

La maladie d'Alzheimer

Auteur : Professeur Alexis Brice^{1,2}

Date de création : septembre 1997

Mises à jour : février 2002, juin 2003, octobre 2004

¹Membre du comité éditorial d'Orphanet

²Consultation pré-symptomatique des maladies neurodégénératives, Consultation de génétique, Département de génétique cytogénétique et embryologie, Groupe hospitalier Pitié Salpêtrière, 47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France. brice@ccr.jussieu.fr

[Résumé](#)

[Mots-clés](#)

[Nom de la maladie et ses synonymes](#)

[Critères diagnostiques/définition](#)

[Description clinique](#)

[Etiologie](#)

[Méthodes de diagnostic biologique](#)

[Diagnostic prénatal](#)

[Références](#)

Résumé

La maladie d'Alzheimer est la plus fréquente des démences. Elle est due à une perte de neurones dans différentes régions du cerveau. Cette maladie touche les hommes et les femmes de manière égale, mais sa fréquence augmente avec l'âge, particulièrement après 60 ans. La maladie se manifeste par différents troubles des fonctions intellectuelles (mémoire des faits récents, orientation dans le temps et dans l'espace, langage, utilisation des objets...), dont la progression conduit à une perte progressive d'autonomie. Les formes familiales sont minoritaires et peuvent être dues au fait que des membres d'une même famille partagent un facteur de risque génétique. Le plus important facteur de risque connu à ce jour est le génotype pour l'apolipoprotéine E. Il existe, beaucoup plus rarement, des formes purement génétiques (monogéniques) dont l'âge de début est précoce, généralement avant l'âge de 60 ans, elles sont de transmission autosomique dominante. A ce jour, trois gènes, codant pour les présénilines 1 et 2 et la protéine précurseur de l'amyloïde, ont été identifiés dans ces formes. Les mutations de ces gènes conduisent de façon directe ou indirecte à une augmentation de la production du peptide amyloïde qui s'accumule dans le cerveau du patient. S'il existe actuellement de l'ordre de 400 000 patients atteints de cette maladie en France, moins de 1% des cas correspondent à des formes monogéniques. Différents traitements symptomatiques qui visent à restaurer la transmission cholinergique, peuvent être proposés mais ils n'agissent pas sur les causes de la maladie.

Mots-clés

Maladie d'Alzheimer, démence, forme familiale, apolipoprotéine E, présénilines 1 et 2, protéine précurseur de l'amyloïde

Nom de la maladie et ses synonymes

Maladie d'Alzheimer

neurodégénérative d'évolution lentement progressive.

Critères diagnostiques/définition

La maladie d'Alzheimer est une affection de l'adulte dont la prévalence augmente avec l'âge pour atteindre 10 à 20% de la population âgée de plus de 80 ans. Il s'agit d'une maladie

Description clinique

Le tableau clinique associe généralement des troubles de la mémoire portant de manière sélective sur les faits récents, l'aphasie et l'apraxie sans que le patient ait conscience de ses troubles. D'autres signes peuvent s'ajouter au cours de l'évolution : troubles psychiatriques,

syndrome extrapyramidal, myoclonies, crises d'épilepsie. En l'absence de thérapeutique efficace, le patient perd progressivement son autonomie et décède après 5 à 15 ans d'évolution. La certitude de diagnostic repose sur l'examen neuropathologique, qui met en évidence les stigmates caractéristiques, que sont les plaques séniles, formées de dépôts de substance amyloïde et les dégénérescences neurofibrillaires. Les examens complémentaires biologiques ou l'imagerie servent essentiellement à exclure d'autres causes de démence.

Etiologie

L'hérédité de la maladie d'Alzheimer est complexe. Il existe d'authentiques formes de transmission autosomique dominante qui représentent près de 20% des formes de début précoce (avant l'âge de 60 ans). Dans les autres formes, en particulier tardives, la notion d'une aggrégation familiale fait suspecter l'intervention de facteurs génétiques. Ces formes sont de loin les plus fréquentes.

Trois gènes rendent compte des rares formes autosomiques dominantes de début précoce : *APP* (amyloid beta A4 precursor protein) situé sur le chromosome 21, *préséniline1* sur le chromosome 14 et *présélinine2* sur le chromosome 1.

Lorsque des mutations de ces gènes sont en cause, la maladie est de transmission autosomique dominante avec une pénétrance complète vers l'âge de 60 ans. Dans le gène *APP*, une mutation prédominante *APP717* : Val->Ile a été décrite. Dans le gène de la *préséniline1*, le plus souvent en cause, il s'agit de mutations ponctuelles qui se situent dans n'importe quel exon. Un quatrième gène encore inconnu pourrait être en cause dans de rares familles à début précoce. Les mutations du gène *préséniline1* sont parfois responsables de présentations atypiques telles que des démences essentiellement frontotemporales ou des démences avec paraplégie spastique.

Dans les autres formes, un facteur de risque, l'allèle e4 de l'apolipoprotéine E a été mis en évidence. Il ne s'agit que d'un facteur de risque car tous les porteurs d'un ou 2 allèles e4 ne développeront pas une maladie d'Alzheimer et les patients atteints de maladie d'Alzheimer ne sont pas forcément porteurs d'un allèle e4. Le risque relatif pour un hétérozygote porteur d'un allèle e4 par rapport à un non porteur s'élève à environ 2 ou 3. Il atteint environ 7 à 9 pour les homozygotes e4/e4.

Méthodes de diagnostic biologique

Il est très rare, dans les familles où les mutations des gènes *APP*, *préséniline 1* ou *2* ont été caractérisées, que la confirmation du diagnostic puisse être obtenue par analyse de l'ADN du patient. En revanche, dans les autres formes, le génotypage pour l'apolipoprotéine E ne permet pas en aucun cas de confirmer le diagnostic. Chez un patient qui présente des signes compatibles avec une maladie d'Alzheimer, la présence d'une ou de deux copies de l'allèle e4 de l'apoE, renforce l'hypothèse qu'il s'agit d'une maladie d'Alzheimer mais ne permet pas de le prouver. Le génotypage de l'apoE n'est pas utilisé comme aide au diagnostic dans la pratique clinique.

Le diagnostic présymptomatique n'est techniquement possible que dans le petit nombre de familles où la maladie est due à une mutation des gènes *APP*, *préséniline 1* ou *2*. Le diagnostic présymptomatique ne se conçoit que chez un candidat adulte à risque et cliniquement indemne, qui souhaite connaître son statut véritable. En l'absence de thérapeutique efficace, il est capital que ce diagnostic ne soit pratiqué que chez des candidats dont les motivations ont été bien élaborées et qui seront capables de faire face à un résultat, même défavorable. Pour ces raisons, le diagnostic présymptomatique de la maladie d'Alzheimer ne se conçoit que dans le cadre d'une prise en charge pluridisciplinaire au cours d'une procédure qui s'étend sur plusieurs mois, similaire à celle proposée pour la [maladie de Huntington](#). Il n'y a aucun bénéfice à pratiquer un diagnostic présymptomatique chez un mineur.

Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal peut être demandé par un couple dont l'un des membres est porteur d'une mutation dans les gènes *APP*, *préséniline 1* ou *2*, responsables d'une forme précoce de maladie d'Alzheimer. Ceci nécessite qu'un test présymptomatique ait été pratiqué chez le membre à risque du couple. Le diagnostic prénatal ne doit être pratiqué que s'il conduit à une interruption de grossesse en cas de résultat défavorable. Sinon ce test correspondrait en réalité à un diagnostic présymptomatique pratiqué chez un mineur.

Références

Campion D, Brice a, Hannequin D, Frebourg T, Martinez M, Agid Y, Clerget-Darpoux F. Les facteurs génétiques dans l'étiologie de la maladie d'Alzheimer M.S. Méd. sci. 1996, 12: 6-7.

Hannequin D, Campion D, Brice A, Frebourg T, Martinez M, Clerget-Darpoux F, Agid Y. Génétique de la maladie d'Alzheimer, Rev. méd. interne : (Paris). 1996, 17: 545-50.

Hannequin D, Campion D. Dominant forms of Alzheimer's disease: from genotype to phenotype Rev Neurol (Paris). 2001; 157 :384-92.

Raux G, Gantier R, Martin C, Pothin Y, Brice A, Frebourg T, Campion D. A novel presenilin 1 missense mutation (L153V) segregating with early-onset autosomal dominant Alzheimer's disease. Hum Mutat. 2000;1: 95.

Raux G, Gantier R, Thomas-Anterion C, Boulliat J, Verpillat P, Hannequin D, Brice A, Frebourg T, Campion D. Dementia with prominent frontotemporal features associated with L113P presenilin 1 mutation. Neurology. 2000. 28; 55 :1577-8.

Verpillat P, Bouley S, Campion D, Hannequin D, Dubois B, Belliard S, Puel M, Thomas-Anterion C, Agid Y, Brice A, Clerget-Darpoux F. Use of haplotype information to test involvement of the LRP gene in Alzheimer's disease in the French population. Eur J Hum Genet. 2001 Jun;9: 464-8.

Zurutuza L, Verpillat P, Raux G, Hannequin D, Puel M, Belliard S, Michon A, Pothin Y, Camuzat A, Penet C, Martin C, Brice A, Campion D, Clerget-Darpoux F, Frebourg T. APOE promoter polymorphisms do not confer independent risk for Alzheimer's disease in a French population. Eur J Hum Genet. 2000 ;8(9):713-6.