



Paris, le 16 avril 2012

Information presse

Vieillesse du cerveau : des modifications génétiques identifiées

L'hippocampe est une structure cérébrale dont la réduction du volume avec l'âge est associée aux troubles de mémoire. L'accélération de ce phénomène est une des manifestations de la maladie d'Alzheimer. Grâce à une collaboration internationale impliquant des équipes de recherche françaises¹, des mutations génétiques associées à la réduction du volume de l'hippocampe ont été mises en évidence. Ces résultats ont été obtenus grâce à des études épidémiologiques analysant les génomes et les IRM cérébrales de 9232 participants âgés de 56 à 84 ans. En France, environ 2000 IRM ont été réalisées à travers l'étude des 3 Cités². Les résultats de ce travail sont publiés le 15 avril 2012 dans la revue *Nature Genetics*.

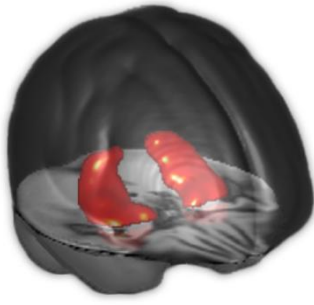
Des réductions du volume de l'hippocampe apparaissent avec l'âge sous l'effet cumulatif de divers facteurs. L'atrophie hippocampique étant un marqueur biologique reconnu de la maladie d'Alzheimer, il était important pour les chercheurs de déterminer l'origine de ce processus.

Une étude internationale pilotée en France par Christophe Tzourio a cherché les variabilités génétiques associées à la réduction du volume de l'hippocampe. Pour cela, les génomes et les données IRM de plus de 9000 personnes âgées de 56 à 84 ans, ont été analysés afin de détecter une association éventuelle entre certaines mutations et la diminution du volume de l'hippocampe. Les données des participants (avec et sans démence) ont été extraites de huit grandes cohortes européennes et nord-américaines.

Les chercheurs ont tout d'abord pu repérer 46 différences dans la séquence de l'ADN des participants *a priori* associées à une réduction du volume de l'hippocampe. Dix-huit mutations situées sur des régions différentes du chromosome 12 sont de manière significative associées à une réduction du volume de l'hippocampe. Les associations restantes ont inclus une mutation sur le chromosome 2. Enfin, une dernière mutation sur le chromosome 9 a été, quant à elle, associée à une réduction de l'hippocampe dans un troisième échantillon plus jeune. Ces résultats signifient que des facteurs « encore non identifiés » déclenchent des mutations dans des endroits bien précis du génome qui entraînent la réduction du volume de l'hippocampe.

¹ en neuroépidémiologie (Inserm U708 - Université de Bordeaux, C Tzourio), en imagerie cérébrale Groupe d'imagerie neurofonctionnelle (CNRS/CEA/Université Bordeaux Segalen, B Mazoyer), et en génétique (UMR 744 Inserm Université de Lille, P Amouyel),

² L'étude 3C dite des 3 Cités pour Bordeaux, Dijon et Montpellier est une grande cohorte de plus de 9000 personnes âgées de 65 ans lancée en 1999. <http://www.three-city-study.com/>



L'hippocampe (en rouge) est une structure profondément enfouie dans le cerveau qui joue un rôle primordial dans les processus de mémoire. Son volume diminue avec l'âge, et cette diminution est accélérée dans la maladie d'Alzheimer. Pour cette étude, une analyse automatique des images IRM et du calcul du volume de l'hippocampe de chaque sujet a dû être mise au point (crédit photo: UMR5296 CNRS CEA Université de Bordeaux).

Une fois les mutations mises en évidence, les scientifiques ont cherché ce qu'elles modifiaient. Ils ont découvert qu'elles changeaient la structure de gènes importants aux fonctions multiples impliqués entre autres dans la mort cellulaire (HRK) ou le développement embryonnaire (WIF1), le diabète (DPP) ou encore la migration neuronale (ASTN2).

« Cette étude marque un tournant majeur car elle confirme que des facteurs génétiques sont associés à une structure cérébrale, l'hippocampe, impliquée dans les démences et d'une façon beaucoup plus générale dans le vieillissement cérébral. » explique Christophe Tzourio. Cette nouvelle approche, dans laquelle on étudie non pas une maladie mais une région cérébrale cible va permettre de décrypter de manière plus précise les mécanismes de la maladie d'Alzheimer.

Les prochaines étapes viseront à mieux comprendre comment ces mutations génétiques s'inscrivent dans le schéma général de la maladie d'Alzheimer. Même si les retombées cliniques ne sont pas à attendre immédiatement, ces découvertes sont un pas vers une meilleure compréhension de cette maladie et du vieillissement cérébral en général.

"Cette découverte confirme l'importance de réaliser des examens sophistiqués comme l'IRM cérébrale et l'étude du génome au sein des études de cohorte. Cela ne peut se faire que dans une forte collaboration entre ces disciplines." conclut Christophe Tzourio

Pour en savoir plus

Ces résultats sont confirmés dans un second article ("*Identification of common variants associated with human hippocampal and intracranial volumes*" <http://dx.doi.org/10.1038/ng.2250>) issu d'un autre grand consortium de recherche et à paraître dans le même numéro de la revue *Nature*.

Sources

Common variants at 12q14 and 12q24 are associated with hippocampal volume.

***Nature Genetics* April 2012 <http://dx.doi.org/10.1038/ng.2237>**

Contact chercheur

Christophe TZOURIO

Email: christophe.tzourio@u-bordeaux2.fr

Tel: 05 57 57 16 59

Contact presse

presse@inserm.fr