

Paris, le 15 novembre 2012

## Information presse

---

### Un nouveau facteur de susceptibilité génétique de la maladie d'Alzheimer découvert grâce à l'étude d'une maladie rare

Une étude internationale de grande ampleur, impliquant des chercheurs français de l'Unité mixte de recherche Inserm-Institut Pasteur Lille-Université Lille Nord de France « Santé publique et épidémiologie moléculaire des maladies liées au vieillissement », dirigée par Philippe Amouyel, vient de mettre au jour un gène de susceptibilité d'une maladie rare à l'origine de la susceptibilité à une maladie fréquente, la maladie d'Alzheimer, témoignant ainsi de l'hétérogénéité de l'étiologie de la maladie d'Alzheimer. Cette approche de séquençage systématique des exons est détaillée dans un article paru dans la revue [The New England Journal of Medicine](#) datée du 14 novembre 2012.

L'ostéodysplasie polykystique lipomembraneuse avec leucoencéphalopathie sclérosante ou maladie de Nasu-Hakola est une affection génétique transmise sur le mode autosomique récessif. La maladie débute vers la trentaine par des douleurs du poignet ou de l'épaule associées à des gonflements articulaires. Des fractures osseuses surviennent pour des traumatismes mineurs. Les radiographies osseuses mettent en évidence des kystes épiphysaires. Apparaissent ensuite de légers changements de la personnalité suivi par des symptômes neurologiques frontaux (euphorie, perte de l'inhibition sociale) évoluant vers une démence à début précoce. Cette affection a été associée à des mutations dans le gène TREM2 (Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells 2) sur le chromosome 6

Aujourd'hui, des chercheurs britanniques, américains et français, viennent de montrer que sur cette même région du chromosome 6, des mutations du gène TREM2 étaient associées à un risque 5 fois plus élevé de développer une maladie d'Alzheimer à début tardif. Un séquençage complet a été réalisé chez 281 individus avec une maladie d'Alzheimer et 504 témoins. L'analyse du gène TREM2 a permis de montrer un excès de mutations de TREM2 chez les malades par rapport aux témoins. La caractérisation d'une de ces mutations de TREM2, dans de très larges échantillons de populations de patients atteints de maladie d'Alzheimer a permis aux chercheurs de mesurer précisément la force importante de cette association entre mutation de TREM2 et la maladie. Enfin une étude de réplication a été réalisée dans une autre série indépendante de 1994 cas et 4602 contrôles qui est venue confirmer cette forte association (OR=4,97 IC95% [2,42-10,21],  $P < 6.10^{-6}$ ).

Ces résultats sont aussi confirmés dans le même numéro de la revue *The New England Journal of Medicine* par une équipe islandaise qui montre également que ce gène est un facteur de risque de maladie d'Alzheimer dans la population finlandaise ainsi que dans d'autres populations européennes.

Une analyse anatomopathologique de six individus présentant des variants du gène TREM2 a mis en évidence des lésions cérébrales de type Alzheimer. L'étude de l'expression du gène TREM2 dans des cerveaux humains normaux a permis de montrer une localisation importante dans la substance blanche et dans l'hippocampe et le cortex. Dans un modèle de

souris transgénique de la maladie d'Alzheimer, une augmentation d'expression de TREM2 a été observée dans les cellules microgliales entourant les plaques amyloïdes et les neurones comparativement à des souris normales. Le gène TREM2 code pour une protéine qui participe à l'activation de la réponse immunitaire dans les macrophages et les cellules dendritiques.

Cette découverte a deux conséquences principales. Tout d'abord cette observation permet de mieux comprendre l'implication du système immunitaire dans la maladie d'Alzheimer pour lequel le gène du récepteur du complément 1 (CR1) avait déjà été impliqué dans des travaux antérieurs de l'UMR744 Inserm-Lille2-IPL<sup>1</sup>, ouvrant la voie à de nouvelles hypothèses de prise en charge de la maladie d'Alzheimer. Par ailleurs, cette approche de séquençage systématique des exons a permis de trouver un gène de susceptibilité d'une maladie rare à l'origine de la susceptibilité à une maladie fréquente, témoignant ainsi de l'hétérogénéité de l'étiologie de la maladie d'Alzheimer. C'est la perte d'activité de ce gène à l'état homozygote ou hétérozygote qui détermine la nature de l'affection.

*Ces résultats qui témoignent des nombreuses avancées dans la compréhension de la maladie d'Alzheimer ont impliqué des équipes du labex Distalz, et ont pu être réalisés en partie grâce au soutien de la Fondation de Coopération Scientifique sur la maladie d'Alzheimer, qui coordonne le volet recherche du Plan de lutte contre la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées, lancé en février 2008.*

*Avec l'augmentation de la longévité des populations humaines, le nombre de patients atteints de maladie d'Alzheimer tend à augmenter en France et partout 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.*

*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  $\beta$  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*

## **Pour en savoir plus**

<sup>1</sup> **Genome-wide association study identifies variants at *CLU* and *CR1* associated with Alzheimer's disease.**

Lambert JC, Heath S, Even G, Campion D, Sleegers K, Hiltunen M, Combarros O, Zelenika D, Bullido MJ, Tavernier B, Letenneur L, Bettens K, Berr C, Pasquier F, Fiévet N, Barberger-Gateau P, Engelborghs S, De Deyn P, Mateo I, Franck A, Helisalmi S, Porcellini E, Hanon O; the European Alzheimer's Disease Initiative Investigators, de Pancorbo MM, Lendon C, Dufouil C, Jaillard C, Leveillard T, Alvarez V, Bosco P, Mancuso M, Panza F, Nacmias B, Bossù P, Piccardi P, Annoni G, Seripa D, Galimberti D, Hannequin D, Licastro F, Soininen H, Ritchie K, Blanché H, Dartigues JF, Tzourio C, Gut I, Van Broeckhoven C, Alperovitch A, Lathrop M, Amouyel P. **Nature Genetics** 2009. 41: 1094-1099.

□ **Source :**

“TREM2 Variants Predispose to Alzheimer’s Disease.”

Rita Guerreiro PhD<sup>1,2</sup>, Aleksandra Wojtas MS<sup>3\*</sup>, Jose Bras PhD<sup>1\*</sup>, Minerva M. Carrasquillo PhD<sup>3\*</sup>, Ekaterina Rogaeva PhD<sup>4,5\*</sup>, Elisa Majounie PhD<sup>2\*</sup>, Carlos Cruchaga PhD<sup>6\*</sup>, Celeste Sassi MD<sup>1,2</sup>, John S.K. Kauwe PhD<sup>7</sup>, Michelle K Lupton PhD<sup>8</sup>, Mina Ryten MD, PhD<sup>1</sup>, Kristelle Brown PhD<sup>9</sup>, the EADI Consortium, the GERAD Consortium, the UKBE Consortium, James Lowe DM<sup>9</sup>, Perry G. Ridge MS<sup>7,10</sup>, Monia B. Hammer MS<sup>2</sup>, Yosuke Wakutani MD<sup>5</sup>, Lilinaz Hazrati MD, PhD<sup>5</sup>, Petroula Proitsi PhD<sup>8</sup>, Stephen Newhouse PhD<sup>8</sup>, Ebba Lohmann MD<sup>11</sup>, Nihan Erginel-Unaltuna PhD<sup>12</sup>, Christopher Medway PhD<sup>8</sup>, Hasmet Hanagasi MD<sup>11</sup>, Claire Troakes PhD<sup>13</sup>, Hakan Gurvit MD<sup>11</sup>, Basar Bilgic MD<sup>11</sup>, Safa Al-Sarraj MD<sup>14</sup>, Bruno Benitez MD<sup>17</sup>, Breanna Cooper BS<sup>17</sup>, David Carrell MS<sup>17</sup>, Murat Emre MD<sup>11</sup>, Fanggeng Zou PhD<sup>3</sup>, Li Ma MS<sup>3</sup>, Melissa E. Murray PhD<sup>3</sup>, Dennis W. Dickson MD<sup>3</sup>, Steven Younkin MD, PhD<sup>3</sup>, Ronald C. Petersen PhD, MD<sup>18</sup>, Christopher D. Corcoran ScD<sup>15,16</sup>, Yefei Cai PhD<sup>17</sup>, Catarina Oliveira MD, PhD<sup>19,20</sup>, Maria Helena Ribeiro MS<sup>21</sup>, Isabel Santana MD, PhD<sup>20,21</sup>, JoAnn T. Tschanz PhD<sup>16,22</sup>, J. Raphael Gibbs BSc<sup>1,2</sup>, Maria C. Norton PhD<sup>16,22,23</sup>, Iwona Kloszewska PhD<sup>24</sup>, Patrizia Mecocci MD, PhD<sup>25</sup>, Hilikka Soininen MD<sup>26</sup>, Magda Tsolaki MD<sup>27</sup>, Bruno Vellas MD, PhD<sup>28</sup>, Ronald G. Munger PhD, MPH<sup>16,29</sup>, David M.A. Mann PhD<sup>30</sup>, Stuart Pickering-Brown PhD<sup>31</sup>, Simon Lovestone PhD<sup>32</sup>, Jonathan Beck BSc<sup>33</sup>, Simon Mead MD<sup>33</sup>, John Collinge MD<sup>33</sup>, Linda Parsons MPhil<sup>34</sup>, Jennifer Pocock PhD<sup>35</sup>, John C. Morris MD<sup>36</sup>, Tamas Revesz MD, FRCPath<sup>34</sup>, Tammaryn Lashley PhD<sup>34</sup>, Nick C. Fox MD<sup>37</sup>, Martin N. Rossor MD<sup>37</sup>, Benjamin Grenier-Boley MSc<sup>38,39,40</sup>, Céline Bellenguez PhD<sup>38,39,40</sup>, Valentina Moskvina PhD<sup>41</sup>, Rebecca Sims PhD<sup>41</sup>, Denise Harold PhD<sup>41</sup>, Julie Williams PhD<sup>41</sup>, Jean-Charles Lambert PhD<sup>38,39,40</sup>, Philippe Amouyel MD, PhD<sup>38,39,40,42</sup>, Neill Graff-Radford MBBCh, FRCP (London)<sup>43</sup>, Alison Goate PhD<sup>6</sup>, Rosa Rademakers PhD<sup>3</sup>, Kevin Morgan PhD<sup>9</sup>, John Powell PhD<sup>8</sup>, Peter St George-Hyslop MD, FRCP(C)<sup>4,5,44</sup>, Andrew Singleton PhD<sup>2</sup> and John Hardy PhD<sup>1</sup>

- 1- Department of Molecular Neuroscience, UCL Institute of Neurology, London WC1N 3BG, UK.
- 2- Laboratory of Neurogenetics, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, United States of America
- 3- Department of Neuroscience, Mayo Clinic, Jacksonville, FL, USA
- 4- Department of Medicine, Division of Neurology, University of Toronto, Toronto, Canada
- 5- Tanz Centre for Research in Neurodegenerative Diseases, University of Toronto, Toronto, Canada
- 6- Department of Psychiatry, Hope Center for Neurological Disorders and Knight Alzheimer’s Disease Research Center, Washington University School of Medicine, St Louis, MO 63110, USA
- 7- Department of Biology, Brigham Young University, Provo, UT, USA
- 8- Institute of Psychiatry, King’s College London, London, UK
- 9- Human Genetics and Cellular Pathology, School of Molecular Medical Sciences, University of Nottingham, Nottingham, NG7 2UH, UK.
- 10- ARUP Institute for Clinical and Experimental Pathology, Salt Lake City, UT, USA
- 11- Department of Neurology, Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey
- 12- Department of Genetics, Institute for Experimental Medical Research, Istanbul University, Istanbul, Turkey
- 13- KHP Centre for Neurodegeneration Research, Institute of Psychiatry, King’s College London, UK
- 14- KHP Centre for Neurodegeneration Research, Institute of Psychiatry, King’s College London, UK and Department of Clinical Neuropathology, King’s College Hospital, UK
- 15- Department of Mathematics and Statistics, Utah State University, Logan, UT
- 16- Center for Epidemiologic Studies, Utah State University, Logan, UT, USA
- 17- Department of Psychiatry, Washington University School of Medicine, St Louis, MO 63110, USA
- 18- Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA
- 19- CNC–Center for Neuroscience and Cell Biology, University of Coimbra, Coimbra, Portugal
- 20- Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra, Portugal
- 21- Neurology Service, Coimbra University Hospital, Coimbra, Portugal
- 22- Department of Psychology, Utah State University, Logan, UT, USA
- 23- Department of Family Consumer and Human Development, Utah State University, Logan, UT, USA
- 24- Department of Old Age Psychiatry and Psychotic Disorders, Medical University of Lodz, Lodz, Poland
- 25- Section of Gerontology and Geriatrics, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Perugia, Perugia, Italy
- 26- Department of Neurology, University of Eastern Finland and Kuopio University Hospital, Kuopio, Finland
- 27- Third Department of Neurology, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece
- 28- UMR INSERM 1027 Gerotopole and Department of Internal and Geriatrics Medicine, Hôpitaux de Toulouse, Toulouse, France
- 29- Department of Nutrition, Dietetics, and Food Sciences, Utah State University, Logan, UT, USA
- 30- Greater Manchester Centre for Neurosciences, University of Manchester Cerebral Function Unit, Hope Hospital, Salford, Manchester, M6 8HD, UK
- 31- Institute of Brain, Behaviour and Mental Health, Faculty of Human and Medical Sciences, University of Manchester, UK
- 32- King’s College London, Department of Old Age Psychiatry, Institute of Psychiatry, Box PO70, De Crespigny Park, London, SE5 8AF, UK.
- 33- MRC Prion Unit and Department of Neurodegenerative Disease, UCL Institute of Neurology, London WC1N 3BG, UK.
- 34- Queen Square Brain Bank, UCL Institute of Neurology, London WC1N 3BG, UK
- 35- Department of Neuroinflammation, University College London Institute of Neurology, 1 Wakefield Street, London WC1N 1PJ, UK
- 36- Department of Neurology, Hope Center for Neurological Disorders and Knight Alzheimer’s Disease Research Center, Washington University School of Medicine, St Louis, MO 63110, USA
- 37- Dementia Research Centre, UCL Institute of Neurology, London WC1N 3BG, UK
- 38- INSERM, U744, Lille, France
- 39- Institut Pasteur de Lille, Lille, France
- 40- Université Lille-Nord de France, Lille, France

- 41- Medical Research Council (MRC) Centre for Neuropsychiatric Genetics and Genomics, Neurosciences and Mental Health Research Institute, Department of Psychological Medicine and Neurology, School of Medicine, Cardiff University, Cardiff, UK.
- 42- CHRU de Lille, F-59000 Lille, France
- 43- Department of Neurology, Mayo Clinic, Jacksonville, FL, USA
- 44- Cambridge Institute for Medical Research, and the Department of Clinical Neurosciences, University of Cambridge, Cambridge, UK.

***The New England Journal of Medicine*, 14 novembre 2012**

DOI: 10.1056/NEJMoa1211851

□ **Contact chercheur**

**Philippe Amouyel**

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

Email : [philippe.amouyel@pasteur-lille.fr](mailto:philippe.amouyel@pasteur-lille.fr)

Tél : 06 86 43 23 34

□ **Contact presse :**

[presse@inserm.fr](mailto:presse@inserm.fr)

Tel : 01 44 23 60 98