Paris, le 2 septembre 2009

Information presse

Identification de deux nouveaux facteurs de susceptibilité génétique de la maladie d'Alzheimer

Avec plus de 850 000 personnes atteintes en France, la maladie d'Alzheimer est la première cause de troubles de la mémoire et des fonctions intellectuelles chez les personnes âgées. Elle constitue donc un enjeu majeur de santé publique. Des chercheurs français et européens viennent d'identifier deux nouveaux facteurs de prédisposition génétique impliqués dans le développement de la maladie. Ces recherches ont été menées par l'Inserm (UMR 744 « Santé publique et épidémiologie moléculaire des maladies liées au vieillissement ») en collaboration étroite avec le CEA (Centre National de Génotypage, CNG, Institut de génomique), la Fondation Jean Dausset-CEPH, et un consortium européen regroupant 25 équipes. Ces découvertes sont parmi les premiers résultats scientifiques obtenus grâce au soutien de la Fondation Nationale de Coopération Scientifique, qui coordonne le volet recherche du Plan de lutte contre la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées, lancé en février 2008.
A l'exception de l'âge, des antécédents familiaux et d'un facteur de susceptibilité génétique, l'allèle ε4 du gène codant pour l'apolipoprotéine E (*APOE*), les déterminants de cette affection restent inconnus. La mobilisation des équipes de chercheurs français associées à un consortium de recherche européen, grâce au soutien de la Fondation Nationale de Coopération Scientifique, a permis de concrétiser une des premières études pangénomiques[1] à très grande échelle s'intéressant à la maladie d'Alzheimer dans le monde. Dans cette nouvelle étude, les chercheurs ont analysé les génomes de plus de 20 000 individus dont 6 000 étaient atteints de la maladie d'Alzheimer. Grâce à cette étude, deux nouveaux facteurs de susceptibilité génétique à la maladie d'Alzheimer ont été découverts. Ces travaux ouvrent des perspectives nouvelles pour le développement de diagnostics et de voies thérapeutiques.
Ces résultats sont publiés dans la version en ligne de la revue *Nature Genetics*, le 6 septembre 2009.

Comme de nombreuses maladies chroniques, l'apparition de la maladie d'Alzheimer est liée à des interactions complexes entre des facteurs de prédisposition génétique et des facteurs de risque liés à l'environnement. Des formes familiales de la maladie, débutant avant l'âge de 60 ans et peu fréquentes (moins de 3% de l'ensemble des formes), existent pour lesquelles des gènes ont déjà été identifiés. En revanche, pour l'ensemble des autres

[1] Etudes d'association particulières, réalisées sur le génome entier, et soulignant l'intérêt d'un locus comme facteur de risque d'apparition d'une maladie.

formes, dites sporadiques, aucun autre facteur de prédisposition génétique n'avait pu être confirmé jusqu'à présent, à l'exception de l'allèle ε4 du gène de l'apolipoprotéine E.

Dans cette étude, afin d'identifier d'autres facteurs de prédisposition génétique de la maladie d'Alzheimer sporadique, les équipes de chercheurs ont réalisé une analyse en deux étapes du génome de plus de 20 000 sujets.

La première étape a consisté à comparer 500 000 variants génétiques répartis sur l'ensemble du génome de 2 032 patients français atteints de la maladie d'Alzheimer et sur celui de 5 328 témoins n'ayant pas développé la maladie, identifiés dans une vaste cohorte d'étude du vieillissement, l'Etude des Trois Cités. Cette étape a permis d'identifier 11 régions du génome humain pouvant être associées à la maladie. Dans la seconde étape, chacune de ces 11 régions a été analysée dans une étude indépendante comparant 3 978 patients et 3 297 témoins d'origines belge, finlandaise, italienne et espagnole.

Ces travaux ont permis d'identifier deux nouveaux gènes de prédisposition de la maladie d'Alzheimer : le gène de la clusterine (*CLU*), connue aussi sous le nom d'apolipoprotéine J, localisé sur le chromosome 8 et le gène du récepteur 1 du composant 3b/4b du complément (*CR1*), situé sur le chromosome 1. Le rôle de ces deux nouveaux gènes dans l'apparition de la maladie d'Alzheimer n'est pas encore connu, mais des études antérieures suggèrent qu'ils pourraient intervenir dans l'élimination du constituant majeur des plaques amyloïdes, le peptide β amyloïde.

Les chercheurs envisagent désormais d'étudier les mécanismes d'action de ces deux nouvelles cibles. Ce travail ouvre la voie à de nouvelles pistes diagnostiques et thérapeutiques originales qui permettront à terme de progresser plus rapidement dans la lutte contre cette maladie.

La maladie d'Alzheimer est l'une des principales causes de dépendance de la personne âgée. Elle résulte d'une dégradation des neurones dans différentes régions du cerveau. Elle se manifeste par une altération croissante de la mémoire, des fonctions cognitives ainsi que par des troubles du comportement conduisant à une perte progressive d'autonomie.

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par le développement dans le cerveau de deux types de lésions : les plaques amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires. Les plaques amyloïdes proviennent de l'accumulation extracellulaire d'un peptide, le peptide β amyloïde (Aβ), dans des zones particulières du cerveau. Les dégénérescences neurofibrillaires sont des lésions intraneuronales provenant de l'agrégation anormale, sous forme de filaments, d'une protéine appelée protéine Tau.

Source :

"Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease."

Jean Charles Lambert[1,2,3] Simon Heath[4], Gael Even[1,2], Dominique Campion[5,], Kristel Sleegers[6,7], Mikko Hiltunen[8], Onofre Combarros[9], Diana Zelenika[4], Maria J Bullido[10], Béatrice Tavernier[11], Luc Letenneur[12], Karolien Bettens[6,7], Claudine Berr[13], Florence Pasquier[3,14], Nathalie Fiévet[1,2], Pascale Barberger-Gateau[12], Sebastiaan Engelborghs[7,15], Peter De Deyn[7,15], Ignacio Mateo[9], Ana Franck[16], Seppo Helisalm[8], Elisa Porcellini[17], Olivier Hanon[18], the European Alzheimer's Disease Initiative Investigators[19], Marian M. de Pancorbo[20], Corinne Lendon[21], Carole Dufouil[22,23], Céline Jaillard[24], Thierry Leveillard[24], Victoria Alvarez[25], Paolo Bosco, Michelangelo Mancuso, Francesco Panza, Benedetta Nacmias, Paola Bossù, Paola Piccardi[26], Giorgio Annoni[32], Davide Seripa[33], Daniela Galimberti[34], Didier Hannequin[5], Federico Licastro[17], Hilkka Soininen[8], Karen Ritchie[13], Hélène Blanché[35], Jean-François Dartigues[12], Christophe Tzourio[22,23], Ivo Gut[4], Christine Van Broeckhoven[6,7], Annick Alpérovitch[22,23], Mark Lathrop[4,35], Philippe Amouyel[1,2,3,14].

1. Inserm U744, F-59019 Lille, France 2. Institut Pasteur de Lille, F-59019, Lille, France 3. Université de Lille Nord de France, F-59000 Lille, France 4. Centre National de Genotypage, Institut Génomique, Commissariat à l'énergie Atomique, Evry, France 5. Inserm U614, Faculté de Médecine-Pharmacie de Rouen, F-76183, Rouen, France 6. Neurodegenerative Brain Diseases group, Department of molecular Genetics, VIB, Antwerpen, Belgium7. Institute Born-Bunge and University of Antwerp, Antwerpen, Belgium 8. Department of Neurology, Kuopio University and University Hospital, 70211, Kuopio, Finland 9. Neurology Service and CIBERNED, "Marquès de Valdecilla" University Hospital (University of Cantabria), Santander, Spain. 10. Centro de Biologia Molecular Severo Ochoa (UAM-CSIC) and CIBERNED, Universidad Autonoma, Cantoblanco, S-28049, Madrid, Spain 11. Département de Gériatrie, CHU de Dijon, F-21000, Dijon, France 12. Inserm U897, Victor Segalen University, F-33076, Bordeaux, France 13. Inserm U888, Hôpital La Colombière, F-34093 Montpellier, France 14. CHRU de Lille, F-59000 Lille, France 15. Memory Clinic and Department of Neurology, ZNA Middelheim, Antwerpen, Belgium 16. Servicio de Neurologia, Hospital Universitario La Paz (UAM) and CIBERNED, 28034 Madrid, Spain 17. Department of Experimental Pathology, School of Medicine, University of Bologna, Italy 18. UMR 894, Inserm Faculté de Médecine, Université Paris Descartes, F-75014, Paris, France. 19. See supplementary note 20. Banco de ADN, Universidad del Pais Vasco UPV/EHU, Ftad. de Farmacia, 01006 Vitoria- Gasteiz, Spain 21. Molecular Psychiatry Laboratory, Queensland Institute of Medical Research, PO Royal Brisbane Hospital, Queensland 4029, Australia 22. Inserm U708, Paris 75013, France 23. UPMC Univ Paris 06, F-75005, Paris, France 24. Department of genetics, Institut de la vision, Inserm, Université Pierre et Marie Curie-Paris6,,UMR-S 968, Paris, F-75012 France 25. Genetic Molecular Unit, Hospital Universitario Central de Asturias, 33006-Oviedo, Spain 26. IRCCS Associazione Oasi Maria SS, Institute for Research on Mental Retardation and Brain Aging, 94018 Troina (EN), Italy 27. Department of Neuroscience, Neurological Clinic, University of Pisa, I-56100, Italy 28. Department of Geriatrics, Center for Aging Brain, Memory Unit, University of Bari, Policlinico, 70124 Bari , Italy 29. Department of neurological and Psychiatric Sciences, 50134 Florence, Italy 30. Department of Clinical and Behavioral Neurology, IRCCS Santa Lucia Foundation, 00179 Roma – Italy 31. Lab of Molecular Genetics, Section of Clinical Pharmacology, Department of Neuroscience, University of Cagliari, Italy 32. Department of Clinical Medicine and Prevention, University of Milano-Bicocca, Monza Italy 33. Geriatric Unit & Gerontology-Geriatric Research Laboratory, Department of Medical Science, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo , I-71013, Italy 34. Dept. of Neurological Sciences, Dino Ferrari Center, University of Milan, IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy 35. Fondation Jean Dausset- CEPH, Paris, France

Nature Genetics

Advance Online Publication on *Nature Genetics*'s website on Sept 06 2009

http://dx.doi.org/10.1038/ng.439

- **Contact chercheur :**

Philippe Amouyel

Directeur de l'UMR 744 « Santé publique et épidémiologie moléculaire des maladies liées au vieillissement »

Email : philippe.amouyel@pasteur-lille.fr

Tél : 06 86 43 23 34

Jean-Charles Lambert

Directeur de l'équipe 3-UMR 744 « Recherche des déterminants moléculaires des maladies neurodégénératives »

Email: jean-charles.lambert@pasteur-lille.fr

03 20 87 77 10

- **Contact presse :**

Axelle de Franssu

Email : presse@inserm.fr

Tel : 01 44 23 60 98