

4

Génétique

Caractériser les facteurs susceptibles de favoriser le développement d'une pathologie complexe telle que la maladie d'Alzheimer est un enjeu majeur. Ces facteurs sont de plusieurs ordres : génétiques, épigénétiques et environnementaux. De leurs interactions dépendra ainsi une prédisposition à développer l'affection.

Un certain nombre de facteurs environnementaux ont pu être caractérisés et sont développés dans un autre chapitre.

L'importance de modifications épigénétiques n'a pas été encore réellement évaluée, même si des outils puissants se mettent actuellement en place, par exemple pour analyser de façon systématique le niveau de méthylation de l'ADN en fonction d'un tissu pathologique ou sain. Il s'agit pour la maladie d'Alzheimer d'un axe de recherche en friche.

Quant aux facteurs génétiques, il a rapidement été supposé qu'une prédisposition génétique existait pour la maladie d'Alzheimer, ne serait-ce qu'en raison de l'existence de formes familiales monogéniques. Cependant, au-delà de ces formes rares, l'importance de cette composante génétique a porté à controverse. Néanmoins, un consensus semble s'être dégagé, indiquant un rôle important de déterminants génétiques. Des efforts considérables ont donc été déployés au cours des vingt dernières années pour caractériser ceux-ci.

Formes à transmission autosomique dominante

Dès 1934, il était connu que certaines formes de la maladie d'Alzheimer présentaient une cause purement génétique, soit dans ce cas, un mode de transmission autosomique dominant (Lowenberg et Waggoner, 1934). Cependant, il a fallu attendre les approches méthodologiques systématiques des années 1980 pour que la caractérisation des gènes impliqués soit réalisée. Il est estimé aujourd'hui que ces formes représenteraient moins de 1 % des cas de maladie d'Alzheimer (Campion et coll., 1999), les gènes porteurs des mutations pathogènes commençant à être bien documentés. Il est toutefois important de noter que ces formes monogéniques ne concernent que des formes précoces ou très précoces de la maladie d'Alzheimer. Or, il ne peut

être exclu, que certaines formes familiales monogéniques, mais à début tardif, n'aient pas été détectées en raison d'une censure potentielle liée soit au décès de certains membres des familles, prématurément ou à un stade infra-clinique, soit à une faible taille des fratries. En tenant compte de cette hypothèse, il est alors probable que le nombre de formes familiales monogéniques soit sous-estimé.

Gène précurseur du peptide amyloïde

La découverte du composant principal des dépôts amyloïdes, le peptide A β , a naturellement placé ce dernier au centre du processus pathologique. De fait, la recherche de la protéine et donc du gène dont est issu ce peptide, s'est avérée essentielle. C'est après purification et séquençage du peptide A β (Glennner et Wong, 1984) que celui-ci a pu être cloné et dénommé gène précurseur du peptide amyloïde (APP) (Tanzi et coll., 1987).

Parallèlement, le fait que les individus atteints de trisomie 21 (syndrome de Down), présentaient des similitudes neuropathologiques importantes avec les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, a conduit à la recherche de gènes défectueux sur le chromosome 21. Dès 1987, une première étude rapportait une liaison génétique de la région D21q11.2-q22 avec la pathologie (St George-Hyslop et coll., 1987). En 1991, une région de 21 cM³ avait pu être clairement associée à la maladie. Or, cette région contenant le gène de l'APP, celui-ci a été préférentiellement séquencé, permettant de mettre en évidence la première mutation impliquée dans une forme autosomique dominante de la maladie d'Alzheimer (Goate et coll., 1991).

À ce jour, 23 mutations sur le gène de l'APP ont été décrites dont 19 associées sans ambiguïté à une maladie d'Alzheimer ou à des démences liées à des hémorragies cérébrales⁴. Ces mutations se trouvent toutes au niveau ou à proximité des sites de coupures des sécrétases conditionnant le métabolisme de l'APP et donc la production des peptides amyloïdes (A β). Par ailleurs, outre ces mutations ponctuelles, une duplication du gène de l'APP a aussi été décrite comme responsable de certaines formes autosomiques dominantes (Rovelet-Lecrux et coll., 2006). Cette observation implique qu'une sur-expression importante du gène de l'APP serait en soi un facteur suffisant pour développer une maladie d'Alzheimer. Une recherche active pour caractériser des mutations ou polymorphismes dans le promoteur du gène de l'APP est d'ailleurs actuellement développée (Theuns et coll., 2006).

3. Centimorgans

4. <http://www.alzforum.org/res/com/mut/app>

Gène de la préséniline 1

Dès 1988, une étude portant sur des formes familiales précoces et tardives de la maladie d'Alzheimer ne montrait pas de liaison génétique avec le chromosome 21, suggérant l'existence d'autres loci impliqués dans la pathologie (Schellenberg et coll., 1988). Cette hétérogénéité génétique au sein des formes familiales fut clairement mise en évidence par l'étude de 48 familles, permettant d'établir qu'un nombre restreint de familles était en fait lié au chromosome 21 (St George-Hyslop et coll., 1990).

En 1992, une étude rapportait que l'utilisation de marqueurs sur le chromosome 14 donnait une liaison génétique très significative avec certaines familles atteintes de formes précoces de la maladie d'Alzheimer, plus particulièrement au locus 14q24.3 (Schellenberg et coll., 1992). Par la suite, le locus susceptible de contenir le gène défectueux fut restreint entre les marqueurs D14S43 et D14S53, soit 8,3 cM (Schellenberg et coll., 1993). C'est en 1995, qu'a été décrit pour la première fois l'existence de mutations pathogènes sur un gène jusqu'alors inconnu, et dénommé préséniline 1 (*PS1*) (Sherrington et coll., 1995).

Il est très rapidement apparu que les mutations sur le gène *PS1* expliquait la majorité des formes autosomiques dominantes de la maladie d'Alzheimer ; à ce jour, 155 mutations ont été décrites⁵. Un large consensus bibliographique s'est développé décrivant *PS1* comme participant au complexe γ -sécrétase, les mutations induisant une augmentation relative de la production de peptides $A\beta_{x-42}$ toxiques par rapport aux peptides $A\beta_{x-40}$ (Murayama et coll., 1999).

Gène de la préséniline 2

Parallèlement à la découverte du gène *PS1*, une étude de liaison génétique sur 7 familles atteintes de formes monogéniques familiales de la maladie d'Alzheimer d'origine germanique et habitant la région de la Volga, excluait l'implication des chromosomes 21 et 14. Une liaison significative était obtenue sur le chromosome 1 avec le marqueur D1S479, démontrant ainsi l'existence d'un locus impliqué dans la pathologie, en 1q31-42 (Levy-Lahad et coll., 1995a). La mise en évidence d'une très forte homologie de séquence entre un ADNc⁶ issu de ce locus et le gène *PS1* a alors conduit à la découverte d'un troisième gène pathogène, appelé préséniline 2 (*PS2*) (Levy-Lahad et coll., 1995b). À ce jour, 9 mutations sur ce gène ont été décrites⁷.

5. <http://www.alzforum.org/res/com/mut/ps1>

6. ADN complémentaire

7. <http://www.alzforum.org/res/com/mut/ps2>

De façon similaire à ce qui a été observé pour *PS1*, certaines des mutations de *PS2* ont été associées à une augmentation relative de la production de peptides A β x-42. Cependant, pour 4 d'entre elles, aucune modification de la production des peptides A β x-40 ou A β x-42 n'a été observée *in vitro*. Puisque la ségrégation de celles-ci avec la maladie d'Alzheimer n'a pas été clairement démontrée, il a été suggéré que ces mutations ne sont finalement pas pathogènes (Walker et coll., 2005).

Trois gènes et une hypothèse physiopathologique

Le lien de causalité entre mutations, fonctions des gènes mutés et développement de la maladie a permis l'émergence d'une hypothèse physiopathologique qui a orienté notre compréhension de la maladie d'Alzheimer de façon radicale : l'hypothèse de la cascade amyloïde. Le fait que les mutations pathogènes soient systématiquement associées à une modification du métabolisme de l'APP et plus particulièrement à une surproduction relative des peptides A β x-42 à partir de la protéine précurseur, a placé ce métabolisme au centre du processus pathologique. Ce serait alors une surproduction relative de ces peptides neurotoxiques qui conduirait à la dégénérescence neurofibrillaire puis à la mort neuronale (Hardy, 1997).

Cependant, cette hypothèse n'est pas encore clairement démontrée et d'autres mécanismes physiopathologiques – potentiellement non exclusifs les uns des autres – sont toujours étudiés que ce soit par exemple, une altération du trafic cellulaire (Naruse et coll., 1998 ; Nishimura et coll., 1999) ou bien encore une altération de l'homéostasie calcique neuronale (Schneider et coll., 2001 ; Giacomello et coll., 2005).

À ce niveau, la découverte de nouvelles mutations impliquées dans les formes familiales monogéniques pourrait être très utile pour mieux décrypter le (ou les) mécanisme(s) physiopathologique(s) mis en jeu. En effet, notre connaissance des formes monogéniques n'est pas encore complète et il a ainsi été estimé que sur 65 familles françaises à début précoce, la mutation causale n'est pas encore connue pour environ 10 % d'entre elles (tableau 4.I) (Raux et coll., 2005). Il est tout à fait possible que des mutations pathogènes non identifiées dans les gènes *PS1*, *PS2* et *APP*, puissent être impliquées dans ces familles. Cependant, une étude néerlandaise a caractérisé une liaison significative avec des marqueurs définissant une région de 9,3 cM sur le chromosome 7 en q36 dans au moins une famille présentant une forme précoce de maladie d'Alzheimer (Rademakers et coll., 2005). Ce résultat, outre le fait qu'il souligne l'hétérogénéité de la composante génétique de la maladie d'Alzheimer, devrait permettre de caractériser un nouveau gène clé du processus pathologique.

Tableau 4.1 : Répartition des mutations responsables de formes monogéniques familiales de la maladie d'Alzheimer sur 65 familles françaises (d'après Raux et coll., 2005)

Gènes	Pourcentage
<i>PS1</i>	66 %
<i>PS2</i>	-
<i>APP</i>	Mutations ponctuelles 15 % Duplications 8 %
Inconnus	11 %

Formes sans transmission mendélienne classique

Avec l'âge et le sexe, l'existence d'antécédents familiaux est le facteur de risque le plus constamment retrouvé pour la maladie d'Alzheimer. Ainsi, au-delà des formes familiales monogéniques, il peut exister une agrégation familiale évidente (environ 5-8 % des cas). L'existence d'antécédents familiaux pour ces formes est alors associée à une augmentation du risque de développer la maladie d'Alzheimer (Breteler et coll., 1992 ; Fratiglioni et coll., 2000). Enfin, pour la très grande majorité des cas de maladie d'Alzheimer (>90 %), formes essentiellement à début tardif, aucune agrégation familiale n'est documentée ; ces formes sont alors définies comme « sporadiques ».

Au-delà de biais potentiels de censure, ce simple constat peut donc suggérer que la composante génétique de la maladie d'Alzheimer est finalement restreinte. Les premières études réalisées dans des populations de jumeaux, bien que suggérant parfois une faible augmentation de la fréquence de la maladie d'Alzheimer chez les jumeaux monozygotes par rapport aux jumeaux dizygotes, semblaient d'ailleurs conforter ce constat (Hunter et coll., 1972 ; Nee et coll., 1987 ; Rocca et coll., 1988 ; Breitner et coll., 1995). Cependant, un certain nombre de biais méthodologiques ont été rapidement mis en évidence, remettant en cause la validité de ces observations (Breitner et Murphy, 1992 ; Bergem, 1994). Finalement, l'étude de populations de jumeaux sur de larges échantillons, dans le cadre des registres des pays du nord de l'Europe, a permis de clairement mettre en évidence un impact majeur de la génétique sur le risque de développer la maladie d'Alzheimer (Raiha et coll., 1996 ; Gatz et coll., 1997). Récemment, une autre étude regroupant 11 884 paires de jumeaux dont 392 présentaient au moins un individu développant une maladie d'Alzheimer, a permis d'établir que cette composante génétique expliquerait à elle seule de 60 à 80 % des facteurs causaux de la maladie d'Alzheimer (Gatz et coll., 2006). Une des limites évidentes des études de paires de jumeaux est l'impossibilité de déterminer si les deux jumeaux d'une même paire dizygote n'auraient pas finalement pu

développer une maladie d'Alzheimer. Ainsi, la part de la composante génétique pourrait être sur-évaluée faute d'un suivi suffisamment long. Cependant, il est intéressant de noter que les âges d'apparition de la maladie sont nettement plus homogènes entre deux jumeaux de paire monozygote ($3,1 \pm 3,6$ ans) qu'entre deux jumeaux de paire dizygote ($8,1 \pm 7,0$ ans), suggérant bien l'existence d'un facteur génétique commun aux paires de jumeaux monozygotes (Gatz et coll., 2006).

Or, cette composante génétique élevée semble à l'origine d'une contradiction apparente. En effet, il est généralement admis que plus une composante génétique est forte, plus les pathologies qui y sont associées, sont précoces. Ceci n'est évidemment pas le cas de la maladie d'Alzheimer dont la prévalence augmente drastiquement avec l'âge, celle-ci étant ainsi très élevée au-delà de 80 ans. En fait, est-il possible que la composante génétique de la maladie d'Alzheimer puisse être, en partie, la conséquence de l'accumulation de variations génétiques au cours de l'évolution au sein de gènes n'induisant pas de pression de sélection (que ce soit en termes de mortalité et/ou de fécondité) ? Ces variations génétiques se révéleraient alors délétères (ou d'ailleurs parfois protectrices) au cours du vieillissement cérébral, au-delà d'une espérance de vie élevée, espérance de vie que les pays occidentaux n'ont finalement atteint que depuis une cinquantaine d'années.

L'observation d'une prédisposition génétique forte et d'une prévalence très élevée soulève dans ce contexte évolutif, un certain nombre de questions quant à l'accumulation de ces variations génétiques délétères au sein du génome. En effet, concernant leurs fréquences et leurs impacts, deux situations, non exclusives l'une de l'autre, peuvent être envisagées : soit quelques variations génétiques à fréquence élevée et présentant un impact majeur, soit de très nombreuses variations présentant une fréquence et un impact plus ou moins faibles.

Concernant la fonction des gènes portant ces variations délétères, et selon le nombre de gènes finalement impliqués, les voies biologiques conditionnant le développement de la pathologie pourront donc être plus ou moins nombreuses.

Au-delà de ces interrogations, il existe néanmoins un réel consensus quant à l'importance de la composante génétique sur le risque de développer une maladie d'Alzheimer. Ainsi, dans la très grande majorité des cas, la maladie d'Alzheimer est une pathologie multifactorielle complexe, résultant de l'interaction de facteurs environnementaux et génétiques. De plus, la composante génétique de ces formes est elle-même considérée comme complexe et hétérogène : complexe car il n'existe pas de modèle unique ou simple expliquant le mode de transmission de la maladie et hétérogène car de nombreuses mutations ou polymorphismes de gènes interagiraient entre eux ou avec des facteurs non génétiques.

En résumé, la caractérisation de ces déterminants génétiques est rapidement devenue un enjeu majeur de la recherche sur la maladie d'Alzheimer.

Cependant, après une première découverte importante et malgré un domaine de recherche particulièrement actif, les résultats obtenus sont mitigés.

Gène de l'apolipoprotéine E

En 1987, un locus du chromosome 19 était décrit pour la première fois comme impliqué dans la maladie d'Alzheimer. En effet, une association génétique d'un allèle du gène de l'apolipoprotéine CII (APOCII) avait été observée avec des formes familiales tardives de la maladie (Schellenberg et coll., 1987). Par la suite, l'existence d'un locus sur le chromosome 19 impliqué dans la pathologie, était confirmée par la mise en évidence d'une liaison génétique en 19q13.2-13.3, ce locus contenant le gène de l'APOCII. Cependant, cette liaison génétique ne devenait significative que lorsque seuls les individus atteints de formes familiales tardives étaient pris en compte (Pericak-Vance et coll., 1991).

Parallèlement à ces études génétiques, l'apolipoprotéine E (APOE) était mise en évidence dans les plaques séniles (Namba et coll., 1991). De plus, il était montré que l'APOE présentait une forte affinité pour le peptide A β et était susceptible de se comporter comme une protéine chaperon pour ce peptide (Strittmatter et coll., 1993a).

Or, le gène de l'APOE étant localisé sur le chromosome 19 en q13.2-13.3 et plus exactement dans le même regroupement de gène que l'APOCII, le recoupement de ces données a conduit à choisir l'APOE comme gène candidat. Le gène de l'APOE, localisé sur le chromosome 19, présente 3 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, tandis que l'allèle ϵ 4 diffère par une arginine au codon 158 et l'allèle ϵ 2 par une cystéine au codon 112. Les isoformes correspondantes sont respectivement dénommées APOE2, APOE3 et APOE4. Même s'il semble que l'allèle ϵ 4 soit l'allèle ancestral, c'est l'allèle ϵ 3 qui est le plus fréquent dans les populations caucasiennes (de l'ordre de 80 %). Les allèles ϵ 2 et ϵ 4 sont plus rares à hauteur respectivement de 8 % et 12 %.

C'est en 1993 qu'a été décrit pour la première fois, l'association de l'allèle ϵ 4 avec la maladie d'Alzheimer. Cette première étude montrait que la fréquence de l'allèle ϵ 4 était augmentée jusqu'à 40 % dans une population atteinte de formes familiales tardives de la pathologie (Strittmatter et coll., 1993b ; Brousseau et coll., 1994). Cette association a été confirmée par de très nombreuses études et étendue aux formes sporadiques tardives ainsi qu'à certaines formes précoces de la maladie. Il existe une relation dose-effet entre le nombre de copie d'allèles ϵ 4 présent chez un individu et le risque de développer l'affection (tableau 4.II) (Farrer et coll., 1997). De plus, l'âge d'apparition de la maladie diminue en fonction du nombre d'allèles ϵ 4. Les individus homozygotes ϵ 4/ ϵ 4 débutent la maladie plus précocement que les

individus ne possédant pas d'allèle $\epsilon 4$, les individus hétérozygotes présentant un âge de début de maladie intermédiaire (Corder et coll., 1995). Finalement, peu d'études ont rapporté une association négative. Enfin, à l'inverse de l'effet délétère de l'allèle $\epsilon 4$, l'allèle $\epsilon 2$ qui est moins fréquent a été décrit comme associé à un effet protecteur (Farrer et coll., 1997).

Tableau 4.II : Impact des différents génotypes du gène de l'APOE sur le risque de développer la maladie d'Alzheimer (D'après Farrer et coll., 1997)

APOE	Études cliniques et autopsiques OR [IC 95 %]	Études de populations OR [IC 95 %]
$\epsilon 2/\epsilon 2$	0,6 [0,2-2,0]	0,9 [0,3-2,8]
$\epsilon 2/\epsilon 3$	0,6 [0,5-0,8]	0,6 [0,5-0,9]
$\epsilon 3/\epsilon 3$	1 (référence)	1 (référence)
$\epsilon 2/\epsilon 4$	2,6 [1,6-4,0]	1,2 [0,8-2,0]
$\epsilon 3/\epsilon 4$	3,2 [2,8-3,8]	2,7 [2,2-3,2]
$\epsilon 3/\epsilon 4$	14,9 [10,8-20,6]	12,5 [8,8-17,7]

APOE et évolution de la maladie

En raison de l'impact majeur de l'allèle $\epsilon 4$ sur le risque de maladie d'Alzheimer, l'association de l'APOE avec l'évolution et l'espérance de vie des patients a été évaluée. L'allèle $\epsilon 2$ a initialement été associé à une mortalité plus importante chez des patients atteints de formes précoces par rapport aux patients génotypés $\epsilon 3/\epsilon 3$ (van Duijn et coll., 1995). En revanche, les individus porteurs d'un allèle $\epsilon 4$ présenteraient une diminution de la mortalité (Basun et coll., 1995 ; van Duijn et coll., 1995 ; Stern et coll., 1997). En réalité, plusieurs travaux ont suggéré que la durée de la maladie était plus longue chez les malades porteurs d'un allèle $\epsilon 4$ (Basun et coll., 1995 ; Frisoni et coll., 1995 ; Olichney et coll., 1997 ; Stern et coll., 1997). Ces différentes observations ont d'ailleurs conduit certains auteurs à émettre l'hypothèse que l'association de l'allèle $\epsilon 4$ avec la pathologie pouvait n'être due qu'à cette durée plus longue de la maladie, provoquant alors une augmentation artificielle de la fréquence de cet allèle dans les études de type cas-témoins. Cependant, les études longitudinales publiées par la suite ont clairement établi que l'allèle $\epsilon 4$ est bien un facteur de risque pour la maladie d'Alzheimer, mais semblerait être un faible déterminant de la survie des individus (Slooter et coll., 1999 ; Khachaturian et coll., 2004).

Principaux facteurs modulant l'impact du gène de l'APOE

Certains facteurs modulent de façon importante le risque associé à l'allèle $\epsilon 4$. L'un des plus avérés est sans aucun doute l'âge. L'association de l'allèle $\epsilon 4$ avec la maladie d'Alzheimer diminuerait ainsi dès 70 ans (Bickeboller

et coll., 1997 ; Farrer et coll., 1997). L'allèle $\epsilon 4$ n'aurait d'ailleurs plus aucun impact sur le risque de développer la pathologie si les individus survivent à des âges très avancés (Sobel et coll., 1995 ; Meyer et coll., 1998). En réalité, il a été proposé que le génotype de l'APOE puisse prédire « quand » mais pas « si » quelqu'un est prédisposé à développer la maladie d'Alzheimer. L'allèle $\epsilon 4$ contrôlerait l'âge d'apparition de la maladie en fonction d'autres facteurs génétiques prédisposant réellement à la pathologie et induisant une vulnérabilité ou une invulnérabilité (Meyer et coll., 1998). Il est en effet intéressant de noter que la notion de protection vis-à-vis de la pathologie pour les populations très âgées a été mise en exergue du fait que certaines familles semblent être protégées de la maladie (Silverman et coll., 1999). De même, il a été estimé qu'une proportion incompressible de la population, estimée aux alentours de 20 %, ne pouvait développer l'affection (Khachaturian et coll., 2004).

Le sexe est lui aussi un déterminant important du risque associé à l'allèle $\epsilon 4$. En effet, en assumant un modèle de transmission autosomique dominante pour cet allèle, Rao et coll. (1996) ont suggéré que les formes familiales tardives associées à cet allèle sont complètement pénétrantes chez les femmes tandis que seuls 62 à 65 % des hommes développeraient la pathologie. Cette différence entre hommes et femmes a été confirmée au niveau des formes sporadiques (Farrer et coll., 1997). Il a même été proposé que les femmes porteuses d'un allèle $\epsilon 4$ et ayant eu une période de reproduction plus longue, ont un risque accru de développer une maladie d'Alzheimer (Geerlings et coll., 2001). Ces différentes observations semblent exclure, ou en tout cas restreindre, la pertinence de différents biais qui avait été proposée pour expliquer cette différence d'association entre hommes et femmes : les femmes ont une espérance de vie presque supérieure de 10 ans aux hommes ; les hommes présentent une mortalité due à des pathologies vasculaires beaucoup plus élevée que les femmes aux alentours de 50 ans. Or, l'allèle $\epsilon 4$ est un facteur de risque pour ces pathologies.

Enfin, l'impact des génotypes de l'APOE sur le risque de développer la maladie d'Alzheimer paraît hétérogène en fonction des groupes ethniques (Farrer et coll., 1997). Ainsi, cet impact est le plus élevé chez les japonais et plus faible au niveau d'autres ethnies (tableau 4.III). Il existe même certains sous-groupes ethniques pour lesquels l'allèle $\epsilon 4$ n'est pas un facteur de risque : c'est le cas de certaines populations arabes ou africaines du Niger (Farrer et coll., 2003a et b ; Gureje et coll., 2006). Cette dernière observation soulève d'ailleurs un paradoxe puisque l'allèle $\epsilon 4$ est un facteur de risque dans les populations afro-américaines. De telles variations pourraient être expliquées par la présence de facteurs environnementaux différents ou d'un patrimoine génétique variable entre ces populations, favorisant ou au contraire masquant l'effet de l'allèle $\epsilon 4$. Cependant, de tels facteurs sont très mal documentés.

Tableau 4.III : Impact des différents génotypes du gène de l'APOE en fonction de l'origine ethnique sur le risque de développer la maladie d'Alzheimer (d'après Farrer et coll., 1997)

APOE	Populations afro-américaines OR [IC 95 %]	Populations hispaniques OR [IC 95 %]	Populations japonaises OR [IC 95 %]
ε2/ε2	2,4 [0,3-22,7]	2,6 [0,2-33,3]	1,1 [0,1-17,2]
ε2/ε3	0,6 [0,4-1,7]	0,6 [0,3-1,3]	0,9 [0,4-2,5]
ε3/ε3	1 (référence)	1 (référence)	1 (référence)
ε2/ε4	1,8 [0,4-8,1]	3,2 [0,9-11,6]	2,4 [0,4-15,4]
ε3/ε4	1,1 [0,7-1,8]	2,2 [1,3-3,4]	5,6 [3,9-8,0]
ε4/ε4	5,7 [2,3-14,1]	2,2 [0,7-6,7]	33,1 [13,6-80,5]

Mécanismes physiopathologiques impliquant l'APOE

Autant l'impact en population du gène de l'APOE commence à être bien décrit, autant la façon dont la protéine APOE et les isoformes APOE2, APOE3 et APOE4 vont modifier le processus pathologique est, de façon surprenante, encore mal définie.

Le fait que la présence d'un allèle ε4 est corrélée à une augmentation de la quantité de dépôts amyloïdes dans le tissu cérébral de patients atteints de maladie d'Alzheimer (Rebeck et coll., 1994) et dans le cerveau de sujets non atteints (Berr et coll., 2001) a conduit à penser que l'APOE est un déterminant essentiel de la formation des dépôts amyloïdes et peut être a posteriori intégré au sein de l'hypothèse de la cascade amyloïde. En réalité, il ne fait guère de doute que l'APOE puisse influencer de façon directe ou indirecte la formation des dépôts amyloïdes. Les arguments les plus forts ont été obtenus par l'utilisation de souris transgéniques à la fois humanisées pour le gène de l'APP porteur d'une mutation au codon 717 (mutation responsable de formes familiales précoces de la maladie d'Alzheimer) et pour lesquelles le nombre de copies de l'APOE humaine variait de 0 à 2. La quantité de dépôts amyloïdes diminue alors avec un nombre croissant de copies du gène de l'APOE humaine chez les souris âgées de 9 mois puis la relation s'inverse à 15 mois (Holtzman et coll., 1999 et 2000). Ces observations pourraient indiquer que l'APOE humaine interviendrait dans un premier temps dans la dégradation du peptide amyloïde (Koistinaho et coll., 2004). Des données sur l'expression de l'APOE dans le tissu cérébral humain semblent conforter cette hypothèse. Dans le tissu cérébral de patients souffrant de maladie d'Alzheimer, la quantité d'ARNm issu du gène de l'APOE est inversement corrélée à la quantité de dépôts amyloïdes (Lambert et coll., 2005). De plus, des polymorphismes associés à une diminution de l'expression de ce gène (*in vitro* et *in vivo*) sont associés à une augmentation de la quantité de dépôts amyloïdes et à une augmentation du risque de développer la maladie d'Alzheimer (Artiga et coll., 1998 ; Lambert et coll., 2000, 2001, 2002 et 2005).

À l'opposé, de nombreux travaux tendent à démontrer que l'APOE, et particulièrement l'APOE4, pourrait faciliter l'amyloïdogénèse (Manelli et coll., 2004).

Enfin, toujours dans le cadre de l'hypothèse de la cascade amyloïde, mais au-delà de son rôle potentiel direct dans la formation des dépôts amyloïdes, l'APOE pourrait jouer un rôle essentiel aussi bien au niveau du métabolisme de l'APP via son rôle majeur dans le transport du cholestérol (Koudinov et coll., 1998), qu'au niveau de la prise en charge de la toxicité du peptide amyloïde (Holtzman, 2001).

Finalement, parallèlement à l'hypothèse de la cascade amyloïde se sont développées d'autres hypothèses quant à l'implication de l'APOE dans le processus physiopathologique. Il a ainsi été proposé que l'APOE, et particulièrement l'APOE4, pouvait favoriser ou provoquer une altération de la croissance et de l'arborisation neuritique (Nathan et coll., 1994), augmenter le stress oxydant (Miyata et coll., 1996), favoriser l'hyperphosphorylation des protéines Tau (Strittmatter et coll., 1994), exercer une toxicité propre via un produit de son métabolisme (Crutcher et coll., 1994) ou encore provoquer une altération des fonctions mitochondriales (Gibson et coll., 2000).

En résumé, même si l'allèle $\epsilon 4$ de l'APOE a été décrit comme un facteur de risque majeur de la maladie d'Alzheimer depuis 1993, de nombreuses hypothèses physiopathologiques ont été proposées pour comprendre cette association, sans permettre de définir un véritable consensus. Ce constat pointe du doigt la difficulté d'établir un lien de causalité entre variation génétique et processus biologique et pondère la logique prédisant que la caractérisation de déterminants génétiques est « la solution » pour comprendre le processus physiopathologique d'une maladie et proposer des cibles thérapeutiques pertinentes.

Autres déterminants génétiques et limites méthodologiques

Il est actuellement estimé que l'APOE serait impliquée dans moins de 20 % des formes de maladie d'Alzheimer sans transmission mendélienne classique (Bertram et Tanzi, 2005). Il a ainsi été proposé qu'au moins quatre gènes présentant un effet d'amplitude similaire à celui de l'APOE devraient exister (Daw et coll., 2000) ainsi qu'une vingtaine de gènes présentant un effet mineur.

Cependant, malgré de nombreux efforts, nos connaissances sur le déterminisme génétique de ces formes restent toujours très incomplètes. À ce jour, aucun consensus n'a pu être obtenu quant à l'implication d'autres gènes sur le risque de développer la maladie d'Alzheimer. Les difficultés rencontrées pour la caractérisation de nouveaux gènes de susceptibilité sont en fait liées, en partie, à des problèmes méthodologiques. Ces approches s'organisent

essentiellement autour de deux axes : l'étude de liaison génétique dans les formes familiales de la pathologie et les études d'association de type cas-témoins, basées sur une approche dite gène candidat.

Liaisons génétiques

Les études de liaisons génétiques sont très bien adaptées à la recherche de mutations pathogènes, responsables de formes familiales présentant un mode de ségrégation monogénique. Cependant, ces analyses apparaissent moins efficaces lorsqu'il existe un nombre élevé de facteurs génétiques impliqués, dont les impacts varient d'une famille à une autre, par exemple en raison de facteurs environnementaux. Ces études de liaison se font par criblage génomique, cette technique consistant à étudier la ségrégation de marqueurs génétiques régulièrement espacés le long du génome au cours des générations. Ce criblage permet alors de définir des loci d'intérêt, susceptibles de contenir un ou plusieurs gène(s) candidat(s) pour la pathologie. Cependant, les études actuelles basées sur ce type d'approche et utilisant des populations souffrant de formes familiales tardives de la maladie d'Alzheimer, ont conduit à définir des régions chromosomiques d'intérêt s'étendant parfois sur plus de 60 cM. Ces régions étendues contiennent alors un nombre élevé de gènes et la recherche systématique de variations génétiques pathogènes est un travail de longue haleine. À ce jour, suite à une dizaine d'études de criblage génomique à partir de populations souvent non indépendantes les unes des autres (car incluant en partie ou totalement les mêmes individus), plus de 20 loci ont été détectés (Pericak-Vance et coll., 1997 ; Kehoe et coll., 1999 ; Pericak-Vance et coll., 2000 ; Curtis et coll., 2001 ; Li et coll., 2002 ; Myers et coll., 2002 ; Olson et coll., 2002 ; Blacker et coll., 2003 ; Farrer et coll., 2003a ; Scott et coll., 2003 ; Lee et coll., 2004 ; Gordon et coll., 2006 ; Sillen et coll., 2006). Un consensus s'est néanmoins dégagé pour 4 de ces régions chromosomiques en 9p21, 9q22, 10q21-25 et 12p11-12.

Études d'association

Les études d'association sont basées sur la comparaison de la fréquence de variations génétiques entre un échantillon de malades et un échantillon de témoins. Si cette distribution est significativement différente entre ces deux populations, le gène ou le locus contenant cette variation génétique sera associé au risque de développer la maladie d'Alzheimer.

L'utilisation des études d'association peut être très efficace pour mettre en évidence des effets restreints sur le risque de développer l'affection ou des interactions entre les facteurs étudiés (génétiques ou environnementaux). Cependant, cette approche présente de nombreux problèmes quant à la sélection des gènes étudiés, la qualité et la taille des populations utilisées et la fonctionnalité des polymorphismes associés.

Ainsi, bien que presque 200 gènes aient été proposés à ce jour comme déterminants génétiques de la maladie d'Alzheimer (soit plus de 800 publications depuis 1993), aucun d'entre eux n'a été pour l'instant retenu définitivement comme tel, faute de robustesse des associations observées au sein de populations indépendantes. En fait, la prolifération des études d'associations (par la mise en place de petites populations de moins de 100 cas et témoins) a conduit à de nombreux excès. Ceci a eu pour principales conséquences une stagnation des découvertes, une perte de visibilité de résultats potentiellement intéressants ainsi qu'une perte de crédibilité de l'approche génétique, en particulier des études d'associations.

Afin de remédier à ce problème et déterminer la pertinence des résultats obtenus, il a été développé une banque de données⁸, permettant l'annotation de toutes les publications portant sur une étude d'association pour la maladie d'Alzheimer. Dans la mesure des possibilités, une méta-analyse systématique sur les variants génétiques étudiés a été réalisée. Les constats sont alors les suivants :

- à part le cas de l'APOE et des polymorphismes de ce locus (polymorphismes du promoteur de l'APOE), très peu de gènes présentent une association significative avec la maladie d'Alzheimer lorsqu'une méta-analyse est réalisée. Il s'agit alors de déterminants génétiques mineurs ;
- à part quelques variants génétiques assidûment étudiés tels que l'insertion/délétion de l' $\alpha 2$ -macroglobuline (59 publications), la plupart des gènes étudiés ne l'ont été que par un ou deux laboratoires ;
- la plupart du temps, un nombre très restreint de variants génétiques est analysé par gène et souvent il ne s'agit pas des mêmes d'une étude à l'autre.

En résumé, au-delà des problèmes méthodologiques et de la mise en place de règles de bonnes pratiques par la plupart des éditeurs des grandes revues scientifiques pour les limiter, la recherche sur la génétique de la maladie d'Alzheimer est de fait très dispersée et manque de concertation. Or, les échelles de travail sont telles – plus de 20 000 gènes et au moins 6 millions de polymorphismes – que cette dispersion rend difficile la caractérisation et la validation de déterminants génétiques. Par ailleurs, la politique éditoriale de la plupart des journaux scientifiques tend à favoriser la publication de résultats positifs tout en censurant les résultats négatifs, ne facilitant donc pas l'exclusion définitive de gènes ambigus.

Analyses à haut débit

Afin de remédier à ces problèmes, au-delà du fait de mutualiser les données disponibles au niveau de bases de données internationales, l'étude de la génétique de la maladie d'Alzheimer, comme pour la plupart des maladies

8. <http://www.alzforum.org/res/com/gen/alzgene>

multifactorielles, s'orientent vers des analyses de génotypages à haut ou très haut débit. Il s'agit dans ce cas d'analyser en études cas-témoins des centaines, des milliers, voire des centaines de milliers de polymorphismes.

Par exemple, une première étude a porté sur 282 polymorphismes dans une région de 30,9 mégabases sur le chromosome 12 (12p) (Li et coll., 2004). Cette étude a permis de proposer le gène *GAPD* (*GlycerAldehyde-3-Phosphate Deshydrogenase*) comme un déterminant génétique mineur de la maladie d'Alzheimer, résultat à ce jour validé par une autre étude indépendante (Lin et coll., 2006). De même, deux études portant sur 1 412 et 1 206 polymorphismes, respectivement dans des populations caucasiennes et japonaises, ont été menées sur le chromosome 10 en q21-25 (Grupe et coll., 2006 ; Kuwano et coll., 2006). Si pour l'instant, aucune publication n'a porté sur la réplique des données observées dans la population japonaise, deux travaux n'ont pu valider les associations observées dans le cadre de la deuxième publication (Bertram et coll., 2006 ; Minster et coll., 2006).

À une tout autre échelle, la première étude pour la maladie d'Alzheimer portant sur l'analyse systématique du génome (GWA, *Genome Wide Association*) en étude cas-témoins vient d'être publiée à partir de deux biopuces de génotypages différentes regroupant 300 000 et 500 000 polymorphismes (Pearson et coll., 2006). Ce travail ne précise pas pour l'instant les polymorphismes d'intérêt mais s'attache à démontrer la validité d'une telle approche. Ainsi en prenant comme exemple le locus de l'APOE, les auteurs indiquent que ce type d'analyse devrait permettre de localiser les loci contenant les déterminants génétiques de la maladie d'Alzheimer. Cette assertion s'appuie entre autres sur la découverte d'un déterminant génétique majeur de la dégénérescence maculaire par ce type d'approche systématique (Klein et coll., 2005). Cependant, une série de publications récentes portant sur la maladie de Parkinson montre la difficulté à valider les résultats obtenus par ce type d'analyse GWA pour des associations faibles (Maraganore et coll., 2005 ; Elbaz et coll., 2006).

Des approches sont aussi actuellement développées à partir des analyses à haut débit en transcriptomique et protéomique, permettant l'établissement de convergences biologiques et la sélection de gènes candidats sur des bases biologiques, par exemple l'expression différentielle d'un gène localisé dans une région chromosomique d'intérêt. Ce type d'approche a déjà été mené avec succès pour des formes monogéniques de la maladie de Tangier (Lawn et coll., 1999). Une approche similaire a aussi été développée dans le cadre de la maladie d'Alzheimer pour tenter de caractériser le gène localisé sur le chromosome 10. Même si le gène de la glutathione S-transférase omega-1 a été proposé alors comme gène candidat (Li et coll., 2003), les résultats obtenus n'ont pu être validés (Kolsch et coll., 2004 ; Nishimura et coll., 2004 ; Ozturk et coll., 2005).

Ainsi, même si ce type d'analyses semble prometteur et a l'avantage de proposer une sélection des gènes candidats sans a priori quant à leurs fonctions, ces approches ne sont pas non plus la panacée et doivent être considérées

avec précaution. En effet, la qualité des résultats obtenus est de toute manière dépendante de la qualité des échantillons et des populations étudiés. Par ailleurs, ces approches nécessitent des outils bio-informatiques et biostatistiques pertinents. En effet, en raison du nombre d'analyses à réaliser, les approches à haut-débit nécessitent de trouver un équilibre entre le risque d'observer des résultats significatifs lié au hasard et le risque de rejeter des hypothèses biologiquement valides sur des considérations purement statistiques. Malheureusement, à ce jour, aucune solution ne semble avoir été trouvée pour déterminer au mieux cette pondération.

Perspectives

De nouvelles méthodes d'analyses biostatistiques, bio-informatiques et à haut-débit devraient permettre dans un proche avenir des avancées majeures dans le domaine de la recherche de la composante génétique de la maladie d'Alzheimer. Les enjeux sont en effet considérables à plusieurs niveaux.

Nouvelles voies physiopathologiques

La découverte des mutations responsables des formes monogéniques de la maladie d'Alzheimer a conduit à émettre l'hypothèse de la cascade amyloïde. Cette hypothèse avait été développée en fonction des données disponibles à cette époque sur le métabolisme de l'APP. Il apparaît maintenant évident que celle-ci n'est plus satisfaisante et devrait être amendée. La découverte de facteurs génétiques et donc de causalité de la maladie d'Alzheimer devrait permettre soit de modifier en conséquence cette hypothèse et/ou de proposer de nouvelles voies physiopathologiques complémentaires. Un tel raisonnement est évidemment à pondérer puisque par exemple, nous ne savons toujours pas comment intervient le principal facteur de risque, l'APOE, dans le processus pathologique. Cependant, au-delà d'une meilleure compréhension du processus de la maladie d'Alzheimer, la découverte de nouveaux déterminants génétiques ne pourra que permettre la désignation de nouvelles cibles thérapeutiques. Il est d'ailleurs important de noter que la plupart des stratégies thérapeutiques actuellement élaborées le sont à partir de l'hypothèse de la cascade amyloïde. Enfin, des approches sont proposées pour moduler, notamment, l'expression du gène de l'APOE (Lahiri, 2004).

Pharmacogénétique

Le fait que des molécules actives puissent être spécifiquement élaborées contre des facteurs génétiques de la pathologie suggère que leurs variants génétiques, fonctionnels et associés au risque de développer la maladie

d'Alzheimer, puissent aussi modifier l'efficacité de la molécule. La prescription de ces médicaments pourra donc dépendre d'une analyse génétique individuelle. Une telle possibilité a été supposée dans le cadre de la maladie d'Alzheimer suite à l'observation que moins de 50 % des patients répondaient à des inhibiteurs des acétylcholinestérases (Schneider et coll., 1994). Il a alors été remarqué que l'efficacité de ces traitements dépendait du génotype APOE (Poirier et coll., 1995 ; Richard et coll., 1997) et, de façon générale, les individus porteurs d'un allèle $\epsilon 4$ répondent moins bien à ce type de traitement (Crentsil, 2004).

Diagnostic/pronostic

Finalement, en raison de l'importance de la composante génétique de la maladie d'Alzheimer, il est probable qu'une connaissance exhaustive des déterminants génétiques de la pathologie conduise à l'élaboration d'outils d'aide au diagnostic précoce. Il s'agirait alors d'établir une échelle de risque en fonction de la combinaison de déterminants génétiques. Suivant ce niveau de risque, un traitement préventif pourrait être prescrit. Il est important de souligner le caractère exhaustif d'un tel outil, puisqu'il a été rapidement établi que l'APOE seul ne peut être utilisé comme outil diagnostique (*American College of Medical Genetics*, 1995). Quant aux formes monogéniques de la maladie, un conseil génétique pourrait être envisagé bien que la connaissance de ces formes monogéniques ne soit pas encore complète.

Tests génétiques, éthique et diagnostic

Les performances techniques concernant la génétique et la recherche de biomarqueurs soulèvent la question éthique du diagnostic d'une maladie alors qu'aucun traitement efficace n'existe encore. Certaines recherches sociologiques se sont intéressées à ce problème. Par exemple en direction des chercheurs eux-mêmes : Hedgecoe (2006) essaie de comprendre pourquoi l'annonce de l'existence d'un lien entre la maladie d'Alzheimer et l'allèle ApoE $\epsilon 4$ n'a pas abouti à pratiquer des tests de dépistage en clinique courante. En reconstituant l'histoire des effets de cette annonce sur la communauté des spécialistes de la maladie d'Alzheimer, l'auteur arrive à la conclusion que malgré l'accord sur la découverte elle-même, un consensus d'ordre éthique, au sein de la communauté des spécialistes, s'est opposé au développement de ces tests, et ce sans le secours d'un « comité d'éthique ». Lock (2006) présente le projet *Reveal (Risk Evaluation and Education for Alzheimer's disease)* dans lequel des sujets volontaires sont testés pour détecter la présence de l'allèle ApoE $\epsilon 4$. Un des objectifs est d'évaluer les réactions des personnes lorsqu'elles sont informées qu'elles sont porteuses de cet allèle. Un des premiers résultats de cette étude en cours, lorsque les participants sont interviewés 12 mois après l'information qu'ils ont reçue sur l'évaluation

du risque qu'ils couraient, est que « les estimations du risque produites par l'étude Reveal supplantent rarement, voire jamais, le « savoir profane » que les participants amènent avec eux dans le projet » (Lock, 2006). Ainsi seulement un tiers des participants sont capables de se rappeler avec exactitude les estimations du risque données.

En conclusion, la composante génétique de la maladie d'Alzheimer est importante et une recherche ambitieuse et active est nécessaire dans ce domaine. Cependant, la détermination exhaustive de ces facteurs ne pourra se faire que conjointement à la mise en place de grandes études cas-témoins et la caractérisation du rôle des protéines codées par ces facteurs génétiques, sur le processus physiopathologique. Ainsi, seule une approche multidisciplinaire semble être adaptée pour gérer cette complexité.

BIBLIOGRAPHIE

AMERICAN COLLEGE OF MEDICAL GENETICS/AMERICAN SOCIETY OF HUMAN GENETICS WORKING GROUP ON APOE AND ALZHEIMER DISEASE. Statement on use of apolipoprotein E testing for Alzheimer disease. *JAMA* 1995, **274** : 1627-1629

ARTIGA MJ, BULLIDO MJ, SASTRE I, RECUERO M, GARCIA MA, et coll. Allelic polymorphisms in the transcriptional regulatory region of apolipoprotein E gene. *FEBS Lett* 1998, **421** : 105-108

BASUN H, GRUT M, WINBLAD B, LANNFELT L. Apolipoprotein epsilon 4 allele and disease progression in patients with late-onset Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1995, **183** : 32-34

BERGEM AL. Heredity in dementia of the Alzheimer type. *Clin Genet* 1994, **46** : 144-149

BERR C, LAMBERT JC, SAZDOVITCH V, AMOUYEL P, CHARTIER-HARLIN MC, et coll. Neuropathological epidemiology of cerebral aging: a study of two genetic polymorphisms. *Neurobiol Aging* 2001, **22** : 227-235

BERTRAM L, TANZI RE. The genetic epidemiology of neurodegenerative disease. *J Clin Invest* 2005, **15** : 1449-1457

BERTRAM L, HSIAO M, LANGE C, BLACKER D, TANZI RE. Single-nucleotide polymorphism rs498055 on chromosome 10q24 is not associated with Alzheimer disease in two independent family samples. *Am J Hum Genet* 2006, **79** : 180-183

BICKEBOLLER H, CAMPION D, BRICE A, AMOUYEL P, HANNEQUIN D, et coll. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: genotype-specific risks by age and sex. *Am J Hum Genet* 1997, **60** : 439-446

BLACKER D, BERTRAM L, SAUNDERS AJ, MOSCARILLO TJ, ALBERT MS, et coll. Results of a high-resolution genome screen of 437 Alzheimer's disease families. *Hum Mol Genet* 2003, **12** : 23-32

- BREITNER JC, MURPHY EA. Twin studies of Alzheimer disease: II. Some predictions under a genetic model. *Am J Med Genet* 1992, **44** : 628-634
- BREITNER JC, WELSH KA, GAU BA, MCDONALD WM, STEFFENS DC, et coll. Alzheimer's disease in the National Academy of Sciences-National Research Council Registry of Aging Twin Veterans. III. Detection of cases, longitudinal results, and observations on twin concordance. *Arch Neurol* 1995, **52** : 763-771
- BRETELER MM, CLAUS JJ, VAN DUIJN CM, LAUNER LJ, HOFMAN A. Epidemiology of Alzheimer's disease. *Epidemiol Rev* 1992, **14** : 59-82
- BROUSSEAU T, LEGRAIN S, BERR C, GOURLET V, VIDAL O, AMOUYEL P. Confirmation of the epsilon 4 allele of the apolipoprotein E gene as a risk factor for late-onset Alzheimer's disease. *Neurology* 1994, **44** : 2420-2421
- CAMPION D, DUMANCHIN C, HANNEQUIN D, DUBOIS B, BELLIARD S, et coll. Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *Am J Hum Genet* 1999, **65** : 664-670
- CORDER E, BASUN H, LANNFELT L, VIITANEN M, WINBLAD B. Apolipoprotein E-epsilon 4 gene dose. *Lancet* 1995, **346** : 967-968
- CRENTSIL V. The pharmacogenomics of Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev* 2004, **3** : 153-169
- CRUTCHER KA, CLAY MA, SCOTT SA, TIAN X, TOLAR M, et coll. Neurite degeneration elicited by apolipoprotein E peptides. *Exp Neurol* 1994, **130** : 120-126
- CURTIS D, NORTH BV, SHAM PC. A novel method of two-locus linkage analysis applied to a genome scan for late onset Alzheimer's disease. *Ann Hum Genet* 2001, **65** : 473-481
- DAW EW, PAYAMI H, NEMENS EJ, NOCHLIN D, BIRD TD, et coll. The number of trait loci in late-onset Alzheimer disease. *Am J Hum Genet* 2000, **66** : 196-204
- ELBAZ A, NELSON LM, PAYAMI H, IOANNIDIS JP, FISKE BK, et coll. Lack of replication of thirteen single-nucleotide polymorphisms implicated in Parkinson's disease: a large-scale international study. *Lancet Neurol* 2006, **5** : 917-923
- FARRER LA, BOWIRAT A, FRIEDLAND RP, WARASKA K, KORCZYN AD, et coll. Identification of multiple loci for Alzheimer disease in a consanguineous Israeli-Arab community. *Hum Mol Genet* 2003a, **12** : 415-422
- FARRER LA, FRIEDLAND RP, BOWIRAT A, WARASKA K, KORCZYN A, et coll. Genetic and environmental epidemiology of Alzheimer's disease in arabs residing in Israel. *J Mol Neurosci* 2003b, **20** : 207-212
- FARRER LA, CUPPLES LA, HAINES JL, HYMAN B, KUKULL WA, et coll. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA* 1997, **278** : 1349-1356
- FRATIGLIONI L, LAUNER LJ, ANDERSEN K, BRETELER MM, COPELAND JR, et coll. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 2000, **54** : S10-S15

FRISONI GB, GOVONI S, GEROLDI C, BIANCHETTI A, CALABRESI L, et coll. Gene dose of the epsilon 4 allele of apolipoprotein E and disease progression in sporadic late-onset Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1995, **37** : 596-604

GATZ M, PEDERSEN NL, BERG S, JOHANSSON B, JOHANSSON K, et coll. Heritability for Alzheimer's disease: the study of dementia in Swedish twins. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1997, **52** : M117-M125

GATZ M, REYNOLDS CA, FRATIGLIONI L, JOHANSSON B, MORTIMER JA, et coll. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 2006, **63** : 168-174

GEERLINGS MI, RUITENBERG A, WITTEMAN JC, VAN SWIETEN JC, HOFMAN A, et coll. Reproductive period and risk of dementia in postmenopausal women. *JAMA* 2001, **285** : 1475-1481

GIACOMELLO M, BARBIERO L, ZATTI G, SQUITTI R, BINETTI G, et coll. Reduction of Ca²⁺ stores and capacitative Ca²⁺ entry is associated with the familial Alzheimer's disease presenilin-2 T122R mutation and anticipates the onset of dementia. *Neurobiol Dis* 2005, **18** : 638-648

GIBSON GE, HAROUTUNIAN V, ZHANG H, PARK LC, SHI Q, et coll. Mitochondrial damage in Alzheimer's disease varies with apolipoprotein E genotype. *Ann Neurol* 2000, **48** : 297-303

GLENNER GG, WONG CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1984, **120** : 885-890

GOATE A, CHARTIER-HARLIN MC, MULLAN M, BROWN J, CRAWFORD F, et coll. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature* 1991, **349** : 704-706

GORDON D, HAYNES C, FINCH SJ, BROWN AM. Increase in linkage information by stratification of pedigree data into gold-standard and standard diagnoses: application to the NIMH Alzheimer Disease Genetics Initiative Dataset. *Hum Hered* 2006, **61** : 97-103

GRUPE A, LI Y, ROWLAND C, NOWOTNY P, HINRICHS AL, et coll. A scan of chromosome 10 identifies a novel locus showing strong association with late-onset Alzheimer disease. *Am J Hum Genet* 2006, **78** : 78-88

GUREJE O, OGUNNIYI A, BAIYEWU O, PRICE B, UNVERZAGT FW, et coll. APOE epsilon4 is not associated with Alzheimer's disease in elderly Nigerians. *Ann Neurol* 2006, **59** : 182-185

HARDY J. Amyloid, the presenilins and Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 1997, **20** : 154-159

HEDGECOE A. La maladie d'Alzheimer, les spécialistes et les débats éthiques sur les tests génétiques. *Sciences Sociales et Santé* 2006, **24** : 57-82

HOLTZMAN DM. Role of APOE/Abeta interactions in the pathogenesis of Alzheimer's disease and cerebral amyloid angiopathy. *J Mol Neurosci* 2001, **17** : 147-155

HOLTZMAN DM, BALES KR, WU S, BHAT P, PARSADANIAN M, et coll. Expression of human apolipoprotein E reduces amyloid-beta deposition in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Clin Invest* 1999, **103** : R15-R21

HOLTZMAN DM, BALES KR, TENKOVA T, FAGAN AM, PARSADANIAN M, et coll. Apolipoprotein E isoform-dependent amyloid deposition and neuritic degeneration in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, **97** : 2892-2897

HUNTER R, DAYAN AD, WILSON J. Alzheimer's disease in one monozygotic twin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1972, **35** : 707-710

KEHOE P, WAVRANT-DE VF, CROOK R, WU WS, HOLMANS P, et coll. A full genome scan for late onset Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet* 1999, **8** : 237-245

KHACHATURIAN AS, CORCORAN CD, MAYER LS, ZANDI PP, BREITNER JC. Apolipoprotein E epsilon4 count affects age at onset of Alzheimer disease, but not lifetime susceptibility: The Cache County Study. *Arch Gen Psychiatry* 2004, **61** : 518-524

KLEIN RJ, ZEISS C, CHEW EY, TSAI JY, SACKLER RS, et coll. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005, **308** : 385-389

KOISTINAHO M, LIN S, WU X, ESTERMAN M, KOGER D, et coll. Apolipoprotein E promotes astrocyte colocalization and degradation of deposited amyloid-beta peptides. *Nat Med* 2004, **10** : 719-726

KOLSCH H, LINNEBANK M, LUTJOHANN D, JESSEN F, WULLNER U, et coll. Polymorphisms in glutathione S-transferase omega-1 and AD, vascular dementia, and stroke. *Neurology* 2004, **63** : 2255-2260

KOUDINOV AR, BEREZOV TT, KOUDINOVA NV. Alzheimer's amyloid beta and lipid metabolism: a missing link? *FASEB J* 1998, **12** : 1097-1099

KUWANO R, MIYASHITA A, ARAI H, ASADA T, IMAGAWA M, et coll. Dynamamin-binding protein gene on chromosome 10q is associated with late-onset Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet* 2006, **15** : 2170-2182

LAHIRI DK. Apolipoprotein E as a target for developing new therapeutics for Alzheimer's disease based on studies from protein, RNA, and regulatory region of the gene. *J Mol Neurosci* 2004, **23** : 225-233

LAMBERT JC, BROUSSEAU T, DEFOSSE V, EVANS A, ARVEILER D, et coll. Independent association of an APOE gene promoter polymorphism with increased risk of myocardial infarction and decreased APOE plasma concentrations-the ECTIM study. *Hum Mol Genet* 2000, **9** : 57-61

LAMBERT JC, MANN D, GOUMIDI L, HARRIS J, AMOUYEL P, et coll. Effect of the APOE promoter polymorphisms on cerebral amyloid peptide deposition in Alzheimer's disease. *Lancet* 2001, **357** : 608-609

LAMBERT JC, ARARIA-GOUMIDI L, MYLLYKANGAS L, ELLIS C, WANG JC, et coll. Contribution of APOE promoter polymorphisms to Alzheimer's disease risk. *Neurology* 2002, **59** : 59-66

LAMBERT JC, MANN D, RICHARD F, TIAN J, SHI J, et coll. Is there a relation between APOE expression and brain amyloid load in Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005, **76** : 928-933

LAWN RM, WADE DP, GARVIN MR, WANG X, SCHWARTZ K, et coll. The Tangier disease gene product ABC1 controls the cellular apolipoprotein-mediated lipid removal pathway. *J Clin Invest* 1999, **104** : R25-R31

LEE JH, MAYEUX R, MAYO D, MO J, SANTANA V et coll. Fine mapping of 10q and 18q for familial Alzheimer's disease in Caribbean Hispanics. *Mol Psychiatry* 2004, **9** : 1042-1051

LEVY-LAHAD E, WASCO W, POORKAJ P, ROMANO DM, OSHIMA J, et coll. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science* 1995a, **269** : 973-977

LEVY-LAHAD E, WIJSMAN EM, NEMENS E, ANDERSON L, GODDARD KA, et coll. A familial Alzheimer's disease locus on chromosome 1. *Science* 1995b, **269** : 917-918

LI YJ, SCOTT WK, HEDGES DJ, ZHANG F, GASKELL PC et coll. Age at onset in two common neurodegenerative diseases is genetically controlled. *Am J Hum Genet* 2002, **70** : 985-993

LI YJ, OLIVEIRA SA, XU P, MARTIN ER, STENGER JE, et coll. Glutathione S-transferase omega-1 modifies age-at-onset of Alzheimer disease and Parkinson disease. *Hum Mol Genet* 2003, **12** : 3259-3267

LI Y, NOWOTNY P, HOLMANS P, SMEMO S, KAUWE JS, et coll. Association of late-onset Alzheimer's disease with genetic variation in multiple members of the GAPD gene family. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004, **101** : 15688-15693

LIN PI, MARTIN ER, BRONSON PG, BROWNING-LARGE C, SMALL GW, et coll. Exploring the association of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase gene and Alzheimer disease. *Neurology* 2006, **67** : 64-68

LOCK M. La "molécularisation" de l'esprit et la recherche sur la démence naissante. *Sciences sociales et Santé* 2006, **24** : 21-56

LOWENBERG K, WAGGONER R. Familial organic psychosis (Alzheimer's type). *Arch Neurol Psychiatr* 1934, **31** : 737

MANELLI AM, STINE WB, VAN ELDIK LJ, LADU MJ. ApoE and Abeta1-42 interactions: effects of isoform and conformation on structure and function. *J Mol Neurosci* 2004, **23** : 235-246

MARAGANORE DM, DE ANDRADE M, LESNICK TG, STRAIN KJ, FARRER MJ, et coll. High-resolution whole-genome association study of Parkinson disease. *Am J Hum Genet* 2005, **77** : 685-693

MEYER MR, TSCHANZ JT, NORTON MC, WELSH-BOHMER KA, STEFFENS DC, et coll. APOE genotype predicts when--not whether--one is predisposed to develop Alzheimer disease. *Nat Genet* 1998, **19** : 321-322

MINSTER RL, DEKOSKY ST, KAMBOH MI. Lack of association of two chromosome 10q24 SNPs with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2006, **408** : 170-172

MIYATA M, SMITH JD. Apolipoprotein E allele-specific antioxidant activity and effects on cytotoxicity by oxidative insults and beta-amyloid peptides. *Nat Genet* 1996, **14** : 55-61

MURAYAMA O, TOMITA T, NIHONMATSU N, MURAYAMA M, SUN X, et coll. Enhancement of amyloid beta 42 secretion by 28 different presenilin 1 mutations of familial Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1999, **265** : 61-63

MYERS A, WAVRANT DE-VRIEZE F, HOLMANS P, HAMSHERE M, CROOK R, et coll. Full genome screen for Alzheimer disease: stage II analysis. *Am J Med Genet* 2002, **114** : 235-244

NAMBA Y, TOMONAGA M, KAWASAKI H, OTOMO E, IKEDA K. Apolipoprotein E immunoreactivity in cerebral amyloid deposits and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease and kuru plaque amyloid in Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain Res* 1991, **541** : 163-166

NARUSE S, THINAKARAN G, LUO JJ, KUSIAK JW, TOMITA T, et coll. Effects of PS1 deficiency on membrane protein trafficking in neurons. *Neuron* 1998, **21** : 1213-1221

NATHAN BP, BELLOSTA S, SANAN DA, WEISGRABER KH, MAHLEY RW, et coll. Differential effects of apolipoproteins E3 and E4 on neuronal growth in vitro. *Science* 1994, **264** : 850-852

NEE LE, ELDRIDGE R, SUNDERLAND T, THOMAS CB, KATZ D, et coll. Dementia of the Alzheimer type: clinical and family study of 22 twin pairs. *Neurology* 1987, **37** : 359-363

NISHIMURA M, YU G, LEVESQUE G, ZHANG DM, RUEL L, et coll. Presenilin mutations associated with Alzheimer disease cause defective intracellular trafficking of beta-catenin, a component of the presenilin protein complex. *Nat Med* 1999, **5** : 164-169

NISHIMURA M, SAKAMOTO T, KAJI R, KAWAKAMI H. Influence of polymorphisms in the genes for cytokines and glutathione S-transferase omega on sporadic Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2004, **368** : 140-143

OLICHNEY JM, SABBAGH MN, HOFSTETTER CR, GALASKO D, GRUNDMAN M, et coll. The impact of apolipoprotein E4 on cause of death in Alzheimer's disease. *Neurology* 1997, **49** : 76-81

OLSON JM, GODDARD KA, DUDEK DM. A second locus for very-late-onset Alzheimer disease: a genome scan reveals linkage to 20p and epistasis between 20p and the amyloid precursor protein region. *Am J Hum Genet* 2002, **71** : 154-161

OZTURK A, DESAI PP, MINSTER RL, DEKOSKY ST, KAMBOH MI. Three SNPs in the GSTO1, GSTO2 and PRSS11 genes on chromosome 10 are not associated with age-at-onset of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2005, **26** : 1161-1165

PEARSON J, HUENTEMAN M, HALPERIN R, TEMBE W, MELQUIST S, et coll. Identification of the genetic basis for complex disorders using pooling-based genome-wide SNP association studies. *Am J Hum Genet* 2006 (<http://www.journals.uchicago.edu/AJHG/journal/preprints/AJHG44119.preprint.pdf>)

PERICAK-VANCE MA, BEBOUT JL, GASKELL PCJ, YAMAOKA LH, HUNG WY, et coll. Linkage studies in familial Alzheimer disease: evidence for chromosome 19 linkage. *Am J Hum Genet* 1991, **48** : 1034-1050

PERICAK-VANCE MA, BASS MP, YAMAOKA LH, GASKELL PC, SCOTT WK, et coll. Complete genomic screen in late-onset familial Alzheimer disease. Evidence for a new locus on chromosome 12. *JAMA* 1997, **278** : 1237-1241

PERICAK-VANCE MA, GRUBBER J, BAILEY LR, HEDGES D, WEST S, et coll. Identification of novel genes in late-onset Alzheimer's disease. *Exp Gerontol* 2000, **35** : 1343-1352

POIRIER J, DELISLE MC, QUIRION R, AUBERT I, FARLOW M, et coll. Apolipoprotein E4 allele as a predictor of cholinergic deficits and treatment outcome in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, **92** : 12260-12264

RADEMAKERS R, CRUTS M, SLEEGERS K, DERMAUT B, THEUNS J, et coll. Linkage and association studies identify a novel locus for Alzheimer disease at 7q36 in a Dutch population-based sample. *Am J Hum Genet* 2005, **77** : 643-652

RAIHA I, KAPRIO J, KOSKENVUO M, RAJALA T, SOURANDER L. Alzheimer's disease in Finnish twins. *Lancet* 1996, **347** : 573-578

RAO VS, CUPPLES A, VAN DUIJN CM, KURZ A, GREEN RC, et coll. 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** : 664-675

RAUX G, GUYANT-MARECHAL L, MARTIN C, BOU J, PENET C, et coll. Molecular diagnosis of autosomal dominant early onset Alzheimer's disease: an update. *J Med Genet* 2005, **42** : 793-795

REBECK GW, PERLS TT, WEST HL, SODHI P, LIPSITZ LA, et coll. Reduced apolipoprotein epsilon 4 allele frequency in the oldest old Alzheimer's patients and cognitively normal individuals [published erratum appears in *Neurology* 1995, 45 : 598]. *Neurology* 1994, **44** : 1513-1516

RICHARD F, HELBECQUE N, NEUMAN E, GUEZ D, LEVY R, et coll. APOE genotyping and response to drug treatment in Alzheimer's disease. *Lancet* 1997, **349** : 539

ROCCA WA, AMADUCCI L. The familial aggregation of Alzheimer's disease: an epidemiological review. *Psychiatr Dev* 1988, **6** : 23-36

ROVELET-LECRUX A, HANNEQUIN D, RAUX G, LE MEUR N, LAQUERRIERE A, et coll. APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. *Nat Genet* 2006, **38** : 24-26

SCHELLENBERG GD, DEEB SS, BOEHNKE M, BRYANT EM, MARTIN GM, et coll. Association of an apolipoprotein CII allele with familial dementia of the Alzheimer type. *J Neurogenet* 1987, **4** : 97-108

SCHELLENBERG GD, BIRD TD, WIJSMAN EM, MOORE DK, BOEHNKE M, et coll. Absence of linkage of chromosome 21q21 markers to familial Alzheimer's disease. *Science* 1988, **241** : 1507-1510

SCHELLENBERG GD, BIRD TD, WIJSMAN EM, ORR HT, ANDERSON L, et coll. Genetic linkage evidence for a familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14. *Science* 1992, **258** : 668-671

SCHELLENBERG GD, PAYAMI H, WIJSMAN EM, ORR HT, GODDARD KA, et coll. Chromosome 14 and late-onset familial Alzheimer disease (FAD). *Am J Hum Genet* 1993, **53** : 619-628

SCHNEIDER I, REVERSE D, DEWACHTER I, RIS L, CALUWAERTS N, et coll. Mutant presenilins disturb neuronal calcium homeostasis in the brain of transgenic mice, decreasing the threshold for excitotoxicity and facilitating long-term potentiation. *J Biol Chem* 2001, **276** : 11539-11544

SCHNEIDER LS, TARIOT PN, GOLDSTEIN B. Therapy with l-deprenyl (selegiline) and relation to abuse liability. *Clin Pharmacol Ther* 1994, **56** : 750-756

SCOTT WK, HAUSER ER, SCHMECHEL DE, WELSH-BOHMER KA, SMALL GW, et coll. Ordered-subsets linkage analysis detects novel Alzheimer disease loci on chromosomes 2q34 and 15q22. *Am J Hum Genet* 2003, **73** : 1041-1051

SHERRINGTON R, ROGAEV EI, LIANG Y, ROGAEVA EA, LEVESQUE G, et coll. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 1995, **375** : 754-760

SILLEN A, FORSELL C, LILIUS L, AXELMAN K, BJORK BF, et coll. Genome scan on Swedish Alzheimer's disease families. *Mol Psychiatry* 2006, **11** : 182-186

SILVERMAN JM, SMITH CJ, MARIN DB, BIRSTEIN S, MARE M, et coll. Identifying families with likely genetic protective factors against Alzheimer disease. *Am J Hum Genet* 1999, **64** : 832-838

SLOOTER AJ, HOUWING-DUISTERMAAT JJ, VAN HARSKAMP F, CRUTS M, VAN BROECKHOVEN C, et coll. Apolipoprotein E genotype and progression of Alzheimer's disease: the Rotterdam Study [In Process Citation]. *J Neurol* 1999, **246** : 304-308

SOBEL E, LOUHIJA J, SULKAVA R, DAVANIPOUR Z, KONTULA K, et coll. Lack of association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset Alzheimer's disease among Finnish centenarians. *Neurology* 1995, **45** : 903-907

ST GEORGE-HYSLOP PH, TANZI RE, POLINSKY RJ, HAINES JL, NEE L, et coll. The genetic defect causing familial Alzheimer's disease maps on chromosome 21. *Science* 1987, **235** : 885-890

ST GEORGE-HYSLOP PH, HAINES JL, FARRER LA, POLINSKY R, VAN BROECKHOVEN C, et coll. Genetic linkage studies suggest that Alzheimer's disease is not a single homogeneous disorder. FAD Collaborative Study Group. *Nature* 1990, **347** : 194-197

STERN Y, BRANDT J, ALBERT M, JACOBS DM, LIU X, et coll. The absence of an apolipoprotein epsilon4 allele is associated with a more aggressive form of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997, **41** : 615-620

STRITTMATTER WJ, WEISGRABER KH, HUANG DY, DONG LM, SALVESEN GS, et coll. Binding of human apolipoprotein E to synthetic amyloid beta peptide: isoform-specific effects and implications for late-onset Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993a, **90** : 8098-8102

STRITTMATTER WJ, SAUNDERS AM, SCHMECHEL D, PERICAK-VANCE M, ENGHILD J, et coll. 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* 1993b, **90** : 1977-1981

STRITTMATTER WJ, WEISGRABER KH, GOEDERT M, SAUNDERS AM, HUANG D, et coll. Hypothesis: microtubule instability and paired helical filament formation in the Alzheimer disease brain are related to apolipoprotein E genotype. *Exp Neurol* 1994, **125** : 163-171

TANZI RE, GUSELLA JF, WATKINS PC, BRUNS GA, ST GEORGE-HYSLOP P, et coll. Amyloid beta protein gene: cDNA, mRNA distribution, and genetic linkage near the Alzheimer locus. *Science* 1987, **235** : 880-884

THEUNS J, BROUWERS N, ENGELBORGH S, SLEEGERS K, BOGAERTS V, et coll. Promoter mutations that increase amyloid precursor-protein expression are associated with Alzheimer disease. *Am J Hum Genet* 2006, **78** : 936-946

VAN DUINJN CM, DE KNIJFF P, WEHNERT A, DE VOECHT J, BRONZOVA JB, et coll. The apolipoprotein E epsilon 2 allele is associated with an increased risk of early-onset Alzheimer's disease and a reduced survival. *Ann Neurol* 1995, **37** : 605-610

WALKER ES, MARTINEZ M, BRUNKAN AL, GOATE A. Presenilin 2 familial Alzheimer's disease mutations result in partial loss of function and dramatic changes in A β 42/40 ratios. *J Neurochem* 2005, **92** : 294-301