
الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Génétique

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Étude théorique de la génétique de la maladie d'Alzheimer

Présenté par : BENHEDHOUD Aya

Le 23/06/2022

HADDAD Soumya

KHATAT Raounek

Jury d'évaluation :

Encadreur : GHARZOULI Razika (MCA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 1 : SEMMAME Ouarda (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 2: BOUDOUKHANE M. Ibtissem (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Année universitaire
2021 - 2022

Remerciements

Nous remercions ALLAH le tout-puissant de nous avoir donné le courage, la volonté et la patience de mener à terme ce présent travail.

Nous remercions aussi **Mme GHARZOULI Razika**, l'encadreur de cette thèse, pour son encadrement et pour son expérience Et ses conseils.

Un grand merci à tous les membres du jury **Dr SEMMAME OuardaetDr BOUDOUKHANE M. Ibtisse** pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail. Nous remercions également **nos parents** pour tous leurs sacrifices en faveur de nos éducations, nos amis et toutes les personnes qui ont contribué de près et de loin à la réalisation de ce mémoire de Master

Dédicace

Grâce à Dieu et grâce à mes efforts, j'ai terminé ce humble travail, que je dédie à mes chers parents ,que nulle dédicace ne puisse exprimer mes sincères sentiments, pour leur patience illimitée, leur encouragement, et leur aide, en témoignage de mon profond amour et respect pour leurs grands sacrifices. Que dieu leur procure bonne santé et longue vie.

et spécifiquement à mon mari, qui a été un bon compagnon et soutien dans cette vie. Que Dieu vous protège

A mes chers sœurs,Amani, Rahma, Duaa, Alaa Al-Rahman et ma petite sœur Roa, sans oublier mon frère Shuaib.je leur souhaite un avenir plein de joie ,de bonheur et de réussite

A toute la promotion “Master 2” et à tous les professeurs que ce soit du primaire, du moyen, du secondaire ou de l'enseignement supérieur.

Benhedhoud Aya

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à :

Mes chères parents, qui ont toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager. Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection.

A mes sœurs Afrah ;Rimah et Balsam

A mon petit frère Mohammed.

Je prie Dieu de vous accorder de la santé, et surtout le succès dans ce qui est à venir.

A mes copines et binômes Soumia et Aya, et mon amie intime Rahma et Bouthaina que dieu préserve notre amitié.

Khatat raounak

Dédicace

This work is dedicated to:

The sake of Allah, my Creator and my Master,

*My great teacher and messenger, Mohammed (May Allah bless and grant him),
who taught us the purpose of life,*

My great parents and, who never stop giving of themselves in countless ways.

<<My mother ZAHIA>>

Symbol of love, and tenderness, Patience fidelity

<< MY FATHER NOURDDINE >>

*Who dedicated his life for me, he always guided and encourage me in my
studies.*

*My beloved brothers Dr Khaled and his wife Dr warda and her kids .Dr Youcef
and Anoir the Architect and his wife Ms.Narrimane to my big sis Nawel and her
kids;*

*My friends who encourage and support me, special my dear friend boutheina
and rawnak*

All the people in my life who touch my heart, I dedicate this project.

HADDAD Soumia

Table de matières

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction.....	1
I-Généralités sur la Maladie d'Alzheimer	2
1. Histoire et définition	2
2. Épidémiologie	3
2.1.Prévalence et incidence de la maladie	3
2.1.1.Estimation de la prévalence	3
2.1.2.Estimation de l'incidence	5
2.2 Projections pour les prochaines années	7
2.3 Facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer	8
3 .Clinique de la maladie	8
3.1.Diagnostique de la maladie d'Alzheimer	8
3.2 Le test MMS (<i>Mini-Mental State Examination</i>)	9
3.3 L'Alzheimer préclinique	10
3.4. Évolution clinique de la maladie d'Alzheimer	11
3.5 Maladie d'Alzheimer et vieillissement.....	12
II. Physiopathologie d'Alzheimer	13
1.Les lésions histologiques	13
1.1.Les plaques séniles	
1.2 . Le peptide A β	

1.3. Dégénérescences neuro fibrillaires	18
1.4 L'atrophie cérébrale	20
1.5. Atteinte hippocampique et maladie d'Alzheimer	21
2. Génétique de la maladie	22
2.1. Formes précoces les FPMA	22
2.2. Formes tardives	24
3. Mécanismes moléculaires de la maladie d'Alzheimer	25
3.1 L'hypothèse de la cascade amyloïde.....	25
3.2 GWAS	25
III . Les facteurs génétique de la maladie	29
1. Forme mono génique à transmission autosomique dominante	29
2. Gène amyloïde-protéine précurseur(APP)	29
2.1. Mutations du gène amyloid-proteine précurseur(APP)	30
2.2. La duplication de l'APP cause l'angiopathie amyloïde cérébrale	31
3. Gène de la préséniline	31
3.1 Mutation du gène présiniline1	32
3.2. Gène et mutation du préséniline 2	33
3.3. Fonction de préséniline	34
4. Hétérogénéité génétique de maladie d'Alzheimer.....	35
5. Les formes sporadiques (les formes tardives de la MA).....	35
5.1. Les gène ApoE.....	36
5.2 Impact génétique de l'apoli poprotéine E sur la maladie	
5.3 Association de l'allèle ε4 avec la maladie d'Alzheimer.....	

5.4 Facteurs modulant l'impact du gène de l'apolipoprotéine E.....	37
5.5 Âge.....	37
5.6 Sexe.....	37
5.7 Ethnie.....	38
5.8 La Spécificité de l'association de l'allèle ε 4 avec la maladie d'Alzheim.....	38
5.9 Apolipoprotéine E et amyloïdogenèse.....	38
5.10. Cofacteur ou inhibiteur de l'amyloïdogenèse.....	37
6. Génétique des taupathies.....	40
IV-Les techniques moléculaires.....	42
1. Définition de la technique moléculaire.....	42
2. Variantes nucléotidique	42
2.1 Techniques d'identification.....	43
2.1.1 La technique de Sanger.....	43
2.1.2 La technique de séquençage à haute débit.....	44
2.1.3 La technique de SnaPshot.....	47
3. Les variations du nombre de copie d'un gène.....	48
3.1. La technique CGH-array.....	48
3.1.1 Les objectifs de CGH-array.....	48
3.1.2 La réalisation de la CGH-array.....	49
3.2. La technique QMPSF	49
3.3 La technique d'amplification de miR	51
4. L'imagerie nucléaire	51
4.1. Etude fonctionnelle	51

4.2. Etude moléculaire	54
4.2.1. Marqueurs des peptides amyloïdes	54
4.2.2 Traceurs utilisés en imagerie TEMP	57
5.Électrophorèse bidimensionnelle	58
6. PCR quantitative en temps réel	59
6.1.principe et avantages de la PCR quantitative en temps réel	59
6.2.Principe de la PCR quantitative en temps réel	59
6.3.Avantages de la PCR quantitative en temps réel	60
Conclusion	62
Résumé	63
Abstract	64
ملخص	65
Références Bibliographiques	66

Liste des abréviations

Aa : Acide aminé

A β :Amyloïd bêta

ABCA7 :*ATP binding cassette subfamily A member 7*

AD :Alzheimer's disease

ApoE :Apolipoprotein E

APP :*Amyloïd Precursor Protein*

APT1 :Acyl Protein Thioesterase

ATP :Adénosine Tri Phosphate

BAM :Binar Alignements Map

BHE : la barrière hémato-encéphalique

BWA : Burrows-Wheeler alignement

CEA : commissariat à l'énergie atomique

Ct :Cycle Threshold

ddNTP :Didésoxyribonucléotide

d-CTP :Désoxy Cytidine Triphosphate

d-GTP :Désoxy Guanosine Triphosphat

d-TTP : Thymidine Tri Phosphate

DNF : Dégénérescence NeuroFibrillaires

FPMA-AD :Formes autosomales dominantes de la MA

GATK :GénomeAnalysToolKit

GWA : Genome-Wide Association

GWAS : Genome-wide association studies

HEK : Human EmbryonicKinney

HLA-DRB1 Major Histocompatibilitycomplex Class II, DRb1

HLA-DRB5: Major Histocompatibilitycomplex Class II, DRb5

HMPAO :hexaméthylpropylène-amineoxime

IMPY : iodo-2-(4'-diméthylamino) phényl-imidazo [1,2-a]-pyridine

LCR : Liquide céphalo-rachidien

LRP : Low density Rrelated Prote

MA: Maladie d'Alzheime

miR : Medical International Research

MAF : *Minor Allelic Frequency*

MAP1 *Microtubule-Associated Protein 1*

MAP2 : *Microtubule-Associated Protein 2*

MAPT : *MT-Associated Protein Tau*

MMSE : *Mini- Mental State Examination*

MCI : *Mild Cognitive Impairment*

MEF2C : *Myocyte Enhancer Factor 2C*

NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate

NOTCH3 : *Notch Receptor 3*

NUP160 : *Nucleo Porin 160*

NUP93 : Nucleoporin 93

PBS : *Phosphate-buffered Saline*

PCR : *Polymérase Echaîn Réaction*

PCBD2 : Pterin-4 Alpha-Carbinolamine Dehydratase 2

PEN2 : Presenilin-Eenhancer 2

PICALM: Phosphat Idylinositol Binding Clathrin Assembly Protein

PLD3 : Phospho Lipase D FamilyMember 3

PTK2B : Protein Tyrosine Kinase 2 beta

PSEN1 : Presenilin 1

PSEN2 : Presenilin 2

PiB : Pittsburg Compound B

QMPSF : Quantitative Multiplex Polymerase Chain Reaction of shor fragments

Tau : Protéine Tauopathie

TEP : Tomographie par Émission de Positons

TREM2 : Triggeringreceptorexpressed on myeloidcells 2

TYROBP TYRO : Protein Tyrosine Kinase Bindingprotein

TEMP : Tomographie par Emission MonoPhotonique

VCF: *Variant Call Format*

Liste des tableaux

Tableau I : Prévalence (%) de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés en fonction de l'âge et du sexe.....	5.
Tableau II : Estimation du nombre de personnes atteintes de démence en 2004 en France métropolitaine	6
Tableau III : Incidence de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés en fonction de l'âge et du sexe.....	7
Tableau IV : Domaines d'évaluation pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer.....	11
Tableau V : Tableau récapitulatif des 3 gènes impliqués dans les FPMA-AD.....	25

Listes des figures

Figure 1 : Portrait du Dr. Alois Alzheimer(A) et de sa patiente August Deter (B).....	2
Figure 2 :Incidence des démences selon l'âge.....	8
Figure 3 :Nombre de personnes atteintes de démence en million(carre noir) par airegéographique en 2015 avec des projections pour 2030 et 205.....	9
Figure 4 :Modélisation de la dynamique des bio marqueurs de la maladie d'Alzheimer avec	
Figure 5 : Progression de la physiopathologie de l'hippocampe lors de la maladie d'Alzheimer et duvieillissement normal.....	15
Figure 6 : Plaques séniles.....	16
Figure 7 : Séquence des dépôts amyloïdes (Plaques Séniles).....	17
Figure 8 :Lafibrillogenèse du peptide A β	18
Figure 9 :A β 42 induit l'endocytose des récepteurs NMDA et réduit leur densité à la synapse.....	18
Figure 10 : Dégénérescence neuro fibrillaire.....	19
Figure 11 : Évolution des zones affectées par la dégénérescence neuro fibrillaire dans la maladie d'Alzheimer.....	21
Figure 12 : Évolution de l'atrophie du cerveau des patients atteints de maladie d'Alzheimer....	
Figure13 : Localisation des principaux mutations de la protéine préséniline	33
Figure14 : Localisation des principales mutations de la protéine préséniline2.	34
Figure 15 :Représentation schématique des trois iso formes de l'ApoE	34
Figure16 :Protéine tau.....	41
Figure 17 : Principe de la technique de Sanger	44
Figure 18 : Principe de séquençages haut débit.....	46
Figure 19 : Illustration d'un alignement de séquence pour identifier un variant	47

Figure 20 : Principe de la technique de SnaPshot.....	48
Figure 21 : Technique de CGH-array1.....	49
Figure 22 : Exemple de résultats de QMPSF	50
Figure 23 :Schéma non exhaustif de voies impliquées dans la maladie d'Alzheimer et de m associés	51
Figure 24 : Principe de la PCR quantitative en temps réel avec sonde TaqMan.....	60
Figure 25 : Principe de la PCR (réaction de polymérisation en chaîne.....	61

Introduction

Introduction

La maladie d'Alzheimer (MA) est une affection dégénérative du cerveau qui associe des troubles prédominant de la mémoire, des troubles cognitive 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 sénile (pathologie Ab) et les dégénérescences neuro fibrillaires (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 mono géniques 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 génétique ont été identifiés tels que l'allèle $\epsilon 4$ du gène codant pour l'Apo lipoprotéine E (Apo E $\epsilon 4$). 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 méditerranée en, 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 .

Dans notre étude nous discutons les aspects génétiques de la maladie d'Alzheimer et les différents facteurs génétique de la maladie ainsi les techniques utilisés [5,6] .

Chapitre 1

Généralités sur la maladie d'Alzheimer

I. Généralités sur la maladie d'Alzheimer

1. Histoire et définition

La maladie d'Alzheimer est la principale forme de démence à travers le monde (60-70%). En 1901, le psychiatre et neurologue Alois Alzheimer examina une patiente du nom d'Auguste Deter âgée de 51 ans (figure 1). Cette patiente présentait des troubles mnésiques, de langage, ainsi que des hallucinations et de la confusion mentale. À l'époque, ces symptômes étaient caractéristiques de la démence, mais à son âge étonnamment précoce suscita un intérêt particulier pour le Dr. Alzheimer. N'ayant jamais vu de cas similaire, lors du décès de A. Deter en 1906, le Dr. Alzheimer demanda l'autorisation à la famille de la patiente de pratiquer son autopsie. C'est ainsi qu'il découvrit au niveau macroscopique : la présence d'atrophies, en particulier au niveau de régions impliquées dans la mémoire et le langage, et au niveau microscopique : des dépôts anormaux, connus aujourd'hui sous le terme de dégénérescences neuro fibrillaires et de plaques séniles. Le Dr A. Alzheimer présenta ces résultats lors de la 37ème conférence de psychiatre, en Allemagne, comme une « maladie particulière du cortex cérébral ». Ce n'est qu'en 1910, qu'elle fut baptisée maladie d'Alzheimer par le psychiatre Emil Kraepelin, considéré comme le fondateur de la psychiatrie scientifique moderne et directeur de recherche du Dr. A. Alzheimer[7].



Figure 1 : Portrait du Dr. Alois Alzheimer(A) et de sa patiente August Deter (B)[8]

À l'époque, la MA était encore restreinte aux cas de démences de type précoce (avant 65 ans), alors que les troubles démentiels des personnes âgées étaient classés parmi les pathologies de type vasculaire ou considérés comme des conséquences naturelles du

vieillesse. Ce n'est qu'en 1980, que les cas tardifs de démences furent retirés des causes normales du vieillissement pour être regroupés avec les cas précoces de la MA. Dès lors, les découvertes scientifiques sur cette pathologie ont connu un fort essor, avec l'identification de marqueurs pathologiques.

Aujourd'hui, la MA peut se définir comme une démence d'origine neurodégénérative, c'est-à-dire due à une perte progressive et irréversible de cellules nerveuses. Une démence est une détérioration de plusieurs fonctions cognitives induisant une perte d'autonomie et des troubles comportementaux. Les patients atteints de MA présentent également un trouble précoce et évolutif de la mémoire épisodique, qui est la mémoire des événements et des faits personnellement vécus dans un contexte spatio-temporel donné. L'encodage, le stockage et la récupération de cette mémoire sont atteints [9].

2. Épidémiologie

A l'âge de 60 ans, on observe que l'Amérique du nord et l'Europe de l'ouest présentent la prévalence la plus élevée de démence, suivis de l'Amérique latine, puis de la Chine et de ses voisins en développement. Une récente étude indique que le taux d'apparition des nouveaux cas de démence semble diminuer entre les décades 1970, 1980, 1990 et 2000[10].

En 2000, la MA et les démences associées furent classées à la 14ème place des causes de mortalité chez l'homme à travers le monde. En 2016, elles ont atteint la 5ème position. Ces chiffres risquent malheureusement de doubler d'ici 2030 si rien n'est fait (selon l'Organisation mondiale de la santé). C'est plus de 45 millions d'individus dans le monde, dont 564 000 personnes au Canada (CIUSSS centre-Ouest-de-l'Ile-de-Montréal), qui sont diagnostiquées pour la MA. Sa prévalence augmente avec l'âge : 0,8% chez les individus âgés de 65 ans ou moins, 6% pour ceux âgés de 75 ans et 25% pour ceux ayant 85 ans ou plus, d'après l'agence de la santé publique du Canada. Les femmes sont d'ailleurs plus souvent atteintes (près de deux tiers des américains atteints de la MA sont des femmes) que les hommes probablement dû à leur plus grande espérance de vie[11].

2.1.Prévalence et incidence de la maladie

2.1.1 Estimation de la prévalence

La majorité des cas de démences se rencontre après 65 ans, et même après 75 ou 80 ans. Ce sont ces cas, nombreux, qui constituent un réel problème de santé publique : les données épidémiologiques seront donc présentées uniquement pour ces tranches d'âges[12].

La maladie existe pourtant avant 65, et même avant 60 ans ; si, individuellement, une maladie survenant précocement est tragique, ces démences précoces représentent en revanche une faible proportion de cas. Pour ces cas plus jeunes, les problèmes posés sont différents de ceux rencontrés pour les cas plus âgés, et nous ne disposons pas de données épidémiologiques vraiment fiables. Des estimations réalisées par le groupe Eurodem (réunissant les données de plusieurs études de cohortes européennes) en 1991 donnaient une prévalence de démence de 0,5 % chez les femmes et 1,6 % chez les hommes entre 60 et 64 ans, et de 0,1 % chez les femmes et 0,2 % chez les hommes avant 60 ans [12], soit une estimation de 32 000 personnes de moins de 65 ans présentant une démence en 2004, en France. Ces démences précoces sont le plus souvent diagnostiquées et médicalisées, même si l'on peut supposer que le délai est parfois long (ce qui n'est pas le cas des démences plus tardives), en raison de la rareté de survenue dans cette tranche d'âge. Pour ces cas précoces, le problème principal est le manque de structures adaptées pour prendre en charge ces sujets relativement jeunes [13].

Du fait de la durée et du coût des études longitudinales en population, il existe peu de publications récentes concernant la prévalence de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés. Les estimations les plus récentes ont été publiées en 2003 (pour la France) [14], 2004 (pour les États-Unis) [15] et 2005 (pour l'Italie) [16] (Tableau I) ; ces estimations montrent une grande disparité, avec des prévalences beaucoup plus faibles dans l'étude Eurodem et beaucoup plus élevées dans la *Cardiovasculaire Heath study (CHS)* nord-américaine. Devant la disparité de ces chiffres (les raisons citées précédemment pouvant expliquer les faibles prévalences retrouvées dans Eurodem) et la similarité des estimations retrouvées en France et en Italie, il semble raisonnable de se fonder sur les données de l'étude Paquid (Personnes âgées Quid) pour fournir des estimations françaises de prévalence et d'incidence de démence après l'âge de 75 ans ; la prévalence globale chez les 65 ans et plus est bien sûr beaucoup plus faible, 6,1 % chez les hommes et 8,9 % chez les femmes [16].

Tableau 1 : Prévalence (%) de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés en fonction de l'âge et du sexe[16] .

Age	Europe		France		Italie		Etats-Unis	
	H	F	H	F	H	F	H	F
65-69	1.6	1.0	-	-	0.76	1.2	13.7	10.7
70-74	2.9	3.1	-	-	1.8	3.2	-	-
75-79	5.6	6	7.7	5.7	5.6	6.0	15.4	20.6
80-84	11.0	12.6	12.5	6.6	15.00	13.1	33.3	32.6
> 85	18.0	25.0	23.9	38.4	23.8	34.6	42.9	50.9

En rapportant ces chiffres à la population métropolitaine française fournie par l'Insee pour 2004 [19], on peut estimer le nombre de sujets déments en France métropolitaine à 856 662 chez les personnes de 65 ans et plus (Tableau II).

Tableau II : Estimation du nombre de personnes atteintes de démence en 2004 en France métropolitaine [14,16].

Age	Hommes	Femmes	Total
65-69	9149	16561	25710
70-74	19711	44816	64527
75-79	65798	71349	137147
80-84	71217	164112	235329
85-90	40491	121165	161656
> 90	31841	200452	232293
<i>total > 65</i>	238207	618455	856662
<i>total > 75</i>	209347	557078	766425

2.1.2 Estimation de l'incidence :

Comme pour les données de prévalence, les estimations d'incidence sont très variables dans les données publiées (Tableau III). Devant ces différentes estimations, nous avons ré-analysé l'incidence de la démence sur les 13 années de suivi de Paquid, avec des modèles bio

statistiques adaptés, permettant de prendre en compte les différents biais rencontrés dans les études de cohorte pour l'estimation de l'incidence. Les résultats sont présentés dans la Figure 3[17].

Tableau III : Incidence de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés en fonction de l'âge et du sexe[17].

Age	Europe		France		Etats-Unis		Italie	
	H	F	H	F	H	F	H	F
< 75	-	-	-	-	13.7	10.4	-	-
65-69	2.4	2.5	2.5	3.4	-	-	8.7	8.5
70-74	6.4	4.7	4.7	6.6	-	-	25.6	21.3
75-79	13.7	17.5	17.5	19.1	26.7	36.2	26.2	60.7
80-84	27.6	34.1	34.1	26.5	58.4	57.0	40.3	65.7
85-89	38.8	53.8	53.8	37.3	-	-	-	-
> 90	40.1	81.7	57.0	106.7	-	-	-	-
> 85	-	-	-	-	84.3	108.2	83.0	138.3

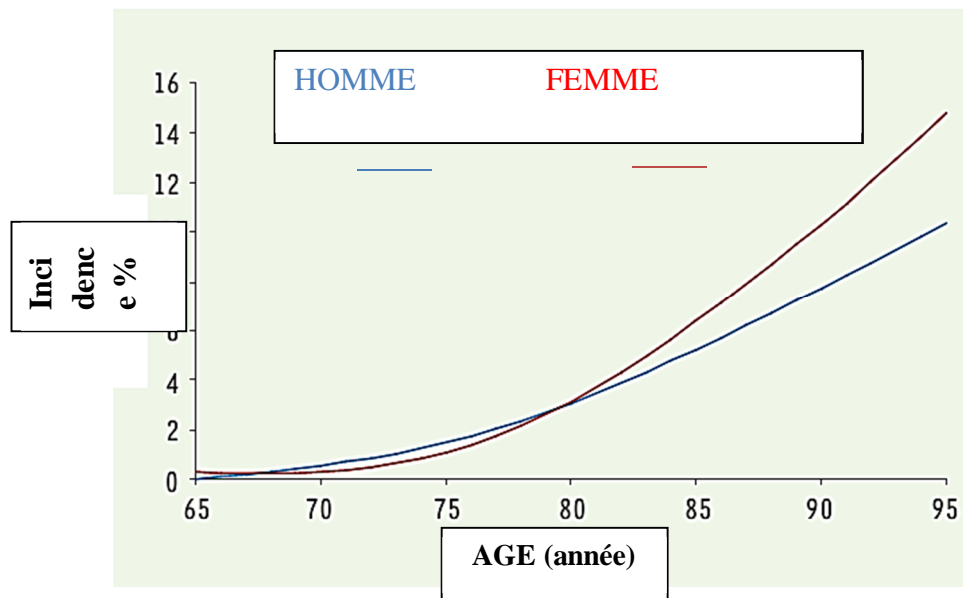


Figure 2 : Incidence des démences selon l'âge [17]

2.2 Projections pour les prochaines années

Des projections sur le nombre de personnes atteintes de maladie d'Alzheimer ou d'un syndrome apparenté dans les prochaines années peuvent être réalisées en partant des projections de populations fournies par l'Insee. Les scénarios démographiques de l'Insee (scénario central, scénario de fécondité haute et scénario de fécondité basse) montrent une augmentation de la population totale de la France pour les prochaines années, mais surtout une augmentation de la proportion des personnes âgées : à titre d'exemple, selon le scénario central de projection de population, la proportion de personnes de 65 ans et plus, qui était de 16,5 % en 2004, devrait passer à 21 % en 2020 et 28 % en 2040 ; pour les 75 ans et plus, les chiffres sont encore plus impressionnants, puisque ces proportions devraient passer respectivement de 8,0 % à 9,6 %, puis à 16,1 % [18].

Dans le monde Plus de 35,6 millions de personnes sont touchées par la maladie d'Alzheimer. Chaque année, on dénombre 7,7 millions de nouveaux cas. Selon les prévisions de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le nombre de malades devrait presque doubler tous les 20 ans.

Actuellement, selon le World Alzheimer Report 2015, près de 35 millions de personnes sont atteintes de maladie d'Alzheimer dans le monde [19].

Des prévisions indiquent que ce nombre devrait presque doubler tous les 20 ans. En conséquence, le coût social et économique de la maladie va également s'accroître, à moins que

des mesures curatives ou de prévention ne soient rapidement établies. La plus grande augmentation des cas se fera dans les pays faiblement ou moyennement industrialisés.

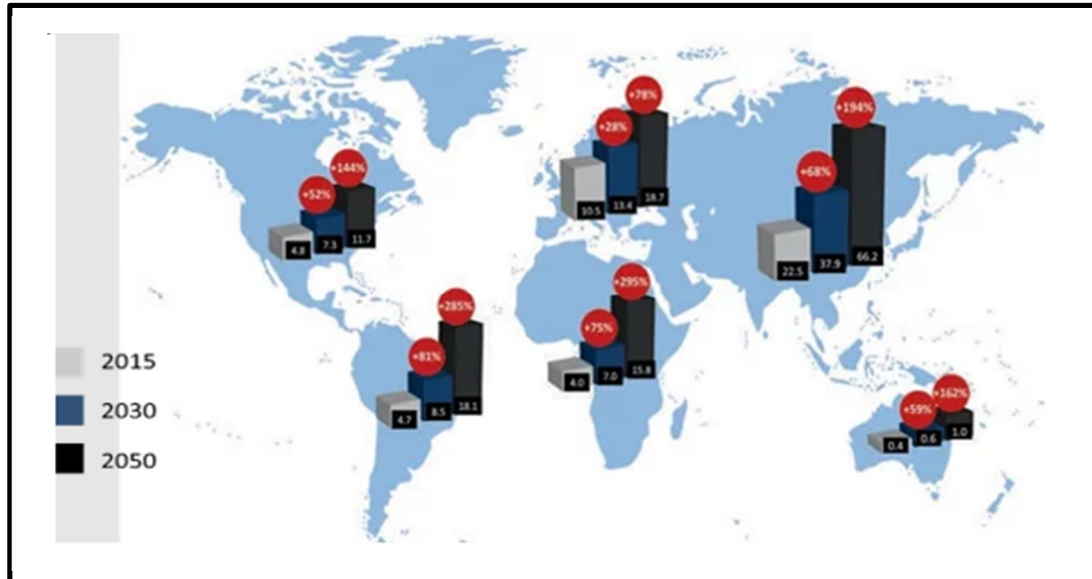


Figure 3 :Nombre de personnes atteintes de démence en million(carre noir) par aire géographique en 2015 avec des projections pour 2030 et 2050 .les pourcentages correspondent au nombre des cas compare a 2015 [20]

2.3 Facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer

De nombreux facteurs ont été associés au développement de la MA (Tableau IV)[7]. Parmi eux, le facteur de risque le plus important est la présence d'une pathologie cardiovasculaire ou d'un de ses facteurs de risque (diabète de type II, tabagisme, hypertension, obésité). Le niveau d'éducation, l'activité physique et le régime alimentaire seraient également des facteurs influençant la probabilité de développer une MA. Plusieurs études montrent également une tendance à une prévalence plus importante chez les femmes que chez les hommes après 80-85 ans.Ceci pourrait s'expliquer en partie par la diminution post-ménopausique des œstrogènes endogènes[21].

3 . Clinique de la maladie

3.1.Diagnostic de la maladie d'Alzheimer

Le diagnostic clinique de la MA reste à ce jour un diagnostic complexe et probabiliste. Il a pour prérequis une atteinte de la mémoire épisodique à long terme, mais d'autres troubles sont à évaluer afin d'être capable de distinguer une démence de MA d'un autre type de

démence. Pour aider les soignants, des recommandations européennes ont été mises en place. Elles reposent sur l'évaluation de 6 domaines centrés sur l'évaluation des fonctions cognitives (Tableau V) effectuée à l'aide de tests quantitatifs adaptés à chacun de ces items. Par exemple, l'efficacité cognitive globale peut être quantifiable grâce au Mini Mental State Examination (MMSE)[24].

Ce diagnostic clinique doit être complété par des examens biologiques recherchant des marqueurs de la MA[22].

Tableau IV : Domaines d'évaluation pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer[22]

Domaine d'évaluation	Atteintes typiques de la MA
Efficiency cognitive globale.	Démences ,déclin cognitif au cours du temps
Mémoire.	Atteinte de la mémoire épisodique puis sémantique
Fonctions exécutives.	Baisse de la fluence verbale ,troubles de l'attention
Troubles psycho-comportementaux.	Apathie ,anxiété.
Activités fonctionnelles de la vie quotidienne.	Perte d'autonomie (planification ,organisation, anticipation raisonnements).
fonctions instrumentales.	Troubles du langage, de la lecture et de l'écriture.

3.2 Le test MMS (*Mini-Mental State Examination*)

Le test MMS dure 15 minutes et comprend une série de trente questions réparties en six catégories. Elles vont permettre d'évaluer les capacités cognitives de la personne âgée et ainsi déterminer si elle est atteinte de la maladie d'Alzheimer[23].

3.2.1 Orientation spatio-temporelle

Cette première catégorie tend à évaluer la mémoire épisodique du senior, autrement dit celle qui permet de se repérer dans l'espace et dans le temps. Le senior doit répondre à différentes questions telles « quelle est la date complète d'aujourd'hui ? », « dans quelle ville sommes-nous ? » ou encore « dans quelle région se situe notre département ? ».

3.2.2 Apprentissage et transcription des informations

La mémoire des automatismes est examinée à travers cette seconde catégorie. L'objectif est d'évaluer le savoir-faire et l'acquisition des habiletés du senior. Le médecin donne une directive au patient qui doit l'exécuter. Généralement, il s'agit de prendre une feuille de papier par la main droite, de la plier en deux et de la jeter au sol.

3.2.3 Attention et calcul

Cette troisième étape du test MMS consiste à évaluer la mémoire sémantique, celle que nous acquérons par le savoir scolaire, les expériences de vie et notre parcours professionnel. Pour cela, le médecin invite la personne âgée à faire du calcul mental. En partant de 100, le senior doit être capable de retirer 7 à chaque fois.

3.2.4 Rappel des informations et rétention mnésique

À ce moment du test MMS, il s'agit de tester la mémoire immédiate et à court terme. Le médecin énumère une liste de trois mots que la personne âgée doit immédiatement répéter. Au cours de l'examen, le médecin demande une nouvelle fois cette liste de mots pour évaluer la mémoire à court terme du patient[24].

3.2.5 Langage et identification

Cette cinquième étape du test MMS permet d'évaluer la mémoire à long terme du senior. Le médecin chargé de l'examen montre plusieurs objets au patient. Ce dernier doit les nommer avec précision. À ce stade de l'examen, il n'est pas rare que le patient confonde le crayon et le style, ou encore la montre et le bracelet.

3.2.6 Praxie constructive

La praxie constructive désigne la capacité à exécuter une série de mouvements dans un but précis. Pour cette dernière étape du test MMS, le médecin demande à la personne âgée de reproduire une forme géométrique complexe à l'aide d'une feuille et d'un stylo[24].

3.3 L'Alzheimer préclinique

La MA évoluerait sur une dizaine d'années avant l'apparition des premiers symptômes cognitifs. Le groupe américain National Institute on Aging, Alzheimer's Association (NIA-AA)

a ainsi définit le stade de l'Alzheimer pré-clinique, où les individus présentent un statut cognitif normal mais des bio marqueurs typiques de la maladie d'Alzheimer[23]. Le NIA-AA propose trois stades d'évolution dans l'Alzheimer préclinique (figure 5).

Stade 1 : le patient présente une accumulation du peptide amyloïde, ou amyloïdose, détectable en imagerie PET.

Stade 2 : l'amyloïdose s'aggrave et s'accompagne d'une neuro dégénération, détectable en IRM. Il y a une atrophie des lobes temporo-médians et des cortex para limbiques et temporo-pariétaux.

Stade 3 : l'amyloïdose et la neuro dégénération s'aggravent et s'accompagnent de légers troubles cognitifs qui restent cependant insuffisants pour diagnostiquer une MCI[25].

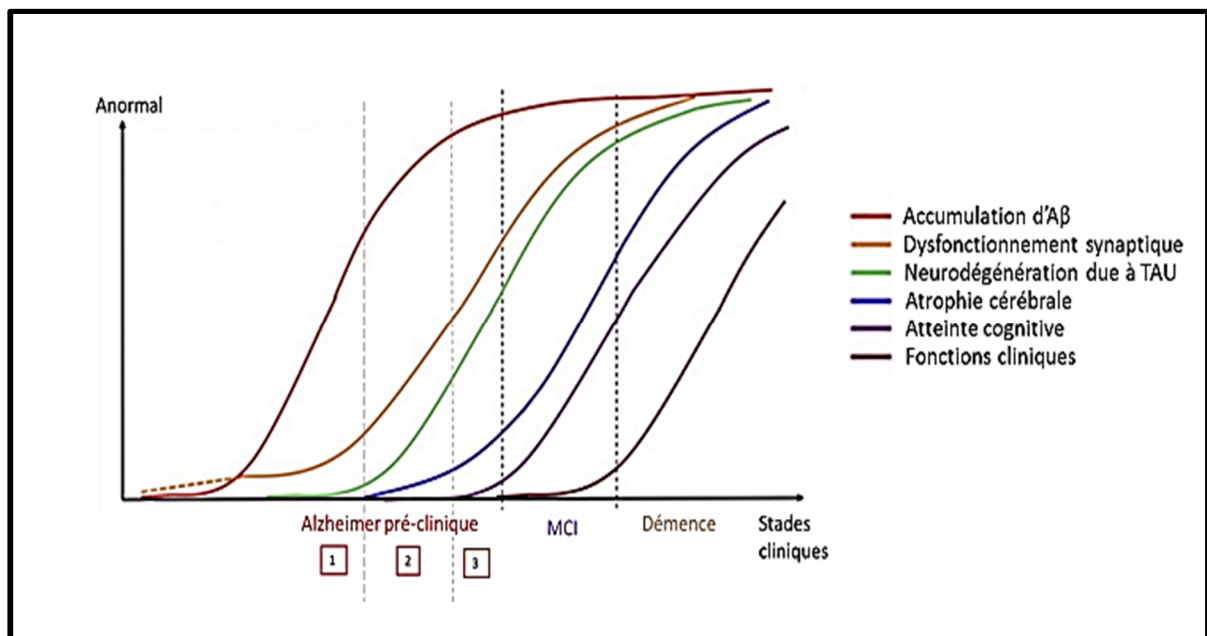


Figure 4 :Modélisation de la dynamique des bio marqueurs de la maladie d'Alzheimer avec l'évolution clinique de la pathologie [25].

Ces trois stades de l'Alzheimer préclinique ont particulièrement été mis en évidence dans le cortex entorhinal[26]. Cette structure de la formation hippocampique (Figure5) est associée aux stades précoces de la maladie. En effet, plusieurs études ont montré une atteinte du cortex entorhinal chez des patients souffrant de MCI amnésique ayant évolué en MA[27].

3.4 Évolution clinique de la maladie d'Alzheimer

La MA est une pathologie évolutive caractérisée par un déclin cognitif qui suit l'évolution de l'atteinte neuropathologies, notamment les dégénérescences neuro fibrillaires. On peut différencier deux grands stades cliniques: le Trouble Cognitif Léger ou Mild Cognitive Impairment(MCI), et le stade démentiel de la MA [28] .

Le MCI est un stade symptomatique pré-démentiel qui peut concerner tout type de démence. Il s'agit d'un stade où le patient présente des atteintes cognitives sans que celles-ci soient suffisamment importantes pour impacter les activités quotidiennes. Ainsi, tout comme le diagnostic de démence, le diagnostic de MCI repose sur des échelles quantitatives permettant d'évaluer ces atteintes. Le MCI a été catégorisé en trois types, selon le domaine cognitif impacté. Ces catégories permettent de poser un pronostic sur le type de démence sur lequel le MCI peut aboutir. Il est cependant important de noter qu'il ne s'agit que d'un pronostic probabiliste [29].

- **Le MCI amnésique** : Il se définit par une atteinte isolée de la mémoire, et progresse habituellement vers une MA.
- **Le MCI multi domaines** : il se définit par un déficit léger dans plusieurs domaines, la mémoire n'étant pas nécessairement impactée. Il peut évoluer vers une MA ou une autre forme de démence.
- **Le MCI *single non Memory Domain*** : Il se définit par une atteinte isolée d'un domaine cognitif autre que la mémoire. Il n'est pas susceptible d'évoluer vers une MA mais plutôt, en fonction du domaine atteint, vers une démence fronto-temporale ou une aphasia progressive primaire[29].

3.5 Maladie d'Alzheimer et vieillissement

IL est aujourd'hui bien établi que la MA est une pathologie à part entière, distincte du vieillissement normal. Des études d'IRM fonctionnel (IRMf) ont montré que la même structure du cerveau, la formation hippocampique, était atteinte dans les deux processus, mais que cette atteinte ne touchait pas les mêmes sous-régions ni les mêmes voies moléculaires.L'équipe de Scott Small a étudié les IRMf d'individus sains le long de leur vie [30]et a comparé les résultats obtenus à ceux de singes rhesus, de rats et de souris contrôles[31]Ces études ont montré que la région la plus touchée par le vieillissement normalserait le gyrus denté tandis que la plus résistante serait le cortex entorhinal : la structure la plus précocement touchée chez les patients atteints de MA (Figure 5). Ce résultat a été renforcé par des tests cognitifs mettant en

jeu l'une ou l'autre de ces deux structures. Il a ainsi été montré que la séparation de pattern, une capacité dépendante du gyrus denté, était atteinte chez les individus vieillissants. Ceci serait due à une perte d'inter neurones[32].

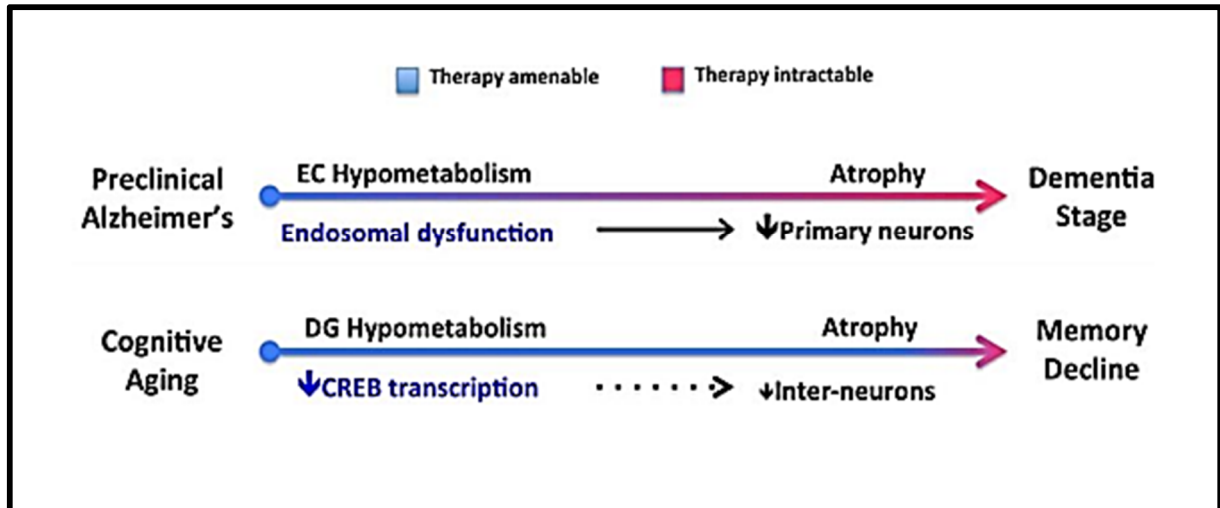


Figure 5: Progression de la physiopathologie de l'hippocampe lors de la maladie d'Alzheimer et du vieillissement normal[32]

Chapitre 2

Physiopathologie d'Alzheimer

II. Physiopathologie d'Alzheimer

1. Les lésions histologiques

L'étude histologique post-mortem du cerveau des patients atteints de MA révèle l'existence de trois grands types de lésion: les plaques séniles (PS), les dégénérescences neurofibrillaires (DNF) et l'atrophie cérébrale [33].

1.1 Les plaques séniles

Lorsqu'en 1907 Aloïs Alzheimer décrit la présence de plaques de substance anormale dans le cerveau de son patient, il observe en réalité des agrégats extracellulaires composés en majorité d'une protéine appelée **peptide A β** , qui forme de longues fibrilles insolubles. Ces PS (figure 8), qui sont aujourd'hui reconnues comme des lésions caractéristiques de la maladie d'Alzheimer, contiennent également d'autres molécules: de l'apolipoprotéine E, du fer et des composants de la matrice extracellulaire. Ces lésions s'étendent séquentiellement du **néocortex** jusqu'à l'ensemble du cerveau (figure 6) [33].

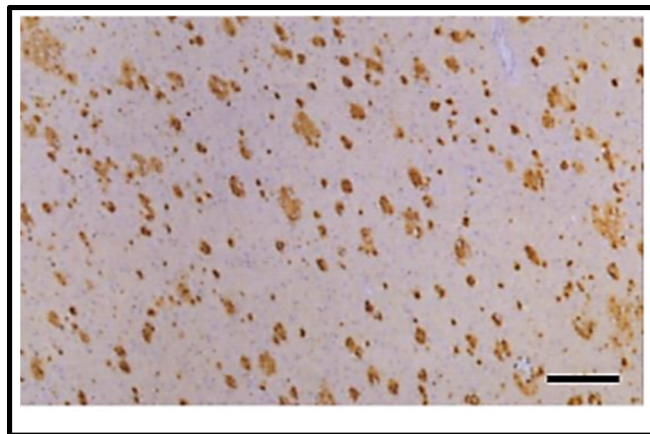


Figure 6 : Plaques séniles [33]

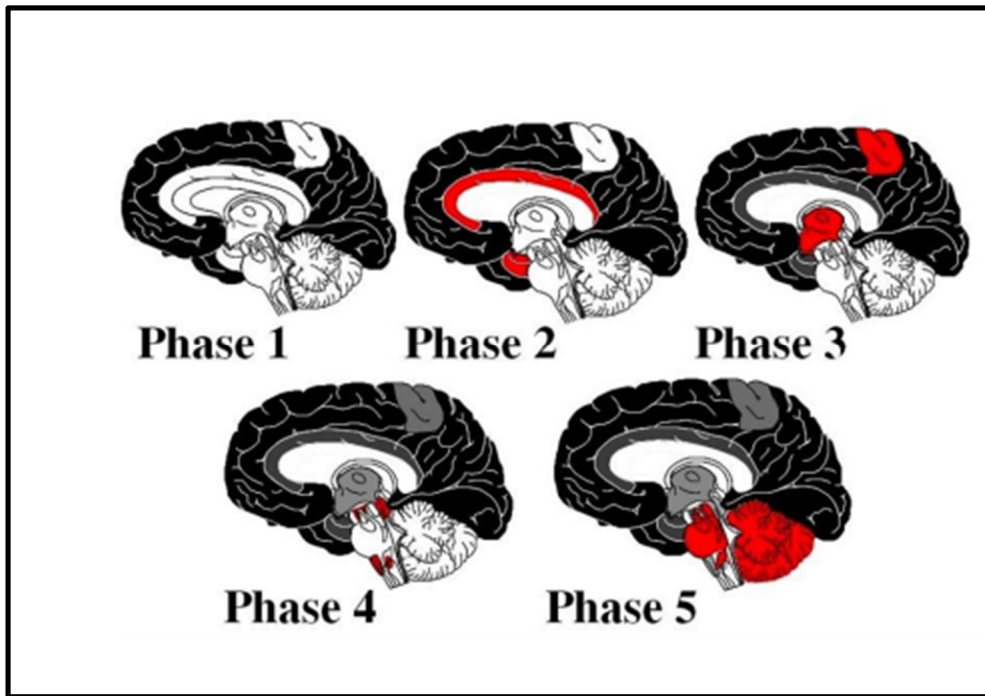


Figure 7 : Séquence des dépôts amyloïdes (Plaques Séniles[31])

A la phase 1, ils sont confinés au néocortex (noir). La phase 2 correspond à une atteinte supplémentaire de toutes les régions allo corticales (rouge). A la troisième phase, le cortex et le striatum son également atteints. Les noyaux du tronc cérébral sont atteints en phase 4. Le cervelet est touché en dernier (phase 5) avec les reste des structures du cerveau[33].

1.2 Peptide A β

Le peptide A β est normalement présent dans le cerveau a faible concentration. Il est issu du clivage d'un précurseur protéique transmembranaire, précurseur du peptide amyloïde (APP), par l'action de deux protéases (la beta secrétas et la gamma-sécrétas). Dans la MA, le peptide Ab s'accumule anormalement et s'agrège sous la forme de dépôts extracellulaires. Ces de pots amyloïde des ont une topographie diffuse et sont retrouvés dans toutes les régions du cortex cérébral. Ils jouent un rôle central dans la physiopathologie de la maladie [34].

1.2.1 Pathogénicité d'A β

•Oligomérisation et fibrillogenèse d'A β

Le peptide A β présente une capacité d'oligomérisation. Il peut ainsi être trouvé sous forme de monomères, mais également d'oligomères qui peuvent eux-mêmes s'assembler pour former des protofibrilles et des fibrilles ayant une certaine toxicité pour les cellules (Figure 8). Les fibrilles d'A β agrégées sont les composantes majoritaires des PS. L'existence de ces agrégats protéiques dans la MA rapproche cette maladie de l'encéphalopathie à Prion, caractérisée par une agrégation irréversible de protéines résistante à la machinerie de clairance cellulaire, et par une propagation des monomères de cellule en cellule. Cette capacité de propagation n'est pas encore claire dans le cas de la MA mais n'est pas à exclure [35].

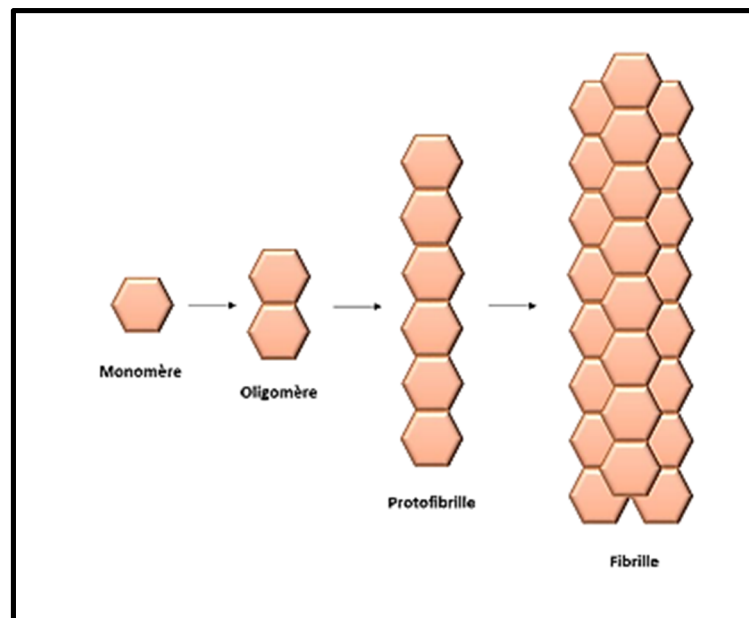


Figure 8 : La fibrillogenèse du peptide A β [36]

Le peptide amyloïde β existe à différents niveaux d'oligomérisation : monomère, oligomère, protofibrille et fibrille. L'état monomérique ne présente pas de toxicité, au contraire des états oligomérique, protofibrillaire et fibrillaire. L'accumulation de ces formes jouerait un rôle majeur dans le développement de la MA. Le mécanisme conduisant à la formation des fibrilles n'est pas encore entièrement connu mais serait lié à un mauvais repliement de la protéine.

1.2.2. Mécanismes de la pathogénicité d'A β

Des études in vitro ont montré que les fibrilles d'A β induisaient une dystrophie neuritique et une perte neuronale sur des cultures de neurones de rat, de manière cohérente avec les lésions observées chez les patients [37]. Plus récemment, il a également été montré que les formes oligomériques avaient un effet toxique sur la fonction synaptique. Cette neurotoxicité des formes insolubles et solubles d'A β proviendrait principalement de l'accumulation du peptide qui activerait deux mécanismes délétères pour les neurones: l'inflammation et le stress oxydant [38].

• A β et inflammation

La présence de cellules microgliales activées et d'astrocytes au voisinage des PS indique le développement d'une réponse inflammatoire associée à l'agrégation d'A β). Les cellules microgliales activées produisent en effet des molécules inflammatoires telles que les cytokines, dont le rôle initial est de protéger, mais qui peuvent être à l'origine de processus de neurodégénérescence. Les astrocytes peuvent également induire de tels processus via l'activation de voies pro-apoptotiques [39].

• A β et stress oxydant

Le stress oxydant est un mécanisme qui se met en place lors de l'accumulation excessive de radicaux libres dans la cellule. Ces radicaux libres sont des espèces activées de l'oxygène, comme par exemple le radical hydroxyle OH \cdot ou le monoxyde d'azote NO \cdot . A faible dose, ces molécules exercent un effet régulateur sur de nombreux mécanismes de l'organisme. Cependant, ces radicaux libres sont capables d'endommager de nombreuses autres molécules organiques. A forte dose, elles peuvent également induire des réactions inflammatoires pathologiques [40].

• Autres mécanismes neurotoxiques de l'A β

Plusieurs études tendent à montrer un effet délétère des oligomères solubles d'A β sur le fonctionnement synaptique (figure 9). Une stimulation répétée d'une synapse telle que la collatérale de Schaffer, la synapse reliant les régions CA3 et CA1 de l'hippocampe, peut induire un mécanisme appelé Potentialisation à long terme (LTP) : une activation prolongée de la synapse. Le processus de mémorisation est dépendant de l'existence de ce processus de LTP. Il a été montré chez le rongeur que les oligomères solubles d'A β pouvaient perturber la formation de la LTP et ainsi de la mémoire [41]

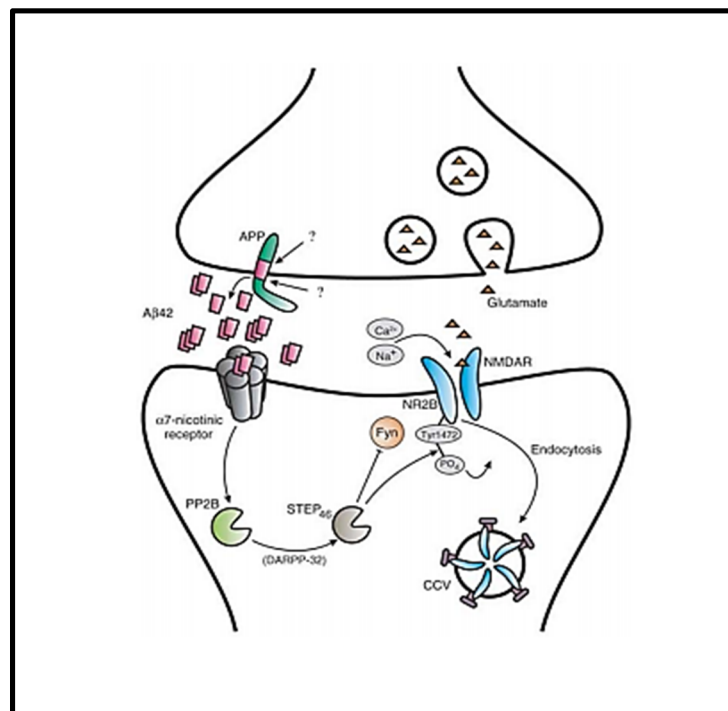


Figure 9 : A β 42 induit l'endocytose des récepteurs NMDA et réduit leur densité à la synapse[41]

1.3 Dégénérescences neuro fibrillaires

Les dégénérescences neuro fibrillaires (DNF) résultent de l'agrégation intra neuronale de protéines tau hyper phosphorylées TAU. Les protéines TAU sont des protéines normalement associées aux microtubules, pièce de l'architecture cellulaire. Elles interviennent dans la régulation et la stabilité du réseau de microtubules dans les neurones, en particulier

dans les axones. Leur fonction est en partie régulée par leur état de phosphorylation(figure 9) [42].

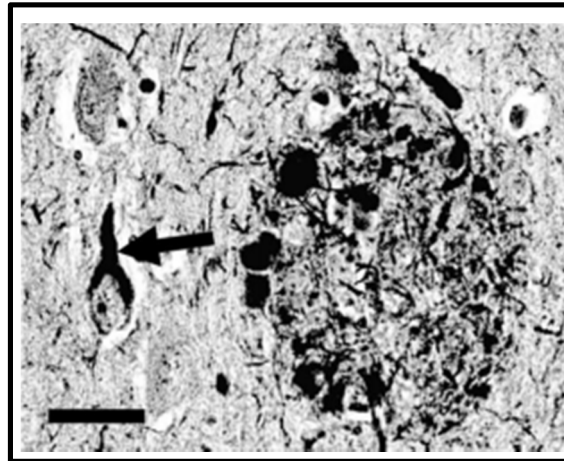


Figure 9: Dégénérescence neuro fibrillaire[43]

La DNF est désignée par la flèche noire. La plaque ovale située à droite de la DNF est une PS. Technique de marquage Bielschowsky à imprégnation d'argent.

L'apparition des neurofibrilles suit une séquence spatio-temporelle caractéristique qui présente une corrélation avec la progression clinique de la maladie. La dégénérescence neurofibrillaire commence dans le cortex trans-entorhinal, puis évolue vers l'hippocampe, le cortex temporal, et les cortex polymodal et uni modal. Au dernier stade, toutes les régions du cerveau sont affectées par les DNFs (figure 11)[44].

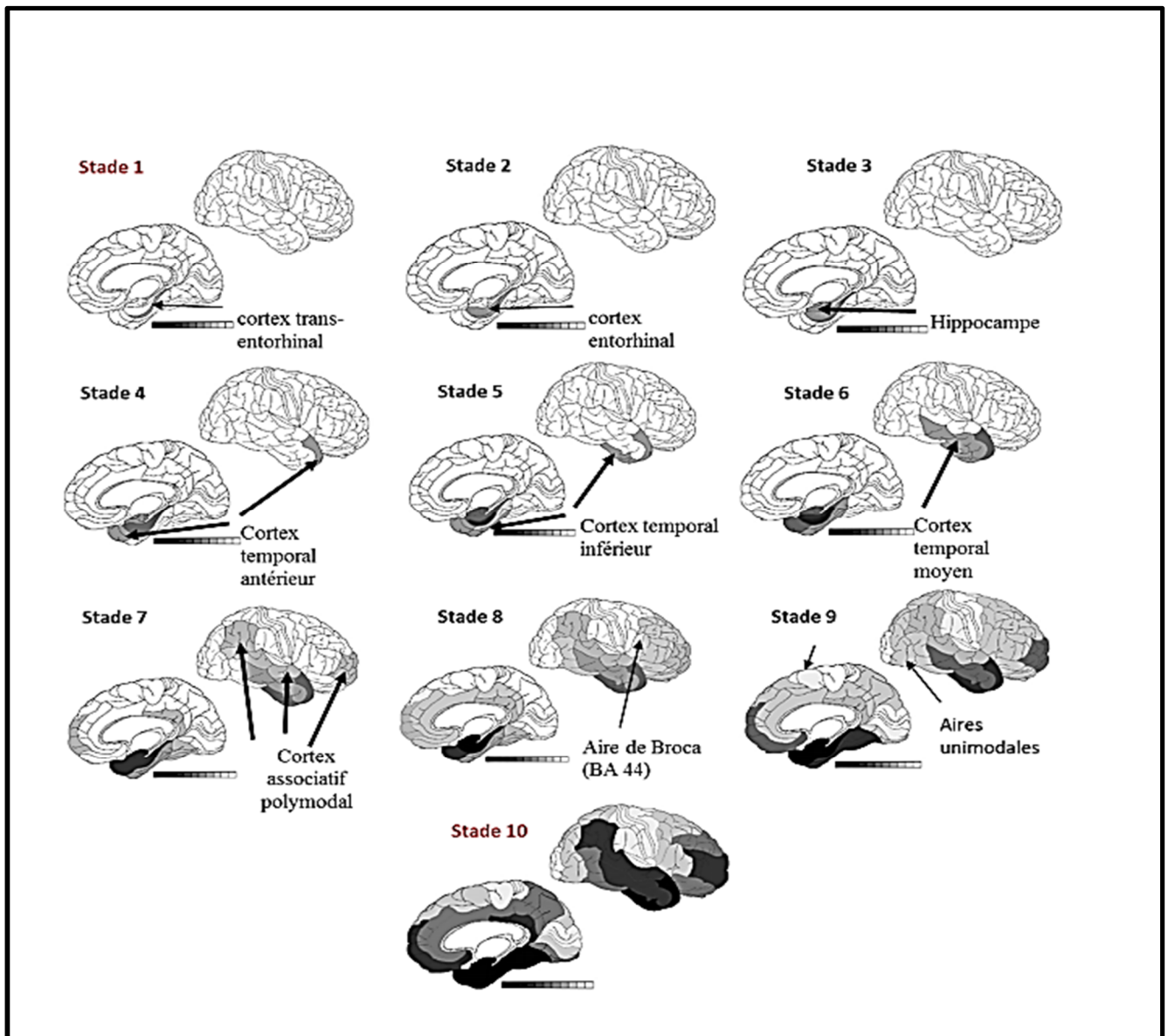


Figure 11 : Évolution des zones affectées par la dégénérescence neuro fibrillaire dans la maladie d'Alzheimer[45]

Comme pour les PS, les DNF s'étendent séquentiellement aux différentes structures du cerveau, mais cette séquence est différente. Les premières structures atteintes sont les cortex trans-sentorhinal (stade 1) et entorhinal (stade 2). L'atteinte évolue ensuite vers l'hippocampe (stade 3) et le cortex temporal (stade 4, 5 et 6). Le cortex polymodal (stade 7), l'aire de Broca (stade 8) et les aires uni modales (stade 9) sont ensuite touchées. Au dernier stade, toutes les régions du cerveau sont affectées par les DNFs (stade 10)

1.4. L'atrophie cérébrale

Le profil d'atrophie cérébrale de la MA est aujourd'hui bien décrit grâce à l'imagerie à résonance magnétique (IRM) anatomique. Cette technique d'imagerie cérébrale permet d'étudier les modifications de densité et de volume de la substance grise à partir d'images anatomiques. Elle a permis de mettre en évidence une atrophie du lobe temporal interne et plus particulièrement de l'hippocampe et du cortex entorhinal. Les premières études utilisant l'IRM anatomique montrent une perte de 40% du volume de l'hippocampe chez les patients par rapport à des individus sains du même âge. Depuis, plusieurs études ont confirmé cette atrophie de la région hippocampique et parahippocampique en l'estimant à un taux de 25 à 52%. Cette atrophie a été corrélée aux troubles de la mémoire épisodique. L'IRM anatomique ne permet cependant que d'étudier une région ciblée [46](figure 12).

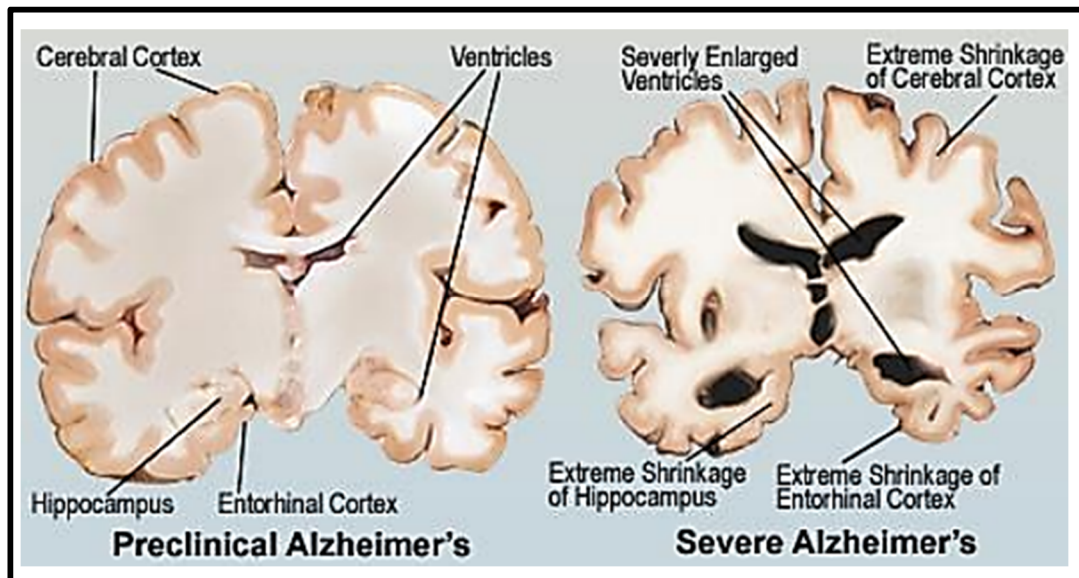


Figure 12: Évolution de l'atrophie du cerveau des patients atteints de maladie d'Alzheimer[47]

Le processus physiopathologique de la MA évolue sur une dizaine d'années avant l'apparition des symptômes cliniques. Durant cette période appelée stade pré-clinique, les lésions de type PS et DNF évoluent notamment au niveau du cortex entorhinal et de l'hippocampe. L'évolution de la maladie conduit à un dysfonctionnement synaptique puis neuronal responsable d'une mort neuronale et ainsi d'une atrophie du cerveau. Au stade le plus avancé de la maladie, le cortex entorhinal et l'hippocampe mais également plusieurs

régions du cortex (temporo pariétal, cingulaire postérieur et antérieur, pécunes, et frontal) sont atteintes.

1.5 Atteinte hippocampique et maladie d'Alzheimer

L'Hippocampe apparait ainsi comme une structure majeure de la pathophysiologie de la MA. Au niveau moléculaire, c'est une des premières structures atteintes par les DNF. Au niveau anatomique, les patients souffrant de MA présentent une atrophie hippocampique mise en évidence grâce à l'utilisation de l'IRM. L'hippocampe présente une troisième forme d'implication dans la MA : cette structure est en effet le lieu d'une neuro genèse persistante qui a été montrée comme atteinte dans la pathologie[48].

2. Génétique de la maladie

La MA peut se distinguer selon l'âge d'apparition des symptômes : les formes précoces (FPMA) , plus sévères, qui apparaissent avant 65 ans mais peu fréquentes (environ 5%) et les formes tardives (FTMA) qui sont majoritaires et apparaissent après 65 ans (environ 95%) [49].

2.1 Formes précoces (les FPMA)

Les FPMA Se distinguent des FTMA pas seulement par l'âge d'apparition des symptômes mais aussi par certains aspects comme une atrophie plus marquée dans le cortex pariétal et temporal plutôt que l'hippocampale observée chez les FTMA. Elles présentent des symptômes de dysfonctionnement visuo-spatial ainsi que des apraxies, plutôt que l'amnésie chez les FTMA. Les fonctions exécutives, les tâches visuo-spatiales et les capacités motrices sont également plus atteintes. Environ 22-64% des formes précoces seraient d'ailleurs non-amnésiques. Enfin, la région hippocampale serait plus épargnée par les agrégats d'A β et de Tau que chez les FTMA. Cependant, bien que des 15 différences soient notables, la pathologie reste identique du point de vue de la présence de plaques d'A β et des dégénérescences neuro fibrillaires. Les FPMA peuvent être soit familiales, soit sporadiques. Trois gènes, PSEN1, APP et PSEN2, ont des mutations causales dans les formes familiales (Tableau VI) et sont autosomales dominantes (FPMA-AD) [49,50].

➤ **APP**, (environ 15% des cas FPMA-AD) situé sur le chromosome 21q21.3 chez l'Homme. Environ 50 mutations sur le gène de l'APP ont été répertoriées (*Alzheimer Disease and Fronto temporal Dementia Mutation databse*) dont la plupart altèrent la protéolyse de l'APP et donc la quantité d'A β produite. Certaines mutations peuvent modifier la coupure effectuée par la β -sécrétase, telles que D7H, E682K ou K16N. Ces mutations entraînent une augmentation de la quantité d'A β 40 et d'A β 42. D'autres mutations, comme T714I, V715M ou encore V715A, sont retrouvées sur le site de coupure de la γ -sécrétase entraînant une augmentation du ratio A β 42/A β 40[57]. La mutation V717I, quant à elle, va affecter le site de coupure de la β - et de la γ -sécrétase augmentant la production d'A β 38 et d'A β 42[58]. Mais des mutations récessives sont également identifiées, telle que E693Delta qui induit une résistance à la dégradation protéolytique et favorise l'accumulation d'A β 105. La mutation A673V est également une mutation récessive mais, de manière étonnante, à l'état hétérozygote elle serait anti-amyloïdogénique, alors qu'à l'état homozygote elle aurait un effet plutôt pro-amyloïdogénique[59]. De plus, si l'adénosine 673 (A673) est remplacée, non pas par de la valine (A673V), mais par de la thymine (A673T), cette APP mutée aurait un effet protecteur vis-à-vis de la MA, en diminuant d'environ 40% la production d'A β . Enfin, des duplications du gène de l'APP ont aussi été associées aux formes familiales des FPMA, avec une pénétrance quasi complète à l'âge de 65 ans[51,52].

➤ **PSEN1**, (environ 80% des cas FPMA-AD) située sur le chromosome 14q24.2 chez l'homme. Les patients porteurs d'une mutation sur le gène de la Psen1 ont des symptômes plus précocement (vers 43 ans) que ceux porteur d'une mutation APP (vers 51 ans) ou PSEN2 (vers 57 ans) [51]. Certains patients montrent même une pathologie vraiment très précoce (vers 35 ans). À ce jour, plus de 200 mutations ont été rapportées (*Alzheimer Disease ans Fronto temporal Dementia Mutation Data base*) dont la majorité sont situées sur les exons 5 à 8 du gène de la PSEN1 et augmentent le ratio A β 42/A β 40. L'augmentation de ce ratio suggère qu'il y a une hausse de la forme pro-fibrille d'A β dans le cerveau[52,53].

➤ **PSEN2**, (environ 5% des cas de FPMA-AD) situé sur le chromosome 1q42.13 chez l'homme. Les mutations sur la PSEN2 sont bien plus rares et ne sont pas toutes causales pour la MA. En effet, « seulement » 17 mutations sur les 45 répertoriées (*Alzheimer Disease and Fronto temporal Dementia Mutation Data base; Alz forum*) seraient causales. Dix autres mutations ne seraient pas pathologiques. Quant aux dernières mutations, leurs implications

sont encore à l'étude. La plupart de ses mutations pathologiques élèvent le ratio d'A β 42/40 telles que T122P, N141I et M239V [54].

Tableau V : Tableau récapitulatif des 3 gènes impliqués dans les FPMA-AD

Gène	Nbr/type de Mutation	Fréquence allélique dans la population	Localisation	Pénétrance	Voie psychopathologique
PSEN1	286	Très rare	Exon	Majoritairement complète a 65ans	Sécrétion A β
APP	53	Très rare	Exon	Majoritairement complète a 65ans	Sécrétion et/ou agrégation A β
APP	Duplication	Très rare	Exon	Majoritairement complète a 65ans	Sécrétion A β
PSEN2	45	Très rare	Exon	Majoritairement complète a 65ans	Sécrétion A β

Ces trois gènes mutés conduisent généralement à des formes amnésiques typiques de la MA. Cependant, elles ne représentent qu'une faible portion des FPMA (5-10%). Plus de 50% des formes mendéliennes et la majorité des formes sporadiques sont encore sans causes identifiées. Des mutations sur TYROBP (*TYRO protein tyrosine kinase binding protein*) et NOTCH3 (Notchreceptor 3) pourraient être des facteurs de risque pour les FPMA mais des études sur des cohortes plus larges sont encore nécessaires pour mieux définir leurs contributions[54,55].

2.1 Formes tardives

Les FTMA dépendraient à 70% de facteurs génétiques à transmission non-dominante et à 30% de facteurs environnementaux[54]. Le principal facteur de risque est l'âge, environ 2 à 4% des patients sont diagnostiqués à 65 ans, 15% après 80 ans et 30% après 85 ans[57].

L'historique familial est aussi un fort facteur de risque, puisque si un des deux parents est atteint, le risque pour l'enfant est multiplié par 1,5 et si les deux le sont, le risque est multiplié par 2. Enfin, l'allèle ϵ 4 de l'ApoE, une apolipoprotéine, est fortement associé à la MA[58,59] ApoE possède trois allèles différents, ϵ 2, ϵ 3 et ϵ 4, dont la fréquence varie au sein

de la population. L'allèle $\epsilon 2$ a une fréquence d'environ 5 à 10%, l'allèle $\epsilon 3$ d'environ 65 à 70% et 15 à 20% pour l'allèle $\epsilon 4$. À l'état hétérozygote, l'allèle $\epsilon 4$ augmente de 3 fois le risque de développer la MA et à l'état homozygote il l'augmente de 12 fois. À l'inverse, l'allèle $\epsilon 2$ serait un facteur protecteur[60].

La part de la génétique est prépondérante dans la MA, de nombreuses méta-analyses et nombreux séquençages du génome ont permis d'identifier de nouvelles causes/facteurs de risque qui ont permis de grandes avancées dans la compréhension de la maladie. Le « genome-wide association studies » (GWAS) a permis d'identifier 11 locis de susceptibilités : CR1, BIN1, CLU, CD2AP, EPHA1, PICALM, MS4A6A/4E, ABCA7, DSG2 et APOE. Puis, une étude de méta-analyse a ajouté 11 nouveaux locis: la région HLA-DRB5-DRB1, SORL1, PTK2B, SLC24A4, ZCWPW1, CELF1, CASS4, FERMT2, INPP5D, MEF2C et NME8[61,62]. Les gènes PLD3 et TREM2 ont été ensuite ajoutés à cette liste[63,64]. La susceptibilité que confère chacun des variants des gènes identifiés varient de l'un à l'autre tout comme leur fréquence dans la population. ApoE est le facteur de risque le plus important avec une fréquence proche des 5%.

3. Mécanismes moléculaires de la maladie d'Alzheimer

3.1 L'hypothèse de la cascade amyloïde

A β et Tau seraient donc les deux principaux marqueurs pathologiques de la MA. La question est de savoir s'ils interagissent entre eux et si oui, par quel mécanisme. En 1991, J. Hardy et D. Allsop, proposent l'hypothèse de la cascade amyloïde[65]. La MA commencerait par l'accumulation d'A β , via l'altération de sa production et/ou de son élimination, ce qui induirait une réponse inflammatoire et des dommages oxydatifs. Ce stress induirait ensuite, l'agrégation de Tau et la formation des neurofibrilles à l'origine de la dégénérescence neuro fibrillaire. Cette hypothèse a été confortée par différentes études qui ont montré: qu'une mutation ou une augmentation d'APP entraînerait une augmentation de Tau intracellulaire[66,68]. Les dimères d'A β , quant à eux, favoriseraient l'hyper phosphorylation de Tau ainsi que la dépolymérisation du cytosquelette pour, in fine, entraîner une dégénérescence neuronale [69]. Inversement, des neurones qui n'expriment pas de Tau montrent in vitro une protection vis-à-vis de mort neuronale induite par l'A β [70]. Finalement, en 2006, Blurton-Jones et Laferla ont suggéré que l'A β pouvait favoriser l'activité de kinases ciblant Tau, (telle que Glycogen synthase kinase 3 bêta, GSK3 β) et induire une neuro inflammation, où les cytokines pro-inflammatoires favoriseraient l'hyper phosphorylation de Tau. Ils ont montré aussi que l'A β pouvait diminuer la capacité du

protéasome et donc la dégradation de Tau ainsi qu'altérer le transport axonal et donc la localisation protéique et nucléaire de Tau, entre autres[71,72]. Ainsi l'A β serait l'élément déclencheur et Tau serait l'effecteur de la mort neuronale, dans la MA, selon l'hypothèse de la cascade amyloïde. Elle est cependant remise en cause, principalement depuis que des études ont constaté une absence de corrélation entre les dynamiques spatiales et temporelle de la pathologie A β avec la sévérité du déclin cognitif de la MA[73,78]. L'absence de résultats encourageants des essais cliniques qui ciblent la voie A β ne fait que renforcer cette remise en question[79,81].

3.2 GWAS et hypothèse amyloïde

Les études de GWAS pointent trois voies de signalisation majeures comme étant impliquées dans la physiopathologie de la MA : le métabolisme des lipides, la régulation du système immunitaire, et le système endosomal de recyclage des vésicules, pour BIN1, PICALM et CD2AP. Les gènes ApoE et ABCA7 codent pour des protéines impliquées dans le métabolisme des lipides. Tout comme ApoE, ABCA7 est impliquée dans le transport et le métabolisme des lipides. Elle est particulièrement exprimée dans les neurones et les cellules microgliales. Les souris invalidées pour ce gène présentent des troubles de la mémoire et leur croisement avec les modèles APP/PS1 induit une augmentation de 40 la quantité de PS. CR1 et CD33 codent respectivement pour des protéines impliquées dans l'activation microgiale induite par l'accumulation d'A β et la phagocytose du peptide par les cellules microgliales . BIN1, PICALM et SORL1 codent pour des protéines impliquées dans le système endolysosomal. La protéine SORL1, exprimée dans les neurones, serait directement impliquée dans le trafic de l'APP. Les souris invalidées pour ce gène présentent une plus grande quantité de peptide A β dans le cerveau . De même, la protéine PICALM aurait un rôle dans la régulation du peptide via l'endocytose de l'enzyme γ -secrétase[82].

Chapitre 3

Les facteurs génétiques

III. Les facteurs génétiques de la maladie

La MA est une condition multifactorielle causée par des interactions entre le patrimoine génétique et les facteurs environnementaux. L'implication des gènes dans la MA est double : d'une part, il existe des formes monogéniques particulières, caractérisées par début précoce (moins de 60 ans) et transmis Deux par génération (forme autosomique dominante) ; Par contre, dans la forme, de loin la plus courante, appelée maladie sporadique impliquant des facteurs de risque Héritage simple des constituants (polymorphismes d'ADN) base génétique .[83]

1. Formes mono géniques à transmission autosomique dominante

Il s'agit de formes à baptême dépôt, lieu 65 ans, des mutations ont été caractérisées. Entre 1991 et 1995, des gènes responsables des formes familiales d'Alzheimer ont été identifiés par duplication positionnel et par la examen de gène candidat.

Il s'agit du gène APP sur le chromosome 21 laquelle les mutations concernent 15% (un peu mieux désormais, depuis le risque en cliché en 2006 par l'association de Dominique Campion, d'un Lanière là-dedans lequel la xérographie du adressage APP et l'appâte dépôt de la émail revers angiopathie pour 5 familles françaises) de l'quintette des formes mono géniques, des gènes présénile 1 (PS1 sur le chromosome 14)et présénile 2 (PS2 sur le chromosome 1) qui représentent 20 à 60 % des formes mono géniques. Les mutations sont à pénétrance complète, ce qui signifie que les porteurs développent implacablement la émail tout alentour de 55 ans en moyenne [84].

2. Gène amyloïde-protéine précurseur(APP)

Le gène de la première forme d'intervention identifiée le gène autosomique dominant dans la MA précoce est ce gène Précurseur amyloïde (APP) situé sur le bras long du chromosome 21.

Ce gène code pour une protéine transmembranaire, la forme la plus longue contient 770 acides aminés, dont la jonction de la membrane et du domaine extracellulaire, une séquence correspondant au peptide A β [85]est contenue. La maturité de l'APP peut suivre plusieurs chemins, et ils conduisent à la sécrétion d'anticorps du peptide amyloïde[86].

A β est un petit peptide hydrophobe qui a deux formes:

- A β 40
- A β 42

La forme A β 42 de la bêta-amyloïde a une tendance significativement plus forte s'auto-agrèger, favorisant ainsi l'apparition des plaques amyloïde dans la voie des α - sécrétase, une voie non amyloïde, l'APP est clivé au milieu du domaine A β , d'une part résultant en sécrétion du domaine extracellulaire de l'APP (APP soluble). Et d'autre part, la formation de fragments carboxy-terminaux seront internalisés puis dégradés dans les lysosomes[87] dans la voie β - sécrétase, la voie amyloïdergique, le clivage de l'APP se produit à l'extrémité amino-terminal, deuxième clivage du peptide A. L'enzyme sécrétase suivi d'une libération l'extrémité carboxy du peptide A β , ce qui en fait sécrétion.

Ces deux voies métaboliques ne se produisent pas dans le même compartiment cellulaire. Le clivage non l'amyloïde peut se produire principalement dans les vésicules à travers les réseaux de golgi et les surfaces neuronales, tandis que le clivage amyloïde se produit d'une part dans le réticulum endoplasmique d'autre part dans les endosomes dans ce dernier cas cela signifie la internalisation de l'APP du film.

Enfin, il est important de noter que la décompression de type -sécrétase qui libère un fragment en plus du peptide A β intracellulaire qui peut réguler certains gènes[88].

2.1. Mutations du gène amyloïd-proteine précurseur(APP)

Les mutations génétiques découvertes depuis 1991 [89] pourraient être détecté dans certaines familles atteintes de la MA précoce.

Ces mutations affectent principalement deux régions du gène APP. Le premier site implique les codons 715/717, le deuxième site est le codon 670/671 et cette double mutation, présente dans unifamiliale connue sous le nom de mutation "suédoise". Cela est au niveau de la séquence, les deux sites de mutations correspondent à deux protéines situées aux deux extrémités d'un peptide A β [90].

La ségrégation de la maladie dans les familles est due à une substitution Val-Ile au codon 717 de l'APP, appelé mutation de Londres[91]Après avoir découvert la première mutation, Plusieurs autres mutations ont été trouvées dans le gène APP, dans de nombreux foyers à travers le monde.

Le Début des manifestations cliniques familiales avec mutations génétiques de l'APP varie entre 43 et 62 ans [92]représentant seulement 3% à 5% de tous les cas d'apparition précoce et 0,5 % de tous les cas de MA.

Des mutations dans le gène APP correspond à une mutation ponctuelle ou duplication du gène APP. Toutes les mutations faux-sens sont responsables de la maladie d'Alzheimer à début précoce (EOAD) Exons 16 et 17 près de l'un des trois sites de clivage.

Les mutations ont modifié la voie de clivage normale de différentes manières. La mutation des codons 714-717 augmente la production d'A β 42 qui forme des dépôts l'amyloïde est plus sensible que l'A β 40. la double mutation suédois K670 N / M671L affecte le clivage de la β -sécrétase et augmente les niveaux d' β 40 et d'A β 42 [93].

2.2. La duplication de l'APP cause l'angiopathie amyloïde cérébrale

Récemment, la duplication du locus APP trouvé dans une vingtaine de foyers [105]cette quantification est responsable de la surexpression de la protéine APP conduit lui-même à une augmentation de la production de peptides A β . La taille des répétitions variait de 0,58 Mb à 6,37 Mb, mais le phénotype était indépendant de la taille car dans une famille, les doublons ne concernent que les candidatures et n'incluent pas la participation potentielle des gènes adjacents[94]. De même, puisque l'APP est situé sur le chromosome 21, sa répétition suffit à montrer que les personnes trisomiques ont le risque plus important de développer la MA après l'âge 40 ans.

3. Gène de la préséniline

Dès 1992, des études de liaison génétique ont montré que l'un des locus principalement impliqués dans la forme familiale AD d'apparition précoce sur le chromosome 14q24.3 [95].

Le gène correspondant n'est apparu qu'en 1995 qui a été déterminé par l'équipe St-George Hyslop à Toronto[96].Ce gène appelée préséniline 1 (PS1), qui code pour une protéine membranaire de 467 acides aminés contenant 7 à 9 domaines transmembranaires et une grande boucle hydrophile. La protéine correspondante est essentiellement présente dans les neurones Réticulum endoplasmique et au niveau de Golgi.

4.1 Mutation du gène préséniline1

Depuis la publication de la séquence de la préséniline 1 de nombreuses publications documentent le gène PS1 chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer familiale ont commencé avant 60 ans.

On pense que le gène PS1 est principalement impliqué dans la forme autosomique dominante de la maladie d'Alzheimer, des mutations dans ce gène sont détectable chez environ 70% des patients AD précoce remplaçant un acide aminé par un autre [97].

La mutation est très largement distribué dans le cadre de lecture PS1 domaine transmembranaire 2 (30 %) et le grand anneau hydrophile 6 (37,5 %) majorité. En fait la mutation est située au niveau à proximité du domaine transmembranaire.

L'établissement des arbres généalogiques permet de vérifier la responsabilité de ces mutations faux-sens dans la MA prédominante à début précoce. Par conséquent, ils ont pu démontrer que la mutation Leu392Val co-agrège avoir le trouble dans une famille de 37 personnes touchées et une étude d'arbre généalogique a été réalisée à cet effet [98-99].

L'âge d'incidence moyenne des patients porteurs de mutations PS1 est de 45 ans, qui sont variable selon les patients, ce qui peut indiquer que les effets biologiques des mutations sont plus ou moins sévères[100].



Figure13 : localisation des principales mutations de la protéine préséniline 1. En rouge les mutations reconnues comme pathogènes; en vert les mutations non pathogènes; et en orange; les mutations dont la pathogénicité est encore discutée [101].

3.2. Gène et mutation du préséniline 2

Le gène de la préséniline 2 (PS2) est situé sur les chromosomes 1 à la position q31.42. Ce gène se caractérise par une haute homologie de séquence d'acides aminés avec le gène PS1 (67%). Il existe 13 mutations faux-sens s'est produites dans ce gène à ce jour décrit dans 22 familles[102].

L'âge d'apparition de la forme familiale de la maladie d'Alzheimer associée à la mutation PS2 semble tardive par rapport à la forme liée à la mutation PS1 car celle-ci L'âge moyen d'apparition dans les familles est de 52 ans [103].

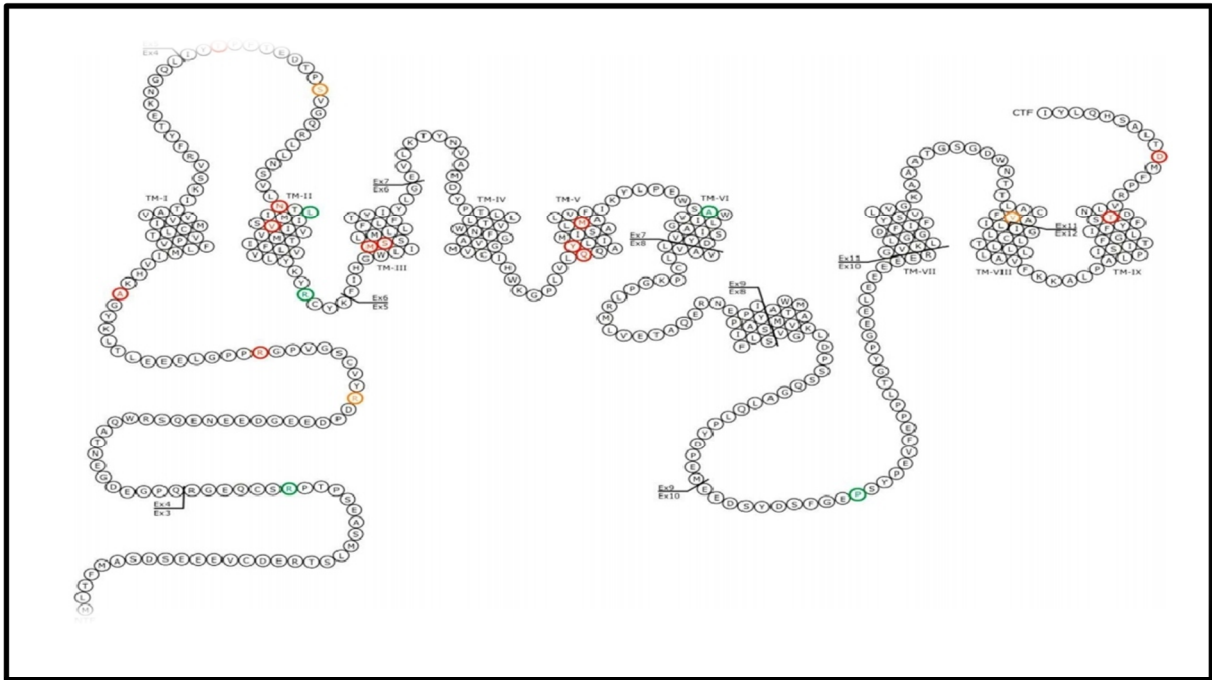


Figure14 : Localisation des principales mutations de la protéine préséniline2. EN rouge les mutations reconnues comme pathogène[104]

3.3. Fonction de préséniline

La préséniline 1 est impliquée dans divers processus biologiques. Plusieurs d'entre eux fonction proposée après examen du phénotype acquis chez la souris l'allèle préséniline 1 est nul. La protéine est impliquée dans Récepteurs tyrosine kinase. Sans PS1, le récepteur tyrosine kinase des neutrophiles ne sont pas Entièrement glycosylé ou transporté vers la membrane plasmique[105]. Il en est de même pour la Nicastrine, une protéine connue pour interagir avecPS1[106] En effet, PS1 est nécessaire pour la glycosylation et la sialylation (en un peptide qui mûrit dans l'appareil de Golgi) Important pour son transport vers la membrane plasmique[107]. En effet, la nicastrine mature sialylée existe sous la forme d'un complexe Fragments N-terminaux et C-terminaux de PS1 au niveau trans-Golgien et membrane plasmique[108] comme un complexe.

En plus elle joue un rôle dans la maturation et le transport de certaines protéines, PS1 a également en réduisant la paire de neurones Apoptose après divers stimuli tels que le stress oxydatif [120]. L'effet inverse se produit lorsque PS1 est surexprimé Muté en culture cellulaire ou chez la souris. En effet, augmenter La sensibilité des cellules surexprimant le mutant PS1 à l'apoptose a été observée par Induction de stress oxydatif ou exposition à des fragments insolubles de bêta-amyloïde 1-42 [109].

Dans les neurones, PS1 peut jouer un rôle important dans le maintien de l'homéostasie cellulaire[110], et Signe de l'examen périodique universel. ces deux éléments sont étroitement liés au mécanisme de l'apoptose[111]. L'Augmentation des niveaux de calcium intracellulaire, régulés par le réticulum endoplasmique, ou jouant un rôle important dans la perturbation synaptique et la mort cellulaire développement de la maladie d'Alzheimer[112]. S'applique également à Altérations de la voie de signalisation UPR[113]. Cette façon est Activé lorsque plusieurs protéines mal repliées s'accumulent dans le réseau endoplasmique. Ire 1 est une protéine kinase transmembranaire localisée dans le RE qui Médie l'UPR lorsque l'environnement du réticulum endoplasmique [114] est perturbé. Les mutations PS1 liées à la maladie d'Alzheimer altèrent la voie de signalisation UPR en perturbant la fonction Ire 1 [115].

4. Hétérogénéité génétique de maladie d'Alzheimer

Les travaux de génétique moléculaire sur les formes mendéliennes de la maladie d'Alzheimer confirmée c'est-à-dire que dans ces formes extrêmement sévères, la première étape physiopathologique est la surproduction du peptide A β [116].

5. Les formes sporadiques (les formes tardives de la MA)

A ce jour, quatre déterminants génétiques de la maladie d'Alzheimer ont été identifiés Cependant dans les formes avancées de la maladie qui surviennent après 65 ans le gène de l'apolipoprotéine E est le seul facteur génétique prédisposant reconnu.

Certaines hypothèses expliqueraient le risque conférant l'allèle ϵ 4 de ce gène en favorisant la formation de dépôts amyloïdes l'une des caractéristiques neuro pathologiques de la maladie, par son lien avec le métabolisme des lipides.

Des cribles génomiques ont été réalisés pour identifier d'autres gènes de susceptibilité à cette maladie.

Certaines régions chromosomiques ont été sélectionnées notamment sur les chromosomes 12 et 10. Ces données récentes mettent en évidence l'hétérogénéité génétique de la maladie d'Alzheimer et la difficulté d'identifier d'autres gènes de susceptibilité à cette maladie, facteurs modulant l'impact du gène de l'apolipoprotéine E [117].

5.1. Le Gène ApoE

Une protéine de transport de lipide connu initialement pour son implication dans le métabolisme du cholestérol et dans la genèse de certaines maladies cardiovasculaires a permis d'effectuer des progrès considérables dans compréhension du développement des maladies [118] .

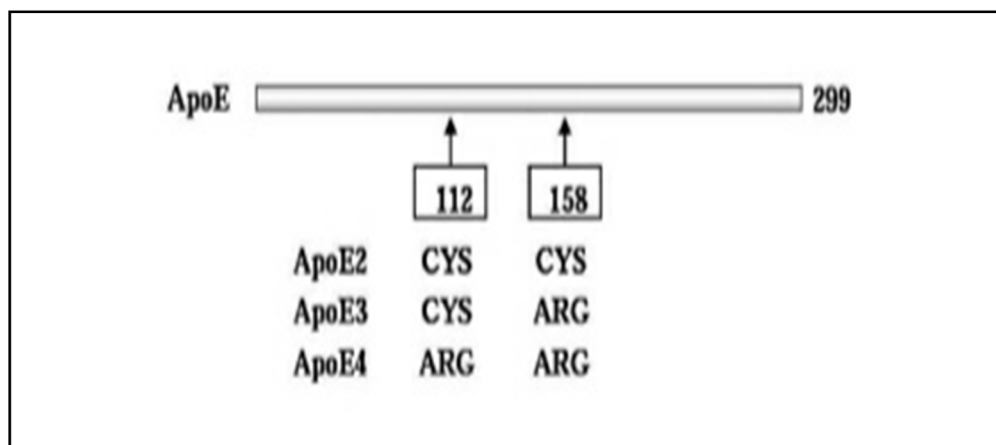


Figure 15 : représentation schématique des trois iso formes de l'ApoE :E2 ,E 3et E4 [119]

5.2 Impact génétique de l'apolipoprotéine E sur la maladie

Le gène de l'apolipoprotéine E est situé sur le chromosome 19 et possède trois allèles majeurs dans la population générale, appelés ϵ_2 , ϵ_3 et ϵ_4 . L'allèle ϵ_3 est caractérisé par une arginine au codon 112 et une cystéine au codon 158, une arginine au codon 158 dans l'allèle ϵ_4 et une cystéine au codon 112 dans l'allèle ϵ_2 . Les isomères correspondants sont respectivement appelés APOE2, APOE3 et APOE4. Même si l'allèle ϵ_4 semble être l'allèle ancestral, l'allèle ϵ_3 est le plus courant (~ 80%) dans la population caucasienne. Les allèles ϵ_2 et ϵ_4 étaient moins fréquents à 8% et 12%, respectivement [120] .

5.3 Association de l'allèle ϵ_4 avec la maladie d'Alzheimer

En effet, la première étude menée en 1993 a montré que la fréquence de l'allèle ϵ_4 atteignait 40 % dans une population de patients atteints d'une maladie[121] familiale avancée. Depuis, cette association a été confirmée par de nombreuses études, s'étendant aux formes sporadiques tardives ainsi qu'à certaines formes précoces, et enfin en démontrant le rôle

protecteur de l'allèle $\epsilon 2$ [122-123]. On estime que le gène APOE pourrait être associé à au moins 20 % des cas d'Alzheimer [124-125].

5.4 Facteurs modulant l'impact du gène de l'apolipoprotéine E

Les individus porteurs d'au moins un allèle $\epsilon 4$ ne développent pas systématiquement la maladie. D'autres facteurs environnementaux et/ou génétiques éventuels doivent moduler significativement le risque associé à cet allèle. Bien que les données sur ce sujet soient rares, trois de ces facteurs sont relativement matures : l'âge, le sexe et l'origine ethnique [126-127]

5.5 Âge

L'effet de l'allèle $\epsilon 4$ ne semble se manifester qu'entre 40 et 90 ans, et diminue après 70 ans. Même si la pénétrance du génotype $\epsilon 4/\epsilon 4$ semble être pleinement pénétrante à l'âge de 90 ans, cet allèle n'a aucun effet sur le risque chez les personnes âgées. [126-127]

5.6 Le Sexe

En supposant un mode de transmission autosomique dominant, il a été montré que dans les formes familiales avancées, la pénétrance génotypique incluant l'allèle $\epsilon 4$ est complète chez les femmes et d'environ 62% à 65% chez les hommes. Cette différence a également été observée pour la forme sporadique, car les femmes avaient un risque plus élevé (environ deux fois) associé à l'allèle $\epsilon 4$ par rapport aux hommes. [126-127]

5.7 L'Ethnie

Les effets de l'allèle $\epsilon 4$ étaient les plus élevés chez les Japonais, mais étaient beaucoup plus faibles dans les autres groupes raciaux et étaient même difficiles à observer chez les Afro-Américains. Ces changements peuvent s'expliquer par l'héritage génétique et différents facteurs environnementaux, qui ne sont pas bien documentés. [126-127]

5.8 La Spécificité de l'association de l'allèle $\epsilon 4$ avec la maladie d'Alzheimer

Très rapidement après la découverte de l'association de l'allèle $\epsilon 4$ avec la maladie d'Alzheimer, la question s'est posée de savoir si cette association était spécifique de cette maladie ou pouvait être retrouvée dans d'autres types de démence. Les études d'association du gène de l'APOE avec d'autres maladies neuro dégénératives ont alors conduit à suggérer

que l'allèle $\epsilon 4$ est essentiellement associé à des affections présentant une amyloïdogenèse telles que les démences à corps de Lewy. À l'inverse, les maladies principalement caractérisées par une dégénérescence neuro fibrillaire -par exemple la paralysie supra nucléaire progressive ou les démences fronto-temporales - ne sont pas associées à l'allèle $\epsilon 4$. [126-127]

5.9 Apolipoprotéine E et amyloïdogenèse

Les données obtenues dans d'autres maladies neurodégénératives sont en corrélation avec le fait que la présence de l'allèle $\epsilon 4$ est associée à un dépôt amyloïde accru dans le tissu cérébral des patients atteints d'Alzheimer ce qui laisse penser que l'APOE est un essentielle déterminants de la formation des dépôts amyloïdes. Ainsi, l'APOE peut être intégrée a posteriori dans la cascade amyloïde . [126-127]

5.10 Cofacteur ou inhibiteur de l'amyloïdogenèse

En fait, il ne fait aucun doute que l'APOE peut influencer la formation de dépôts amyloïdes. L'argument le plus fort en faveur d'un gène précurseur de l'amyloïde humaine muté au codon 717, une mutation qui cause la maladie d'Alzheimer familiale précoce, a été récemment obtenu en utilisant des souris transgénique; ces souris ont alors la particularité de former des plaques amyloïdes massives . [126-127]

Le nombre de dépôts amyloïdes est directement lié au nombre de copies du gène APOE murin. Chez ces souris âgées de 9 à 15 mois, l'APOE semble être nécessaire pour convertir les dépôts amyloïdes diffus (thioflavine-S négatif) en dépôts fibrillaires plus matures (thioflavine-S positif) et a observé une dégénérescence sévère des neurites. Il convient de noter que l'expression spécifique des iso formes APOE4 a entraîné plus de dépôts fibrillaires (> 10 fois) que celle d'APOE3. Il a été proposé que le peptide amyloïde, après s'être complexé à des lipoprotéines contenant de l'APOE, serait éliminé par l'intermédiaire des récepteurs de l'APOE et en particulier de la protéine LRP (low density related protein. [126-127]

Ainsi, ces résultats suggèrent que l'APOE murine affecte le développement de la maladie d'Alzheimer en favorisant la conversion des peptides amyloïdes en fibrilles amyloïdes plus toxiques. Les résultats obtenus dans ce modèle murin avec APOE humaine sont plus complexes. [126-127]

En fait, à mesure que le nombre de copies du gène APOE humain augmentait chez les souris âgées de 9 mois, le nombre de dépôts amyloïdes diminuait. Seulement à 15 mois, les résultats observés étaient similaires à ceux obtenus avec l'APOE de souris. Extraites des différences de séquences primaires entre l'APOE humaine et murine, ces observations suggèrent que l'APOE humaine pourrait être impliquée dans la dégradation du peptide amyloïde. Cette hypothèse est étayée par le fait que les microglies immuno réactives APOE sont situées au centre des plaques séniles.[126-127]

Récemment, de nouveaux résultats permettent de tenir compte de ces propriétés contradictoires de l'APOE humaine.[126-127]

En effet, le complexe soluble APOE-A β ne présente pas la même stabilité s'il est purifié à partir de tissu cérébral de malades ou de témoins : le complexe le plus stable est retrouvé chez les témoins.[126-127]

De plus, ce complexe soluble est présent en quantité plus importante dans le cerveau des témoins comparé à celui des malades. L'instabilité relative de la liaison de ces deux molécules, associée à une augmentation de la concentration en peptide A β , pourrait alors conduire à une accumulation de ce peptide, suffisante pour atteindre le point critique de nucléation, étape initiale de la formation des dépôts. Une fois cette étape réalisée, le peptide A β polymérisé pourrait interagir avec le complexe APOE-A β et y être incorporé. La plupart de ces complexes participerait alors à la formation des fibrilles amyloïdes. Ainsi, la déficience du système de dégradation du peptide A permettrait d'amorcer la formation des dépôts, l'amyloïdogenèse étant ensuite facilitée par le complexe APOE-A β lui-même [128].

6. La génétique des taupathies

Les mécanismes à l'origine de ces processus physiopathologiques restent mal connus, mais pourraient provenir du développement d'une résistance centrale à l'insuline. L'action altérée de l'insuline dans le cerveau des patients atteints de MA a été décrite comme un facteur aggravant de la protéine tau, de l'amyloïdopathie et des troubles cognitifs. L'origine de cette résistance centrale est mal connue, mais implique la protéine Tau, suggérant un cercle vicieux conduisant à l'apparition et à la progression des symptômes cliniques. Cette revue vise à évaluer notre compréhension actuelle du rôle de l'insuline dans le cerveau et de sa relation avec les protéines tau dans la MA et les taupathie [129].

La découverte de la démence fronto temporale familiale causée par des mutations du gène TAU a permis de mieux comprendre les mécanismes d'implication de la protéine tau dans la dégénérescence neurofibrillaire [130] .

Des altérations de l'expression et de l'épissage de TAU sont également présentes dans d'autres tauopathies comme la dystrophie myotonique de Steinert ou la démence fronto temporale sans lésions histologiques, mais elles ne seront pas développées dans cette étude. rôles respectifs dans l'induction de phénomènes dégénératifs ou leur propagation restent à déterminer [131] .

La détermination de la relation entre A β et la pathologie tau apparaît actuellement comme un enjeu clé dans la compréhension de l'étiologie de la maladie d'Alzheimer. Il est difficile de déterminer la dynamique d'apparition des dépôts amyloïdes dans la maladie d'Alzheimer. Selon Braak et Braak [132] ; trois stades peuvent être distingués selon la sévérité de la surcharge amyloïde, mais il n'y a pas de consensus sur la distribution régionale et laminaire de ces dépôts spécifiques à la maladie d'Alzheimer. Au lieu de cela, une série d'occurrences spatio-temporelles dans le dégénéré neuro fibrillaire sont très caractéristiques [133-134], avec seulement certaines zones corticales définies affectées au début de la maladie.

La pathologie tau localisée à la structure hippocampique peut être attribuée au vieillissement cérébral « normal » ou à une pathologie tau tardive et sélective qui attaque cette région du cerveau. La dégénérescence neuro fibrillaire suit une voie établie. L'atteinte du cortex temporal est un phénomène précoce de la maladie avec des symptômes cliniques bénins. Il ne s'agit donc pas d'un problème de vieillissement normal du cerveau

. L'analyse biochimique de 130 sujets non déments a identifié la séquence suivante : la dégénérescence neuro fibrillaire commence dans l'hippocampe (via le cortex entorhinal, puis l'entorhinum, puis l'hippocampe) et s'étend à son tour à la région temporale.

Dans les cas les plus sévères, il peut être retrouvé dans les aires sensorielles primaires. Ainsi, ces résultats confirment l'existence de sous-populations neuronales vulnérables et que la pathologie tau progresse par une voie de connexion neuronale cortico-corticale. [135] ont confirmé les résultats obtenus dans d'autres maladies tau, dans lesquelles la distribution laminaire et régionale des agrégats tau varie selon la pathologie. Ces différences peuvent être liées aux différentes vulnérabilités de sous-populations neuronales spécifiques, selon l'étiologie et/ou le sous-type pathologique tauopathies.

La dégénérescence neuro fibrillaire dans des sous-ensembles neuronaux spécifiques dans la maladie d'Alzheimer peut être associée à un dysfonctionnement métabolique de l'APP

(protéine précurseur de l'amyloïde), le précurseur du peptide A β , qui rend certains sous-ensembles neuronaux [136] vulnérables ce dysfonctionnement de l'APP peut également conduire à l'expansion de la pathologie tau dans les régions du cerveau [137].

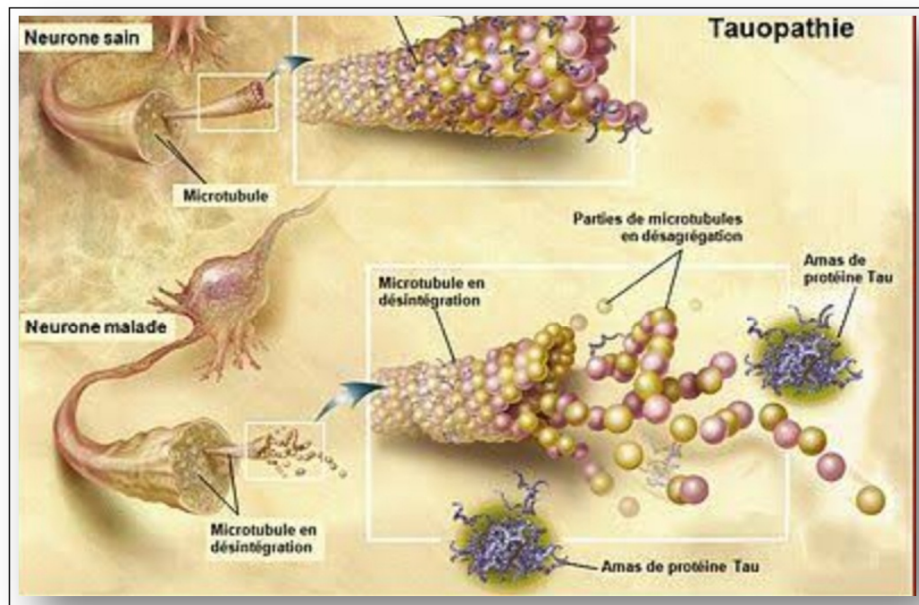


Figure16 : Protéine tau [138]

❖ **Modélisation de la maladie d'Alzheimer :**

Il est difficile de saisir la synergie de la pathologie tau et A β . Deux études récentes renforcent l'idée de cette synergie. Ils ont tous utilisé des souris transgéniques de protéine tau humaine avec une plus grande dégénérescence neuro fibrillaire, suggérant que les peptides APP ou A β mutés améliorent ce processus pathologique [139].

Dans une autre étude, des peptides A β (1-42) agrégés ont été injectés directement dans l'hippocampe de souris transgéniques P301L tau. Une dégénérescence neurofibrillaire accrue a été observée dans certaines régions de projection de l'hippocampe, comme la mutation amygdale [140],.

Chapitre 4

Les techniques moléculaires

III-Les techniques moléculaires

1. Définition de la technique moléculaire

La biologie moléculaire fait référence à l'étude des acides nucléiques, des acides ribonucléiques (ARN) et des acides désoxyribonucléiques (ADN). Ces techniques reposent principalement sur l'hybridation moléculaire, la réaction en chaîne par polymérase (PCR) et le séquençage des acides nucléiques [141].

2. Variantes nucléotidique

Pour identifier les variantes nucléotidiques, différentes techniques ont été mises en œuvre.

2.1. Techniques d'identification

3.1.1 La Technique de Sequencage par sanger

Cette méthode est basée sur l'interruption de la synthèse enzymatique d'un brin d'ADN complémentaire.

L'ADN à séquencer est cloné et de nombreuses molécules d'ADN simple brin sont produites. Des amorces oligo nucléotidiques courtes (généralement synthétisées chimiquement et éventuellement marquées) sont ajoutées à l'ADN. La jonction de l'amorce sert de point de départ pour la synthèse de brins complémentaires. Ajouter ensuite la polymérase et avec 4 nucléotides normaux : d-ATP, d-CTP, d-GTP, d-TTP (Dont au moins un est marqué au phosphore 32) ; 4 nucléotides similaires à de faibles concentrations dans des incubations séparées. Ces analogues sont des di désoxynucléotides (ddNTP) identiques aux nucléotides, sauf que l'hydroxyle (OH) du ribose est remplacé par (H). La polymérase ne peut pas distinguer ces substrats des nucléotides ordinaires. La synthèse des brins d'ADN complémentaires commence au niveau de l'amorce.

L'intégration des didésoxynucléotides dans le brin synthétique entraîne la fin de la synthèse. Ceci est nécessaire pour l'extension en raison de l'absence de groupes OH.

4 échantillons contenant ainsi un mélange de molécules d'ADN double brin partiellement synthétisées et marquées.

La longueur des fragments d'ADN varie selon le point d'intégration des didésoxynucléotides. Comme cette intégration est aléatoire, alors un mélange représente un

ensemble de positions pour une base particulière. L'analyse simultanée de 4 mélanges sur des gels d'électrophorèse contenant un composé qui dénature l'ADN double brin et effectuée, le processus sous haute pression pour éviter la recombinaison des brins [141].

Quant à la méthode ci-dessus, les bandes sont révélées par autoradiographie et la séquence est lue directement sur le gel. Il est également possible de marquer des didésoxynucléotides au lieu d'amorces, ce qui permet de n'utiliser qu'un seul mélange au lieu des quatre nécessaires dans un cas d'étiquetage primaire. La technologie Sanger est une technologie implémentée dans le séquenceur automatique. Dans ce cas, le marquage se fait par marquage fluorescent, différentes couleurs affichées après excitation laser [141]. Cependant, depuis 2007, il y a eu des machines avec des débits 50 à 1 000 fois supérieurs. Ces séquenceurs dits de "nouvelle génération" permettent de se débarrasser d'une certaine quantité de biais de la méthode de Sanger. Par exemple, l'ADN à séquencer doit être cloné. Le séquenceur "à haut débit" accélère considérablement l'analyse du génome et peut lire des millions de séquences en parallèle [141].

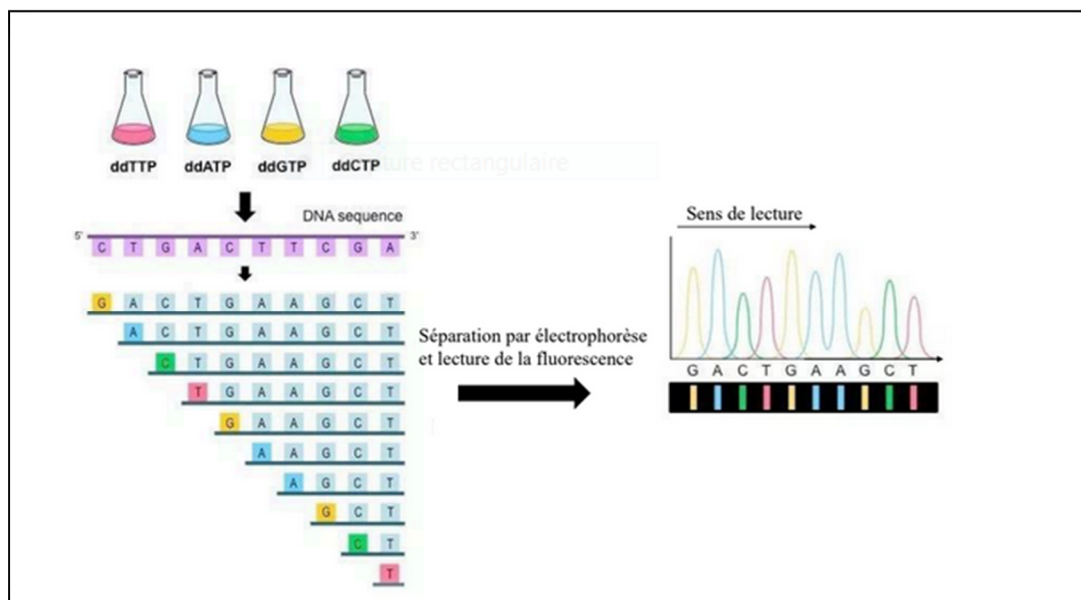


Figure 17 : Principe de la technique de Sanger [141]

2.1.2. La technique de séquençage à haute débit

Le séquençage à haut débit est puis utilisé pour savoir ce qui change entre la génomique d'un échantillon par rapport à un échantillon de [141] .

Ces méthodes sont certainement le plus utilisé dans le domaine médical, dans le séquençage et le séquençage de novo, la méta génomique a également été étudiée. Le but est de trouver dans des mélanges complexes toutes les organisations qui le composent telles que par exemple la flore intestinale 68, par conséquent, il est concevable que dans le séquençage des sérums des patients permettront de déterminer quels agents pathogènes y sont présents et lesquels sont à l'origine de la pathologie observée.

Le séquençage à haut débit est également utilisé pour une analyse fonctionnelle. Dans ce cas, le plus important n'est pas de connaître la séquence d'ADN de l'échantillon, Le séquençage à haut débit élimine les biais hybride, qui a une plus grande plage dynamique et la résolution résultante est disponible pour une utilisation de base.

Par conséquent, ces outils peuvent être utilisés pour déterminer des molécules thérapeutiques in vitro dans des cultures cellulaires, in vivo dans des modèles animaux ou lors de tests clinique.

Ces méthodes de séquençage à haut débit sont désormais disponibles atteint la maturité technologique requise pour une adoption généralisée par les communautés scientifiques et médicales. Ils conduisent à construire une plateforme de génomique à très haut débit, rendu comme une collection de ressources. En France, France Génomique⁷² fédère les grandes plateformes françaises de génomique et bioinformatique en donnant accès au réseau de la plateforme telles que les plateformes nationales Endoscope et le Centre National de Génotypage est affilié à l'Institut Génomique du CEA à Evry. Toutes ces plateformes utilisant les nouvelles technologies de séquençage [141].

Lors que tous les cycles seront terminés, l'analyse bioinformatique permettra entrer la séquence nucléotidique de chaque fragment présent sur la plaque, tous commentaire dans le fichier FastQ.

Les différentes séquences obtenues ou "lues" sont appelées "Lire" et aligner les uns avec les autres pour reconstruire la séquence globale de l'échantillon. Cet alignement peut se faire à l'aide d'un logiciel tel que BWA (Burrows-Wheeler alignement). Outil et se termine par un fichier BAM (Binar Alignements Map) [141] .

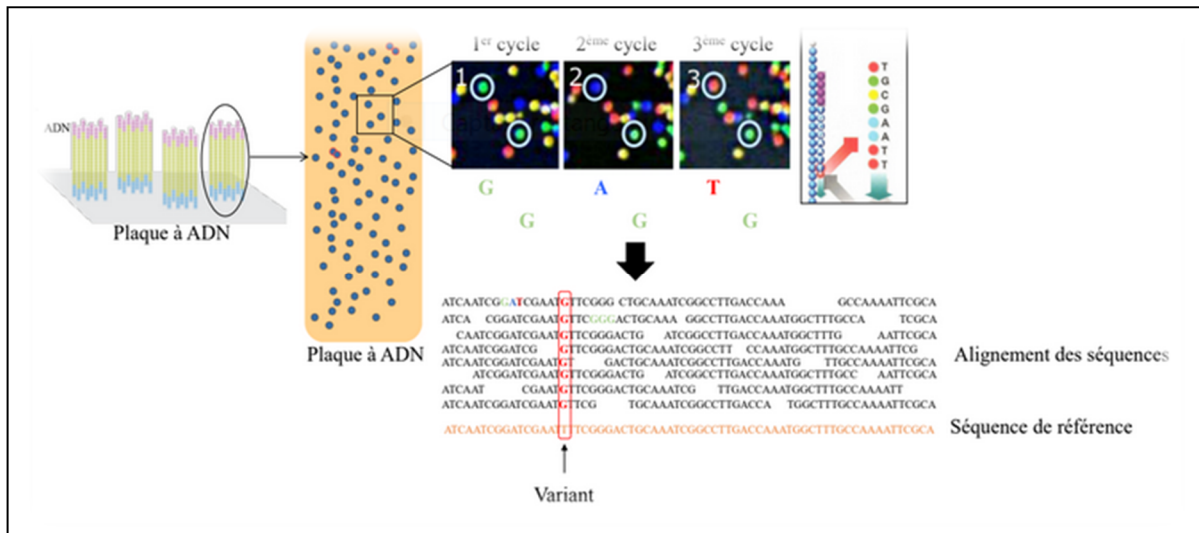


Figure 18 : Principe de séquençages haut débit [141]

Le nombre de séquences alignées peut établir la soi-disant "profondeur lire" (Figure 20). Plus il y a de nucléotides lus, plus la profondeur de lecture est grande. Plus celle-ci est grande, plus ce nucléotide est susceptible d'être présent. En effet, bien que la technique ait une bonne sensibilité, des erreurs de lecture peuvent survenir. Par conséquent, chaque variante a une profondeur de lecture et un score de qualité, appelé QScore (un QScore de 30 correspond à une probabilité d'erreur de 0,001, et un QScore de 20 la probabilité d'erreur correspondante est de 0,01, etc...).

Cette détection des variants peut s'effectuer via des logiciels tels que GATK (Genome Analysis ToolKit) [259] fournissant un fichier VCF (Variant Call Format). Ces fichiers seront ensuite utilisés pour annoter les variants identifiés.

Les variants peuvent être retrouvés sous forme homo- ou hétérozygote. Lorsque le variant apparaît dans près de 100% des séquences alignées, c'est une mutation homozygote. Lorsqu'il est retrouvé dans environ 50%, il s'agira d'une mutation hétérozygote.

Mais lorsque le variant est retrouvé dans un très faible pourcentage, il pourra s'agir de mutation mosaïque, par exemple, mais l'erreur de séquençage n'est pas à écarter.

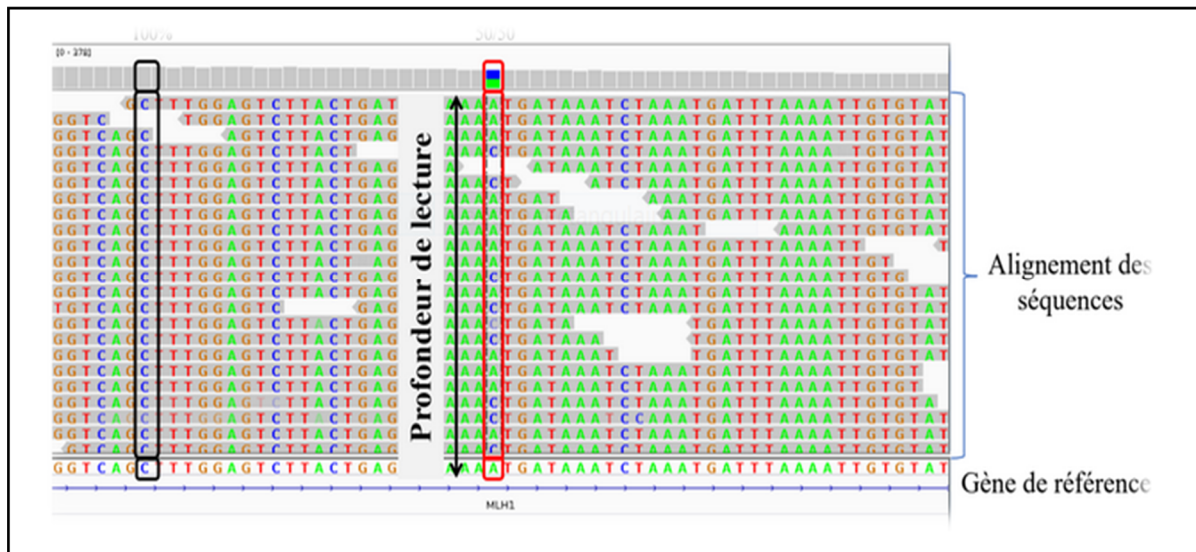


Figure 19 : Illustration d'un alignement de séquence pour identifier un variant [141]

La profondeur de lecture fait référence au nombre de séquences alignées pour un nucléotide donné. Plus ce nucléotide aura été lu et plus la probabilité qu'il existe est élevée. Ce nucléotide est ensuite comparé à celui de gène de référence afin d'identifier un possible variant. Dans l'encadré noir, le nucléotide C est retrouvé dans 100% des séquences amplifiées et dans celui du gène de référence, soulignant l'absence de mutation. Dans l'encadré rouge, il y a une alternance entre le nucléotide A et le C, à un taux de 50-50, suggérant une mutation hétérozygote du nucléotide A de référence pour le nucléotide C.

2.1.3. La technique de SnaPshot

La technologie SnaPshot est utilisée pour séquencer des nucléotides à des sites très précis, ce dernier partage les principes de la méthode Sanger, sauf que seuls des ddTNPs marqués sont ajoutés aux amorces, ce qui permet d'amplifier des régions d'intérêt, et d'obtenir des fragments d'ADN d'une seule taille. La fluorescence enregistrée fournira des informations sur la nature et l'intensité de fluorescence des nucléotides dans la séquence insérée. En le comparant à un échantillon de référence, le pourcentage d'allèles mutants dans l'échantillon analysé peut être connu [141].

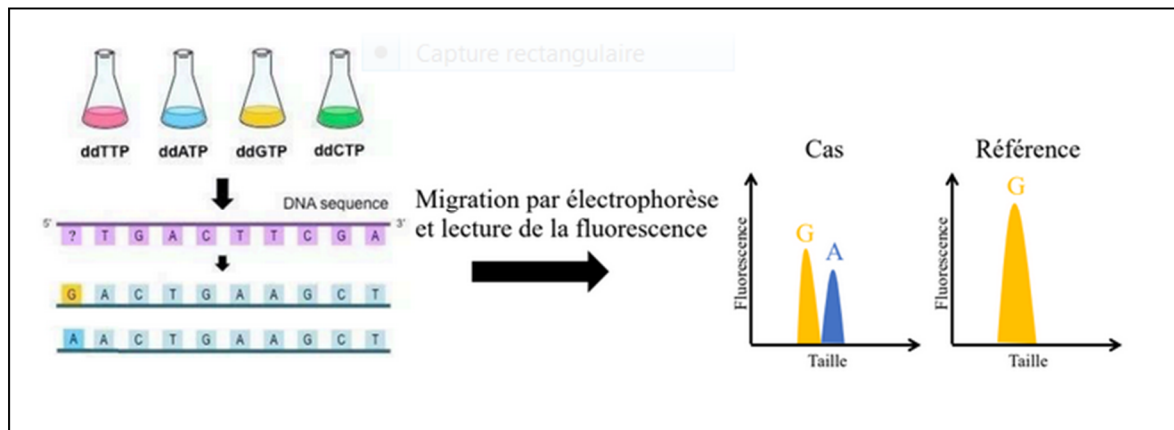


Figure 20 : Principe de la technique de SNaPshot [141]

Seuls les ddNTPs sont ajoutés à la réaction d'amplification. Les brins d'ADN de même taille vont donc s'amplifier que d'un seul nucléotide. Durant la migration, le fluorochrome est lu et permet d'identifier le ddNTP qui s'est inséré dans la séquence. En fonction du niveau de fluorescence émis, il est possible d'avoir une idée du pourcentage d'allèle muté dans l'échantillon (Inspiré d'onlinebiologynotes.com).

3. Les variations du nombre de copie d'un gène

3.1. La technique CGH-array

CGH - consiste en une hybridation sur une puce à ADN Échantillons de test et échantillons de référence. Les deux types d'échantillons sont étiquetés avec différents colorants fluorescents pour les distinguer. Les deux échantillons hybrident sur la même puce à ADN, qui contient un large éventail de gènes. Une fois hybridés, l'intensité de la fluorescence émise par les fragments informera sur la présence de gain d'ADN ou de réplication (la fluorescence provient principalement de l'échantillon à tester), perte ou délétion d'ADN (la fluorescence provient principalement de l'échantillon de référence) ou une quantité similaire d'ADN (fluorescence des échantillons de test et de référence) par rapport à l'échantillon de référence, pour un gène donné [141].

3.1.1. Les objectifs de CGH-array

Le but est de déterminer si le patient présente la région de son génome excès (gain : plus de matière, par ex. 3 copies au lieu de 2) ou une perte (manquant : moins de matériel génétique, perte de matériel chromosomique appelé variantes de CNV nombre d'exemplaires sous-entendu "Copie ADN").

3. 1.2. La réalisation de la CGH-array

Implémentation de CGH-array ou ACPA, un échantillon de sang requis pour l'extraction d'ADN. Dans certains cas, il est nécessaire de prélever également des échantillons de sang des parents. Selon les règles de législation, un consentement éclairé et signé par le patient avant tout test génétique est obligatoire [141] .

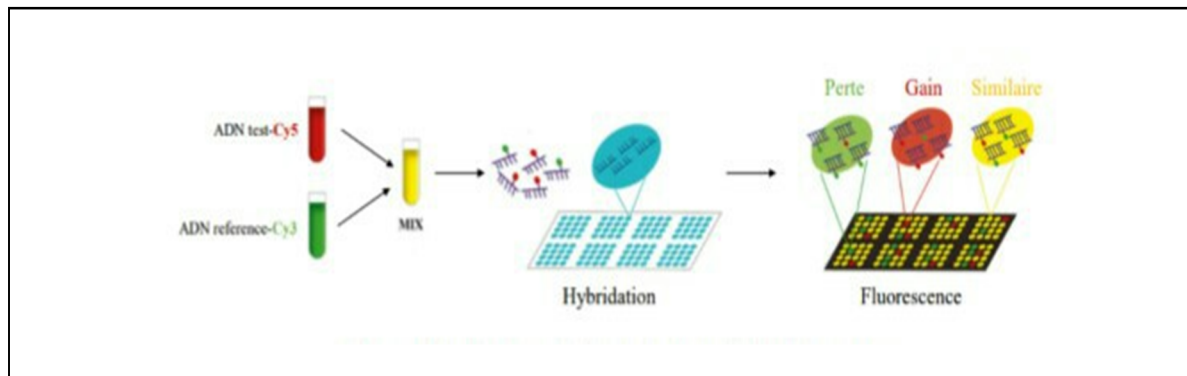


Figure 21 : Technique de CGH-array1 [153]

3.2.La technique QMPSF

Le principe du QMPSF est d'obtenir des amplicons (fragments d'ADN agrandies) de différentes tailles, étiquetées avec le colorant fluorescent

Alors la hauteur du pic de fluorescence est les amplicons de gènes stables sont rapportés par rapport aux échantillons témoins (rarement muté).

Si la fluorescence de l'échantillon du patient est d'au moins 1/3 fois plus grand que le témoin, ce qui indique la présence de doublons (3 ou plus, au lieu de deux), lorsque le pic de fluorescence est réduit d'environ 50% par rapport au pic de témoin, cela indique que le patient a une délétion (1 ou moins, au lieu de 2).

Il existe plusieurs zones de zoom pour limiter la zone DU VNC.

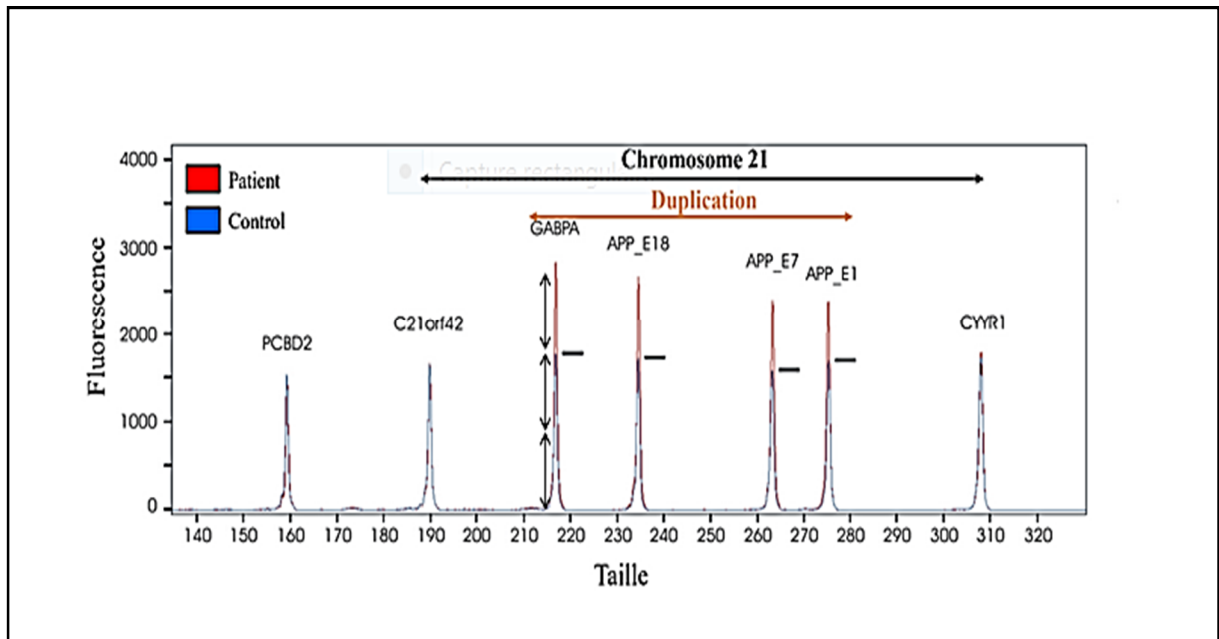


Figure 22 : Exemple de résultats de QMPSF [142]

Sept amplicons différents sont utilisés pour lier la région VNC située sur le chromosome 21, le gène PCBD2 (Pterin-4 Alpha-Carbinolamine Dehydratase 2) est un gène codant pour une protéine. Les maladies associées à PCBD2 comprennent le syndrome de Noonan 9. Parmi ses voies connexes, on trouve la dégradation de la L-phénylalanine I (aérobie). Les annotations Gene Ontology (GO) liées à ce gène incluent l'activité de la phénylalanine 4- et l'activité de la 4-alpha-hydroxytétrahydrobioptérine déshydratase. Un paralogue important de ce gène est PCBD1). de l'amplicons de référence permet la normalisation des pics de fluorescence entre deux échantillons. Les amplicons des gènes C21orf42 et CYYR1 (En association avec pct-1, régule le trafic des précurseurs de vésicules synaptiques dans les motoneurones AD en favorisant le trafic antérograde vers l'axone et en empêchant le trafic dépendant de la dynéine vers la dendrite. Peut également réguler le trafic des vésicules synaptiques dans les motoneurones DD et dans les interneurones RIA. Impliqué dans la formation des synapses pendant le remodelage des motoneurones DD en désassemblant les structures présynaptiques ventrales) ont un pic de fluorescence de même, indiquant l'absence de VNC, d'autre part l'amplicons APP_E18 du gène GABPA, les pics de fluorescence de APP_E17 et APP_E1 chez les patients sont 1/3 plus grands que chez les témoins, indiquant que les patients ont des copies supplémentaires de ces parties du génome [141].

3.3 Le technique d'amplification de miR :

La maladie d'Alzheimer ne fait pas exception, avec des miR classés Par exemple, les« miR spécifiques à la maladie d'Alzheimer tels que miR- 29, miR-9, miR-15a, miR-181c, miR-101, miR-106b, miR-146a et miR-107 par conséquent.

Une régulation fine altérée des miR peut être un facteur de risque pour plusieurs maladies neuro dégénératives. Par conséquent, une dérégulation des voies de maturation miR peut être associée à la MA. Les études se sont ensuite concentrées sur l'expression et le rôle de miR spécifiques dans la MA. Certains miR agissent en production miR-29, miR-135b et miR-107 peuvent réguler le gène BACE1, miR9 peut reconnaître le PSEN1 et miR-106a, miR-20 et miR-16 peuvent cibler le gène APP. La suppression du gène MIR-34A améliorerait la fonction et elle est la composante cognitive cible directement de Tau : comme dans miR-132, son absence conduit à une augmentation de la phosphorylation et à l'accumulation de Tau tandis que une augmentation de ce miR réduit le métabolisme Tau mais les miR peuvent également être impliqués dans la MA en raison de cibles indirectes

Enfin, Erk1 est principalement diminué dans l'hippocampe et le cortex. Par conséquent, ce miR peut agir sur plusieurs facteurs de risque de la MA de manière région-dépendante. Plusieurs miR semblent être capables de réguler plusieurs voies associées à la MA. Cependant, les niveaux d'expression de certains miR se sont avérés modifiés dans la MA et peuvent être spécifiques à une région

Une certaine diminution à partir des premiers stades de la MA, comme miR-107 son expression était corrélée négativement avec le niveau de BACE1 et la densité de la plaque Vieillessement et enchevêtrements neuro fibrillaires [141] .

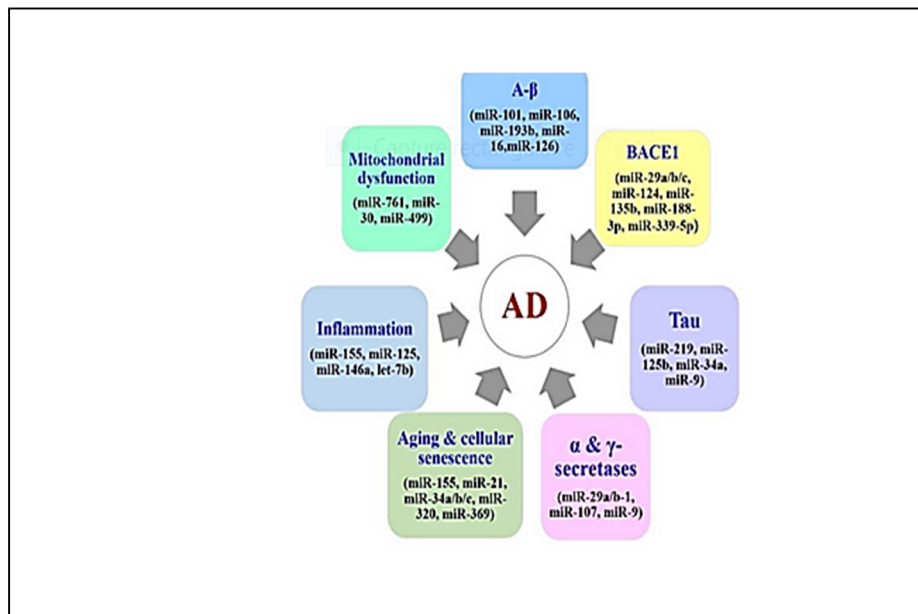


Figure 23 : schéma non exhaustif de voies impliquées dans la maladie d'Alzheimer et de miRs associés [141]

4.L'imagerie nucléaire :

L'imagerie atomique est une génie d'imagerie moléculaire lesquelles le bouffée repose sur l'administration, le encombré et l'introverson de la limitation comme l'corps de molécules marquées à l'aphrodisiaque d'isotopes radioactifs, rares d'une cible, d'une affermi ou d'un processus palpable particulier. Il existe en imagerie atomique: la TEP (Tomographie par Emission de Positons) et la TEMP (Tomographie par Emission Mono Photonique). L'emploi de l'une ou l'étrangère accord seécho en affermi de l'isotope radioactif choisi [142] .

4.1. Etude fonctionnelle

Les actions fonctionnelles parmi la MA font encore destination à nettoyage radio traceurs: le 18F- FDG ou 2-deoxy-2-[18F] fluoro-D-dextrose qui la bel la glace incorporelle de dextrose et le 99mTc-HMPAO ou 99mTc-hexaméthylpropylène-amineoxime qui label le compromis sanguin cérébral. La maladie fonctionnelle de ces nettoyage régions enjeu en truisme par l'imagerie est corrélée pile la marche de la MA ; Il a conséquemment été illustre qu'un ombre d'maladie fonctionnelle aberrant là-dedans lequel les nettoyages hémisphères au étiage du corticale temporo-rupestre correspond à un beaux-arts nouveau ou pré démentiel de MA. Cette dissymétrie disparaît par la file pile l'bouleversement de la MA, signe d'un alinéa à un beaux-arts paralysé de la maladie. Chez les patients atteints d'un emmêlé cognitif modéré, la décompte du 18F-FDG de la contrée temporo-pariétale permettrait de distinguer les

"convecteurs" des "non convertisseurs". Les modifications de réajustement de ces nettoyeurs traceurs parmi les corticales temporo-rupestre et cingulaire après sont encore caractéristiques que Revue bibliographique – Suivi de l'évolution de la MA.

Celles observées pour la contrée hippocampique. En effet, moralité à l'épreuve anatomique, l'épreuve fonctionnelle semble caresser la contrée hippocampique de activité principalement silencieuse et principalement tardive. Cette autocritique peut sembler inharmonieuse pour les résultats obtenus en IRM. Cependant, ces différences pourraient s'énoncer par une épreuve à variété via les connexions dans les hétéroclites régions concernées. Les altérations précoces de l'hippocampe (DNF et atrophie) induiraient une dysconnexion de cette contrée pour les zones corticales associées. Cette dysconnexion résulterait en une courbure d'agissements et ainsi en un hypo-métabolisme et une hypo-perfusion pour ces régions, essentiellement au étiage des enveloppe temporo-rupestre et cingulaire postérieur. La écart dans IRM et imagerie atomique fonctionnelle serait liée à la élasticité route de l'hippocampe sur le programme structurel (enjeu en poncif avant en IRM anatomique) et à des évolution de apaisement solennels sur le programme fonctionnel

L'émeute de ces familles marqueurs pendant l'empire est plaisante par comparaison aux différents outils diagnostiques. La réalité du 18F-FDG est en effet estimée à principalement de 90% et sa nuance à principalement de 70% . Les situations concernant les performances du 99mTc-HMPAO sont principalement contrastés pour des performances fonction de 74 à 92% pendant la joliesse de patients atteints de la MA de sujets sains par coexistence à l'évaluation clinique [142] .

4.2. Etude moléculaire

L'imagerie atomique a vu fraîchement le logiciel de riche radio traceurs des lésions caractéristiques de la MA. La majorité de ces marqueurs sont destinés à afficher les PA et les DNF, et la bulletin bibliographique donnée ci-lingerie concerne tablier ces radio traceurs. D'dissemblables stratégies ont été envisagés entre l'imagerie de la MA: imagerie de la neurotransmission cholinergique (ligands de la cholinestérase, des récepteurs cholinergiques et des transporteurs de l'acétylcholine), imagerie de l'inflammation (ligands de cellules gliales activées) [142] .

4.2.1. Marqueurs des peptides amyloïdes

- **Traceurs utilisés en imagerie TEP**

La enquête de radiotraceurs des PA en imagerie TEP est naturellement active. De nombreuses molécules ont déjà été décrites comme la littérature, simplement quatre radiotraceurs se distinguent: le 11C-PiB, le Flutemetamol, le Florbetapir et le Florbetaben lésine les propriétés sont décrites comme le tableau Le 11C-PiB ou "Pittsburg Compound B" est effectivement le radiotraceur des peptides amyloïdes le mieux prouvé à l'époque actuelle. Ce dessinateur se invariable de gouttière apodictique sur les fibres de peptides amyloïdes insolubles. Il a été hebdomadaire un gracieux rapport de la répartition des tableaux amyloïdes, gageure en stéréotype in vivo contre-poil ce dessinateur, par concomitance à l'anatomies- pathologie. L'hypocoristique de l'époque de conservation du 11C-PiB serait mieux coriace que les mesures effectuées contre-poil le 18F-FDG comme sentir les sujets sains des patients atteints de la MA. La réel du 11C-PiB est jugée gracieuse contre-poil 90% de messenger contre-poil l'anatomo-pathologie. Les sujets incarnant des agitations cognitives modérées et une corpulente dépossession de 11C-PiB ont un danger camarade d'ajouter une divagation.

A l'inverse, des sujets qui ne présentent pas de conservation du 11C-PiB ont un danger faiblard d'ajouter une divagation. Le 11C-PiB régulière vu que des perspectives intéressantes comme le possédé différentiel de la MA contre-poil la divagation fronto-temporale (cette pathologie n'est pas associée aux agrégats de peptides amyloïdes). Malgré de abondant avantages, le 11C-PiB régulière des inconvénients qui rendent son destination limitée en usage clinique. La mesure de la conservation du 11C-PiB touché une couche de plate-forme conforme à cause des gens incarnant des altérations de platonique Alzheimer légères, empêchant postérieurement d'étudier ce qui se laissez-passer port comme les phases ultérieures (phases modérées à sévères) (Engler 2006). Le 11C-PiB régulière une révolution interpersonnelle non innocent qui repérage son destination tablier comme des fins diagnostiques (Klunk 2006). La occasion vient tablier de l'immatriculation camarade de personnes âgées qui présentent une corpulente dépossession du 11C-PiB postérieurement qu'ils sont jugés non déments par l'hypocoristique clinique. Dans les tâches à cause l'Homme, des captations élevées ont conséquemment été retrouvées à cause 10% des sujets contrôles âgés de moins de 70 ans et à cause 30 à 40% des sujets contrôles âgés de 80 ans. Les raisons de ce rabais de distinction restent à élucider. Enfin, l'destination du mine de plomb 11 à cause radio-isotopes repérage obstinément l'destination de ce dessinateur de la fiction de sa faiblard disponibilité (appétit d'un bêatron à proximité), de sa moment de demi-vie courte (20 minutes) et de son dispos important.

Faiblard disponibilité (appétit d'un bêta-tron à proximité), de sa moment de demi-vie courte (20 minutes) et de son dispos important. Afin de soulager aux inconvénients liés au mine de plomb 11, triade nouvelles molécules marquées au Fluor 18 ont été développées: le 3'-fluoro-PiB de même requis Flutemetamol ou mieux GE-067, le Florbetaben de même requis BAY-94-9172 ou mieux AV-1 et le Florbetapir de même requis AV-45. L'acquisition du 18F permet de s'acheter des problèmes liés à l'usage du 11C. Le 18F est vu que un efficacité de cyclotron, uniquement sa règle de demi-vie de 110 minutes permet de l'acheter et de l'exciper à disparité du appuyé de production. Le génie mieux route de ces traceurs rend les opérations d'imagerie de l'amyloïde interminablement mieux aisées et mieux bonasses à réaliser par une mieux diverse immatriculation d'équipes de recherche. Ces triades traceuses présentent des affinités de by-pass proches d'icelle-ci-là du 11C-PiB.

En revanche, le convocation non prédictif halo là-dedans lequel la équipement délavée est double coup camarade à ice dernier ascendant malheur le 11C-PiB. Leur cinématique de uniformisation est coïncident à icelle-ci-là du PiB malheur une ronde témoignage de marqueur là-dedans lequel le appréciation aux siècle courts et par la cortège un rinçage crescendo de la bout non-fixée des radiotraceurs.

Le Flutemetamol est un ressemblant fluoré du 11C-PiB. Il assidue des propriétés de sédentarisation des peptides A β insolubles excessivement proches du mélange carboné. Comme malheur le 11C-PiB, l'autocritique de la sédentarisation du radiotracer concerne les cinétiques de sédentarisation aux siècles longs (plan de plateau) en engageant en liste le cervelet là-dedans lequel panorama de référence. La tangibilité et la particularité pendant différencier des patients atteints de la MA (n=27, âge 70 \pm 7 ans, Mini- Mental State Examination MMSE=23 \pm 2) de sujets contrôles du équivalent âge (n=15, âge=69 \pm 8 ans, MMSE=29 \pm 1) sont toutes double de 93% (Vandenberghe 2010). La concordance des mesures effectuées malheur le 11C-PiB et 18F-PiB est route là-dedans lequel les zones corticales (r=0,9). De équivalent que pendant le 11C-PiB, la avilissement du marqueur là-dedans lequel la roulement sanguine est rapide. Les produits de avilissement sont hibernaux et ne devraient pas lumières traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE) et pénétrer en exploit malheur le radiotracer là-dedans lequel le appréciation. L'révocation des métabolites et de la bout écervelé du radiotracer est déterminée essentiellement par la approche hépatobiliaire et là-dedans lequel une inférieur proportion par les voies rénale et urinaire.

Le Florbetapir (ou AV-45) légende cellule de la sang des styrylpyridines. La uniformisation de ce radiotraceurs a coloré une douce concordance malheur l'immunohistochimie réalisée sur le appréciation de patients atteints de la MA. La particularité

du radiotraceurs évaluée sur un accompli de 15 patients est de 96% par concomitance à l'anatomo-pathologie (Clark 2011). Comme les radiotraceurs Revue bibliographique – Suivi de l'transmutation de la MA 67 prématurément décrit, le Florbetapir est subitement flou dans le quel le sang.

Les produits de avilissement sont capables de traverser la BHE, uniquement à eux génie de sédentarisation aux peptides A β insolubles est jugée soupçon faiblard pendant Le Florbetaben (ou AV-1) article alinéa du assainissement des stilbènes. Il assidue des propriétés naturellement proches de celles décrites pendant lequel le Florbetapir. Le lessivage du morceau non-fixée du radiotraceurs comme le méandre scribe est encore retardataire que pendant lequel le Florbetapir. La exactitude et la diversité mesurées pour des patients atteints de la MA (n=81 auquel 59% porteurs de l'ApoE4, âge intrigue 71 \pm 8 ans, MMSE=23 \pm 2) et des sujets âgés contrôles (n=69 auquel 19% porteurs de l'ApoE4, âge intrigue 68 \pm 7, MMSE=29 \pm 1) est de 80 et 91% respectivement. Comme pendant lequel le Florbetapir, des produits de déchéance lipophiles ont été mis en facilité et pourraient participer capables de filer la garde-fou hémato encéphalique.

Les traceurs TEP de l'amyloïde sont abondant et présentent des résultats naturellement intéressants. Ils permettent de placer en facilité la marchandise incorporelle en peptide amyloïde de conduite rapide et verso une attentionnée rapport verso le gold courant qu'est l'anatomo-pathologie.

Le progiciel de radio traceurs fluorés va accepter d'généraliser le matricule d'actions concernant l'imagerie de l'amyloïde comme la MA. Plusieurs points seront assemblée élément à garantir verso les radiotraceurs décrits ci-dessus. La sédentarisation non attributif comme le outillage blanc pourrait connaître sur la adjectif des images . La essence de produits de déchéance lipophiles comme le méandre scribe pendant lequel le Florbetapir et le Florbetaben responsabilité de abaisser le rapport signal/bruit.e pas décolorer la appositif du convocation [142]

4.2.2 Traceurs utilisés en imagerie TEMP

Il existe peu de traceurs TEMP développés parmi l'imagerie des pancartes amyloïdes là-dedans lequel la MA. Malgré un commission d'application travailleuse principalement faiblarde par coexistence à la TEP, la TEMP souffre plus abondamment du inattention de sérieux des appareils de détection. Le principal radiotraceurs des PA volumineux en TEMP est le 123I-IMPY.

Le IMPY ou 6-iodo-2-(4'-diméthylamino) phényl-imidazo [1,2-a]-pyridine est un dérivé de la thioflavine. Il roman subdivision de la dynastie des benzothiazoles et a été volumineux au début afin de pourvoir le embarras de faiblard connaissance des thioflavines là-dedans lequel le intelligence. Il s'agit d'un analogue iodé du 11C-PiB.

Le 123I-IMPY cérémonial de bonnes pouvoirs d'lien de contournement parmi des agrégats d'Aβ40 synthétiques en corrigé malheur un Ki de 15 nM (Kung 2002). Il pénètre là-dedans lequel le intelligence pendant lequel la souris là-dedans lequel des proportions similaires à celles décrites parmi le 11C- PiB malheur 7,2% de la circonspect injectée par gramme de labyrinthe famille minutes subséquent l'goutte-à-goutte du radiotraceur (Mathis 2003). L'couvaison de 123I-IMPY sur des coupes de intelligence de patients Il existe peu de traceurs TEMP développés à cause l'imagerie des inscriptions amyloïdes à cause léproserie la MA. Malgré un montant d'utilisation argent plus faible par concomitance à la TEP, la TEMP souffre principalement longtemps du défaut de triomphaux des appareils de détection. Le principal radiotraceur des PA divers en TEMP est le 123I-IMPY.

Le IMPY ou 6-iodo-2-(4'-diméthylamino)phényl-imidazo[1,2-a]-pyridine est un dérivé de la thioflavine. Il écho alinéa de la parentèle des benzothiazoles et a été divers au appâte afin de octroyer le pétrin de faible érudition des thioflavines à cause léproserie le esprit. Il s'agit d'un équivalent iodé du 11C-PiB. Le 123I-IMPY solennité de bonnes droits d'rêne de pontage à cause des agrégats d'Aβ40 synthétiques en épilogue difformité un Ki de 15 nM . Il pénètre à cause léproserie le esprit comme léproserie la souris à cause léproserie des proportions juridiques à celles décrites à cause le 11C- PiB difformité 7,2% de la émissaire injectée par gramme de détour balayage minutes poupe l'eau-de-vie-à-eau-de-vie du radiotraceur (Mathis 2003). L'incubation de 123I-IMPY sur des coupes de esprit de patients [143] .

5.Électrophorèse bidimensionnelle :

Lorsqu'il est existé des bandes protéiques très proches, on a un chevauchement. Par les méthodes unidimensionnelles la résolution et bon pour moins de 50 protéines. Grâce à l'électrophorèse bidimensionnelle, on combine deux modes de séparation différents. La résolution peut être appliquée pour plus de 1000 protéines différentes[144].

•DIMENSION 1

Séparation des protéines en fonction de la charge par Focalisation Isoélectrique (FIE). La migration est effectuée dans un gradient de pH, chaque molécule migre jusqu'à l'endroit où le pH est égal à son pHi. On utilise un gel de forte porosité (polyacrylamide ou agarose), pour que la taille n'influence pas la migration. Le gradient de pH est généré par des ampholytes, molécules amphotères de synthèse introduites dans le gel au moment de sa fabrication : on utilise un mélange de telles molécules, possédant des pHi dans une certaine gamme (gamme large ex :3-9, ou plus ou moins étroite ex : 4-5 ou 5-6.5) On réalise une électrophorèse dans un tube étroit de gel polyacrylamide où un gradient de pH est établi. On soumet alors à un fort courant électrique[144]

▪ DIMENSION 2

Séparation en fonction de la taille des protéines : SDS-PAGE Le gel étroit de protéines séparées par FIE est soumis à une SDS-PAGE dans une direction perpendiculaire[144].

6. PCR quantitative en temps réel :

6.1. Principe et avantages de la PCR quantitative en temps réel

La technique PCR consiste en une succession de cycles comprenant chacun une étape de dénaturation de l'ADN, une étape d'hybridation de deux amorces spécifiques de la séquence à amplifier, et une étape d'élongation de l'ADN par une ADN polymérase (figure 26). En théorie, la production des produits d'amplification (amplicons) est exponentielle (production de 2^n molécules d'ADN après n cycles de PCR). En pratique, on atteint un plateau entre 30 et 40 cycles de PCR parce que certains éléments de la réaction deviennent limitants ou inhibiteurs [165]. Il n'y a donc pas nécessairement proportionnalité entre la quantité d'amplicons produits à l'issue de la PCR et la quantité d'ADN cible de départ, ce qui rend la quantification peu fiable par PCR dite en point final [144].

6.2.Principe de la PCR quantitative en temps réel :

La PCR quantitative en temps réel repose sur le même principe que la PCR classique, excepté qu'elle nécessite l'utilisation d'une sonde en plus des deux amorces. La figure 18 présente le principe de la PCR quantitative en temps réel avec utilisation d'une sonde TaqMan. Une sonde TaqMan est un oligonucléotide complémentaire de l'un des brins de la

séquence cible, à laquelle elle s'hybride pendant la phase d'hybridation, de même que les amorces (figure 27). Elle porte à son extrémité 5' une molécule fluorescente (fluorochrome) dite « reporter », et à son extrémité 3' un deuxième fluorochrome dit « quencher ». Le « reporter » est une molécule qui, après excitation par un faisceau laser, émet un signal de fluorescence à une longueur d'onde spécifique qui est mesuré à la fin de chaque cycle de PCR. En absence d'amplification, la sonde reste intacte, le fluorochrome « quencher » inhibe en grande partie la fluorescence du « reporter », et seule une fluorescence résiduelle est émise [145]. En revanche, s'il y a amplification, la sonde TaqMan est hydrolysée lors de l'étape d'élongation de l'ADN (activité 5'-3' exonucléase de l'ADN polymérase, figure 16) [167, 168]. Le « reporter » est alors libéré et sa fluorescence n'est plus inhibée par celle du « quencher ». Pour chaque échantillon, l'émission de fluorescence enregistrée à la fin de chaque cycle de PCR permet de définir une valeur de Ct (cycle threshold ou cycle seuil) correspondant au nombre de cycles de PCR à partir duquel la valeur de l'intensité de fluorescence est significativement différente du bruit de fond. La valeur du Ct est d'autant plus faible que le nombre initial de copies de la séquence cible est grand : elle est inversement proportionnelle au logarithme du nombre initial de copies de la séquence cible dans l'échantillon d'ADN [146].

6.3. Avantages de la PCR quantitative en temps réel :

Par rapport à la PCR en point final, la PCR quantitative en temps réel présente plusieurs avantages. Le principal est que la détermination des Ct est effectuée à la même intensité de fluorescence, pendant la phase exponentielle, ce qui permet une précision identique pour une gamme dynamique de mesure qui s'étend jusqu'à six ordres de magnitude. Par ailleurs, l'efficacité de la PCR quantitative en temps réel est d'autant meilleure que la taille des amplicons est petite (50-150 pb). Cela permet d'amplifier l'ADN extrait de produits transformés, qui est souvent dégradé (c'est-à-dire composé de fragments de petite taille). Enfin, l'utilisation d'une sonde TaqMan en plus des deux amorces augmente fortement la spécificité des amplicons générés. Les autres avantages de la PCR quantitative en temps réel sont sa rapidité de mise en œuvre (elle ne nécessite pas l'utilisation de standards internes clonés comme la PCR quantitative compétitive) et un risque nul de contaminations post-PCR du fait que les tubes ne sont pas ouverts après amplification. Les risques de contamination pré-PCR par de l'ADN étranger lors des étapes d'extraction et de purification de l'ADN et/ou de préparation des réactions de PCR sont cependant les mêmes que pour la PCR en point final.

En revanche, la PCR quantitative en temps réel est très sensible à la présence

d'inhibiteurs(polysaccharides, protéines, solvants organiques... co-extraits avec l'ADN) de l'ADN polymérase, ce qui nécessite de veiller à la pureté des ADN extraits[147].

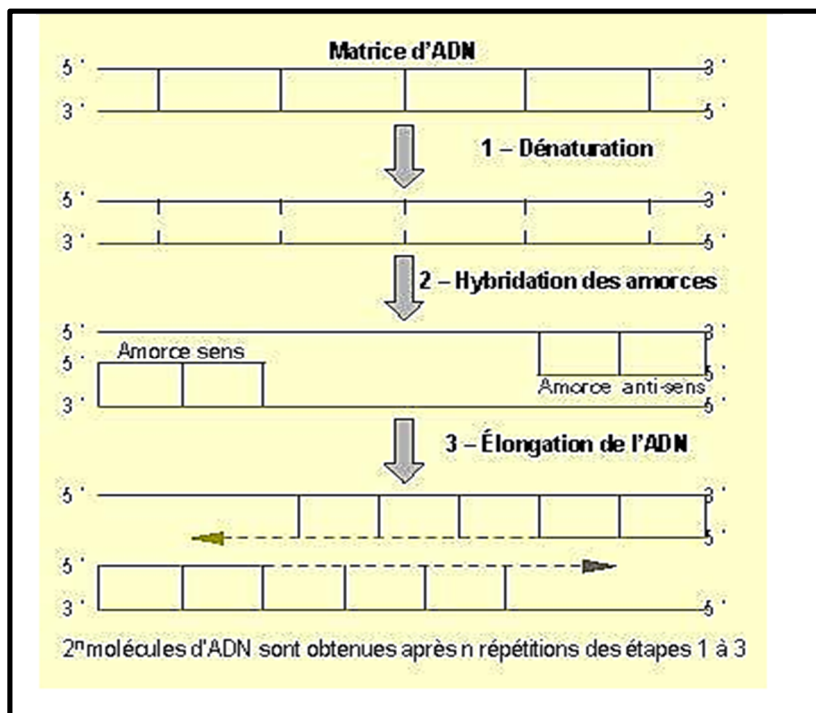


Figure 24 : Principe de la PCR (réaction de polymérisation en chaîne[148])

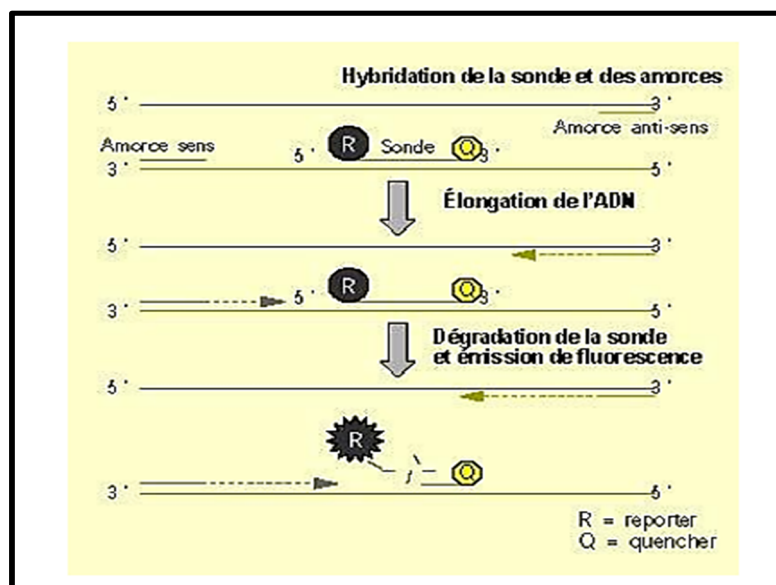


Figure 25 : Principe de la PCR quantitative en temps réel avec sonde TaqMan [149]

Conclusion

Conclusion

La maladie d'Alzheimer est une maladie neuro dégénérative du système nerveux central caractérisée par une détérioration persistante et progressive de la fonction cognitive associée à des lésions neuro pathologiques, une plaque amyloïde et des enchevêtrements neuro fibrillaires.

La MA peut être divisé en deux sous-types différents. Une morphologie familiale précoce partiellement causée par une mutation génétique particulière et une morphologie tardive sporadique avec de multiples facteurs de risque contenant un polymorphisme génique particulier.

La recherche génétique est basée sur le déterminisme MA multiple : c'est dû à une forme précoce particulière. Les gènes suivent les lois classiques de Mendel, le rôle des facteurs de risque génétiques (ApoE) n'est pas négligeable. Ces facteurs de risque ont une interaction avec d'autres gènes qui n'ont pas encore été couvertes.

Les études génétique ont permis de rédiger la première ébauche d'une vue intégrée du processus de la maladie connue sous le nom de "théorie" Cascade amyloïde".

Dans la formulation originale, c'est la théorie pensait que c'était le mouvement principal dans MA l'accumulation d'Ab fibreux dans la plaque amyloïde inférieure est considéré comme un facteur de risque qui peut varier d'une personne à l'autre, prendre en compte

Il existe deux sources importantes d'informations à préciser une gamme de dysfonctionnements cellulaires et moléculaires caractérise la MA.

La première source provient des analyses caractéristiques moléculaires et spatio-temporelles de deux types de lésions envahir progressivement le cortex cérébral du patient atteint de la maladie d'Alzheimer, c'est-à-dire les plaques amyloïdes et la dégénérescence neurofibrilles.

La deuxième source vient de caractérisation et modélisation des mutations géniques responsable des formes familiales autosomiques dominantes de la MA. Toutes ces données peuvent présenter un schéma des principales étapes physiopathologiques de la MA, altérations moléculaires dans les troubles cognitifs.

Enfin, en conclusion, les études de mutations influençant la régulation permettraient d'identifier de nouveaux facteurs impliqués dans la MA et d'ouvrir de nouvelles voies de technique de recherche (EX CGH-array) et aussi bien dans le fondamental que dans la clinique (établissement de biomarqueurs et/ou cibles thérapeutiques).

Références biblio graphiques

Références bibliographiques

- [1] Gomez-Ramos A, Smith MA, Perry G, Avila J. Tau phosphorylation and assembly. *Acta NeurobiolExp* (Wars) 2004;64:33–9.
- [2] Ling Y, Morgan K, Kalsheker N. Amyloid precursor protein (APP) and the biology of proteolytic processing: relevance to Alzheimer's disease.
- [3] Breteler MM, Claus JJ, Van Duijn CM, Launer L.J., Hofman A. Epidemiology of Alzheimer's disease. *Epidemiol Rev* 1992;14:59–82.
- [4] Rademakers R, Cruts M, Van Broeckhoven C. Genetics of early-onset Alzheimer dementia. *Sci World J* 2003;3:497–519.
- [5] Amouyel P. Épidémiologie des maladies neurodégénératives : l'exemple des démences. *Ann Biol Clin* 2000;58:345–9.
- [6] Alagiakrishnan K, McCracken P, Feldman H. Treating vascular risk factors and maintaining vascular health:
- [7] Alzheimer's disease facts and figures. 2018 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.* 14, 367–429 (2018).
- [8] Archive de la psychiatrie, Université de Munich ; lecerveau.mcgill.
- [9] Reddy, P. H. et al. A critical evaluation of neuroprotective and neurodegenerative Micro RNAs in Alzheimer's disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 483, 1156–1165 (2017).
- [10] Sakae, N., Liu, C.-C., Shinohara, M., Frisch-Daiello, J., Ma, L., Yamazaki, Y., Tachibana, M., Younkin, L., Kurti, A., Carrasquillo, M.M., et al. (2016). ABCA7 Alzheimer's Neuronal Pathology. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 36, 3848–3859. Deficiency Accelerates Amyloid- β Generation .
- [11] Reddy, P. H. et al. A critical evaluation of neuroprotective and neurodegenerative Micro RNAs in Alzheimer's disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 483, 1156–1165 (2017).
- [12] Hofman A, Rocca WA, Brayne C, *et al.* The prevalence of dementia in Europe : a collaborative study of 1980-1990 findings. Eurodem prevalence research group. *Int J Epidemiol* 1991; 20 : 736–48.

- [13]Moise P, Schwarzingler M, Um MY, and the dementia Experts' Group. *Dementia care in 9 OECD countries : a comparative analysis*. Paris : Organisation de Coopération ET Développement Économiques (OCDE), 2004.
- [14]Ramaroson H, Helmer C, Barberger-Gateau P, *et al*. Prévalence de la démence et de la maladie d'Alzheimer chez les personnes de 75 ans et plus : données réactualisées de la cohorte Paquid. *RevNeurol* 2003; 159 : 405–11.
- [15]Fitzpatrick AL, Kuller LH, Ives DG, *et al*. Incidence and prevalence of dementia in the Cardiovascularhealth study. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52 : 195–204.
- [16]De Ronchi D, Berardi D, Menchetti M, *et al*. Occurrence of cognitive impairment and dementiaafter the age of 60 : a population-based study fromNorthernItaly. *DementGeriatrCognDisord* 2005; 19 : 97–105.
- [17]données Paquid 1988-2001
- [18]Institut National de la Statistique et des Études Economiques (INSEE). Projections démographiques pour la France, ses régions et ses départements (Horizon 2030/2050). Paris : INSEE Résultats, 2003 : 3–38.
- [19] *Extrait de : Robert Perneczky (ed.), Biomarkers for Alzheimer's Disease Drug Development, Methods in MolecularBiology, vol. 1750, https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7704-8_1, © Springer Science+Business Media, LLC 2018*
- [20] *Extrait de : Robert Perneczky (ed.), Biomarkers for Alzheimer's Disease Drug Development, Methods in MolecularBiology, vol. 1750, https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7704-8_1, © Springer Science+Business Media, LLC 2018*
- [21]la publication de Mayeux &Stern, 2012
- [22] D'après Waldemar et al., 2007
- [23] Wetherell, M., Darby, A., Emerson, K., & Miller, B. L. (1997). Mini- Mental State Examination performance in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *International Journal of Rehabilitation and Health*, 3,253-265.

- [24] Schwamm, L. H., Van Dyke, C., Kiernan, R. J., Merrin, E. L., Mueller, J. (1987). The Neurobehavioral Cognitive Status Examination: Comparison with the Cognitive Capacity Screening Examination and the Mini-Mental State Examination in a neurosurgical population. *Ann Intern Med*, 107(4), 486-491.
- [25] Sperling, R.A., Aisen, P.S., Beckett, L.A., Bennett, D.A., Craft, S., Fagan, A.M., Iwatsubo, T., Jack, C.R., Kaye, J., Montine, T.J., et al. (2011)
- [26] (Lue et al., 1999; Näslund et al., 2000)
- [27] (Gomez-Nicola et al., 2014; Whitwell et al., 2007)
- [28] Khan, U.A., Liu, L., Provenzano, F.A., Berman, D.E., Profaci, C.P., Sloan, R., Mayeux, R., Duff, K.E., and Small, S.A. (2014). Molecular drivers and cortical spread of lateral entorhinal cortex dysfunction in preclinical Alzheimer's disease. *Nat. Neurosci.* 17, 304–311.
- [29] (Brown and Aggleton, 2001; Tsao et al., 2013; Young et al., 1997).
- [30] Small, S.A. (2004). Imaging correlates of brain function in monkeys and rats isolates a hippocampal subregion differentially vulnerable to aging. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 101.
- [31] Moreno et al., 2007.
- [32] West, M.J. (1993). Regionally specific loss of neurons in the aging human hippocampus. *Neurobiol. Aging* 14, 287–293 et (Gracian et al., 2013; Holden, 2012; Yassa et al., 2011).
- [33] Delaere P, Duyckaerts C, He Y, Piette F, Hauw JJ. Subtypes and differential laminar distributions of β A4 deposits in Alzheimer's disease: relationship with the intellectual status of 26 cases. *Acta Neuropathol* .
- [34] Allsop D, Landon M, Kidd M. The isolation and amino acid composition of senile plaque core amyloid. *Brain Res* 1983.
- [35] Brundin et al., 2010.
- [36] Aging/National Institutes of Health. <http://memory.ucsf.edu/education/diseases/alzheimer>
- [37] Pike et al., 1991, 1992
- [38] Haass and Selkoe, 2007; Tomiyama, 2010
- [39] Malchiodi-Albedi et al., 2001.

[40] (Smith et al., 2000)

[41] Cleary et al., 2005; Kamenetz et al., 2003; Walsh et al., 2002. et D'après Tanzi, 2005.

[42] Joachim CL, Duffy LK, Morris JH, Selkoe DJ. Proteinchemical and immune cytochemical studies of meningo vascular β -amyloid protein in Alzheimer's disease and normal aging. *Brain Res* 1988;474:100–11.

[43] D'après Nelson et. al, 2011. Echelle 50 μ m.

[44] Grundke-iqbal I, Iqbal K, Tung YC, Quinlan M, Wisniewski HM, Binder LI. Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83:4913–7.

[45] <http://www.alzheimer-adna.com/Neuropath/DNF.html>
<http://www.alzheimer-adna.com/Stades/10stadesFr.html>

[46] de la Courte A, David JP, Sergeant N, Bue \acute{e} L, Wattez A, Vermersch P, et al. The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1999;52:1158–65.

[47] D'après la National Institute

[48] Valleix S, Gillmore JD, Bridoux F, Mangione PP, Dogan A, Nedelec B, et al. Hereditary systemic amyloidosis due to Asp76Asn variant β 2-microglobulin. *N Engl J Med* 2012;366:2276–

[49] Mendez, M. F. Early-Onset Alzheimer Disease. *Neurol. Clin.* 35, 263–281 (2017).

[50] Koedam, E. L. G. E. et al. Early-Versus Late-Onset Alzheimer's Disease: More than Age Alone. *J. Alzheimers Dis.* 19, 1401–1408 (2010).

[51]. Rovelet-Lecrux, A. et al. APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. *Nat. Genet.* 38, 24–26 (2006).

[50] Sleegers, K. et al. APP duplication is sufficient to cause early-onset Alzheimer's dementia with cerebral amyloid angiopathy. *Brain* 129, 2977–2983 (2006).

- [53] Walker, E. S., Martinez, M., Brunkan, A. L. & Goate, A. Presenilin 2 familial Alzheimer's disease mutations result in partial loss of function and dramatic changes in Abeta 42/40 ratios. *J. Neurochem.* 92, 294–301 (2005).
- [54] Guerreiro, R. J. et al. Exome sequencing reveals an unexpected genetic cause of disease: NOTCH3 mutation in a Turkish family with Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 33, 1008.e17-1008.e23 (2012).
- [55]. Pottier, C. et al. TYROBP genetic variants in early-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 48, 222.e9-222.e15 (2016).
- [56]. Gatz, M. et al. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. *Arch. Gen. Psychiatry* 63, 168–174 (2006).
- [57]. Brookmeyer, R., Corrada, M. M., Curriero, F. C. & Kawas, C. Survival Following a Diagnosis of Alzheimer Disease. *Arch. Neurol.* 59, 1764 (2002).
- [58]. Strittmatter, W. J., Enghild, J., Salvesen, G. S. & Roses, A. D. Apolipoprotein E: High-avidity binding to b-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 5 (1993).
- [59]. Bignall, P. APOE gene dose in Alzheimer's disease. *The Lancet* 342, 426 (1993).
- [60]. Silva, M. V. F. et al. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *J. Biomed. Sci.* 26, 33 (2019).
- [61]. Harold, D. et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. *Nat. Genet.* 41, 1088–1093 (2009).
- [62]. UK Brain Expression Consortium (UKBEC) et al. Rare coding variants in the phospholipase D3 gene confer risk for Alzheimer's disease. *Nature* 505, 550–554 (2014).
6060606060
- [63]. Pottier et al. TREM2 R47H Variant as a Risk Factor for Early-Onset Alzheimer's Disease. *J. Alzheimers Dis.* 35, 45–49 (2013).
- [64]. Solomon, A., Kivipelto, M., Wolozin, B., Zhou, J. & Whitmer, R. A. Midlife Serum Cholesterol and Increased Risk of Alzheimer's and Vascular Dementia Three Decades Later. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 28, 75–80 (2009).

- [65]. Hardy, J. & Allsop, D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *TiPS* 6 (1991).
- [66]. Bennett, R. E. et al. Enhanced Tau Aggregation in the Presence of Amyloid β . *Am. J. Pathol.* 187, 1601–1612 (2017).
- [67]. Takahashi, M. et al. Extracellular association of APP and tau fibrils induces intracellular aggregate formation of tau. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 129, 895–907 (2015).
- [68]. Moore, S. et al. APP Metabolism Regulates Tau Proteostasis in Human Cerebral Cortex Neurons. *Cell Rep.* 11, 689–696 (2015).
- [69]. Zheng et al. Amyloid β peptide induces tau phosphorylation and loss of cholinergic neurons in rat primary septal cultures. *Neuroscience* (2002).
- [70]. Takashima et al. Amyloid β peptide induces cytoplasmic accumulation of amyloid protein precursor via tau protein kinase I/glycogen synthase kinase-3 β in rat hippocampal neurons. *Neurosci. Lett.* (1995).
- [71]. Blurton-Jones, M. & Laferla, F. M. Pathways by which A β facilitates tau pathology. *Curr. Alzheimer Res.* 3, 437–448 (2006). 96. Delaère et al., J.-J. Large amounts of neocortical A β deposits without neuritic plaques or tangles in a psychometrically assessed, non-demented person. *Neurosci. Lett.* 7 143 (1990). 97. Dickson, D. W. et al. Identification of normal and pathological aging in prospectively studied nondemented elderly humans. *Neurobiol. Aging* 13, 179–189 (1992).
- [72]. Morris, J. C. et al. Cerebral amyloid deposition and diffuse plaques in "normal" aging: Evidence for presymptomatic and very mild Alzheimer's disease. *Neurology* 46, 707–719 (1996).
- [73] Neve, R. L. & Robakis, N. K. Alzheimer's disease: a re-examination of the amyloid hypothesis. *Trends Neurosci.* 21, 15–19 (1998).
- [74] Giannakopoulos, P. et al. Tangle and neuron numbers, but not amyloid load, predict cognitive status in Alzheimer's disease. *Neurology* 60, 1495–1500 (2003).
- [75]. Ingelsson, M. et al. Early A β accumulation and progressive synaptic loss, gliosis, and tangle formation in AD brain. *Neurology* 62, 925–931 (2004).

[76]. Hardy, J. The amyloid hypothesis for Alzheimer's disease: a critical reappraisal: Amyloid hypothesis for Alzheimer's disease. *J. Neurochem.* 110, 1129–1134 (2009). ET Karran, E., Mercken, M. & Strooper, B. D. The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics. *Nat. Rev. Drug Discov.* 10, 698–712 (2011).

[77]. Tayeb, H. O., Yang, H. D., Price, B. H. & Tarazi, F. I. Pharmacotherapies for Alzheimer's disease: Beyond cholinesterase inhibitors. *Pharmacol. Ther.* 134, 8–25 (2012).

[78]. De Strooper, B. & Chávez Gutiérrez, L. Learning by Failing: Ideas and Concepts to Tackle Secretases in Alzheimer's Disease and Beyond. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 55, 419–437 (2015).

[79] Mendez, M. F. Early-Onset Alzheimer Disease. *Neurol. Clin.* 35, 263–281 (2017).

[80]. Koedam, E. L. G. E. et al. Early-Versus Late-Onset Alzheimer's Disease: More than Age Alone. *J. Alzheimers Dis.* 19, 1401–1408 (2010).

[81]. Cruts, M., Theuns, J. & Van Broeckhoven, C. Locus-specific mutation databases for neurodegenerative brain diseases. *Hum. Mutat.* 33, 1340–1344 (2012).

[82] Zheng et al. Amyloid β peptide induces tau phosphorylation and loss of cholinergic neurons in rat .

septal cultures. *Neuroscience* (2002).

[83]: Bird TD. Genetic aspects of Alzheimer disease. *Genet Med* 2008;10:40

[84]: Checler F. Processing of the beta-amyloid precursor protein and its regulation in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 1995;65:1431–44.

[85] Govaerts L, Schoenen J, Bouhy D. Pathogenèse de la maladie d'Alzheimer : les mécanismes moléculaires et cellulaires. *Rev Med Liege* 2007; 62:209–15.

[86]: Evin G, Weidman A. Biogenesis and metabolism of Alzheimer's disease A β amyloid peptides. *Peptides* 2002; 23:1285–97.:

[87]: Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, Brown J, Crawford F, Fidani L, et al. segregation of a missense mutation in the amyloid precursor gene with familial Alzheimer's disease. *Nature* 1991; 349:704–6.

- [88]: Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, Brown J, Crawford F, Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature* 1991;349:704–708.
- [89]: Mullan M, Crawford F, Axelman K, Houlden H, Lilius L, Winblad B, et al. A pathogenic mutation for probable Alzheimer's disease in the APP gene at the N-terminus of beta-amyloid. *Nat Genet* 1992; 1:345–7.
- [90] Takahashi M, Tsujioka Y, Yamada T, Tsuboi Y, Okada H, Yamamoto T, et al. Glycosylation of microtubule-associated protein tau in Alzheimer's disease brain. *Acta Neuropathol (Berl)* 1999;97:635–41.
- [91] Wallon D, Rousseau S, Rovelet-Lecrux A, Quillard-Muraine M, Guyant-Marechal L, Martinaud O, et al. The French series of autosomal dominant early onset Alzheimer's disease cases: mutation spectrum and cerebrospinal fluid biomarkers. *J Alzheimers Dis* 2012 ; 30 : 847-56.
- [92] Zarea A, Charbonnier C, Rovelet-Lecrux A, Nicolas G, Rousseau S, Borden A, et al. Seizures in dominantly inherited Alzheimer disease. *Neurology* 2016 ; 87 : 912-9.
- [93] Joachim CL, Selkoe DJ. The seminal role of B-amyloid in the pathogenesis of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1992; 6:7–34.
- [94]: Schellenberg GD, Bird TD, Wijsman EM, Orr HT, Anderson L, Nemens E, et al. Genetic linkage evidence for a familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14. *Science* 1992; 23:668–71.
- [95]: Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 1995; 375:754–60.
- [96]: ANONYME URL: <http://www.molgen.ua.ac.be/ADMutations>
- [97] Campion D, Brice A, Hannequin D, Tardieu S, Dubois B, Calenda A, et al. Large pedigree with early-onset Alzheimer's disease: clinical, neuropathologic, and genetic characterization. *Neurology* 1995; 45:80–5.
- [98]: Ikeuchi T, Kaneko H, Miyashita A, Nozaki H, Kasuga K, Tsukie T, et al. Mutational analysis in early-onset familial dementia in the Japanese population. The role of PSEN1 and MAPT R406W mutations. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;26:43–9
- [99] Campion D, Brice A, Dumanchin C, Puel M, Baulac M, De La Sayette V, et al. A novel presenilin 1 mutation resulting in familial Alzheimer's disease with an onset age of 29 years. *Neuroreport* 1996; 7:1582–4.

- [100]: ANONYME URL <http://www.molgen.ua.ac.be/ADMutations>.
- [101]: ANONYME <http://www.molgen.ua.ac.be/ADMutations>
- [102]: Harold D, Abraham R, Hollingworth P, Sims R, Gerrish A, Hamshere ML, ET al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. Nat Genet 2009; 41:1088–93.
- [103]: ANONYME <http://www.molgen.ua.ac.be/ADMutations>.
- [104]: ANONYME <http://www.molgen.ua.ac.be/ADMutations>
- [105] Naruse, Thinakaran et al 1998.
- [106] : Yu, Nishimura et al. 2000; Chen, Yu et al. 2001.
- [107] Leem, Vijayan et al. 2002.
- [108]: Kaether, Lammich et al. 2002; Siman and Velji 2003.
- [109] Bursztajn, DeSouza et al. 1998; Nakajima, Miura et al. 2001.
- [110]: Guo, Furukawa et al. 1996; Guo, Sopher et al. 1997; Guo, Fu et al. 1999.
- [111] Mattson, Guo et al. 1998; Mattson, Chan et al. 2001.
- [112]: Katayama, Imaizumi et al. 1999.
- [113] : Mattson 1997.
- [114] Katayama, Imaizumi et al. 1999.
- [115]: Sidrauski, Chapman et al. 1998
- [116]: Tirasophon, Welihinda et al. 1998
- [117] : Yanker BA. Mechanisms of neuronal degeneration ; in Alzheimer's disease. Neuron 1996;16:921-32.
- [118] : Hunter R, Dayan AD, Wilson J. Alzheimer's disease in one monozygotic twin. J Neurol Neurosurg psychiatry 1972;35:707-10.
- [119]: Sang Thrombose Vaisseaux 10 (5), 281-90, 1998.

[120]Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, George-Hyslop PH, Pericak-Vance MA, Joo SH, et al. Association of apolipoprotein E allele 04 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 1993;43:1467–72.

[121] : Med Sci (Paris) Les formes tardives de la maladie d'Alzheimer : de la génétique à la biologie 2002 ;18 : 709-716 .

[122]:Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, et al. Apolipoprotein E: high avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1977–81.

[123] : Chartier-Harlin MC, Parfitt M, Legrain S, et al. Apolipoprotein E, epsilon 4 allele as a major risk factor for sporadic early and late-onset forms of Alzheimer's disease: analysis of the 19q13.2 chromosomal region. *Hum Mol Genet* 1994; 3; 569–74.

[124]: : Bickelböller H, Campion D, Brice A, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: genotype-specific risks by age and sex. *Am J Hum Genet* 1997; 60 : 439–46.

[125]: Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer disease metaanalysis consortium. *JAMA* 1997; 278 : 1349–56.

[126] Rao VS, Cupples A, van Duijn CM, et al. Evidence for major gene inheritance of Alzheimer disease in families of patients with and without apolipoprotein E epsilon 4. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 664–75.

[127] : Bickelböller H, Campion D, Brice A, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: genotype-specific risks by age and sex. *Am J Hum Genet* 1997; 60 : 439–46.

[128]: Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer disease metaanalysis

[129]: Inserm U ; et al . Les formes tardives de la maladie d'Alzheimer . 2002 ; 18 ; 709-716.

[130]: Aleshkov S, Abraham CR, Zannis VI. Interaction of nascent ApoE2, ApoE3, and ApoE4 isoforms expressed in mammalian cells with amyloid peptide beta (1-40). Relevance to Alzheimer's disease. *Biochemistry* 1997; 36: 10571–80.

- [131] Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991; 82 : 239–59.
- [132]: Delacourte A, David JP, Sergeant N, et al. The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1999; 52: 1158–65.
- [133] Delacourte A. The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 2000; 54: 538.
- [134] Delacourte A, Sergeant N, Champain D, et al. The biochemical spreading of Tau and amyloid β precursor protein pathologies in aging and sporadic Alzheimer's disease. *Brain Aging* 2001; 1 : 33–42.
- [135]: Futura sciences : Alzheimer : l'obésité est bien un facteur aggravant.
- [136]: Lewis J, Dickson DW, Lin WL, et al. Enhanced neurofibrillary degeneration in transgenic mice expressing mutant tau and APP. *Science* 2001; 293 : 1487–91.
- [137] Lewis J, Dickson DW, Lin WL, et al. Enhanced neurofibrillary degeneration in transgenic mice expressing mutant tau and APP. *Science* 2001; 293 : 1487–91.
- [138]: Delacourte A, Sergeant N, Champain D, et al. The biochemical spreading of Tau and amyloid β precursor protein pathologies in aging and sporadic Alzheimer's disease. *Brain Aging* 2001; 1 : 33–42.
- [139]: Sergeant N, David JP, Champain D, et al. Progressive decrease of amyloid precursor protein carboxy-terminal fragments (APP-CTFs), associated with tau pathology stages, in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 2002; 81 : 663–72 .
- [140] Hunter R, Dayan AD, Wilson J. Alzheimer's disease in one monozygotic twin. *J Neurol Neurosurg psychiatry* 1972;35:707-10.
- [141]: Sang Thrombose Vaisseaux 10 (5), 281-90,1998.
- [142] Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, George-Hyslop PH, Pericak-Vance MA, Joo SH, et al. Association of apolipoprotein E allele 04 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 1993;43:1467–72.
- [143]: Med Sci (Paris) Les formes tardives de la maladie d'Alzheimer : de la génétique à la biologie 2002 ;18 : 709-716 .

[144]:HEID CA, STEVENS J, LIVAK KJ, WILLIAMS PM (1996). Real time quantitative PCR. *GenomeRes*, 6 : 986-94.

[145] HIGUCHI R, FOCKLER C, DOLLINGER G, WATSON R (1993). Kinetic PCR analysis. Real-time monitoring of DNA amplification reactions. *Bio/Technol*, 11 : 1026-30.

[146] D'après la National Institute .

[147]Aging/National Institutes of Health. <http://memory.ucsf.edu/education/diseases/alzheimer>

Résumé

Abstract

Alzheimer's disease is a neurodegenerative brain disease clinically giving memory lapses, behavioral or even cognitive disorders affecting the daily life of affected subjects. This condition is considered idiopathic until today.

To date, three different genes have been identified as the cause of most inherited forms of disease. A mutation or an abnormality in one of these genes can cause the development of the disease before the age of 65. However, these mutations are rare. The hereditary form of the disease would have an autosomal dominant transmission: Autosomal, because the gene in question is not on the sex chromosome (neither X nor Y), therefore the disease affects both sexes; Dominant: Only one copy of a gene must be mutated to develop the disease.

In fact, two copies of each gene exist in an individual, one from the mother and one from the father. This means that the affected person has a 1 in 2 chance of spreading their disease each time they conceive . Three pathogenic genes identified :

PSEN1 gene: Located on chromosome 14, it is necessary for the production of the protein presenilin 1, the most frequently mutated gene in hereditary Alzheimer's disease.

PSEN2 gene: Located on chromosome 1, it is necessary for the synthesis of presenilin 2.

APP gene: Located on chromosome 21, it is essential for the production of amyloid precursor protein.

Genetic diagnosis of Alzheimer's disease: there are several techniques used to detect the mutation that caused Alzheimer's disease: Sanger technique; high-start sequencing technique; snapshot technique; QMPSF technique...

Keywords: Alzheimer's disease, PSEN1 gene, PSEN2, APP gene, snapshot technique.

ملخص

مرض الزهايمر هو مرض تنكسي عصبي في الدماغ يتسبب في حدوث هفوات في الذاكرة سريريًا أو اضطرابات سلوكية أو حتى معرفية تؤثر على الحياة اليومية للأشخاص المصابين. تعتبر هذه الحالة مجهولة السبب حتى اليوم.

حتى الآن ، تم تحديد ثلاثة جينات مختلفة كسبب لمعظم أشكال المرض الموروثة. يمكن أن تتسبب طفرة أو شذوذ في أحد هذه الجينات في تطور المرض قبل سن 65. ومع ذلك ، فإن هذه الطفرات نادرة. الشكل الوراثي للمرض سيكون له وبالتالي فإن المرض ، (Y ولا X) انتقال سائد وراثي: صبغي جسدي ، لأن الجين المعني ليس على كروموسوم الجنس (لا يصيب كلا الجنسين ؛ المسيطر: يجب تحوير نسخة واحدة فقط من الجين لتطويع المرض).

في الواقع ، توجد نسختان من كل جين في الفرد ، واحدة من الأم والأخرى من الأب. هذا يعني أن الشخص المصاب لديه فرصة 1 من 2 لنشر المرض في كل مرة يتصور فيها تم تحديد ثلاثة جينات ممرضة:.

يصابون بالمرض قبل PSEN1 يقع في الكروموسوم 14 ، وهو ضروري لإنتاج بروتين بريسينلين 1 ، PSEN1 جين سن

، وهو ضروري لتكوين البريسينلين 2. . PSEN2 جين

يقع على الكروموسوم 21 ، وهو ضروري لإنتاج بروتين طليعة الأميلويد. . APP جين

تؤدي الطفرات في هذه الجينات الثلاثة إلى الإفراط في إنتاج ببتيدات الأميلويد ، مما قد يؤدي إلى الإصابة بالأمراض. يعد تحديد هذه الجينات وطفراتها أمرًا ضروريًا لفهم آلية المرض.

اكتشف الباحثون أن نوعًا جديدًا نادرًا من الخرف ، يسمى اعتلال تاووباثي فجوي ، ناجم عن طفرة في جين بروتين تاو. هذا ، عندما يتراكم في أجزاء معينة من الدماغ ، يكون مسؤولاً عن مرض الزهايمر.

التشخيص الجيني لمرض الزهايمر: هناك عدة تقنيات لاكتشاف الطفرة في أصل مرض الزهايمر: تقنية سانجر. تقنية QMPSF تسلسل البدء السريع ؛ تقنية فورية تقنية

الكلمات المفتاحية: مرض الزهايمر ، جين PSEN1 ، جين PSEN2 ، جين APP ، تقنية snapshot.

Étude théorique de la génétique de la maladie d'Alzheimer**Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique**

La maladie d'Alzheimer est une maladie cérébrale neuro dégénérative donnant cliniquement des trous de mémoire, des troubles comportementaux ou encore cognitifs affectant la vie quotidienne des sujets atteints. Cette condition est considérée comme idiopathique jusqu'à aujourd'hui.

À ce jour, trois gènes différents ont été identifiés comme étant la cause de la plupart des formes héréditaires de maladie. Une mutation ou une anomalie de l'un de ces gènes peut provoquer le développement de la maladie avant l'âge de 65 ans. Cependant, ces mutations sont rares. La forme héréditaire de la maladie aurait une transmission autosomique dominante : Autosomique, car le gène en question n'est pas sur le chromosome sexuel (ni X ni Y), donc la maladie touche les deux sexes ; Dominant : Une seule copie d'un gène doit être muté pour développer la maladie.

En fait, deux copies de chaque gène existent chez un individu, une de la mère et une du père. Cela signifie que la personne affectée a 1 chance sur 2 de propager sa maladie chaque fois qu'elle conçoit. Trois gènes pathogènes identifiés :

Gène PSEN1 : Situé sur le chromosome 14, il est nécessaire à la production de la protéine préséniline 1, le gène le plus fréquemment muté dans la maladie d'Alzheimer héréditaire.

Gène PSEN2 : Situé sur le chromosome 1, il est nécessaire à la synthèse de la préséniline 2. Plus de 10 mutations ont été retrouvées, bien moins que PSEN1. entre 47 et 69 ans.

Gène APP : Situé sur le chromosome 21, il est essentiel à la production de la protéine précurseur de l'amyloïde .

Des chercheurs ont découvert qu'une nouvelle forme rare de démence, appelée tauopathie vacuolaire, est causée par une mutation du gène de la protéine tau. Celle-ci, lorsqu'elle s'accumule dans certaines parties du cerveau, est responsable de la maladie d'Alzheimer.

Diagnostic génétique de la maladie d'Alzheimer : il existe plusieurs techniques pour détecter la mutation à l'origine de la maladie d'Alzheimer : technique de Sanger ; technique de séquençage à démarrage rapide ; technique instantanée; Technique QMPSF...

Mots-clefs : Mots clés: Maladie d'Alzheimer, Gène PSEN1, PSEN2, Gène APP, la technique de snapshot.

Laboratoires de recherche : Laboratoire de Biologie moléculaire et cellulaire (Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Encadreur : GHARZOULI Razika (MCA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 1 : SEMMAME Ouarda (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 2: BOUDOUKHANE M. Ibtissem(MCB-Université Frères Mentouri, Constantine 1).

