

Paris, le 1^{er} avril 2011

Information presse

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

Avec l'augmentation de la longévité des populations humaines, le nombre de patients atteints de maladie d'Alzheimer tend à augmenter en France et dans le monde. Première cause de troubles de la mémoire et des fonctions intellectuelles chez la personne âgée, cette affection constitue donc un enjeu majeur de santé publique. Pour lutter plus vite et plus efficacement contre cette maladie, les chercheurs européens unissent leurs forces. Ainsi, un consortium de 108 laboratoires européens animé par une équipe française (UMR 744 Inserm-Lille 2-Institut Pasteur de Lille « Santé publique et épidémiologie moléculaire des maladies liées au vieillissement ») et une équipe britannique (centre de neuropsychiatrie génétique et de génomique, Université de Cardiff) viennent d'identifier cinq nouveaux facteurs de prédisposition génétique impliqués dans le développement de la maladie.

Ces recherches ont été menées par l'Inserm en collaboration étroite avec le CEA (Centre national de génotypage, CEA-IG-CNG), la Fondation Jean Dausset-CEPH, et un consortium européen regroupant 25 équipes. Ces découvertes ont été obtenues grâce au soutien de la Fondation Plan Alzheimer, qui coordonne le volet recherche du Plan de lutte contre la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées, lancé en février 2008.

Les travaux de ces équipes françaises et anglaises avaient permis en septembre 2009 de découvrir trois nouveaux facteurs de susceptibilité génétique à la maladie d'Alzheimer (*CLU*, *CR1*, *PICALM*) en plus de l'allèle $\epsilon 4$ du gène codant pour l'apolipoprotéine E (*APOE*) connus depuis plus de 15 ans.

Dans cette nouvelle étude, les chercheurs ont analysé les génomes de 59 176 individus dont 19 870 étaient atteints de la maladie d'Alzheimer et ont ainsi découvert cinq nouveaux gènes de prédisposition : *ABCA7*, *MS4A*, *EPHA1*, *CD2AP* et *CD33*. Ils ont également confirmé l'importance du gène *BIN1*. Ces résultats sont publiés dans la version en ligne de la revue *Nature Genetics*, du 3 avril 2011

Ces résultats ont deux intérêts majeurs. Tout d'abord, l'identification de nouveaux gènes associés à la maladie d'Alzheimer va permettre d'élargir le nombre des hypothèses de recherche sur les causes de cette affection. Cette étape est essentielle pour pouvoir identifier de nouvelles pistes de traitements curatifs dans la mesure où les médicaments actuels n'ont que des effets symptomatiques. Par ailleurs, les gènes ainsi identifiés vont aider à mieux cerner le terrain individuel favorisant la survenue de la maladie d'Alzheimer et seront une aide précieuse lorsque des traitements préventifs seront disponibles. La connaissance de ces gènes aidera les chercheurs du monde entier à mieux appréhender les événements conduisant à la destruction des cellules nerveuses et à la perte des fonctions intellectuelles qui caractérisent cette affection.

Dans le même numéro de *Nature Genetics*, un consortium américain animé par l'Université de Pennsylvanie a également identifié quatre de ces gènes dans une population comparant plus de 11 000 patients et un nombre équivalent de sujets sains. L'ensemble des chercheurs européens et américains ayant contribué à ces découvertes se sont réunis pour la première fois à Paris en Novembre 2010 pour créer le consortium mondial IGAP (*International Genomics Alzheimer Project*) soutenu par la Fondation Plan Alzheimer en France et l'*Alzheimer's Association* aux Etats-Unis. « Cette initiative unique au monde va permettre d'accélérer la lutte contre la maladie, et témoigne de l'importance de ces études collaboratives internationales pour aborder la complexité d'une telle affection », indique Philippe Amouyel, son coordinateur pour la France et le consortium international.

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. En France, la maladie d'Alzheimer touche plus de 850 000 personnes et représente un coût social et économique majeur.

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 ($A\beta$), 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.

L'identification des gènes qui participent à la survenue de la maladie d'Alzheimer et à son évolution permettra d'aborder plus rapidement les mécanismes physiopathologiques à l'origine de cette affection, d'identifier des protéines et des voies métaboliques cibles de nouveaux traitements et d'offrir des moyens d'identifier les sujets les plus à risque lorsque des traitements préventifs efficaces seront disponibles.

Source :

“Common variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer’s disease.”

Paul Hollingworth^{1,109}, Denise Harold^{1,109}, Rebecca Sims^{1,109}, Amy Gerrish^{1,109}, Jean-Charles Lambert^{2-4,109}, Minerva M Carrasquillo^{5,109}, Richard Abraham¹, Marian L Hamshere¹, Jaspreet Singh Pahwa¹, Valentina Moskvina¹, Kimberley Dowzell¹, Nicola Jones¹, Alexandra Stretton¹, Charlene Thomas¹, Alex Richards¹, Dobril Ivanov¹, Caroline Widdowson¹, Jade Chapman¹, Simon Lovestone^{6,7}, John Powell⁷, Petroula Proitsi⁷, Michelle K Lupton⁷, Carol Brayne⁸, David C Rubinsztein⁹, Michael Gill¹⁰, Brian Lawlor¹⁰, Aoibhinn Lynch¹⁰, Kristelle S Brown¹¹, Peter A Passmore¹², David Craig¹², Bernadette McGuinness¹², Stephen Todd¹², Clive Holmes¹³, David Mann¹⁴, A David Smith¹⁵, Helen Beaumont¹⁵, Donald Warden¹⁵, Gordon Wilcock¹⁶, Seth Love¹⁷, Patrick G Kehoe¹⁷, Nigel M Hooper¹⁸, Emma R L C Vardy^{14,18,19}, John Hardy^{20,21}, Simon Mead²², Nick C Fox²², Martin Rossor²², John Collinge²², Wolfgang Maier^{23,24}, Frank Jessen²³, Eckart Ruther²⁴⁻²⁶, Britta Schürmann^{23,26}, Reiner Heun^{23,27}, Heike Kölsch²³, Hendrik van den Bussche²⁸, Isabella Heuser²⁹, Johannes Kornhuber³⁰, Jens Wiltfang³¹, Martin Dichgans^{32,33}, Lutz Frölich³⁴, Harald Hampel³⁵, Michael Hüll³⁶, John Gallacher³⁶, Dan Rujescu³⁵, Ina Giegling³⁵, Alison M Goate³⁷⁻³⁹, John S K Kauwe⁴⁰, Carlos Cruchaga³⁷, Petra Nowotny³⁷, John C Morris³⁸, Kevin Mayo³⁷, Kristel Slegers^{41,42}, Karolien Bettens^{41,42}, Sebastiaan Engelborghs^{41,43}, Peter P De Deyn^{41,43}, Christine Van Broeckhoven^{41,42}, Gill Livingston⁴⁴, Nicholas J Bass⁴⁴, Hugh Gurling⁴⁴, Andrew McQuillin⁴⁴, Rhian Gwilliam⁴⁵, Panagiotis Deloukas⁴⁵, Ammar Al-Chalabi⁴⁶, Christopher E Shaw⁴⁶, Magda Tsolaki⁴⁷, Andrew B Singleton⁴⁸, Rita Guerreiro⁴⁸, Thomas W

Mühleisen^{49,50}, Markus M Nöthen^{25,49,50}, Susanne Moebus⁵¹, Karl-Heinz Jöckel⁵¹, Norman Klopp⁵², H-Erich Wichmann⁵²⁻⁵⁴, V Shane Pankratz⁵⁵, Sigrid B Sando^{56,57}, Jan O Aasly^{56,57}, Maria Barcikowska⁵⁸, Zbigniew K Wszolek⁵⁹, Dennis W Dickson⁵, Neill R Graff-Radford^{5,59}, Ronald C Petersen^{60,61}, the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative⁶², Co nrelia M van Duijn^{63,64}, Monique M B Breteler^{63,64}, M Arfan Ikram^{63,64}, Anita L DeStefano^{65,66}, Annette L Fitzpatrick⁶⁷, Oscar Lopez^{68,69}, Lenore J Launer⁷⁰, Sudha Seshadri^{66,71}, CHARGE consortium, Claudine Berr⁷², Dominique Champion⁷³, Jacques Epelbaum⁷⁴, Jean-François Dartigues⁷⁵, Christophe Tzourio⁷⁶, Annick Alpérovitch⁷⁶, Mark Lathrop^{77,78}, EADI1 consortium, Thomas M Feulner⁷⁹, Patricia Friedrich⁷⁹, Caterina Riehle⁷⁹, Michael Krawczak⁸⁰⁻⁸², Stefan Schreiber^{81,82}, Manuel Mayhaus⁷⁹, S Nicolhaus⁸², Stefan Wagenpfeil⁸³, Stacy Steinberg⁸⁴, Hreinn Stefansson⁸⁴, Kari Stefansson⁸⁵, Jon Snædal⁸⁶, Sigurbjörn Björnsson⁸⁶, Palmi V Jonsson⁸⁶, Vincent Chouraki²⁻⁴, Benjamin Genier-Boley²⁻⁴, Mikko Hiltunen⁸⁷, Hilikka Soininen⁸⁷, Onofre Combarros^{88,89}, Diana Zelenika⁹⁰, Marc Delepine⁹⁰, Maria J Bullido^{89,91}, Florence Pasquier^{4,92}, Ignacio Mateo^{88,89}, Ana Frank-García^{89,93}, Elisa Porcellini⁹⁴, Olivier Hanon⁹⁵, Eliecer Coto⁹⁶, Victoria Alvarez⁹⁶, Paolo Bosco⁹⁷, Gabriele Siciliano⁹⁸, Michelangelo Mancuso⁹⁸, Francesco Panza⁹⁹, Vincenzo Solfrizzi⁹⁹, Benedetta Nacmias¹⁰⁰, Sandro Sorbi¹⁰⁰, Paola Bossù¹⁰¹, Paola Piccardi¹⁰², Beatrice Arosio¹⁰³, Giorgio Annoni¹⁰⁴, Davide Seripa¹⁰⁵, Alberto Pilotto¹⁰⁵, Elio Scarpini¹⁰⁶, Daniela Galimberti¹⁰⁶, Alexis Brice¹⁰⁷, Didier Hannequin¹⁰⁸, Federico Licastro⁹⁴, Lesley Jones¹, Peter A Holmans¹, Thorlakur Jonsson⁸⁴, Matthias Riemenschneider⁷⁹, Kevin Morgan¹¹, Steven G Younkin⁵, Michael J Owen¹, Michael O'Donovan¹, Philippe Amouyel^{2-4,92} & Julie Williams¹

1Medical Research Council (MRC) Centre for Neuropsychiatric Genetics and Genomics, Department of Psychological Medicine and Neurology, School of Medicine, Cardiff University, Cardiff, UK. 2INSERM U744, F-59019 Lille, France. 3Institut Pasteur de Lille, F-59019, Lille, France. 4Université de Lille Nord de France, F-59000 Lille, France. 5Department of Neuroscience, Mayo Clinic College of Medicine, Jacksonville, Florida, USA. 6National Institute for Health Research Biomedical Research Centre for Mental Health at the South London and Maudsley National Health Service Foundation Trust and Institute of Psychiatry, King's College, London, UK. 7Department of Neuroscience, Institute of Psychiatry, King's College, London, UK. 8Institute of Public Health, University of Cambridge, Cambridge, UK. 9Cambridge Institute for Medical Research, University of Cambridge, Cambridge, UK. 10Mercer's Institute for Research on Aging, St. James's Hospital and Trinity College, Dublin, Ireland. 11Institute of Genetics, Queen's Medical Centre, University of Nottingham, Nottingham, UK. 12Ageing Group, Centre for Public Health, School of Medicine, Dentistry and Biomedical Sciences, Queen's University Belfast, Belfast, UK. 13Division of Clinical Neurosciences, School of Medicine, University of Southampton, Southampton, UK. 14Neurodegeneration and Mental Health Research Group, School of Community Based Medicine, University of Manchester, Hope Hospital, Stott Lane, Salford, Manchester, UK. 15Oxford Project to Investigate Memory and Ageing (OPTIMA), University of Oxford, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK. 16Nuffield Department of Clinical Medicine, Medical Sciences Division, University of Oxford, Headington, Oxford, UK. 17Dementia Research Group, University of Bristol Institute of Clinical Neurosciences, Frenchay Hospital, Bristol, UK. 18Institute of Molecular and Cellular Biology, Faculty of Biological Sciences, LIGHT Laboratories, University of Leeds, Leeds, UK. 19Cerebral Function Unit, Salford Royal National Health Service (NHS) Trust, Stott Lane, Salford, UK. 20Department of Molecular Neuroscience, Institute of Neurology, London, UK. 21Reta Lilla Weston Laboratories, Institute of Neurology, London, UK. 22Department of Neurodegenerative Disease, University College London (UCL) Institute of Neurology, London, UK. 23Department of Psychiatry, University of Bonn, Bonn, Germany. 24German Centre for Neurodegenerative Diseases, Bonn, Bonn, Germany. 25Institute for Molecular Psychiatry, University of Bonn, Bonn, Germany. 26Department of Psychiatry, University of Göttingen, Göttingen, Germany. 27Department of Psychiatry, Royal Derby Hospital, Derby, UK. 28Institute of Primary Medical Care, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany. 29Department of Psychiatry, Charité Berlin, Berlin, Germany. 30Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Erlangen-Nuremberg, Germany. 31Landschaftsverband Rheinland-Hospital Essen, Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Duisburg-Essen, Essen, Germany. 32Department of Neurology, Klinikum der Universität München, Munich, Germany. 33Institute for Stroke and Dementia Research, Klinikum der Universität München, Munich, Germany. 34Department of Geriatric Psychiatry, Central Institute of Mental Health, Medical Faculty Mannheim, University of Heidelberg, Mannheim, Germany. 35Department of Psychiatry, Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Johann Wolfgang Goethe-University, Frankfurt, Germany. 36Department of Primary Care and Public Health, School of Medicine, Cardiff University, Cardiff, UK. 37Department of Psychiatry, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, USA. 38Department of Neurology, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, USA. 39Department of Genetics, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, USA. 40Department of Biology, Brigham Young University, Provo, Utah, USA. 41Institute Born-Bunge, University of Antwerp, Antwerpen, Belgium. 42Neurodegenerative Brain Diseases group, Department of Molecular Genetics, Vlaams Interuniversitair Instituut voor Biotechnologie, Antwerpen, Belgium. 43Memory Clinic and Department of Neurology, ZiekenhuisNetwerk Antwerpen, Middelheim, Antwerpen, Belgium. 44Department of Mental Health Sciences, University College London, London, UK. 45The Wellcome Trust Sanger Institute, Wellcome Trust Genome Campus, Hinxton, Cambridge, UK. 46MRC Centre for Neurodegeneration Research, Department of

Clinical Neuroscience, King's College London, Institute of Psychiatry, London, UK. 47Third Department of Neurology, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece. 48Laboratory of Neurogenetics, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA. 49Department of Genomics, Life and Brain Center, University of Bonn, Bonn, Germany. 50Institute of Human Genetics, University of Bonn, Bonn, Germany. 51Institute for Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, University Hospital of Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Germany. 52Institute of Epidemiology, Helmholtz Zentrum München, German Research Center for Environmental Health, Neuherberg, Germany. 53Institute of Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, Ludwig-Maximilians-Universität, Munich, Germany. 54Klinikum Grosshadern, Munich, Germany. 55Division of Biomedical Statistics and Informatics, Mayo Clinic and Mayo Foundation, Rochester, Minnesota, USA. 56Department of Neurology, St. Olav's Hospital, Trondheim, Norway. 57Department of Neuroscience, Norwegian University of Science and Technology, Norwegian University of Science and Technology, Polish Academy of Sciences, Warsaw, Poland. 59Department of Neurology, Mayo Clinic College of Medicine, Jacksonville, Florida, USA. 60Department of Neurology, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota, USA. 61Mayo Alzheimer Disease Research Center, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota, USA. 62Data used in the preparation of this article were obtained from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) database (see URLs). As such, the investigators within the ADNI contributed to the design and implementation of ADNI and/or provided data but did not participate in analysis or writing of this report. See URLs for a complete listing of the ADNI investigators. 63Department of Epidemiology, Erasmus Medical Center, University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands. 64Netherlands Consortium for Healthy Aging, Leiden, The Netherlands. 65Departments of Neurology and Biostatistics, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts, USA. 66The National Heart, Lung and Blood Institute's Framingham Heart Study, Framingham, Massachusetts, USA. 67Department of Epidemiology, University of Washington, Seattle, Washington, USA. 68Department of Neurology, The Alzheimer's Disease Research Center, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania, USA. 69Department of Psychiatry, The Alzheimer's Disease Research Center, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania, USA. 70Neuroepidemiology Section, Laboratory of Epidemiology, Demography and Biometry (LJL), National Institute on Aging, Washington, DC, USA. 71Department of Neurology, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts, USA. 72INSERM U888, Hôpital La Colombière, Montpellier, France. 73INSERM U614, Faculté de Médecine-Pharmacie de Rouen, Rouen, France. 74Unité Mixte de Recherche 894, Inserm Faculté de Médecine, Université Paris Descartes, Paris, France. 75INSERM U897, Victor Segalen University, Bordeaux, France. 76INSERM U708, Paris, France. 77Centre National de Genotypage, Institut Genomique, Commissariat à l'énergie Atomique, Evry, France. 78The Fondation Jean Dausset-Centre d'Etude du Polymorphisme Humain, Paris, France. 79Department of Psychiatry and Psychotherapy, Universitätsklinikum des Saarlandes, Universität des Saarlandes, Saarbrücken, Germany. 80Institute of Medical Informatics and Statistics, Christian-Albrechts-University, Kiel, Germany. 81Biobank Popgen, Institute of Experimental Medicine, Section of Epidemiology, Christian-Albrechts-University, Kiel, Germany. 82Institute for Clinical Molecular Biology, Christian-Albrechts-University, Kiel, Germany. 83Institute of Medical Statistics and Epidemiology, Klinikum Rechts der Isar, Technische Universität-München, Germany. 84deCODE Genetics, Reykjavik, Iceland. 85deCODE Genetics and University of Iceland, Faculty of Medicine, Reykjavik, Iceland. 86Faculty of Medicine, University of Iceland, Reykjavik, Iceland. 87Department of Neurology of Eastern Finland and Kuopio University Hospital, Kuopio, Finland. 88Neurology Service, 'Marqués de Valdecilla' University Hospital (University of Cantabria), Santander, Spain. 89Centro Investigacion Biomedica en Red Enfermedades Neurodegenerativas 'Marqués de Valdecilla' University Hospital (University of Cantabria), Santander, Spain. 90Centre National de Genotypage, Institut Genomique, Commissariat à l'énergie Atomique, Evry, France. 91Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, Universidad Autonoma, Campus de Cantoblanco, Madrid, Spain. 92Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille, Lille, France. 93Servicio de Neurologia, Hospital Universitario La Paz (UAM), Madrid, Spain. 94Department of Experimental Pathology, School of Medicine, University of Bologna, Bologna, Italy. 95Département de Geriatrie, Centre Hospitalier Universitaire de Dijon, Dijon, France. 96Genetic Molecular Unit, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain. 97Istituto Di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Oasi Maria SS, Troina, Italy. 98Department of Neuroscience, Neurological Clinic, University of Pisa, Italy. 99Department of Geriatrics, Center for Aging Brain, Memory Unit, University of Bari, Policlinico, Bari, Italy. 100Department of Neurological and Psychiatric Sciences, University of Florence, Florence, Italy. 101Department of Clinical and Behavioral Neurology, IRCCS Santa Lucia Foundation, Roma, Italy. 102Lab of Molecular Genetics, Section of Clinical Pharmacology, Department of Neuroscience, University of Cagliari, Cagliari, Italy. 103Department of Internal Medicine, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS, Ospedale Maggiore, Mangiagalli e Regina Elena, Milan, Italy. 104Department of Clinical Medicine and Prevention, University of Milano-Bicocca, Monza, Italy. 105Geriatric Unit and Gerontology-Geriatic Research Laboratory, Department of Medical Science, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Italy. 106Department of Neurological Sciences, University of Milan, Milan, Italy. 107INSERM, UMR_S679, Hôpital de la salpêtrière, Paris, France. 108INSERM U614, Faculté de Médecine-Pharmacie de Rouen, Rouen, France. 109 ces auteurs ont contribué de manière égale à ce travail.

Nature Genetics, April 3rd 2011

<http://dx.doi.org/10.1038/ng.803>

- **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