

Une grande étude génomique sur les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ouvre de nouvelles perspectives en termes d'innovation thérapeutique et de prédiction de risque.

***Une vaste étude collaborative internationale rassemblant > 200 000 patients victimes d'AVC et > 2 millions d'individus témoins d'origines géographiques très diverses identifie des signaux d'association avec les AVC pour 89 régions du génome indépendantes (dont 61 nouvelles). Cette étude fournit des informations très importantes pour les recherches futures sur la physiopathologie des AVC et de ses sous-types. Elle révèle de nouveaux gènes impliqués dans la genèse des AVC de façon causale, mettant en évidence notamment les gènes F11, KLKB1, PROC, GP1BA, LAMC2 et VCAM1 comme des cibles médicamenteuses potentielles en vue de prévenir ou traiter les AVC. De plus, elle fournit des outils nouveaux pour prédire le risque génétique d'AVC, appliqués et validés pour la première fois dans des populations d'ascendance non européenne, en vue de développer des approches personnalisées pour la prévention et le développement thérapeutique.***

L'AVC est la deuxième cause de décès dans le monde, responsable d'environ 12 % du nombre total de décès et un contributeur majeur aux années de vie perdues ou vécues avec une incapacité. L'incidence et la gravité des AVC sont particulièrement élevées dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, où surviennent 70 % de l'ensemble des décès par AVC. Il est donc extrêmement important d'adopter une perspective globale dans la recherche visant à améliorer la prévention et le traitement de cette maladie.

Les résultats de la plus grande étude génomique sur les AVC à ce jour ont été publiés en ligne dans la revue **Nature** aujourd'hui, le **28 septembre 2022**. L'étude était basée sur des échantillons d'ADN de plus de 2,5 millions de participants dont 200 000 ont eu un AVC. Les participants étaient d'ascendance européenne, asiatique de l'Est et du Sud, africaine et latino-américaine (un tiers des patients victimes d'AVC n'étaient pas européens). Ils sont issus de nombreuses cohortes et biobanques hospitalières et populationnelles, ainsi que de cinq essais cliniques.

L'étude a été menée par des membres du consortium GIGASTROKE, impliquant de nombreux consortiums et réseaux internationaux, tels que [ISGC](#) and [CHARGE](#), et des chercheurs de plus de 20 pays. Il a été co-dirigé par deux centres de recherche de l'Université de Bordeaux (France) et de l'Université LMU de Munich (Allemagne), avec des unités de recherche de l'Université de Tokyo (Japon), l'Université de Tartu (Estonie), l'Université d'Ibadan (Nigeria), le VA Boston Healthcare System et Harvard Medical School (États-Unis).

– La contribution de participants d'ascendances ethniques diverses a été d'une importance primordiale, améliorant notre capacité à détecter de nouvelles associations génétiques, affinant notre compréhension de leur signification biologique, et améliorant la transférabilité des outils génétiques de prédiction de risque d'une ascendance ethnique à l'autre, déclare **Stéphanie Debette**, professeur d'épidémiologie et neurologue à l'Université de Bordeaux, à l'Inserm et au CHU de Bordeaux, et directrice du centre de recherche Bordeaux Population Health, dernière autrice de l'étude.

– Ce travail collaboratif montre la puissance de la génomique, combinée à d'autres ressources de grande dimension sur l'expression des gènes et les taux de protéines notamment, pour accélérer la découverte de nouveaux médicaments. Des molécules thérapeutiques pour deux des cibles médicamenteuses potentielles identifiées par l'étude sont actuellement déjà examinées dans des essais cliniques de phase 2 pour la prévention primaire ou secondaire des AVC, ce qui confirme la validité de l'approche, indique **Martin Dichgans**, professeur de neurologie et directeur de l'Institute for Stroke and Dementia Research (ISDR), de la Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) à Munich, un autre auteur coordinateur de l'étude.

Une première partie de cette étude a été menée sur 1,6 million de personnes, dont 110 182 ont subi un AVC, et a identifié 89 régions du génome (61 nouvelles) associées aux AVC. Ces régions génomiques ont ensuite été examinées chez 1,1 million de personnes supplémentaires, principalement issues de grandes

biobanques, dont 89 084 ont subi un AVC, fournissant des éléments de preuve supplémentaires pour la grande majorité des associations identifiées dans la première analyse.

Les chercheurs ont trouvé que la susceptibilité génétique aux AVC était principalement commune aux différentes origines géographiques avec des effets d'ampleur similaire la plupart du temps.

Caractérisés par un déficit neurologique d'apparition soudaine, les AVC sont une entité hétérogène correspondant le plus souvent à un infarctus cérébral (dont les principaux sous-types sont liés à l'athérome, une maladie cardiaque ou une maladie des petits vaisseaux) et, moins souvent, à une hémorragie intracérébrale due à un saignement dans le cerveau. La plupart des associations observées dans cette étude concernaient les AVC dans leur globalité ou les infarctus cérébraux, tandis que certaines étaient spécifiques aux sous-types d'infarctus cérébral.

En combinant leurs résultats avec des données existantes sur l'expression des gènes dans différents tissus et cellules vasculaires cérébrales, ou sur les taux de protéines dans le sang et le cerveau, les chercheurs ont dérivé des informations préliminaires sur les gènes spécifiquement impliqués et les mécanismes biologiques par lesquels ils pourraient contribuer à la survenue d'un AVC.

– Cela aidera à prioriser les futurs efforts de recherche, notamment expérimentale, visant à explorer de nouvelles cibles médicamenteuses pour les accidents vasculaires cérébraux, déclare **Aniket Mishra**, chercheur au centre Bordeaux Population Health, Université de Bordeaux – Inserm, et premier auteur de l'étude.

Les chercheurs ont également regroupé tous les facteurs de risque génétiques d'AVC dans un score dit « polygénique » et ont découvert que ce dernier était fortement associé au risque d'AVC ischémique chez les Européens et, pour la première fois, chez les Asiatiques de l'Est. Il n'y avait pas assez de participants pour générer un score spécifique aux populations africaines, mais le score polygénique européen était aussi associé, bien que plus faiblement, au risque d'infarctus cérébral chez les participants d'origine africaine et afro-américaine. – C'est une première ! déclare **Lili Milani**, directrice du centre de génomique de l'université de Tartu en Estonie et une co-autrice coordinatrice de l'étude.

En s'appuyant sur les données de 5 essais cliniques menés auprès de 52 600 patients, les chercheurs ont en outre montré que les facteurs de risque génétiques d'AVC prédisaient le risque d'infarctus cérébral indépendamment des facteurs de risque cliniques (hypertension, tabagisme, etc.), et beaucoup plus fortement que dans des travaux précédents basés sur des données génétiques de taille plus modeste.

– Cette étude représente une étape supplémentaire vers des approches de prévention et de développement thérapeutique de précision pour les AVC, indique **Yoichiro Kamatani**, directeur du laboratoire de génomique des traits complexes à l'université de Tokyo, Japon, et co-auteur coordinateur.

– Elle souligne également le besoin urgent d'augmenter considérablement la diversité des volontaires participant aux études génomiques, en incluant en particulier plus de personnes issues des régions les plus sous-représentées, telles que l'Afrique, pour éviter l'exacerbation des inégalités de santé à l'ère de la médecine et santé publique de précision, déclare **Mayowa Owolabi**, directeur du centre de génomique et médecine de précision de l'université d'Ibadan au Nigeria, et co-auteur de l'étude.

**Original publication:**

Stroke genetics informs drug discovery and risk prediction across ancestries (2022). Aniket Mishra, Rainer Malik, Tsuyoshi Hachiya, Tuuli Jürgenson, Shinichi Namba, Daniel C. Posner, et al. *Nature*. doi: 10.1038/s41586-022-05165-3

**More information:**

Pr. Stephanie Debette

University of Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, UMR 1219

Department of Neurology, Bordeaux University Hospital

146, rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux .

T: +33 (0)5 57 57 16 59; C: +33 (0)6 20 89 62 24

E-mail: stephanie.debette@u-bordeaux.fr

Professor Martin Dichgans

Institute for Stroke and Dementia Research

Klinikum der Universität München. Ludwig-Maximilians-University (LMU), Munich, Germany

Feodor-Lynen-Straße 17, D-81377 München

T: +49 (0)89 4400 - 46019

E-Mail: martin.dichgans@med.uni-muenchen.de