CHU BDX CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE BORDEAUX

DRCI .INFO n°65

Informations et actualités de la direction de recherche clinique et de l'innovation

UNE VASTE ÉTUDE GÉNOMIQUE SUR LES ESPACES PÉRIVASCULAIRES RÉVÈLE DES MÉCANISMES IMPLIQUÉS PRÉCOCEMENT DANS LA MALADIE DES PETITES ARTÈRES CÉRÉBRALES

La Maladie des Petites Artères Cérébrales (MPAC) est une maladie liée à l'âge qui résulte d'une altération de la structure et/ou de la fonction des petites artères chargées d'irriguer le cerveau. Elle est une cause majeure d'accident vasculaire cérébral (AVC) et de démence pour laquelle il n'existe actuellement aucun traitement médicamenteux spécifique. Les lésions cérébrales qui la caractérisent peuvent être de plusieurs types parmi lesquels figurent nouvellement les espaces périvasculaires (EPV) détectables en IRM cérébrale.

Il s'agit de la première étude génomique sur les EPV qui a permis d'identifier 24 régions du génome (loci) associées à une charge plus importante en EPV, sur plus de 40 000 participants. La majorité de ces loci, identifiés chez des personnes âgées de 65 ans en moyenne et principalement d'origine européenne, était également associée avec les EPV dans deux études de plus petite taille, incluant de jeunes adultes âgés d'une vingtaine d'années (étude i-Share) et des participants d'Asie de l'Est. Cette étude a permis d'identifier qu'un grand nombre de gènes associés aux EPV sont impliqués dans des maladies du développement cérébral et exprimés dans des cellules vasculaires du cerveau avant la naissance, suggérant un lien entre ce marqueur de maladie des petites artères cérébrales et des processus développementaux. Des analyses bio-informatiques mettent en exergue une douzaine de gènes à explorer en priorité comme cible pour développer de nouveaux traitements médicamenteux potentiels.

Ces résultats de la première étude génomique sur les EPV ont été publiés le 17 avril 2023, dans la revue Nature Medicine. L'étude était basée sur des échantillons d'ADN de plus de 40 000 participants provenant de nombreuses cohortes et biobanques en population générale du monde entier, participant à différents consortiums scientifiques internationaux (CHARGE, BRIDGET et ISGC). Elle a été rendue possible par de nombreux financements pour la recherche, dont notamment le RHU SHIVA, qui bénéficie d'une aide de l'État gérée par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) au titre du programme investissements d'avenir.

Ce projet collaboratif a été coordonné par des chercheurs du centre Bordeaux Population Health (Université de Bordeaux et Inserm U1219) et de l'Institut des Maladies Neurodégénératives clinique au CHU de Bordeaux.

Il a été co-coordonné par des chercheurs du Latin American Brain Health (BrainLat) institute de l'Université Adolfo Ibáñez de Santiago (Chili) et Erasmus MC University Medical Center à Rotterdam (Pays-Bas), en collaboration étroite avec des équipes de recherche du Biggs Institute, UT Health San Antonio (États-Unis), de l'Université d'Édimbourg (Royaume-Uni) et de l'Université de Kyoto (Japon).

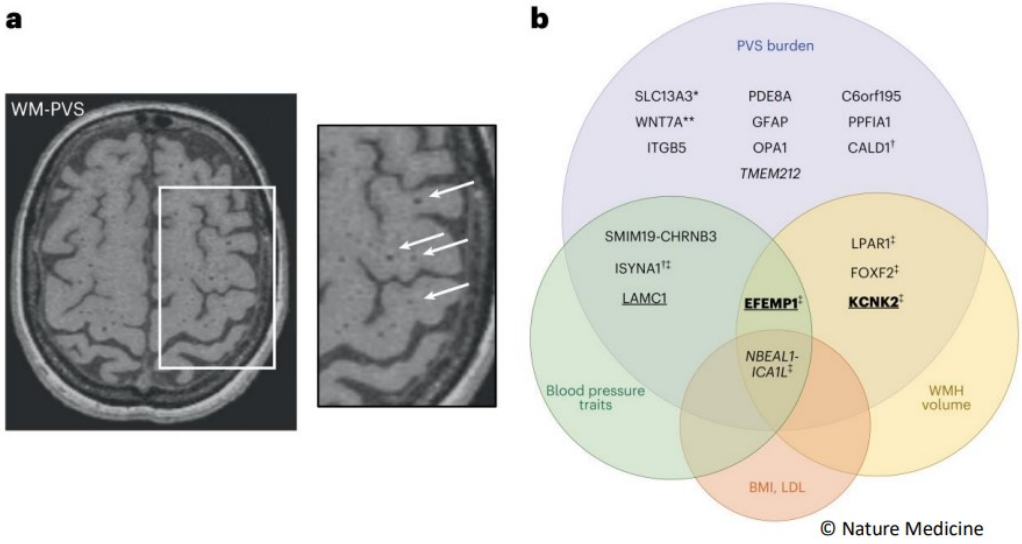

Figure : a. IRM cérébrale montrant une charge importante en espace périvasculaire dans la substance blanche b. Signification clinique des régions génomiques identifiées (BMI : Indice de masse corporelle / LDL- cholestérol / WMH : Hypersignaux de la substance blanche d'allure vasculaire / PVS : espaces périvasculaires/ Blood Pressure Traits : Caractéristiques de la tension artérielle)

Pr Stéphanie Debette
Neurologue au CHU de Bordeaux

« Cette étude apporte un éclairage sans précédent sur les mécanismes biologiques sous-tendant la maladie des petites artères cérébrales suggérant qu'ils pourraient possiblement être liés à des phénomènes beaucoup plus précoces que précédemment suspecté. Ceci pourrait avoir des implications importantes pour les stratégies de prévention de la maladie des petites artères cérébrales, des AVC et démences qui en découlent », déclare **Stéphanie Debette**, professeur d'épidémiologie et neurologue à l'université de Bordeaux et au CHU de Bordeaux, directrice du centre de recherche Bordeaux Population Health (Inserm/Université de Bordeaux) et auteur correspondant de l'étude. - *« Il est important de noter que l'intelligence artificielle et les approches d'apprentissage automatique, très récemment développées par différents membres de notre consortium, ont changé la donne dans cet effort, nous permettant d'évaluer rapidement et de manière fiable la charge en EPV dans de très grandes bases de données diverses »,* déclare **Hieab Adams**, "Professeur de diversité génétique à BrainLat, Chili, et Erasmus MC, Pays-Bas", un autre auteur correspondant de l'étude. *« Plus de 95 % des participants dans la recherche génomique sur les marqueurs d'imagerie du vieillissement cérébral sont d'origine européenne actuellement. L'extension de ce projet à la cohorte Nagahama, une vaste cohorte japonaise en population générale, est une étape importante pour étendre la recherche génomique sur le vieillissement vasculaire cérébral aux populations asiatiques »,* déclare **Fumihiko Matsuda**, professeur et directeur du Centre de Médecine Génomique de l'université de Kyoto (Japon), un autre responsable de l'étude. Les EPV sont des espaces physiologiques entourant les parois des petits vaisseaux sanguins cérébraux. On pense qu'une charge élevée en EPV détectable en imagerie cérébrale reflète une altération de l'élimination des fluides et des déchets du cerveau. La charge en EPV est fortement héréditaire, mais ses déterminants génétiques étaient jusqu'à présent inconnus. Deux tiers des gènes identifiés orientent vers des voies biologiques qui ne semblent pas médiées par des facteurs de risque vasculaires connus (tels que l'hypertension artérielle), ouvrant la voie vers de nouvelles pistes thérapeutiques. Les résultats soulignent toutefois également le rôle important de l'hypertension artérielle dans l'étendue des EPV et mettent en évidence qu'une charge élevée de ce marqueur détectable en imagerie serait fortement liée au risque de survenue d'AVC. - *« Ces travaux fournissent des informations complètement nouvelles sur la biologie des EPV et leur contribution à la maladie des petites artères cérébrales, une cause majeure d'AVC et de démence dans le monde, donnant des pistes de priorisation de cibles médicamenteuses à visée préventive »*, commente **Marie-Gabrielle Duperron**, médecin chercheur – chef de clinique Inserm-Bettencourt à l'Université de Bordeaux, à l'Inserm et au CHU de Bordeaux, premier auteur de l'étude.

En savoir plus :

Genomics of perivascular space burden unravels early mechanisms of cerebral small vessel disease (2023). Marie-Gabrielle Duperron, Maria J. Knol, Quentin Le Grand, Tavia E. Evans, Aniket Mishra, Ami Tsuchida, et al. Nature Medicine. doi : 10.1038/s41591-023-02268-w

Article : Lien vers la publication

Contact CHU de Bordeaux

Pr. Stephanie Debette
Université de Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, UMR 1219
Service de Neurologie, CHU de Bordeaux France
T : +33 (0)5 57 57 16 59 ; C : +33 (0)6 20 89 62 24
E-mail: stephanie.debette@chu-bordeaux.fr

Contact

Dr. Hieab H. H. Adams
Department of Clinical Genetics; Department of Radiology and Nuclear Medicine Erasmus MC University Medical Center; Wytemaweg 80, 3015 CE, Rotterdam, the Netherlands Latin American Brain Health (BrainLat), Universidad Adolfo Ibáñez, Santiago, Chile T: +31 10 70 33559; Fax number: +31 10 70 43489 E-mail: h.adams@erasmusmc.nl

« Cette recherche a été rendue possible grâce à de nombreuses collaborations internationales et au RHU SHIVA, nous remercions vivement le programme d'investissements d'avenir pour son soutien. »