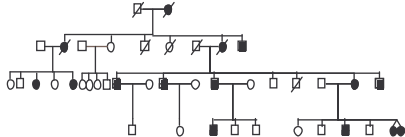




Génétique et patients jeunes

Les facteurs génétiques impliqués dans la plupart des formes de Maladie d'Alzheimer sont encore inconnus

Pour moins de 1% de ces formes, la génétique commence à être bien caractérisée. Il s'agit de formes monogéniques concernant essentiellement les sujets jeunes



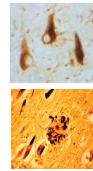
Colloque Maladie d'Alzheimer, Grande Cause Nationale 2007 - Les patients jeunes - 1 18 septembre 2007



Génétique et patients jeunes



Atrophie cérébrale :
Mort neuronale importante



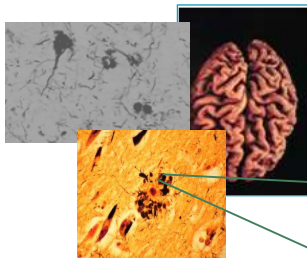
Dégénérescence neurofibrillaire :
Accumulation intraneuronale de protéines Tau hyperphosphorylées

Dépôts amyloïdes :
Accumulation extracellulaire de peptides amyloïdes

Colloque Maladie d'Alzheimer, Grande Cause Nationale 2007 - Les patients jeunes - 1 18 septembre 2007



Génétique et patients jeunes



Quel est le puzzle du développement pathologique ?

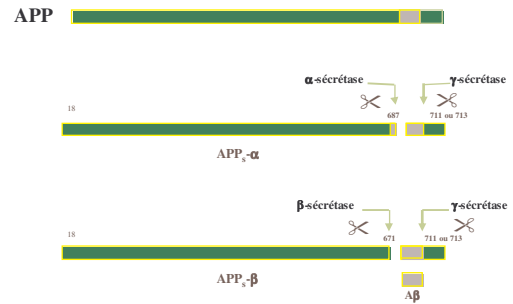
1983 : Peptides amyloïdes

- La dégénérescence neurofibrillaire peut apparaître sans dépôts amyloïdes ?
- Les dépôts amyloïdes sont-ils juste un marqueur de la pathologie ?

Colloque Maladie d'Alzheimer, Grande Cause Nationale 2007 - Les patients jeunes - 1 18 septembre 2007



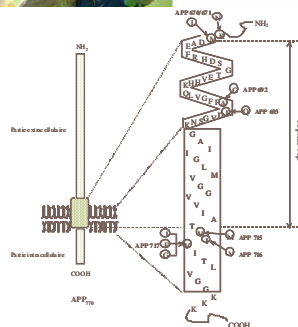
Génétique et patients jeunes



Colloque Maladie d'Alzheimer, Grande Cause Nationale 2007 - Les patients jeunes - 1 18 septembre 2007



Génétique et patients jeunes



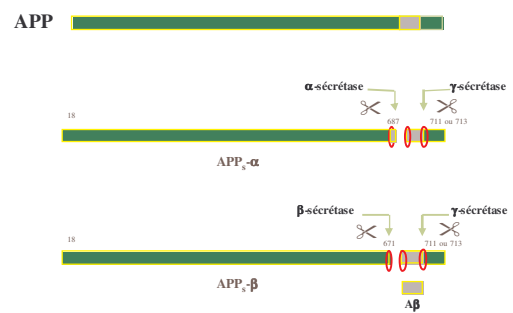
Gène de l'APP

- 23 mutations connues
- 0,1 % des cas
- âge de début : 40 à 55 ans

Colloque Maladie d'Alzheimer, Grande Cause Nationale 2007 - Les patients jeunes - 1 18 septembre 2007

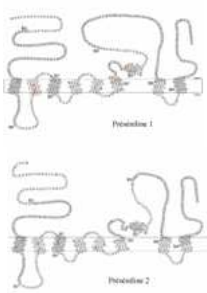


Génétique et patients jeunes



Colloque Maladie d'Alzheimer, Grande Cause Nationale 2007 - Les patients jeunes - 1 18 septembre 2007

Génétique et patients jeunes



Préséniline 1 :

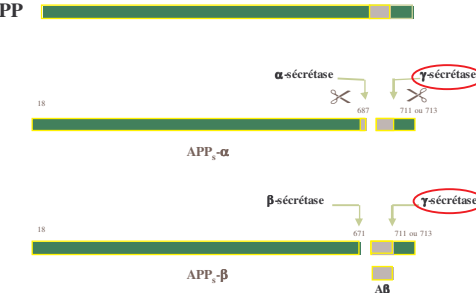
- près de 161 mutations connues
- 0.2% des cas
- âge de début : de 22 à 45 ans

Préséniline 2 :

- 9 mutations connues
- 0.1% des cas
- âge de début : de 40 à 80 ans

Colloque Maladie d'Alzheimer, Grande Cause Nationale 2007 - Les patients jeunes - 1 18 septembre 2007

Génétique et patients jeunes



APP

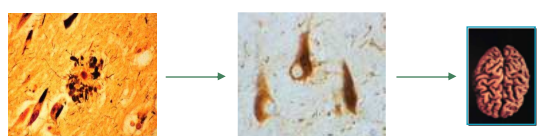
α-sécrétase → APP_α

β-sécrétase → APP_β → Aβ

Colloque Maladie d'Alzheimer, Grande Cause Nationale 2007 - Les patients jeunes - 1 18 septembre 2007

Génétique et patients jeunes

Les mutations des gènes APP, PS1 et PS2 induisent une surproduction des peptides Aβ



Hypothèse de la cascade amyloïde

Colloque Maladie d'Alzheimer, Grande Cause Nationale 2007 - Les patients jeunes - 1 18 septembre 2007

Génétique et patients jeunes

Sur 65 familles françaises :

- Gène de la PS 1 : 66%
- Gène de l'APP : 23%
- Aucune mutation sur le gène de la PS 2
- 11% Autres mutations ???

Colloque Maladie d'Alzheimer, Grande Cause Nationale 2007 - Les patients jeunes - 1 18 septembre 2007

Génétique et patients jeunes

Les démences fronto-temporales : deuxième cause de démence chez le sujet jeune. Deux gènes impliqués

- Tau
- Progranulin

Essentiel pour la compréhension du processus physiopathologique
 Pour ces formes monogéniques, conseil génétique envisageable
 La majorité des formes précoces de maladie d'Alzheimer ne sont pas des formes monogéniques

Colloque Maladie d'Alzheimer, Grande Cause Nationale 2007 - Les patients jeunes - 1 18 septembre 2007