagnostic est principalement clinique. Il s'appuie sur un ensemble de critères révélateurs d'un dysfonctionnement apprécié au terme d'un bilan à la fois neurologique, cognitif et comportemental. L'imagerie apparaît comme un acteur essentiel de ce diagnostic, conjointement avec l'examen clinique. De même, elle fournit des marqueurs objectifs de la sévérité et de l'étendue de l'atteinte cérébrale qui permettent de suivre l'évolution de la maladie et le bénéfice éventuel d'un traitement [18].

Les mesures structurelles du volume de l'hippocampe ont été comparées entre les porteurs de la mutation et non-porteurs avec l'utilisation d'une hypothèse a priori de l'atrophie augmentée chez les porteurs de mutations. Une augmentation de l'atrophie des hippocampes bilatéraux a été détectée chez les porteurs d'une mutation 15 ans avant l'apparition des symptômes contrairement aux non-porteurs.

La neuropsychologie joue un rôle majeur dans le diagnostic au moins de probabilité de la MA et permet de préciser chez un sujet les perturbations spécifiques mais aussi les capacités préservées [19]. L'examen neuropsychologique qui s'appuie sur plusieurs méthodes a pour but de vérifier le déclin cognitif et de caractériser les troubles. Les outils psychométriques : ils permettent de détecter une perte globale des performances intellectuelles. Ils font appel à des tests standardisés et plus récemment à des épreuves permettant d'évaluer en un minimum de temps un ensemble de fonctions cognitives, comme le Mini Mental Status (MMS) qui est simple, rapide et universel, recommandé par Health High Authority.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4136001>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4136001>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)