

## 10. Genetik

Zur Differentialdiagnose von Demenzsymptomen sind eventuell ergänzende Untersuchungen notwendig, die besondere Kompetenzen und/oder Infrastruktur erfordern.

Menschen, die engen Umgang mit Angehörigen von Demenzpatienten haben, sind oft mit Fragestellungen zur Genetik der Demenz konfrontiert. Diese Fragestellungen sind überproportional häufig im Vergleich zur Notwendigkeit, einen Humangenetiker hinzuzuziehen

### Standard

Die Mitarbeiter einer Memory Clinic müssen in der Lage sein,

- Fälle der familiär auftretenden Demenz ausfindig zu machen
- Informationen im Rahmen der Diagnosestellung zu gewichten
- die Indikation für eine genetische Beratung zu stellen
- mit Humangenetikern zusammenzuarbeiten und dies zu dokumentieren  
Abgesehen von den obigen Ausnahmen ist bei genetischen Untersuchungen grundsätzlich ein Spezialist hinzuzuziehen. Die Zusammenarbeit zwischen medizinischem Zentrum und Humangenetiker verläuft damit parallel zum gesamten prädiagnostischen, diagnostischen und postdiagnostischen Prozess.
- mit dem Patienten bzw. dessen Angehörigen über eine mögliche Überweisung an einen Humangenetiker zu sprechen
- den Patienten bzw. dessen Familie an ein humangenetisches Institut zu verweisen (meist an eine Universitätsklinik angeschlossen). Überweisungen insbesondere in folgenden Fällen indiziert:
  - ein Angehöriger ersten Grades mit möglicher Erkrankung, Alter unter 50 Jahren
  - zwei Angehörige ersten Grades mit möglicher Erkrankung, Alter unter 60 Jahren
- Aufklärung und Beratung zur Genetik als Risikofaktor für die häufigsten Demenzerkrankungen zu leisten
- entsprechend über genetische Risikofaktoren aufzuklären

### Optional

- Untersuchung auf ein mögliches angeborenes kognitives Leiden mit
  - Genogramm
- Genetische Beratung, falls Humangenetiker MC-Mitglied ist

## Ausblick

- Ausgehend von der Pharmakogenetik werden in der Zukunft Entscheidungshilfen zur Verfügung stehen, welche die Verordnung psychotroper Arzneimittel erleichtern.

## Références

---

Cacabelos R. Pharmacogenomics and therapeutic prospects in dementia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008 ; 258 (Supp1):28-47.

Chua P, Chiu E. Huntington's disease. In : Ames D, Burns A , O'Brien J (eds). *Dementia*. Hodder Arnold, London, 2010 ; pp. 730-739.

Clerc MT, von Gunten A. Frontotemporal lobe degeneration. In: NovaPublisher, In print.

Cruchaga C, Kauwe J, Goate A. Alzheimer's disease. In : Nurnberger J, Berrettini W (eds). *Principles of psychiatric genetics*. Cambridge University Press, Cambridge 2012 ; pp 371-381.

Cerami C, Scarpini E, Cappa SF, & Galimberti D. Frontotemporal lobar degeneration: current knowledge and future challenges. *J Neurol* 2012; 259:2278-86.

IHA/WFN. International Huntington Association and the World Federation of Neurology Research Group on Huntington's Chorea. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *J Med Genet* 1994; 31:555-9.

Kalaria R. In : Ames D, Burns A , O'Brien J (eds). *Dementia*. Hodder Arnold, London, 2010 ; pp. 553-563.

Lohoff F. Pharmacogenetics in psychiatry. . In : Nurnberger J, Berrettini W (eds). *Principles of psychiatric genetics*. Cambridge University Press, Cambridge 2012 ; pp 53-68.

Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH et al. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathol* 2010; 119:1-4.

McKeith I. Dementia with Lewy bodies : a clinical and historical overview. In: Ames D, Burns A , O'Brien J (eds). *Dementia*. Hodder Arnold, London, 2010 ; pp. 597-607.

Nötzli M, Guidi M, Ebbing K et al. Population pharmacokinetics study of memantine: effects of clinical and genetic factors. *Clin Pharmacokinet* 2013 ; 52:211-223.

Noetzli M, Guidi M, Ebbing K et al. Relationship of CYP2D6, CYP3A, POR and ABCB1 genotypes with galantamine plasma concentrations. *Ther Drug Monit* 2013 ; 35:270-275.

Noetzli M, Guidi M, Ebbing K et al. Population pharmacokinetic approach to evaluate the effect of CYP2D6, CYP3A, ABCB1, POR and NR112 genotypes on donepezil clearance. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 78:135-144.

Quaid KA. Genetic counselling for frontotemporal dementias. *J Mol Neurosci* 2011; 45:706-9.

Rademakers R, Neumann M, & Mackenzie IR. Recent advances in the molecular basis of frontotemporal dementia. *Nat Rev Neurol* 2012; 8(8):423-34.).

Sieben A, van Langenhove T, Engelborghs S et al. The genetic and neuropathology of frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol* 2012; 124:353-72.

Smith M. Genetics of Alzheimer's disease. In : Ames D, Burns A , O'Brien J (eds). *Dementia*. Hodder Arnold, London, 2010 ; pp. 451-458.

Sorbi S, Hort J, Erkinjuntti T et al. EFNS-ENS guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *Eur J Neurol* 2012; 19(9):1159-79.

Wood EM, Falcone D, Suh ER et al. Development and validation of pedigree classification criteria for frontotemporal lobar degeneration. *JAMA Neurol* 2013; 70(11):1411-7.

## Auteurs

---

Armin von Gunten, Jean-François Démonet, Christian Wider, Luca Rampa

## Argumentaire informatif concernant la génétique

### Les formes familiales de démence

Les formes familiales de démences sont très rares en comparaison au tsunami mondial des pathologies cognitives de l'âge.

Les formes familiales de démences sont en général des pathologies préséniles et commencent donc avant l'âge de 65, voire 50 ans.

La maladie d'Alzheimer peut se manifester comme maladie familiale, en général en lien avec une variété de mutations des gènes APP, PS1 ou PS2 (cf. Tableau 1). Moins de 1% des cas de maladie d'Alzheimer sont de type familial autosomique dominant (Cruchaga et al. 2012). GWAS et la recherche sur des gènes-candidats montrent d'autres associations qui augmentent probablement le risque également pour la forme tardive ou sporadique de la maladie d'Alzheimer.

Mutations APP	Chromosome 21	E693Q – Glu22Gln (HCHWA-D - Hereditary cerebral haemorrhage with amyloidosis – Dutch type) ; E693Q – Glu22Lys (HCHWA-I - Italian type) ; E693Q – Glu22Gly (HCHWA-A - Arctic type)
		V717I – Val717Ile ; Val717Phe
		K670N ; M671L ; Thr714Ile ; Ile716Val ; Val715Met ; Leu723Pro ; Lys670Met + Asp671Leu (Swedish double mutation)
	APP together with other genes	NCAM2, NMRPL39, JAM2 and others
PS 1 mutations	Chromosome 14	M139V ; M146V ; E280 ; C410Y ; Ala409Thr (late-onset AD) and others of a total of 177 described mutations
PS 2 mutations	Chromosome 1	N141I ; M239V ; M239I ; somewhat later age of onset but aggressive course

Tableau 1. Liste non-exhaustive de quelques mutations associées à la maladie d'Alzheimer, à pénétrance élevée (Smith, 2010).

Dans les démences fronto-temporales, une histoire familiale positive est observée dans 25-30% des cas avec peut-être 10-15% de plus ayant une transmission autosomique dominante. Ces maladies sont de bons exemples pour les syndromes « overlap » en démentologie (cf. Tableau 2). Des mutations de sept gènes ont été identifiées concernant MAPT (microtubule-associated protein tau (avec 44 mutations) et GRN ou progranuline (avec 69 mutations) sur le chromosome 17, C9orf72 (chromosome 9) et, moins souvent VCP (valosin-containing protein ; chromosome 9), CHMP2B (charged multivesicular body protein 2B ou chromatin-modifying protein 2B ; chromosome 3), TARDBP (transactive response DNA-binding protein 43 ; chromosome 1 ; encodant le TDP or TDP-43), FUS (fused in sarcoma ; chromosome 16 (Cerami et al. 2012 ; Rademakers et al. 2012 ; Sieben et al, 2012 ; Wood et al. 2013).

Molecular class	Neuropathological diagnosis	Associated genes
FTLD-tau	Pick's disease Corticobasal degeneration Progressive supranuclear palsy Argyrophilic grain disease Multiple system tauopathy with dementia Neurofibrillary tangle predominant dementia White matter tauopathy with globular glial inclusions Unclassifiable	MAPT
FTLD-TDP	Type 1-4 Unclassifiable	GRN VCP C9orf72 TARDBP
FTLD-FUS	Atypical FTLD with ubiquitinated inclusions Neuronal intermediate filament inclusion disease Basophilic inclusion body disease	FUS
FTLD-UPS	Frontotemporal dementia linked to chromosome 3	CHMP2B
FTLD-no inclusions		

Tableau 2. Nomenclature pour la DFT, adapté à partir de Mackenzie et al, 2010. CHMP2B charged multivesicular body protein 2B, C9orf72 chromosome 9 open reading frame 72, FUS fused in sarcoma, MAPT microtubule-associated protein tau, TARDBP transactive response DNA-binding protein, TDP transactive response DNA-binding protein 47, UPS ubiquitine-proteasome system, VCP valosin-containing protein.

Dans les maladies à corps de Lewy, une incidence familiale peut aussi être observée. Des indications concernant des anomalies génétiques codant pour la glucocérébrosidase et l'alpha-synucléine émergent de plus en plus. Une triplication du gène de l'alpha-synucléine avec un effet gène-dose a été observée dans les cas de variantes familiales DLB et PDD (McKeith 2010).

La maladie de Huntington est secondaire à un CAG « repeat » du gène IT15 sur le bras court du chromosome 4. Elle est autosomique dominante à haute pénétrance (Chua and Chiu, 2010).

Bien entendu, des pathologies vasculaires peuvent aussi agréger dans une famille, pathologies qui ne sont pas liées à des maladies athérosclérotiques si fréquentes chez les sujets âgés dans bien des familles. Il s'agit souvent, du point de vue neuropathologique, d'atteintes des petits vaisseaux sous-corticaux. C'est le cas du CADASIL, CARASIL ou syndrome de Maeda, HERNs (hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy and stroke incluant CRV (cerebroretinal vasculopathy) et HVR (hereditary vascular retinopathy)) décrit aujourd'hui sous le terme de RVCL (autosomal dominant retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy) (Kalaria, 2010).

## Conseil génétique

Dans les formes de démence familiale présénile, les analyses génétiques ciblées peuvent constituer une aide diagnostique.

Un conseil génétique approprié est indispensable avant et après l'analyse.

La consultation génétique spécialisée ne fait en général pas partie de l'offre de prestations courantes des CM. En règle générale, celle-ci sera sous-traitée.

La tâche d'une CM consiste donc à repérer une pathologie pour laquelle une suspicion de forme familiale de démence existe. Le cas le plus vraisemblable est celui d'une maladie démentielle à début précoce et/ou la survenue de plusieurs cas dans une même famille.

Une anamnèse familiale à la recherche de pathologies héréditaires (cognitive, neurologique, psychiatrique) et l'établissement d'un génogramme couvrant trois générations correspondent à la routine d'une CM, tout comme la collecte de données indiquant un risque génétique :

âge de début, nombre de sujets atteints dans la famille, phénotype de démence frontotemporale (bvFTD, PPA, Mitsuyama).

L'investigation génétique en clinique peut s'avérer difficile en raison de nombreux facteurs : hétérogénéité clinique, correspondance phénotype-génotype variable, faux diagnostics cliniques, mort précoce ou due à d'autres causes, documentation médicale absente ou incomplète, la perte de l'histoire familiale (Quaid, 2011).

En cas de suspicion d'une forme familiale ou génétique d'une pathologie cognitive, une discussion préalable avec le patient et son/ses proche/s s'avérera nécessaire pour évaluer la position des différents membres de la famille quant à la proposition d'initier un conseil génétique spécifique. Il s'agit de différencier la démarche diagnostique pour le patient, pour qui une suspicion ou une confirmation de démence existe, de l'éventuel testing génétique prédictif chez ses proches. En cas d'acceptation, le transfert vers la consultation génétique aura lieu. Toutefois, cette éventualité sera rare dans la mesure où un consensus arrivait à la conclusion que « except for autosomal dominant early-onset families, genetic testing in asymptomatic individuals is unwarranted » (cité dans Smith, 2010).

Le transfert vers une consultation génétique spécialisée n'implique pas encore nécessairement une recherche active d'une mutation génétique. Cette recherche dépendra de la discussion préalable des enjeux qui peuvent être majeurs et multiples. Il n'y a pas de directives internationales partagées concernant le conseil génétique de ces maladies. Il est cependant possible de s'inspirer des recommandations établies pour le conseil génétique de la maladie de Huntington ou FTLN qui prévoit une procédure en plusieurs étapes (Sorbi et al, 2012 ; IHA/WFN 1994) (Clerc and von Gunten, 2014).

Une reprise du suivi par la CM ou un autre service approprié sera ensuite possible, voire indiquée en fonction de la réaction des sujets qui peut aller d'une expérience de soulagement à la réaction dépressive et suicidaire.

### **La génétique en tant que facteur de risque des démences communes**

Dans la MA, l'association entre la forme tardive de la maladie et l'apolipoprotéine E (ApoE), codée sur le chromosome 19, a été étudiée de manière approfondie (Smith, 2010). Les études des polymorphismes de l'ApoE suggèrent que certains génotypes (-491 A/T, - 491 A, -, 219T/G, -427C/T, Th1/E47cs) augmentent le risque pour la MA. L'homozygotie ApoE4 représente le risque génétique le plus élevé pour la forme sporadique.

D'autres gènes ou polymorphismes sont aussi associés à un risque quelque peu augmenté pour le développement d'une MA tardive : gène de l'angiotensine I-converting enzyme sur le chromosome 17, CST3 sur le chromosome 20 codant pour la cystatine C, CLU (ApoJ/clusterine) sur le chromosome 8, PICALM (phosphatidylinositol-binding clathrin assembly protein) sur le chromosome 11 et CR1 (complement component 3b/4b receptor) sur le chromosome 1 (Smith, 2010).

La recherche de ces polymorphismes ne se justifie pas en clinique. Ceci s'applique aussi à l'ApoE étant donné une sensibilité et spécificité trop basses pour faire de cette détermination un outil utile en clinique. Seule la détermination de l'ApoE4 chez des sujets symptomatiques pourrait rarement être utile selon certains. Clairement, le testing prédictif n'a à ce stade aucun sens.

Dans les maladies à corps de Lewy, une incidence familiale peut aussi être observée. Ces patients ont une fréquence ApoE4 plus élevée, semblable à celle des malades d'Alzheimer. La présence de cet allèle ne permet donc pas de mieux différencier les maladies du spectre Parkinson - Alzheimer (McKeith 2010).

Dans la DFT - relativement rare mais plus fréquemment associée à une mutation génétique que les autres démences les plus communes – le conseil génétique est indiqué lors de la suspicion d'une forme familiale. Toutefois, il n'y a pas de facteurs de risque génétique à investiguer.

L'information au sujet des éventuels facteurs de risque fait partie des tâches de chaque CM. Dans l'ensemble, il s'agira plutôt d'une information fournie à la demande du patient et/ou de ses proches. L'importance de cette offre est illustrée par le cas présenté dans l'encadré ci-dessous.

#### Vignette.

Un patient a fait faire tout seul un test génétique sur internet (<https://www.23andme.com>), test qui s'est révélé « positif » dans la mesure où le patient présentait un génotype ApoE4/4. Ce patient dépressif de 45 ans était convaincu, en raison de ce résultat, d'avoir une démence à un état avancé sans avoir aucun signe clinique et en dépit d'un status cognitif remarquablement bon. La réponse sur internet lui « apprenait » d'avoir 45% de probabilité de devenir dément entre 50 et 79 ans. Pendant un an, jusqu'à la consultation à la CM, il a souffert d'une dépression invalidante.

### Pharmacogénétique

Les gènes déterminent une large part de la réponse clinique à la prise d'un médicament bien que la variabilité interindividuelle soit très élevée et estimée à 20-95% (Cacabelos, 2008). La présence de l'ApoE4 influence la réponse clinique aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase. Ainsi, en présence de ce génotype, l'efficacité de la tacrine (médicament de prescription abandonnée en raison du risque hépatique) a été décrite comme moindre alors qu'il n'influence guère l'effet de la galantamine et semble être un prédicteur favorable pour le donépézil. Les porteurs ApoE4/4 répondent le moins bien aux thérapies combinées (Cacabelos, 2008).

Les raisons de ces influences sont probablement très diverses et de nature pharmacocinétiques et dynamiques. A titre d'exemple, NR1I2 rs1523130 était le facteur génétique co-déterminant la clearance de la mémantine, les porteurs du génotype NR1I2 rs1523130 CT/TT ayant une clearance de 16% plus lente que les porteurs du génotype CC (Nötzli et al, 2013). Le génotype CYP2D6 détermine la pharmacocinétique de la galantamine et du donépézil (Nötzli et al, 2013, 2014).

La pharmacogénétique en psychiatrie est une branche à expansion rapide (Lohoff, 2012). Le lien avec les traitements des troubles comportementaux et psychologiques des démences sera un futur champ qui individualisera la prescription médicamenteuse en démentologie. Toutefois, à ce jour, il n'y a pas de recommandations particulières à retenir.

### Varia

Le testing génétique orienté par l'immunohistochimie a une grande valeur en recherche.