

**FONDATION PLAN  
ALZHEIMER**

FONDATION DE COOPÉRATION SCIENTIFIQUE  
POUR LA RECHERCHE SUR LA MALADIE D'ALZHEIMER  
& LES MALADIES APPARENTÉES



Université Lille 2  
Droit et Santé



Instituts  
thématiques

**Inserm**

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale



FONDATION JEAN DAUSSET



Paris, le 25 octobre 2013

**ATTENTION INFORMATION SOUS EMBARGO**  
**JUSQU'AU dimanche 27 octobre, 19h, heure de Paris**

**Information presse**

---

**Avancée majeure dans la compréhension de la maladie d'Alzheimer : 11 nouveaux facteurs de susceptibilité génétique découverts.**

La plus grande étude internationale jamais réalisée sur la maladie d'Alzheimer, dans le cadre du consortium international I-GAP (pour *International genomics of Alzheimer project*), coordonnée par l'Unité mixte de recherche Inserm-Institut Pasteur de Lille-Université Lille Nord de France « Santé publique et épidémiologie moléculaire des maladies liées au vieillissement »-LabEx DISTALZ, dirigée par Philippe Amouyel, vient d'identifier onze nouvelles régions du génome impliquées dans la survenue de cette maladie neurodégénérative. Ce travail permet d'avoir une vue d'ensemble des mécanismes moléculaires à l'origine de la maladie, ouvrant une meilleure compréhension de la physiopathologie de ce fléau. Ces résultats, détaillés dans un article paru dans la revue *Nature Genetics* datée du 27 octobre 2013, ont été obtenus grâce à un effort de collaboration mondial unique des meilleurs chercheurs du domaine.

Depuis 2009, 10 gènes de la maladie d'Alzheimer ont été découverts permettant de mieux comprendre cette affection redoutable. Cependant une grande part de la susceptibilité individuelle à développer cette maladie reste encore inconnue. La caractérisation de cette susceptibilité individuelle portée par notre génome nécessite de pouvoir comparer l'ADN de malades à celui de personnes non malades pour trouver quelques centaines de variations de nos gènes au sein d'un ensemble de plus de 3,5 milliards. Une telle approche nécessite d'analyser les génomes de milliers d'individus, ce qui ne peut pas être réalisé à l'échelle d'une équipe ou même d'un pays isolé.

C'est pourquoi en février 2010, les responsables des quatre plus grands consortiums de recherche internationaux sur la génétique de la maladie d'Alzheimer ont décidé d'unir leurs forces pour accélérer la découverte de nouveaux gènes. En moins de 3 ans, au sein du programme IGAP, les chercheurs ont réussi à identifier plus de gènes qu'au cours des 20 dernières années. Ils ont construit leur étude en deux étapes. La première a consisté à réanalyser selon des critères communs l'ensemble de leurs données déjà disponibles soit au total plus de 17000 cas de maladie d'Alzheimer collectés en Europe et en Amérique du Nord comparés à quelque 37000 témoins non malades. Grâce aux avancées du séquençage du génome humain (projet 1000 Génomes), ils ont pu comparer la répartition de plus de

7 millions de mutations entre ces cas et ces témoins pour n'en retenir dans cette première étape que 11 632.

Dans une seconde étape, les chercheurs ont vérifié ces résultats dans des échantillons indépendants provenant de 11 pays différents et totalisant 8572 patients et 11312 témoins. Cela permis de confirmer la découverte de 11 nouveaux gènes en plus de ceux déjà connus et d'en repérer 13 autres en cours de validation.

Ces 11 nouveaux gènes confirmés permettent d'ouvrir de nouvelles pistes dans la compréhension de la survenue de maladie d'Alzheimer. Ainsi une des associations les plus significatives a été retrouvée dans la région HLA-DRB5/DRB1 du complexe majeur d'histocompatibilité. Cette découverte est intéressante à plus d'un titre. Tout d'abord, elle confirme l'implication du système immunitaire dans la maladie. De plus, cette même région est également retrouvée associée à deux autres affections neurodégénératives, la sclérose en plaque et la maladie de Parkinson. Un autre lien a pu être fait avec le locus SLC24A4 qui code une protéine impliquée dans le développement de l'iris et dans la variation de la couleur des cheveux et de la peau et qui est associée au risque d'hypertension artérielle.

Certains de ces nouveaux gènes viennent confirmer les hypothèses connues sur la maladie d'Alzheimer, notamment le rôle de la voie amyloïde (SORL1, CASS4) et de la protéine Tau (CASS4, FERMT2). Le rôle de la réponse immune et de l'inflammation (HLA-DRB5/DRB1, INPP5D, MEF2C) déjà impliquées par de précédents travaux issus de l'unité Inserm 744 (CR1<sup>i</sup>, TREM2<sup>ii</sup>) est renforcé, ainsi que celui de la migration cellulaire (PTK2B), du transport lipidique et de l'endocytose (SORL1). De nouvelles hypothèses sont également apparues liées à la fonction synaptique hippocampique (MEF2C, PTK2B), au cytosquelette et au transport axonal (CELF1, NME8, CASS4), ainsi qu'aux fonctions cellulaires myéloïdes et microgliales (INPP5D)

Cette découverte entraîne pour les chercheurs trois conséquences principales. Tout d'abord cette observation permet de mieux comprendre la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer, une étape essentielle pour la découverte de nouveaux traitements. Par ailleurs, cette analyse du génome a permis de mieux cerner le profil génétique des patients qui présentent un risque de développer une maladie d'Alzheimer. Enfin, ce travail démontre que face à la complexité d'une telle maladie, seul un regroupement des efforts de recherche au niveau mondial permettra de trouver plus rapidement des solutions à ce fléau du XXI<sup>e</sup> siècle.

*Ces résultats qui témoignent des nombreuses avancées dans la compréhension de la maladie d'Alzheimer ont impliqué les équipes du labex Distalz, et ont pu être obtenus grâce au soutien de la Fondation Nationale de Coopération Scientifique sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées ainsi qu'aux capacités de génotypage et d'analyse du Centre National de Génotypage du CEA, du Centre d'Etude du Polymorphisme Humain et de l'Institut Pasteur de Lille.*

*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

## Le Projet international de génomique de l'Alzheimer IGAP

En février 2011 les chercheurs des quatre consortiums les plus en pointe dans la recherche sur la génétique de la maladie d'Alzheimer se sont associés pour accélérer la découverte et la cartographie des gènes de la maladie d'Alzheimer. Leurs travaux de recherche sont menés au sein d'universités européennes et nord-américaines. Ils associent les connaissances, le personnel et les ressources de

L'European Alzheimer's Disease Initiative (EADI, initiative européenne pour la maladie d'Alzheimer) en France, dirigée par Philippe Amouyel, docteur en médecine et chercheur, Directeur de l'Unité mixte de recherche Inserm-Institut Pasteur de Lille-Université Lille 2 « Santé publique et épidémiologie moléculaire des maladies liées au vieillissement » et du LabEx DISTALZ .

L'Alzheimer's Disease Genetics Consortium (ADGC, consortium de génétique pour la maladie d'Alzheimer) aux Etats-Unis, dirigé par Gerard Schellenberg, chercheur, à la faculté de médecine de l'Université de Pennsylvanie.

Le Genetic and Environmental Risk in Alzheimer's Disease (GERAD, risque génétique et environnemental dans la maladie d'Alzheimer) au Royaume-Uni, dirigé par Julie Williams, chercheuse, à l'Université de Cardiff.

Le Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE, cohortes pour le coeur et le vieillissement en épidémiologie génomique), dirigé par Sudha Seshadri, docteur en médecine, à l'Université de Boston.

## Pour en savoir plus

### ➤ Source :

**Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease**  
Jean-Charles Lambert, et al.

**Nature Genetics, 27 octobre 2013**

<http://dx.doi.org/10.1038/ng.2802>

### ➤ 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

<sup>i</sup> **Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease.**  
Lambert JC et al. Nature Genetics 2009. 41: 1094-1099.

<sup>ii</sup> **TREM2 variants in Alzheimer's disease.**  
Guerreiro R, et al. N Engl J Med. 2013;368(2):117-27.