



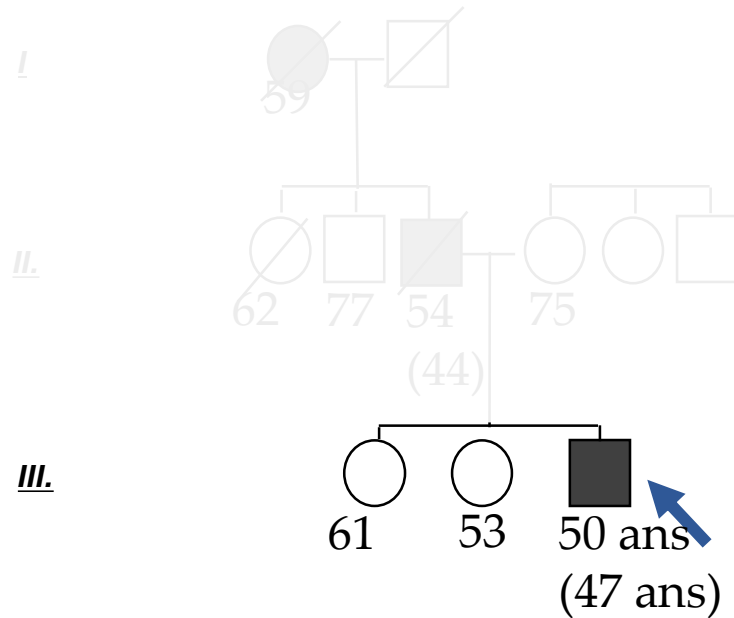
Quoi de Neuf en Neurologie ?

Génétique des démences

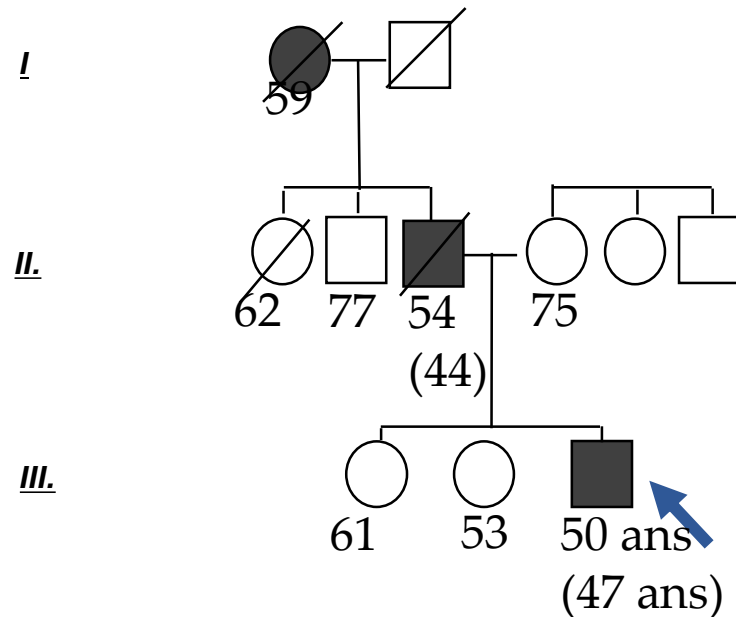
Dr. David Wallon

*Rouen - Centre National de Référence
Malades Alzheimer Jeunes
22/09/2016*

Stratégies de prise en charge *des patients*



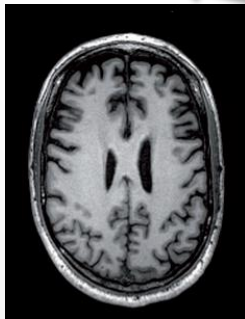
Stratégies de prise en charge *des patients*



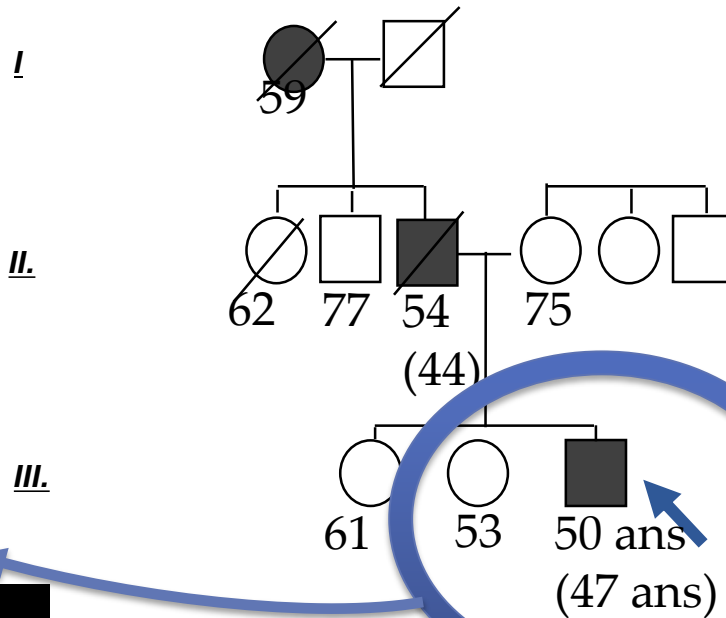
Diagnostic clinique & génétique



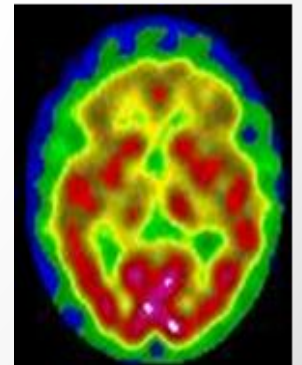
Evaluation clinique /
Neuropsychologique



- Imagerie Cérébrale (IRM)



Biomarqueurs
Alzheimer du LCR



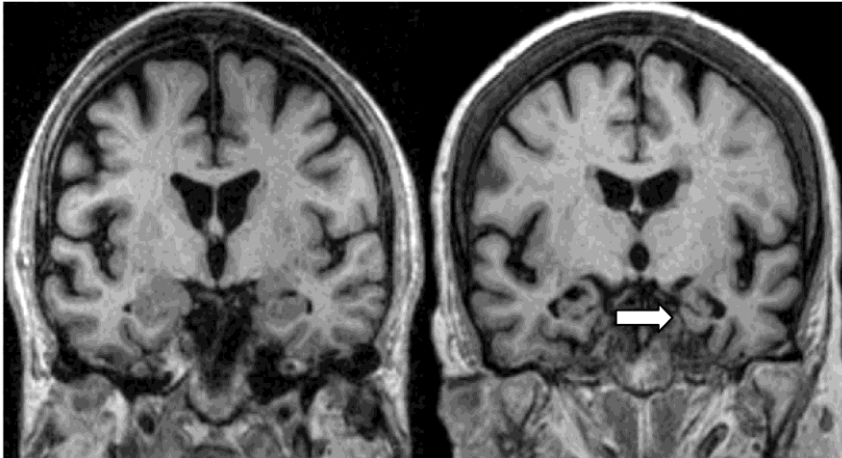
Imagerie Fonctionnelle
(PET-FDG / SPECT)

Diagnostic clinique & génétique



- Troubles cognitifs : **mémoire** au premier plan
- Modification du **comportement** : impulsif, agressivité
- **Erreurs** au travail
- Bilan neuropsychologique
 - Trouble de l'**encodage**
 - Perturbation des **fonctions exécutives**
 - Réduction du **langage**

Diagnostic clinique & génétique



IRM Coronale en séquence T1

- atrophie hippocampique

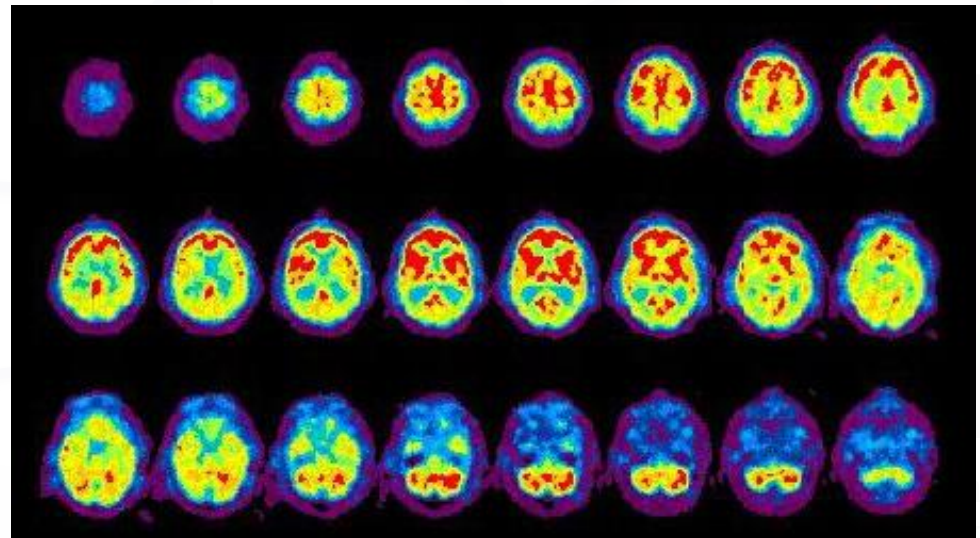
Evaluation clinique /
Neuropsychologique

PET-FDG cérébral

Hypometabolisme

- pariéto-occipital

- temporal interne



Biomarqueurs
Alzheimer du LCR

Imagerie Cérébrale

elle
(PET-FDG/SPECT)

Diagnostic clinique & génétique



Biomarqueurs Alzheimer
Après ponction lombaire



Biomarqueurs
Alzheimer du LCR

A β ↘

Tau ↗

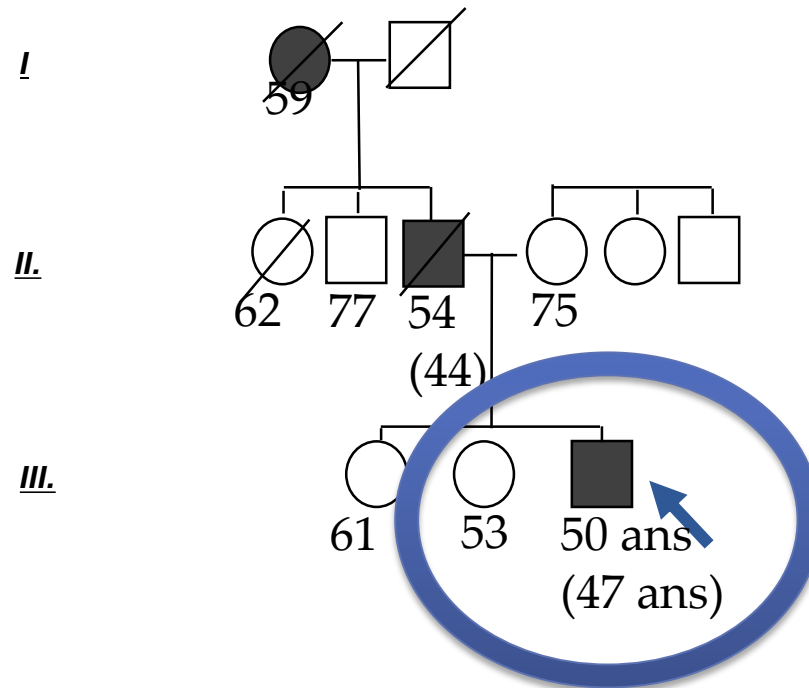
Phospho-Tau ↗

Profil **compatible** avec une Maladie d'Alzheimer

➔ Probable Maladie d'Alzheimer (variant frontal)

selon critères de McKhann et al. 2011

Diagnostic clinique & génétique



**Maladie d'Alzheimer avec transmission
autosomique dominante**

Algorithme et résultats

1^{er} critère :

≥ 2 apparentés MA
Biomarqueurs du LCR compatibles recommandés
Age début ≤ 65 ans

262 familles

linéarité
verticale



absence de linéarité
verticale



+

APOE

Séquençage ciblé
/ QMPSF

178 familles +

PSEN1

50%

PSEN2

4%

APP

15%

dup APP

7%

sans anomalie identifiée

15%

E4/E4

18%

Total = 67 %

Algorithme et résultats

2^{ème} critère :

1 patient MA
biomarqueurs du LCR compatibles recommandés
Age début ≤ 50 ans

N=81

APOE

Séquençage ciblé / QMPSF

E4/E4

N=11

14%

PSEN1

N=11

PSEN2

N=2

APP

N=1

dup APP

N=1

sans anomalie
identifiée

N=54

66%

N=16 20%

Phénotypes atypiques

Âge de début : 51,7 ans [24-69]

20 % sont des formes atypiques de MA

CLINIQUE

GENE

Paraparésie spastique + MA

PSEN1

Angiopathie amyloïde cérébrale (AVC, hématomes)

APP

dup APP

Epilepsie précoce

PSEN1

APP

dup APP

Parkinsonisme précoce

dup APP

APP

PSEN1

Variant frontal de MA

PSEN1

Variant ataxique

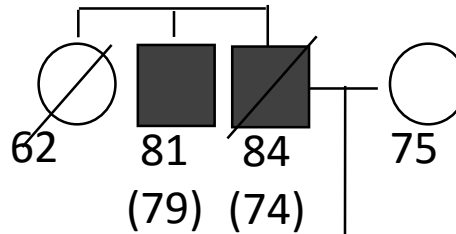
PSEN1

PSEN1

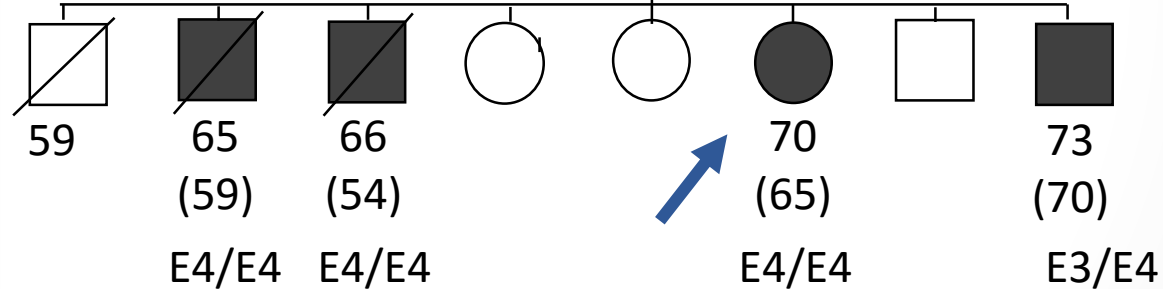
Facteurs de risque génétiques

Exemple de l'*APOE4*

I.



II.



Quel risque pour APOE4 ?

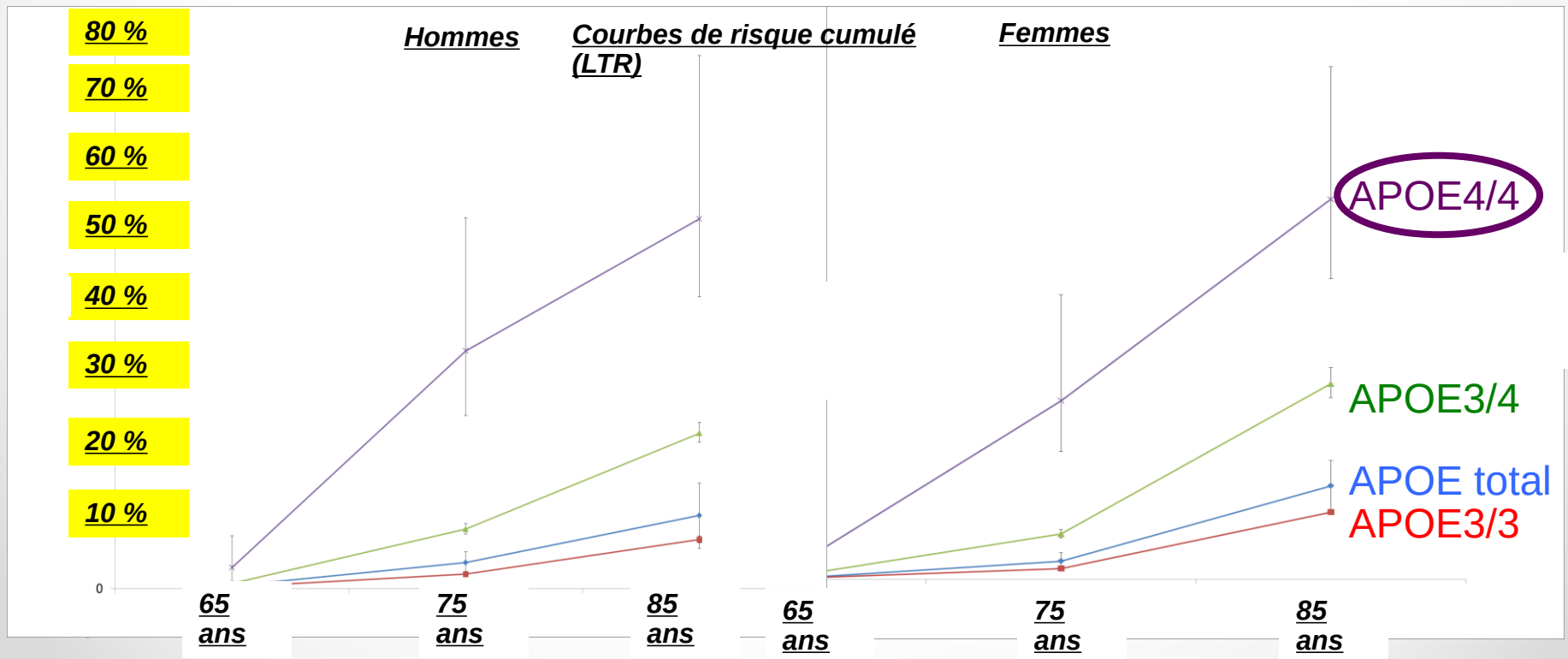
Molecular Psychiatry (2011) 16, 903–907
 © 2011 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 1359-4184/11
 www.nature.com/mp



IMMEDIATE COMMUNICATION

APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominant inheritance

E Genin^{1,2}, D Hannequin^{3,4}, D Wallon^{3,4}, K Sleegers^{5,6}, M Hiltunen⁷, O Combarros⁸, MJ Bullido⁹, S Engelborghs^{6,10}, P De Deyn^{5,10}, C Berr¹¹, F Pasquier^{12,4}, B Dubois^{13,4}, G Tognoni¹⁴, N Fiévet^{15,16}, N Brouwers^{5,6}, K Bettens^{5,6}, B Arosio¹⁷, E Coto¹⁸, M Del Zompo¹⁹, I Mateo⁸, J Epelbaum²⁰, A Frank-Garcia²¹, S Helisalmi⁷, E Porcellini²², A Pilotto²³, P Forti²⁴, R Ferri²⁵, E Scarpini²⁶, G Siciliano¹⁴, V Solfrizzi²⁷, S Sorbi²⁸, G Spalletta²⁹, F Valdivieso⁸, S Vepsäläinen⁷, V Alvarez¹⁸, P Bosco²⁵, M Mancuso¹⁴, F Panza²⁷, B Nacmias²⁸, P Bossù²⁹, O Hanon³⁰, P Piccardi¹⁹, G Annoni³¹, D Seripa²³, D Galimberti²⁶, F Licastro²², H Soininen⁷, J-F Dartigues³², M Kamboh³³, C Van Broeckhoven^{5,6}, JC Lambert^{12,15,16}, P Amouyel^{12,13,15,16} and D Campion^{3,4,34}



La génétique de la MA

Maladie d'Alzheimer



MAJORITE

Déterminisme multifactoriel

Facteurs de risque génétiques

APOE ε4, TREM2, PICALM, CLU, BIN1...

MINORITE

Transmission
autosomique
dominante

PSEN1

- 190 mutations⁽¹⁾ ponctuelles

PSEN2

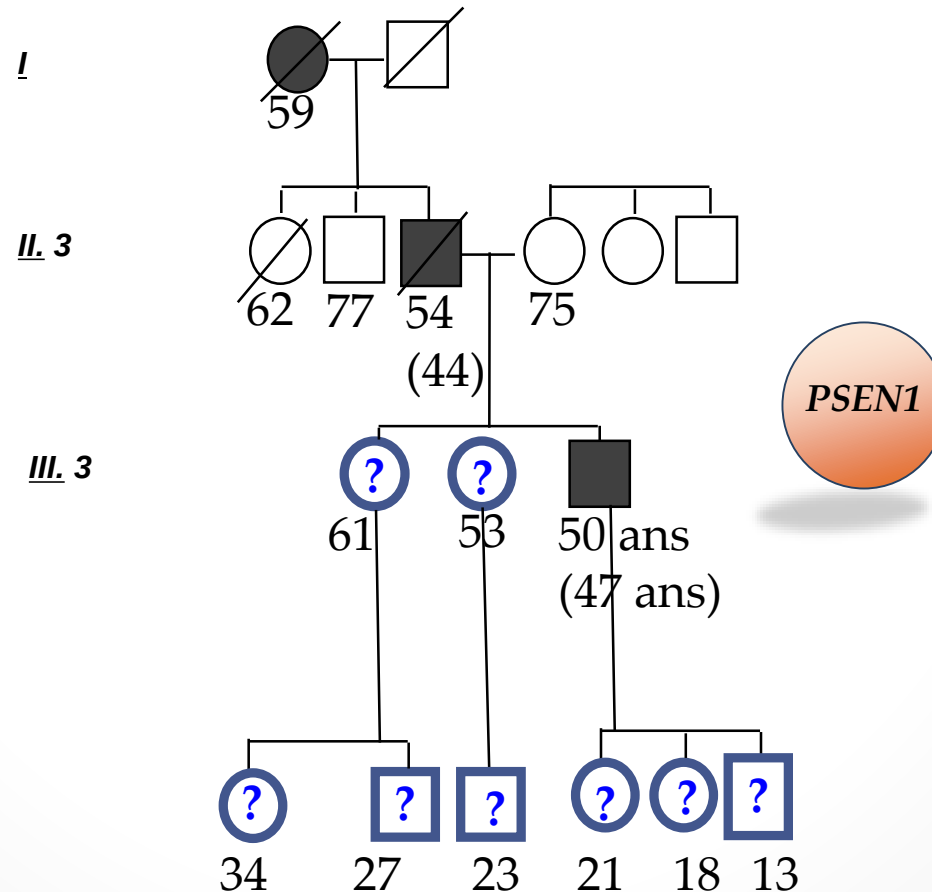
- 23 mutations⁽¹⁾ ponctuelles

APP

- 27 mutations⁽¹⁾ ponctuelles
- Duplications⁽¹⁾ (22 familles)

(1): Alzforum

Stratégies de prise en charge *des apparentés à risque*



Phases précliniques de la MA

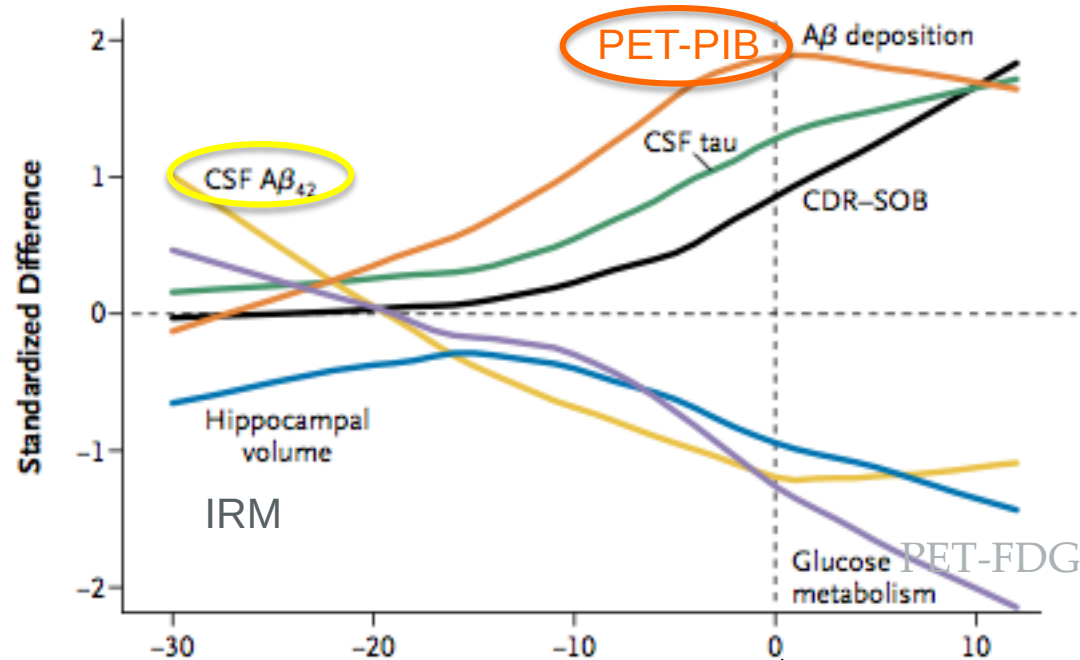
ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 30, 2012

VOL. 367 NO. 9

Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease

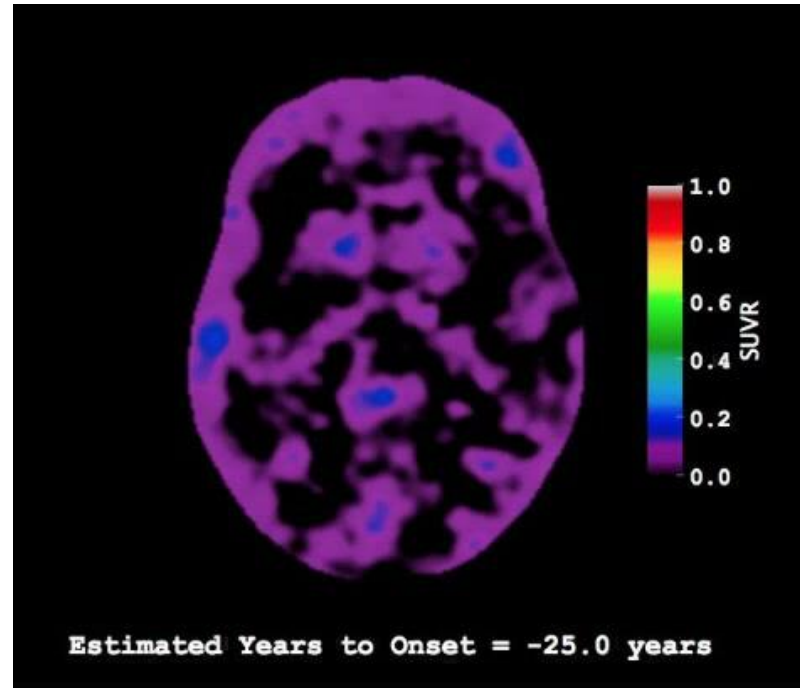
Randall J. Bateman, M.D., Chengjie Xiong, Ph.D., Tammie L.S. Benzinger, M.D., Ph.D., Anne M. Fagan, Ph.D.,



les années qui précèdent



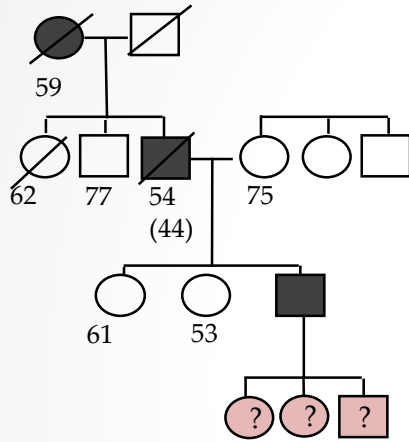
Phases précliniques de la MA



Vidéo extraite de
la publication Bateman et al. 2011

Estimation Marquage Amyloid PIB par rapport au début de la maladie

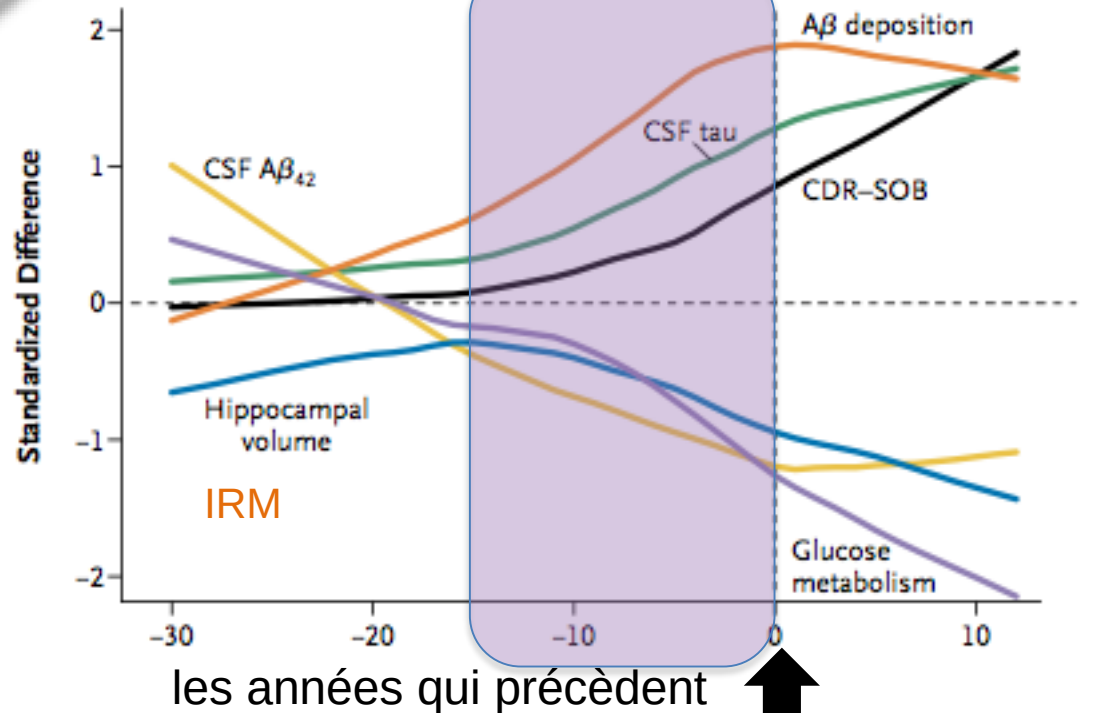
Recherche et intervention thérapeutique



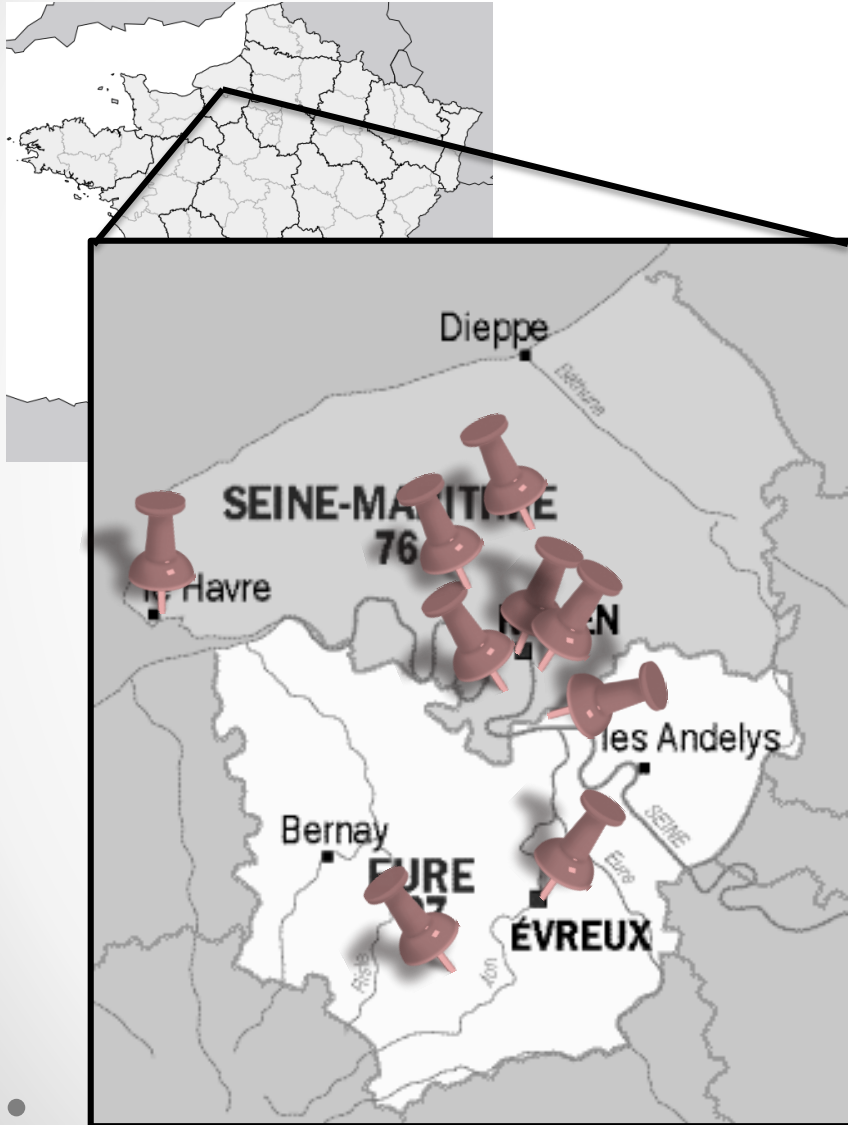
DIAN TU
Dominantly Inherited
Alzheimer Network
Trials Unit

Ac anti-A β

Intervention
Préventive



Des familles pas si rares...



Mutations	Nombre d'individus
<i>PSEN1</i>	5
<i>PSEN2</i>	1
<i>APP</i>	8
<i>APP</i> duplication	5
Total	19



La génétique de la maladie d'Alzheimer



Site web d'information sur la génétique de la maladie d'Alzheimer et les formes héréditaires

Ce site a été créé sous l'égide du Centre National de Référence Maladies Alzheimer Jeune (<http://www.centre-alzheimer-jeunes.com>). Au sein de ce centre, les activités de diagnostic et de recherche en génétique dans les formes précoces de maladie d'Alzheimer, sont effectuées au Centre Hospitalo-Universitaire de Rouen. Les missions de ce centre sont :

- améliorer l'identification et la prise en charge des patients et des familles concernées par une forme héréditaire de maladie d'Alzheimer
- assurer pour l'ensemble du territoire français, la réalisation du diagnostic génétique dans la maladie d'Alzheimer



Espace Patients
et Familles

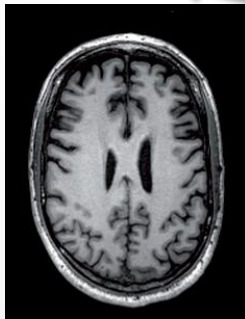


Espace Professionnels
de santé

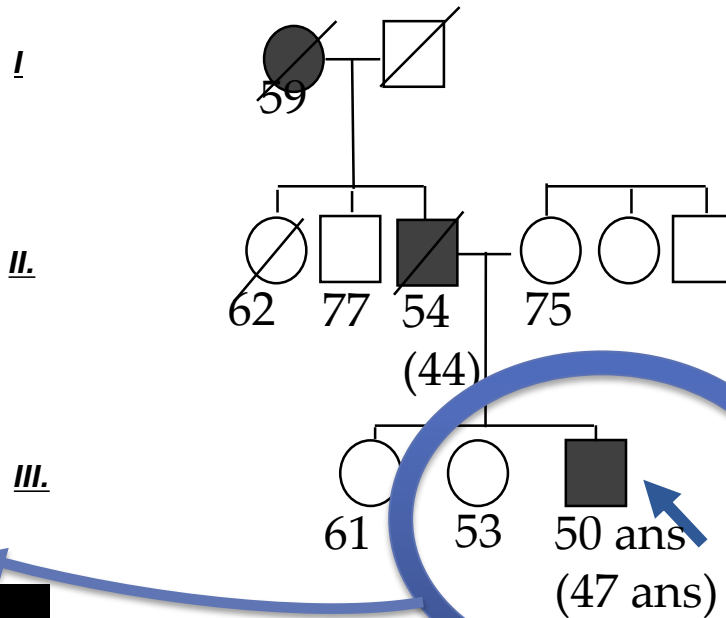
Diagnostic clinique & génétique



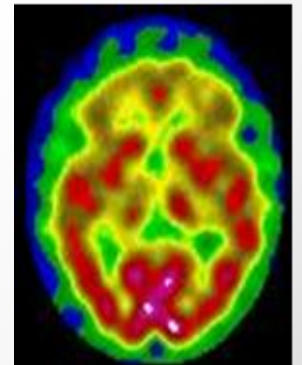
Evaluation clinique /
Neuropsychologique



- Imagerie Cérébrale (IRM)



Biomarqueurs
Alzheimer du LCR



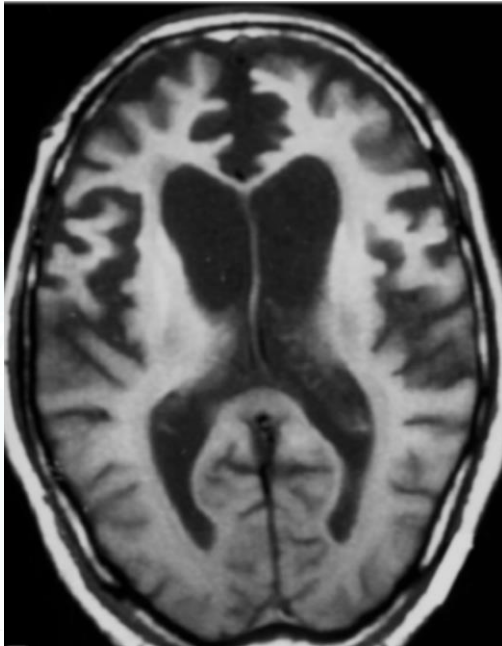
Imagerie Fonctionnelle
(PET-FDG / SPECT)

Diagnostic clinique & génétique

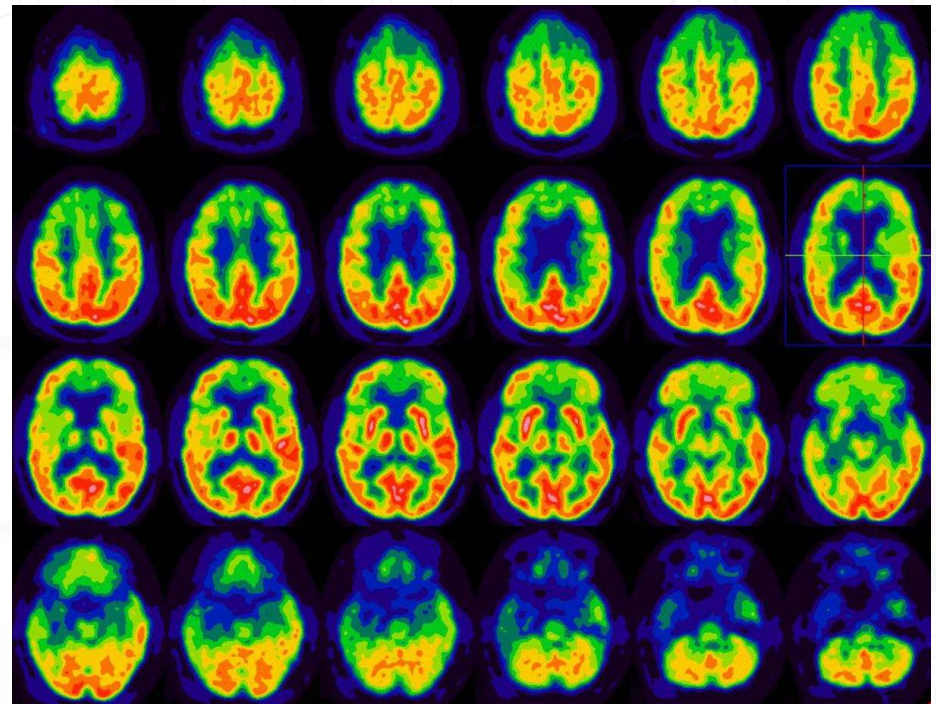


- Troubles cognitifs : très **désorganisé** et trouble de la **mémoire**
- Modification du **comportement** : indifférence & propos déplacés
- **Erreurs** au travail
- Bilan neuropsychologique
 - Syndrome **dysexécutif** sévère
 - Trouble de la **mémoire** avec aide de l'indication
 - Réduction du **langage**

Diagnostic clinique & génétique



IRM axiale en séquence T1
- atrophie corticale et
sous corticale frontale bilatérale



PET-FDG cérébral
Hypometabolisme
- frontal bilatéral

Évaluation
Neuropsychologique

Imagerie Cérébrale (IRM)

Biomarqueurs
de la LCR

Donnée
(CT)

Diagnostic clinique & génétique



Biomarqueurs Alzheimer
Après ponction lombaire



Biomarqueurs
Alzheimer du LCR

$A\beta$ N

Tau ↗

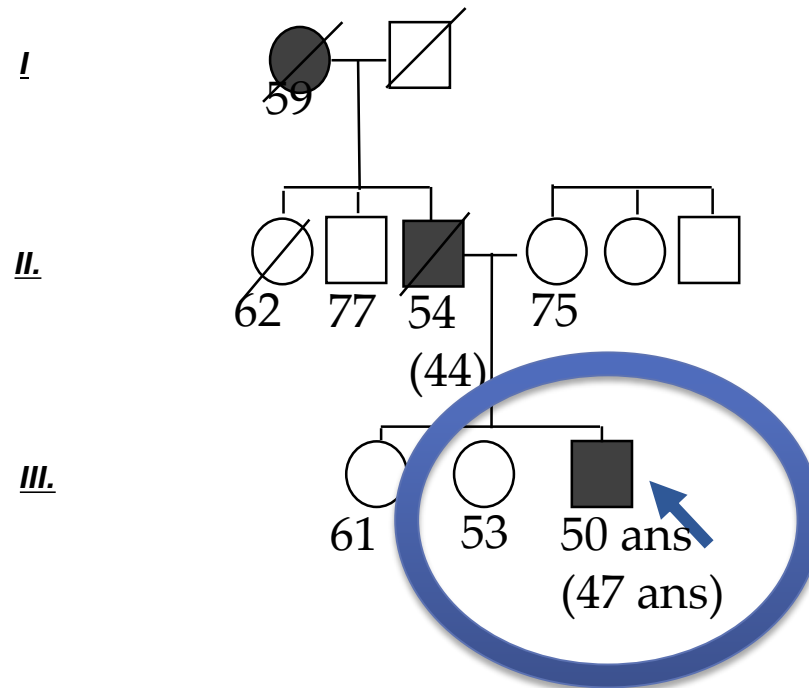
Phospho-Tau N

Profil non **compatible** avec une Maladie d'Alzheimer

➔ Probable Dégénérescence Lobaire Fronto-Temporale

selon critères de Rascovsky et al. 2011 (1)

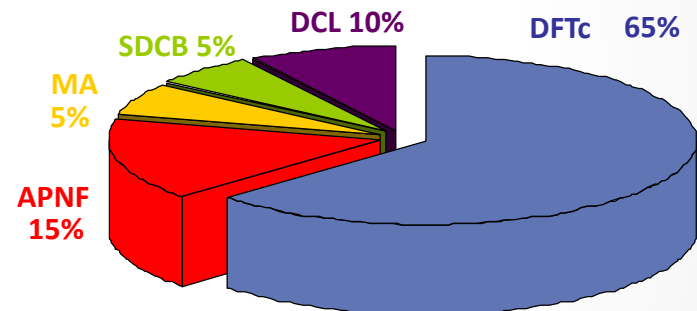
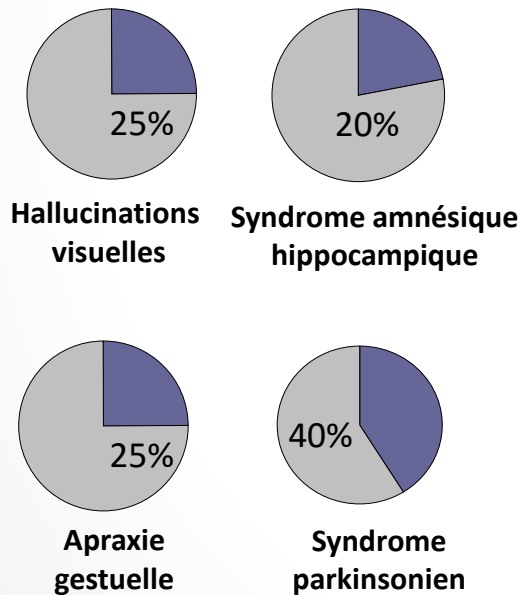
Diagnostic clinique & génétique



**DLFT avec transmission
autosomique dominante**

Progranuline : *PGRN*

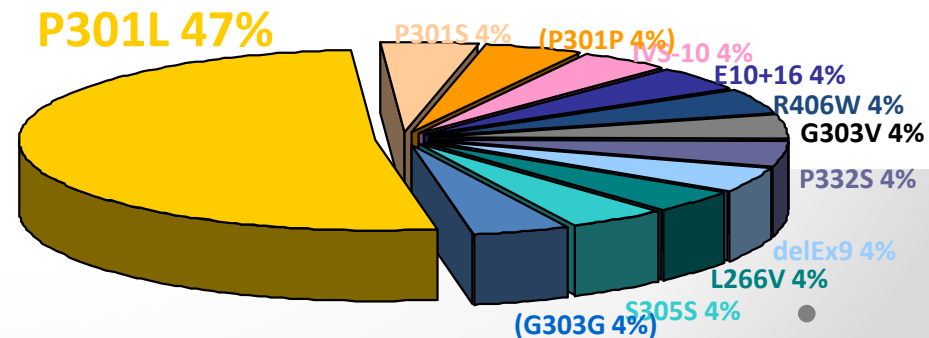
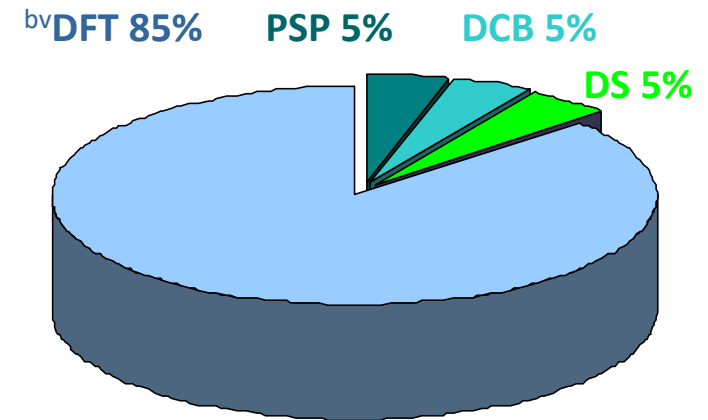
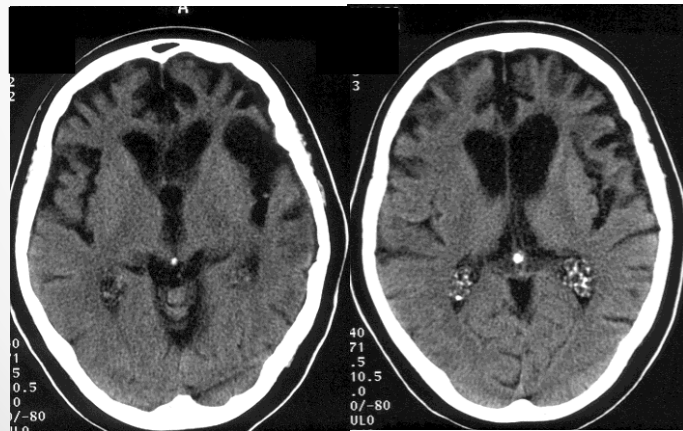
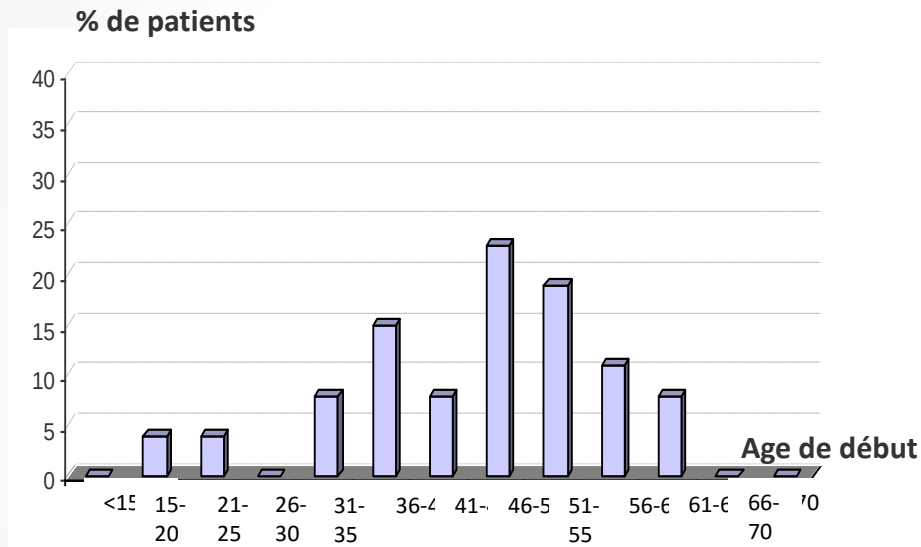
- Age moyen de début 60 ans (45-79)
- 20% des patients début > 70 ans
- Pénétrance complète ? 85 ans... "sporadique"
- Expression diverse



Le Ber I et al., Brain 2008,131,732-46

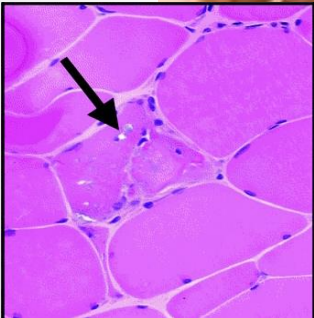
Protéine TAU : MAPT

- Age de début moyen: 50 ans (20-61 ans)

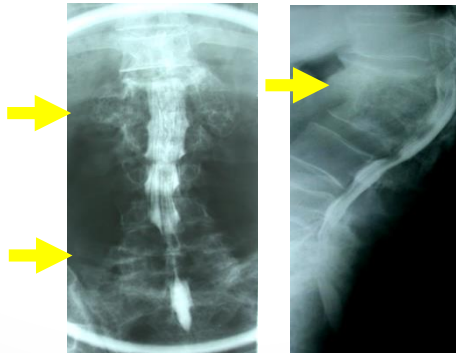
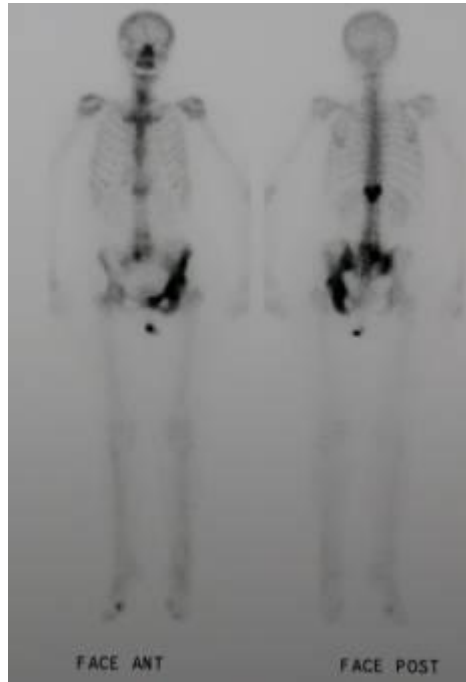


IBMPFD : VCP

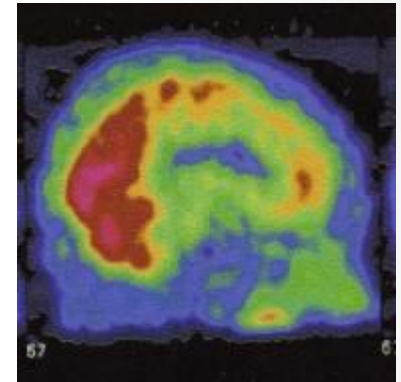
Myosite à Inclusion



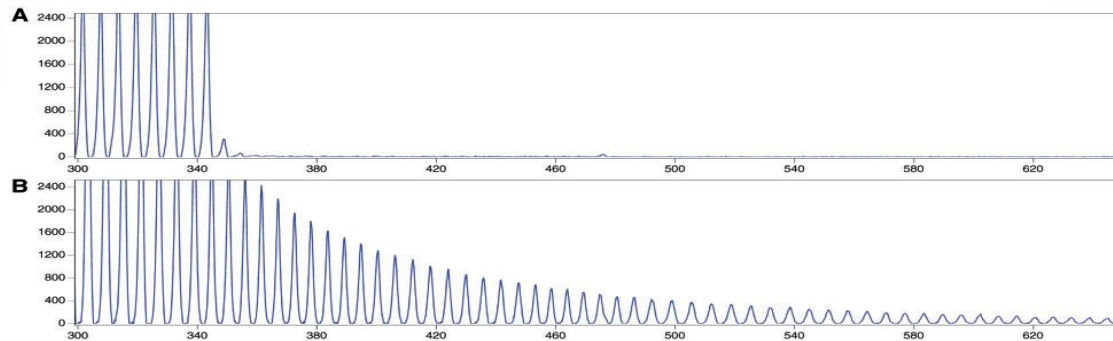
Maladie de Paget



Démence fronto-temporale



DFT-SLA : C9ORF72



- Expansion GGGGCC intron 1 de C9ORF72
 - Normale < 30 rep.
 - Dejesus-Hernandez et al. 2011
 - Renton et al. 2011
- Age de début :
 - Phénotype confondu : 56,9 [28-76] (Simon-Sanchez et al. 2012)
 - DLFT : 57,3 [30-76,3] (Majounie et al. 2012)
 - SLA : 56,8 [27,0 – 80,0] (Majounie et al. 2012)

DFT-SLA : C9ORF72

Majounie et al. 2012

	Familial ALS			Familial FTD		
	n	Carriers	% (95% CI)	n	Carriers	% (95% CI)
Europe*						
Finnish	112	52	46.4% (37.0-56.1)	27	13	48.1% (28.7-68.0)
Swedish	..	..	..	1	1	100.0% (2.5-100.0)
English	98	45	45.9% (35.8-56.3)	170	28	16.5% (11.2-22.9)
Irish	1	1	100.0% (2.5-100.0)	..	..	..
German	69	15	21.7% (12.7-33.3)	29	4	13.8% (3.9-31.7)
Dutch	..	..	..	116	30	25.9% (18.2-34.8)
French	..	..	..	50	22	44.0% (30.0-58.7)
Italian	90	34	37.8% (27.8-48.6)	..	..	..
Sardinian	19	11	57.9% (33.5-79.7)	7	1	14.3% (0.4-57.9)
Total (Europe)	389	158	40.6% (35.7-45.7)	400	99	24.8% (20.6-29.3)
USA*	163	59	36.2% (28.8-44.1)	..	..	..
Rest of the world						
Middle Eastern*	2	0	0% (0.0-84.2)	..	..	..
Israeli*	14	3	21.4% (4.7-50.8)	..	..	..
Asian	20	1	5.0% (0.1-24.9)	3	2	66.7% (9.4-99.2)
Overall	588	221	37.6% (33.7-41.6)	403	101	25.1% (20.9-29.6)

Data for Finnish (112 with ALS and 27 with FTD), English (87 with FTD), German (41 with ALS), Italian (29 with ALS), US (163 with ALS), and Dutch (116 with FTD) patients were previously published³²⁻³⁷ but are included here to establish global frequencies. ALS=amyotrophic lateral sclerosis. FTD=frontotemporal dementia. * All self-reported as white.

Table 2: Frequency of the pathogenic GGGGCC hexanucleotide repeat expansion of C9orf72 in patients diagnosed with familial ALS and familial FTD classified by region

	Sporadic ALS			Sporadic FTD		
	n	Carriers	% (95% CI)	n	Carriers	% (95% CI)
Europe*						
Finnish	289	61	21.1% (16.5-26.3)	48	9	18.8% (8.9-32.6)
Swedish	..	..	..	6	0	0% (0.0-45.9)
English	916	62	6.8% (5.2-8.6)	543	31	5.7% (3.9-8.0)
German	421	22	5.2% (3.3-7.8)	..	..	..
Dutch	..	..	..	224	5	2.2% (0.7-5.1)
French	..	..	..	150	14	9.3% (5.2-15.2)
Italian	465	19	4.1% (2.5-6.3)	..	..	..
Sardinian	129	10	7.8% (3.8-13.8)	10	0	0% (0.0-30.8)
Moldovan	3	0	0% (0.0-70.8)	..	..	..
Total (Europe)	2223	174	7.8% (6.7-9.0)	981	59	6.0% (4.6-7.7)
USA						
White	890	48	5.4% (4.0-7.1)	..	..	..
Hispanic	72	6	8.3% (3.1-17.3)	..	..	..
Black	49	2	4.1% (0.5-14.0)	..	..	..
Native American	3	0	0% (0.0-70.8)	..	..	..
Total (USA)	1014	56	5.5% (4.2-7.1)	..	..	..
Rest of the world						
Middle Eastern*	1	0	0% (0.0-97.5)	..	..	..
Indian	31	0	0% (0.0-11.2)	31	0	0% (0.0-11.2)
Asian	238	0	0% (0.0-1.5)	10	0	0% (0.0-30.8)
Pacific Islander/Guam	90	0	0% (0.0-4.0)	..	..	..
Australian*	263	14	5.3% (2.9-8.8)	..	..	..
Overall	3860	244	6.3% (5.6-7.1)	1022	59	5.8% (4.4-7.4)

Data for Finnish (289 with ALS and 48 with FTD), English (333 with FTD), and Dutch (224 with FTD) patients were previously published,³⁰⁻³² but are included here to establish global frequencies. ALS=amyotrophic lateral sclerosis. FTD=frontotemporal dementia. *All self-reported as white.

Table 1: Frequency of the pathogenic GGGGCC hexanucleotide repeat expansion of C9orf72 in patients diagnosed with sporadic ALS or sporadic FTD classified by region

Histoire Familiale & DLFT

Score de Goldman :

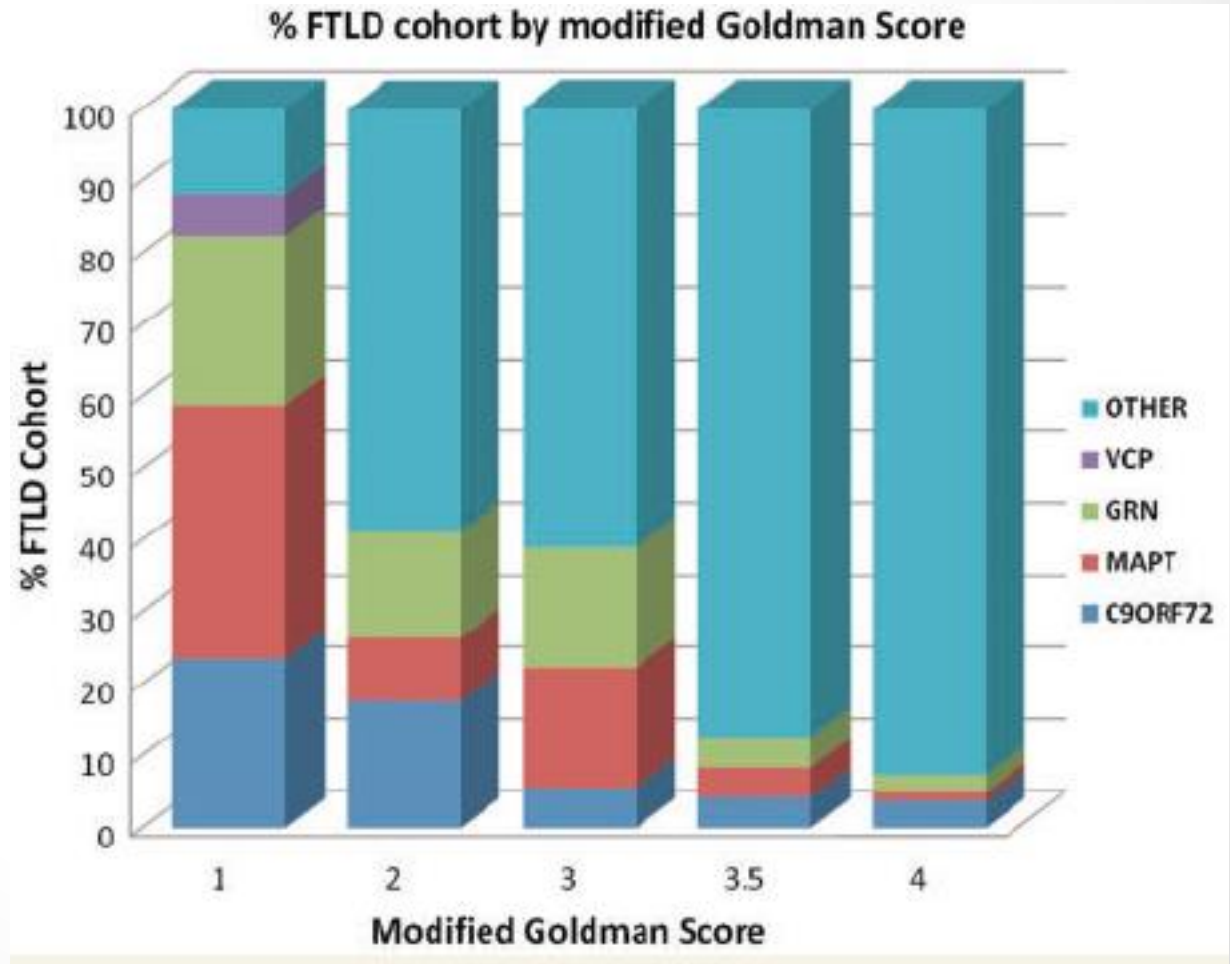
1 : Démence ou SLA
autosomique
dominante

2 : ≥ 3 cas apparentés

3 : 1 cas apparenté, 1^{er}
degré < 65 ans

3,5 : 1 cas apparenté,
1^{er} degré > 65 ans

4 : pas d'histoire
familiale ou inconnue



Stratégie du panel de gènes

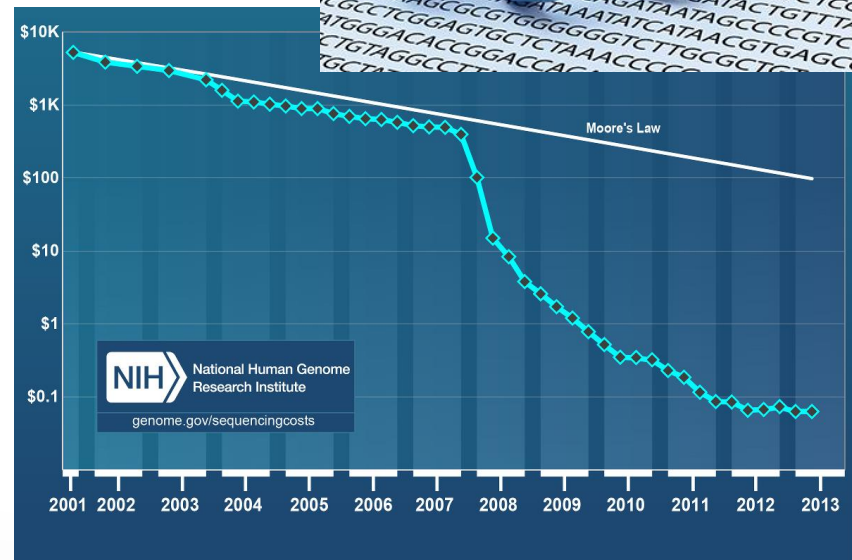


Plateforme de séquençage à haut-débit

Stratégie en panel de gènes :

- Objectif = réduire coût et la durée
- Moyen = Séquençage à haut débit
- Application à panel de gènes choisis :
 - MAPT
 - Progranuline
 - VCP
 - CHMP2B
 - ...
- Inconvénient : interprétation des variants

Nécessite une grande expertise !



Que retenir ?

- Etiologie d'une démence = explorations complémentaires
 - Tests Neuropsychologiques
 - Imagerie cérébrale
 - Biomarqueurs
- Notamment cas précoces et/ou ATCD familiaux
 - Enjeu = répondre aux attentes des familles !
- Relai vers structure spécialisée : CMP, CMRR, CNR-MAJ
- Site internet : www.alzheimer-genetique.fr
- Contact référent : david.wallon@chu-rouen.fr

Merci à tous !