République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de L'enseignement Supérieur et de La recherche Scientifique

UNIVERSITE ABBES LAGHROUR -KHENCHELA-

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de la Biologie Moléculaire et Cellulaire

Mémoire

Présenté pour l'obtention du diplôme de

MASTER ACADEMIQUE

Filière: ***Sciences Biologiques***

Option : Génétique

Thème

Génétique de la Maladie D'Alzheimer

Présenté Par:

- **Ksouri Ayat Errahmane**
- **Medergnarou Chahrazad**

Devant le jury de soutenqnce:

Présidente	**: Mme BendjemanaK**	**Pr**	**Université Abbes Laghrour**
Examinatrice	**: Mme Derouiche F**	**M.C.A**	**Université Abbas Laghrour**
Rapporteur	**: Mme Sebihi F.Z**	**M.C.A**	**Université Abbas Laghrour**

2025 / 2026

REMERCIEMENT

Avant tout, nous remercions Allah, le Tout-Puissant, de nous avoir accordé la force, la patience et le courage nécessaires pour mener à bien ce modeste travail.

Au terme de ce travail, il nous est particulièrement agréable d'exprimer notre profonde gratitude à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à sa réalisation.

Nos remerciements les plus sincères et les plus respectueux s'adressent à Madame **Sebihi Fatima Zahra**, notre directrice de mémoire, pour sa disponibilité, ses précieux conseils, sa rigueur scientifique et son encadrement bienveillant tout au long de ce travail de recherche. Qu'elle trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

Nous tenons également à remercier chaleureusement les membres du jury :

Madame Bendjemana Katia

Madame Derouiche Faouzia

Pour l'honneur qu'elles nous font en acceptant d'évaluer ce travail, et pour le temps précieux qu'elles lui consacrent.

Nos vifs remerciements vont également à l'ensemble du corps enseignant qui a guidé notre formation tout au long de notre cursus académique. Chaque enseignant, à sa manière, a contribué à forger notre esprit critique et notre rigueur intellectuelle.

Enfin, nous ne saurions oublier nos familles et nos proches, dont le soutien moral et affectif nous a été précieux et indispensable. Que toutes celles et tous ceux qui ont cru en nous trouvent ici l'expression de notre sincère gratitude.

Merci à toutes et à tous.

DÉDICACE

Avant toute chose, je rends grâce à Allah, le Très Haut, le Tout-Miséricordieux, qui m'a accordé la force, la volonté et la patience nécessaires pour mener à bien ce modeste travail. C'est par Sa grâce et Ses bienfaitsinfinis que j'ai pu atteindre ce jour tant attendu. Qu'il soit glorifié et remercié à chaque instantde mon existence.

À mon très cher père,

Toi qui, depuis mes premiers pas, n'as jamais cessé de te sacrifier pour moi, qui as veillé sur moi avec une tendresse et une rigueur que seul un père peut offrir. Tu m'as appris la valeur du travail, l'honnêteté et la persévérance. Chacune de tes paroles a été une boussole qui m'a guidé sur le bon chemin.

Aujourd'hui, en ce jour solennel de ma remise de diplôme, ton absence physique me pèse sur le cœur, car tu es parti accomplir l'un des plus nobles devoirs de notre foi le Pèlerinage à La Mecque. Sache que tu étais présent dans chacune de mes pensées, et que cette réussite, je te la dédie du fond de l'âme. Que Allah t'accorde un Hajj mabrouk, une santé de fer, et qu'Il te ramène à nous sain et sauf, comblé de Sa bénédiction.

À ma très chère mère,

Toi dont l'amour est la lumière la plus douce qui ait jamais éclairé ma vie, toi qui as tout donné sans jamais rien demander en retour, qui as essuyé mes larmes dans les moments difficiles et partagé mes joies comme personne d'autre ne saurait le faire. Tes prières incessantes, tes mots d'encouragement murmurés au creux de la nuit, ont été mon bouclier contre le découragement. Ce diplôme est autant le tien que le mien, car sans toi, rien de tout cela n'aurait été possible. Toi aussi, tu es absente en ce jour si particulier, partie accomplir le Hajj ce voyage béni vers la Maison de Dieu.

Je t'imagine en train de prier pour moi devant la Kaaba, et cette pensée emplit mon cœur d'une fierté et d'une émotion indicibles. Que Allah accepte ton pèlerinage, te protège et te comble de Sa paix. Je t'aime plus que les mots ne puissent jamais l'exprimer.

À mes chères sœurs,

Hiba, Malak et Safa,

Vous êtes bien plus que des sœurs, vous êtes mes confidentes, mes complices, les gardiennes de mes secrets les plus précieux. Dans les instants de doute, c'est votre complicité qui m'a redonné le sourire.

Votre amourfraternel a été un refuge dans lequel je me suis toujours senti en sécurité. Je vous dédie ce travail avec tout l'amour et la tendresse que je vous porte, et je vous souhaite une vie riche en bonheur et en réussite.

À ma très chère grand-mère,

Zahra,

Femme de cœur, de sagesse et de douceur infinie, ta bienveillance et tes bénédictions ont toujours été unesource de réconfort pour moi. Dans ton regard, j'ai toujours trouvé de l'amour pur et sincère, celui que seule une grand-mère peut offrir.Que Allah te préserve, te garde en bonne santé et t'accorde une longue vie empreinte de sérénité et de bonheur.

À mon cher frère,

Idriss,

Mon compagnon de route, mon soutien indéfectible, ma fierté. Tu as toujours été là, dans les moments deréussite comme dans ceux d'épreuve, prêt à tendre la main et à offrir un mot juste au bon moment.Ton courage et ta droiture ont été pour moi un exemple à suivre. Je te dédie ce travail en témoignage de l'affection profonde que je te porte, et je te souhaite de réaliser tous tes rêves.

À mon ami le plus cher,

Celui dont l'amitié sincère et loyale a illuminé mes années d'études. Tu as été présent dans les longues nuits de révision, dans les moments de stress comme dans ceux de légèreté et de rires. Une amitié comme la nôtreest un trésor rare que la vie offre à peu d'élus. Je te remercie du fond du cœur pour tout ce que tu m'as apporté, et je te dédie ces pages en signe de gratitude et d'amitié éternelle.

À toute ma famille,

À chaque oncle, chaque tante, chaque cousin et cousine, à tous ceux qui, de près ou de loin, m'ont encouragé, soutenu et cru en moi. Votre affection collective a été un socle solide sur lequel j'ai pu construiremon parcours avec confiance et sérénité.

Je vous dédie ce travail avec tout l'amour et la reconnaissance que vous méritez.

Ce modeste travail vous appartient autant qu'il m'appartient. Il est le fruit de vos sacrifices, de vos prières et de votre amour. Puisse Allah récompenser chacun d'entre vous et vous accorder santé, bonheur et longue vie.

« La gratitude est la mémoire du cœur. »

Ksouri Ayat Errahmane

DÉDICACE

C’est avec une profonde émotion et une immense reconnaissance que je dédie ce modeste travailà toutes les personnesqui ont marqué mon parcours et contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce mémoire.

À mon père,

Pilier fondamental de ma vie, symbole de force, de courage et de persévérance. Merci pour tes sacrifices,ton soutien indéfectible et les valeurs que tu m’as inculquées, qui ont guidé chacun de mes pas.

À ma mère,

Source infinie d’amour, de tendresse et de générosité. Merci pour tes prières, ton accompagnement constant et tonsoutien sans faille. Que Dieu te protège et t’accorde une longue vie.

À ma sœur,

Ma confidente et mon soutien au quotidien. Merci pour ta présence, ton affection et tous les moments partagésqui illuminent ma vie. Que notre lien reste éternel et rempli de bonheur

À mes frères,

pour leur présence rassurante, leur soutien indéfectible et tous les précieux moments partagés ensemble. Mercipour votre affection, vos encouragements et la force que vous m’apportez au quotidien. Vous êtes une véritable source defierté, de motivation et de bonheur dans ma vie.

À une personne chère à mon cœur,

Dont la présence discrète mais sincère a été d’un grand soutien. Merci pour ton appui silencieux et pour l’impact positifque tu as eu dans les moments les plus difficiles.

À ma cher binôme,

Merci pour ton aide précieuse, ta compréhension et ton soutien dans les moments difficiles. Ce travail est aussile fruit de notre belle coopération.

MedergnarouChahrazed

LISTE DES ABREVIATION

- ABCA7: ATP-Binding Cassette A7
- APOE: Apolipoprotéine E
- APP:AmyloidPrecursor Protein
- Aβ:Amyloïde bêta (Aβ42 / Aβ40)
- CNV: Copy Number Variation
- CTF: C-Terminal Fragment (C83 / C99)
- DNF:Dégénérescences NeuroFibrillaires
- EOAD: Early-Onset Alzheimer& Disease
- FAD: Familial Alzheimer& Disease
- FISH: Fluorescence In Situ Hybridization
- GWAS: Genome-Wide Association Study
- LOAD: Late-Onset Alzheimer& Disease
- MA:Maladie d'Alzheimer
- NGS: Next Generation Sequencing
- PCR: Polymerase Chain Reaction
- PICALM: Phosphatidylinositol Clathrin Assembly Lymphoid-Myeloid Leukemia
- PS: Plaques Séniles
- PSEN1:Préséniline 1
- PSEN2: Préséniline 2
- Qpcr: Quantitative PCR
- SAD: Sporadic Alzheimer& Disease
- SAPPα:APP soluble alpha
- SNP: Single Nucleotide Polymorphism
- SORL1: Sortilin Related Receptor 1
- TREM2: Triggering Receptor on Myeloid Cells 2
- WES: Whole Exome Sequencing
- WGS: Whole Genome Sequencing
- α-sec: α-sécrétase
- β-sec / BACE1: β-sécrétase 1
- γ-sec: γ-sécrétase

Liste des tableaux

Tableau	Page
Tableau 01 : Comparatif des principales caractéristiques du séquençage ciblé (panel/exome) et du WholeGenomeSequencing (WGS) en rapport avec l'analyse génétique de la maladie d'Alzheimer selon.	51
Tableau 02: Techniques unicellulaires et leurs applicationsselon**(Grubman et al., 2019)**.	53

Liste des figures

Figure	Page
Figure 1.1: Les quatre lobes du cerveau humain et leurs fonctions principales.	**5**
Figure 1.2 : Structure d'un neurone multipolarisé : soma, dendrites, axone et synapse	**7**
Figure1.3 : Alois Alzheimer et sa patiente Auguste Deter : à l'origine de la description clinico-neuropathologique de la maladie d'Alzheimer (1906).	**13**
Figure 2.1: Structure du gène, de l'ARNm et de la protéine précurseur de l'amyloïde(APP).	**20**
Figure 2.2: Les voies classiques non-amyloïdogénique et amyloïdogénique de l'APP.	**23**
Figure 2.3: Les nouveaux clivages de l'APP. Alternativement à un clivage direct parL'α- ou la β-sécrétase.	**24**
Figure 2.4: Localisation de la principale mutation de la protéine présiniline 1. En rouge les mutations reconnues comme pathogènes.	**30**
Figure 2.5: Localisation des principales mutations de la protéine préséniline 2. En rouge les mutations reconnues comme pathogènes.	**31**
Figure 2.6: Cartographie des mutations de l'APP. Les mutations sont nommées par rapport à leur position dans la séquence en acide aminé.	**32**

Résumé :

La maladie d'Alzheimer est la première cause de démence et un défi majeur de santé publique, touchant plus de 55 millions de personnes. Ce mémoire explore ses fondements neurobiologiques, ses déterminants génétiques et les méthodes d'étude. La maladie se caractérise par deux lésions majeures : les plaques amyloïdes (accumulation du peptide Aβ) et les dégénérescences neurofibrillaires (protéine Tau hyperphosphorylée), accompagnées d'une neuroinflammation chronique. Les formes familiales rares (<1%) résultent de mutations dans APP, PSEN1 et PSEN2, qui perturbent le métabolisme amyloïde et favorisent la production d'Aβ42, initiant la cascade pathologique. Ces formes constituent un modèle clé pour comprendre les mécanismes précoces. Les formes sporadiques, majoritaires (>95%), surviennent après 65 ans et résultent d'interactions entre variants génétiques (dont l'allèle APOE ε4, principal facteur de risque), facteurs environnementaux et vieillissement. Les GWAS ont identifié plus de 75 loci impliqués dans la neuroinflammation, le métabolisme lipidique et le trafic endosomal de l'APP. Les méthodes de recherche ont évolué des approches classiques vers des technologies modernes : NGS, WES, WGS, GWAS, séquençage unicellulaire et multi-omiques. Ces outils améliorent la compréhension de l'architecture génétique et ouvrent des perspectives de dépistage précoce et de médecine de précision, malgré des limites de prédiction et des enjeux éthiques. La convergence des approches génomiques, épigénétiques et cliniques constitue la voie la plus prometteuse pour améliorer la prévention, le diagnostic et les traitements.

Mots-clés : Maladie d'Alzheimer, Gène, APP, PSEN1 PSEN2 APOE ε4, Forme familiales, Formes sporadiques

Abstract:

Genetics of Alzheimer's Disease

Alzheimer's disease is the leading cause of dementia and a major public health challenge, affecting more than 55 million people. This thesis explores its neurobiological foundations, genetic determinants and study methods. The disease is characterized by two major lesions: amyloid plaques (accumulation of the Aβ peptide) and neurofibrillary degeneration (hyperphosphorylated Tau protein), accompanied by chronic neuroinflammation. Rare familial forms (<1%) result from mutations in APP, PSEN1 and PSEN2, which disrupt amyloid metabolism and promote the production of Aβ42, initiating the pathological cascade. These forms are a key model for understanding early mechanisms. Sporadic forms, which are the majority (>95%), occur after the age of 65 and result from interactions between genetic variants (including the APOE ε4 allele, the main risk factor), environmental factors and aging. The GWAS identified more than 75 loci involved in neuroinflammation, lipid metabolism, and endosomal trafficking of PPA. Research methods have evolved from classical approaches to modern technologies: NGS, WES, WGS, GWAS, single-cell and multi-omics sequencing. These tools improve the understanding of the genetic architecture and open up prospects for early detection and precision medicine, despite prediction limitations and ethical issues. The convergence of genomic, epigenetic and clinical approaches is the most promising way to improve prevention, diagnosis and treatment.

Keywords: Alzheimer's disease, Gene, APP, PSEN1, PSEN2, APOE ε4, Familial forms, Sporadic forms

ملخص

مرض الزهايمر هو السبب الرئيسي للخرف وتحدي صحي عام كبير، حيث يؤثر على أكثر من 55 مليون شخص. تستكشف هذه الأطروحة أسسها العصبي البيولوجي، والمحددات الجينية وطرق الدراسة. يتميز المرض بآفتين رئيسيتين: اللويحات الأميلويدية (تراكم الببتيد Aβ) والتنكس العصبي الليفي (بروتين تاو فرط الفسفرة)، مصحوبا بالتهاب عصبي مزمن. الأشكال العائلية النادرة (<1٪) تنتج عن طفرات في APP وPSEN1 وPSEN2، والتي تعطل أيض الأميلويد وتعزز إنتاج Aβ42، مما يبدأ السلسلة المرضية. هذه الأشكال هي نموذج رئيسي لفهم الآليات المبكرة. الأشكال المتفرقة، وهي الأغلبية (>95٪)، تحدث بعد سن 65 وتنتج عن تفاعلات بين المتغيرات الجينية (بما في ذلك أليل APOE ε4، وهو عامل الخطر الرئيسي)، والعوامل البيئية والشيخوخة. حدد اختبار التحليل الطبيعي/المناسب أكثر من 75 موقعا متورطا في الالتهاب العصبي، واستقلوب الدهون، وحركة PPA إلى الإندوسوم. تطورت طرق البحث من الأساليب الكلاسيكية للتقنيات الحديثة: GWAS، WGS، WES، NGS، تسلسل الخلايا الأحادية ومتعددة الأوميكس. تحسن هذه الأدوات فهم البنية الوراثية وتفتح آفاقا للكشف المبكر والطب الدقيق، رغم محدودية التنبؤ والقضايا الأخلاقية. يعد التقارب بين الأساليب الجينومية والفوق جينية والسريرية الطريقة الأكثر وعدا لتحسين الوقاية والتشخيص والعلاج.

الكلمات المفتاحية: مرض الزهايمر، الجين، APOE ε4، PSEN2، PSEN1، APP، الأشكال العائلية، الأشكالالمتفرقة

Table des matières

Titre	Page
Remerciement	**I**
Dédicace (Ksouri)	**II**
Dédicace (Medergnarou)	**V**
Liste des abréviations	**VI**
Liste des tableaux	**VII**
Liste des figures	**VIII**
Résumé	**IX**
Abstract	**X**
الملخص	**XI**
Table des matières	**XII**
Introduction	
Chapitre 1 : Généralités sur la maladie d'Alzheimer	**3**
1-1 Le cerveau humain : architecture et fonctions	4
1-2 Organisation anatomique générale	4
1-2-1 Le cortex cérébral	4
1-2-2 Les structures sous-corticales	5
1-2-3 Le cervelet et le tronc cérébral	6
1-3 Les cellules du cerveau	6
1-3-1 Les neurones	6

Titre	Page
1-3-2 Les cellules gliales	7
1-3-3 La plasticité cérébrale	8
1-3-4 La barrière hémato-encéphalique	8
1-4 Les maladies du cerveau : classification et mécanismes généraux	9
1-4-1 Les maladies neurodégénératives	9
1-4-2 La maladie de Parkinson	9
1-4-3 La sclérose latérale amyotrophique (SLA)	10
1-4-4 La maladie de Huntington	10
1-4-5 Les démences	10
1-5 Les maladies vasculaires cérébrales	11
1-6 Les maladies infectieuses et inflammatoires du SNC	11
1-7 Les tumeurs cérébrales	11
1-8 Les troubles psychiatriques	12
1-9 La maladie d'Alzheimer : définition, histoire et épidémiologie	12
1-9-1 Définition et contexte historique	12
1-9-2 Épidémiologie mondiale et en Algérie	13
1-10 Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer	14
1-11 Diagnostic et prise en charge de la maladie d'Alzheimer	15
Chapitre 2 : Formes héréditaires de la maladie d'Alzheimer	**16**
2-1 Définition	17
2-2 Caractéristiques des formes familiales (autosomiques dominantes)	17
2-3 Présentation des gènes majeurs : APP, PSEN1, PSEN2	18
2-3-1 Le gène APP (Amyloid Precursor Protein)	19

Titre	Page
2-3-2 Les gènes PSEN1 et PSEN2	21
2-4 Mécanismes moléculaires : production de peptides amyloïdes, mutations et conséquences pathologiques	22
2-4-1 Production de peptides amyloïdes	22
2-4-2 Les sécrétases impliquées dans la production de Aβ	24
2-4-3 Métabolites de l'APP et leur rôle biologique	25
2-4-4 Voies de dégradation de l'APP et des peptides Aβ	25
2-5 Les mutations affectant la production du peptide Aβ	26
2-5-1 Les mutations du gène APP	27
2-5-2 Mutations du gène PSEN1	28
2-5-3 Mutations du gène PSEN2	30
Chapitre 3 : La forme sporadique de la MA et les facteurs de risque génétiques	**34**
3-1 La forme sporadique	34
3-2 Particularités génétiques des formes sporadiques	34
3-3 Rôle du gène APOE : allèles ε2, ε3 et ε4 et leur impact sur le risque	35
3-3-1 Présentation générale du gène APOE	35
3-3-2 L'allèle ε2	35
3-3-3 L'allèle ε3	35
3-3-4 L'allèle ε4	36
3-3-5 Mécanismes neuropathologiques de l'APOE4	36
3-4 Autres gènes de susceptibilité identifiés	37
3-4-1 TREM2	37
3-4-2 ABCA7	37
3-4-3 SORL1	38

Titre	Page
3-5 Autres gènes de susceptibilité identifiés par les GWAS	38
3-5-1 CLU (Clustérine / ApoJ)	38
3-5-2 CR1 (Récepteur du Complément 1)	38
3-5-3 BIN1 (Bridging Integrator 1)	38
3-5-4 PICALM	39
3-5-5 CD33	39
3-5-6 FERMT2, PTK2B, CD2AP et ADAM30	39
3-6 Approche génomique : études GWAS et découverte de nouveaux variants	39
3-6-1 Principe et méthodologie des GWAS	39
3-6-2 Principaux résultats des GWAS dans la MA	40
3-6-3 Nouvelles voies physiopathologiques révélées par les GWAS	41
3-6-4 Apports récents et méta-analyses	41
3-7 Influence des facteurs environnementaux, du mode de vie et des comorbidités	41
3-7-1 L'âge	42
3-7-2 Le sexe	42
3-7-3 Mode de vie, hygiène de vie et expositions	42
3-7-4 Comorbidités vasculaires et métaboliques	43
3-7-5 Facteurs neuropsychiatriques et sensoriels	43
3-7-6 Statut nutritionnel et micronutriments	43
3-7-7 Facteurs protecteurs environnementaux	44
3-8 Importance de l'approche intégrative pour comprendre la complexité de la maladie	44
3-8-1 Limites des approches mono-factorielles	44
3-8-2 Les interactions gène-environnement (GxE)	45

Titre	Page
3-8-3 Vers des scores de risque polygéniques intégrés	45
3-8-4 Perspectives : de la génomique à la thérapeutique	45
Chapitre 4 : Les méthodes de recherche génétique de la MA	**47**
4-1 Fondements génétiques de la maladie d'Alzheimer	47
4-2 Méthodes classiques de recherche génétique	48
4-3 Apports des méthodes modernes	48
4-3-1 NGS	48
4-3-2 Le Whole Exome Sequencing (WES)	49
4-3-3 Le Whole Genome Sequencing (WGS)	50
4-3-4 Les GWAS	52
4-4 Méthodes complémentaires	52
4-4-1 La transcriptomique	52
4-4-2 Le séquençage unicellulaire dans l'Alzheimer	52
4-4-3 La CGH-array dans l'étude de l'Alzheimer	54
4-4-4 L'épigénétique	55
4-4-5 L'approche multi-omique	55
Conclusion	**57**
Références bibliographiques	**59**

Introduction

La maladie d'Alzheimer est aujourd'hui l'un des principaux défis médicaux et scientifiques du XXIe siècle. Cette maladie neurodégénérative progressive est la première cause de démence dans le monde ; elle se manifeste par une détérioration progressive des fonctions cognitive mémoire, langage, raisonnement et une perte d'autonomie. Avec le vieillissement de la population, le nombre de personnes affectées augmente constamment, ce qui en fait un problème de santé publique aux répercussions humaines, sociales et économiques majeures (OMS, 2023).

Décrite pour la première fois en 1906 par Alois Alzheimer, la maladie a longtemps été assimilée au simple vieillissement. Les progrès en neurosciences et en biologie moléculaire ont montré qu'il s'agit d'une pathologie complexe, caractérisée par des lésions bien définies.

On observe notamment une accumulation extracellulaire de peptides βamyloïdes formant les plaques séniles et une agrégation intraneuronale de la protéine Tau hyperphosphorylée, responsable des dégénérescences neurofibrillaires. Ces anomalies entraînent une perte synaptique, une inflammation cérébrale chronique et une mort neuronale progressive, affectant tout particulièrement l'hippocampe et le cortex, régions cruciales pour la mémoire et les fonctions cognitives (Selkoe et al., 2016).

Les facteurs génétiques jouent un rôle important dans la maladie. Certaines formes familiales précoces sont causées par des mutations autosomiques dominantes dans les gènes APP, PSEN1 et PSEN2, qui modifient la production du peptide amyloïde β. Ces formes sont rares mais très pénétrantes. Les formes sporadiques, plus fréquentes et d'apparition tardive, résultent d'interactions complexes entre prédispositions génétiques et facteurs environnementaux. L'allèle APOE ε4 reste le principal facteur de risque génétique connu pour ces formes tardives.

D'autres gènes, comme TREM2, ABCA7 ou SORL1, ont également été impliqués dans les voies physiopathologiques de la maladie (**Kunkle et al., 2019).**

Les avancées technologiques en génétique et en génomique ont profondément enrichi notre compréhension de la maladie d'Alzheimer. Des approches telles que le séquençage haut débit (NGS), le Whole Exome Sequencing (WES), le Whole Genome

Sequencing (WGS) et les études d'association pangénomique (GWAS) ont permis d'identifier de nombreux variants associés au risque de développer la maladie. Ces découvertes ouvrent des perspectives pour le diagnostic, le pronostic et le développement de traitements personnalisés et ciblés (**Hansson, 2021).**

Ce mémoire vise à explorer les aspects génétiques de la maladie d'Alzheimer et à analyser ses bases biologiques et moléculaires. Le premier chapitre présente des généralités sur le cerveau, les maladies neurodégénératives et les caractéristiques physiopathologiques de l'Alzheimer. Le deuxième chapitre est consacré aux formes héréditaires et aux gènes impliqués dans les formes familiales précoces. Le troisième chapitre examine les formes sporadiques et les différents facteurs de risque, génétiques et environnementaux.

Enfin, le quatrième chapitre décrit les principales méthodes de recherche génétique employées dans l'étude de la maladie, en insistant sur les techniques modernes de séquençage et d'analyse génomique**.**

Chapitre 1 : Généralités sur la maladie d'Alzheimer

1-1- Le cerveau humain : architecture et fonctions

Le cerveau humain est, sans conteste, l'organe le plus complexe du règne animal. Pesant en moyenne 1 300 à 1 400 grammes chez l'adulte, il concentre à lui seul près de 86 milliards de neurones interconnectés par un réseau de synapses dont le nombre dépasse les 100 000 milliards. Véritable siège de la pensée, des émotions, de la mémoire et du contrôle moteur, il orchestre l'intégralité des fonctions vitales et cognitives de l'organisme. Sa compréhension constitue l'un des défis scientifiques les plus ambitieux du XXIe siècle. (Azevedo, F.A., et al. 2009).

1-2 Oranisation anatomique générale :

Le système nerveux central (SNC) humain se compose du cerveau proprement dit, du cervelet et du tronc cérébral. Sur le plan embryologique, il dérive du tube neural, dont les vésicules se différencient en prosencéphale, mésencéphale et rhombencéphale.

À maturité, le cerveau ou encéphale est constitué de plusieurs structures macroscopiques aux fonctions complémentaires et étroitement intégrées **(Purves, D., et al. 2018).**

1-2-1- Le cortex cérébral :

Il représente la couche externe du cerveau, d'une épaisseur de 2à 6 millimètres, plissée en circonvolutions (gyri) séparées par des sillons (sulci) afin de maximiser la surface fonctionnelle à l'intérieur du crâne. Cette surface dépliée atteindrait environ 2400 cm².

Organisé en six couches cellulaires distinctes (néocortex), il est subdivisé en quatre lobes principaux, chacun spécialisé dans des fonctions particulières :

- Lobe frontal : planification, raisonnement, contrôle moteur volontaire, langage expressif (aire de Broca) et régulation des comportements sociaux et émotionnels.
- Lobe pariétal : intégration sensorielle, perception spatiale, attention et certains aspects du langage.
- Lobe temporal : traitement auditif, mémoire à long terme (hippocampe sous-jacent), langage réceptif (aire de Wernicke) et reconnaissance des visages.

- Lobe occipital : traitement visuel primaire et associatif. (**Kandel, E.R., et al 2013)** .

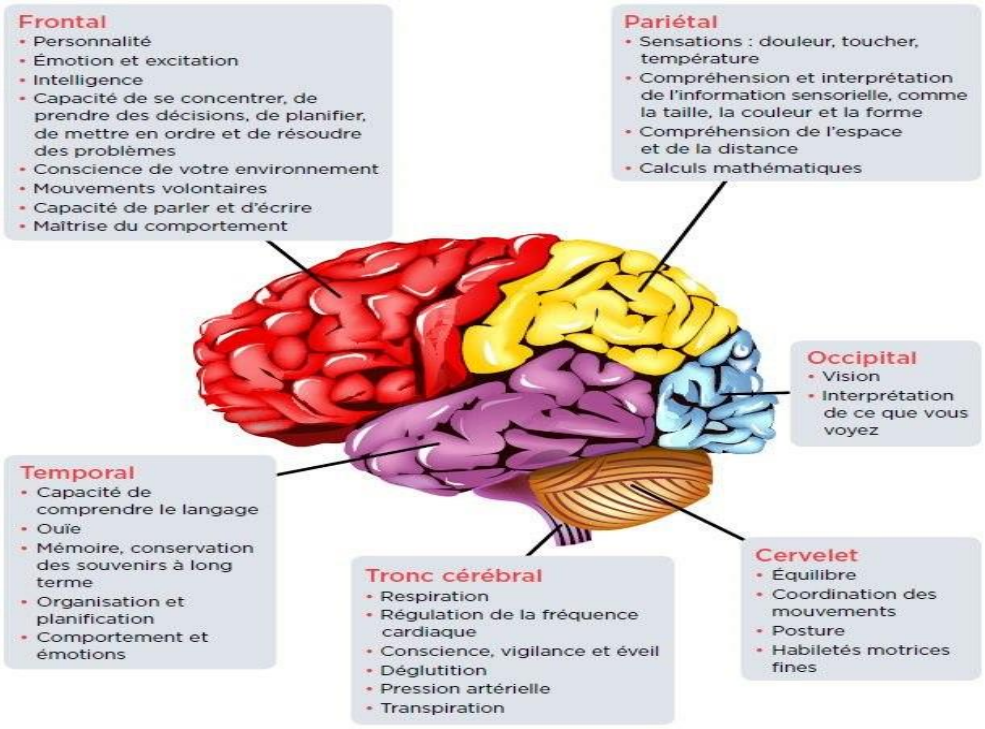


Figure 1.1: Les quatre lobes du cerveau humain et leurs fonctions principales. (Kandel, Schwartz & Jessell, 2013 ; Purves et al., 2018)

1-2-2 Les structures sous-corticales : Sous le cortex s'étendent des structures sous corticales d'une importance capitale pour la mémoire, les émotions et la coordination motrice :

-L'hippocampe : structure clé pour la consolidation des souvenirs épisodiques et la navigation spatiale. C'est l'une des premières régions atteintes dans la maladie d'Alzheimer .

-L'amygdale : centre de traitement des émotions, notamment la peur et l'anxiété .

-Les ganglions: de la base (noyaux caudé, putamen, globus pallidus) : impliqués dans le contrôle moteur, les habitudes et la motivation .

-Le thalamus : relais sensoriel principal vers le cortex .

-L'hypothalamus : régulation des fonctions végétatives (température, faim, cycle veille-sommeil, hormones)(**Bear, M.F., et al 2016).**

1-2-3 Le cervelet et le tronc cérébral : Le cervelet, situé en arrière et sous le cortex, contient à lui seul plus de 50 % des neurones du cerveau. Il joue un rôle fondamental dans la coordination motrice, l'équilibre et l'apprentissage moteur. Le tronc cérébral, quant à lui, assure les fonctions vitales automatiques : respiration, rythme cardiaque, régulation de la pression artérielle et cycles du sommeil. Il est traversé par la formation réticulée, système diffus modulant l'éveil et l'attention. (**Purves, D., et al 2018).**

1-3 Les cellules du cerveau:

Le cerveau est constitué de deux grands types cellulaires : les neurones et les cellules gliales. Longtemps reléguées au rang de simple support, les cellules gliales sont aujourd'hui reconnues comme des acteurs majeurs du fonctionnement cérébral et de nombreuses pathologies neurologiques**. (Giaume,C., et al. 2019).**

1-3-1 Les neurones :

C'est l'unité fonctionnelle de base du système nerveux. Il est composé d'un corps cellulaire (soma) contenant le noyau et les organites, de dendrites ramifications captant les signaux afférents et d'un axone, prolongement unique pouvant atteindre un mètre de longueur, transmettant l'influx nerveux vers les neurones cibles ou les effecteurs. La transmission de l'information s'effectue via les synapses, jonctions spécialisées où des neurotransmetteurs (acétylcholine, glutamate, GABA, dopamine, sérotonine, noradrénaline…) assurent la communication chimique entre cellules**. (Giaume,C., et al. 2019).**

Les neurones présentent une exceptionnelle diversité morphologique et fonctionnelle : neurones pyramidaux du cortex, cellules de Purkinje du cervelet, neurones dopaminergiques de la substance noire, neurones cholinergiques du noyau basal de Meynert ce dernier étant particulièrement vulnérable dans la maladie d'Alzheimer. (**Kandel, E.R., et al 2013)**

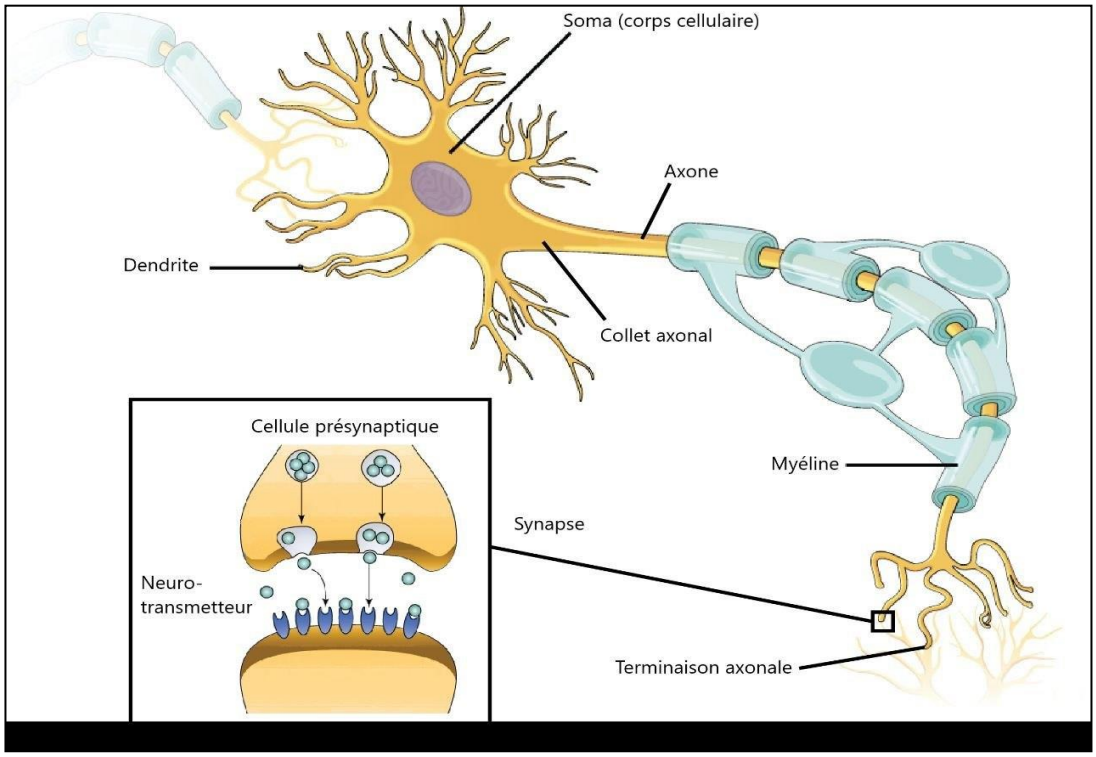


Figure 1.2: Structure d'un neurone multipolarisé : soma, dendrites, axone et synapse. (Kandel, Schwartz & Jessell, 2013)

1-3-2 Les cellules gliales :

Les cellules gliales, dont la glie radiale, les astrocytes, les oligodendrocytes et la microglie, représentent environ 85 % des cellules cérébrales.

-Les astrocytes assurent le soutien métabolique des neurones, maintiennent L'homéostasie ionique et constituent une composante essentielle de la barrière hémato-encéphalique (BHE). Ils jouent un rôle actif dans la neurotransmission glutamatergique et sont impliqués dans la réponse aux lésions cérébrales (gliose réactive) .

-Les oligodendrocytes produisent la myéline dans le SNC, gaine isolante permettant conduction saltatoire rapide des influx nerveux ;

-La microglie constitue les macrophages résidents du cerveau. En condition physiologiques, elle surveille en permanence l'environnement cérébral (état dit «ramifié»).

En réponse à une agression, elle s'active, migre vers le site lésionnel et déclenche une réponse inflammatoire.

Dans la maladie d'Alzheimer, l'activation microgliale chronique contribue à la neuroinflammation et à la progression de la pathologie. (**Allen, N.J., & Barres, B.A. 2009) .**

1-3-3 La plasticité cérébrale:

Le cerveau est un organe remarquablement plastique. La neuroplasticité désigne sa capacité à se remodeler structurellement et fonctionnellement en réponse aux expériences, à l'apprentissage et aux lésions. Elle se manifeste à différentes échelles modification de la force synaptique (potentialisation ou dépression à long terme, LTP et LTD), remodelage dendritique, formation de nouvelles connexions (synaptogenèse) et, dans certaines régions limitées comme le gyrus denté de l'hippocampe, production de nouveaux neurones (neurogenèse adulte). Cette plasticité constitue le substrat biologique de l'apprentissage et de la mémoire. Sa diminution progressive avec l'âge, ainsi que son altération précoce dans la maladie d'Alzheimer, explique en partie le déclin cognitif observé. La notion de réserve cognitive désigne la capacité du cerveau à compenser une atteinte grâce à ses ressources structurelles et fonctionnelles, qui est directement liée à la richesse des connexions synaptiques accumulées au cours d'une vie intellectuellement active **(Bherer, L., et al 2013).**

1-3-4 La barrière hémato-encéphalique : (BHE) est une interface anatomique et physiologique qui sépare la circulation sanguine du tissu cérébral. Formée par les cellules endothéliales des capillaires cérébraux, les péricytes, les pieds astrocytaires et la lame basale, elle constitue un filtre sélectif empêchant le passage de la majorité des macromolécules, des pathogènes et de nombreuses substances toxiques, tout en assurant le transport actif des nutriments essentiels (glucose, acides aminés) vers le parenchyme cérébral. Dans la maladie d'Alzheimer, l'intégrité de la BHE est compromise dès les stades précoces, favorisant le passage de molécules pro-inflammatoires et réduisant la clairance du peptide bêta-amyloïde (Aβ), dont l'accumulation est au cœur de la pathologie**. (Zlokovic, B.V. 2011).**

1-4-Les maladies du cerveau : classification et mécanismes généraux

Le cerveau, malgré sa sophistication remarquable, est vulnérable à un large spectre de maladies. Leur diversité reflète la complexité des processus biologiques qui le sous-tendent: troubles génétiques, dégénératifs, vasculaires, infectieux, auto-immuns, psychiatriques ou tumoraux. Ces maladies constituent collectivement un fardeau sanitaire mondial considérable : selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les troubles neurologiques et psychiatriques affectent plus d'un milliard de personnes dans le monde et représentent la première cause d'années vécues avec un handicap (YLD). (**Goedert, M., &Spillantini, M.G. 2006)**

1-4-1 Les maladies neurodégénératives:

Les maladies neurodégénératives constituent un groupe hétérogène de pathologies caractérisées par la mort progressive et inexorable de populations neuronales spécifiques. Elles partagent des mécanismes physiopathologiques communs, notamment l'agrégation et L'accumulation de protéines mal conformées (protéinopathies), le dysfonctionnement mitochondrial, le stress oxydatif, la neuroinflammation chronique et la perturbation de la clairance protéique (systèmes ubiquitine-protéasome et autophagie) **(Goedert, M., &Spillantini, M.G. 2006).**

1-4-2 La maladie de Parkinson:

La maladie de Parkinson (MP) est la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer, touchant environ 10 millions de personnes dans le monde. Elle est caractérisée par la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire (pars compacta) et par la présence d'inclusions cytoplasmiques appelées corps de Lewy, composées principalement d'alpha-synucléine agrégée. Cliniquement, elle se manifeste par la triade classique : tremblement de repos, rigidité musculaire et bradykinésie, auxquels s'associent fréquemment des troubles cognitifs, du sommeil et du système nerveux autonome. Des formes génétiques ont été identifiées, impliquant des mutations dans les gènes SNCA, LRRK2, Parkin, PINK1 et DJ-1. (**Poewe, W., et al. 2017).**

1-4-3-La sclérose latérale amyotrophique (SLA):

La SLA est une maladie neurodégénérative fatale affectant sélectivement les motoneurones supérieurs et inférieurs, conduisant à une paralysie musculaire progressive. Son pronostic est sévère, avec une survie médiane de 2 à 5 ans après le diagnostic. Environ 10 % des cas sont familiaux, liés à des mutations dans les gènes SOD1, FUS, TDP-43 ou C9orf72. Cette dernière mutation expansion d'une répétition hexanucléotidique GGGGCC dans C9orf72 est également retrouvée dans la dégénérescence lobaire frontotemporale (DLFT), suggérant un continuum physiopathologique.(**Taylor, J.P et al 2016)**

1-4-4- La maladie de Huntington:

La maladie de Huntington est une affection neurodégénérative héréditaire, autosomiquedominante, causée par une expansion du triplet CAG dans le gène HTT sur le chromosome 4. Cette mutation entraîne la production d'une protéine huntingtine anormalement longue qui s'accumule et altère la fonction des neurones du striatum. Elle se manifeste cliniquement par des mouvements involontaires choréiques, un déclin cognitif progressif et des troubles psychiatriques. Son caractère monogénique en fait un modèle d'étude privilégié des maladies neurodégénératives. (**Ross, C.A.,et al 2011).**

1-4-5- Les démences :

Un spectre de maladies neurodégénératives Le terme « démence » désigne un syndromeclinique et non une maladie unique caractérisé par un déclin progressif des fonctions cognitives suffisamment sévère pour perturber l'autonomie dans les activités de la vie quotidienne. Plusieurs maladies neurodégénératives peuvent en être la cause

-Maladie d'Alzheimer (MA) : cause la plus fréquente, représentant 60 à 70 % des cas

-Démence à corps de Lewy (DCL) : deuxième cause de démence dégénérative, caractérisée par des fluctuations cognitives, des hallucinations visuelles et un syndrome parkinsonien

-Dégénérescence lobaire frontotemporale (DLFT) : atteinte préférentielle des lobesfrontaux et temporaux, se manifestant par des troubles du comportement et/ou du lan.

-Démence vasculaire : conséquence d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) ou d'uneischémie chronique des petits vaisseaux cérébraux.

-**Démence mixte :** association fréquente chez le sujet âgé de lésions d'Alzheimer et de lésions vasculaires**. (Livingston, G., et al. 2020).**

1-5 Les maladies vasculaires cérébrales:

Les maladies vasculaires cérébrales regroupent l'ensemble des atteintes du cerveau liées à un dysfonctionnement de sa vascularisation. L'accident vasculaire cérébral (AVC) en est la manifestation la plus dramatique. Il peut être ischémique (occlusion artérielle, représentant 85 % des cas) ou hémorragique (rupture d'un vaisseau). L'AVC est la deuxième cause mondiale de mortalité et la première cause de handicap acquis chez l'adulte. La leucoaraïose dégénérescence diffuse de la substance blanche liée à l'ischémie chronique des petits vaisseaux qui est un facteur de risque important de déclin cognitif et de démence vasculaire**. (Feigin, V.L., et al. 2022).**

1-6 Les maladies infectieuses et inflammatoires du système nerveux central

Le cerveau peut être le siège d'infections bactériennes (méningites à méningocoque, pneumocoque), virales (encéphalites herpétiques, méningites à entérovirus, neuro-COVID-19), fongiques (chez l'immunodéprimé) ou parasitaires (neurocysticercose, paludisme cérébral).

Ces infections déclenchent une réponse inflammatoire intracérébrale pouvant conduire à des lésions définitives. Les maladies neuro-inflammatoires auto-immunes dont la sclérose en plaques (SEP) est la plus fréquente impliquent une attaque du système immunitaire contre des composants du SNC (myéline, axones), entraînant des trouble ssensitivo-moteurs et cognitifs évolutifs.**(Nath, A., & Smith, B. 2021).**

1-7 Les tumeurs cérébrales:

Les tumeurs cérébrales constituent un groupe très hétérogène de néoplasies, primitives (gliomes, méningiomes, médulloblastomes) ou secondaires (métastases).

Les glioblastomes (GBM), tumeurs gliales de haut grade, sont les plus agressifs, avec une médiane de survie inférieure à 15 mois malgré un traitement multimodal.

Les progrès de la génomique tumorale (séquençage de nouvelle génération, NGS) ont permis d'identifier des mutations clés (IDH1/2, EGFR, TERT, co-délétion 1p/19q) qui guident aujourd'hui le diagnostic, le pronostic et le traitement ciblé de ces tumeurs **(Louis, D.N., et al. 2021).**

1-8 Les troubles psychiatriques:

Les troubles psychiatriques, schizophrénie, troubles bipolaires, dépression majeure, troubles anxieux, troubles du spectre autistique, constituent une cause majeure de morbidité mondiale. Bien que longtemps distingués des maladies neurologiques, ils sont aujourd'hui reconnus comme des maladies cérébrales à part entière, impliquant des dysfonctionnements de circuits neuronaux spécifiques (circuits dopaminergiques, sérotoninergiques, glutamatergiques), des anomalies de la connectivité corticale et, pour certains, une contribution génétique polygénique importante. La frontière entre neurologie et psychiatries'estompe progressivement avec l'avènement des neurosciences modernes **(Insel, T.R., et al2015).**

1-9 La maladie d'Alzheimer : définition, histoire et épidémiologie

1-9-1 Définition et contexte historique:

La maladie d'Alzheimer (MA) est une pathologie neurodégénérative progressive, irréversible, caractérisée par la perte progressive des fonctions cognitives, en particulier la mémoire épisodique aboutissant à une perte totale d'autonomie. Elle constitue la cause la plus fréquente de syndrome démentiel dans le monde. Le nom de la maladie rend hommage au psychiatre et neurologue allemand Alois Alzheimer, qui en décrivit le premier cas clinico-neuropathologique en 1906.

En novembre 1901, Alois Alzheimer examine Auguste Deter, une femme de 51 ans présentant des troubles de mémoire sévères, une désorientation, des hallucinations et des troubles du langage. Après son décès en 1906, Alzheimer analyse son cerveau au microscope et observe deux lésions caractéristiques qui porteront désormais son empreinte dans l'histoire de la médecine : des dépôts extracellulaires denses (les plaques séniles) et des enchevêtrements intraneuronaux de filaments anormaux (les dégénérescences neurofibrillaires (DNF)). Il présente ces observations lors du 37e

Congrès des psychiatres, allemands de l'Ouest à Tübingen le 3 novembre 1906 **(Goedert, M., et al 2006).**

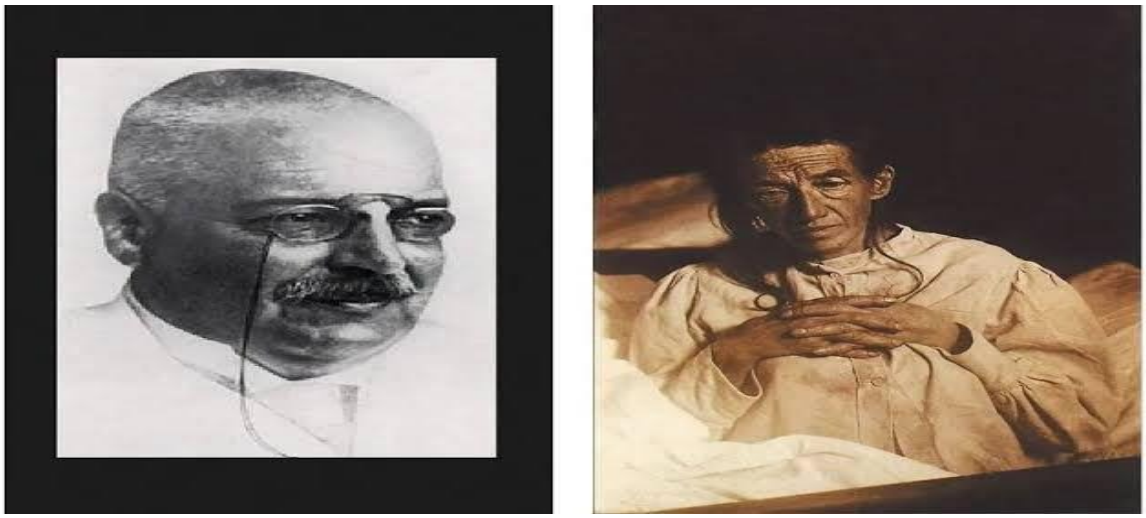


Figure1.3 : Alois Alzheimer et sa patiente Auguste Deter : à l'origine de la description clinico-neuropathologique de la maladie d'Alzheimer (1906).

1-9-2 Épidémiologie mondiale et en Algérie:

La maladie d'Alzheimer représente un enjeu de santé publique mondial d'une ampleur croissante. En 2023, on estime à plus de 55 millions le nombre de personnes atteintes de démence dans le monde, dont environ 60 à 70 % souffrent de la maladie d'Alzheimer. Ce chiffre devrait atteindre 139 millions d'ici 2050, en raison du vieillissement global des populations (Organisation Mondiale de la Santé, 2023). L'incidence annuelle dépasse 10 millions de nouveaux cas. Le coût économique mondial des soins liés aux démences est estimé à plus de 1 300 milliards de dollars par an **(Organisation Mondiale de la Santé 2023**).

En Algérie, comme dans l'ensemble des pays du Maghreb, la transition démographique et L'allongement de l'espérance de vie exposent la population à une augmentation prévisible de la prévalence des maladies neurodégénératives. Les données

épidémiologiques locales restent encore insuffisantes, mais des estimations nationales situent le nombre de personnes atteintes de démence entre 200 000 et 300 000, un chiffre probablement sous-estimé en raison du déficit de dépistage et de structures spécialisées. **(Benamer, H.T.S., et al 2009).**

1-10 Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer:

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par deux lésions neuropathologiques majeures :

Les plaques amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires. Leur accumulationprogressive aboutit à la destruction synaptique, à la mort neuronale et au déclin cognitif. La première lésion résulte du clivage anormal de la protéine APP par la voie amyloïdogène, impliquant BACE1 puis le complexe γ-sécrétase, qui génèrent le peptide Aβ42particulièrement agrégant et neurotoxique. Ce peptide s'auto-agrège en oligomères, espèces les plus délétères, puis en fibrilles constituant les plaques séniles extracellulaires.

Dans les formes sporadiques, le problème tient moins à une surproduction qu'à une clairance insuffisante de l'Aβ, due à l'altération des systèmes d'élimination, dégradation enzymatique, système glymphatique, transport via la BHE ou phagocytose microgliale favorisée notamment par le vieillissement et le variant APOE4. (**Selkoe, D.J., et al 2016).**

La seconde lésion implique la protéine Tau, dont l'hyperphosphorylation pathologique entraîne sa disociation des microtubules, sa propre agrégation en filaments hélicoïdaux et la formation de dégénérescences neurofibrillaires intraneuronales. Leur propagation suit un schéma anatomique précis en six stades, des régions entorhino-hippocampiques vers le néocortex, corrélant étroitement avec la sévérité clinique de la démence. (**Heneka, M.T., et al 2015).**

À ces deux lésions s'ajoute la neuroinflammation, aujourd'hui reconnue comme un acteur précoce et central. L'activation chronique de la microglie entretient un environnement pro- inflammatoire délétère, aggravant la neurodégénérescence. Enfin, c'est la perte synaptique détectable dès les stades précliniques et pouvant atteindre 25 à 50 % dans les formes avancées qui corrèle le mieux avec le déclin cognitif, précédant la mort neuronale

qui touche préférentiellement les neurones cholinergiques, les cellules pyramidales corticales et les neurones hippocampiques CA1. (**Goedert, M.,et al 2017**).

-1-11 Diagnostic et prise en charge de la maladie d'Alzheimer:

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer repose sur une approche multimodale combinant une évaluation neuropsychologique, neuroimagerie et biomarqueurs biologiques.

Les tests cognitifs (MMSE, MoCA, RL/RI-16) permettent de quantifier et de suivre les déficits. L'IRM cérébrale élimine d'autres causes de démence et visualise l'atrophie hippocampique, tandis que la TEP au FDG, la PET amyloïde et la PET tau autorisent une détection directe des lésions, y compris au stade préclinique. Sur le plan biologique, l'analyse du LCR met en évidence une triade caractéristique, diminution de l'Aβ42, élévation de la T-tau et de la P- tau181, désormais complétée par des biomarqueurs sanguins non invasifs en plein essor, ouvrant la voie à un dépistage à grande échelle. (**Hansson, O. (2021).**

Sur le plan thérapeutique, aucun traitement curatif n'existe à ce jour. Les traitements symptomatiques (inhibiteurs de l'acétylcholinestérase) pour les formes légères à modérées, la mémantine pour les formes modérées à sévères, qui améliorent transitoirement les fonctions cognitives sans modifier l'évolution de la maladie. Une rupture majeure a néanmoins été franchie avec l'approbation du lécanemab en 2023, puis du donanemab en 2024 : ces anticorps monoclonaux anti-amyloïdes, indiqués aux stades précoces, ralentissent significativement le déclin cognitif et confirment la validité de la cible amyloïde après des décennies d'échecs thérapeutiques. En parallèle, la prise en charge non pharmacologique stimulation cognitive, activité physique, orthophonie, ergothérapie, soutien aux aidants demeure un pilier indispensable de la gestion globale de la maladie (**van Dyck, C.H., et al. (2023).**

Chapitre 2 : Formes héréditaires de la maladie d'Alzheimer

1-Définition :

La maladie d'Alzheimer est une affection cérébrale chronique de cause multifactorielle, qui se manifeste généralement après 65 ans. Elle touche principalement les personnes âgées et présente une période de latence **(Amieva et al., 2008)**.

Il s'agit d'une maladie neurodégénérative caractérisée par une altération progressive et irréversible des fonctions cognitives, en particulier de la mémoire. Chez les personnes atteintes, on observe une disparition progressive des neurones responsables de la programmation de nombreuses actions, entraînant une dégradation des facultés cognitives (mémoire, raisonnement, langage, etc) (**El Kadmiri, 2013).**

La maladie d'Alzheimer se distingue en deux grands sous-types : d'une part les formes familiales précoces, liées à des mutations génétiques spécifiques de forte pénétrance, et d'autre part les formes sporadiques tardives, associées à une combinaison de facteurs de risque environnementaux, vasculaires et de polymorphismes génétiques, parmi lesquels APOE ε4 joue un rôle majeur **(Kunkle et al., 2019 ; Livingston et al., 2024).**

Les principaux signes physiopathologiques communs aux deux formes sont la présence de plaques amyloïdes, constituées de peptides β-amyloïdes (Aβ), et d'enchevêtrements neurofibrillaires, formés de protéine Tau hyperphosphorylée, qui s'accumulent progressivement dans le cortex cérébral et entraînent une perte neuronale, une diminution de l'autonomie et une altération des activités quotidiennes **(Le Cerveau, 2019).**

2-Caractéristiques des formes familiales (autosomiques dominantes) :

La forme familiale autosomique dominante (ADAD) représente moins de 1% des cas totauxde MA, mais est d'environ 50% des formes familiales précoces **(Pasteur-Lille, 2023 ; Institut du Cerveau, 2017).**

Elle est associée à des mutations autosomiques dominantes dans les gènes PSEN1, PSEN2 et APP (PSEN1 ≈ 69%, APP ≈ 13–15%, PSEN2 ≈ 2%), caractérisées par une pénétrance quasi complètement prédictive, ce qui explique leur transmission verticale au sein des lignées familiales **(Pasteur-Lille, 2023).**

Cliniquement, ces formes se distinguent par un début précoce, généralement compris entre 35 et 65 ans, avec une évolution progressive comparable à celle des formes sporadiques, bien que l'espérance de vie moyenne reste globalement similaire entre les formes précoces familiales et tardives sporadiques **(Rujeedawa et al., 2021) (Nardini,E et al.,2021).**

Les mutations de PSEN1 sont souvent associées aux formes les plus précoces, avec un début parfois inférieur à 40 ans, tandis que les mutations d'APP ou de PSEN2 présentent un âge d'apparition plus variable, reflétant une diversité phénotypique marquée en termes d'âge de début, de gravité et de tableau clinique. Sur le plan clinique, la présentation initiale reste le plus souvent un syndrome amnésique, avec atteinte progressive de la mémoire épisodique, mais des formes atypiques sont fréquentes, incluant des troubles du langage, des déficits exécutifs, des troubles du comportement, voire une démence frontale ou visuelle, ce qui témoigne d'une forte hétérogénéité phénotypique **(Rujeedawa et al., 2021).**

Par ailleurs, les formes autosomiques dominantes montrent une fréquence plus élevée de signes neurologiques, notamment les crises d'épilepsie, les myoclonies et les roubles moteurs, par rapport aux formes sporadiques classiques **(Rujeedawa et al., 2021).**

Neuropathologiquement, elles se caractérisent par une accumulation précoce et massive de peptides Aβ, la formation de plaques amyloïdes diffuses, ainsi que d'enchevêtrements neurofibrillaires qui deviennent visibles plusieurs années avant l'apparition des symptômes cliniques, ce qui en fait un modèle privilégié pour l'étude des stades prodromiques et précliniques de la MA **(Kunkle et al., 2019 ; Livingston et al., 2024).**

3- Présentation des gènes majeurs : APP, PSEN1, PSEN2:

Dans la maladie d'Alzheimer familiale autosomique dominante, les mutations des gènes APP, PSEN1 et PSEN2 perturbent le métabolisme de la protéine précurseur amyloïde, ce qui dés équilibre la production des peptides β-amyloïdes en augmentant la forme Aβ42 **(Xiao et al., 2021).**

Le gène APP, fortement exprimé dans le cerveau, est un acteur physiopathologique majeur de la maladie (**Selkoe, 2001).**

3-1-Le gène APP (AmyloidPrecursorProtein) :

Le gène APP occupe une place prépondérante dans l'étude des formes héréditaires de la maladie d'Alzheimer. Chez l'Homme, il est codé par un gène unique localisé sur le chromosome 21 **(21q21.3) (Kang et al., 1987).**

Il appartient à une famille multigénique comprenant également les gènes codant pour les protéines APLP1 et APLP2. Toutefois, bien qu'ils partagent des homologies de séquence, seul l'APP contient la séquence spécifique permettant la libération du peptide amyloïde-β (Aβ) **(Wasco et al., 1993 ; Wasco, Brook and Tanzi, 1993).**

Sur le plan génétique, ce gène est constitué de 19 exons. Le mécanisme d'épissage alternatif des exons 7, 8 et 15 donne naissance à une dizaine d'isoformes, dont les tailles varient de 365 à 770 acides aminés. On distingue trois isoformes majeures : l'APP695, l'APP751 et l'APP770.

Une spécificité tissulaire remarquable est observée : les formes APP751 et 770 sont majoritairement exprimées dans les tissus périphériques, tandis que l'isoforme APP695 est quasi exclusivement et fortement exprimée dans les neurones. Cette spécificité neuronale est liée à l'absence de l'exon 7 codant pour un domaine inhibiteur de sérine protéase de type Kunitz (KPI) **(Neve et al., 1988 ; Golde et al., 1990 ; Zheng and Koo, 2006).**

D'un point de vue structural, l'APP est une glycoprotéine transmembranaire de type I organisée en trois domaines principaux :

1. Un large domaine extracellulaire (N-terminal) : comprenant un peptide signal, un domaine E1 riche en cystéine, ainsi que les domaines variables KPI et Ox-2

2. Un domaine transmembranaire : qui contient une partie de la séquence du peptide Aβ (exons 16-17).

3. Un court domaine intracellulaire (C-terminal) : possédant le motif conservé YENPTY, essentiel pour le trafic membranaire et l'internalisation.

Dans le cadre des formes héréditaires précoces, plusieurs mutations pathogènes ont été identifiées sur ce gène. La première, située au codon 717 (mutation London), a mis en évidence le lien direct entre l'APP et la pathologie familiale **(Goate et al., 1991 Chartier-Harlin et al., 1991**).

D'autres altérations ont suivi, notamment aux codons 670/671 (mutation suédoise) et 716 (mutation Floride). Ces mutations favorisent une augmentation de la production du peptide Aβ42 par rapport à l'augmentant ainsi son potentiel d'agrégation neurotoxique **(Eckman et al., 1997).**

Enfin, l'importance de l'effet de dose génique est illustrée chez les patients atteints de trisomie 21 ou porteurs d'une duplication du gène APP. La présence d'une copie supplémentaire du gène entraîne une surexpression de la protéine, conduisant inévitablement à une accumulation accrue de peptides amyloïdogéniques et à la formation précoce de plaques amyloïdes (**Lott and Head, 2001 ; Cabrejo et al., 2006).**

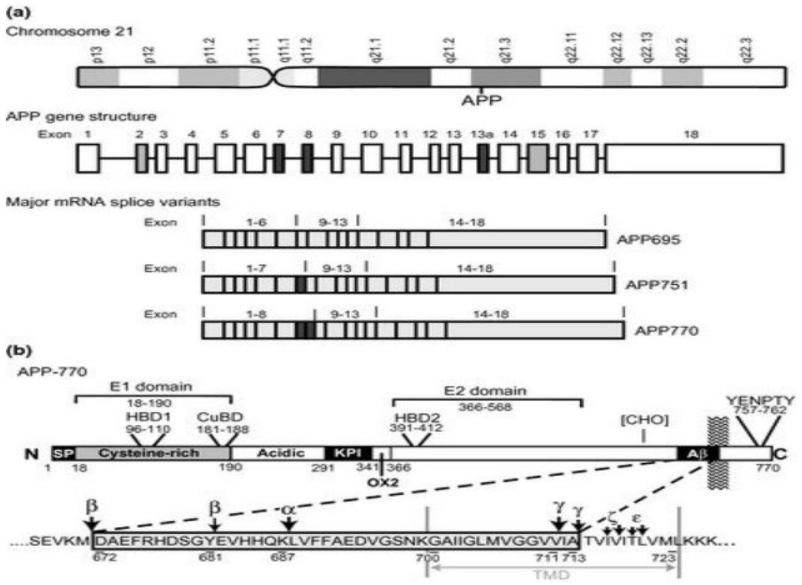


Figure 2.1: **Structure du gène, de l'ARNm et de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP**). (a) Le gène APP est situé sur le chromosome 21q21.3. Ce gène comporte 18 exons. L'épissage alternatif des exons 7 et 8 (gris foncé) peut conduire à l'expression d'isoformes de695, 751 et 770 acides aminés. Les exons 2 et 15 (gris clair) sont excisés dans l'isoformeAPP639 (Edgar Dawkins, et David H Petit. 2014).

3-2- les gènes PSEN1 et PSEN2 :

Les gènes PSEN1 et PSEN2 codent pour les présénilines, des composants essentiels du complexe enzymatique -sécrétase. Leurs mutations sont les causes génétiques les plus fréquentes des formes familiales à début précoce de la maladie d'Alzheimer.

- Le Gène PSEN1 :

Localisé sur le bras long du chromosome 14, plus précisément en position 14q24.3. Il code pour la protéine Préséniline 1 et est impliqué dans la majorité des cas de maladie d'Alzheimer héréditaire à apparition très précoce **(Duering et al., 2005).**

Les mutations PSEN1 sont dominantes, fréquentes (environ 80 % de tous les cas familiaux connus) et conduisent à une forme très agressive et très précoce de la maladie, puisqu'elles touchent des personnes jeunes, entre 24-50 ans. Il s'agit généralement de mutations ponctuelles, dites faux sens, substituant un acide aminé à un autre **(Campion et al., 1995).**

-Le Gène PSEN2 :

Peu de temps après la découverte de PSEN1, le gène préséniline 2, (PSEN2) est isolé et caractérisé (**Rogaev et al., 1995; Sherrington et al., 1995).** Ce gène est localisé sur le bras long du chromosome 1, en position 1q42.13. Il code pour la Préséniline 2 **(Hutton and Hardy, 1997).**

PSEN2 présente une forte homologie avec PSEN1 (67% chez l'humain). Contrairement à PSEN1, les mutations dans le gène PSEN2 rares (9 mutations identifiées), sont associées à une forme familiale moins agressive (entre 40-70 ans) et souvent associée à une cardiomyopathie **(Li et al., 2006).**

Ces deux gènes codent pour des protéines modulant l'activité métabolique de la protéine APP. De plus, faisant partie intégrante de la γ-sécrétase, elles favorisent le clivage du fragment APP aboutissant à la formation du peptide Aβ42 pour les présénilines mutées et les peptides Aβ40 et Aβ42 pour les présénilines sauvages (**Citron et al., 1997; Scheuner et al., 1996 ; Xia et al., 1998).**

Ainsi, ce mécanisme par lequel les mutations PSEN1 produisent leur effet délétère sembleêtre la diminution de l'activité γ-sécrétase, aboutissant à la production de forms Aβ1-42plutôt que Aβ1-41 (**Scheuner et al., 1996).**

4-Mécanismes moléculaires : production de peptides amyloïdes, mutations et conséquences pathologiques :

4-1- Production de peptides amyloïdes :

Le métabolisme de la protéine APP repose sur un ensemble complexe de clivagesenzymatiques au sein de divers compartiments cellulaires, assurés par des enzymes appelées « sécrétases », dont l'activité dépend fortement de la localisation subcellulaire de l'APP **(Haasset al., 2012).**

Dans le cerveau sain, ce métabolisme est majoritairement orienté vers la voie non amyloïdogénique, initiée par l'action de l'α-sécrétase appartenant à la famille des métalloprotéases ADAM, notamment ADAM10 et ADAM17 **(Van der Kant and Goldstein, 2015 ; Vingtdeux and Marambaud, 2012).**

Ce clivage, réalisé au sein de la séquence du peptide Aβ, empêche sa formation et conduit à la libération du fragment soluble sAPPα, doté de propriétés neurotrophiques et neuroprotectrices, ainsi que du fragment membranaire C83 **(Esch et al., 1990 ; Anderson et al., 1991 ; Das et al., 2013)**.

Ce dernier est ensuite clivé par la γ-sécrétase pour produire un peptide non pathogène (p3) et le domaine intracellulaire AICD, impliqué dans la régulation de l'expression génique (**Haass et al., 1993 ; van der Kant and Goldstein, 2015).**

Dans la voie amyloïdogénique, le fragment soluble sAPPβ et le β-CTF sont libérés suite au clivage de l'APP par la β-sécrétase. Le β-CTF est ensuite clivé par la γ-sécrétase en peptide Aβ et AICD d'après (**Evrard et al., 2018).**

À l'inverse, une fraction minoritaire de l'APP (~10 %) est engagée dans la voie amyloïdogénique, qui se déroule principalement dans les compartiments endosomaux en conditions acides favorables à l'activité enzymatique **(Penke et al., 2017 ; Das et al., 2015)**.

Dans cette voie, l'APP est d'abord clivée par la β-sécrétase (BACE1), générant les fragments sAPPβ et C99 (**Vassar et al., 1999).**

Ce fragment est ensuite clivé par le complexe γ- sécrétase, composé des présénilines PSEN1 et PSEN2, de la nicastrine, d'Aph-1 et de Pen-2, conduisant à la formation des peptides Aβ (notamment Aβ40 et Aβ42) ainsi que du fragment AICD **(De Strooper and Annaert, 2010 ; Takasugi et al., 2003 ; van der Kant and Goldstein, 2015).**

Par ailleurs, des clivages non canoniques peuvent survenir, notamment via des caspases, produisant des fragments tels que C31, associés à la pathologie d'Alzheimer (**Barnes et al., 1998 ; Lu et al., 2000 ; Nhan et al., 2015).**

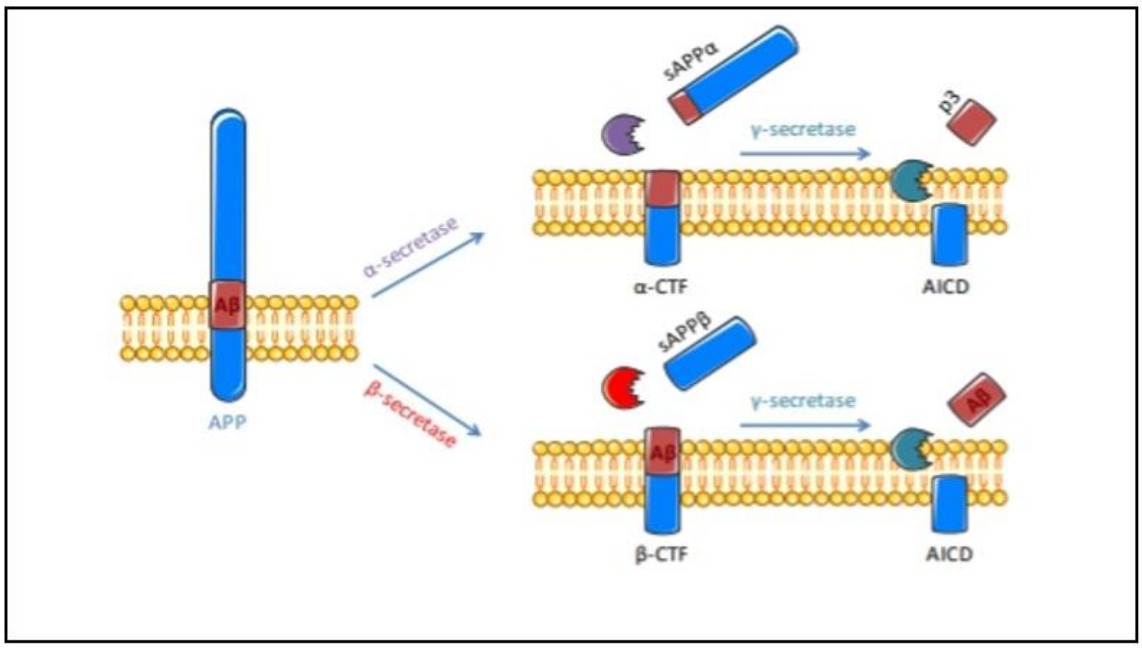


Figure 2.2 : **Les voies classiques non-amyloïdogénique et amyloïdogénique de l'APP.** Après synthèse Et maturation, l'APP peut classiquement suivre deux voies différentes: la voie non amyloïdogénique ou la voie amyloïdogénique, cette dernière étant à l'origine de la production des peptides Aβ. Dans la voie non amyloïdogénique, l'APP est d'abord clivée par l'α-sécrétase dans la séquence Aβ, libérant un fragment soluble sAPPα et un fragment carboxy-terminal transmembranaire (APP-CTF) appelé C83 (ou α-CTF). Ensuite, la γ- sécrétase clive l'α-CTF en fragment p3 et en domaine intracellulaire de l'APP (AICD).

4-2- Les sécrétases impliquées dans la production de Aβ

L'activité des sécrétases joue un rôle central dans l'orientation du métabolisme de l'APP :

- L'α-sécrétase (ADAM9, 10, 17, 19), en particulier ADAM10, assure un clivage constitutif protecteur empêchant la formation de Aβ**(Kuhn et al., 2010 ; Kumar et al., 2018).**

- La β-sécrétase (BACE1), active en milieu acide, initie la voie amyloïdo génique au niveau des endosomes (**Vassar et al., 1999 ; Das et al., 2015).**
- La γ-sécrétase, complexe multiprotéique (PS1/PS2, Nicastrine, Aph-1, Pen-2), realize le clivage final produisant Aβ40 ou Aβ42 **(Funamoto et al., 2004 ; Kakuda et al., 2006 ; De Strooper and Annaert, 2010).**

Des sécrétases alternatives (δ, η, Méprineβ) contribuent également à diversifier les produits de clivage et à moduler leur potentiel pathogène **(Bien et al., 2012 ; Zhang et al., 2015 ; Willem et al., 2015).**

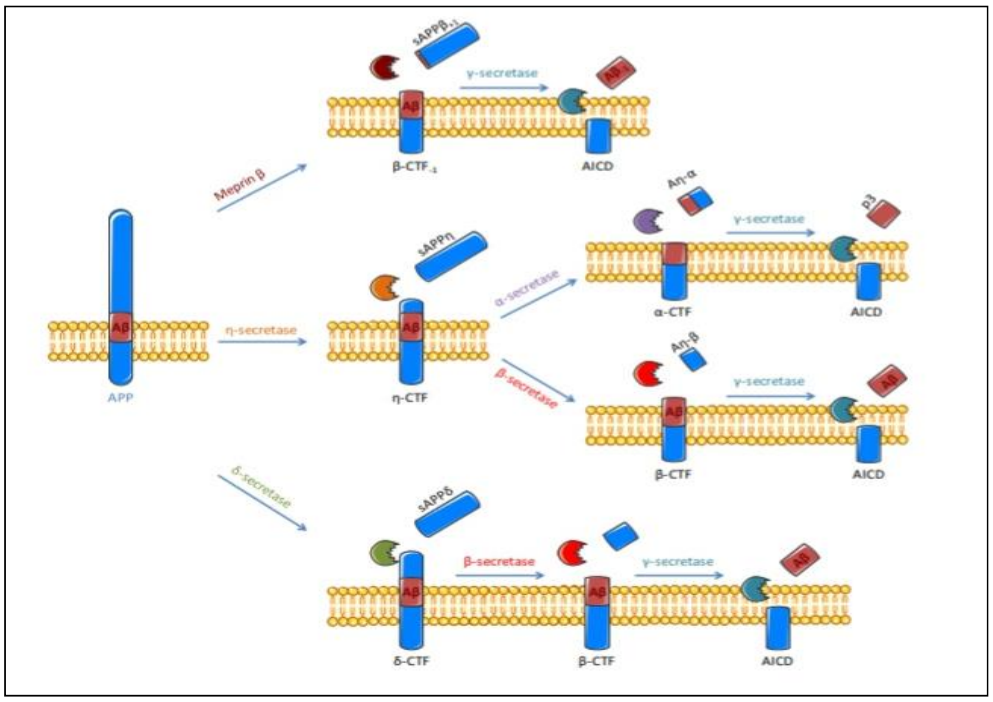


Figure 2.3 :Les nouveaux clivages de l'APP. Alternativement à un clivage direct par l'α- ou la β-sécrétase, l'APP peut être prise en charge par d'autres sécrétases récemment décrites. La méprineβ peut agir en tant que variante de la β-sécrétase, libérant un fragment sAPPβ avec un acide aminé en plus (sAPPβ+1) et un β-CTF avec un acide aminé en moins (β-CTF-1). Le β-CTF-1 est, comme son homologue β-CTF, clivé par la γ-sécrétase. La δsécrétase clive l'APP en fragments sAPPδ et δ-CTF. Le δ-CTF peut suivre la voie amyloïdogénique ou non amyloïdogénique, libérant les produits Aδ-β et β-CTF ou Aδ-α et α-CTF, respectivement. Les APP-CTFs restants (α- et β-) sont probablement clivés par la γ-sécrétase, suivant les voies classiques.Laη-

sécrétase transforme l'APP en sAPPη et en η-CTF. Les clivages successifs du η-CTF par les α- et β-sécrétases libèrent ainsi les peptides Aβ et AICD.D'après (Evrard et al., 2018).

4-3- Métabolites de l'APP et leur rôle biologique

Les clivages successifs de l'APP génèrent plusieurs fragments biologiquement actifs aux fonctions variées (**Andrew et al., 2016) :**

- sAPPα :neuroprotecteur
- sAPPβ :activité plus limitée
- Aβ : peptide central dans la pathologie
- AICD : impliqué dans la signalisation intracellulaire
- CTFs :intermédiairesmembranaires

4-4- Voies de dégradation de l'APP et des peptides Aβ

La régulation du métabolisme de l'APP dépend également des systèmes de degradationcellulaire :

- Le système ubiquitine-protéasome (UPS) dégrade les protéines à courte durée d vie **(Nam et al., 2017),** bien que son rôle direct sur l'APP reste débattu **(Kaneko et al.,2010).**
  - La voie lysosomale constitue un mécanisme majeur de dégradation de l'APP et des CTFs (**Vingtdeux et al., 2007 ; González et al., 2017).**
  - Le peptide Aβ est éliminé par plusieurs enzymes, notamment l'IDE et la néprilysine (**Saido and Leissring, 2012),** ainsi que par des cathepsines en intracellulaire (**Asai et al., 2011).**
  - L'AICD est principalement dégradé par l'IDE (**Edbauer et al., 2002).** Un dysfonctionnement de ces systèmes favorise l'accumulation pathologique de Aβ**(Pera et al., 2013 ; Chung et al., 2018 ; Colacurcio et al., 2018).**

5- Les mutations affectant la production du peptide Aβ

Les mutations génétiques situées sur les gènes APP, PSEN1 et PSEN2 perturbent profondément l'homéostasie du peptide Aβ, en modifiant non seulement son taux de

production, mais aussi sa stabilité structurelle et son élimination métabolique **(Haass et al., 1995 ; Campion et al., 2017).**

Ces altérations augmentent la proportion de formsamyloïdogènes, notamment du peptide Aβ42, ce qui favorise l'agrégation et la formation de plaques amyloïdes, et sont responsables des formes autosomiques dominantes de la maladie d'Alzheimer (**Rujeedawa et al., 2021 ; Institut du Cerveau, 2017).**

Des études récentes montrent par ailleurs que certaines mutations de PSEN1 et PSEN2 modifient la spécificité de la γ-sécrétase, augmentant le ratio Aβ42/Aβ40, ce qui renforce l'idée d'un lien direct entre ces mutations et l'initiation de la pathologie amyloïde (**Psen1 review, 2021 ;.Campion, D., et al. (2017).**

5-1- Les mutations du gène APP

C'est en 1991 que les premières mutations du gène APP ont été découvertes, au sein de familles frappées par une forme précoce de la maladie d'Alzheimer. Depuis lors, elles sont devenues un modèle de référence incontournable pour mieux comprendre comment les depots amyloïdes se forment et contribuent à la maladie (**Goate et al., 1991).**

Ces mutations se concentrent dans deux zones particulièrement sensibles du gène, situées de part et d'autre des sites où les sécrétases coupent la protéine APP : la région 670–671, proche du site de clivage de la β-sécrétase, et la région 715–717, voisine de celui de la γ-sécrétase. Parmi les plus connues figurent la mutation dite « suédoise » (K670N/M671L) et la mutation de Londres (V717I) **(Chartier-Harlin et al., 1991).**

- La mutation de Londres mérite q'on s'y prévoit. En remplaçant simplement une valine par une isoleucine au niveau du codon 717, elle suffit à déclencher la maladie dans toutes les familles qui la portent et ce, de façon systématique, selon un mode de transmission autosomique dominant. C'est précisément cette co-ségrégation constante avec la maladie qui en fait un marqueur pathogène particulièrement éloquent. Plus largement, toutes les mutations décrites sur les exons 16 et 17 se situent au niveau des sites de clivage de l'APP, ce qui perturbe le traitement normal de la protéine et dérègle la production du peptide Aβ. Celles qui se trouvent entre les codons 714 et 717 dont la mutation de Londres , ont un effet supplémentaire : elles augmentent le rapport

Aβ42/Aβ40, favorisant ainsi la production de fragments plus longs, plus instables, et nettement plus enclins à s'agréger en plaques **(Haass et al., 1995).**

- La mutation suédoise agit différemment, mais avec des conséquences tout aussi délétères. En facilitant le clivage de l'APP par la β-sécrétase, elle entraîne une élévation des taux globaux d'Aβ40 et d'Aβ42, accélérant ainsi le processus d' amyloïdogenèse. Les forms familiales précoces liées au gène APP se déclarent en général entre 43 et 62 ans. Elles représentent environ 3 à 5 % des cas d'Alzheimer à début précoce, et seulement 0,5 % de l'ensemble des cas. Des chiffres modestes, certes, mais qui ne doivent pas faire oublier leur valeur scientifique considérable : ces formes rares sont parmi les plus instructives que l'on connaisse pour décrypter les mécanismes de la maladie **(Campion, D., et al. 2017) .**

- La duplication du locus APP : À côté des mutations ponctuelles, une autre anomalie génétique a retenu l'attention. C'est une mutation identifiée dans une vingtaine de familles à travers le monde, elle entraîne une surproduction de la protéine APP et, par contre-coup, une augmentation significative des peptides Aβ. Cliniquement, elle se manifeste par une forme autosomique dominante de la maladie d'Alzheimer, souvent accompagnée d'une angiopathie amyloïde cérébrale (**Sleegers et al., 2006).**

La taille de ces duplications est variable de 0,58 à 6,37 mégabases mais le tableau clinique, lui, reste remarquablement constant, car dans tous les cas observés, la duplication n'affecte que le gène APP, sans toucher les gènes voisins **(Lott, I. T., & Head, E. 2012).**

Enfin, il est impossible d'évoquer le gène APP sans mentionner la trisomie 21. Chez les personnes atteintes du syndrome de Down, le chromosome 21 sur lequel est localisé APP est présent en trois exemplaires. Cette surexpression génique suffit à provoquer une accumulation précoce de plaques amyloïdes, et le risque de développer une maladie d'Alzheimer augmente significativement après l'âge de 40 ans. Un lien qui illustre, une fois de plus, à quel point la quantité d'APP produite joue un rôle central dans le déclenchement de la maladie (**Lott, I.T et Head, E , 2012).**

Lott, I. T., & Head, E. (2012). Alzheimer disease and Down syndrome: role of APP gene triplication. Neurobiology of Aging, 33(5), 949–956.

5-2-Mutations du gène préséniline-1 (PSEN1)

Depuis que la préséniline-1 (PSEN1) a été caractérisée, un grand nombre de mutations ont étéidentifiées chez des patients développant la maladie d'Alzheimer avant 60 ans ce que l'onappelle les formes familiales à début précoce (**Campion et al., 2017).**

Le gène PSEN1 occupeune place centrale dans ces formes autosomiques dominantes : environ 70 % des patientsconcernés sont porteurs d'une mutation dite « faux-sens », c'est-à-dire une substitution quiéchange un acide aminé contre un autre, sans modifier la longueur de la protéine, mais avecdes conséquences fonctionnelles potentiellement profondes.

Ces mutations ne se répartissent pas au hasard dans la protéine. Elles se concentrentpréférentiellement dans les domaines transmembranaires notamment le domainetransmembranaire 2, qui en regroupe environ 30 % , et dans la grande boucle hydrophile 6,qui en concentre près de 37,5 %. Ce n'est pas un hasard : ces régions jouxtent les zones de lamembrane impliquées dans la spécificité de clivage de la γ-sécrétase, dont PSEN1 est la sous-unité catalytique. Les études de liaison génétique et d'analyse de pédigrées sont venuesconfirmer que ces mutations co ségrégent bien avec la maladie. L'exemple de la mutationL392V est particulièrement parlant : décrite dans une famille de 37 membres atteints, elle setransmet fidèlement selon un mode autosomique dominant, sans exception connue.(**Alzheimer-genetique.fr, 2023**)

Sur le plan clinique, les porteurs de mutations PSEN1 développent leurs premiers symptoms en moyenne autour de 45 ans. Mais cette moyenne cache une réalité plus nuancée : la variabilité d'un individu à l'autre est importante, et l'âge de début peut différer sensiblement entre membres d'une même famille. Cela laisse penser que d'autres facteurs génétiques ou environnementaux viennent moduler la pénétrance et la sévérité de la maladie, sans qu'on en connaisse encore tous les ressorts **(Sun et al., 2017).**

Pris ensemble, les mutations de APP et de PSEN1 dessinent un tableau cohérent : dans les deux cas, c'est le clivage de l'APP par la γ-sécrétase qui se trouve perturbé, avec pour conséquence un déséquilibre en faveur de la production d'Aβ42 , la forme la plus longue,

la plusagrégante, et la plus toxique du peptide amyloïde. C'est ce basculement qui déclenche la cascade amyloïdique, point de départ reconnu de la maladie d'Alzheimer dans ses formes génétiques les mieux caractérisées (**BrainPost, 2024).**

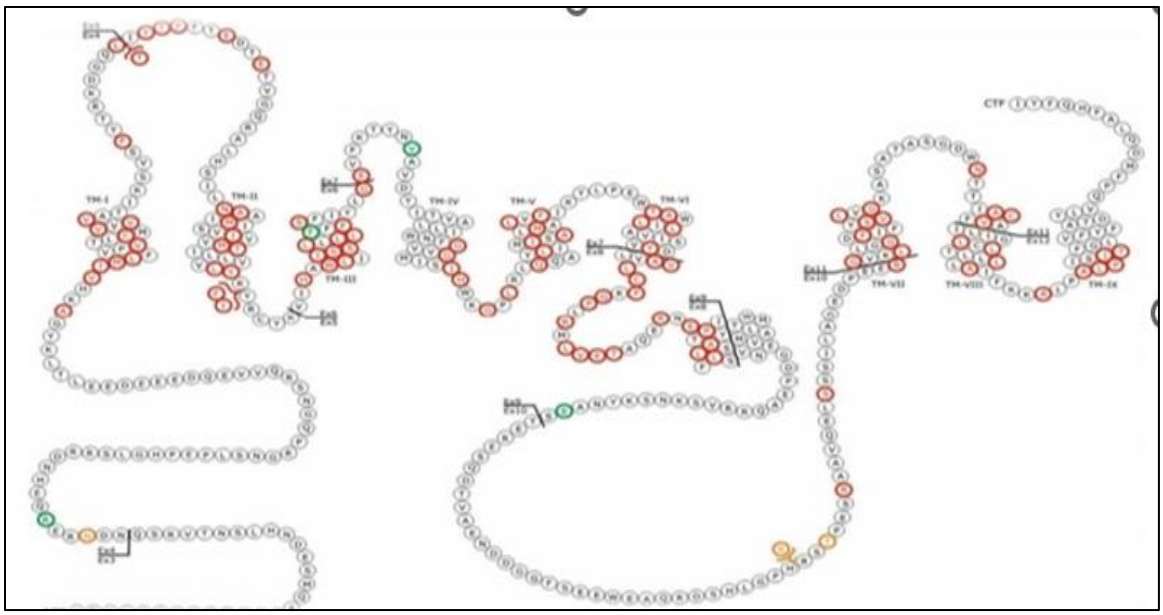


Figure 2.4 : Localisation de la principale mutation de la protéine présiniline 1. En rouge les mutations reconnues comme pathogènes ; en vert les mutations non pathogène; et en orange; les mutations dont la pathogénicité est encore discutée (ANONYME http://www.molgen.ua.ac.be/ADMutations)

5-3- Mutations de la préséniline-2 (PSEN2)

À ce jour, 13 mutations faux-sens ont été répertoriées dans le gène PSEN2, retrouvées au seinde 22 familles touchées par une forme autosomique dominante de la maladie d'Alzheimer(**Alzheimer-genetique.fr, 2023).**

Comme pour PSEN1, ces mutations conduisent à uneaugmentation relative du peptide Aβ42, alimentant ainsi le processus d'amyloïdogenèse etfavorisant la formation de plaques. Cela dit, leur impact biologique est généralement moinsprononcé que celui des mutations PSEN1 une différence de degré qui se reflète aussi dans letableau clinique (**BrainPost, 2024).**

En effet, les formes familiales liées à PSEN2 se déclarent en moyenne autour de 52 ans, soitsensiblement plus tard que celles associées à PSEN1. Cette moyenne recouvre toutefois uneréalité variable : selon la mutation et la famille concernée, l'âge de début des symptômes peuts'étaler entre 40 et 65 ans (**Campion et al., 2017).**

Cette hétérogénéité n'est pas inoffensive,elle témoigne de l'influence probable de facteurs modificateurs, qu'ils soient génétiques ouenvironnementaux, sur l'expression de la maladie (**BrainPost, 2024**).

La pénétrance des mutations PSEN2 reste élevée, mais elle n'est pas toujours totale. Des casde porteurs asymptomatiques à un âge avancé ont été rapportés, un phénomène rare aveccertaines mutations PSEN1, ce qui renforce l'idée que d'autres déterminants biologiquesentrent en jeu pour moduler, voire atténuer, l'expression clinique de la mutation (**Campion etal., 2017**).

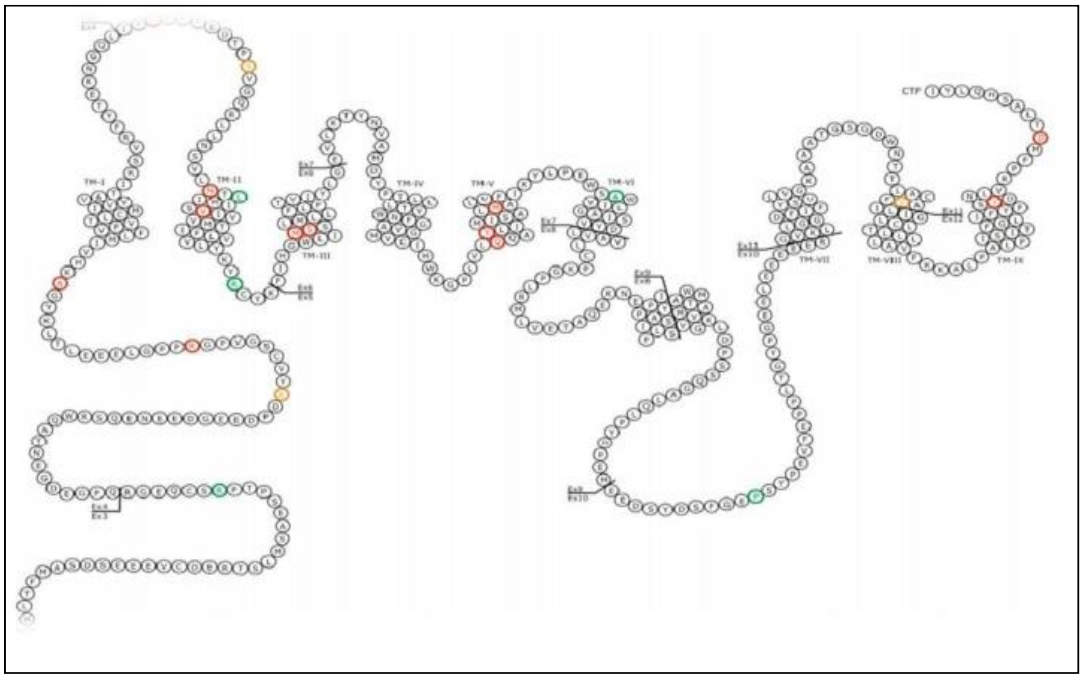


Figure 2.5 : Localisation des principales mutations de la protéine préséniline2. EN rouge les mutations reconnues comme pathogène (http://www.molgen.ua.ac.be/ADMutations)

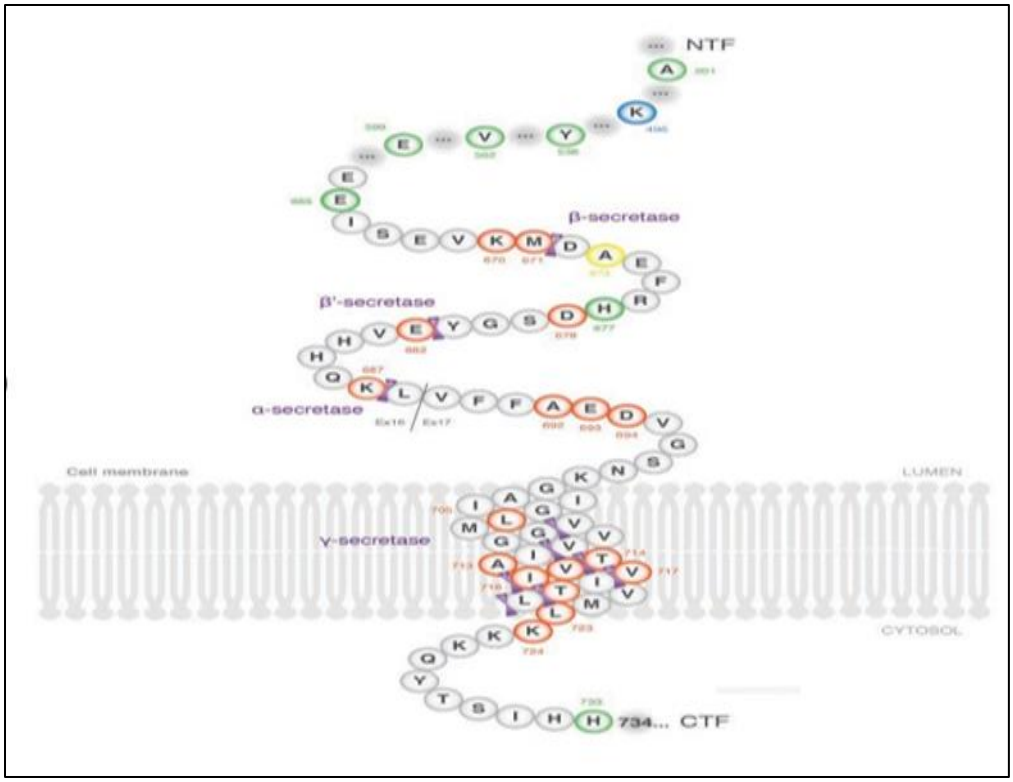


Figure 2.6 : Cartographie des mutations de l'APP. Les mutations sont nommées par rapport à leur position dans la séquence en acide aminé de l'isoforme APP770. Les mutations pathogéniques sont indiquées en rouge et les non pathogéniques en vert. La mutation protectrice 673 est indiquée en jaune et en bleu, une mutation dont l'effet est incertain. Source : alzforum.org/

Chapitre 3 : La forme sporadique de la maladie d'Alzheimer etles facteurs de risque génétiques

La forme sporadique de la maladie d'Alzheimer, majoritaire après 65 ans, est d'origine multifactorielle, c'est l'interactions entre vieillissement, facteurs environnementaux et variants génétiques à faible effet. Parmi ces derniers, l'allèle APOE ε4 et multiples loci identifiés par GWAS allument des voies clés (métabolisme lipidique, immunité microgliale, clairance des protéines) et aident à mieux évaluer le risque et cibler la prévention.

3-1- La forme sporadique :

Les formes sporadiques également appelées formes tardives représentent plus de 95 % des cas de MA. Elles surviennent généralement après 65 ans, sans transmission mendélienne claire. Leur pathogenèse repose sur une architecture génétique polygénique complexe, dans laquelle de nombreux variants d'ADN à faible effet individual interagissent entre eux et avec des facteurs environnementaux pour moduler le risqué global de développer la maladie (**Scheltens et al., 2021).**

Par opposition, les formes monogéniques familiales, à début précoce (avant 60 ans), sont causées par des mutations autosomiques dominantes à pénétrance élevée dans les gènes APP (chromosome 21), PSEN1 (chromosome 14) et PSEN2 (chromosome 1). Ces mutations, bien que rares, sont déterminantes dans les formes familiales précoces **(Kunkle et al., 2019 ; Formaglio et al., 2022).**

3-2- Particularités génétiques des formes sporadiques

Contrairement aux formes familiales, dont l'architecture génétique est dominée par unseul gène causal, les formes sporadiques impliquent :

-Des variants communs à faible effet individuel (OR de 1,1 à 1,2), dont l'effet cumulative est potentiellement synergique (**Kunkle et al., 2019**)

-Des variants rares à effet modéré (OR ~ 2 à 3), comme ceux de TREM2 **(Jonsson et al.,2013)**

-Un locus dominant, APOE, dont l'allèle ε4 constitue le principal facteur de risquegénétique des formes tardives (**Genin et al., 2011)**

Une contribution significative de facteurs environnementaux et épigénétiques qui modulent l'expression des gènes de risque. La compréhension des formes sporadiques nécessite donc une approche intégrative, combinant génomique, épidémiologie et biologie des systèmes.

3-3 Rôle du gène APOE : allèles ε2, ε3 et ε4 et leur impact sur le risque de développer la maladie

3-3-1 Présentation générale du gène APOE

Le gène de l'apolipoprotéine E (APOE), localisé sur le chromosome 19 en position19q13.2, constitue à ce jour le facteur de risque génétique le plus puissant et le mieux caractérisé dans les formes sporadiques de la maladie d'Alzheimer **(Bignall, 1993 ; Strittmatter et al., 1993).**

La protéine APOE est une glycoprotéine multifonctionnelle, essentielle au métabolisme des lipides et au transport du cholestérol au sein du système nerveux central (**Mahley, 1988 ; Kim et al., 2009).**

Elle est synthétisée principalement par les astrocytes et, dans une moindre mesure, par la microglie dans des conditions physiologiques.

Trois allèles principaux définissent le polymorphisme d'APOE, chacun associé à un profil de risque différent pour la MA :

3-3-2 L'allèle ε2 : un effet protecteur L'allèleε2 est la forme la moins fréquente du gène APOE. Il est associé à une diminution significative de la probabilité de développer la MA, ce qui lui confère un statut de variant protecteur (**Corder et al., 1994 ; Silva et al., 2019)**.

Les mécanismes protecteurs supposés incluent une meilleure clairance des dépôts amyloïdes et une réponse inflammatoire atténuée.

3-3-3- L'allèle ε3 : un effet neutre, L'allèle ε3 est le plus fréquent, présent chez 65 à 70 % des individus caucasiens. Il est considéré comme l'allèle de référence, n'induisant ni augmentation ni diminution du risque de développer la MA. Il sert de point de comparaison dans la majorité des études épidémiologiques et génétiques **(Royston et al., 1994).**

3-3-4- L'allèle ε4 : le principal facteur de risque génétique L'allèle ε4 représente le facteur de risque génétique majeur pour les formes sporadiques de la MA. Son impact est dose-dépendant :

-Les hétérozygotes ε3/ε4 présentent un risque de MA multiplié par 4 (**Genin et al., 2011)**

-Les homozygotes ε4/ε4 voient leur risque multiplié par 12 (**Genin et al., 2011)**

-La présence de cet allèle avance l'âge d'apparition de la maladie de 6 à 7 ans (**Kuusistoet al., 1994)**

-Environ 40 à 60 % des patients atteints de MA portent au moins un allèle APOE ε4 **(Kunkle et al., 2019 ; Formaglio et al., 2022).**

3-3-5- Mécanismes neuropathologiques de l'APOE4 :

D'un point de vueneuropathologique, l'APOE4 agit à plusieurs niveaux :

-Production et agrégation du peptide bêta-amyloïde (Aβ) au sein des plaques senile**(Namba et al., 1991)**

-Réduction de l'élimination de l'Aβ à travers la barrière hémato-encéphalique **(Bell et al., 2007)**

-Induction du stress oxydatif via un dysfonctionnement mitochondrial **(Zhong et Weisgraber, 2009)**

-Activation de la voie de signalisation TREM2, amplifiant la réponse neuroinflammatoire(**Guo et al., 2020)**

-Promotion d'une neuroinflammation accrue et redistribution somatodendritique de laprotéine Tau, indépendamment de l'accumulation **d'Aβ (Cochran et al., 2023 ; Nelson et al., 2023).**

Des analyses transcriptomiques ont également révélé un lien étroit entre les variantsd'APOE et l'activité microgliale, modulant les réponses pro-inflammatoires et phagocytaires selon l'allèle présent (**Serrano-Pozo et al., 2021**).

3-4- Autres gènes de susceptibilité identifiés : TREM2, ABCA7, SORL1 et autres variant

Au-delà d'APOE, les études génomiques pangénomiques (GWAS) ont permisd'identifier de nombreux autres gènes de susceptibilité impliqués dans la MAsporadique. Ces gènes participent à des processus physiologiques variés : réponse immunitaire innée, métabolisme lipidique, endocytose et recyclage protéique.

3-4-1- TREM2 (Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2)

TREM2 est un récepteur exprimé à la surface de la microglie et des macrophages. Il joue un rôle central dans l'activation microgliale de type DAM (Disease-Associated Microglia), favorisant l'internalisation et la dégradation du peptide Aβ.

La mutation R47H de TREM2 triple le risque de développer la MA (OR ≈ 3), ce qui en fait le variant rare à fort impact le plus documenté après APOE **(Jonsson et al., 2013).**

D'autres variants de TREM2, dont certains affectent sa capacité de signalisation, altèrent lesmécanismes microglials d'élimination de l'Aβ, contribuant ainsi à l'accumulation deplaques amyloïdes (**Zhao et al., 2018).**

Par ailleurs, la protéine APOE peut activer directement la voie de signalisation de TREM2, créant une interaction fonctionnelle entre ces deux facteurs de risque majeurs (**Guo et al., 2020).**

3-4-2- ABCA7 (ATP-Binding Cassette Subfamily A Member 7)

Le gène ABCA7 est impliqué dans le transport des lipides membranaires et le métabolisme du cholestérol. Des variations dans ce gène modulent la production du peptide Aβ en influençant le trafic de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP). Des études fonctionnelles suggèrent également un rôle d'ABCA7 dans la phagocytose microgliale (**Wahrle et al., 2002 ; Cordy et al., 2003 ; Kunkle et al., 2019).**

3-4-3- SORL1 (Sortilin-Related Receptor 1 / SorLA)

SORL1 encode le récepteur SorLA, qui redirige la protéine APP vers le réseau trans-Golgien (TGN) et les lysosomes, protégeant ainsi contre la production excessive d'Aβ. Des mutations dans SORL1 ont été associées aussi bien aux formes sporadiques tardives Qu'aux formes précoces de la MA (**Andersen et al., 2005).**

Combiné à ABCA7, SORL1illustre l'importance du traffic intracellulaire d'APP dans la physiopathologie de la MA(**Kunkle et al., 2019).**

3-5- Autres gènes de susceptibilité identifiés par les GWAS

3-5-1-CLU (Clustérine / ApoJ) : Apolipoprotéine capable de chélater l'Aβ pour faciliter son clairage via l'endocytose et la barrière hémato-encéphalique (BHE). Elle inhibe également la neurotoxicité des plaques et la réponse du complément. Des niveaux élevés de CLU dans le LCR et le plasma sont corrélés à l'atrophie cérébrale et à la sévérité de la maladie (**DeMattos et al., 2004 ; Thambisetty et al., 2010).**

3-5-2-CR1 (Récepteur du Complément 1) :

CR1 active la microglie pour la phagocytose des complexes Aβ-C3b. Il facilite également l'exportation de l'Aβ oligomérique via les érythrocytes, constituant ainsi un mécanisme de clairance périphérique de l'amyloïde **(Crehan et al., 2012).**

3-5-3-BIN1 (Bridging Integrator1) / BIN1 contrôle l'endocytose clathrine-dépendante et le cytosquelette. Il interagit avec la protéine Tau et module l'homéostasie du calcium intracellulaire. BIN1 représente le deuxième facteur de risque génétique en termes de fréquence et d'effet après APOE dans les études GWAS, bien qu'il n'ait pas d'impact direct démontré sur βAPP (**Chapuis et al., 2013).**

3-5-4-PICALM (Phosphatidylinositol-Binding Clathrin Assembly Protein):

PICALM régule l'endocytose clathrine-dépendante de βAPP. Sa surexpression favorise l'accumulation de plaques amyloïdes. Ce facteur est également retrouvé en colocalisation avec la protéine Tau hyper phosphorylée dans les neurones **(Xiao et al., 2012).**

3-5-5-CD33 : Récepteur microglial inhibant la phagocytose de l'Aβ. Le variant rs3865444 de CD33 présente un effet protecteur en favorisant la clairance amyloïde **(Griciuc et al., 2013).**

3-5-6-FERMT2, PTK2B, CD2AP et ADAM30 :

Ces gènes participent à la régulation du recyclage de βAPP, à la signalisation cellulaire et aux interactions avec le cytosquelette. Leurs variants de faible effet individuel

contribuent au score de risque polygénique global dans les formes sporadiques **(Eysert et al., 2021 ; Kaufman et al., 2015 ; Letronne et al., 2016).**

3-6- Approche génomique : études d'association pangénomique (GWAS) et découverte de nouveaux variants

3-6-1- Principe et méthodologie des GWAS

Les études d'association pangénomique (GWAS, Genome-Wide Association Studies) constituent l'approche de référence pour cartographier les variants génétiques associés à la MA sporadique. Ces études analysent des cohortes de plusieurs milliers à plusieurs dizaines de milliers d'individus patients atteints de MA versus témoins sains appariés pour l'âge et l'origine géographique afin de limiter les biais de stratification **allélique (Pierre Dourlen, Chapuis et Lambert, 2018).**

Le principe repose sur la détection de substitutions nucléotidiques uniques (SNPs) dont la fréquence est statistiquement sur- ou sous-représentée chez les cas par rapport aux témoins. La force de l'association est mesurée par l'odds ratio (OR) : un OR > 1 indique un risque accru, un OR < 1 un effet protecteur (Kunkle et al., 2019). Près d'un million de marqueurs génétiques peuvent être testés simultanément dans une même étude, permettant une exploration quasi-exhaustive du génome humain **(L. Bertram et Tanzi, 2009 ; Lars Bertram, Lill et Tanzi, 2010).**

3-6-2- Principaux résultats des GWAS dans la MA

Les GWAS successives ont conduit à des avancées majeures dans la compréhension de la génétique de la MA sporadique :

- 75 loci génomiques significatifs ont été identifiés à l'échelle pangénomique, don't 42 nouveaux variants impliqués dans les voies amyloïde/tau ou la function microgliale (**Bellenguez et al., 2022)** .
- Ces variants sont souvent situés dans des régions intergéniques ou introniques, à proximité du gène candidat, mais un même locus peut abriter plusieurs gènes (ex. : BIN1 isolé versus plus de 130 gènes pour le locus CELF1), rendant cruciale L'identification des polymorphismes fonctionnels **(Pierre Dourlen, Chapuis et Lambert, 2018)** .

• Individuellement, les variants fréquents confèrent un risque modeste (OR de 1,1 à 1,2), mais leur effet cumulatif, potentiellement synergique, amplifie significativement le risque global **(Kunkle et al., 2019)** .

• Des variants rares à effet intermédiaire (OR ~ 3) coexistent, notamment dans TREM2 et MS4A, mais affectent une fraction plus restreinte de la population (**Jonsson et al., 2013).**

3-6-3- Nouvelles voies physiopathologiques révélées par les GWAS

Sans hypothèse fonctionnelle a priori, les GWAS ont mis en évidence trois grandes voies physiopathologiques dans la MA sporadique :

• Le métabolisme lipidique (APOE, CLU, ABCA7) : implication dans le transport et la clairance de l'Aβ .

• L'immunité innée et la neuroinflammation (TREM2, CD33, CR1, MS4A) : rôle de la microglie dans la réponse à l'amyloïde .

• Le recyclage endosomal (BIN1, PICALM, CD2AP, SORL1) : régulation du trafic intracellulaire de βAPP et production d'Aβ.

3-6-4 Apports récents et méta-analyses

Une méta-analyse génétique récente portant sur plus de 94 000 individus confirme l'architecture génétique complexe de la MA sporadique, impliquant simultanément des voies liées à l'amyloïde, à la protéine Tau, à l'immunité et au métabolisme lipidique. APOE demeure le locus de risque le plus robuste, suivi par BIN1 ; les autres variants ont des effets individuels faibles mais cumulatifs **(Kunkle et al., 2019 ; Formaglio et al., 2022).**

Ces études soulignent l'importance des approches post-GWAS analyses fonctionnelles, transcriptomique, protéomique pour élucider les mécanismes physiopathologiques sous- jacents à chaque locus identifié (**Pierre Dourlen, Chapuis et Lambert, 2018).**

3-7-Influence des facteurs environnementaux, du mode de vie et des comorbidités sur l'expression des gènes de risque

La maladie d'Alzheimer sporadique résulte d'interactions continues entre le patrimoine génétique de l'individu et son environnement. Si la composante génétique prédispose à

la maladie, les facteurs environnementaux en modulent l'expression, l'âge d'apparition et la sévérité. Cette section explore les principaux déterminants non génétiques identifiés à ce jour.

3-7-1 L'âge : premier facteur de risque de la MA : L'âge constitue le facteur de risque le plus important, qu'il soit génétique ou non. L'incidence de la MA double environ tous les cinq ans après 65 ans. La Commission Lancet 2024 estime que 45 % des cas de démence sont attribuables à des facteurs modifiables liés au vieillissement (**Livingston et al., 2024).**

Sur le plan biologique, le vieillissement induit des altérations cellulaires progressives dysfonctionnement mitochondrial, accumulation de protéines anormales, réduction des capacités de réparation tissulaire qui exacerbent l'expression des gènes de risque tels qu'APOE4. (**Livingston etal., 2024)**

3-7-2- Le sexe: une vulnérabilité accrue chez la femme : Le sexe féminin est associé à un risque deux fois plus élevé de développer la MA, particulièrement après la ménopause (**Nebel et al., 2018).**

Les changements hormonaux notamment la chute des œstrogènes favoriseraient l'accumulation de protéines Tau et l'inflammation cérébrale. Ces effets semblent interagir avec l'allèle APOE ε4, dont l'impact est souvent plus marqué chez la femme (**Livingston et al., 2024).**

3-7-3- Mode de vie, hygiène de vie et expositions

Les habitudes de vie exercent une influence directe sur l'expression phénotypique des gènes de risque :

• Alimentation : un régime riche en graisses saturées, associé à l'hypertension et aux troubles métaboliques, favorise une inflammation chronique susceptible d'aggraver la pathologie amyloïde. À l'inverse, le régime méditerranéen riche en antioxydants, oméga-3 et polyphénols est associé à une réduction du risque de MA (**Barnes et Yaffe, 2011 ; Cummings, 2008) .**

• Activité physique régulière : elle améliore la circulation cérébrale, réduit l'inflammation et la dépression, et préserve les fonctions cognitives.

• Tabagisme et alcool excessif : ils accélèrent le vieillissement cellulaire et augmentent le risque pathologique ;

• Pollution et expositions professionnelles : les métaux neurotoxiques (plomb, mercure, aluminium) et les pesticides perturbent la production d'Aβ et peuvent interagir avec des variants génétiques de susceptibilité (**Chin-Chan et al., 2015 ;Hug et al., 2006).**

3-7-4- Comorbidités vasculaires et métaboliques :

Les facteurs cardio métaboliques, obésité, hypertension artérielle, diabète de type 2, insuffisance cardiaque, partagent des mécanismes communs (inflammation, dysfonction endothéliale, perturbations métaboliques) qui peuvent aggraver la pathologie amyloïde et Tau et accélérer le déclin cognitif. La prise en charge précoce de ces comorbidités, avant 65 ans, est recommandée pour réduire le risque de démence **(Haan, 2005 ; Livingston et al., 2024 ; Hanson et al., 2024).**

3-7-5- Facteurs neuropsychiatriques et sensoriels :

Plusieurs troubles psychiatriques et neurosensoriels sont associés à un risque accru de MA :

-Dépression : associée à des niveaux sanguins plus élevés de peptides Aβ, elle peut constituer un marqueur précoce ou un facteur de risque indépendant **(Harrington et al., 2015 ; Livingston et al., 2024) .**

-Perte auditive liée à l'âge : facteur derisqué modifiablevia lareduction de la réserve cognitive et l'isolement social (**Panza et al., 2015 ; Lin et al., 2011) .**

-Traumatismes crâniens répétés : ils favorisentl'accumulation deproteins pathologiques Tau et amyloïde et accélèrent la neurodégénérescence (**Fleminger, 2003).**

3-7-6- Statut nutritionnel et micronutriments :

Une méta-analyse systématique a révélé des concentrations plasmatiques significativement plus faibles de vitamines A, B12, C, E et de folates chez les patients atteints de MA, avec une tendance à la baisse de la vitamine D et du zinc. Cette hypovitaminose systémique, indépendante de la dénutrition protéino-énergétique, souligne l'intérêt d'une approche nutritionnelle intégrée dans la prévention de la MA**. (Lopes da Silva et al., 2014)**

3-7-7- Facteurs protecteurs environnementaux :

À l'inverse, plusieurs facteurs environnementaux exercent un effet neuroprotecteur :

-Haut niveau d'éducation : il augmente la réserve cognitive cérébrale et retarde L'expression clinique de la MA (**Scarmeas, 2006).**

-Activités intellectuelles et sociales : la lecture, le jeu, les activités artistiques et les interactions sociales stimulent le cerveau et réduisent le risque de démence **(Pr. Joël Ankri, 2010) .**

-Aliments riches en antioxydants et en oméga-3 : associés à une réduction du stress oxydatif et de l'inflammation cérébrale **(Yusufov et al., 2017 ; Barnes et Yaffe, 2011).**

-Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : usage précoce associé à une réduction du risque dans certaines études (**Cummings, 2008).**

3-8- Importance de l'approche intégrative pour comprendre la complexité de la maladie

La maladie d'Alzheimer sporadique est une pathologie à déterminisme multifactoriel complexe. Aucun facteur unique génétique, environnemental ou vasculaire ne suffit à en expliquer la totalité. C'est précisément cette complexité qui justifie le recours à une approche intégrative, croisant plusieurs niveaux d'analyse.

3-8-1-Limites des approches mono-factorielles :

Les études GWAS, bien qu'indispensables, présentent des limites : elles identifient des associations statistiques sans toujours en élucider les mécanismes causaux. Les variants détectés expliquent collectivement seulement une fraction de l'héritabilité de la MA, phénomène connu sous le nom de « missingheritability ». De même, les études épidémiologiques des facteurs environnementaux, prises isolément, ne permettent pas d'évaluer les interactions gène-environnement (GxE). (**Robinson, Lee et Hane, 2017)**

3-8-2-Les interactions gène-environnement (GxE) comme clé de lecture : L'approche intégrative postule que les gènes de risque ne s'expriment pas dans le vide leur impact

dépend du contexte biologique, métabolique et environnemental de l'individu. Par exemple :

-L'allèle APOE ε4 amplifie le risque cardiovasculaire en présence de dyslipidémies ou de tabagisme (**Fortea et al., 2024).**

-Des régimes alimentaires pro-inflammatoires peuvent potentialiser l'effet des variants de neuroinflammation (TREM2, CD33) .(**Fortea et al., 2024).**

-L'inactivité physique et l'isolement social aggravent les effets du vieillissement sur L'expression des gènes de stress oxydatif (**Fortea et al., 2024).**

3-8-3- Vers des scores de risque polygéniques integers

Les scores de risque polygéniques (PRS, Polygenic Risk Scores), qui agrègent l'effet de centaines à des milliers de variants génétiques, représentent un outil prometteur pour stratifier la population en fonction de la susceptibilité individuelle. Leur intégration avec des données cliniques (comorbidités, biomarqueurs), épigénétiques et environnementales pourrait permettre une médecine de précision en prévention de la MA **(Kunkle et al.,2019 ; Fortea et al., 2024).**

3-8-4- Perspectives : de la génomique à la thérapeutique

La commission Lancet 2024 estime que jusqu'à 45 % des cas de démence pourraient être évités ou retardés par la correction de facteurs de risque modifiables. Cette estimation souligne que l'approche intégrative n'est pas uniquement scientifique, mais aussi Clinique et de santé publique. La combinaison de la prévention primaire (mode de vie, comorbidités), du dépistage génétique (APOE, PRS) et de la recherche de biomarqueurs précoces constitue la voie la plus prometteuse pour réduire le fardeau de la MA dans les, décennies à venir (**Livingston et al., 2024).**

Chapitre 4 : Les méthodes de recherche génétique de la maladie d'Alzheimer

L'étude de la dimension génétique d'Alzheimer, a considérablement renouvelé la compréhension de la maladie, en montrant qu'elle repose sur une architecture complexe associant des mutations rares à fort effet et de nombreux variants de susceptibilité à effet plus modéré. L'intérêt de la génétique dans la maladie d'Alzheimer est d'abord apparu avec l'identification des formes familiales précoces, principalement liées aux gènes *APP*, *PSEN1* et *PSEN2*. Il s'est ensuite élargi avec la mise en évidence du rôle majeur de l'allèle *APOE* ε4 dans les formes tardives, sans que cet allèle ne permette à lui seul de prédire l'apparition de la maladie. Les méthodes modernes, telles que le séquençage de nouvelle génération, le séquençage de l'exome, le séquençage du génome entier et les GWAS, ont ouvert de nouvelles perspectives en révélant de nombreux loci associés à la susceptibilité, à la progression et parfois à la résilience face à la maladie (**Nat Rev Genet, 2022**).

4-1 Fondements génétiques de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer peut être envisagée selon deux grands profils génétiques. Les formes précoces familiales, rares mais bien caractérisées, sont souvent transmises sur le mode autosomique dominant et sont principalement dues à des mutations pathogènes de *APP*, *PSEN1* et *PSEN2*. Ces gènes interviennent dans le métabolisme de la protéine précurseur de l'amyloïde et dans la production du peptide bêta-amyloïde, ce qui explique leur rôle central dans la physiopathologie de la maladie (**Bateman et al., 2011**).

Les formes tardives, beaucoup plus fréquentes, reposent sur une architecture polygénique complexe. Le facteur de risque génétique le plus robuste est *APOE* ε4, qui augmente la susceptibilité à la maladie sans en être un déterminant absolu. Ainsi, la présence de cet allèle ne signifie pas qu'un individu développera nécessairement la maladie, et son absence n'exclut pas la survenue d'Alzheimer. D'autres gènes, tels que ***TREM2***, ***CLU***, ***ABCA7***, ***BIN1***, ***PICALM*** et ***SORL1***, qui ont été mis en évidence par des études d'association et de séquençage. Ils participent à des voies biologiques diverses, notamment l'immunité, le transport lipidique, l'endocytose et la clairance amyloïde (**Bellenguez et al., 2022**).

Les recherches récentes insistent également sur l'intérêt des variantes rares d'*APOE* et sur la possibilité d'identifier des facteurs de protection ou de résilience. Cette orientation élargit la recherche au-delà de la simple susceptibilité et vise à comprendre pourquoi

certains sujets résistent à la maladie malgré une vulnérabilité génétique importante (**Gim, 2025**)

4-2 Méthodes classiques de recherche génétique

Les méthodes classiques demeurent fondamentales, surtout dans l'étude des cas familiaux à début précoce. L'analyse de l'arbre généalogique constitue souvent la première étape. Elle permet de repérer une agrégation familiale, de soupçonner une transmission autosomique dominante et d'orienter vers une exploration moléculaire ciblée. Cette étape est particulièrement utile lorsque plusieurs membres d'une même famille présentent une démence précoce (**Bateman et al., 2011**).

Le prélèvement biologique, le plus souvent sanguin, permet ensuite l'extraction de l'ADN. Cet ADN peut être étudié par PCR, qui sert à amplifier une séquence ciblée, ou par séquençage Sanger, qui permet d'analyser précisément une région donnée du génome. La PCR est simple, rapide et sensible, tandis que le séquençage Sanger reste une méthode de référence pour confirmer une mutation identifiée ou explorer un gène particulier (**Sanger et al., 1977**).

Ces techniques conviennent bien à la recherche d'une mutation déjà suspectée, mais elles sont moins adaptées à l'étude de maladies complexes où plusieurs gènes peuvent intervenir simultanément. Cette limite a favorisé l'essor des approches génomiques à haut débit (**Metzker, 2010**).

4-3 Apports des méthodes modernes

4-3-1 NGS :

Le séquençage de nouvelle génération, ou NGS, a profondément transformé la recherche en génétique d'Alzheimer. Il permet d'analyser simultanément un grand nombre de gènes, voire de vastes portions du génome, avec un rendement élevé. Dans la pratique, il est souvent utilisé sous forme de panels ciblés incluant *APP*, *PSEN1*, *PSEN2*, *APOE* et d'autres gènes liés au risque neurodegenerative (**Metzker, 2010, Li Ma et al., 2019)**

L'arrivée du NGS a profondément transformé la recherche génétique sur la maladie d'Alzheimer. Si les études d'association pangénomique (GWAS) ont permis d'identifier plus de 70 loci associés à la pathologie, ces approches restent limitées pour capter les variants rares et les variants structuraux finement responsables d'une partie de l'héritabilité manquante. Les technologies NGS permettent précisément d'explorer ce

spectre plus large, en ciblant les mutations rares, les variations de nombre de copies (CNV) ou encore les variants non détectés par les puces classiques, ouvrant ainsi la voie à une compréhension plus fine de la base génétique de la maladie (**Jean-Charles Lambert et al., 2013 ; Caroline Bellenguez et al., 2022 ; Teri A. Manolio et al., 2009)**

Les approches de séquençage à haut débit (NGS) présentent plusieurs limites, notamment dans la détection des variations du nombre de copies (CNVs) dans les régions riches en répétitions, où la forte similarité des séquences complique l'assignation fiable des reads. Certaines zones du génome posent également des problèmes de capture et d'alignement sur le génome de référence, ce qui réduit la sensibilité et la fiabilité de la détection des variants dans ces régions. Si les indels de petite taille (inférieurs à environ 70 paires de bases) sont généralement bien détectés, les grands réarrangements équilibrés, tels que les inversions ou les translocations sans gain ou perte nette de matériel génétique, restent difficiles à identifier et à caractériser avec les méthodes NGS classiques (**Metzker ML, 2010 ; Alkan C et al., 2011**).

4-3-2 Le Whole Exome Sequencing, ou WES : étudie l'ensemble des régions codantes du génome. Cette méthode est particulièrement utile pour identifier des mutations rares dans des familles présentant un début précoce ou un tableau clinique atypique. Son avantage majeur est de permettre une exploration large tout en restant plus ciblée que le séquençage complet du génome (**Majewski et al., 2011**).

Le séquençage de l'exome entier (WES) est particulièrement adapté aux formes familiales et aux formes précoces de la maladie d'Alzheimer. Il a permis plusieurs découvertes majeures, notamment :

- L'identification du variant R47H du gène *TREM2*, associé à un risque multiplié par 2 à 4 de développer la maladie d'Alzheimer tardive.
- La détection de nouveaux variants pathogènes dans les gènes *APP*, *PSEN1*, *PSEN2* et *SORL1*, renforçant la compréhension des mécanismes amyloïdes et endocyto-lysosomaux.

L'exploration de l'architecture génétique des formes sporadiques via l'analyse des variants rares, contribuant à clarifier le spectre des facteurs de risque génétiques de la maladie **(Michael J. Bamshad et al., 2011).**

4-3-3 Le Whole Genome Sequencing, ou WGS : offre la vision la plus complète puisqu'il analyse l'ensemble du génome, y compris les régions non codantes, certains variants structurels et des éléments régulateurs. Des travaux récents ont montré que le WGS pouvait révéler de nouveaux facteurs génétiques associés à Alzheimer et mettre en évidence des variants rares ou des signatures spécifiques à certaines populations, ce qui est essentiel pour limiter les biais liés à la sous-représentation de certains groupes ancestraux (**Lappalainen et al., 2019**).

Le (WGS) offre des avantages spécifiques pour la maladie d'Alzheimer, notamment la mise en évidence de variants structuraux et d'expansions de répétitions qui restent invisibles avec le séquençage de l'exome entier (WES). Il permet également d'identifier des éléments régulateurs comme les enhancers et les promoteurs impliqués dans la modulation de gènes de susceptibilité, ainsi que d'explorer des mécanismes épigénétiques tels que la méthylation de l'ADN et les modifications des histones. Enfin, le WGS permet la détection de variants situés dans les régions non codantes susceptibles d'influencer l'expression de gènes clés comme APOE, BIN1, CLU, CR1 et d'autres loci mis en évidence par les études GWAS **(Tuuli Lappalainen et al., 2019)(Tab 1).**

Tableau 1 : Tableau comparatif des principales caractéristiques du séquençage ciblé (panel/exome) et du whole-genome sequencing (WGS) en rapport avec l'analyse génétique de la maladie d'Alzheimer selon **(Lappalainen et al., 2019).**

Critère	**Séquençageciblé (panel/exome)**	**Whole-genomesequencing (WGS)**
Couverture	~1–2% du génome (principalement régions codantes)	100% du génome
Coût	Moinsélevé	Plus élevé
Profondeur de lecture	Élevée (meilleure sensibilité pour petits variants)	Moyenne à élevée (dépend du budget/design)
Régions non-codantes	Non couvertes	Couvertes (enhancers, promoteurs, autres régions régulatrices)
Variants structuraux	Détectionlimitée	Détection complète et plus fiable
Épigénétique	Non applicable	Partiellement exploitable (méthodes dédiées souvent nécessaires)
Gènes Alzheimer ciblés	APP, PSEN1, PSEN2, TREM2, SORL1... (analyseciblée possible)	Tous les loci connus + régions régulatrices (analyse exhaustive)

Ce tableau illustre les différences entre ces deux approches en termes de couverture du génome, coût, profondeur de lecture, capacité à détecter des variants structuraux et des

régions non codantes, potentiel d'analyse épigénétique, ainsi que la prise en compte des gènes et régions génomiques associés à la maladie d'Alzheimer.

4-3-4 Les GWAS : constituent une approche majeure de la génétique moderne. Ils comparent de très grandes cohortes de patients et de témoins afin d'identifier des loci associés statistiquement à la maladie. Les études récentes ont déjà permis de mettre en évidence plus de 80 loci associés à Alzheimer et aux démences apparentées, et de nouveaux loci continuent d'être découverts. Ces travaux ont révélé plusieurs voies biologiques importantes : inflammation, métabolisme lipidique, endocytose, traitement de l'amyloïde et mécanismes liés à la protéine tau (**Bellenguez et al., 2022**).

À partir de ces données, les scores de risque polygénique ont été développés. Ils combinent l'effet de nombreux variants de faible amplitude afin d'estimer un risque génétique global. En recherche, ils sont utiles pour la stratification des participants et la construction de modèles prédictifs. En revanche, leur usage clinique reste encore limité en raison de leur variabilité selon les populations et de la difficulté à les interpréter au niveau individuel (**Lambert et al., 2013**).

4-4 Méthodes complémentaires

4-4-1 La génétique moderne : s'enrichit également d'outils complémentaires. La transcriptomique permet d'étudier l'expression des gènes dans des tissus cérébraux ou dans des modèles cellulaires. Elle aide à comprendre comment les variants génétiques influencent le fonctionnement des neurones, des astrocytes et de la microglie (**Mathys et al., 2023**).

4-4-2 Le séquençage unicellulaire dans l'Alzheimer:

Le séquençage unicellulaire (single-cell) change profondément notre approche de la maladie d'Alzheimer. En donnant accès à l'expression génique au niveau de chaque cellule, il met en lumière la véritable complexité du cerveau et montre que les différents types cellulaires répondent de façon distincte à la maladie. Étudier l'Alzheimer sans distinguer neurones, cellules gliales, microglies ou cellules endothéliales revient à passer à côté des interactions fines qui précipitent la neurodégénérescence (**Tab2**)(**Hélène Mathys et al., 2023 ; Jie Xu et al., 2024**).

Tableau 2 : Techniques unicellulaires et leurs applications selon**(Grubman et al., 2019)**

Technique	**Principe**	**Apport dans la maladie d'Alzheimer**
scRNA-seq	Séquençage du transcriptome cellule par cellule (ARNm cytoplasmique)	Permet d'identifier des sous-populations cellulaires, les profils d'expression spécifiques des neurones et des cellules gliales, et les changements transcriptionnels liés à la maladie.
snRNA-seq	Séquençage de l'ARN nucléaire (noyaux isolés; compatible tissus congelés)	Utile pour analyser des banques de cerveaux post-mortem; évite l'artéfact lié à la dissociation cellulaire et permet d'étudier les cellules fragiles ou difficiles à isoler.
ATAC-seq (single-cell ou bulk)	Cartographie des régions de chromatine ouvertes par transposase (accessible chromatin)	Identifie les éléments régulateurs actifs (enhancers, promoteurs) dans les cellules affectées par Alzheimer, aide à relier les changements épigénétiques à l'expression génique.

Ce tableau présente trois techniques de biologie moléculaire de nouvelle génération (scRNA-seq, snRNA-seq et ATAC-seq) et résume leur principe ainsi que leur apport spécifique à l'étude de la maladie d'Alzheimer, en particulier pour identifier les profils transcriptomiques et les états épigénétiques au niveau cellulaire.

Les approches de séquençage unicellulaire ont permis plusieurs découvertes clés dans l'étude de la maladie d'Alzheimer, notamment l'identification de sous-populations

microgliales spécifiques à la maladie, appelées microglie associée à la maladie (Disease-Associated Microglia, DAM). Ces techniques ont également permis de caractériser des états transcriptionnels neuronaux altérés qui précèdent la mort cellulaire, ainsi que de cartographier spatialement les foyers amyloïdes et la réponse neuroinflammatoire locale autour de ces dépôts. Enfin, elles ont révélé une grande hétérogénéité des astrocytes et des oligodendrocytes dans les cerveaux atteints d'Alzheimer, soulignant la complexité des interactions cellulaires dans la progression de la maladie (**Hélène Mathys et al., 2023 ; Yan Ma et al., 2025**).

4-4-3 La CGH-array dans l'étude de l'Alzheimer

La CGH-array (Hybridation Génomique Comparée sur puce) est une technique génomique qui repose sur une hybridation compétitive entre un ADN test (souvent le patient) et un ADN témoin (contrôle sain), marqués par deux fluorophores différents (par exemple rouge pour le patient et vert pour le témoin) puis co-hybridés sur une matrice de sondes génomiques (**Kallioniemi et al., 1992).**

L'analyse des rapports d'intensité de fluorescence permet de détecter, de façon panoramique sur l'ensemble du génome, des régions amplifiées (gains) ou délétées (pertes) correspondant à des variations du nombre de copies (CNV : copy number variants).(**Grubman et al., 2019**)

Dans l'étude de la maladie d'Alzheimer, la CGH-array est utilisée notamment pour rechercher des CNV rares mais potentiellement pathogènes, comme des duplications ou délétions de gènes impliqués dans le métabolisme de l'amyloïde (par exemple *APP*) ou d'autres gènes de risque (type *SORL1* ou gènes associés à la neuroinflammation), contribuant ainsi à la compréhension des mécanismes génétiques des formes familiales ou à forte charge génétique (**Kallioniemi et al., 1992).**

La trisomie 21 (syndrome de Down), caractérisée par la présence d'un chromosome 21 supplémentaire porteur du gène APP, constitue un modèle fort de la dimension génétique de la maladie d'Alzheimer : la quasi-totalité des personnes atteintes développe une neuropathologie amyloïde typique d'Alzheimer avant l'âge de 40 ans. Dans ce contexte, la CGH-array se révèle particulièrement utile pour détecter non seulement la trisomie complète, mais aussi des réarrangements plus fins au niveau du locus APP ou d'autres régions du génome. Pour l'étude de l'Alzheimer, la CGH-array permet d'identifier des

duplications du locus APP sur le chromosome 21, fréquemment observées dans certaines formes familiales de la maladie et illustrant un mécanisme de sur-expression de l'amyloïde. Elle aide également à repérer des délétions ou duplications dans des régions de susceptibilité connues (par exemple autour de APOE, BIN1, CLU), pouvant moduler le risque ou la sévérité de la maladie. Enfin, elle permet de visualiser des grandes réorganisations chromosomiques (CNV, réarrangements équilibrés ou déséquilibrés) invisibles en séquençage exomique ou ciblé, offrant une vision plus large des anomalies structurelles potentiellement impliquées dans la pathogenèse (**Redon et al., 2006**).

Les limites de la CGH-array incluent une couverture insuffisante des régions riches en répétitions, ce qui peut limiter la détection de certains réarrangements, et l'impossibilité de repérer les mutations ponctuelles ou les petits variants (SNV, indels de 1–2 pb), qui restent l'apanage du séquençage profond. Cependant, la CGH-array reste une approche économique et efficace pour une analyse globale des grandes variations structurales du génome (CNV, délétions, duplications, trisomies) (**Carter, 2007**).

4-4-4 L'épigénétique

Etudie les modifications qui modulent l'expression des gènes sans modifier la séquence d'ADN. La méthylation de l'ADN, les modifications des histones et les ARN non codants pourraient jouer un rôle dans la vulnérabilité neuronale et la progression de la maladie. Dans une pathologie où l'âge et l'environnement sont des déterminants majeurs, cette dimension est particulièrement importante (**Lappalainen et al., 2019**)

4-4-5L'approche multi-omique

Combine les données génomiques, transcriptomiques, protéomiques et métabolomiques afin de proposer une vision intégrée de la maladie. Enfin, les modèles cellulaires, les cellules souches pluripotentes induites, les organoïdes cérébraux et les modèles animaux restent essentiels pour valider fonctionnellement les variants identifiés et tester leur impact biologique (**Mathys et al., 2023**).

Les recherché génétique sont permis des avancées majeures dans la compréhension de la maladie d'Alzheimer : elles ont identifié les mutations responsables des formes familiales précoces, éclair les mécanismes biologiques sous-jacents, révélé de nouvelles cibles thérapeutiques et amélioré la stratification des patients dans les essais cliniques.

Elles ouvrent aussi la voie à l'étude des facteurs de protection et de résilience, une perspective considérée comme particulièrement prometteuse (**Bellenguez et al., 2022**).

Sur le plan scientifique, ces travaux ont montré qu'Alzheimer n'est pas une maladie monogénique, mais une pathologie résultant d'un réseau complexe de facteurs génétiques et biologiques.

Sur le plan clinique, l'intérêt des tests génétiques se concentre surtout sur les formes précoces et les tableaux familiaux fortement évocateurs d'une transmission héréditaire (**Nat Rev Genet, 2022).**

Malgré leur intérêt, les tests génétiques présentent des limites importantes : un résultat positif pour l'allèle APOE ε4 n'implique pas la survenue certaine de la maladie, et son absence ne l'exclut pas. La valeur prédictive individuelle reste donc faible, ce qui restreint leur utilisation en population générale (**Wightman et al., 2022).**

Les limites sont également méthodologiques, car les études s'appuient encore majoritairement sur des cohortes d'origine européenne, ce qui réduit la généralisabilité des résultats. De plus, la maladie d'Alzheimer résult l'interaction de plusieurs gènes, de l'environnement, du vieillissement et de mécanismes épigénétiques, ce qui rend toute prédiction simple impossible (**Bellenguez et al., 2022**).

Les enjeux éthiques sont également majeurs. Le test génétique peut provoquer une forte anxiété, poser des questions de confidentialité et engendrer des problèmes dans les domaines de l'assurance, de l'emploi et de la transmission familiale. Pour cette raison, un conseil génétique approfondi avant et après le test est fortement recommandé, ainsi qu'une utilisation prudente et ciblée des analyses génétiques (**Genet Med, 2011).**

Conclusion

La maladie d'Alzheimer demeure l'une des formes de démence les plus répandues et L'un des défis les plus complexes auxquels la médecine moderne doit faire face. Cette pathologie neurodégénérative se manifeste par un déclin progressif des capacités cognitives, principalement attribuable à l'accumulation de peptides β-amyloïdes, à la formation de dégénérescences neurofibrillaires et à une perte neuronale irréversible. Les avancées en neurosciences ont permis de mieux cerner les mécanismes physiopathologiques impliqués, tout en mettant en lumière le rôle déterminant des facteurs génétiques dans le déclenchement et la progression de la maladie.

Sur le plan de la recherche, les outils génétiques ont profondément transformé notre façon d'étudier Alzheimer. Si les approches classiques conservent leur utilité pour l'analyse ciblée des formes familiales, les technologies de nouvelle génération : NGS, WES, WGS, GWAS et scores de risque polygénique ; offrent désormais une exploration bien plus large et plus fine de l'architecture génétique de la maladie.

Malgré ces progrès, la portée clinique des tests génétiques reste limitée, en raison de la complexité intrinsèque de la maladie et de leur faible capacité prédictive à l'échelle individuelle. L'enjeu pour les années à venir réside dans l'intégration de la génomique avec la transcriptomique, l'épigénétique et les données cliniques, ouvrant ainsi la voie à une medicine de précision mieux adaptée aux réalités biologiques et aux impératifs éthiques propres à la maladie d'Alzheime.

Références bibliographiques

1.Alkan, C., Coe, B. P., & Eichler, E. E. (2011). Genome structural variation discovery andgenotyping. Nature Reviews Genetics.

2. Allen, N.J., & Barres, B.A. (2009). Glia — more than just brain glue. Nature, 457(7230), 675–677.

3. Alzheimer's Association (2023). 2023 Alzheimers Disease Facts and Figures. Alzheimer's &Dementia, 19(4), 1598–1695.

4. Alzheimer's Disease International (2023). World Alzheimer Report 2023. Reducing dementia risk:never too early, never too late. ADI, London.

5. Alzheimer, A. (1907). ÜbereineeigenartigeErkrankung der Hirnrinde. Allgemeine Zeitschrift fürPsychiatrie, 64, 146–148.

6. Amieva, H., et al. (2008). Prodromal Alzheimer's disease: Successive emergence of the clinicalsymptoms. Annals of Neurology, 64(5), 492–498.

7. Andersen, O.M., et al. (2005). Neuronal sorting protein-related receptor sorLA/LR11 regulatesprocessing of the amyloid precursor protein. Proceedings of the National Academy of Sciences, 102(38), 13461–13466.

8. Anderson, J.P., et al. (1991). Exact cleavage site of Alzheimer amyloid precursor protein bygamma-secretase revealed by mass spectrometry. Journal of Neurochemistry, 57(3),1062–1068.

9. Andrew, R.J., et al. (2016). Multifaceted roles for lipids in Alzheimer disease. Biochimica etBiophysica Acta, 1861(8), 920–933.

10. Armstrong, R.A. (2019). Risk factors for Alzheimers disease. Folia Neuropathologica, 57(2),87–105.

11. Asai, M., et al. (2011). Cathepsin D is involved in the intracellular metabolism of amyloid-β in the cells. Molecular Brain, 4, 37.

12. Azevedo, F.A., et al. (2009). Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the humanbrain an isometrically scaled-up primate brain. Journal of Comparative Neurology, 513(5),532–541.

13. Bamshad, M. J., Ng, S. B., Bigham, A. W., Tabor, H. K., Emond, M. J., et al. (2011). Exomesequencing as a tool for Mendelian disease gene discovery. Nature Reviews Genetics.

14. Barnes, D.E., & Yaffe, K. (2011). The projected effect of risk factor reduction on Alzheimerdisease prevalence. The Lancet Neurology, 10(9), 819–828.

15. Barnes, N.Y., et al. (1998). Localization of caspase-3 in neurons and activated microglia following kainic acid administration. Neuroreport, 9(14), 3218–3222.

16. Bateman, R. J., Aisen, P. S., De Strooper, B., Fox, N. C., Lemere, C. A., et al. (2011). Autosomal-dominant Alzheimers disease: a review and proposal for the prevention of Alzheimersdisease.Alzheimers Research & Therapy.

17. Bear, M.F., Connors, B.W., & Paradiso, M.A. (2016). Neurosciences : à la découverte du cerveau.Pradel, 4e édition.

18. Bell, R.D., et al. (2007). Transport pathways for clearance of human Alzheimers amyloid beta-peptide and apolipoproteins E and J in the mouse central nervous system. Journal of CerebralBlood Flow & Metabolism, 27(5), 909–918.

19. Bellenguez, C., Küçükali, F., Jansen, I. E., Andrade, V., Moreno-Grau, S., et al. (2022). Newinsights into the genetic etiology of Alzheimers disease and related dementias. NatureReviewsGenetics.

20. Benamer, H.T.S., & Grosset, D. (2009). Vascular dementia in Arab countries. European Neurology, 62(2), 91–97.

21. Bertram, L., & Tanzi, R.E. (2009). Genome-wide association studies in Alzheimers disease. Human Molecular Genetics, 18(R2), R137–R145.

22. Bertram, L., Lill, C.M., & Tanzi, R.E. (2010). The genetics of Alzheimer disease: back to the future. Neuron, 68(2), 270–281.

23. Bherer, L., Erickson, K.I., & Liu-Ambrose, T. (2013). A review of the effects of physical activity and exercise on cognitive and brain functions in older adults. Journal of Aging Research, 657508.

24. Bien, J., et al. (2012). The metalloprotease meprin beta generates amino terminal-truncatedamyloid beta peptide species. Journal of Biological Chemistry, 287(40), 33304–33313.

25. Bignall, J. (1993). Apolipoprotein E and Alzheimers disease. The Lancet, 342(8873), 737.

26. Birks, J.S. (2006). Cholinesterase inhibitors for Alzheimers disease. Cochrane Database ofSystematic Reviews, (1), CD005593.

27. Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathologica, 82(4), 239–259.

28. Cabrejo, L., et al. (2006). Phenotype associated with APP duplication in five families. Brain,129(11), 2966–2976.

29. Campion, D., et al. (1995). Mutations of the presenilin I gene in families with early-onsetAlzheimer's disease. Human Molecular Genetics, 4(12), 2373–2377.

30. Campion, D., et al. (2017). APP, PSEN1, and PSEN2 mutations in early-onset Alzheimer disease: A genetic screening study of familial and sporadic cases. PLOS Medicine, 14(3), e1002270.

31. Carter, N. P. (2007). Methods and strategies for analyzing copy number variation using DNAmicroarrays. Nature Genetics.

32. Chapuis, J., et al. (2013). Increased expression of BIN1 mediates Alzheimer genetic risk bymodulating tau pathology. Molecular Psychiatry, 18(11), 1225–1234.

33. Chartier-Harlin, M.C., et al. (1991). Early-onset Alzheimers disease caused by mutations at codon 717 of the β-amyloid precursor protein gene. Nature, 353(6347), 844–846.

34. Chin-Chan, M., Navarro-Yepes, J., & Quintanilla-Vega, B. (2015). Environmental pollutants as risk factors for neurodegenerative disorders: Alzheimer and Parkinson diseases. Frontiers inCellular Neuroscience, 9, 124.

35. Chung, J., et al. (2018). The role of TDP-43 in Alzheimers disease. Frontiers in MolecularNeuroscience, 11, 209.

36. Citron, M., et al. (1997). Mutant presenilins of Alzheimers disease increase production of 42-residue amyloid beta-protein in both transfected cells and transgenic mice. Nature Medicine,3(1), 67–72.

37. Cochran, J.N., et al. (2023). APOE ε4 genotype and neuroinflammation in Alzheimer disease.Alzheimer's & Dementia, 19(4), 1527–1537.

38. Colacurcio, D.J., et al. (2018). Dysfunction of autophagy and endosomal-lysosomal pathways:Roles in pathogenesis of Down syndrome and Alzheimers disease. Free Radical Biology andMedicine, 114, 40–51.

39. Corder, E.H., et al. (1994). Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onsetAlzheimer disease. Nature Genetics, 7(2), 180–184.

40. Cordy, J.M., et al. (2003). Exclusively targeting β-secretase to lipid rafts by GPI-anchor addition up-regulates β-site processing of the amyloid precursor protein. Proceedings of the NationalAcademy of Sciences, 100(20), 11735–11740.

41. Crehan, H., et al. (2012). Complement receptor 1 (CR1) and Alzheimers disease. Immunobiology,217(2), 244–250.

42. Cummings, J.L. (2008). Alzheimer's disease. New England Journal of Medicine, 351(1), 56–67.

43. Das, U., et al. (2013). Activity-induced convergence of APP and BACE-1 in acidic microdomains via an endocytosis-dependent pathway. Neuron, 79(3), 447–460.

44. Das, U., et al. (2015). Visualizing APP and BACE-1 approximation in neurons yields insight into the amyloidogenic pathway. Nature Neuroscience, 19(1), 55–64.

45. Dawkins, E., & Small, D.H. (2014). Insights into the physiological function of the β-amyloid precursor protein: beyond Alzheimers disease. Journal of Neurochemistry, 129(5), 756–769.

46. De Strooper, B., & Annaert, W. (2010). Novel research horizons for presenilins and γ-secretasesin cell biology and disease. Annual Review of Cell and Developmental Biology, 26, 235–260.

47. DeMattos, R.B., et al. (2004). Clusterin promotes amyloid plaque formation and is critical forneuritic toxicity in a mouse model of Alzheimers disease. Proceedings of the NationalAcademy of Sciences, 101(13), 4751–4756.

48. Dourlen, P., Chapuis, J., & Lambert, J.C. (2018). La génétique de la maladie d'Alzheimer. Revue Neurologique, 174(9), 634–642.

49. Dubois, B., et al. (2010). Revising the definition of Alzheimers disease: a new lexicon. TheLancet Neurology, 9(11), 1118–1127.

50. Duering, M., et al. (2005). Co-segregation of a novel presenilin-1 mutation with familialAlzheimer's disease in a large pedigree. Neurobiology of Aging, 26(7), 951–955.

51. Eckman, C.B., et al. (1997). A new pathogenic mutation in the APP gene (I716V) increases therelative proportion of Aβ42(43). Human Molecular Genetics, 6(12), 2087–2089.

52. Edbauer, D., et al. (2002). Insulin-degrading enzyme rapidly removes the beta-amyloid precursor protein intracellular domain (AICD). Journal of Biological Chemistry, 277(16),13389–13393.

53. El Kadmiri, N. (2013). Polymorphismes génétiques de la maladie d'Alzheimer au Maroc. Thèse de doctorat, Université Mohammed Premier, Oujda.

54. Esch, F.S., et al. (1990). Cleavage of amyloid beta peptide during constitutive processing of itsprecursor. Science, 248(4959), 1122–1124.

55. Evrard, C., et al. (2018). La maladie d'Alzheimer : mécanismes physiopathologiques et voiesthérapeutiques. Revue Médicale de Liège, 73(5–6), 280–286.

56. Eysert, F., et al. (2021). FERMT2 (Kindlin-2) interacts with β-amyloid precursor protein andregulates its synaptic targeting. Molecular Neurobiology, 58(3), 1233–1249.

57. Feigin, V.L., et al. (2022). World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022.International Journal of Stroke, 17(1), 18–29.

58. Fleminger, S. (2003). Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease: the evidence 10 yearson. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 74(7), 857–860.

59. Formaglio, M., et al. (2022). Genetic determinants of Alzheimer's disease: an update. RevueNeurologique, 178(4), 275–286.

60. Fortea, J., et al. (2024). APOE4 homozygosity represents a distinct genetic form of Alzheimer's disease. Nature Medicine, 30(5), 1284–1291.

61. Funamoto, S., et al. (2004). Truncated carboxyl-terminal fragments of beta-amyloid precursorprotein are processed to amyloid beta-proteins 40 and 42. Biochemistry, 43(41),13532–13540.

62. Furusawa, K., et al. (2019). CD2AP and caveolin-1 cooperatively regulate Aβ metabolism.Journal of Neuroscience, 39(23), 4481–4494.

63. Genin, E., et al. (2011). APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominantinheritance. Molecular Psychiatry, 16(9), 903–907.

64. Gim, J. (2025). Revisiting APOE: Insights from rare variants and the expanding landscape ofAlzheimer's disease genetics.

65. Goate, A., et al. (1991). Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein genewith familial Alzheimers disease. Nature, 349(6311), 704–706.

66. Goedert, M., &Spillantini, M.G. (2006). A century of Alzheimers disease. Science, 314(5800),777–781.

67. Goedert, M., Eisenberg, D.S., & Crowther, R.A. (2017). Propagation of tau aggregates andneurodegeneration. Annual Review of Neuroscience, 40, 189–210.

68. Golde, T.E., et al. (1990). Processing of the amyloid protein precursor to potentiallyamyloidogenic derivatives. Science, 248(4959), 1122–1124.

69. González, A., et al. (2017). Lysosomal APP processing in Alzheimer disease. Biochimica etBiophysica Acta – Molecular Basis of Disease, 1863(9), 2170–2182.

70. Griciuc, A., et al. (2013). Alzheimers disease risk gene CD33 inhibits microglial uptake ofamyloid beta. Neuron, 78(4), 631–643.

71. Groot, C., et al. (2016). The effect of physical activity on cognitive function in patients withdementia: A meta-analysis of randomized control trials. Ageing Research Reviews, 25,13–23.

72. Grubman, A., Chew, G., Ouyang, J. F., Sun, G., Choo, X. Y., et al. (2019). A single-cell atlas ofentorhinal cortex from individuals with Alzheimer's disease reveals cell-type-specific geneexpression regulation. Nature Neuroscience.

73. Guo, L., et al. (2020). APOE4 accelerates Alzheimer's pathology by activating TREM2 signaling. Frontiers in Aging Neuroscience, 12, 12.

74. Haan, M.N. (2005). Therapy insight: type 2 diabetes mellitus and the risk of late-onsetAlzheimers disease. Nature Clinical Practice Neurology, 2(3), 159–166.

75. Haass, C., et al. (1993). Amyloid beta-peptide is produced by cultured cells during normalmetabolism. Nature, 359(6393), 322–325.

76. Haass, C., et al. (1995). The Swedish mutation causes early-onset Alzheimers disease by beta-secretase cleavage within the secretory pathway. Nature Medicine, 1(12), 1291–1296.

77. Haass, C., et al. (2012). Trafficking and proteolytic processing of APP. Cold Spring HarborPerspectives in Medicine, 2(5), a006270.

78. Hanson, A.J., et al. (2024). Cardiometabolic risk factors and Alzheimer's disease. Journal ofAlzheimer's Disease, 97(2), 533–547.

79. Hansson, O. (2021). Biomarkers for neurodegenerative diseases. Nature Medicine, 27(6),954–963.

80. Hardy, J., & Selkoe, D.J. (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimers disease: progress andproblems on the road to therapeutics. Science, 297(5580), 353–356.

81. Harrington, K.D., et al. (2015). Longitudinal changes in cognition in early Alzheimers disease.Neuropsychology, 29(5), 707–715.

82. Heneka, M.T., et al. (2015). Neuroinflammation in Alzheimer's disease. The Lancet Neurology,14(4), 388–405.

83. Hutton, M., & Hardy, J. (1997). The presenilins and Alzheimer's disease. Human Molecular Genetics, 6(10), 1639–1646.

84. Insel, T.R., & Cuthbert, B.N. (2015). Brain disorders?Precisely. Science, 348(6234), 499–500.

85. Institut du Cerveau – Fondation ICAN. (2017). Étude des mutations dans les formes précoces dela maladie d'Alzheimer. Paris: Institut du Cerveau.

86. Jack, C.R., et al. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimersdisease. Alzheimer's&Dementia, 14(4), 535–562.

87. Jonsson, T., et al. (2013). Variant of TREM2 associated with the risk of Alzheimers disease. NewEngland Journal of Medicine, 368(2), 107–116.

88. Kakuda, N., et al. (2006). Equimolar production of amyloid beta-protein species (Abeta38, 40, and 42) by gamma-secretase in mammalian cells. Journal of Biological Chemistry, 281(21),14776–14786.

89. Kallioniemi, A., Kallioniemi, O.-P., Sudar, D., Rutovitz, D., Gray, J. W., et al. (1992).Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors.Science.

90. Kandel, E.R., Schwartz, J.H., & Jessell, T.M. (2013). Principles of Neural Science. McGrawHill,5e édition.

91. Kaneko, M., et al. (2010). Demonstration that MHC class I heavy chains ERAD plays aninhibitory role in increase of MHC class I cell surface expression upon proteasome inhibition.

Genes to Cells, 15(7), 769–780.

92. Kang, J., et al. (1987). The precursor of Alzheimers disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. Nature, 325(6106), 733–736.

93. Kaufman, A.C., et al. (2015). Fyn inhibition rescues established memory and synapse loss inAlzheimer mice. Annals of Neurology, 77(6), 953–971.

94. Kim, J., Basak, J.M., & Holtzman, D.M. (2009). The role of apolipoprotein E in Alzheimer'sdisease. Neuron, 63(3), 287–303.

95. Kloske, C.M., & Wilcock, D.M. (2020). The important interface between apolipoprotein E andneuroinflammation in Alzheimers disease. Frontiers in Immunology, 11, 754.

96. Kuhn, P.H., et al. (2010). ADAM10 is the physiologically relevant, constitutive alpha-secretase of the amyloid precursor protein in primary neurons. EMBO Journal, 29(17), 3020–3032.

97. Kumar, D., et al. (2018). ADAM10 and ADAM17: Multiple pathways and diverse functions.Progress in Molecular Biology and Translational Science, 154, 183–215.

98. Kunkle, B.W., et al. (2019). Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimers disease identifiesnew risk loci and implicates Aβ, tau, immunity and lipid processing. Nature Genetics, 51(3),414–430.

99. Kuusisto, J., et al. (1994). Association between features of the insulin resistance syndrome andAlzheimer's disease independently of apolipoprotein E4 phenotype: cross sectional populationbased study. BMJ, 309(6966), 1375–1379.

100. Lambert, J.-C., Ibrahim-Verbaas, C. A., Harold, D., Naj, A. C., Sims, R., et al. (2013). Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimers disease.Nature Genetics.

101. Lappalainen, T., Scott, A. J., Brandt, M., & Hall, I. M. (2019). Genomic Analysis in the Age of Human Genome Sequencing. Cell.

102. Le Cerveau à tous les niveaux. (2019). La maladie d'Alzheimer. [Ressource en ligne].lecereveau.mcgill.ca.

103. Letronne, F., et al. (2016). ADAM30 downregulates APP-linked defects through cathepsin Dactivation in Alzheimers disease. EbioMedicine, 9, 278–292.

104. Li, J., et al. (2006). The spectrum of mutations in presenilin 2. Neurobiology of Aging, 27(2),342–348.

105. Lin, F.R., et al. (2011). Hearing loss and incident dementia. Archives of Neurology, 68(2),214–220.

106. Livingston, G., et al. (2024). Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of theLancet standing Commission. The Lancet, 404(10452), 572–628.

107. Lopes da Silva, S., et al. (2014). Plasma nutrient status of patients with Alzheimersdisease:Systematic review and meta-analysis. Alzheimers& Dementia, 10(4), 485–502.

108. Lott, I.T., & Head, E. (2001). Down syndrome and Alzheimers disease: A link between development and aging. Mental Retardation and Developmental Disabilities ResearchReviews, 7(3), 172–178.

109. Lott, I.T., & Head, E. (2012). Alzheimer disease and Down syndrome: role of APP genetriplication. Neurobiology of Aging, 33(5), 949–956.

110. Louis, D.N., et al. (2021). The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central NervousSystem: a summary. Neuro-Oncology, 23(8), 1231–1251.

111. Lu, D.C., et al. (2000). A second cytotoxic proteolytic peptide derived from amyloid beta-protein precursor. Nature Medicine, 6(4), 397–404.

112. Ma, L., Zhang, Y., Wang, X., et al. (2019). Applications of Next-Generation Sequencing inAlzheimers Disease Research.

113. Ma, Y., Zhang, L., Chen, X., Liu, J., et al. (2025). Single-cell and spatial transcriptomics revealcellular heterogeneity in Alzheimer' disease.

114. Mahley, R.W. (1988). Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. Science, 240(4852), 622–630.

115. Majewski, J., Schwartzentruber, J., Lalonde, E., Montpetit, A., & Jabado, N. (2011). What can exome sequencing do for you?. Journal of Medical Genetics.

116. Manolio, T. A., Collins, F. S., Cox, N. J., Goldstein, D. B., Hindorff, L. A., et al. (2009). Finding the missing heritability of complex diseases. Nature.

117. Mathys, H., Davila-Velderrain, J., Peng, Z., Gao, F., Mohammadi, S., et al. (2023). Single-celltranscriptomic analysis of Alzheimer's disease. Nature.

118. McKhann, G.M., et al. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease:Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups.Alzheimer's&Dementia, 7(3), 263–269.

119. Metzker, M. L. (2010). Sequencing technologies — the next generation. Nature ReviewsGenetics.

120. Nam, T., et al. (2017). Dual roles of the UPS in the degradation of misfolded proteins. Frontiersin Endocrinology, 8, 161.

121. Namba, Y., et al. (1991). Apolipoprotein E immunoreactivity in cerebral amyloid deposits andneurofibrillary tangles in Alzheimers disease. Brain Research, 541(1), 163–166.

122. Nardini, E., et al. (2021). Clinical characteristics of familial early-onset Alzheimers disease.Neurological Sciences, 42(9), 3669–3677.

123. Nath, A., & Smith, B. (2021). Neurological complications of COVID-19. Annals of Neurology, 88(3), 452–455.

124. Nebel, R.A., et al. (2018). Understanding the impact of sex and gender in Alzheimers disease: Acall to action. Alzheimers& Dementia, 14(9), 1171–1183.

125. Nedergaard, M. (2013). Garbage truck of the brain. Science, 340(6140), 1529–1530.

126. Nelson, P.T., et al. (2023). Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE):consensus working group report. Brain, 146(9), 3561–3594.

127. Neu, S.C., et al. (2017). Apolipoprotein E genotype and sex risk factors for Alzheimer disease: A meta-analysis. JAMA Neurology, 74(10), 1178–1189.

128. Neve, R.L., et al. (1988). Identification of cDNA clones for the human microtubule-associatedprotein tau and chromosomal localization of the genes for tau and microtubule-associatedprotein 2. Brain Research, 387(3), 271–280.

129. Nhan, H.S., et al. (2015). The multifaceted nature of amyloid precursor protein and itsproteolytic fragments. MolecularNeurobiology, 51(1), 229–237.

130. Organisation Mondiale de la Santé (2022). Neurological disorders: public health challenges.WHO Press.

131. Organisation Mondiale de la Santé (2023). Dementia. Fact Sheet. WHO.

132. Panza, F., et al. (2015). Age-related hearing impairment—a risk factor and frailty marker fordementia and AD. Nature Reviews Neurology, 11(3), 166–175.

133. Pasteur-Lille. (2023). Les formes génétiques de la maladie d'Alzheimer. Site institutionnel du CHU de Lille – Centre mémoire.

134. Penke, B., et al. (2017). Beta amyloid and the pathomechanisms of Alzheimer's disease: Acomprehensive view. Molecules, 22(10), 1692.

135. Pera, M., et al. (2013). Increased localization of APP-C99 in mitochondria-associated ERmembranes causes mitochondrial dysfunction in Alzheimer disease. EMBO Journal, 32(22), 2889–2906.

136. Petersen, R.C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. Journal of InternalMedicine, 256(3), 183–194.

137. Poewe, W., et al. (2017). Parkinson disease. Nature ReviewsDiseasePrimers, 3, 17013.

138. Purves, D., et al. (2018). Neurosciences. De Boeck Supérieur, 5e édition.

139. Ransohoff, R.M., & Perry, V.H. (2009). Microglial physiology: unique stimuli, specialized responses. Annual Review of Immunology, 27, 119–145.

140. Redon, R., Ishikawa, S., Fitch, K. R., Feuk, L., Perry, G. H., et al. (2006). Global variation incopy number in the human genome. Nature.

141. Resta, R., Biesecker, B. B., Bennett, R. L., Blum, S., Hahn, S. E., et al. (2011). A new definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors; Task Force report. Journal of Genetic Counseling.

142. Robinson, J.L., Lee, E.B., & Hane, B.G. (2017). Neurodegenerative disease concomitantproteinopathies are prevalent, age-related and APOE4-associated. Brain, 141(7), 2181–2193.

143. Rochoy, M. (2019). Facteurs associés à la survenue de la maladie d'Alzheimer : revue delittérature. Thèse de doctorat, Université de Lille.

144. Rogaev, E.I., et al. (1995). Familial Alzheimers disease in kindreds with missense mutations in agene on chromosome 1 related to the Alzheimers disease type 3 gene. Nature, 376(6543),775–778.

145. Ross, C.A., & Tabrizi, S.J. (2011). Huntingtons disease: from molecular pathogenesis to clinicaltreatment. The Lancet Neurology, 10(1), 83–98.

146. Royston, M.C., et al. (1994). Apolipoprotein E ε2 allele promotes longevity and protects patients with Down's syndrome from dementia. Neuroreport, 5(18), 2583–2585.

147. Rujeedawa, T., et al. (2021). Clinicogenetic characteristics of autosomal dominant Alzheimer'sdisease. Revue de Neurologie, 177(10), 1177–1187.

148. Saido, T., &Leissring, M.A. (2012). Proteolytic degradation of amyloid beta-protein. ColdSpring Harbor Perspectives in Medicine, 2(6), a006379.

149. Sanger, F., Nicklen, S., & Coulson, A. R. (1977). DNA sequencing with chain-terminatinginhibitors. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.

150. Scarmeas, N. (2006). Cognitive reserve and lifestyle. Journal of Clinical and ExperimentalNeuropsychology, 25(5), 625–633.

151. Scheltens, P., et al. (2021). Alzheimers disease. The Lancet, 397(10284), 1577–1590.

152. Scheuner, D., et al. (1996). Secreted amyloid beta-protein similar to that in the senile plaques ofAlzheimers disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linkedto familial Alzheimers disease. Nature Medicine, 2(8), 864–870.

153. Selkoe, D.J. (2001). Alzheimers disease: genes, proteins, and therapy. Physiological Reviews,81(2), 741–766.

154. Selkoe, D.J., & Hardy, J. (2016). The amyloid hypothesis of Alzheimers disease at 25 years. EMBO Molecular Medicine, 8(6), 595–608.

155. Serrano-Pozo, A., et al. (2021). Differential relationships of reactive astrocytes and microglia to fibrillar amyloid deposits in Alzheimer disease. Journal of Neuropathology & ExperimentalNeurology, 72(6), 462–471.

156. Servel, M. (2024). Gestion actuelle de la maladie d'Alzheimer : place des approches génétiqueset des traitements modulateurs de γ-sécrétase. Mémoire de master, Université de Strasbourg.

157. Sherrington, R., et al. (1995). Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onsetfamilial Alzheimer's disease. Nature, 375(6534), 754–760.

158. Silva, M.V.F., et al. (2019). Alzheimers disease: Risk factors and potentially protectivemeasures. Journal of Biomedical Science, 26(1), 33.

159. Sims, J.R., et al. (2023). Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: TheTRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. JAMA, 330(6), 512–527.

160. Sleegers, K., et al. (2006). APP duplication is sufficient to cause early onset Alzheimersdementia with cerebral amyloid angiopathy. Brain, 129(11), 2977–2983.

161. Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimers disease. The Lancet Neurology,11(11), 1006–1012.

162. Strittmatter, W.J., et al. (1993). Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid andincreased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. Proceedings ofthe National Academy of Sciences, 90(5), 1977–1981.

163. Sun, L., et al. (2017). Analysis of 138 pathogenic mutations in presenilin-1 on the in vitroproduction of Aβ42 and Aβ40 peptides by γ-secretase. Proceedings of the National Academyof Sciences, 114(4), E476–E485.

164. Takasugi, N., et al. (2003). The role of presenilin cofactors in the gamma-secretase complex.Nature, 422(6930), 438–441.

165. Taylor, J.P., Brown, R.H., & Cleveland, D.W. (2016). Decoding ALS: from genes to mechanism. Nature, 539(7628), 197–206.

166. Terry, R.D., et al. (1991). Physical basis of cognitive alterations in Alzheimers disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. Annals of Neurology, 30(4), 572–580.

167. Thambisetty, M., et al. (2010). Association of clusterin (CLU) with Alzheimers diseasepathology and longitudinal brain atrophy. Neurobiology of Aging, 33(12), 2764–2773.

168. Van der Kant, R., & Goldstein, L.S.B. (2015). Cellular functions of the amyloid precursorprotein from development to dementia. Developmental Cell, 32(4), 502–515.

169. van Dyck, C.H., et al. (2023). Lecanemab in early Alzheimers disease. New England Journal ofMedicine, 388(1), 9–21.

170. Vassar, R., et al. (1999). Beta-secretase cleavage of Alzheimers amyloid precursor protein by the transmembraneasparticprotease BACE. Science, 286(5440), 735–741.

171. Vingtdeux, V., &Marambaud, P. (2012). Identification and biology of α-secretase. Journal ofNeurochemistry, 120(Suppl 1), 34–45.

172. Vingtdeux, V., et al. (2007). Alkalizing drugs and autophagy as therapeutic strategies forAlzheimers disease. Autophagy, 3(5), 524–526.

173. Wahrle, S., et al. (2002). Cholesterol-dependent gamma-secretase activity in buoyant cholesterol-rich membrane microdomains. Neurobiology of Disease, 9(1), 11–23.

174. Wasco, W., et al. (1993). Identification of a mouse brain cDNA that encodes a protein related to the Alzheimer disease-associated amyloid beta protein precursor. Proceedings of the NationalAcademy of Sciences, 90(22), 10633–10637.

175. Wightman, D. P., Jansen, I. E., Savage, J. E., Shadrin, A. A., Bahrami, S., et al. (2022). Agenome-wide association study with 1,126,563 individuals identifies new risk loci forAlzheimer's disease. Nature Genetics.

176. Willem, M., et al. (2015). η-Secretase processing of APP inhibits neuronal activity in thehippocampus. Nature, 526(7573), 443–447.

177. Xia, W., et al. (1998). Enhanced production and oligomerization of the 42-residue amyloid beta-protein by Chinese hamster ovary cells stably expressing mutant presenilins. Journal ofBiological Chemistry, 273(15), 8510–8514.

178. Xiao, Q., et al. (2012). Role of phosphoinositide-binding protein PICALM in intracellularamyloid precursor protein processing. Journal of Biological Chemistry, 287(28), 21634–21645.

179. Xiao, X., et al. (2021). PSEN1 mutations and Alzheimers disease: A review. Frontiers inNeuroscience, 15, 671048.

180. Xu, J., Liu, Y., Wang, H., Chen, Z., et al. (2024). Advances in single-cell sequencingtechnologies for Alzheimers disease research.

181. Yusufov, M., et al. (2017). Alzheimer's disease and diet: a systematic review. InternationalPsychogeriatrics, 29(8), 1243–1254.

182. Zhang, X., et al. (2015). The role of presenilins in Alzheimers disease. Neuroscience Bulletin, 30(2), 317–329.

183. Zhao, Y., et al. (2018). TREM2 is a receptor for β-amyloid that mediates microglial function.Neuron, 97(5), 1023–1031.

184. Zheng, H., & Koo, E.H. (2006). The amyloid precursor protein: beyond amyloid. Molecular Neurodegeneration, 1(1), 5.

185. Zhong, N., & Weisgraber, K.H. (2009). Understanding the association of apolipoprotein E4 with Alzheimer disease: clues from its structure. Journal of Biological Chemistry, 284(10),6027–6031.

186. Zlokovic, B.V. (2011). Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. Nature Reviews Neuroscience, 12(12), 723–738.