



HAL
open science

Étude de l'héritabilité des marqueurs structurels mesurés en IRM cérébrale chez le sujet jeune dans la cohorte i-Share

Quentin Le Grand

► **To cite this version:**

Quentin Le Grand. Étude de l'héritabilité des marqueurs structurels mesurés en IRM cérébrale chez le sujet jeune dans la cohorte i-Share. Santé publique et épidémiologie. 2019. dumas-02435211

HAL Id: dumas-02435211

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02435211v1>

Submitted on 10 Jan 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

2^{ème} année du Master Sciences, Technologies, Santé :
Mention Santé Publique - Parcours Epidémiologie

Promotion 2018-2019

**Etude de l'héritabilité des marqueurs
structuraux mesurés en IRM cérébrale
chez le sujet jeune dans la cohorte i-Share**

Stage du 04 février au 21 juin 2019

Bordeaux Population Health – Inserm U1219

Equipe VINTAGE

146 rue Léo Saignat
33076 Bordeaux Cedex

Soutenance le 24/06/2019

Par Quentin LE GRAND

Né le 02/07/1995

Sous la responsabilité de **Stéphanie Debette – PU-PH**



FICHE D'AUTORISATION D'UTILISATION DU MEMOIRE
à joindre au mémoire de stage dûment complété et signé

Diplôme :

Année universitaire 2018/2019

Titre du mémoire : Etude de l'hérédité des marqueurs structuraux mesurés en IRM cérébrale chez le sujet jeune dans la cohorte i-Share

Le maître de stage (NOM, Prénom, Fonction, Organisme)	
DEBETTE Stéphanie, PU-PH , BPH-UMR1219	
<p>J'autorise l'utilisation de ce travail universitaire à des fins pédagogiques (mise à disposition du pdf du mémoire à l'ISPED)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</p>	<p>En cas de sélection par le jury de soutenance de ce travail universitaire, j'en autorise la diffusion en ligne</p> <p><i>Le travail universitaire sera signalé par la direction de la documentation dans le catalogue Babord+ ainsi que sur DUMAS, la plateforme nationale d'archivage des mémoires en ligne (hébergée par HAL-CCSD), consultable librement sur Internet et indexée par les moteurs de recherche.</i></p> <p><input type="checkbox"/> oui immédiatement <input checked="" type="checkbox"/> oui à compter du : 01/07/2021 <input type="checkbox"/> non</p>
Date	Signature :
18/06/2019	Stephanie Debette
<small>Signature numérique de Stéphanie Debette DN : cn=Stephanie Debette, ou=University of Bordeaux, ou=Bordeaux Population Health (BPH) Center-Insam U1219, email=stephanie.debette@u-bordeaux.fr, c=FR Date : 2019.06.18 09:32:23 +02'00'</small>	

L'étudiant(e) (NOM, Prénom)	
LE GRAND Quentin	
<p>J'autorise l'utilisation de ce travail universitaire à des fins pédagogiques (mise à disposition du pdf du mémoire à l'ISPED)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</p>	<p>En cas de sélection par le jury de soutenance de ce travail universitaire, j'en autorise la diffusion en ligne</p> <p><i>Le travail universitaire sera signalé par la direction de la documentation dans le catalogue Babord+ ainsi que sur DUMAS, la plateforme nationale d'archivage des mémoires en ligne (hébergée par HAL-CCSD), consultable librement sur Internet et indexée par les moteurs de recherche.</i></p> <p><input type="checkbox"/> oui immédiatement <input checked="" type="checkbox"/> oui à compter du : 01/07/2021 <input type="checkbox"/> non</p>
Date	Signature :
02/06/2019	Quentin LE GRAND
<small>Signature numérique de Quentin LE GRAND Date : 2019.06.02 18:34:59 +02'00'</small>	

Remerciements

Pour commencer, je souhaite remercier toutes les personnes qui m'ont apporté leur aide au cours de ce stage.

Je remercie tout particulièrement Stéphanie Debette pour son accompagnement, son temps et ses conseils apportés tout au long de ce stage.

Je voudrais également remercier Aniket Mishra pour son aide et ses précieux conseils lors de mon apprentissage des méthodes d'analyse et de gestion des données génétiques.

Je remercie sincèrement Morgane Lachaize pour son aide et son soutien lors des difficultés techniques rencontrées au cours de ce stage.

Je remercie Aïcha Soumare pour son aide pour comprendre les données IRM en début de stage.

Je tiens également à remercier tous les membres de l'équipe VINTAGE du BPH pour l'accueil qui m'a été accordé.

Enfin, je remercie l'ensemble de l'équipe pédagogique du Master 2 de Santé Publique – Parcours Epidémiologie pour m'avoir permis de réaliser ce stage.

Table des matières

1.	Introduction.....	6
	1.1 La structure cérébrale	6
	1.2 La maturation cérébrale	8
	1.3 Génétique des traits complexes	10
	1.4 Justification et objectif de l'étude.....	15
2.	Méthodes.....	17
	2.1 Schéma et population d'étude.....	17
	2.2 Recueil des données	20
	2.3 Description des variables	22
	2.4 Analyses statistiques	25
3.	Résultats	29
	3.1 Description de la population d'étude	29
	3.2 Analyses d'héritabilité	30
	3.3 Analyses d'héritabilité partagée ou de corrélation génétique.....	35
	3.4 Analyses complémentaires : Etude de l'apport des variants rares dans l'estimation de l'héritabilité des marqueurs IRM	37
	3.1 Analyses de sensibilité.....	38
4.	Discussion	41
	4.1 Rappel des principaux résultats	41
	4.2 Validité interne	42
	4.3 Validité externe	44
	4.4 Perspectives	47
	4.5 Conclusion.....	48
	Bibliographie	49
	Table des figures.....	52
	Table des tableaux	54
	Annexes	56

Liste des abréviations

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

ET : Ecart-Type

h^2 : héritabilité

MAF : Minor Allele Frequency ou Fréquence de l'Allèle Mineur

r_g : corrélation génétique

SB : Substance Blanche

SG : Substance Grise

SNP : Single Nucleotide Polymorphism ou Polymorphisme mononucléotidique

1. Introduction

Le sujet de ce stage était l'étude de l'héritabilité des marqueurs de la structure cérébrale mesurés en IRM cérébrale chez les sujets jeunes. Pour faciliter la compréhension des notions de neuroanatomie et de génétique, nous allons tout d'abord détailler le contexte de cette étude en rappelant les notions fondamentales dans chacun de ces domaines avant de passer à la justification de notre projet. Nous détaillerons ensuite les méthodes employées et résultats obtenus avant de discuter ces derniers d'un point de vue épidémiologique.

1.1 La structure cérébrale

L'encéphale appartient au système nerveux central (encéphale et moelle épinière) qui représente le centre d'élaboration, d'intégration et de coordination des influx nerveux dans l'organisme humain. L'encéphale est isolé des parois osseuses du crâne par les méninges et le liquide cérébro-spinal (LCS ou liquide céphalo-rachidien - LCR). Les méninges sont les trois membranes (pie-mère, arachnoïde, dure-mère) entourant l'encéphale et la moelle épinière (1). La pie-mère, couche la plus interne des méninges, tapisse l'encéphale. La **Figure 1** représente schématiquement l'organisation de l'encéphale. Il est composé du cerveau, du tronc cérébral (mésencéphale, pont et bulbe rachidien) et du cervelet (2).

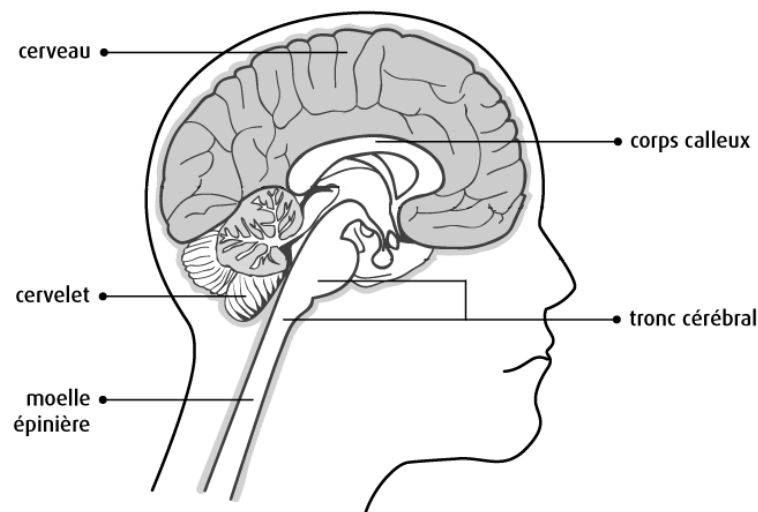


Figure 1 : Schéma de la vue en coupe de l'intérieur de l'encéphale (3)

Schématiquement, l'encéphale est constitué de substance grise en périphérie et de substance blanche au centre. La substance grise est une agglomération de corps de neurones (cellules nerveuses). Elle constitue la couche externe du cerveau, appelée cortex cérébral, et est également retrouvée en profondeur où elle constitue les noyaux gris centraux ou ganglions de la base (notamment le noyau caudé, le putamen, le pallidum et le noyau accumbens), l'hippocampe, le thalamus et l'amygdale. Les sept structures de substance grise précédentes sont souvent appelées structures sous-corticales dans la littérature. La substance blanche est

constituée des axones myélinisés¹ des neurones. La myéline de ces axones est responsable de la couleur blanche de cette substance qui constitue la partie interne du cerveau et relie les différentes aires de la substance grise. La répartition des substances grise et blanche dans le cerveau est schématisée dans la **Figure 2**.

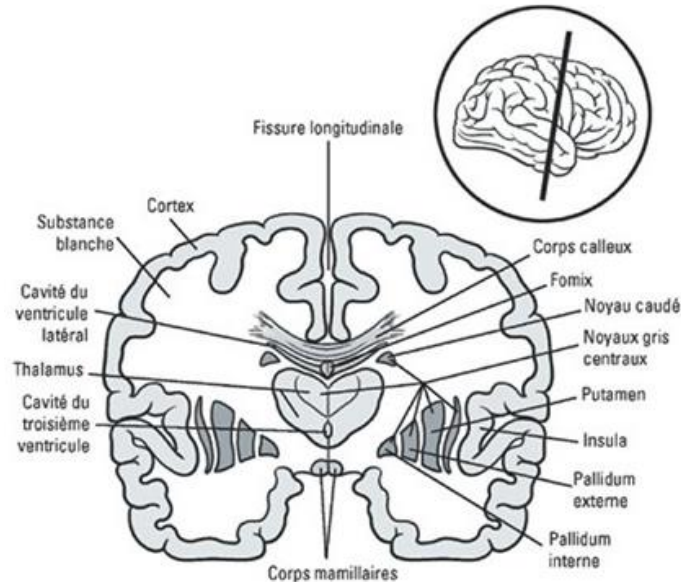


Figure 2 : Illustration de la répartition des substances blanche (en blanc) et grise (en plus foncé) dans le cerveau humain (4)

Le cortex cérébral peut être étudié de différentes manières. Dans certains cas, l'étude porte sur son épaisseur, appelée épaisseur corticale. Dans d'autres cas, l'étude porte sur sa surface de contact avec la pie-mère, appelée surface piale du cortex cérébral ou simplement surface corticale. Enfin, le volume de cortex, ou volume cortical, peut également être estimé à partir des deux mesures précédentes.

Le cerveau est divisé en deux hémisphères (hémisphères cérébraux droit et gauche) qui communiquent entre eux par un faisceau de fibres nerveuses, le corps calleux. Chacun des deux hémisphères peut être divisé en quatre lobes : frontal, temporal, pariétal et occipital. La **Figure 3** représente schématiquement la position de ces lobes. Chaque partie du cerveau contribue à des fonctions différentes de l'organisme.

¹ Myéline : substance lipidique et protéique formant une gaine autour de certaines fibres nerveuses et servant à accélérer la conduction des messages nerveux. (1)

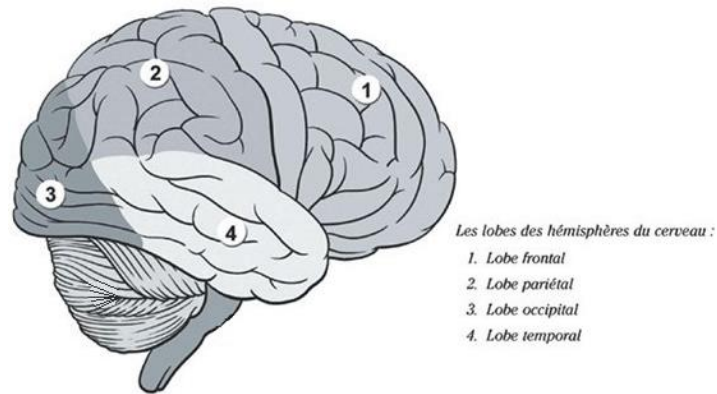


Figure 3 : Schéma des différents lobes du cerveau (4)

Le cervelet, situé sous le cerveau dans la partie arrière de l'encéphale, est divisé en deux hémisphères, appelés hémisphères cérébelleux, réunis au centre par le vermis du cervelet. Comme le cerveau, il contient de la substance grise en périphérie et au centre (respectivement le cortex cérébelleux et les noyaux gris centraux du cervelet) et de la substance blanche au centre. La répartition de ces substances est représentée dans la **Figure 4**. Le cervelet est responsable de différentes fonctions de l'organisme dont l'initiation et le contrôle des mouvements, de la posture, de l'équilibre, des réflexes et des actions complexes (comme marcher et parler) (5).

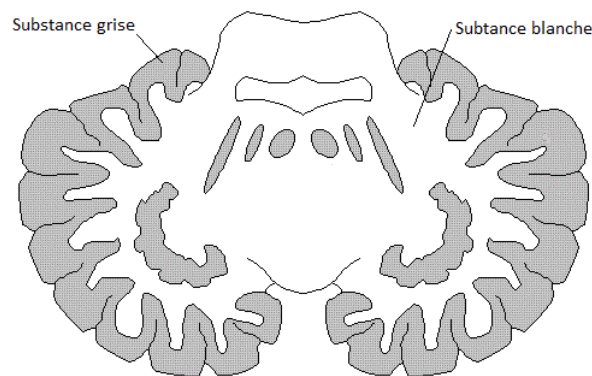


Figure 4 : Illustration de la répartition des substances blanche (en blanc) et grise (en plus foncé) dans le cervelet (coupe horizontale) (5)

Le tronc cérébral est situé à la base de l'encéphale. Il s'agit d'un faisceau de tissu nerveux qui relie le cerveau et le cervelet à la moelle épinière. Le tronc cérébral est divisé en trois régions : le mésencéphale, le pont et le bulbe rachidien. Il permet la circulation des messages entre les autres parties de l'encéphale et le reste du corps et il contrôle des fonctions telles que la respiration, la température du corps, la pression artérielle, la fréquence cardiaque, la sensation de faim et de soif et la digestion des aliments (3).

1.2 La maturation cérébrale

La maturation cérébrale est un processus complexe qui permet le développement des propriétés morphologiques et fonctionnelles du système nerveux central. Elle recouvre

notamment l'augmentation de taille des neurones, la prolifération et la croissance des cellules gliales et la myélinisation des axones de certains neurones. Le cortex et les noyaux de matière grise sous-corticaux se développent pendant la vie fœtale ce qui permet au cerveau humain de contenir environ 100 milliards de neurones à la naissance. Cependant, le cerveau d'un nouveau-né continue de croître et de se spécialiser suivant un programme génétique précis avec des modifications induites par des facteurs environnementaux. Avec la stimulation et l'expérience, la ramification dendritique des neurones augmente considérablement, de la même manière que le nombre de connexions synaptiques. Lors de la myélinisation des axones, la vitesse de conduction des fibres qui connectent les différentes régions du cerveau augmente considérablement (6).

La troisième décennie de vie est une période charnière pour la maturation cérébrale dans la mesure où la myélinisation du cerveau humain se poursuit au début de la vie adulte. Les tendances actuelles en matière de développement cognitif et de vieillissement physiologique suggèrent qu'il existe un âge où les performances cognitives atteignent un pic marquant la fin de la maturation cérébrale et le début du déclin cérébral. Une étude sur le fonctionnement cognitif a révélé des améliorations du raisonnement, de la visualisation spatiale et de la rapidité de traitement dans les troisième et quatrième décennies de la vie puis un rapide déclin lié à l'âge par la suite (7,8). Des études récentes ont également montré que les valeurs de fraction anisotrope, une mesure de neuroimagerie représentant l'intégrité de la microstructure de la substance blanche qui est sensible aux changements des taux de myéline cérébrale liés à l'âge, atteint son maximum vers 32 ans (**Figure 5**). Il a également été démontré que les taux de maturation et de déclin des faisceaux de substance blanche étaient significativement corrélés. Toutefois, la signification à long terme de variations subtiles de paramètres structurels cérébraux au début de la vie adulte, d'un point de vue épidémiologique et physiopathologique, n'est pas encore établie (7).

Les phénotypes² structurels cérébraux quantifiables en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) sont des marqueurs importants du vieillissement cérébral, dans la mesure où ils peuvent être mesurés de manière non invasive dans de grandes cohortes en population générale (9,10). Il a été démontré chez les individus âgés et d'âge moyen que les marqueurs structurels cérébraux en IRM étaient associés à de moindres performances aux tests cognitifs (9,11–14). Il a également été établi chez des individus plus jeunes que des variations discrètes de ces mêmes marqueurs (pouvant refléter soit une variabilité des taux de maturation, soit dans certains cas des processus de vieillissement précoce) étaient déjà fortement corrélées avec des mesures cognitives telles que le quotient intellectuel (15,16).

² Phénotype : Expression visible des gènes. (1)

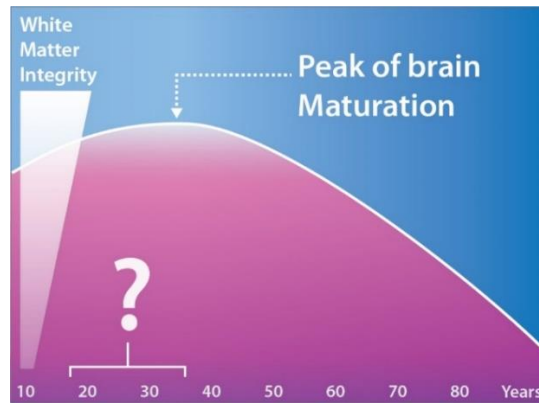


Figure 5 : Illustration de l'évolution de l'intégrité de la substance blanche (white matter integrity) avec l'âge et du pic de maturation cérébrale (peak of brain maturation)

Comme tous les traits complexes, les marqueurs du vieillissement cérébral en IRM sont influencés par de multiples facteurs environnementaux et génétiques pouvant interagir entre eux. Des analyses génétiques ont d'ailleurs montré que des gènes communs affectent la cognition et l'intégrité des fibres ou les volumes cérébraux régionaux en IRM (16–18). Certains de ces marqueurs sont associés au risque de développer des maladies neurologiques liées à l'âge telles que les accidents vasculaires cérébraux (AVC) et la démence, ils peuvent donc être utilisés comme des marqueurs intermédiaires pour étudier les facteurs de risque de ces maladies (9). Parmi ces marqueurs, il y a notamment des marqueurs IRM de lésions cérébrovasculaires tels que les hypersignaux de la substance blanche, le volume intracrânien total et régional, et les modifications plus subtiles de l'intégrité de la substance blanche en imagerie par tenseur de diffusion et de la substance grise en étudiant l'épaisseur et la surface corticale. Des données récentes de la 3^{ème} génération de la Framingham Heart Study ont montré que chez des adultes d'une trentaine d'années, des modifications structurelles cérébrales subtiles étaient déjà associées à des chiffres de pression artérielle plus élevés (même en l'absence d'hypertension artérielle) (19). La pression artérielle élevée étant un des facteurs de risque vasculaires les plus fortement associés au déclin cognitif et à la démence, ce point suggère que les altérations cérébrales qui prédisent un risque accru de déficits cognitifs chez le sujet âgé, pourraient déjà être mesurables et leurs facteurs de risque étudiés très tôt dans la vie.

1.3 Génétique des traits complexes

1.3.1 Rappels de génétique

L'homme est une espèce diploïde, c'est-à-dire que son génome est constitué de paires de chromosomes homologues. Le génome humain est constitué de 23 paires de chromosomes (soit 22 paires de chromosomes autosomiques et 2 chromosomes sexuels) qui sont chacun composés d'une macromolécule en double hélice d'Acide DésoxyriboNucléique

(ADN) qui est le support de l'information génétique. Chaque chromosome est constitué de deux chromatides comme illustré dans la **Figure 6**. L'ADN contient des milliers de gènes³ et de régions régulatrices sous la forme de successions de nucléotides, également appelées bases. Il existe quatre nucléotides différents : l'Adénine (A), la Cytosine (C), la Guanine (G) et la Thymine (T). La taille du génome humain est d'environ 3,2 milliards de paires de bases et il contient environ 25 000 gènes codant pour la séquence de protéines constituant le corps humain selon le projet américain « The Human Genome » (20). Cette partie codante du génome est également appelée exome. Ces gènes ne représentent qu'environ 1,5 % du génome, le reste est de l'ADN non-codant, incluant les introns⁴ et les séquences régulatrices. L'information génétique est transmise des parents aux enfants au fil des générations lors de la reproduction. Ainsi, pour chaque paire de chromosomes, chaque individu reçoit un chromosome de sa mère et l'autre de son père. Pour un gène donné, il reçoit donc un allèle de chacun de ses parents. La quasi-totalité de la séquence d'ADN est identique d'un individu à l'autre, c'est la toute petite proportion de variation génétique entre les individus qui est à l'origine de la diversité des phénotypes des individus.

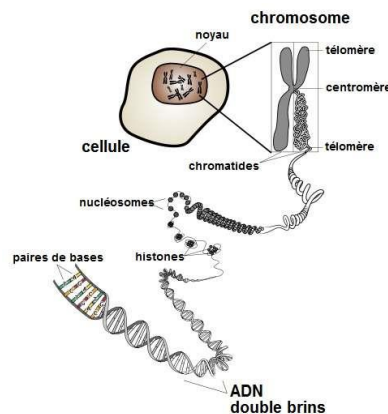


Figure 6 : Représentation schématique de la constitution d'un chromosome (21)

Un polymorphisme mononucléotidique (Single Nucleotide Polymorphism ou SNP) représente une différence sur un nucléotide à une position précise dans le génome. Les SNP sont le type de variation génétique le plus fréquent. En moyenne, 3 millions de SNP sont retrouvés lorsque les génomes de deux individus sont comparés. Le terme de SNP ne devrait être utilisé que pour les variants dont la fréquence est supérieure à 1 %, le terme générique qui devrait être employé est celui de Single Nucleotide Variant (SNV). Cependant, par analogie avec ce qui est fréquemment retrouvé dans la littérature, nous utiliserons le terme de SNP également pour parler de SNV dans la suite de ce mémoire. En général, le terme variant

³ Gène : segment d'ADN conditionnant la synthèse d'une ou de plusieurs protéines et donc la manifestation et la transmission d'un caractère héréditaire déterminé. (1)

⁴ Intron : fraction d'ADN présente dans un gène, intercalée entre les exons (partie du gène qui détermine la structure d'une protéine), dépourvue d'information relative à la synthèse d'une protéine et dont la fonction est inconnue. (1)

commun (ou fréquent) est utilisé pour les variants dont la fréquence dans la population est supérieure à 1 % et le terme variant rare lorsqu'elle est inférieure à 1 %. Les SNP peuvent servir de marqueurs biologiques aidant les chercheurs à identifier les gènes associés à une maladie donnée. Même si la plupart des SNP n'ont aucun effet direct sur la santé ou le développement, certains peuvent affecter une fonction génétique, et par la suite, la susceptibilité d'un individu à une maladie. Même si la contribution individuelle d'un variant génétique à cette susceptibilité est généralement faible (odds ratios typiquement inférieurs à 1,5), il peut donner des informations très précieuses sur les voies biologiques impliquées et d'éventuelles cibles thérapeutiques. Les SNP peuvent également aider à prédire la réponse d'un individu à un médicament ou sa sensibilité aux facteurs environnementaux.

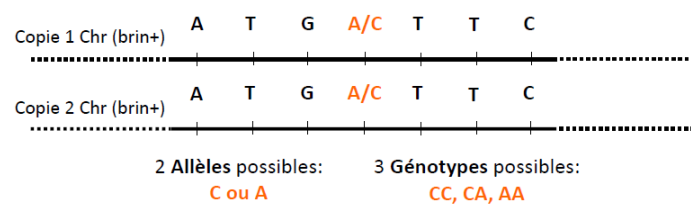


Figure 7 : Illustration des différents allèles possibles sur une séquence nucléotidique pour un individu donné

Pour un SNP donné, un individu a deux allèles possibles, par exemple A ou C comme illustré dans la **Figure 7** où A est l'allèle mineur (Minor Allele Frequency ou MAF), défini comme étant l'allèle le moins fréquent dans une population donnée. Trois génotypes sont alors possibles pour ce SNP pour un individu : CC, CA ou AA. Des études d'association génétique, telles que les études SNP-Candidat et pangénomiques⁵ (Genome-Wide Association Studies ou GWAS), peuvent être mises en place afin d'étudier l'association entre le nombre de copies de l'allèle mineur (aucune, une ou deux) et le phénotype d'intérêt pour chaque SNP (22). Cependant, tout SNP associé à un trait complexe ne représente généralement qu'une petite fraction de la variation génétique. Les études d'héritabilité permettent alors d'estimer l'effet de tous les SNP simultanément afin de quantifier la part de la variance d'un phénotype donné expliquée par l'effet de tous les SNP combinés.

1.3.2 Héritabilité des traits complexes

Contrairement aux maladies à transmission mendélienne⁶, les formes complexes des maladies neurologiques communes de la personne âgée, comme les AVC ou la démence, ne répondent pas à un mode de transmission récessif ou dominant mais des facteurs génétiques contribuent tout de même notablement à leur apparition. Ces traits découlent d'une

⁵ Pangénomique : sur l'ensemble du génome

⁶ Transmission mendélienne : caractérise la transmission des maladies dues à une mutation dans un seul gène (<https://fr.wikipedia.org/>)

combinaison complexe de facteurs génétiques et environnementaux pouvant interagir entre eux. Schématiquement, les phénotypes peuvent donc être exprimés de la manière suivante :

$$\text{Phénotype (P)} = \text{Génotype (G)} + \text{Environnement (E)}$$

Cette formule peut également être exprimée en termes de variance des phénotypes observables (σ_P^2) : $\sigma_P^2 = \sigma_G^2 + \sigma_E^2$. Dans cette formule, σ_G^2 est la variance des effets génétiques et σ_E^2 est la variance des effets liés à l'environnement. Un moyen de quantifier la contribution des facteurs génétiques à un phénotype donné est d'estimer l'héritabilité de ce phénotype. L'héritabilité peut être définie comme étant la proportion de la variance phénotypique expliquée par la variance des effets génétiques. Autrement dit, l'héritabilité (h^2) représente la proportion de la variance phénotypique pouvant être attribuée à la génétique et est exprimée d'après la formule suivante : $h^2 = \frac{\sigma_G^2}{\sigma_P^2}$. La variance génétique peut être divisée en variance des effets additifs et en variance des effets non-additifs, eux-mêmes divisés en effets de dominance et en effets épistatiques (en cas d'interaction entre plusieurs gènes). Dans notre étude, l'héritabilité a été définie en tenant compte uniquement des effets additifs, nous pourrions alors parler de pseudo-héritabilité. Les effets additifs sont définis comme un mécanisme d'hérédité quantitatif tel que l'effet combiné des variants génétiques est égal à la somme de leurs effets individuels. Leur contribution à la variance phénotypique est donnée par la formule suivante : $h^2 = \frac{\sigma_A^2}{\sigma_P^2}$. Dans cette formule, σ_A^2 est la variance des effets génétiques additifs.

Auparavant, le seul moyen d'estimer l'héritabilité était de disposer de données familiales mais, aujourd'hui, de nouvelles techniques ont été développées et permettent désormais d'estimer cette héritabilité dans des cohortes populationnelles à partir des SNP mesurés à l'échelle pangénomique chez des sujets non apparentés. Dans ce contexte, l'héritabilité est définie comme étant la proportion de la variance du phénotype expliquée par les génotypes mesurés à l'échelle pangénomique, c'est-à-dire par tous les SNP mesurés dans le génome. La **Figure 8** schématise les points précédents afin de simplifier la compréhension de la définition du concept d'héritabilité. Un des avantages des études en population, comparativement aux études sur données familiales, est qu'elles permettent de disposer d'effectifs plus importants et donc d'une puissance statistique plus élevée. Par ailleurs, elles permettent de mesurer l'héritabilité de phénotypes pour lesquels il est difficile de collecter des données familiales. Les héritabilités retrouvées dans ces études sont généralement plus faibles que celles obtenues dans les études sur données familiales. Cette différence pourrait résulter de biais dans les études sur données familiales provoquant une surestimation de l'héritabilité due notamment à des interactions gène-environnement découlant de l'environnement partagé par les individus apparentés. Elle pourrait également résulter de biais dans les études en population conduisant à une sous-estimation de l'héritabilité due au fait

que des variants rares (ou d'autres types de variation du génome que les SNP, tels que des variants structurels) ont pu ne pas être détectés lors du génotypage pangénomique (23–25). Des études récentes ont montré que l'utilisation de données de séquençage pangénomique qui, à la différence des données de génotypage pangénomique, permettent d'analyser tous les variants du génome, donne une estimation de l'héritabilité plus proche de celle obtenue dans les études familiales (26). Ce point suggère que la différence d'héritabilité entre les deux types d'études est en grande partie expliquée par l'influence de variants rares non pris en compte dans les études ne disposant que de données de génotypage pangénomique (26).

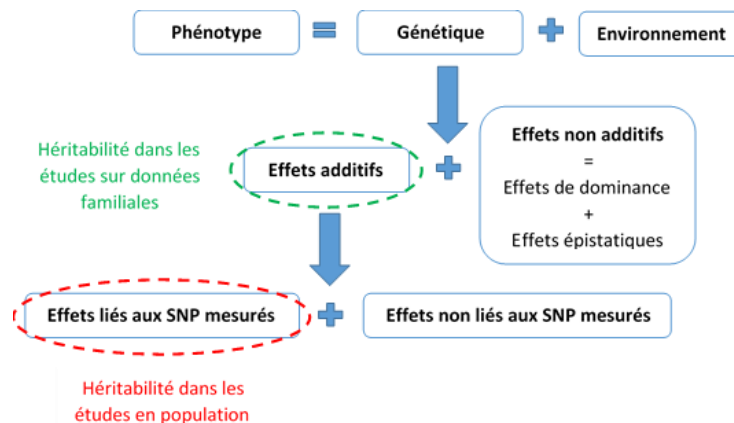


Figure 8 : Schéma du concept de l'héritabilité

Un autre concept important est celui d'héritabilité partagée ou de corrélation génétique qui correspond au degré de relation génétique entre deux traits. En d'autres termes, la corrélation génétique est l'effet global à l'échelle du génome de variants génétiques causaux affectant plusieurs traits. Lorsque cette corrélation est mesurée sur deux traits différents, elle permet d'estimer la pléiotropie⁷ des gènes impliqués dans ces traits. Lorsque cette corrélation est mesurée sur un seul trait mais à différentes périodes de la vie, elle permet d'estimer la part de l'héritabilité de ce trait qui est partagée entre les différents âges. Nous avons ici défini l'héritabilité d'un trait comme étant la proportion de la variance phénotypique expliquée par l'effet de tous les SNP mesurés à l'échelle pangénomique. La corrélation génétique correspond donc à la corrélation entre l'effet des SNP contribuant au phénotype aux différents âges étudiés (27). Prenons l'exemple du volume hippocampique pour illustrer cette notion de corrélation génétique. Admettons que ce volume soit héritable à la fois chez les sujets jeunes et chez les sujets âgés, nous allons chercher à déterminer la corrélation génétique pour ce volume entre les deux populations. Nous allons donc chercher à déterminer si les variants génétiques qui déterminent la variation de ce volume chez le sujet jeune contribuent à sa

⁷ Pléiotropie : Etat où un même gène gouverne plusieurs caractères et/ou détermine des effets différents. (1)

variation dans le même sens (corrélation génétique positive) ou dans le sens inverse (corrélation génétique négative) chez le sujet âgé.

1.4 Justification et objectif de l'étude

1.4.1 Justification de l'étude

Aujourd'hui, de plus en plus d'éléments suggèrent que des facteurs déjà présents à un âge jeune jouent un rôle crucial dans la survenue de maladies neurologiques du sujet âgé. Etudier ces déterminants précoces des maladies du sujet âgé pourrait être particulièrement pertinent pour des maladies comme la démence, pour lesquelles les mécanismes sous-jacents et les facteurs de risque sont assez mal connus et aucune stratégie préventive efficace n'existe à ce jour (15). Il est important de rappeler que ces maladies découlent d'une combinaison complexe de facteurs génétiques et environnementaux pouvant interagir entre eux et influencer la maturation et la neurodégénérescence cérébrale.

Des études sur des données familiales et des études de jumeaux ont montré une forte héritabilité pour la plupart des phénotypes structuraux cérébraux. Cette héritabilité est particulièrement importante pour les volumes cérébraux totaux et régionaux qui comprennent notamment les volumes globaux (volume total intracrânien par exemple) et sous-corticaux dont fait partie le volume hippocampique qui est connu comme étant, entre autres, inversement associé au risque de développer une maladie d'Alzheimer (28–31). Récemment, un article portant sur la UK Biobank, une cohorte en population générale au Royaume-Uni, a mis en évidence que la plupart des phénotypes structuraux mesurés en IRM cérébrale étaient héréditaires (23). Cependant, malgré cette héritabilité importante retrouvée dans la plupart des études, peu d'associations génétiques robustes ont été identifiées avec les phénotypes cérébraux structuraux et ces associations ont principalement été décrites chez des adultes âgés ou d'âge moyen (31–34). Par ailleurs, malgré des progrès récents, les connaissances actuelles sur les gènes sous-tendant les changements structuraux dans le cerveau sont limitées. Dans ce contexte, les analyses d'héritabilité permettent d'orienter les recherches vers les marqueurs IRM ayant l'héritabilité, donc la contribution génétique à la variance du phénotype, la plus élevée (32).

Jusqu'à présent les études qui se sont intéressées à l'impact des facteurs de risque génétiques sur les marqueurs en imagerie de vieillissement cérébral accéléré et de démence se sont focalisées sur les sujets adultes d'âge moyen (40 – 50 ans) et surtout sur les sujets âgés. L'héritabilité des phénotypes structuraux cérébraux chez l'adulte jeune a donc très peu été étudiée. Il peut alors être important de préciser que les déterminants génétiques des altérations de la structure cérébrale mesurées par IRM peuvent évoluer au cours du temps soit du fait de modifications pathologiques différentes entre les sujets jeunes et les plus âgés,

soit du fait d'expositions à des facteurs environnementaux variants dans le temps (15,35,36). Ainsi, par exemple les facteurs génétiques qui contribuent à l'héritabilité de l'épaisseur corticale changent au cours du vieillissement physiologique (36). Une étude récente, utilisant un score de risque polygénique⁸ de la maladie d'Alzheimer, a mis en évidence que ce score était associé à une diminution du volume hippocampique chez de jeunes adultes ce qui suggère que des marqueurs génétiques associés à des pathologies du sujet âgé pourraient déjà être impliqués dans les variations subtiles des volumes cérébraux chez le sujet jeune (37). Si les gènes responsables des altérations structurelles du cerveau peuvent influencer directement sur le développement (chez les sujets jeunes) et sur la dégénérescence (chez les sujets âgés et peut-être parfois a minima déjà chez le sujet jeune) des structures cérébrales, ils peuvent également réguler la sensibilité du cerveau aux expositions environnementales, telles que les facteurs de risque vasculaires (15,35,36).

A notre connaissance, jusqu'à présent la part de variation génétique des marqueurs structurels du vieillissement cérébral mesurés en IRM commune aux sujets jeunes et âgés n'a jamais été formellement étudiée. Etudier la contribution génétique aux marqueurs structurels cérébraux en IRM chez l'adulte jeune et explorer la corrélation génétique entre ces mêmes marqueurs chez l'adulte jeune et chez la personne âgée pourrait permettre de mieux comprendre les mécanismes sous-tendant le vieillissement cérébral et ses liens avec les facteurs modulant la maturation cérébrale. L'identification de voies moléculaires communes pourrait fournir des informations importantes sur les mécanismes et l'évolution des changements structurels du cerveau tout au long de la vie et ouvrir des pistes pour de nouvelles approches préventives des maladies neurologiques communes de la personne âgée.

1.4.2 Objectifs de l'étude

Au sein du projet ERC SEGWAY, l'objectif principal de notre étude était d'estimer l'héritabilité des différents marqueurs structurels cérébraux mesurés en IRM chez l'adulte jeune dans la cohorte d'étudiants i-Share. L'objectif secondaire était d'identifier la part de cette héritabilité qui est partagée avec celle des marqueurs structurels cérébraux chez les sujets âgés de la cohorte en population générale 3C-Dijon.

⁸ Score de risque polygénique : Score calculé en multipliant le nombre d'allèles à risque qu'une personne porte par l'effet de chaque variant génétique identifié (coefficients de régression estimés dans la GWAS) et en additionnant chacun de ces produits pour tous les variants à risque.

2. Méthodes

2.1 Schéma et population d'étude

2.1.1 La cohorte i-Share

L'étude i-Share (pour Internet based Student Health Research Enterprise) est une étude de cohorte prospective dont les inclusions ont débuté en avril 2013. Il s'agit de la plus grande étude en cours sur la santé des étudiants (investigateur principal : Pr. Christophe Tzourio). Elle vise notamment à étudier la fréquence et les conséquences de plusieurs maladies chez l'adulte jeune. Elle vise également à étudier les mécanismes physiopathologiques de certaines maladies, y compris de celles affectant principalement les personnes âgées mais qui ont une longue phase préclinique et pour lesquelles des biomarqueurs intermédiaires pourraient déjà être mesurés à un très jeune âge.

Tous les étudiants volontaires, majeurs, capables de comprendre le français écrit et ayant répondu au questionnaire d'inscription en ligne étaient éligibles pour participer. A l'heure actuelle, la cohorte contient plus de 20 000 participants, le recrutement est toujours en cours.

Cette cohorte sert également de plateforme pour de nombreux projets ancillaires⁹. Tous les participants d'i-Share inscrits dans l'enseignement supérieur à Bordeaux ont été invités à participer à deux études ancillaires (Bio-Share et MRi-Share) jusqu'à atteinte des 2 000 inclusions prévues. Les sujets ayant participé à ces études ont bénéficié d'une compensation financière de 80 euros (40 € pour chaque étude).

2.1.1.1 Bio-Share

L'étude Bio-Share, dont l'investigatrice principale est le Pr. Stéphanie Debette, est une plateforme biologique établie à partir de la cohorte i-Share. Le recrutement a eu lieu entre octobre 2015 et décembre 2017. Les sujets devaient participer à l'étude i-Share sur le site de Bordeaux, être affiliés à un régime de sécurité sociale, avoir rempli le questionnaire d'inclusion i-Share en ligne et avoir signé le consentement éclairé. L'objectif principal de cette étude était de rassembler des échantillons biologiques afin de constituer une plateforme permettant d'étudier les déterminants biologiques de certaines affections pouvant toucher le sujet jeune et de tester certaines hypothèses scientifiques sur les mécanismes d'apparition des maladies. Au total, 1 997 sujets ont été inclus dans cette étude ancillaire et des données génétiques étaient disponibles pour 1 872 sujets.

⁹Etude ancillaire : étude annexe au projet présenté réalisée à l'occasion de la recherche (38)

2.1.1.2 MRi-Share

L'étude MRi-Share, dont l'investigateur principal est le Pr. Bernard Mazoyer, a pour objectif de constituer une base de données d'images IRM morphologiques et fonctionnelles acquises chez 2 000 étudiants inclus dans la cohorte i-Share sur le site de Bordeaux, majeurs et âgés de moins de 35 ans. Elle a été proposée aux participants i-Share conjointement à l'étude Bio-Share, afin de pouvoir étudier les déterminants biologiques des marqueurs en imagerie cérébrale. Le recrutement a eu lieu entre décembre 2015 et décembre 2017. Les participants à MRi-Share devaient répondre aux mêmes critères d'inclusion que pour Bio-Share, avoir effectué la visite virtuelle d'un examen IRM sur le site internet de l'étude et avoir signé le consentement éclairé de MRi-Share. Par ailleurs, ils ne devaient pas souffrir de claustrophobie sévère ou porter un pacemaker ou tout autre matériel électronique ou métallique contre-indiquant la réalisation d'une IRM cérébrale et, suite à un amendement datant du 09/08/2016, les participants de i-Share âgés de plus de 35 ans et n'ayant pas rempli la batterie de tests psychométriques i-Share en ligne n'étaient pas éligibles. Les objectifs principaux de MRi-Share sont de constituer une base de données d'images IRM morphologiques et fonctionnelles acquises chez des étudiants afin de caractériser la variabilité morphologique et fonctionnelle du cerveau chez le jeune adulte. Au total, sur les 1 964 sujets inclus, 1 869 ont effectué une IRM.

2.1.1.3 SEGWAY

Dans le cadre de ce stage, la population d'étude était celle du projet SEGWAY (« Study on Environmental and Genome-Wide predictors of early structural brain Alterations in Young students ») financé par l'European Research Council (ERC, ERC-2014-STG_640643) (investigatrice principale : Pr. Stéphanie Debette). Il s'agissait des étudiants ayant participé à la fois à i-Share, MRi-Share et Bio-Share dont les données d'IRM cérébrale et génétiques étaient disponibles. L'objectif principal de ce projet est d'étudier la relation entre les variants génétiques et les marqueurs cérébraux structurels en IRM chez des sujets issus de la cohorte i-Share afin d'identifier les déterminants génétiques d'altérations structurelles cérébrales précoces chez l'adulte jeune. Cet objectif peut se décomposer en trois objectifs spécifiques :

- Objectif 1 : Etudier l'héritabilité et les déterminants génétiques des marqueurs IRM de la structure cérébrale chez les étudiants ;
- Objectif 2 : Etudier la contribution génétique aux altérations cérébrales partagée entre les sujets jeunes et les sujets âgés (participants de la cohorte 3C-Dijon âgés de 65 ans et plus) et les effets modificateurs de facteurs environnementaux tels que les facteurs de risque vasculaires dans l'optique de comprendre les mécanismes sous-tendant ces altérations tout au long de la vie (**Figure 9**) (39) ;

- Objectif 3 : Etudier la signification clinique et fonctionnelle des variants génétiques associés aux phénotypes cérébraux structurels tout au long de la vie.

Le sujet de mon stage s'intégrait donc dans les deux premiers objectifs de ce projet.

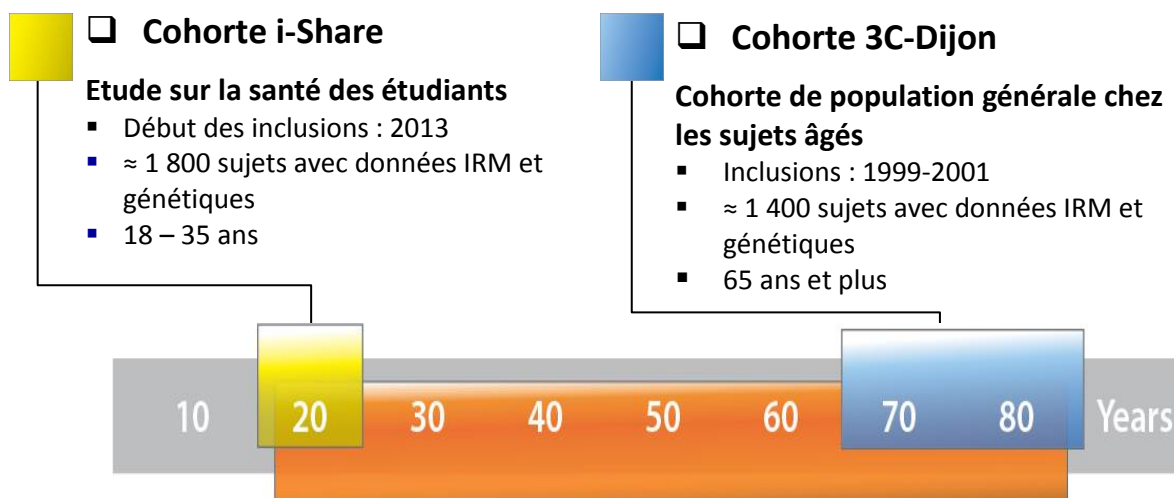


Figure 9 : Illustration de l'aspect « vie entière » du Projet ERC SEGWAY

2.1.1.4 La cohorte 3C-Dijon

Une partie des analyses s'est également appuyée sur la cohorte 3C-Dijon qui est une cohorte de sujets âgés de 65 ans et plus, en population générale française. L'étude des Trois Cités (3C) est une étude de cohorte prospective multicentrique dont l'objectif était d'évaluer la relation entre facteurs vasculaires et risque de démence chez les sujets âgés en population générale. Le recrutement a eu lieu entre 1999 et 2001 dans trois villes françaises : Bordeaux, Dijon et Montpellier. Les sujets éligibles étaient des personnes âgées de 65 ans ou plus, non-institutionnalisées, résidentes et inscrites sur les listes électorales de ces trois villes. Une partie des sujets éligibles, tirée au sort sur les listes électorales, a été invitée à participer à l'étude par courrier mais toute personne respectant les critères d'éligibilité pouvait se porter volontaire. Les participants ont signé un consentement éclairé et étaient libres de refuser tout examen qu'ils ne souhaitent pas effectuer. Les sujets volontaires mais ayant refusé l'examen médical initial et les moins de 65 ans n'ont pas été inclus dans la cohorte. Dans le sous-échantillon de Dijon, un examen par IRM cérébrale a été proposé aux sujets qui avaient entre 65 et 80 ans à leur inclusion entre juin 1999 et septembre 2000 (dates des IRM d'inclusion) (39,40). Pour être inclus, les sujets ne devaient pas porter de pacemaker, de prothèse valvulaire ou tout autre équipement électrique ou électronique contre-indiquant la réalisation d'une IRM cérébrale, ils ne devaient pas avoir d'antécédents de neurochirurgie ou d'anévrismes, ils ne devaient pas avoir de fragments métalliques dans les yeux, le cerveau ou la moelle épinière et, enfin, ils ne devaient pas souffrir de claustrophobie sévère (41). Dans le cadre de ce stage, nous nous sommes intéressés qu'aux 1 468 sujets de la cohorte de Dijon pour lesquels nous disposions

de données IRM et de génotypes pangénomiques. Parmi ces sujets, tous ceux qui présentaient une démence, une tumeur cérébrale ou qui avaient subi un accident vasculaire cérébral (AVC) avant l'inclusion ont été exclus des analyses, 1 440 sujets ont donc finalement pu être étudiés.

2.2 Recueil des données

2.2.1 Données génétiques

2.2.1.1 *i-Share*

Les étudiants volontaires pour effectuer une prise de sang ont tout d'abord effectué une visite d'inclusion durant laquelle un investigateur de l'étude les a informés individuellement de l'objectif, de la nature des contraintes, des risques prévisibles et des bénéfices attendus de la recherche. Le médecin a ensuite vérifié que les critères d'éligibilité à l'étude étaient respectés et a recueilli leur consentement éclairé écrit. Une visite pour le prélèvement sanguin a ensuite été réalisée au minimum une semaine après la visite d'inclusion. La visite de prélèvement comprenait la réalisation d'une prise de sang à jeun au CHU de Bordeaux. Bien qu'il ait été demandé au participant de se présenter à jeun pour la prise de sang, le prélèvement a tout de même été effectué s'il n'était pas à jeun mais son statut non à jeun a dû être pris en compte dans l'interprétation des résultats biologiques. La réalisation de la prise de sang a été basée sur les modes opératoires standards du CHU de Bordeaux, notamment concernant le traitement immédiat des prélèvements à des températures définies et le stockage des échantillons. L'extraction d'ADN a été effectuée de deux manières. Pour les 760 premiers prélèvements, les tubes EDTA anonymisés dédiés à l'extraction d'ADN ont été envoyés au laboratoire d'analyse génomique du Centre de Ressources Biologiques de Lille où l'extraction d'ADN et la mise en plaques constituées de 96 tubes individualisés ont été effectuées. Ces plaques ont ensuite été stockées à -80°C. Pour les autres prélèvements, les tubes EDTA ont été traités directement à Bordeaux. L'ADN a été extrait en flux tendu et stocké à +4°C puis a été mis en plaques constituées de 96 tubes individualisés et stocké à -80°C au Centre de Ressources Biologiques de Bordeaux. Les étapes d'isolation de l'ADN ont été effectuées selon un protocole standard basé sur la technologie de billes magnétiques. Dans le cadre du projet SEGWAY, des plaques de tubes individualisés d'ADN ont été envoyés au Centre Génomique de McGill (McGill Genome Center, directeur : Pr. Mark Lathrop), situé au Canada, pour génotypage et séquençage pangénomique.

2.2.1.2 *3C-Dijon*

Une prise de sang a été effectuée chez la quasi-totalité des participants de la cohorte 3C-Dijon à leur inclusion. L'ADN a été extrait et stocké à -80°C au Laboratoire d'Analyses

Génomiques, Institut Pasteur de Lille et un génotypage pangénomique a été effectué au Centre National de Génotypage à Evry.

2.2.2 Données IRM

2.2.2.1 *i-Share*

Les acquisitions IRM dans MRI-Share ont été réalisées sur un imageur SIEMENS 3 Tesla PRISMA. Cet instrument a déjà été utilisé pour des protocoles semblables par de nombreuses équipes de recherche tant en France qu'à l'étranger et notamment par la UK Biobank. Tous les sujets ont été placés de la même manière dans l'appareil en prenant la ligne orbito-méatale comme référence afin de standardiser les mesures effectuées. La session d'imagerie comportait trois types d'acquisitions principaux et sa durée était d'environ une heure par sujet. Les trois types d'acquisitions étaient l'IRM anatomique, l'IRM de diffusion et l'IRM fonctionnelle (**Figure 10**).

Dans le cadre de notre projet, seules les données issues de l'acquisition en IRM anatomique (ou structurelle) ont été utilisées. Lors de cette acquisition, une première séquence, dite d'imagerie pondérée en T1, a permis de différencier les noyaux d'hydrogène selon leur appartenance au liquide céphalo-rachidien, à la substance grise ou à la substance blanche. Cette acquisition fournit un bon contraste entre ces trois substances et permet de réaliser une segmentation optimale de l'IRM en fonction de ces trois tissus. Une deuxième image anatomique, dite pondérée en T2, a ensuite été acquise. L'intérêt de ces deux acquisitions est de mesurer la myélinisation intracorticale (par le rapport T2/T1) et d'évaluer la charge en hypersignaux de la substance blanche. Enfin, une troisième image anatomique, dite de susceptibilité magnétique (SWI, susceptibility weighted imaging) a été acquise. Cette dernière acquisition est particulièrement utile pour évaluer la présence de microhémorragies. Les phénotypes structurels (volumes, épaisseurs et surfaces corticales) ont ensuite été générés en utilisant le logiciel FreeSurfer v6.0.0.

Pour le traitement des IRM, les traits quantitatifs ont été priorisés dans les analyses afin de maximiser la puissance statistique. Les analyses des images ont été effectuées par l'équipe du Pr. Mazoyer au sein de l'UMR5293 CNRS/CEA/Univ.Bordeaux. Lorsque le contrôle de la qualité des images concluait à leur inexploitabilité (le plus fréquemment du fait d'artefacts¹⁰ de

Panel 1 : Paramètres d'acquisition IRM

- 3D T1-weighted : reprise de l'inversion 3D préparée par l'acquisition de FSPGR produisant des volumes pondérés en T1 isotropes $\leq 1 \text{ mm}^3$
- 3D FLAIR : numérisation de volume 3D simple de 1 mm^3 sans espace
- 3D Susceptibility weighted imaging (SWI): compensation complète du flux, écho long, écho de gradient 2D
- Diffusion-Weighted Imaging (DWI): Imagerie pondérée en diffusion, 2D-EPI avec voxel cubique de $1,7 \text{ mm}$ et séquence multi-shell / multibande dans 100 directions

Figure 10 : Panel des acquisitions IRM effectuées dans MRI-Share

¹⁰ Artéfact : Altération du résultat d'un examen due au procédé technique utilisé ou aux conditions de réalisation de l'examen.(1)

mouvement), le participant était exclu de la recherche. En cas de détection d'une anomalie cérébrale modifiant significativement la structure du cerveau, les données IRM du participant étaient exclues de la recherche pour les mesures impactées par l'anomalie.

2.2.2.2 3C-Dijon

Les acquisitions IRM dans la cohorte 3C-Dijon ont été réalisées sur un imageur SIEMENS 1,5 Tesla. Dans cette étude, seules des mesures structurales ont été réalisées. Des mesures des volumes cérébraux pondérées en T1, T2 et en densité de protons ont été effectuées. Les images pondérées en T1 et T2 de chaque sujet ont d'abord été alignées puis analysées grâce au logiciel SPM99. Comme pour les IRM de la cohorte i-Share, les traits quantitatifs ont été privilégiés dans la cohorte 3C-Dijon afin de maximiser la puissance statistique et comme pour la cohorte i-Share, tous les sujets ont été placés de la même manière dans l'appareil en prenant la ligne orbito-méatale comme référence afin de standardiser les mesures (41). Pour chaque sujet, les volumes de substance blanche, de substance grise et de LCR ont été calculés en intégrant les intensités des voxels¹¹ sur les différentes images. Pour chaque sujet, les volumes de substances blanche et grise et de LCR ont été additionnés pour obtenir le volume total intracrânien. Les volumes de substance grise dans les régions d'intérêt ont été calculés en intégrant les intensités des voxels des images correspondantes dans chacune de ces régions (40).

2.3 Description des variables

2.3.1 Génotypes

2.3.1.1 Génotypage

Pour la cohorte i-Share un séquençage pangénomique a été réalisé chez 600 participants. Cependant, 5 participants ont été exclus en raison d'une contamination de l'ADN détectée. L'échantillon final de séquençage était donc composé de 595 sujets. Ce séquençage a été réalisé avec une profondeur de 30x. Par ailleurs, un génotypage pangénomique a été réalisé sur la puce Affymetrix Precision Medicine Array (permettant de génotyper environ un million de variants génétiques) chez 1 900 participants d'i-Share. Cependant, pour certains participants, la qualité et le volume d'ADN étaient insuffisants. Le génotypage pangénomique a finalement été effectué chez 1 872 étudiants.

Pour la cohorte 3C-Dijon un génotypage pangénomique a été effectué sur une puce Illumina Human610Iquad BeadChips (pouvant mesurer environ 600 000 variants génétiques) chez 4 263 participants (39).

¹¹ Voxel : contraction de « volumetric pixel », correspond à un pixel en 3D.

2.3.1.2 *Contrôle qualité des données génétiques*

Pour les données de séquençage pangénomique, un premier contrôle qualité a été effectué à l'échelle des SNP. Ce contrôle qualité comprenait plusieurs étapes classiques telles que l'élimination des variants non-bialléliques, l'élimination des variants non-autosomaux, l'élimination des variants dont le génotype était de qualité insuffisante, l'élimination des variants ayant un taux de données manquantes supérieur à 80 % et l'élimination des variants en déséquilibre de Hardy-Weinberg (témoignant d'une erreur de génotypage). Un contrôle qualité à l'échelle des individus a également été mené. Ce dernier comprenait plusieurs étapes classiques telles que l'élimination des individus ayant un taux de données manquantes supérieur à 20 %, l'élimination des individus ayant une discordance de sexe (déterminée en comparant le sexe déclaré et le sexe prédit grâce aux données génétiques – témoignant d'une possible erreur lors de la manipulation des échantillons), de ceux présentant un excès d'hétérozygotie (pouvant témoigner d'une contamination des échantillons) et l'élimination des individus présentant des valeurs extrêmes du nombre de singletons. Au final, sur les 595 échantillons disponibles, 587 ont passé le contrôle qualité. Les différentes étapes de ce contrôle qualité sont présentées en **Annexe 2**. Par la suite, 21 individus supplémentaires ont été exclus pour les raisons suivantes : lien de parenté estimé à plus de 18,5 % et origine non européenne (déterminée grâce à une analyse en composante principale de la stratification de la population par le logiciel EIGENSOFT®). L'échantillon final était donc composé de 566 sujets.

Pour les données de génotypage pangénomique, un contrôle qualité a été effectué avant imputation à l'échelle des SNP et à l'échelle des individus. Le contrôle qualité à l'échelle des SNP était composé de plusieurs étapes classiques telles que l'élimination des variants non-autosomaux, l'élimination des variants ayant un taux de succès de génotypage (call rate) inférieur à 98 % et de ceux en déséquilibre de Hardy-Weinberg. Un contrôle qualité à l'échelle des individus a ensuite été effectué. Ce contrôle qualité était composé de différentes étapes classiques telles que l'exclusion des individus présentant un excès d'hétérozygotie, une incohérence de genre, une valeur extrême lors de l'analyse en composante principale de la stratification de la population et des individus identifiés comme des doublons (mais non jumeaux). Sur les 1 872 échantillons disponibles, 1 865 ont passé le contrôle qualité. Les différentes étapes de ce contrôle qualité sont présentées en **Annexe 2**. Cinq individus ont ensuite été exclus des analyses pour des problèmes d'identifiant. L'échantillon final était donc de 1 860 sujets.

Les mêmes contrôles qualité standards que pour i-Share ont été appliqués aux données de génotypage pangénomique de la cohorte 3C-Dijon. Après ce contrôle qualité, des données de génotypage étaient disponibles chez 4 188 sujets.

2.3.1.3 *Imputation*

Le séquençage pangénomique permet de disposer de tous les variants présents dans le génome. Le génotypage pangénomique, lui, consiste à mesurer seulement certains variants (en l'occurrence ici environ un million) répartis sur l'ensemble du génome, à un moindre coût. Le génotypage pangénomique cible principalement les variants communs (fréquence > 1 %) bien que certains variants rares soient maintenant également inclus sur les modèles de puce les plus récents. Il est ensuite possible d'imputer d'autres variants génétiques en se basant à la fois sur les variants génotypés et sur un panel de génotypes de référence généré à partir de sujets séquencés sur l'ensemble du génome. Nous avons utilisé le panel de référence HRC (Haplotype Reference Consortium) dans i-Share et dans 3C-Dijon. Cette imputation induit de l'incertitude sur la présence ou non des variants et cette incertitude est souvent plus élevée pour les variants les moins fréquents. Autrement dit, l'imputation est généralement de moins bonne qualité pour les variants rares que pour les variants fréquents. La qualité de l'imputation des génotypes est mesurée par un score (Rsq) compris entre 0 et 1. Deux seuils de score Rsq sont couramment utilisés :

- Rsq > 0,9 : seuil le plus strict, seuls les variants très bien imputés (avec la meilleure certitude) sont gardés dans les analyses ;
- Rsq > 0,5 : seuil moins strict qui permet d'éliminer moins de variants mais les variants gardés sont en partie de moins bonne qualité d'imputation que ceux gardés avec le seuil précédent.

Afin de sélectionner le seuil que nous allons utiliser, nous les avons comparés. Pour ce faire, nous avons tout d'abord créé deux jeux de données contenant respectivement des variants ayant une qualité d'imputation très élevée (Rsq > 0,9) et des variants ayant une qualité d'imputation moyenne à très élevée (Rsq > 0,5). Nous avons ensuite réalisé nos analyses d'héritabilité sur ces deux jeux de données et comparé la précision des résultats obtenus (grâce aux écart-types). Nous avons alors remarqué que les estimations obtenues en utilisant le seuil Rsq > 0,9 avaient des écart-types inférieurs à ceux des estimations obtenues par l'autre seuil ($h^2 \pm 0,20$ contre $h^2 \pm 0,23$ pour les résultats les plus significatifs). Le seuil le plus strict, et donc le plus valide, était plus précis que l'autre seuil. Nous avons ensuite fusionné les jeux de données génétiques de i-Share et 3C-Dijon pour les analyses de corrélation génétique selon ces deux seuils (en ayant appliqué les mêmes filtres sur les données de la 3C-Dijon préalablement). Au total, il y avait peu de différences entre les deux seuils sur le nombre de SNP fréquents (MAF > 0,01) mais beaucoup de différences sur les SNP rares qui sont généralement moins bien imputés. Cependant, pour ces analyses, nous ne nous intéressons qu'aux SNP fréquents. Afin d'homogénéiser les filtres appliqués aux données, nous avons donc choisi de garder le seuil Rsq > 0,9 pour toutes les analyses car il était plus strict, ne nous

faisait pas perdre beaucoup de variants et fournissait des estimations plus précises dans les analyses d'héritabilité.

2.3.2 Marqueurs IRM

Différentes mesures en IRM cérébrale ont été effectuées. Dans ce travail nous nous sommes intéressés aux volumes des structures cérébrales et à différentes mesures du cortex.

Les volumes cérébraux comprenaient les volumes des structures cérébrales suivantes :

- volumes cérébraux globaux tels que le volume total intracrânien ;
- volumes de substances blanche et grise du cerveau ;
- volumes de substances blanche et grise du cervelet ;
- volumes du tronc cérébral et de ses sous-parties (mésencéphale, pédoncules cérébelleux supérieurs, pont et bulbe rachidien) ;
- volumes de substance grise des structures sous-corticales (thalamus, noyau caudé, pallidum, putamen, amygdale, noyau accumbens , hippocampe) et du diencéphale ;
- volumes de substance blanche du corps calleux et de ses sous-parties (postérieur, postéro-moyen, central, antéro-moyen, antérieur).

Les mesures corticales correspondaient aux épaisseurs, surfaces (piales et de l'interface de substance blanche/substance grise) et volumes de cortex des 34 régions de segmentation par hémisphère issues de l'Atlas de Desikan (42).

2.4 Analyses statistiques

Les analyses sur les données IRM ont été effectuées grâce au logiciel R v.3.6.0. Les analyses sur les données génétiques ont été effectuées en utilisant des logiciels très utilisés en épidémiologie génétique : les logiciels Plink v.1.90 (www.cog-genomics.org/plink2) et GCTA v.1.26 (<http://cns.genomics.com/software/gcta>) par le biais d'une interface Linux.

2.4.1 Description de la population

Pour chaque échantillon, le sexe a été décrit en effectif et en fréquence. L'âge à l'IRM des sujets a été décrit par sa moyenne et son écart-type.

Pour i-Share, la normalité des marqueurs IRM a été étudiée par des histogrammes des distributions de ces variables dans l'échantillon des sujets ayant des données de génotypage pangénomique et d'IRM et dans celui des sujets ayant des données de séquençage pangénomique et d'IRM. Les mêmes vérifications ont été effectuées dans les échantillons de la cohorte 3C-Dijon pour les marqueurs en commun avec MRi-Share. Pour les marqueurs n'ayant pas une distribution normale, une transformation logarithmique leur a été appliquée.

2.4.2 Analyse d'héritabilité

La première étape de nos analyses a été d'estimer l'héritabilité des marqueurs IRM dans la cohorte i-Share sur les données de séquençage pangénomique, qui étaient disponibles dès le début du stage. Afin de profiter du fait de disposer de données de séquençage, nous n'avons pas appliqué de filtre sur la MAF et nous avons donc étudié tous les SNP du génome.

L'héritabilité des marqueurs a ensuite été calculée sur les données de génotypage pangénomique d'i-Share, dès qu'elles ont été disponibles, c'est-à-dire après réception des données envoyées par le McGill Genome Center (avril 2019), et en parallèle sur les données de génotypage pangénomique de 3C-Dijon. Cette fois, il s'agissait de données de génotypage, par conséquent, avec une incertitude sur l'imputation des variants rares, nous ne nous sommes donc intéressés qu'aux variants fréquents ($MAF > 0,01$) et très bien imputés ($Rsq > 0,9$).

Nous avons réalisé nos analyses d'héritabilité sur 350 marqueurs IRM en utilisant la méthode GCTA (Genome-wide Complex Trait Analysis – GCTA Software) qui est un outil pour les analyses pangénomiques de traits complexes développé par Yang et al (43). Ce logiciel permet notamment d'estimer la variance phénotypique expliquée par tous les SNP mesurés à l'échelle pangénomique grâce à la méthode du maximum de vraisemblance restreint (ou REstricted Maximum Likelihood – REML) (43). Dans ce logiciel, tous les SNP séquencés ou génotypés et imputés sont traités comme des effets aléatoires dans un modèle linéaire mixte. Ces estimations se basent uniquement sur les SNP autosomiques.

Après avoir généré une matrice de génotype standardisée pour chaque individu j $w_{ij} = \frac{(x_{ij} - 2p_i)}{\sqrt{2p_i(1-p_i)}}$ (où x_{ij} est le nombre de copies de l'allèle de référence du SNP i de l'individu j et p_i est la fréquence de l'allèle de référence), il a été possible de construire une matrice de relation génétique (Genetic Relationship Matrix ou GRM) afin d'estimer les relations génétiques entre les individus à partir des SNP inclus dans l'analyse. Pour deux individus j et k , la relation génétique entre eux (A_{jk}) était estimée par la formule suivante (avec N le nombre de SNP) :

$$A_{jk} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{(x_{ij} - 2p_i)(x_{ik} - 2p_i)}{2p_i(1 - p_i)}$$

Toutes les analyses devaient être réalisées sur des individus non apparentés puisque l'inclusion d'individus apparentés aurait entraîné une estimation biaisée de la variance génétique du fait des corrélations phénotypiques et de l'environnement partagé par ces individus. Ainsi, un individu de chacune des paires pour lesquelles le lien de parenté génétique

estimé était supérieur à 2,5 % ($A_{jk} > 0,025$) a été exclu des analyses. Ce seuil de 2,5 % est celui recommandé par les auteurs du logiciel GCTA (27,43,44).

La variance expliquée par les SNP du génome entier a été obtenue en ajustant la GRM dans un modèle linéaire mixte en utilisant la méthode du maximum de vraisemblance restreint. Le modèle utilisé était le suivant :

$$y = X\beta + g + \varepsilon \quad \text{avec } g \sim N(0, A\sigma_g^2) \text{ et } \varepsilon \sim N(0, I\sigma_\varepsilon^2)$$

Où y est le vecteur phénotypique, β est un vecteur d'effets fixes (tels que l'âge, le sexe, etc.), g est le vecteur des effets aléatoires génétiques totaux pour le génome entier, ε est le vecteur des effets résiduels, A est la GRM entre individus, I est une matrice d'identité de taille n , avec n la taille de l'échantillon, σ_g^2 est la variance des effets génétiques et σ_ε^2 est la variance résiduelle.

La variance phénotypique (variance de y , σ_p^2) peut se décomposer en variance expliquée par chacun des facteurs génétiques et en variance résiduelle de la manière suivante :

$$\sigma_p^2 = A\sigma_g^2 + I\sigma_\varepsilon^2$$

A partir de cette décomposition et de l'estimation de σ_g^2 et σ_ε^2 par le modèle, il était alors possible de calculer la proportion de la variance phénotypique expliquée par l'effet des SNP mesurés à l'échelle pangénomique, donc d'estimer l'héritabilité du phénotype (h^2) : $h^2 = \frac{\sigma_g^2}{\sigma_p^2}$.

Toutes les analyses d'héritabilité ont été ajustées, selon les recommandations des auteurs du logiciel GCTA et ce qui est classiquement fait dans la littérature, sur l'âge, le sexe, les quatre premières composantes principales de la stratification de la population et sur le volume total intracrânien (27,43,44). L'ajustement sur les composantes principales de la stratification de la population a permis de tenir compte de l'hétérogénéité des origines ethniques. La non prise en compte de cette hétérogénéité ethnique peut conduire à des associations faussement positives (ou faussement négatives), lorsque la fréquence allélique diffère en fonction de l'origine géographique (45). L'ajustement sur le volume total intracrânien a permis de tenir compte de la variabilité des tailles de tête des sujets.

Enfin, une analyse complémentaire a été réalisée. Elle a porté sur l'estimation de l'héritabilité des marqueurs IRM chez les sujets de la cohorte i-Share en prenant en compte tous les variants et non plus en filtrant sur la MAF (mais toujours en prenant les variants ayant un score $Rsq > 0,9$). La comparaison des résultats obtenus sur le génome entier après imputation à ceux obtenus en prenant en compte uniquement les variants communs nous a permis d'estimer l'apport des variants rares dans l'estimation de l'héritabilité des marqueurs mesurés en IRM cérébrale. Les estimations obtenues lors de cette analyse complémentaire

ont également pu être comparées à celles obtenues grâce aux données de séquençage pangénomique afin de savoir si les tendances retrouvées étaient identiques avec un effectif plus important.

2.4.3 Analyse d'héritabilité partagée ou de corrélation génétique

Nous avons ensuite étudié l'héritabilité partagée (ou la corrélation génétique) entre un même marqueur mesuré chez les sujets jeunes et chez les sujets âgés grâce aux données disponibles sur la cohorte 3C-Dijon. Au total, 51 marqueurs mesurés dans la cohorte 3C-Dijon étaient semblables à ceux de i-Share. La corrélation génétique de ces 51 marqueurs a donc été calculée après avoir estimé leur héritabilité dans la cohorte 3C-Dijon.

Pour les analyses d'héritabilité partagée entre deux marqueurs IRM quantitatifs, un modèle linéaire mixte bivarié a été réalisé en utilisant la méthode bivariée du maximum de vraisemblance restreint implémentée dans le logiciel GCTA (27,43). Les modèles utilisés sont exprimés dans les formules suivantes (27) :

$$y_1 = X_1\beta_1 + Z_1g_1 + \varepsilon_1 \text{ pour le marqueur IRM dans la population 1}$$

$$y_2 = X_2\beta_2 + Z_2g_2 + \varepsilon_2 \text{ pour le marqueur IRM dans la population 2}$$

Où y_1 et y_2 sont les vecteurs phénotypiques, β_1 et β_2 sont les vecteurs des effets fixes, g_1 et g_2 sont les vecteurs des effets génétiques aléatoires totaux, ε_1 et ε_2 sont les vecteurs des effets résiduels pour les marqueurs IRM 1 et 2, X et Z sont les matrices d'incidence de β et g . Pour chacun des modèles, $g \sim N(0, A\sigma_g^2)$ et $\varepsilon \sim N(0, I\sigma_\varepsilon^2)$ où A est la GRM entre tous les individus, I est une matrice d'identité de taille n , avec n la taille de l'échantillon, σ_g^2 est la variance des effets génétiques et σ_ε^2 est la variance résiduelle.

Il a ensuite fallu déterminer la matrice de variance-covariance entre les effets génétiques des deux modèles (27). A partir de cette matrice, il a été possible d'estimer la covariance génétique et par conséquent la corrélation génétique entre deux marqueurs IRM mesurée sur le génome entier ($corr_{g_1g_2}$ ou r_g) (46) :

$$corr_{g_1g_2} = \frac{\sigma_{g_1g_2}}{\sqrt{\sigma_{g_1}^2} \sqrt{\sigma_{g_2}^2}}$$

Où $\sigma_{g_1}^2$ est la variance des effets génétiques pour le marqueur IRM 1, $\sigma_{g_2}^2$ est la variance des effets génétiques pour le marqueur IRM 2 et $\sigma_{g_1g_2}$ est la covariance entre g_1 et g_2 .

Toutes les analyses d'héritabilité partagée ont été ajustées, selon les recommandations des auteurs du logiciel GCTA et ce qui est classiquement fait dans la littérature, sur l'âge, le

sexe, les quatre premières composantes principales de la stratification de la population et sur le volume total intracrânien (27,43,44).

2.4.4 Correction pour tenir compte de la multiplicité des tests

Afin de tenir compte de la multiplicité des tests effectués dans nos analyses d'héritabilité, il était important de prendre en compte le fait que les 350 marqueurs en IRM cérébrale étudiés n'étaient pas entièrement indépendants. Pour notre étude, nous avons utilisé une méthode de correction des tests multiples développée par Li & Ji et implémentée dans R (« Matrix of Spectral Decomposition » - matSPDlite) (47). Cette méthode a permis d'estimer un nombre de tests indépendants à partir de la matrice de corrélation de nos 350 marqueurs IRM. Ce nombre était de 152,3512 et le seuil de significativité corrigé par la méthode de Bonferroni était donc de $3,28 \cdot 10^{-4}$ ($0,05/152,3512 = 0,000328$).

Pour les analyses de corrélation génétique entre les marqueurs IRM de i-Share et 3C-Dijon, étant donné que nous manquions de puissance, nous avons fait le choix de ne pas corriger cette analyse pour les tests multiples. Nos résultats n'ont vocation qu'à être exploratoires et devront être complétés par des études sur des échantillons plus importants par la suite.

3. Résultats

3.1 Description de la population d'étude

Les diagrammes de flux des participants au projet SEGWAY de la cohorte i-Share ($n = 1\,783$) et de la cohorte 3C-Dijon ($n = 1\,440$) décrivant le processus de sélection des participants pour la présente étude sont présentés en **Annexe 3**. Les échantillons analysés pour notre projet sont décrits dans le **Tableau 1**. Les participants de la cohorte i-Share avaient 22 ans en moyenne lors de leur IRM et étaient en grande majorité des femmes (entre 69,3 % et 72,0 % en fonction du type de données génétiques étudiées). Les participants de la cohorte 3C-Dijon étaient en moyenne âgés de 73 ans lors de leur IRM et étaient également des femmes en majorité (environ 62,5 %).

Tableau 1 : Description des échantillons utilisés dans les analyses portant sur les sujets de 18 - 35 ans de la cohorte i-Share ayant des données génétiques et d'IRM cérébrale (Bordeaux, 2015 – 2017) et sur les sujets de plus de 65 ans de la cohorte 3C-Dijon ayant des données génétiques et d'IRM cérébrale (Dijon, 1999 – 2000)

	n	Fréquence
Echantillon i-Share avec données IRM et de séquençage pangénomique*	502	
Sexe		
<i>Hommes</i>	154	30,7%
<i>Femmes</i>	348	69,3%
Age à l'IRM (<i>moyenne ± Ecart-type</i>)	22,1	± 2,2
Echantillon i-Share avec données IRM et de génotypage pangénomique*	1 464	
Sexe		
<i>Hommes</i>	410	28,0%
<i>Femmes</i>	1 054	72,0%
Age à l'IRM (<i>moyenne ± Ecart-type</i>)	22,1	± 2,3
Echantillon 3C-Dijon avec données IRM de génotypage pangénomique*	1 366	
Sexe		
<i>Hommes</i>	512	37,5%
<i>Femmes</i>	854	62,5%
Age à l'IRM (<i>moyenne ± Ecart-type</i>)	72,6	± 4,1

* Sujets dont le lien de parenté estimé était inférieur à 2,5 %

3.2 Analyses d'héritabilité

3.2.1 Analyses sur données de séquençage pangénomique (variants rares et communs)

Pour les analyses sur les données de séquençage pangénomique, tous les variants ont été pris en compte pour estimer l'héritabilité, il n'y a pas eu de filtre sur la MAF. Les résultats significatifs de ces analyses au risque de première espèce α de 5 % sont présentés dans le **Tableau 2** et le tableau complet des résultats est disponible en **Annexe 4**.

Sur les 350 marqueurs IRM étudiés dans la cohorte i-Share, seuls huit étaient significativement héritables au seuil $\alpha = 0,05$ et un seul passait le seuil corrigé pour la multiplicité des tests. Il s'agissait du volume de substance blanche dans le cervelet gauche et son héritabilité estimée était de 0,77 (intervalle de confiance à 95 % (IC_{95%}) : [0,26 ; 1,00], $p = 5,28E-05$) ce qui signifie que 77 % de la variance de ce phénotype peuvent être expliqués par l'effet de l'ensemble des variants génétiques mesurés dans le génome des sujets.

Tableau 2 : Résultats significatifs (au seuil $\alpha = 0,05$) des analyses d'héritabilité des marqueurs mesurés en IRM cérébrale chez les sujets de 18 - 35 ans de la cohorte i-Share ayant des données de séquençage pangénomique et d'IRM cérébrale et une parenté estimée à moins de 2,5 % (n = 502), Bordeaux, 2015 – 2017

	Marqueur IRM	h ²	ET	p
Volumes globaux				
1	Volume de LCR en dehors des ventricules (sillons)	0,60	0,34	3,58E-02
Marqueurs du Cervelet				
23	Volume de substance blanche cérébelleuse gauche	0,77	0,26	5,28E-05
24	Volume total de substance blanche cérébelleuse	0,59	0,28	3,58E-03
Marqueurs du tronc cérébral				
29	Volume des pédoncules cérébelleux supérieurs	0,60	0,32	1,66E-02
Volumes sous-corticaux				
67	Volume de substance grise du diencephale antérieur gauche	0,70	0,34	1,84E-02
Mesures corticales				
283	Épaisseur corticale moyenne cortex du cortex orbito-frontal médial gauche	0,77	0,35	1,05E-02
284	Épaisseur corticale moyenne du gyrus para-hippocampique droit	0,76	0,35	1,36E-02
285	Épaisseur corticale moyenne cortex du cortex orbito-frontal latéral	0,62	0,35	3,71E-02

h² = héritabilité estimée ; ET = Ecart-type

p en gras : significatif au risque de première espèce de 0,05 ; p en bleu : inférieur à 3,28E-04 (seuil corrigé)

3.2.2 Analyses sur données de génotypage pangénomique (variants communs uniquement)

Pour les analyses sur les données de génotypage pangénomique, seuls les variants ayant une MAF supérieure à 0,01 et un score de qualité d'imputation (Rs_q) supérieur à 0,9 ont été considérés. Les résultats complets de ces analyses sont disponibles en **Annexe 5**.

Afin de faciliter la visualisation des résultats de ces analyses, les héritabilités estimées des 350 marqueurs IRM ont été présentées dans un nuage de points (**Figure 11**) et pour alléger ce nuage, les héritabilités significatives au seuil de 5 % ont été présentées séparément dans la **Figure 12**. Dans ces figures les groupes de marqueurs sont les suivants :

- Volumes globaux : Volumes de LCR, volume total intracrânien, volumes de substance blanche et de substance grise ;
- Volumes du cervelet : Volumes de substance blanche et de substance grise du cervelet ;
- Volumes du tronc cérébral : Volumes du tronc cérébral et de ses sous parties ;
- Volumes sous-corticaux : Volumes du corps calleux et des principales structures sous-corticales telles que le putamen, le thalamus, l'hippocampe, l'amygdale, le pallidum, le noyau caudé et l'accumbens ;
- Mesures corticales : Volumes corticaux, surfaces et épaisseurs corticales.

D'après ces figures, il est possible de dire que parmi les cinq classes de marqueurs, trois contenaient des marqueurs significativement héritables au seuil de 5 % : les mesures corticales, les volumes globaux et les volumes sous-corticaux qui présentaient les héritabilités les plus élevées. Au total, sur les 350 marqueurs étudiés, 76 présentaient une héritabilité significative au seuil $\alpha = 0,05$ et parmi eux, six étaient significatifs au seuil corrigé. Ces six héritabilités sont présentées dans le **Tableau 3**. Il s'agissait de cinq volumes sous-corticaux et du volume total intracrânien. Parmi ces marqueurs, nous pouvons remarquer que les trois plus significatifs étaient les marqueurs du volume de matière grise hippocampique (total : $h^2 = 1,00$, $IC_{95\%} : [0,61 ; 1,00]$, $p = 4,26E-07$; gauche : $h^2 = 1,00$, $IC_{95\%} : [0,61 ; 1,00]$, $p = 1,39E-06$; droite : $h^2 = 0,91$, $IC_{95\%} : [0,52 ; 1,00]$, $p = 9,74E-06$). Deux autres structures étaient également retrouvées : le pallidum (volume droit) et le noyau caudé (volume total).

Tableau 3 : Résultats significatifs des analyses d'héritabilité des marqueurs mesurés en IRM cérébrale chez les sujets de 18 - 35 ans de la cohorte i-Share ayant des données de génotypage pangénomique et d'IRM cérébrale et une parenté estimée à moins de 2,5 % ($n = 1\,464$), Bordeaux, 2015 – 2017

Marqueur IRM	h^2	ET	p
Volumes globaux			
4 Volume total Intracrânien estimé	0,74	0,21	2,82E-04
Volumes sous-corticaux			
43 Volume total de substance grise des hippocampes	1,00	0,20	4,26E-07
44 Volume de substance grise de l'hippocampe gauche	1,00	0,20	1,39E-06
45 Volume de substance grise de l'hippocampe droit	0,91	0,20	9,74E-06
46 Volume de substance grise du pallidum droit	0,76	0,21	2,24E-04
47 Volume total de substance grise des noyaux caudés	0,75	0,21	2,85E-04

h^2 = héritabilité estimée ; ET = Ecart-type

p en gras : significatif au risque de première espèce de 0,05 ; p en bleu : inférieur à $3,28E-04$ (seuil corrigé)

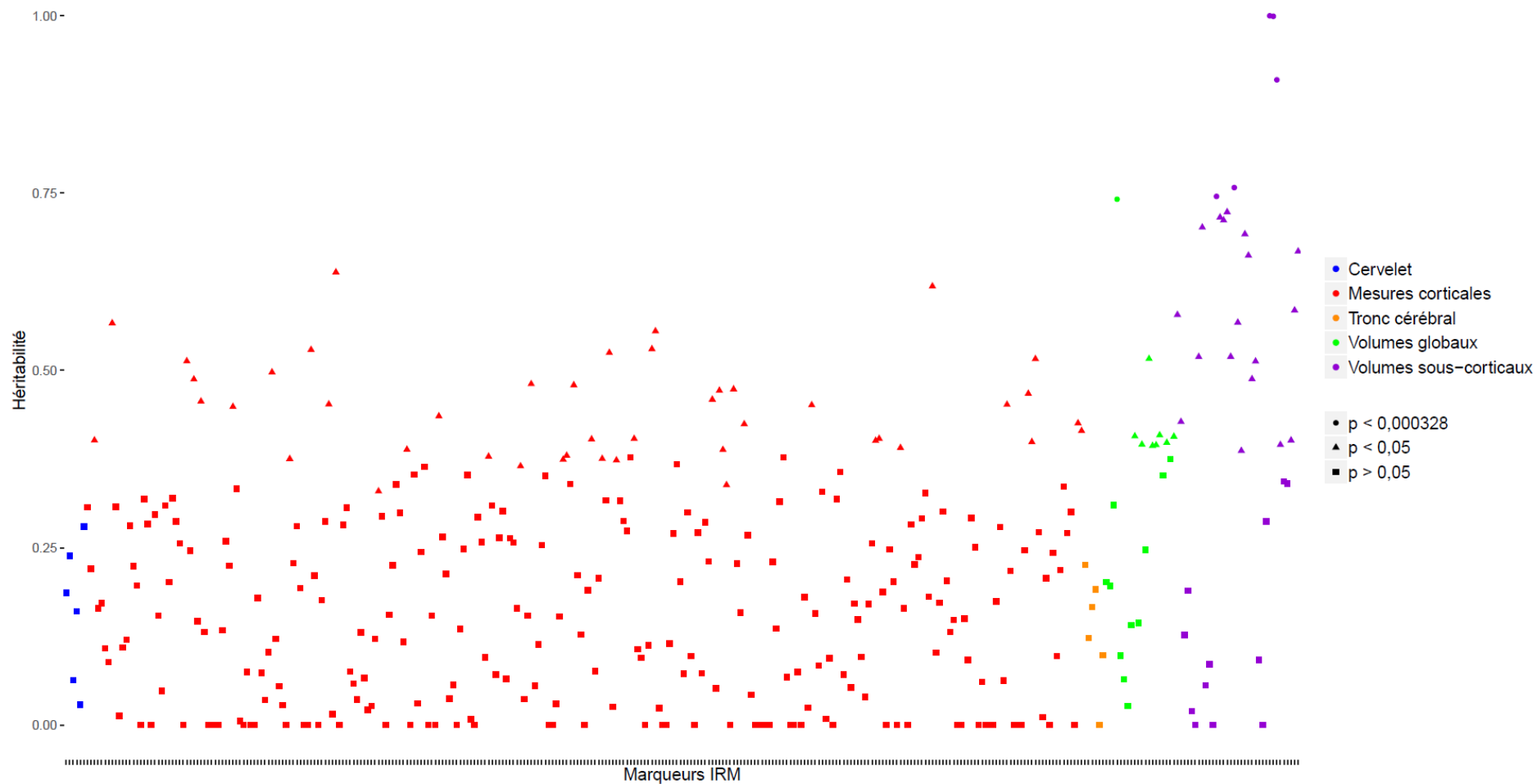


Figure 11 : Nuage de points des héritabilités estimées des 350 marqueurs mesurés en IRM cérébrale chez les sujets de 18 - 35 ans de la cohorte i-Share ayant des données de génotypage pangénomique et d'IRM cérébrale et une parenté estimée à moins de 2,5 % (n = 1 464), Bordeaux, 2015 – 2017

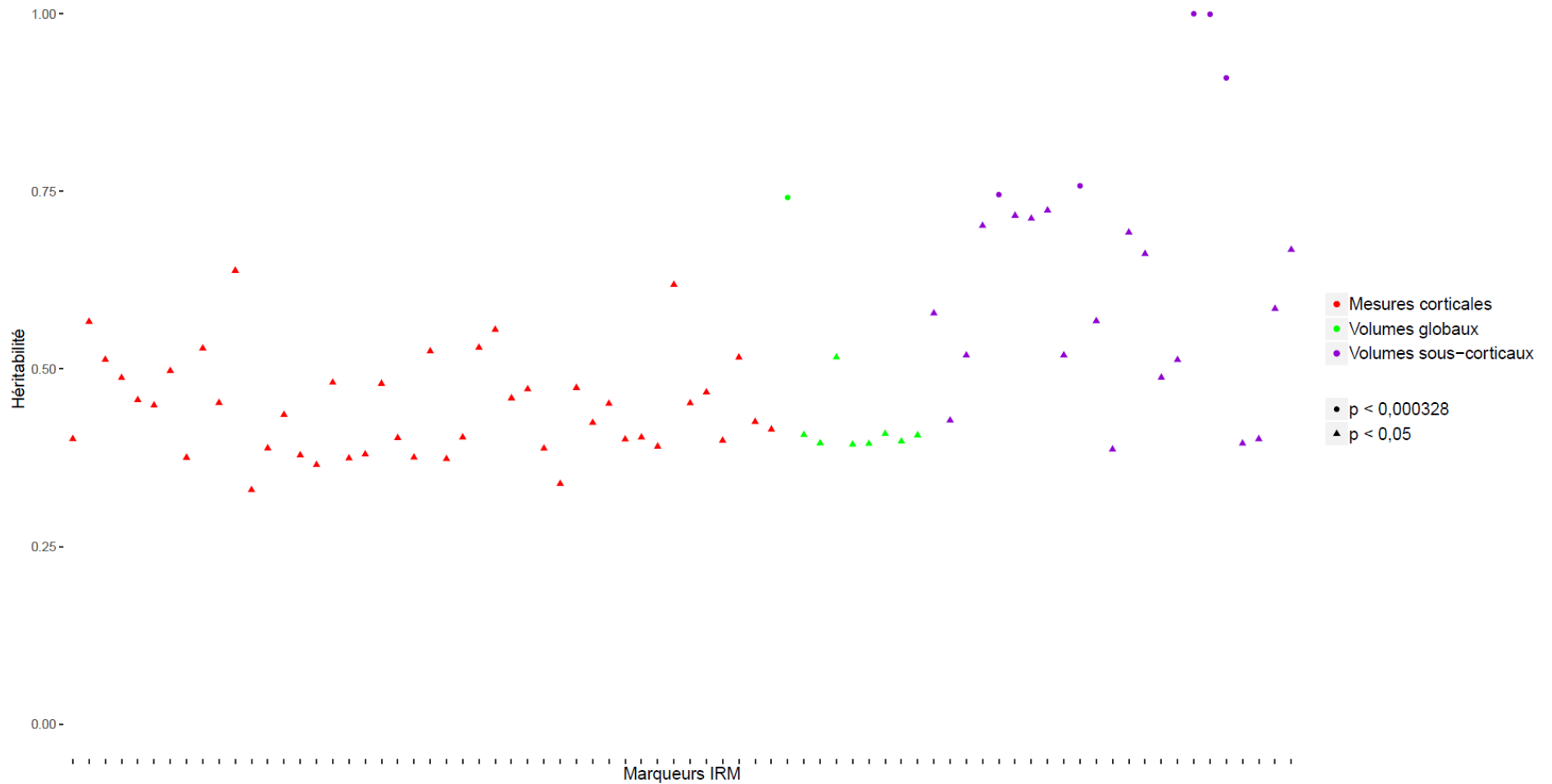


Figure 12 : Nuage de points des héritabilités estimées significatives ($p < 0,05$) des 76 marqueurs mesurés en IRM cérébrale chez les sujets de 18 - 35 ans de la cohorte i-Share ayant des données de génotypage pangénomique et d'IRM cérébrale et une parenté estimée à moins de 2,5 % ($n = 1\,464$), Bordeaux, 2015 – 2017

3.3 Analyses d'héritabilité partagée ou de corrélation génétique

Après avoir estimé l'héritabilité des marqueurs IRM communs entre la cohorte i-Share et la cohorte 3C-Dijon, nous avons estimé la corrélation génétique entre les deux populations pour ces marqueurs. Les résultats complets de ces analyses de corrélation génétique sont disponibles en **Annexe 6**. Ce tableau permet de comparer l'héritabilité du marqueur dans i-Share, celle dans 3C-Dijon et indique la corrélation génétique entre les deux populations pour ce marqueur.

Parmi les 51 marqueurs IRM communs entre i-Share et 3C-Dijon, 18 étaient significativement héritable chez les sujets jeunes dont les six significatifs au seuil corrigé décrits précédemment. Les héritabilités de ces six marqueurs chez les sujets jeunes, chez les sujets âgés et les corrélations génétiques entre les deux populations sont présentées dans la partie supérieure du **Tableau 4**. Parmi ces 6 marqueurs, aucun n'était héritable chez les sujets âgés mais une corrélation génétique significative était retrouvée pour le volume de substance grise de l'hippocampe droit ($r_g = 0,79$; $IC_{95\%} : [-1,00 ; 1,00]$; $p = 4,49E-02$) et pour le volume total intracrânien ($r_g = 0,93$; $IC_{95\%} : [-0,21 ; 1,00]$; $p = 6,60E-03$). Les écart-types de ces estimations étaient très larges.

La partie inférieure du **Tableau 4** présente les six corrélations génétiques significatives au seuil $\alpha = 0,05$ obtenues parmi les 51 marqueurs testés dans les deux cohortes. Trois de ces marqueurs étaient significatifs chez les sujets jeunes, dont deux au seuil corrigé. Il s'agissait du volume total intracrânien et de celui de substance grise de l'hippocampe droit cités précédemment et du volume de substance grise du noyau caudé droit ($r_g = 0,97$; $IC_{95\%} : [-1,00 ; 1,00]$; $p = 4,35E-02$). Un des six marqueurs présentant une corrélation génétique significative était héritable chez les sujets âgés mais pas chez les sujets jeunes : le volume de substance grise du cortex temporal transverse droit ($r_g = -0,93$; $IC_{95\%} : [-1,00 ; 0,30]$; $p = 1,52E-02$).

Parmi les 18 marqueurs héritable chez les sujets jeunes, trois étaient également héritable significativement chez les sujets âgés. Ces trois marqueurs sont présentés dans la partie centrale du **Tableau 4**. Aucun de ces trois marqueurs ne présentait une corrélation génétique significative entre les sujets jeunes et les sujets âgés.

Enfin, un constat global lors de cette analyse était que les marqueurs volumétriques communs entre les deux études étaient plus héritable chez les sujets jeunes. En effet, 18 marqueurs étaient significativement héritable au seuil de 5 % chez les adultes jeunes, ce qui représentait 35 % des marqueurs étudiés. En revanche, chez les personnes âgées, sept marqueurs étaient significativement héritable, ce qui représentait 14 % des marqueurs étudiés.

Tableau 4 : Synthèse des résultats des analyses de corrélation génétique des marqueurs mesurés en IRM cérébrale chez les sujets de 18 - 35 ans de la cohorte i-Share (Bordeaux, 2015 – 2017, n = 1 464) et les sujets de plus de 65 ans de la cohorte 3C-Dijon ayant des données de génotypage pangénomique et d'IRM cérébrale (Dijon, 1999-2000, n = 1 366) et une parenté estimée à moins de 2,5 %

Marqueur IRM	Sujets jeunes (18 - 35 ans)			Sujets âgés (65+)			Corrélation génétique			
	h ²	ET	p	h ²	ET	p	r _g	ET	p	
Héritabilités significatives chez les sujets jeunes uniquement (au seuil de significativité corrigé)										
Volumes globaux										
1	Volume Total Intracrânien estimé	0,74	0,21	2,82E-04	0,23	0,23	1,57E-01	0,93	0,58	6,60E-03
Volumes sous-corticaux										
11	Volume total de substance grise des noyaux caudés	0,75	0,21	2,85E-04	0,05	0,22	4,17E-01	1,00	1,38	5,00E-01
16	Volume de substance grise du pallidum droit	0,76	0,21	2,24E-04	0,31	0,23	8,97E-02	0,09	0,32	3,91E-01
21	Volume total de substance grise des hippocampes	1,00	0,20	4,26E-07	0,25	0,23	1,40E-01	0,27	0,35	1,14E-01
22	Volume de substance grise de l'hippocampe gauche	1,00	0,20	1,39E-06	0,32	0,23	8,56E-02	0,07	0,30	3,90E-01
23	Volume de substance grise de l'hippocampe droit	0,91	0,20	9,74E-06	0,09	0,23	3,45E-01	0,79	1,00	4,49E-02
Héritabilités significatives chez les sujets jeunes et les sujets âgés (au seuil $\alpha = 0,05$)										
Volumes sous-corticaux										
17	Volume total de substance grise des putamen	0,57	0,22	6,07E-03	0,40	0,22	2,91E-02	-0,23	0,33	2,44E-01
19	Volume de substance grise du putamen droit	0,69	0,22	1,05E-03	0,45	0,22	1,63E-02	-0,18	0,29	2,68E-01
Mesures corticales										
35	Volume de substance grise du gyrus post central droit	0,47	0,23	2,82E-02	0,37	0,23	4,66E-02	0,30	0,39	2,16E-01
Corrélations génétiques significatives (au seuil $\alpha = 0,05$)										
Volumes globaux										
1	Volume Total Intracrânien estimé	0,74	0,21	2,82E-04	0,23	0,23	1,57E-01	0,93	0,58	6,60E-03
Marqueurs du tronc cérébral										
4	Volume du tronc cérébral	0,23	0,22	1,47E-01	0,28	0,23	1,08E-01	1,00	0,67	9,97E-03
5	Volume total du tronc cérébral (non égal à la somme des 4 volumes des sous segmentations)	0,12	0,22	2,86E-01	0,28	0,23	1,08E-01	1,00	0,84	7,92E-03
Volumes sous-corticaux										
13	Volume de substance grise du noyau caudé droit	0,71	0,21	6,73E-04	0,13	0,23	2,73E-01	0,97	1,10	4,35E-02
23	Volume de substance grise de l'hippocampe droit	0,91	0,20	9,74E-06	0,09	0,23	3,45E-01	0,79	1,00	4,49E-02
Mesures corticales										
43	Volume de substance grise du cortex temporal transverse droit	0,09	0,22	3,37E-01	0,66	0,23	1,99E-03	-0,93	0,63	1,52E-02

r_g = corrélation génétique estimée ; h² = héritabilité estimée ; ET = Ecart-type ; SG = Substance Grise ; SB = Substance Blanche

p en gras : significatif au risque de première espèce de 0,05 ; p en bleu : inférieur à 3,28E-04 (seuil corrigé)

3.4 Analyses complémentaires : Etude de l'apport des variants rares dans l'estimation de l'héritabilité des marqueurs IRM

Afin d'étudier l'apport des variants rares dans l'estimation de l'héritabilité, nous avons effectué des analyses d'héritabilité (à partir des données de génotypage pangénomique) en ne filtrant plus les variants sur leur MAF. Les résultats de ces estimations et leur comparaison aux résultats des mêmes analyses sur les variants communs et aux résultats sur les données de séquençage pangénomique sont présentés en **Annexe 7**.

Les résultats des estimations d'héritabilité prenant en compte les variants rares ont été synthétisés dans la **Figure 13**. Lors de la comparaison de ce graphique à celui réalisé lors des analyses précédentes (**Figure 11**), il est possible de remarquer quelques changements dans les tendances observées. Dans tous les groupes, les estimations semblent avoir globalement diminué. Parmi les six marqueurs qui passaient le seuil corrigé lors de l'estimation de l'héritabilité basée uniquement sur les variants communs, seuls deux le passaient toujours après prise en compte des variants rares : les volumes de substance grise total et gauche de l'hippocampe.

Au total, sur les 350 marqueurs étudiés dans ces analyses d'héritabilité avec prise en compte des variants rares, 32 étaient significatifs au seuil $\alpha = 0,05$ parmi lesquels trois passaient le seuil de significativité corrigé : les deux volumes hippocampiques cités précédemment et l'épaisseur corticale moyenne du cortex entorhinal gauche (partie supérieure du **Tableau 5**). Pour les deux marqueurs du volume hippocampique, il semblerait que la quasi-totalité de leur héritabilité soit expliquée par les variants communs puisque l'héritabilité estimée avec prise en compte des variants rares était inférieure à celle obtenue avec seulement les variants communs. Le troisième de ces marqueurs, l'épaisseur corticale moyenne du cortex entorhinal gauche, ne passait pas le seuil corrigé dans les analyses principales mais le passait après prise en compte des variants rares (génotypage sans variants rares : $h^2 = 0,64$, $ET = 0,21$, $p = 1,12E-03$; génotypage avec variants rares : $h^2 = 0,66$, $ET = 0,17$, $p = 2,65E-04$). Il n'y a pas de différence frappante entre les héritabilités estimées pour ce marqueur avec et sans prise en compte des variants rares et l'estimation avec les données de séquençage pangénomique n'était pas significative.

Six des 32 marqueurs significativement héritables après prise en compte des variants rares, ne l'étaient pas lorsque les variants rares n'étaient pas inclus. Les résultats pour ces six marqueurs sont présentés dans la partie centrale du **Tableau 5**. Un point notable à remarquer est que tous ces marqueurs font partie du groupe des mesures corticales. Pour ces six marqueurs la part d'héritabilité supplémentaire expliquée par les variants rares était comprise

entre 0,11 pour la surface de l'interface substance grise/substance blanche du cortex entorhinal droit et 0,30 pour l'épaisseur corticale moyenne du gyrus para-hippocampique droit.

Parmi les huit marqueurs significativement héritables lors des analyses sur les données de séquençage pangénomique, aucun n'était héritable lors de l'estimation basée sur les données de génotypage pangénomique en prenant en compte les variants communs uniquement. Cependant, un d'entre eux, l'épaisseur corticale moyenne du gyrus para-hippocampique droit, était significatif après prise en compte des variants rares (génotypage avec variants communs uniquement : $h^2 = 0,03$, $ET = 0,23$, $p = 4,50E-01$; génotypage avec variants rares : $h^2 = 0,33$, $ET = 0,20$, $p = 4,82E-02$; séquençage pangénomique : $h^2 = 0,76$, $ET = 0,35$, $p = 1,36E-02$) (partie inférieure du **Tableau 5**).

3.1 Analyses de sensibilité

Afin de trouver une explication aux héritabilités très hautes que nous avons obtenues dans l'analyse principale sur les données de génotypage pangénomique, nous avons réalisé une analyse de sensibilité. Pour ce faire, nous avons émis deux hypothèses. La première était que l'héritabilité très élevée obtenue pour les marqueurs les plus héritables découlait de l'effet résiduel de la parenté entre nos individus. Pour la tester, nous avons effectué une analyse d'héritabilité similaire à celle présentée en analyse principale mais avec un seuil de parenté abaissé à 1,85 %, contre 2,5 % dans notre analyse principale (1,85 % est un seuil arbitraire qui permettait de diminuer la parenté estimée sans éliminer tous les sujets de l'échantillon). La seconde hypothèse était que ce résultat découlait plutôt d'un manque de puissance lors de nos estimations du fait d'un effectif limité. Pour la tester, nous avons réalisé les mêmes analyses en augmentant le seuil de parenté à 12,5 % afin d'éliminer moins d'individus (seuil utilisé fréquemment dans la littérature correspondant au degré de parenté partagé avec un cousin germain) (44).

Les résultats pour la première hypothèse ont été générés sur un effectif de 1 271 sujets (contre 1 464 sujets pour l'analyse principale). Ils ne semblaient pas différents de ceux de l'analyse principale mais avaient des écart-types plus grands (compris entre 0,23 et 0,28 au lieu de 0,20 – 0,24). Les résultats pour la seconde hypothèse par contre étaient différents. Ils ont été générés sur un échantillon de 1 618 sujets et montraient des héritabilités plus faibles pour les marqueurs les plus significatifs et des écart-types légèrement plus faibles (compris entre 0,18 et 0,21). Par exemple pour le volume total de substance grise hippocampique, qui restait le plus significatif, son héritabilité passait à 0,84 ($IC_{95\%} : [0,48 ; 1,00]$; $p = 4,93E-06$) contre 1,00 ($IC_{95\%} : [0,61 ; 1,00]$; $p = 4,26E-07$) auparavant.

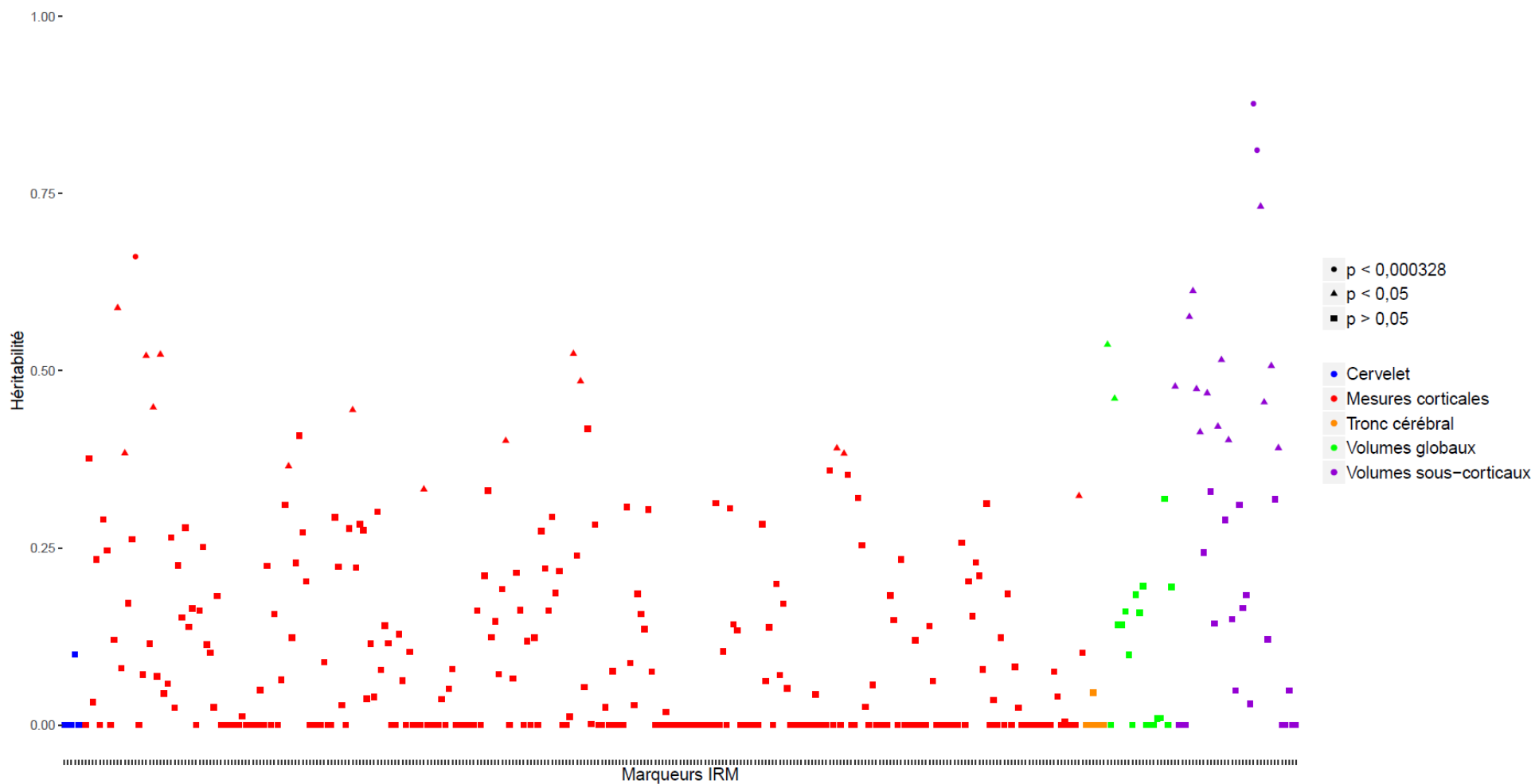


Figure 13 : Nuage de points des héritabilités estimées (sur tous les variants) des 350 marqueurs mesurés en IRM cérébrale chez les sujets de 18 - 35 ans de la cohorte i-Share ayant des données de génotypage pangénomique et d'IRM cérébrale et une parenté estimée à moins de 2,5 % (n = 1 464), Bordeaux, 2015 – 2017

Tableau 5 : Résultats des analyses d'héritabilité avec et sans prise en compte des variants rares des marqueurs mesurés en IRM cérébrale chez les sujets de 18 - 35 ans de la cohorte i-Share ayant des données de génotypage pangénomique ou de séquençage pangénomique et d'IRM cérébrale et une parenté estimée à moins de 2,5 %, Bordeaux, 2015 – 2017

Marqueur IRM	Génotypage pangénomique Variants communs (n = 1 464)			Génotypage pangénomique Variants rares et communs (n = 1 451)			Séquençage pangénomique Variants rares et communs (n = 502)					
	h ²	ET	p	h ²	ET	p	h ²	ET	p			
	Marqueurs significatifs au seuil corrigé ($p < 3,28E-04$) pour les analyses sur données de génotypage pangénomique avec prise en compte des variants rares											
Volumes sous-corticaux												
52	Volume total de substance grise des hippocampes			1,00	0,20	4,26E-07	0,88	0,15	1,71E-05	0,00	0,34	5,00E-01
53	Volume de substance grise de l'hippocampe gauche			1,00	0,20	1,39E-06	0,81	0,16	1,58E-04	0,00	0,34	5,00E-01
Mesures corticales												
112	EC moyenne du cortex entorhinal gauche			0,64	0,21	1,12E-03	0,66	0,17	2,65E-04	0,03	0,27	4,49E-01
Marqueurs significatifs ($\alpha = 0,05$) avec génotypage et prise en compte des variants rares mais pas avec seulement les variants communs												
Mesures corticales												
96	EC moyenne de la partie caudale du gyrus frontal moyen gauche			0,18	0,22	2,11E-01	0,32	0,19	4,70E-02	0,31	0,32	1,52E-01
109	Surface de l'interface SG/SB du cortex entorhinal droit			0,27	0,23	1,28E-01	0,38	0,20	3,12E-02	0,39	0,34	1,25E-01
117	Surface de l'interface SG/SB du gyrus fusiforme droit			0,29	0,22	1,01E-01	0,45	0,18	8,25E-03	0,38	0,33	1,23E-01
193	EC moyenne du gyrus para-hippocampique droit			0,03	0,23	4,50E-01	0,33	0,20	4,82E-02	0,76	0,35	1,36E-02
309	Surface de l'interface SG/SB du gyrus supramarginal droit			0,17	0,22	2,20E-01	0,39	0,20	4,90E-02	0,00	0,33	5,00E-01
311	Surface piale du gyrus supramarginal droit			0,18	0,22	2,07E-01	0,38	0,20	4,40E-02	0,00	0,32	5,00E-01
Marqueur significatif ($\alpha = 0,05$) avec séquençage pangénomique et génotypage pangénomique (variants rares et communs)												
193	EC moyenne du gyrus para-hippocampique droit			0,03	0,23	4,50E-01	0,33	0,20	4,82E-02	0,76	0,35	1,36E-02

h² = héritabilité estimée ; ET = Ecart-type ; SG = Substance Grise ; SB = Substance Blanche ; EC = Epaisseur corticale
p en gras : significatif au risque de première espèce de 0,05 ; p en bleu : inférieur à 3,28E-04 (seuil corrigé)

4. Discussion

4.1 Rappel des principaux résultats

L'analyse principale a porté sur l'estimation de l'héritabilité de 350 marqueurs de la structure cérébrale mesurés en IRM dans une cohorte d'adultes jeunes participant à l'étude i-Share. La première partie de cette analyse utilisait des données de séquençage pangénomique sur un échantillon de 502 participants. Parmi les 350 marqueurs étudiés, huit sont apparus significativement héritables au seuil de 5 % dont un qui passait le seuil corrigé pour tests multiples : le volume de substance blanche du cervelet gauche.

La seconde partie de cette analyse a utilisé des données de géotypage pangénomique (variants imputés avec une très haute fiabilité uniquement) pour estimer l'héritabilité de ces 350 marqueurs sur un échantillon de 1 464 participants. Au total, 76 marqueurs étaient significativement héritables au seuil de 5 % et ils appartenaient à trois groupes : les mesures corticales, les volumes globaux et les volumes sous-corticaux. Parmi ces 76 marqueurs, six passaient le seuil corrigé pour tests multiples dont les volumes de substance grise de l'hippocampe (total, droit et gauche), le volume de substance grise total des noyaux caudés, celui du pallidum droit et le volume total intracrânien.

La dernière étape de cette analyse principale consistait à estimer la corrélation génétique entre les sujets jeunes et les sujets âgés pour les 51 marqueurs communs entre les études MRi-Share et 3C-Dijon, afin de rechercher la proportion de contribution génétique à ces phénotypes qui est commune aux adultes jeunes et aux personnes âgées. Parmi ces 51 marqueurs communs entre MRi-Share et 3C-Dijon, 18 étaient significativement héritables chez les sujets jeunes au seuil de 5 %, dont les six marqueurs précédemment évoqués passant le seuil corrigé. Pour ces six marqueurs, des corrélations génétiques significatives étaient retrouvées pour le volume de substance grise de l'hippocampe droit et pour le volume total intracrânien, bien que ces volumes n'étaient pas significativement héritables chez les sujets âgés. Six marqueurs ont montré une corrélation génétique significative entre i-Share et 3C-Dijon, dont trois qui étaient héritables uniquement chez les sujets jeunes (volume total intracrânien, volume de substance grise de l'hippocampe droit et volume de substance grise du noyau caudé droit) et un qui l'était uniquement chez les sujets âgés (volume de substance grise du cortex temporal transverse droit), les autres n'étant pas significativement héritables individuellement dans i-Share et 3C-Dijon (deux mesures du volume du tronc cérébral). Enfin trois marqueurs étaient à la fois héritables chez les sujets jeunes et chez les sujets âgés mais ne montraient pas de corrélation génétique significative (volume total de substance grise des putamens, volume de substance grise du putamen droit et volume de substance grise du gyrus

post central droit). Lors de cette analyse, les marqueurs volumétriques communs entre les deux études semblaient être plus héritable chez les sujets jeunes que chez les sujets âgés.

Une analyse complémentaire a été menée et a permis de montrer l'intérêt de prendre en compte les variants rares dans l'estimation de l'héritabilité pour certains phénotypes structurels cérébraux, notamment pour les mesures corticales dont six marqueurs n'étaient pas héritable dans l'analyse principale mais le sont devenus après prise en compte des variants rares.

Enfin, une analyse de sensibilité a permis de mettre en évidence que les estimations d'héritabilité très élevées obtenues dans l'analyse principale étaient sans doute dues à un manque de puissance plutôt qu'à un effet résiduel de la parenté entre les sujets.

4.2 Validité interne

Cette étude est la première à s'intéresser aux déterminants génétiques des phénotypes structurels cérébraux chez l'adulte jeune. Elle a été effectuée grâce aux données de deux études ancillaires de la cohorte i-Share qui est la plus grande étude en cours sur la santé des étudiants.

Une grande force de notre étude est d'avoir pu estimer l'héritabilité de marqueurs IRM en prenant en compte tous les variants génétiques mesurés dans le génome grâce aux données de séquençage pangénomique disponibles chez environ 500 personnes. L'effectif était certes trop faible pour estimer précisément cette hérabilité mais les résultats, et leur comparaison à ceux obtenus grâce aux analyses sur le génotypage pangénomique, laissent à penser que pour certains marqueurs, les variants rares, voire très rares, peuvent expliquer une proportion non négligeable de la variabilité des phénotypes.

Un autre point fort de notre étude est que nous avons effectué nos analyses d'héritabilité principales sur un échantillon de plus de 1 400 sujets, ce qui est un effectif important pour une seule étude. Cependant, les estimations par la GCTA requièrent de grands échantillons. La taille de celui de notre étude était correcte mais un effectif plus important aurait pu permettre d'améliorer la précision de nos estimations en réduisant leurs écart-types. Ce manque de précision constitue une limite de cette étude. Cependant, nos résultats montrent que, malgré ce manque de puissance, des estimations d'héritabilité et de corrélation génétique sont tout de même significatives, ce qui souligne le potentiel de notre étude et nous encourage à poursuivre nos analyses sur de plus grands effectifs.

La cohorte i-Share est une cohorte d'étudiants, elle n'est donc pas représentative de la population des adultes jeunes. La sélection dans cette cohorte est basée sur le volontariat tout comme pour les études ancillaires MRi-Share et Bio-Share pour lesquelles les sujets étaient

indemnisés pour leur participation. Ainsi, nos résultats ne sont possiblement pas extrapolables à l'ensemble de la population de cette tranche d'âge.

Les deux populations que nous avons étudiées (i-Share et 3C-Dijon) ont été sélectionnées différemment (critères d'inclusion et zones géographiques différents) et présentaient des distributions différentes en termes de sexe, ce qui pourrait avoir impacté nos résultats. De plus, les participants à i-Share étaient des étudiants alors que ceux de la cohorte 3C-Dijon étaient des sujets âgés issus de la population générale, tous niveaux d'éducation confondus. Le niveau d'éducation serait un des facteurs pouvant influencer le développement d'une démence, maladie qui peut affecter différentes zones du cerveau (48). Ainsi, si les sujets de la cohorte 3C-Dijon inclus dans notre étude avaient un niveau d'éducation moindre que celui des sujets de la cohorte i-Share, il est possible que ce facteur ait influencé leurs mesures cérébrales. Il est donc possible que ce potentiel biais de sélection ait impacté nos résultats mais nous ne pouvons pas savoir dans quel sens. Pour rappel, notre objectif était d'estimer la corrélation génétique pour les marqueurs IRM de la structure cérébrale entre les sujets jeunes et les sujets âgés. Le schéma d'étude idéal aurait été de disposer de données d'IRM et de données génétiques sur les mêmes participants suivis à partir de 18 ans et tout au long de leur vie, c'est-à-dire sur environ 50 ans si nous considérons les âges moyens dans les deux cohortes, toutefois ce type de données n'existe pas actuellement, d'où l'approche indirecte proposée.

Les mesures IRM effectuées dans le cadre de l'étude MRi-Share ont suivi un protocole standardisé pour tous les sujets ce qui améliore la validité de nos résultats. De plus, ce même protocole et la même machine IRM ont été utilisés par d'autres équipes dans le cadre de grandes études telles que la UK Biobank ce qui pourrait nous permettre de comparer plus facilement nos résultats aux leurs.

Notre étude étant basée sur deux études qui ont été réalisées à environ 15 ans d'intervalle (2000 – 2015), les techniques ont évolué entre les deux études, tant au niveau de la génétique que de l'IRM cérébrale. En ce qui concerne les données génétiques, les puces à ADN utilisées dans les deux études étaient différentes (i-Share : Affymetrix Precision Medicine Array, 3C-Dijon : Illumina Human610Iquad BeadChips) mais les génotypes ont été imputés sur le même panel de référence (panel HRC) et ont subi les mêmes étapes de contrôle qualité ce qui permet une comparaison optimale des résultats. Pour ce qui est des données IRM, les imageurs utilisés dans i-Share et dans 3C-Dijon (MRi-Share : SIEMENS 3 Tesla PRISMA ; 3C-Dijon : SIEMENS 1,5 Tesla) et les logiciels utilisés pour générer les volumes cérébraux (MRi-Share : FreeSurfer v6.0.0 ; 3C-Dijon : SPM99) étaient différents, mais les images ont été analysées par la même équipe.

Les techniques actuelles, et la résolution d'une IRM 3T, offrent une meilleure précision par rapport à ce qui était possible en 2000 et tous les marqueurs mesurés dans i-Share n'étaient pas disponibles dans 3C-Dijon, notamment les mesures corticales. Toutefois, les mesures volumétriques couramment utilisées comme marqueurs du développement ou du vieillissement cérébral étaient disponibles dans les deux cohortes et plusieurs d'entre elles présentaient des corrélations génétiques significatives, témoignant de la validité de l'approche.

Dans le cadre de nos analyses, les principaux facteurs de confusion potentiels étaient le sexe et l'âge. Nos analyses ont été ajustées sur ces variables afin de contrôler ce biais potentiel. Nos analyses ont également été ajustées sur les quatre premières composantes principales de la stratification de la population pour limiter l'éventuel effet de la diversité d'origine ethnique dans notre population même si celle-ci était majoritairement européenne. Enfin, nos analyses ont également été ajustées sur le volume total intracrânien afin de tenir compte de la diversité des tailles de tête des sujets qui aurait pu impacter nos résultats. Tous ces ajustements sont classiques et sont très souvent retrouvés dans les études portant sur l'héritabilité de marqueurs IRM de la structure cérébrale.

4.3 Validité externe

4.3.1 Confrontation à la littérature

Peu de données sont disponibles dans la littérature concernant l'héritabilité des marqueurs IRM de la structure cérébrale chez l'adulte jeune. De plus, la plupart des études publiées ont été réalisées sur des données familiales et ne sont donc pas directement comparables à notre étude (28). La plupart des études en population publiées sur l'héritabilité des marqueurs IRM de la structure cérébrale se sont intéressées à des sujets adultes d'âge moyen ou plus âgés. L'héritabilité plus élevée pour les volumes globaux, tels que le volume total intracrânien, et régionaux avec notamment les volumes sous-corticaux, retrouvée dans i-Share est cohérente avec les données de la littérature dans des populations plus âgées (23,28–31). Une étude sur les sujets de la UK Biobank a estimé l'héritabilité de ces marqueurs sur un échantillon de 8 428 sujets adultes d'âge moyen (40 – 69 ans) (23). Malgré le fait qu'ils aient appliqué un seuil de MAF différent de celui de notre étude (UK Biobank : $MAF > 0,001$; i-Share : $MAF > 0,01$), il est possible de comparer les tendances au sein des différents groupes de marqueurs entre notre étude et celle de la UK Biobank. Le nuage de points des héritabilités estimées dans la UK Biobank pour les 212 marqueurs IRM communs entre MRi-Share et cette étude est disponible en **Annexe 8**. Malgré le manque d'effectif dans notre étude, les tendances principales étaient plutôt similaires à celles retrouvées dans la UK Biobank à l'exception de quelques phénotypes tels que les volumes du cervelet et du tronc cérébral qui étaient nettement plus faibles dans i-Share. Le tronc cérébral était la structure la plus héritable dans

la UK Biobank et dans d'autres études mais n'était pas significativement héritable dans i-Share (23,49).

A ce jour, à notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée à la corrélation génétique pour les marqueurs structurels cérébraux entre les sujets jeunes et les sujets âgés. Notre étude était la première à s'y intéresser, elle constitue donc une réelle innovation dans ce domaine.

4.3.2 Plausibilité biologique et mécanismes potentiels

Lors de nos analyses, malgré l'effectif relativement faible, plusieurs marqueurs ont tout de même atteint le seuil de significativité, y compris après correction sur tests multiples dans i-Share. Il est par ailleurs intéressant de noter qu'à effectif comparable la proportion de marqueurs IRM significativement hérifiables au risque $\alpha = 5\%$ était plus faible dans 3C-Dijon, et aucun des marqueurs ne restait significatif après correction sur tests multiples. Ce résultat pourrait suggérer que les phénotypes structurels en IRM cérébrale sont globalement plus hérifiables chez l'adulte jeune que chez les sujets âgés, bien qu'on ne puisse pas exclure que la moindre précision des phénotypes mesurés en 2000 ait atténué la variabilité des phénotypes et ainsi la puissance statistique pour les mesures d'héritabilité dans 3C-Dijon.

Parmi les six marqueurs très significativement hérifiables chez les sujets jeunes, aucun n'était héritable chez les sujets âgés (**Tableau 4** p.36). Toutefois, pour le volume de substance grise de l'hippocampe droit et le volume total intracrânien, une corrélation génétique significative a été détectée. Il est ainsi possible de dire qu'une partie des variants génétiques influençant ces volumes chez les sujets jeunes avait également un effet sur la variabilité de ces volumes chez les sujets âgés et avec la même direction d'effet au vu des estimations des corrélations génétiques obtenues. Ces deux marqueurs ont retenu notre attention et pourraient être particulièrement intéressants dans la mesure où l'hippocampe est une structure connue pour son rôle dans la mémoire et, plus spécifiquement, dans le développement de la maladie d'Alzheimer. Le volume intracrânien est étroitement lié au volume cérébral lorsque le cerveau se développe (au début de la vie) et reste stable après le développement complet du cerveau. Il n'est pas affecté par des changements liés à l'âge tels que l'atrophie cérébrale et il reflète donc la taille maximale du cerveau atteinte lors du développement (50).

Trois marqueurs ont été retrouvés comme étant significativement hérifiables à la fois chez les sujets jeunes et chez les sujets âgés (**Tableau 4** p.36) : les volumes de substance grise total et droit du putamen (structure qui est impliquée dans la régulation des mouvements, dans différents types d'apprentissages et qui joue un rôle dans le développement de certaines maladies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson) et du gyrus post-central droit (abrite les aires somatosensorielles primaires et traite ainsi l'information tactile et

proprioceptive). Un certain degré de leur variabilité était donc expliqué par l'effet de variants génétiques. Nous aurions pu supposer que ces variants étaient les mêmes à tous les âges de la vie mais, au vu de l'absence de significativité des corrélations génétiques de ces marqueurs, il semble que ce ne soit pas le cas, bien qu'on ne puisse pas exclure un manque de puissance. Cela pourrait indiquer que les gènes, et donc les mécanismes, contribuant à la variabilité de ces phénotypes chez l'adulte jeune et le sujet âgé sont au moins en partie différents.

Les résultats de nos analyses complémentaires suggèrent que les variants génétiques rares contribuent de façon variable à l'héritabilité des phénotypes structurels cérébraux. Une richesse de ces résultats réside dans le fait qu'ils étaient basés non seulement sur des données de génotypage pangénomique avec prise en compte variable des variants rares, mais également sur des données de séquençage pangénomique. Ainsi, lors de cette analyse complémentaire, six marqueurs ont présenté une héritabilité significative après prise en compte des variants rares sur les données de génotypage pangénomique alors qu'ils n'étaient pas héréditaires lorsque nous ne considérons que les variants communs. Le fait que tous les marqueurs concernés par cette observation faisaient partie du groupe des mesures corticales nous permet d'exprimer l'hypothèse suivante : il est possible que les variants rares soient plus impliqués dans l'héritabilité des marqueurs de ce groupe des mesures corticales que dans celle des autres groupes. Ainsi, prendre en compte ces variants rares lors de l'estimation de l'héritabilité permettrait de déterminer plus précisément la part de la variabilité de ces phénotypes liée à la génétique. L'analyse complémentaire nous a également permis d'étudier l'apport des variants rares dans l'estimation de l'héritabilité des marqueurs IRM grâce aux données de séquençage pangénomique dont nous disposons. Les résultats des analyses sur ces données (**Tableau 2** p.31) semblaient indiquer que des variants génétiques expliquent une grande part de la variabilité du volume de substance blanche du cervelet gauche ($h^2 = 0,77$, $ET = 0,26$, $p = 5,28E-05$). Le fait que ce marqueur ne soit pas ressorti lors des analyses sur les données de génotypage pangénomique avec prise en compte des variants rares bien imputés (**Tableau 5** p.40) pourrait indiquer que la majorité de l'héritabilité de ce phénotype serait expliquée par des variants très rares, le plus souvent mal imputés. Concernant les sept autres marqueurs qui étaient significativement héréditaires lors des analyses sur les données de séquençage pangénomique (**Tableau 5** p.40), un seul de ces marqueurs a montré une héritabilité significative lors des analyses sur données de génotypage avec prise en compte des variants rares : l'épaisseur corticale du gyrus para-hippocampique droit. Une explication possible serait que des variants rares bien imputés seraient impliqués dans l'héritabilité de ce marqueur et auraient un effet plus important que celui des variants communs. Les autres marqueurs significativement héréditaires lors des analyses sur les données de séquençage pangénomique n'étaient pas significatifs dans les autres analyses. Il

pourrait s'agir de faux positifs ou l'héritabilité de ces marqueurs pourrait être principalement expliquée par des variants rares mal mesurés par l'imputation.

4.4 Perspectives

Tout d'abord, nous envisageons d'affiner ce travail en vue de la soumission d'un manuscrit pour publication en effectuant quelques analyses de sensibilité supplémentaires, notamment en faisant varier le seuil de liens de parenté (en appliquant un seuil plus libéral de 12,5 % ou 5 % pour l'ensemble des analyses, y compris les analyses de corrélation génétique), et le seuil de MAF (en utilisant le seuil moins strict de 0,1 % comme dans la UK Biobank) (23). Nous affinerons également l'interprétation des résultats d'héritabilité et de corrélation génétique en fonction des régions d'intérêt étudiées en IRM, en collaboration avec l'équipe du GIN U5293, experte en neuroimagerie.

Dans un second temps, nous envisageons de proposer aux collaborateurs internationaux de l'équipe VINTAGE de reproduire nos analyses dans leurs cohortes respectives dans le cadre d'un travail collaboratif. Ceci permettra d'une part d'étendre l'exploration à l'ensemble de la vie adulte, la tranche d'âge 35 à 65 ans n'étant pas couverte par i-Share et 3C-Dijon ; d'autre part, cela permettra d'accroître la puissance des analyses en combinant nos données avec celles d'autres cohortes dans certaines tranches d'âge où plusieurs études sont disponibles, sous forme de méta-analyse. Cette approche « vie entière » de l'héritabilité des marqueurs structuraux cérébraux permettra de mieux appréhender l'évolution de la contribution génétique aux marqueurs IRM du vieillissement cérébral au cours de la vie, et d'explorer quelle part de cette contribution génétique est présente dans toutes les tranches d'âge.

Enfin, dans un troisième temps nous proposons d'explorer prioritairement les variants génétiques associés avec les marqueurs structuraux cérébraux en IRM les plus héréditaires en pratiquant une étude d'association génétique pangénomique (GWAS) de ces phénotypes. Ceci permettra de mieux comprendre les voies biologiques sous-tendant ces phénotypes et d'explorer également leur signification clinique en étudiant l'association de variants à risque de ces phénotypes IRM avec des maladies neurologiques ou psychiatriques (à partir des données d'i-Share et 3C-Dijon mais aussi de données agrégées de GWAS de ces phénotypes publiquement disponibles).

4.5 Conclusion

Cette étude est la première à s'intéresser à l'héritabilité de l'ensemble des marqueurs IRM de la structure cérébrale chez les adultes jeunes et à leur corrélation génétique avec les mêmes marqueurs mesurés chez la personne âgée. Au total, nous avons mis en évidence que les marqueurs de la structure cérébrale en IRM étaient souvent héritables chez l'adulte jeune malgré un effectif limité. L'héritabilité la plus significative était observée pour les volumes de substance grise de l'hippocampe, du noyau caudé, du pallidum droit et du volume total intracrânien. Des corrélations génétiques significatives entre jeunes adultes et personnes âgées ont été retrouvées pour les volumes du tronc cérébral, le volume total intracrânien et les volumes de substance grise de l'hippocampe droit, du noyau caudé droit et du cortex temporal transverse droit.

Bibliographie

1. Larousse. (page consultée le 28/05/2018). [en ligne]. <http://www.larousse.fr/>
2. Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC) Neurodon. (page consultée le 26/04/2019). Anatomie du cerveau et du système nerveux, [en ligne]. <https://www.frcneurodon.org/comprendre-le-cerveau/a-la-decouverte-du-cerveau/anatomie-du-cerveau-et-du-systeme-nerveux/>
3. Société canadienne du cancer. (page consultée le 26/04/2019). L'encéphale et la moelle épinière, [en ligne]. <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/brain-spinal/brain-and-spinal-tumours/the-brain-and-spinal-cord/?region=on>
4. Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière. (page consultée le 26/04/2019). Comprendre le cerveau et son fonctionnement, [en ligne] <https://icm-institute.org/fr/actualite/comprendre-le-cerveau-et-son-fonctionnement/>
5. Pr Gérard Outrequin et Dr Bertrand Boutillier. (page consultée le 26/04/2019). Le Cervelet, [en ligne]. (page consultée le 26/04/2019). <https://www.anatomie-humaine.com/Le-Cervelet.html>
6. Toga AW, Thompson PM, Sowell ER. Mapping brain maturation. *Trends Neurosci.* 2006 mars;29(3):148-59.
7. Kochunov P, Williamson DE, Lancaster J, Fox P, Cornell J, Blangero J, et al. Fractional anisotropy of water diffusion in cerebral white matter across the lifespan. *Neurobiol Aging.* 2012 janv;33(1):9-20.
8. Salthouse TA. When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiol Aging.* 2009 avr;30(4):507-14.
9. Small GW. Use of neuroimaging to detect early brain changes in people at genetic risk for Alzheimer's disease. *Adv Drug Deliv Rev.* 2002 déc;54(12):1561 - 6.
10. Ridha BH, Barnes J, Bartlett JW, Godbolt A, Pepple T, Rossor MN, et al. Tracking atrophy progression in familial Alzheimer's disease: a serial MRI study. *Lancet Neurol.* 2006 oct;5(10):828-34.
11. Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010 juill;341(jul26 1):c3666- c3666.
12. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Silent Brain Infarcts and the Risk of Dementia and Cognitive Decline. *N Engl J Med.* 2003 mars;348(13):1215-22.
13. Vermeer SE, Longstreth WT, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2007 juill;6(7):611-9.
14. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol.* 2010 janv;9(1):119-28.
15. Glahn DC, Kent JW, Sprooten E, Diego VP, Winkler AM, Curran JE, et al. Genetic basis of neurocognitive decline and reduced white-matter integrity in normal human brain aging. *Proc Natl Acad Sci.* 2013 nov;110(47):19006-11.
16. Chiang M-C, Barysheva M, Shattuck DW, Lee AD, Madsen SK, Avedissian C, et al. Genetics of Brain Fiber Architecture and Intellectual Performance. *J Neurosci.* 2009 févr;29(7):2212-24.
17. Wallace GL, Lee NR, Prom-Wormley EC, Medland SE, Lenroot RK, Clasen LS, et al. A Bivariate Twin Study of Regional Brain Volumes and Verbal and Nonverbal Intellectual Skills During Childhood and Adolescence. *Behav Genet.* 2010 mars;40(2):125-34.

18. Posthuma D, De Geus EJC, Baaré WFC, Pol HEH, Kahn RS, Boomsma DI. The association between brain volume and intelligence is of genetic origin. *Nat Neurosci*. 2002 févr;5(2):83-4.
19. Maillard P, Seshadri S, Beiser A, Himali JJ, Au R, Fletcher E, et al. Effects of systolic blood pressure on white-matter integrity in young adults in the Framingham Heart Study: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. 2012 déc;11(12):1039-47.
20. Pennisi E. The Human Genome. *Science*. 2001 févr;291(5507):1177-80.
21. Futura Santé. (page consultée le 26/04/2019). ADN - Acide DésoxyriboNucléique, [en ligne]. <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-adn-87/>
22. Hardy J, Singleton A. Genomewide Association Studies and Human Disease. *N Engl J Med*. 2009 avr;360(17):1759-68.
23. Elliott LT, Sharp K, Alfaro-Almagro F, Shi S, Miller KL, Douaud G, et al. Genome-wide association studies of brain imaging phenotypes in UK Biobank. *Nature*. 2018 oct;562(7726):210-6.
24. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorff LA, Hunter DJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*. 2009 oct;461(7265):747-53.
25. Yang J, Bakshi A, Zhu Z, Hemani G, Vinkhuyzen AAE, Lee SH, et al. Genetic variance estimation with imputed variants finds negligible missing heritability for human height and body mass index. *Nat Genet*. 2015 oct;47(10):1114-20.
26. Wainschein P, Jain DP, Yengo L, Zheng Z, Cupples LA, Shadyab AH, et al. Recovery of trait heritability from whole genome sequence data. (page consultée le 11/06/2019) bioRxiv [en ligne]. 2019 mars; <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/588020>
27. Lee SH, Yang J, Goddard ME, Visscher PM, Wray NR. Estimation of pleiotropy between complex diseases using single-nucleotide polymorphism-derived genomic relationships and restricted maximum likelihood. *Bioinformatics*. 2012 oct;28(19):2540-2.
28. Blokland GAM, de Zubicaray GI, McMahon KL, Wright MJ. Genetic and Environmental Influences on Neuroimaging Phenotypes: A Meta-Analytical Perspective on Twin Imaging Studies. *Twin Res Hum Genet*. 2012 juin;15(03):351-71.
29. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), EPIGEN Consortium, IMAGEN Consortium, Saguenay Youth Study Group (SYS), CHARGE Consortium, ENIGMA Consortium, et al. Identification of common variants associated with human hippocampal and intracranial volumes. *Nat Genet*. 2012 mai;44(5):552-61.
30. Hibar DP, Adams HHH, Jahanshad N, Chauhan G, Stein JL, Hofer E, et al. Novel genetic loci associated with hippocampal volume. *Nat Commun*. 2017 janv;8:13624.
31. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, CHARGE Consortium, EPIGEN, IMAGEN, SYS, et al. Common genetic variants influence human subcortical brain structures. *Nature*. 2015 avr;520(7546):224-9.
32. Thompson PM, Martin NG, Wright MJ. Imaging genomics. *Curr Opin Neurol*. 2010 août;23(4):368-73.
33. Felsky D, Szeszko P, Yu L, Honer WG, De Jager PL, Schneider JA, et al. The SORL1 gene and convergent neural risk for Alzheimer's disease across the human lifespan. *Mol Psychiatry*. 2014 oct;19(10):1125-32.
34. Ho AJ, Stein JL, Hua X, Lee S, Hibar DP, Leow AD, et al. A commonly carried allele of the obesity-related FTO gene is associated with reduced brain volume in the healthy elderly. *Proc Natl Acad Sci*. 2010 mai;107(18):8404-9.
35. Brouwer RM, Panizzon MS, Glahn DC, Hibar DP, Hua X, Jahanshad N, et al. Genetic influences on individual differences in longitudinal changes in global and subcortical brain volumes: Results of the ENIGMA plasticity working group: Heritability Estimates of Brain Changes. *Hum Brain Mapp*. 2017 sept;38(9):4444-58.

36. Chouinard-Decorte F, McKay DR, Reid A, Khundrakpam B, Zhao L, Karama S, et al. Heritable changes in regional cortical thickness with age. *Brain Imaging Behav.* 2014 juin;8(2):208-16.
37. Foley SF, Tansey KE, Caseras X, Lancaster T, Bracht T, Parker G, et al. Multimodal Brain Imaging Reveals Structural Differences in Alzheimer's Disease Polygenic Risk Carriers: A Study in Healthy Young Adults. *Biol Psychiatry.* 2017 janv;81(2):154-61.
38. Ligue contre le cancer. (page consultée le 06/06/2019). Lexique de recherche clinique, [en ligne]. <https://www.ligue-cancer.net/>
39. Vascular Factors and Risk of Dementia: Design of the Three-City Study and Baseline Characteristics of the Study Population. *Neuroepidemiology.* 2003;22(6):316-25.
40. Godin O, Tzourio C, Rouaud O, Zhu Y, Maillard P, Pasquier F, et al. Joint Effect of White Matter Lesions and Hippocampal Volumes on Severity of Cognitive Decline: The 3C-Dijon MRI Study. *J Alzheimers Dis.* 2010 avr;20(2):453-63.
41. Maillard P, Delcroix N, Crivello F, Dufouil C, Gicquel S, Joliot M, et al. An automated procedure for the assessment of white matter hyperintensities by multispectral (T1, T2, PD) MRI and an evaluation of its between-centre reproducibility based on two large community databases. *Neuroradiology.* 2008 janv;50(1):31-42.
42. Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage.* 2006 juill;31(3):968-80.
43. Yang J, Lee SH, Goddard ME, Visscher PM. GCTA: A Tool for Genome-wide Complex Trait Analysis. *Am J Hum Genet.* 2011 janv;88(1):76-82.
44. Duperron M-G, Tzourio C, Sargurupremraj M, Mazoyer B, Soumaré A, Schilling S, et al. Burden of Dilated Perivascular Spaces, an Emerging Marker of Cerebral Small Vessel Disease, Is Highly Heritable. *Stroke.* 2018 févr;49(2):282-7.
45. Campbell CD, Ogburn EL, Lunetta KL, Lyon HN, Freedman ML, Groop LC, et al. Demonstrating stratification in a European American population. *Nat Genet.* 2005 août;37(8):868-72.
46. Deary IJ, Yang J, Davies G, Harris SE, Tenesa A, Liewald D, et al. Genetic contributions to stability and change in intelligence from childhood to old age. *Nature.* 2012 févr;482(7384):212-5.
47. Li J, Ji L. Adjusting multiple testing in multilocus analyses using the eigenvalues of a correlation matrix. *Heredity.* 2005 sept;95(3):221-7.
48. Ott A, Breteler MMB, van Harskamp F, Claus JJ, van der Cammen TJM, Grobbee DE, et al. Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. *BMJ.* 1995 avr;310(6985):970-3.
49. Satizabal CL, Adams HHH, Hibar DP, White CC, Stein JL, Scholz M, et al. Genetic Architecture of Subcortical Brain Structures in 38,854 Individuals Worldwide. *Nat Genet* (en presse)
50. Adams HHH, Hibar DP, Chouraki V, Stein JL, Nyquist PA, Rentería ME, et al. Novel genetic loci underlying human intracranial volume identified through genome-wide association. *Nat Neurosci.* 2016 déc;19(12):1569-82.
51. Bordeaux population Health [en ligne]. (page consultée le 26/05/2019). <https://www.bordeaux-population-health.center/>

Table des figures

Figure 1 : Schéma de la vue en coupe de l'intérieur de l'encéphale.....	6
Figure 2 : Illustration de la répartition des substances blanche et grise dans le cerveau humain	7
Figure 3 : Schéma des différents lobes du cerveau	8
Figure 4 : Illustration de la répartition des substances blanche et grise dans le cervelet (coupe horizontale)	8
Figure 5 : Illustration de l'évolution de l'intégrité de la substance blanche avec l'âge et du pic de maturation cérébrale.....	10
Figure 6 : Représentation schématique de la constitution d'un chromosome	11
Figure 7 : Illustration des différents allèles possibles sur une séquence nucléotidique pour un individu donné	12
Figure 8 : Schéma du concept de l'héritabilité	14
Figure 9 : Illustration de l'aspect « vie entière » du Projet ERC SEGWAY	19
Figure 10 : Panel des acquisitions IRM effectuées dans MRi-Share	21
Figure 11 : Nuage de points des héritabilités estimées des 350 marqueurs mesurés en IRM cérébrale chez les sujets de 18 - 35 ans de la cohorte i-Share ayant des données de génotypage pangénomique et d'IRM cérébrale et une parenté estimée à moins de 2,5 % (n = 1 464), Bordeaux, 2015 – 2017	33
Figure 12 : Nuage de points des héritabilités estimées significatives ($p < 0,05$) des 76 marqueurs mesurés en IRM cérébrale chez les sujets de 18 - 35 ans de la cohorte i-Share ayant des données de génotypage pangénomique et d'IRM cérébrale et une parenté estimée à moins de 2,5 % (n = 1 464), Bordeaux, 2015 – 2017.....	34
Figure 13 : Nuage de points des héritabilités estimées (sur tous les variants) des 350 marqueurs mesurés en IRM cérébrale chez les sujets de 18 - 35 ans de la cohorte i-Share ayant des données de génotypage pangénomique et d'IRM cérébrale et une parenté estimée à moins de 2,5 % (n = 1 464), Bordeaux, 2015 – 2017.....	39
Figure 14 : Procédure de contrôle qualité (CQ) des données génétiques de la cohorte i-Share issues du séquençage pangénomique	58
Figure 15 : Procédure de contrôle qualité (CQ) des données génétiques de la cohorte i-Share issues du génotypage pangénomique	59

Figure 16 : Flow-chart des sujets de la cohorte i-Share participant au projet SEGWAY (partie 1).....	60
Figure 17 : Flow-chart des sujets de la cohorte i-Share participant au projet SEGWAY (partie 2).....	61
Figure 18 : Flow-chart des sujets de la cohorte 3C-Dijon participant au projet SEGWAY	62
Figure 19 : Nuage de points des héritabilités estimées (sur les variants ayant une MAF > 0,001) des 212 marqueurs mesurés en IRM cérébrale chez les sujets de la UK Biobank et communs avec ceux de la cohorte i-Share (n = 8 428) (23).....	98

Table des tableaux

Tableau 1 : Description des échantillons utilisés dans les analyses portant sur les sujets de 18 - 35 ans de la cohorte i-Share ayant des données génétiques et d'IRM cérébrale (Bordeaux, 2015 – 2017) et sur les sujets de plus de 65 ans de la cohorte 3C-Dijon ayant des données génétiques et d'IRM cérébrale (Dijon, 1999 – 2000).....	30
Tableau 2 : Résultats significatifs (au seuil $\alpha = 0,05$) des analyses d'héritabilité des marqueurs mesurés en IRM cérébrale chez les sujets de 18 - 35 ans de la cohorte i-Share ayant des données de séquençage pangénomique et d'IRM cérébrale et une parenté estimée à moins de 2,5 % (n = 502), Bordeaux, 2015 – 2017	31
Tableau 3 : Résultats significatifs des analyses d'héritabilité des marqueurs mesurés en IRM cérébrale chez les sujets de 18 - 35 ans de la cohorte i-Share ayant des données de génotypage pangénomique et d'IRM cérébrale et une parenté estimée à moins de 2,5 % (n = 1 464), Bordeaux, 2015 – 2017	32
Tableau 4 : Synthèse des résultats des analyses de corrélation génétique des marqueurs mesurés en IRM cérébrale chez les sujets de 18 - 35 ans de la cohorte i-Share (Bordeaux, 2015 – 2017, n = 1 464) et les sujets de plus de 65 ans de la cohorte 3C-Dijon ayant des données de génotypage pangénomique et d'IRM cérébrale (Dijon, 1999-2000, n = 1 366) et une parenté estimée à moins de 2,5 %	36
Tableau 5 : Résultats des analyses d'héritabilité avec et sans prise en compte des variants rares des marqueurs mesurés en IRM cérébrale chez les sujets de 18 - 35 ans de la cohorte i-Share ayant des données de génotypage pangénomique ou de séquençage pangénomique et d'IRM cérébrale et une parenté estimée à moins de 2,5 %, Bordeaux, 2015 – 2017	40
Tableau 6 : Résultats des analyses d'héritabilité des marqueurs mesurés en IRM cérébrale chez les sujets de 18 - 35 ans de la cohorte i-Share ayant des données de séquençage pangénomique et d'IRM cérébrale et une parenté estimée à moins de 2,5 % (n = 502), Bordeaux, 2015 – 2017	63
Tableau 7 : Résultats des analyses d'héritabilité des marqueurs mesurés en IRM cérébrale chez les sujets de 18 - 35 ans de la cohorte i-Share ayant des données de génotypage pangénomique et d'IRM cérébrale et une parenté estimée à moins de 2,5 % (n = 1 464), Bordeaux, 2015 – 2017	72
Tableau 8 : Résultats des analyses de corrélation génétique des marqueurs mesurés en IRM cérébrale chez les sujets de 18 - 35 ans de la cohorte i-Share (Bordeaux, 2015 – 2017, n = 1 464) et les sujets de plus de 65 ans de la cohorte 3C-Dijon ayant des données de	

génotypage pangénomique et d'IRM cérébrale (Dijon, 1999-2000, n = 1 366) et une parenté estimée à moins de 2,5 %81

Tableau 9 : Résultats des analyses d'héritabilité avec et sans prise en compte des variants rares des marqueurs mesurés en IRM cérébrale chez les sujets de 18 - 35 ans de la cohorte i-Share ayant des données de génotypage pangénomique ou de séquençage pangénomique et d'IRM cérébrale et une parenté estimée à moins de 2,5 %, Bordeaux, 2015 – 201783

Annexes

Sommaire des annexes

Annexe 1 : Structure d'accueil.....	57
Annexe 2 : Procédures de contrôle qualité des données génétiques (séquençage et génotypage pangénomique)	58
Annexe 3 : Flow-charts des participants au projet SEGWAY	60
Annexe 4 : Résultats des analyses d'héritabilité sur les données de séquençage pangénomique (tous les variants)	63
Annexe 5 : Résultats des analyses d'héritabilité sur les données de génotypage pangénomique (variants fréquents)	72
Annexe 6 : Résultats des analyses de corrélation génétique.....	81
Annexe 7 : Résultats des analyses complémentaires.....	83
Annexe 8 : Héritabilités estimées dans la UK Biobank selon les groupes de marqueurs de i-Share	98

Annexe 1 : Structure d'accueil

Bordeaux Population Health – Inserm U1219

J'ai effectué mon stage de deuxième année de Master Epidémiologie au sein de l'équipe VINTAGE du centre de recherche Inserm – Université de Bordeaux U1219 intitulé « Bordeaux Population Health ». Ce centre est dirigé par le Pr. Christophe Tzourio et est organisé autour de 11 équipes de recherche labellisées et de quatre équipes émergentes. Les travaux de recherche du centre couvrent un champ très large de pathologies (maladies infectieuses dont le VIH, neurologie, cancérologie, traumatologie, santé mentale), d'expositions (facteurs sociaux, environnementaux, nutritionnels, médicaments, génétiques), de méthodes (biostatistique, psychologie) et de populations (sujets jeunes, adultes, personnes âgées, population générale, échantillons de malades). Une des principales forces du centre est la conception et la réalisation de grandes cohortes : PAQUID et Trois-Cités sur le vieillissement cérébral, cohortes sur les patients VIH, cohorte MEMENTO sur la maladie d'Alzheimer et dernièrement l'étude i-Share sur la santé des étudiants. Cette dernière cohorte est lauréate de l'appel à projet Investissements d'Avenir. Le centre bénéficie également d'un environnement particulièrement propice à sa réussite : unité de lieu (tous les chercheurs se situent dans le même bâtiment), fortes collaboration et mutualisation des moyens avec un institut d'enseignement et de formation (l'ISPED), proximité avec le centre hospitalier universitaire de Bordeaux et l'Institut Bergonié (51).

L'équipe VINTAGE

L'équipe VINTAGE (Epidémiologie intégrative et génétique du vieillissement cérébral et vasculaire), dirigée par le Pr. Stéphanie Debette et co-dirigée par le Dr. Carole Dufouil explore les déterminants de maladies vasculaires et neurologiques liées à l'âge, notamment les accidents vasculaires cérébraux (AVC) et la démence. Elle s'intéresse particulièrement aux marqueurs du vieillissement cérébral en imagerie par résonance magnétique (IRM), à l'analyse de données génomiques de grande dimension en association avec ces phénotypes complexes, à la modélisation statistique du déclin cognitif et du risque de démence et à l'intégration de biomarqueurs et de modalités « omics » innovantes. L'objectif de cette équipe est d'accélérer l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques, de faciliter la détection d'individus à haut risque de développer des maladies telles que la démence et les AVC, et d'optimiser les stratégies de prévention (51).

Annexe 2 : Procédures de contrôle qualité des données génétiques (séquençage et génotypage pangénomique)

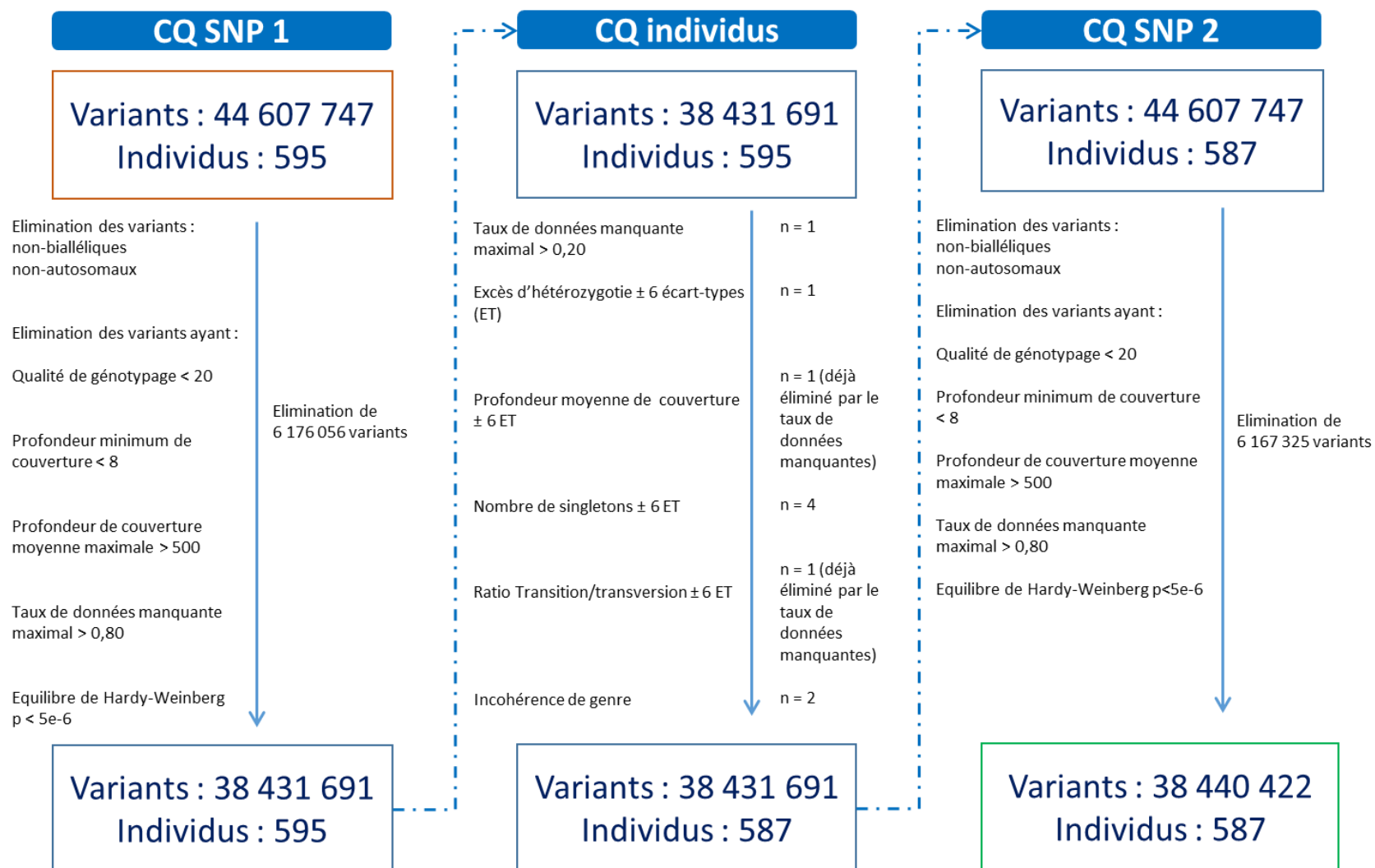


Figure 14 : Procédure de contrôle qualité (CQ) des données génétiques de la cohorte i-Share issues du séquençage pangénomique

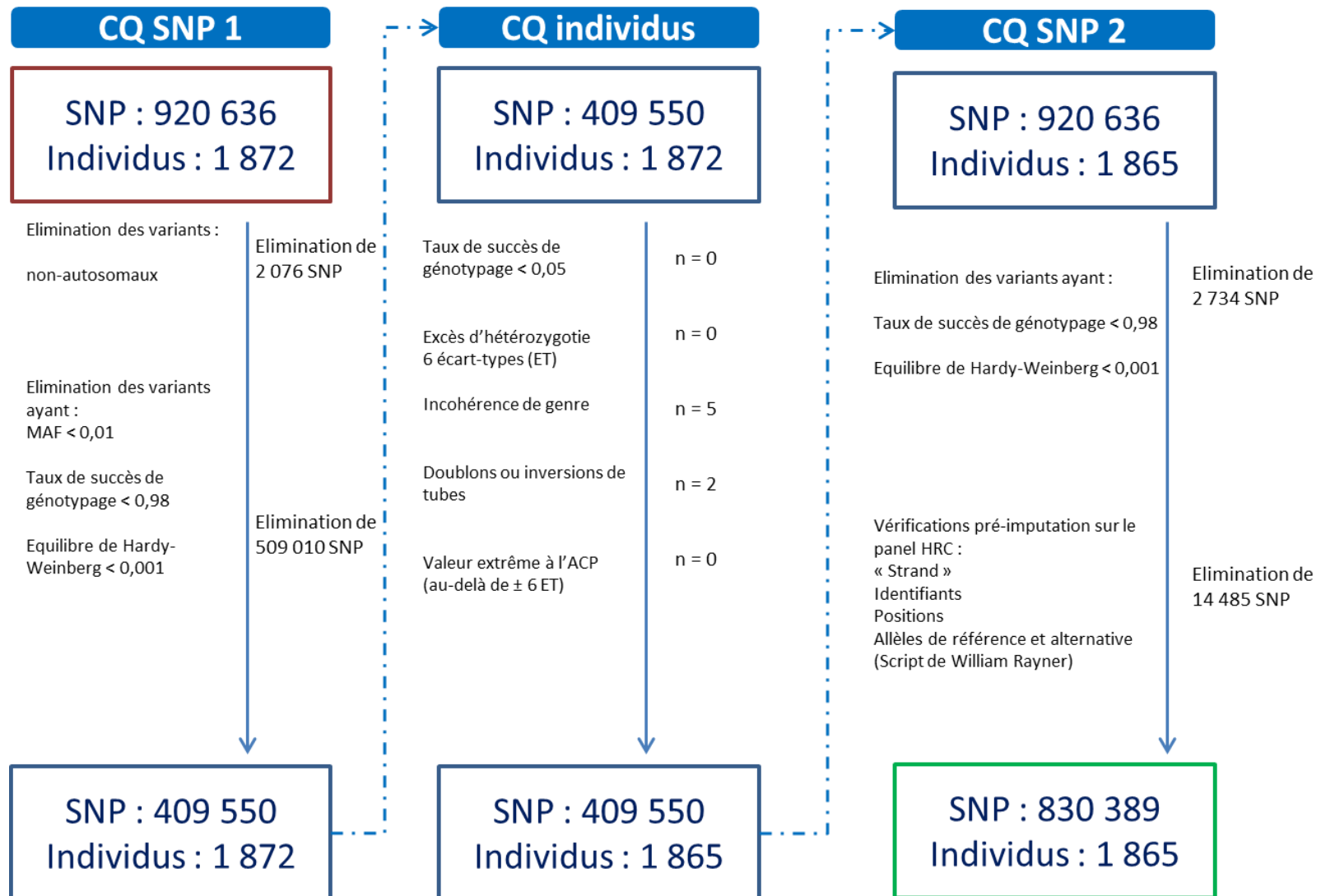


Figure 15 : Procédure de contrôle qualité (CQ) des données génétiques de la cohorte i-Share issues du génotypage pangénomique

Annexe 3 : Flow-charts des participants au projet SEGWAY

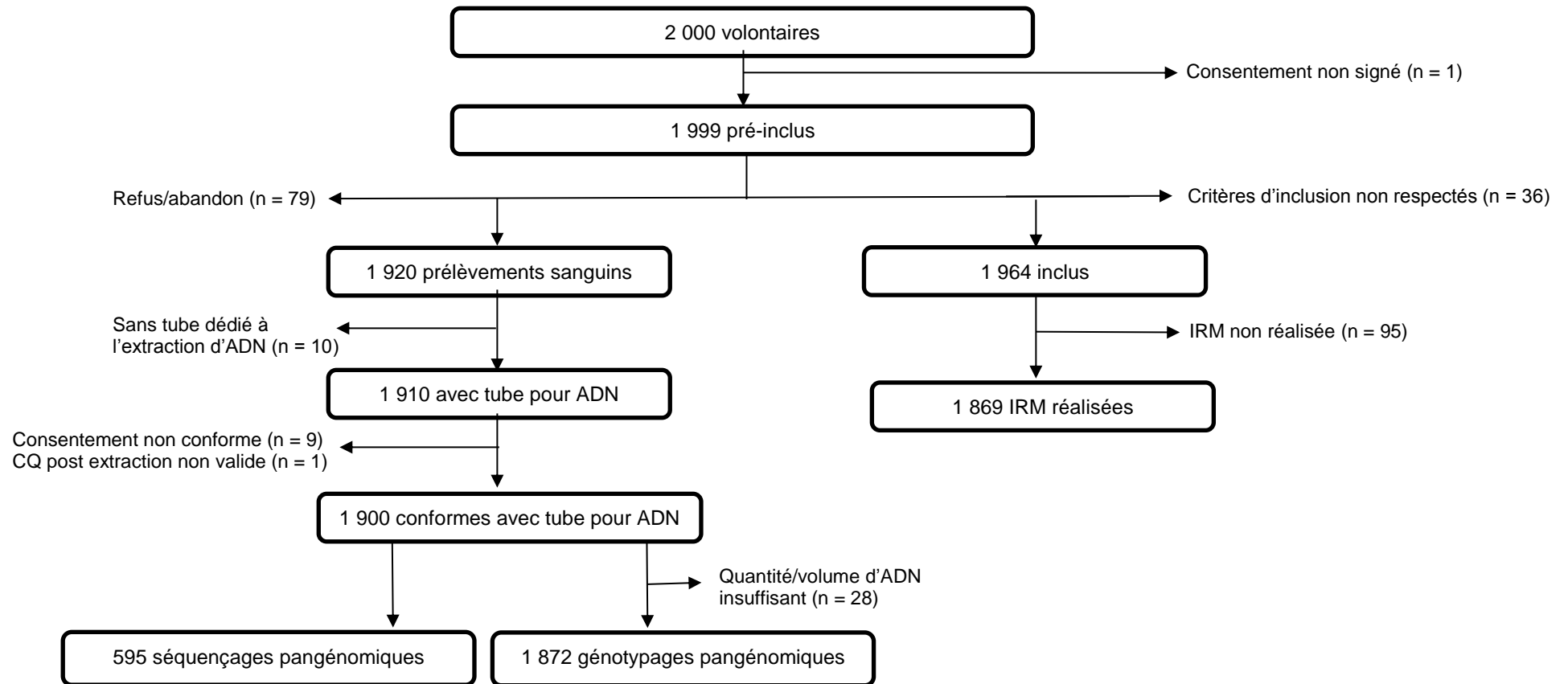


Figure 16 : Flow-chart des sujets de la cohorte i-Share participant au projet SEGWAY (partie 1)

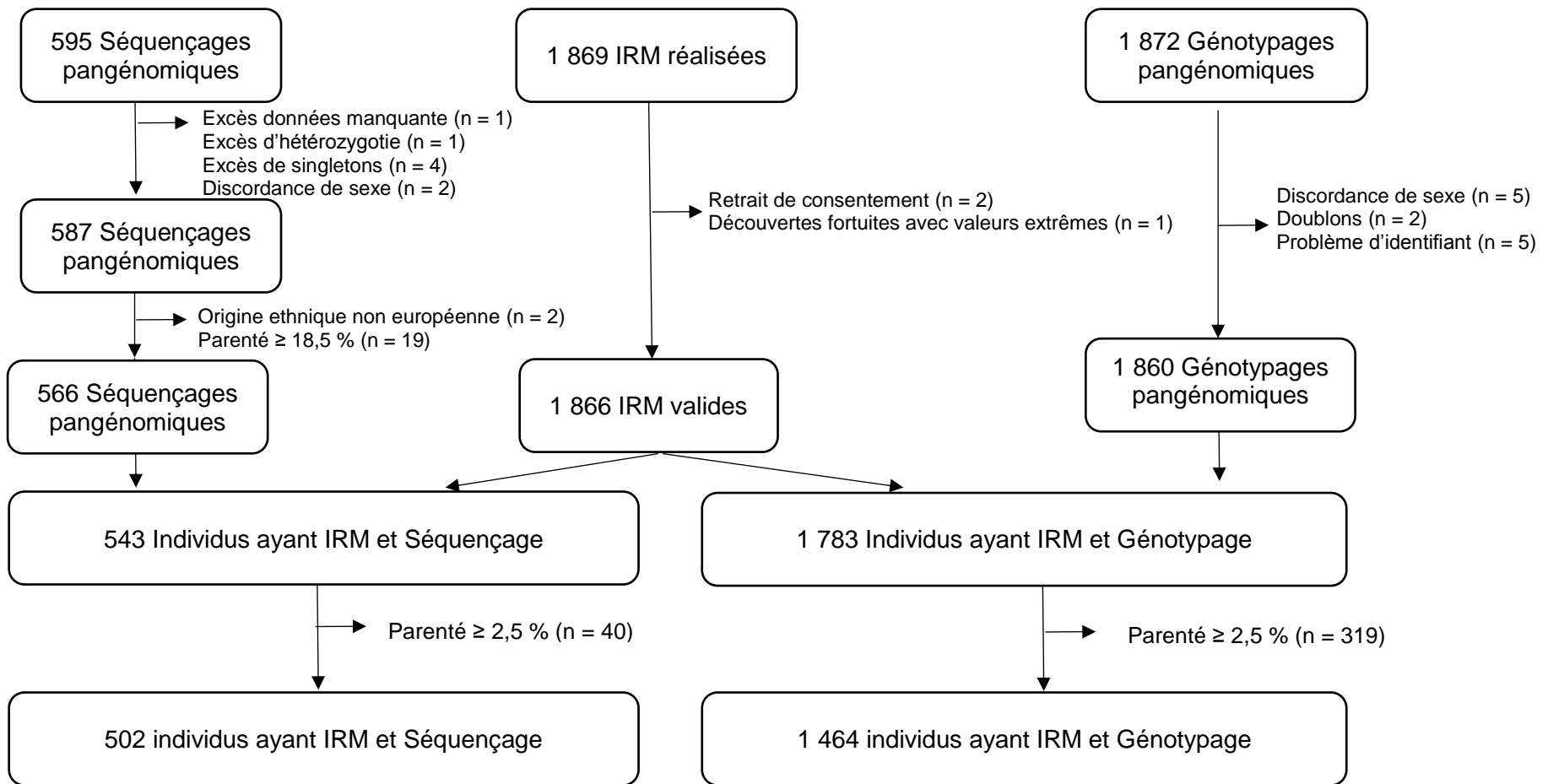


Figure 17 : Flow-chart des sujets de la cohorte i-Share participant au projet SEGWAY (partie 2)

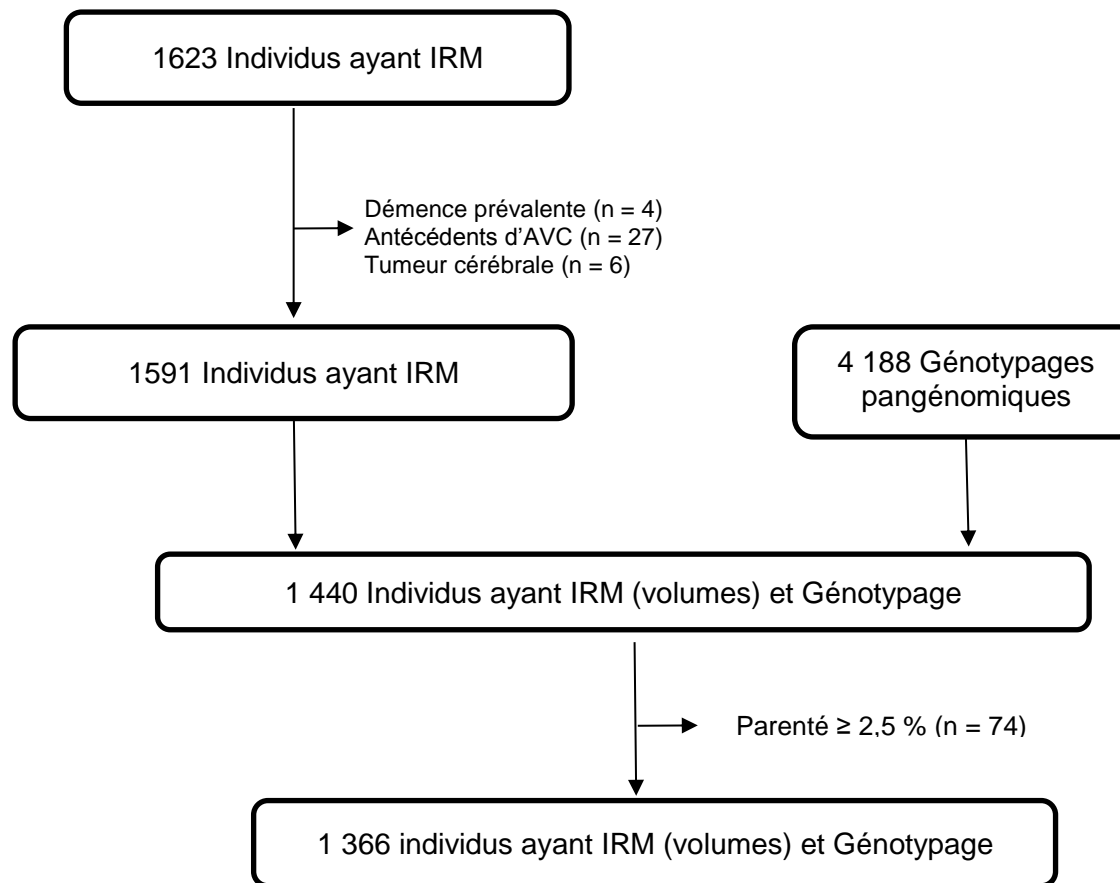


Figure 18 : Flow-chart des sujets de la cohorte 3C-Dijon participant au projet SEGWAY

Annexe 4 : Résultats des analyses d'héritabilité sur les données de séquençage pangénomique (tous les variants)

Tableau 6 : Résultats des analyses d'héritabilité des marqueurs mesurés en IRM cérébrale chez les sujets de 18 - 35 ans de la cohorte i-Share ayant des données de séquençage pangénomique et d'IRM cérébrale et une parenté estimée à moins de 2,5 % (n = 502), Bordeaux, 2015 – 2017

	Marqueur IRM	h ²	ET	p
Volumes globaux				
1	Volume de LCR en dehors ventricules (sillons)	0,60	0,34	3,58E-02
2	Volume total de LCR (LOG)	0,13	0,31	3,38E-01
3	Volume de LCR au sein des ventricules (LOG)	0,10	0,31	3,67E-01
4	Ratio entre le volume du masque et le volume total intracrânien estimé	0,15	0,35	3,59E-01
5	Volume total du masque	0,15	0,35	3,60E-01
6	Volume Total Intracrânien estimé	0,00	0,33	5,00E-01
7	Volume cérébral segmenté avec les ventricules, le LCR et les plexus choroïdes	0,00	0,29	5,00E-01
8	Ratio du volume cérébral segmenté avec les ventricules, le LCR et les plexus choroïdes sur le volume total intracrânien estimé	0,00	0,29	5,00E-01
9	Volume cérébral segmenté SANS les ventricules, le LCR et les plexus choroïdes	0,00	0,30	5,00E-01
10	Volume total de la SG corticale (corticale des hémisphères cérébraux et du cervelet)	0,00	0,33	5,00E-01
11	Volume total de SG corticale des hémisphères cérébraux	0,00	0,33	5,00E-01
12	Volume de SG corticale de l'hémisphère gauche	0,00	0,31	5,00E-01
13	Volume de SG corticale de l'hémisphère droit	0,00	0,32	5,00E-01
14	Volume supra-tentorial (incluant SB, SG, vaisseaux mais pas le cervelet et le tronc cérébral) AVEC les ventricules et les plexus choroïdes	0,00	0,29	5,00E-01
15	Volume supra-tentorial (incluant SB, SG, vaisseaux mais pas le cervelet et le tronc cérébral) SANS les ventricules et les plexus choroïdes	0,00	0,30	5,00E-01
16	Volume de SB de l'hémisphère gauche	0,07	0,30	4,06E-01
17	Volume total [gauche+droite avec hémisphère cérébral + cervelet] de SB des deux hémisphères	0,06	0,30	4,25E-01
18	Volume total de SB (hémisphérique + corps calleux + cervelet)	0,06	0,30	4,27E-01
19	Volume de SB de l'hémisphère droit	0,04	0,30	4,50E-01
20	Volume total de SB des hémisphères cérébraux	0,00	0,31	5,00E-01
21	Volume de SB de l'hémisphère cérébral gauche	0,00	0,31	5,00E-01
22	Volume de SB de l'hémisphère cérébral droit	0,00	0,30	5,00E-01
Marqueurs du Cervelet				
23	Volume de SB cérébelleuse gauche	0,77	0,26	5,28E-05
24	Volume total de SB cérébelleuse	0,59	0,28	3,58E-03
25	Volume de SB cérébelleuse droite	0,38	0,32	9,81E-02
26	Volume de SG cérébelleuse gauche	0,03	0,27	4,50E-01
27	Volume total de SG cérébelleuse	0,00	0,27	5,00E-01
28	Volume de SG cérébelleuse droite	0,00	0,29	5,00E-01
Marqueurs du tronc cérébral				
29	Volume des pédoncules cérébelleux supérieurs	0,60	0,32	1,66E-02
30	Volume bulbe	0,33	0,31	1,29E-01
31	Volume du tronc cérébral	0,00	0,31	5,00E-01

	Marqueur IRM	h ²	ET	p
32	Volume total du tronc cérébral (non égal à la somme des 4 volumes des sous segmentations)	0,00	0,32	5,00E-01
33	Volume du pont	0,00	0,32	5,00E-01
34	Volume du mésencéphale	0,00	0,30	5,00E-01
Volumes sous-corticaux				
35	Volume de SB du corps calleux antérieur	0,33	0,31	1,27E-01
36	Volume total [postérieur +postéro-moyen + central +antéro-moyen +antérieur] du corps calleux	0,40	0,35	1,36E-01
37	Volume de SB du corps calleux postérieur	0,30	0,33	1,89E-01
38	Volume de SB du corps calleux postéro-moyen	0,00	0,34	5,00E-01
39	Volume de SB du corps calleux central	0,00	0,31	5,00E-01
40	Volume de SB du corps calleux antéro-moyen	0,00	0,27	5,00E-01
41	Volume du chiasma optique	0,22	0,30	2,17E-01
42	Volume plexus choroïdes du côté droit	0,42	0,32	7,48E-02
43	Volume plexus choroïdes du côté gauche	0,27	0,32	2,02E-01
44	Volume des ventricules et des plexus choroïdes (LOG)	0,12	0,31	3,58E-01
45	Volume de SG du noyau accumbens droit	0,50	0,33	5,06E-02
46	Volume total de SG des noyaux accumbens	0,46	0,33	7,49E-02
47	Volume total de SG des putamen	0,43	0,33	9,72E-02
48	Volume de SG du putamen droit	0,43	0,33	9,90E-02
49	Volume de SG du putamen gauche	0,37	0,33	1,37E-01
50	Volume total de SG des amygdales	0,23	0,31	2,12E-01
51	Volume de SG du noyau accumbens gauche	0,19	0,31	2,62E-01
52	Volume de SG de l'amygdale droite	0,17	0,30	2,75E-01
53	Volume total de SG sous corticale (incluant thalamus, noyaux caudés, putamen, pallidum, amygdales, noyaux accumbens, diencéphale antérieur et hippocampes)	0,13	0,31	3,33E-01
54	Volume de SG de l'amygdale gauche	0,10	0,30	3,62E-01
55	Volume de SG du thalamus gauche	0,08	0,29	3,84E-01
56	Volume total de SG des thalamus	0,00	0,28	4,97E-01
57	Volume de SG du thalamus droit	0,00	0,30	5,00E-01
58	Volume total de SG des noyaux caudés	0,00	0,33	5,00E-01
59	Volume de SG du noyau caudé gauche	0,00	0,33	5,00E-01
60	Volume de SG du noyau caudé droit	0,00	0,33	5,00E-01
61	Volume total de SG des pallidum	0,00	0,28	5,00E-01
62	Volume de SG du pallidum gauche	0,00	0,27	5,00E-01
63	Volume de SG du pallidum droit	0,00	0,30	5,00E-01
64	Volume total de SG des hippocampes	0,00	0,34	5,00E-01
65	Volume de SG de l'hippocampe gauche	0,00	0,34	5,00E-01
66	Volume de SG de l'hippocampe droit	0,00	0,32	5,00E-01
67	Volume de SG du diencéphale antérieur gauche	0,70	0,34	1,84E-02
68	Volume total de SG du diencéphale antérieur	0,47	0,34	8,56E-02
69	Volume de SG du diencéphale antérieur droit	0,14	0,32	3,41E-01
Mesures corticales				
70	Surface de l'interface SG/SB du gyrus fusiforme droit	0,38	0,33	1,23E-01
71	Surface de l'interface SG/SB du cortex entorhinal droit	0,39	0,34	1,25E-01

	Marqueur IRM	h ²	ET	p
72	Surface de l'interface SG/SB du cuneus gauche	0,33	0,31	1,29E-01
73	Surface de l'interface SG/SB de l'Isthme du cortex cingulaire droit	0,30	0,30	1,30E-01
74	Surface de l'interface SG/SB du cortex orbito-frontal latéral droit	0,33	0,32	1,36E-01
75	Surface de l'interface SG/SB du lobule paracentral gauche	0,34	0,32	1,38E-01
76	Surface de l'interface SG/SB de l'Isthme du cortex cingulaire gauche	0,24	0,28	1,60E-01
77	Surface de l'interface SG/SB du pôle temporal droit	0,26	0,31	1,67E-01
78	Surface de l'interface SG/SB du cortex occipital latéral gauche	0,27	0,31	1,71E-01
79	Surface de l'interface SG/SB du gyrus médio-temporal droit	0,20	0,30	2,36E-01
80	Surface de l'interface SG/SB du cortex du pré-cuneus droit	0,18	0,31	2,76E-01
81	Surface de l'interface SG/SB du cortex occipital latéral droit	0,19	0,33	2,81E-01
82	Surface de l'interface SG/SB du cortex du pré-cuneus gauche	0,15	0,31	3,03E-01
83	Surface de l'interface SG/SB de la pars orbitalis gauche	0,13	0,33	3,53E-01
84	Surface de l'interface SG/SB du gyrus para-hippocampique gauche	0,09	0,27	3,63E-01
85	Surface de l'interface SG/SB du cortex péri-calcarin gauche	0,08	0,29	3,87E-01
86	Surface de l'interface SG/SB du gyrus pariétal supérieur droit	0,09	0,32	3,92E-01
87	Surface de l'interface SG/SB du rostre du gyrus frontal moyen droit	0,05	0,33	4,44E-01
88	Surface de l'interface SG/SB du gyrus médio-temporal gauche	0,03	0,29	4,54E-01
89	Surface de l'interface SG/SB du gyrus post central droit	0,03	0,30	4,57E-01
90	Surface de l'interface SG/SB du cortex pariétal supérieur droit	0,03	0,31	4,62E-01
91	Surface de l'interface SG/SB du cuneus droit	0,03	0,29	4,62E-01
92	Surface de l'interface SG/SB du gyrus temporal inférieur droit	0,02	0,29	4,74E-01
93	Surface de l'interface SG/SB du cortex pariétal supérieur gauche	0,02	0,32	4,83E-01
94	Surface de l'interface SG/SB du cortex pariétal inférieur droit	0,01	0,30	4,90E-01
95	Surface de l'interface SG/SB du gyrus lingual droit	0,00	0,28	5,00E-01
96	Surface totale de l'interface SG-SB	0,00	0,33	5,00E-01
97	Surface de l'interface SG-SB du côté gauche	0,00	0,33	5,00E-01
98	Surface de l'interface SG-SB du côté droit	0,00	0,32	5,00E-01
99	Surface de l'interface SG-SB du bord supérieur du sillon temporal supérieur gauche	0,00	0,26	5,00E-01
100	Surface de l'interface SG-SB du bord supérieur du sillon temporal supérieur droit	0,00	0,32	5,00E-01
101	Surface de l'interface SG/SB de la partie caudale du cortex cingulaire antérieur gauche	0,00	0,33	5,00E-01
102	Surface de l'interface SG/SB de la partie caudale du cortex cingulaire antérieur droit	0,00	0,31	5,00E-01
103	Surface de l'interface SG/SB de la partie caudale du gyrus frontal moyen gauche	0,00	0,31	5,00E-01
104	Surface de l'interface SG/SB de la partie caudale du gyrus frontal moyen droit	0,00	0,35	5,00E-01
105	Surface de l'interface SG/SB du cortex entorhinal gauche	0,00	0,30	5,00E-01
106	Surface de l'interface SG/SB du gyrus fusiforme gauche	0,00	0,36	5,00E-01
107	Surface de l'interface SG/SB du cortex pariétal inférieur gauche	0,00	0,30	5,00E-01
108	Surface de l'interface SG/SB du gyrus temporal inférieur gauche	0,00	0,37	5,00E-01
109	Surface de l'interface SG/SB du cortex orbito-frontal latéral	0,00	0,29	5,00E-01
110	Surface de l'interface SG/SB du gyrus lingual gauche	0,00	0,33	5,00E-01
111	Surface de l'interface SG/SB du cortex orbito-frontal médial gauche	0,00	0,28	5,00E-01
112	Surface de l'interface SG/SB du cortex orbito-frontal médial droit	0,00	0,30	5,00E-01
113	Surface de l'interface SG/SB du gyrus para-hippocampique droit	0,00	0,32	5,00E-01

	Marqueur IRM	h ²	ET	p
114	Surface de l'interface SG/SB du lobule paracentral droit	0,00	0,31	5,00E-01
115	Surface de l'interface SG/SB de la pars opercularis gauche	0,00	0,30	5,00E-01
116	Surface de l'interface SG/SB de la pars opercularis droite	0,00	0,37	5,00E-01
117	Surface de l'interface SG/SB de la pars orbitalis droite	0,00	0,28	5,00E-01
118	Surface de l'interface SG/SB de la pars triangularis gauche	0,00	0,34	5,00E-01
119	Surface de l'interface SG/SB de la pars triangularis droite	0,00	0,30	5,00E-01
120	Surface de l'interface SG/SB du cortex péri-calcarin droit	0,00	0,29	5,00E-01
121	Surface de l'interface SG/SB du gyrus post central gauche	0,00	0,29	5,00E-01
122	Surface de l'interface SG/SB du cortex cingulaire postérieur gauche	0,00	0,27	5,00E-01
123	Surface de l'interface SG/SB du cortex cingulaire postérieur droit	0,00	0,34	5,00E-01
124	Surface de l'interface SG/SB du gyrus pré-central gauche	0,00	0,30	5,00E-01
125	Surface de l'interface SG/SB du gyrus pré-central droit	0,00	0,33	5,00E-01
126	Surface de l'interface SG/SB du rostre du cortex cingulaire antérieur gauche	0,00	0,34	5,00E-01
127	Surface de l'interface SG/SB du rostre du cortex cingulaire antérieur droit	0,00	0,27	5,00E-01
128	Surface de l'interface SG/SB du rostre du gyrus frontal moyen gauche	0,00	0,31	5,00E-01
129	Surface de l'interface SG/SB du gyrus frontal supérieur gauche	0,00	0,30	5,00E-01
130	Surface de l'interface SG/SB du gyrus frontal supérieur droit	0,00	0,33	5,00E-01
131	Surface de l'interface SG/SB du gyrus pariétal supérieur gauche	0,00	0,31	5,00E-01
132	Surface de l'interface SG/SB du gyrus supramarginal gauche	0,00	0,31	5,00E-01
133	Surface de l'interface SG/SB du gyrus supramarginal droit	0,00	0,33	5,00E-01
134	Surface de l'interface SG/SB du pôle frontal gauche	0,00	0,31	5,00E-01
135	Surface de l'interface SG/SB du pôle frontal droit	0,00	0,31	5,00E-01
136	Surface de l'interface SG/SB du pôle temporal gauche	0,00	0,30	5,00E-01
137	Surface de l'interface SG/SB du cortex temporal transverse gauche	0,00	0,30	5,00E-01
138	Surface de l'interface SG/SB du cortex temporal transverse droit	0,00	0,29	5,00E-01
139	Surface de l'interface SG/SB du cortex insulaire gauche	0,00	0,27	5,00E-01
140	Surface de l'interface SG/SB du cortex insulaire droit	0,00	0,37	5,00E-01
141	Surface piale du lobule paracentral gauche	0,46	0,32	6,38E-02
142	Surface piale du cortex occipital latéral gauche	0,39	0,30	6,56E-02
143	Surface piale de l'Isthme du cortex cingulaire droit	0,37	0,30	7,37E-02
144	Surface piale du gyrus fusiforme droit	0,45	0,33	8,50E-02
145	Surface piale du cortex du pré-cuneus droit	0,42	0,34	1,03E-01
146	Surface piale du gyrus para-hippocampique gauche	0,32	0,31	1,18E-01
147	Surface piale du cortex occipital latéral droit	0,39	0,34	1,25E-01
148	Surface piale du gyrus médio-temporal droit	0,31	0,30	1,32E-01
149	Surface piale du bord supérieur du sillon temporal supérieur gauche	0,27	0,29	1,43E-01
150	Surface piale de du cuneus gauche	0,23	0,30	2,01E-01
151	Surface piale du cortex orbito-frontal latéral droit	0,23	0,31	2,19E-01
152	Surface piale du cortex péri-calcarin gauche	0,20	0,30	2,45E-01
153	Surface piale du pôle frontal droit	0,19	0,31	2,63E-01
154	Surface piale de la pars orbitalis droite	0,19	0,31	2,65E-01
155	Surface piale du gyrus lingual droit	0,16	0,30	2,80E-01
156	Surface piale du gyrus pariétal supérieur droit	0,16	0,32	3,15E-01
157	Surface piale du cortex pariétal inférieur gauche	0,14	0,31	3,27E-01
158	Surface piale de du cortex entorhinal droit	0,15	0,34	3,42E-01

	Marqueur IRM	h ²	ET	p
159	Surface piale de l'Isthme du cortex cingulaire gauche	0,11	0,28	3,45E-01
160	Surface piale de la pars orbitalis gauche	0,14	0,33	3,46E-01
161	Surface piale du pôle frontal gauche	0,09	0,29	3,74E-01
162	Surface piale du pôle temporal droit	0,07	0,27	3,83E-01
163	Surface piale du cortex pariétal supérieur gauche	0,10	0,33	3,95E-01
164	Surface piale du gyrus médio-temporal gauche	0,06	0,28	4,15E-01
165	Surface piale de la pars opercularis gauche	0,06	0,29	4,22E-01
166	Surface piale de du cortex entorhinal gauche	0,04	0,28	4,35E-01
167	Surface piale du gyrus supramarginal gauche	0,05	0,31	4,45E-01
168	Surface piale de du cuneus droit	0,04	0,29	4,47E-01
169	Surface piale du cortex orbito-frontal latéral	0,04	0,30	4,48E-01
170	Surface piale du gyrus pré-central droit	0,02	0,32	4,74E-01
171	Surface piale du cortex du pré-cuneus gauche	0,01	0,29	4,83E-01
172	Surface piale du gyrus post central droit	0,01	0,30	4,86E-01
173	Surface piale du cortex pariétal supérieur droit	0,01	0,33	4,94E-01
174	Surface piale totale	0,00	0,34	5,00E-01
175	Surface piale du côté gauche	0,00	0,34	5,00E-01
176	Surface piale du côté droit	0,00	0,35	5,00E-01
177	Surface piale du bord supérieur du sillon temporal supérieur droit	0,00	0,32	5,00E-01
178	Surface piale de la partie caudale du cortex cingulaire antérieur gauche	0,00	0,33	5,00E-01
179	Surface piale de la partie caudale du cortex cingulaire antérieur droit	0,00	0,31	5,00E-01
180	Surface piale de de la partie caudale du gyrus frontal moyen gauche	0,00	0,30	5,00E-01
181	Surface piale de de la partie caudale du gyrus frontal moyen droit	0,00	0,35	5,00E-01
182	Surface piale du gyrus fusiforme gauche	0,00	0,37	5,00E-01
183	Surface piale du cortex pariétal inférieur droit	0,00	0,32	5,00E-01
184	Surface piale du gyrus temporal inférieur droit	0,00	0,36	5,00E-01
185	Surface piale du gyrus temporal inférieur gauche	0,00	0,32	5,00E-01
186	Surface piale du gyrus lingual gauche	0,00	0,33	5,00E-01
187	Surface piale du cortex orbito-frontal médial gauche	0,00	0,30	5,00E-01
188	Surface piale du cortex orbito-frontal médial droit	0,00	0,29	5,00E-01
189	Surface piale du gyrus para-hippocampique droit	0,00	0,35	5,00E-01
190	Surface piale du lobule paracentral droit	0,00	0,31	5,00E-01
191	Surface piale de la pars opercularis droite	0,00	0,35	5,00E-01
192	Surface piale de la pars triangularis gauche	0,00	0,31	5,00E-01
193	Surface piale de la pars triangularis droite	0,00	0,29	5,00E-01
194	Surface piale du cortex péri-calcarin droit	0,00	0,30	5,00E-01
195	Surface piale du gyrus post central gauche	0,00	0,31	5,00E-01
196	Surface piale du cortex cingulaire postérieur gauche	0,00	0,28	5,00E-01
197	Surface piale du cortex cingulaire postérieur droit	0,00	0,35	5,00E-01
198	Surface piale du gyrus pré-central gauche	0,00	0,29	5,00E-01
199	Surface piale du rostre du cortex cingulaire antérieur gauche	0,00	0,32	5,00E-01
200	Surface piale du rostre du cortex cingulaire antérieur droit	0,00	0,30	5,00E-01
201	Surface piale du rostre du gyrus frontal moyen gauche	0,00	0,34	5,00E-01
202	Surface piale du rostre du gyrus frontal moyen droit	0,00	0,34	5,00E-01
203	Surface piale du gyrus frontal supérieur gauche	0,00	0,34	5,00E-01

	Marqueur IRM	h ²	ET	p
204	Surface piale du gyrus frontal supérieur droit	0,00	0,33	5,00E-01
205	Surface piale du gyrus pariétal supérieur gauche	0,00	0,37	5,00E-01
206	Surface piale du gyrus supramarginal droit	0,00	0,32	5,00E-01
207	Surface piale du pôle temporal gauche	0,00	0,29	5,00E-01
208	Surface piale du cortex temporal transverse gauche	0,00	0,28	5,00E-01
209	Surface piale du cortex temporal transverse droit	0,00	0,30	5,00E-01
210	Surface piale du cortex insulaire gauche	0,00	0,25	5,00E-01
211	Surface piale du cortex insulaire droit	0,00	0,36	5,00E-01
212	Epaisseur corticale moyenne cortex du cortex orbito-frontal médial gauche	0,77	0,35	1,05E-02
213	Epaisseur corticale moyenne du gyrus para-hippocampique droit	0,76	0,35	1,36E-02
214	Epaisseur corticale moyenne cortex du cortex orbito-frontal latéral	0,62	0,35	3,71E-02
215	Epaisseur corticale moyenne du gyrus temporal inférieur gauche	0,48	0,33	6,26E-02
216	Epaisseur corticale moyenne de la pars triangularis gauche	0,45	0,33	7,40E-02
217	Epaisseur corticale moyenne du cuneus gauche	0,41	0,32	7,80E-02
218	Epaisseur corticale moyenne du cortex entorhinal droit	0,51	0,35	7,97E-02
219	Epaisseur corticale moyenne du gyrus pré-central gauche	0,42	0,33	8,92E-02
220	Epaisseur corticale moyenne du bord supérieur du sillon temporal supérieur droit	0,44	0,34	9,36E-02
221	Epaisseur corticale moyenne de l'Isthme du cortex cingulaire droit	0,36	0,31	1,02E-01
222	Epaisseur corticale moyenne du pôle frontal droit	0,34	0,32	1,12E-01
223	Epaisseur corticale moyenne du gyrus pariétal supérieur gauche	0,38	0,33	1,19E-01
224	Epaisseur corticale moyenne du gyrus temporal inférieur droit	0,36	0,34	1,39E-01
225	Epaisseur corticale moyenne cortex du gyrus lingual gauche	0,35	0,33	1,46E-01
226	Epaisseur corticale moyenne de la partie caudale du gyrus frontal moyen gauche	0,31	0,32	1,52E-01
227	Epaisseur corticale moyenne du cortex du pré-cuneus gauche	0,30	0,32	1,55E-01
228	Epaisseur corticale moyenne cortex du cortex orbito-frontal médial droit	0,25	0,30	1,75E-01
229	Epaisseur corticale moyenne du gyrus frontal supérieur gauche	0,28	0,32	1,79E-01
230	Moyenne de l'épaisseur corticale moyenne du côté gauche	0,29	0,33	1,80E-01
231	Epaisseur corticale moyenne du rostre du gyrus frontal moyen gauche	0,32	0,34	1,85E-01
232	Epaisseur corticale moyenne du cortex pariétal inférieur gauche	0,28	0,33	2,03E-01
233	Epaisseur corticale moyenne du rostre du cortex cingulaire antérieur gauche	0,23	0,31	2,06E-01
234	Epaisseur corticale moyenne du lobule paracentral gauche	0,23	0,31	2,16E-01
235	Epaisseur corticale moyenne de la partie caudale du cortex cingulaire antérieur gauche	0,18	0,28	2,24E-01
236	Epaisseur corticale moyenne du gyrus supramarginal gauche	0,23	0,32	2,32E-01
237	Epaisseur corticale moyenne du pôle frontal gauche	0,18	0,30	2,57E-01
238	Epaisseur corticale moyenne du cortex cingulaire postérieur gauche	0,16	0,28	2,61E-01
239	Epaisseur corticale moyenne de la pars orbitalis gauche	0,22	0,33	2,66E-01
240	Epaisseur corticale moyenne de la partie caudale du gyrus frontal moyen droit	0,19	0,31	2,68E-01
241	Epaisseur corticale moyenne du cortex occipital latéral gauche	0,20	0,32	2,71E-01
242	Epaisseur corticale moyenne de la pars opercularis gauche	0,16	0,31	2,96E-01
243	Epaisseur corticale moyenne du gyrus fusiforme droit	0,16	0,31	3,01E-01
244	Epaisseur corticale moyenne du cortex péri-calcarin gauche	0,15	0,31	3,08E-01
245	Epaisseur corticale moyenne du pôle temporal gauche	0,15	0,31	3,10E-01
246	Moyenne de l'épaisseur corticale moyenne totale	0,16	0,32	3,11E-01

	Marqueur IRM	h ²	ET	p
247	Epaisseur corticale moyenne de la pars opercularis droite	0,16	0,33	3,24E-01
248	Epaisseur corticale moyenne du gyrus fusiforme gauche	0,14	0,32	3,34E-01
249	Epaisseur corticale moyenne du cortex du pré-cuneus droit	0,13	0,31	3,35E-01
250	Epaisseur corticale moyenne du rostre du cortex cingulaire antérieur droit	0,13	0,32	3,36E-01
251	Epaisseur corticale moyenne du rostre du gyrus frontal moyen droit	0,14	0,32	3,37E-01
252	Epaisseur corticale moyenne du cortex pariétal supérieur gauche	0,12	0,31	3,45E-01
253	Epaisseur corticale moyenne de la partie caudale du cortex cingulaire antérieur droit	0,11	0,30	3,48E-01
254	Epaisseur corticale moyenne du cortex pariétal inférieur droit	0,12	0,31	3,51E-01
255	Epaisseur corticale moyenne du gyrus médio-temporal gauche	0,10	0,29	3,61E-01
256	Epaisseur corticale moyenne de la pars triangularis droite	0,10	0,30	3,65E-01
257	Epaisseur corticale moyenne du cortex temporal transverse gauche	0,12	0,32	3,68E-01
258	Epaisseur corticale moyenne du lobule paracentral droit	0,12	0,33	3,71E-01
259	Epaisseur corticale moyenne cortex du gyrus lingual droit	0,08	0,30	3,95E-01
260	Epaisseur corticale moyenne du gyrus pariétal supérieur droit	0,08	0,32	4,07E-01
261	Epaisseur corticale moyenne de l'Isthme du cortex cingulaire gauche	0,05	0,29	4,23E-01
262	Epaisseur corticale moyenne du bord supérieur du sillon temporal supérieur gauche	0,05	0,28	4,25E-01
263	Epaisseur corticale moyenne du gyrus frontal supérieur droit	0,05	0,31	4,32E-01
264	Epaisseur corticale moyenne du cortex entorhinal gauche	0,03	0,27	4,49E-01
265	Epaisseur corticale moyenne du cortex cingulaire postérieur droit	0,03	0,29	4,62E-01
266	Epaisseur corticale moyenne du cortex pariétal supérieur droit	0,02	0,30	4,71E-01
267	Moyenne de l'épaisseur corticale moyenne du côté droit	0,02	0,30	4,76E-01
268	Epaisseur corticale moyenne du cuneus droit	0,00	0,32	5,00E-01
269	Epaisseur corticale moyenne du gyrus temporal inférieur gauche	0,00	0,32	5,00E-01
270	Epaisseur corticale moyenne du gyrus temporal inférieur droit	0,00	0,30	5,00E-01
271	Epaisseur corticale moyenne du cortex occipital latéral droit	0,00	0,32	5,00E-01
272	Epaisseur corticale moyenne cortex du cortex orbito-frontal latéral droit	0,00	0,30	5,00E-01
273	Epaisseur corticale moyenne du gyrus médio-temporal droit	0,00	0,29	5,00E-01
274	Epaisseur corticale moyenne du gyrus para-hippocampique gauche	0,00	0,31	5,00E-01
275	Epaisseur corticale moyenne de la pars orbitalis droite	0,00	0,34	5,00E-01
276	Epaisseur corticale moyenne du cortex péri-calcarin droit	0,00	0,35	5,00E-01
277	Epaisseur corticale moyenne du gyrus pré-central droit	0,00	0,31	5,00E-01
278	Epaisseur corticale moyenne du gyrus supramarginal droit	0,00	0,31	5,00E-01
279	Epaisseur corticale moyenne du pôle temporal droit	0,00	0,29	5,00E-01
280	Epaisseur corticale moyenne du cortex temporal transverse droit	0,00	0,32	5,00E-01
281	Epaisseur corticale moyenne du cortex insulaire gauche	0,00	0,31	5,00E-01
282	Epaisseur corticale moyenne du cortex insulaire droit	0,00	0,32	5,00E-01
283	Volume de SG du gyrus para-hippocampique gauche	0,45	0,32	6,30E-02
284	Volume de SG du cortex entorhinal droit	0,52	0,37	1,10E-01
285	Volume de SG du gyrus pré-central gauche	0,28	0,29	1,39E-01
286	Volume de SG du gyrus post central droit	0,33	0,33	1,63E-01
287	Volume de SG du cortex orbito-frontal latéral droit	0,26	0,31	1,96E-01
288	Volume de SG du gyrus post central gauche	0,22	0,31	2,17E-01
289	Volume de SG de l'Isthme du cortex cingulaire droit	0,22	0,30	2,20E-01

	Marqueur IRM	h ²	ET	p
290	Volume de SG du cortex du pré-cuneus droit	0,18	0,31	2,71E-01
291	Volume de SG du cortex occipital latéral droit	0,20	0,33	2,81E-01
292	Volume de SG du pôle frontal droit	0,16	0,30	2,84E-01
293	Volume de SG du gyrus fusiforme droit	0,18	0,32	2,93E-01
294	Volume de SG du lobule paracentral gauche	0,15	0,30	2,95E-01
295	Volume de SG du gyrus supramarginal droit	0,17	0,33	3,14E-01
296	Volume de SG de la pars triangularis droite	0,13	0,31	3,44E-01
297	Volume de SG de la pars orbitalis droite	0,12	0,30	3,46E-01
298	Volume de SG du cortex occipital latéral gauche	0,09	0,28	3,55E-01
299	Volume de SG du gyrus médio-temporal droit	0,08	0,26	3,65E-01
300	Volume de SG du gyrus para-hippocampique droit	0,11	0,32	3,68E-01
301	Volume de SG du cuneus gauche	0,07	0,28	3,89E-01
302	Volume de SG de la pars orbitalis gauche	0,11	0,33	3,89E-01
303	Volume de SG du gyrus supramarginal gauche	0,05	0,32	4,43E-01
304	Volume de SG du gyrus pariétal supérieur droit	0,04	0,30	4,46E-01
305	Volume de SG du gyrus médio-temporal gauche	0,03	0,27	4,47E-01
306	Volume de SG du pôle temporal gauche	0,03	0,29	4,62E-01
307	Volume de SG du bord supérieur du sillon temporal supérieur gauche	0,00	0,30	5,00E-01
308	Volume de SG du bord supérieur du sillon temporal supérieur droit	0,00	0,29	5,00E-01
309	Volume de SG de la partie caudale du cortex cingulaire antérieur gauche	0,00	0,34	5,00E-01
310	Volume de SG de la partie caudale du cortex cingulaire antérieur droit	0,00	0,29	5,00E-01
311	Volume de SG de la partie caudale du gyrus frontal moyen gauche	0,00	0,30	5,00E-01
312	Volume de SG de la partie caudale du gyrus frontal moyen droit	0,00	0,34	5,00E-01
313	Volume de SG du cuneus droit	0,00	0,30	5,00E-01
314	Volume de SG du cortex entorhinal gauche	0,00	0,27	5,00E-01
315	Volume de SG du gyrus fusiforme gauche	0,00	0,36	5,00E-01
316	Volume de SG du cortex pariétal inférieur gauche	0,00	0,31	5,00E-01
317	Volume de SG du cortex pariétal inférieur droit	0,00	0,33	5,00E-01
318	Volume de SG du gyrus temporal inférieur gauche	0,00	0,36	5,00E-01
319	Volume de SG du gyrus temporal inférieur droit	0,00	0,31	5,00E-01
320	Volume de SG de l'Isthme du cortex cingulaire gauche	0,00	0,31	5,00E-01
321	Volume de SG du cortex orbito-frontal latéral gauche	0,00	0,31	5,00E-01
322	Volume de SG du gyrus lingual gauche	0,00	0,32	5,00E-01
323	Volume de SG du gyrus lingual droit	0,00	0,29	5,00E-01
324	Volume de SG du cortex orbito-frontal médial gauche	0,00	0,29	5,00E-01
325	Volume de SG du cortex orbito-frontal médial droit	0,00	0,29	5,00E-01
326	Volume de SG du lobule paracentral droit	0,00	0,30	5,00E-01
327	Volume de SG de la pars opercularis gauche	0,00	0,28	5,00E-01
328	Volume de SG de la pars opercularis droite	0,00	0,37	5,00E-01
329	Volume de SG de la pars triangularis gauche	0,00	0,29	5,00E-01
330	Volume de SG du cortex péri-calcarin gauche	0,00	0,30	5,00E-01
331	Volume de SG du cortex péri-calcarin droit	0,00	0,31	5,00E-01
332	Volume de SG du cortex cingulaire postérieur gauche	0,00	0,32	5,00E-01
333	Volume de SG du cortex cingulaire postérieur droit	0,00	0,33	5,00E-01
334	Volume de SG du gyrus pré-central droit	0,00	0,34	5,00E-01

	Marqueur IRM	h ²	ET	p
335	Volume de SG du cortex du pré-cuneus gauche	0,00	0,31	5,00E-01
336	Volume de SG du rostre du cortex cingulaire antérieur gauche	0,00	0,29	5,00E-01
337	Volume de SG du rostre du cortex cingulaire antérieur droit	0,00	0,31	5,00E-01
338	Volume de SG du rostre du gyrus frontal moyen gauche	0,00	0,35	5,00E-01
339	Volume de SG du rostre du gyrus frontal moyen droit	0,00	0,33	5,00E-01
340	Volume de SG du gyrus frontal supérieur gauche	0,00	0,38	5,00E-01
341	Volume de SG du gyrus frontal supérieur droit	0,00	0,33	5,00E-01
342	Volume de SG du cortex pariétal supérieur gauche	0,00	0,31	5,00E-01
343	Volume de SG du cortex pariétal supérieur droit	0,00	0,34	5,00E-01
344	Volume de SG du gyrus pariétal supérieur gauche	0,00	0,37	5,00E-01
345	Volume de SG du pôle frontal gauche	0,00	0,27	5,00E-01
346	Volume de SG du pôle temporal droit	0,00	0,30	5,00E-01
347	Volume de SG du cortex temporal transverse gauche	0,00	0,30	5,00E-01
348	Volume de SG du cortex temporal transverse droit	0,00	0,30	5,00E-01
349	Volume de SG du cortex insulaire gauche	0,00	0,27	5,00E-01
350	Volume de SG du cortex insulaire droit	0,00	0,34	5,00E-01

h² = héritabilité estimée, ET = Ecart-type ; SG = Substance Grise ; SB = Substance Blanche

p en gras : significatif au risque de première espèce de 0,05 ; p en bleu : inférieur à 3,28E-04 (seuil corrigé)

Annexe 5 : Résultats des analyses d'héritabilité sur les données de génotypage pangénomique (variants fréquents)

Tableau 7 : Résultats des analyses d'héritabilité des marqueurs mesurés en IRM cérébrale chez les sujets de 18 - 35 ans de la cohorte i-Share ayant des données de génotypage pangénomique et d'IRM cérébrale et une parenté estimée à moins de 2,5 % (n = 1 464), Bordeaux, 2015 – 2017

	Marqueur IRM	h ²	ET	p
Volumes globaux				
1	Volume de LCR en dehors ventricules (sillons)	0,31	0,22	8,27E-02
2	Volume total de LCR (LOG)	0,20	0,22	1,75E-01
3	Volume de LCR au sein des ventricules (LOG)	0,20	0,22	1,81E-01
4	Volume Total Intracrânien estimé	0,74	0,21	2,82E-04
5	Volume de SG corticale de l'hémisphère droit	0,52	0,23	1,60E-02
6	Ratio entre le volume du masque et le volume total intracrânien estimé	0,41	0,22	3,51E-02
7	Volume total de SG corticale des hémisphères cérébraux	0,40	0,23	4,62E-02
8	Volume de SG corticale de l'hémisphère gauche	0,25	0,23	1,40E-01
9	Volume total de la SG corticale (corticale des hémisphères cérébraux et du cervelet)	0,14	0,23	2,74E-01
10	Volume total du masque	0,14	0,23	2,74E-01
11	Volume cérébral segmenté avec les ventricules, le LCR et les plexus choroïdes	0,10	0,24	3,48E-01
12	Ratio du volume cérébral segmenté avec les ventricules, le LCR et les plexus choroïdes sur le volume total intracrânien estimé	0,06	0,24	3,99E-01
13	Volume cérébral segmenté SANS les ventricules, le LCR et les plexus choroïdes	0,03	0,24	4,57E-01
14	Volume de SB de l'hémisphère cérébral droit	0,41	0,23	4,08E-02
15	Volume de SB de l'hémisphère gauche	0,41	0,23	4,35E-02
16	Volume total de SB des hémisphères cérébraux	0,40	0,23	4,61E-02
17	Volume total [gauche+droite avec hémisphère cérébral + cervelet] de SB des deux hémisphères	0,39	0,23	4,90E-02
18	Volume total de SB (hémisphérique + corps calleux + cervelet)	0,39	0,23	4,92E-02
19	Volume de SB de l'hémisphère cérébral gauche	0,38	0,23	5,83E-02
20	Volume de SB de l'hémisphère droit	0,35	0,23	6,96E-02
Marqueurs du Cervelet				
21	Volume de SG cérébelleuse droite	0,28	0,22	1,06E-01
22	Volume de SB cérébelleuse gauche	0,24	0,23	1,60E-01
23	Volume total de SB cérébelleuse	0,19	0,23	2,21E-01
24	Volume total de SG cérébelleuse	0,16	0,23	2,42E-01
25	Volume de SB cérébelleuse droite	0,06	0,23	3,96E-01
26	Volume de SG cérébelleuse gauche	0,03	0,23	4,52E-01
Marqueurs du tronc cérébral				
27	Volume du tronc cérébral	0,23	0,22	1,47E-01
28	Volume du pont	0,19	0,22	1,89E-01
29	Volume bulbe	0,17	0,22	2,25E-01
30	Volume total du tronc cérébral (non égal à la somme des 4 volumes des sous segmentations)	0,12	0,22	2,86E-01
31	Volume du mésencéphale	0,10	0,23	3,36E-01

	Marqueur IRM	h ²	ET	p
32	Volume des pédoncules cérébelleux supérieurs	0,00	0,23	5,00E-01
	Volumes sous-corticaux			
33	Volume de SB du corps calleux antérieur	0,67	0,22	2,50E-03
34	Volume de SB du corps calleux antéro-moyen	0,58	0,21	3,25E-03
35	Volume total du corps calleux [postérieur +postéro-moyen + central +antéro-moyen +antérieur]	0,58	0,22	4,88E-03
36	Volume de SB du corps calleux postéro-moyen	0,52	0,22	8,15E-03
37	Volume de SB du corps calleux postérieur	0,43	0,22	2,84E-02
38	Volume de SB du corps calleux central	0,40	0,22	2,89E-02
39	Volume du chiasma optique	0,13	0,23	3,00E-01
40	Volume des ventricules et des plexus choroïdes (LOG)	0,19	0,22	1,89E-01
41	Volume plexus choroïdes du côté gauche	0,02	0,22	4,64E-01
42	Volume plexus choroïdes du côté droit	0,00	0,23	5,00E-01
43	Volume total de SG des hippocampes	1,00	0,20	4,26E-07
44	Volume de SG de l'hippocampe gauche	1,00	0,20	1,39E-06
45	Volume de SG de l'hippocampe droit	0,91	0,20	9,74E-06
46	Volume de SG du pallidum droit	0,76	0,21	2,24E-04
47	Volume total de SG des noyaux caudés	0,75	0,21	2,85E-04
48	Volume de SG du noyau caudé gauche	0,72	0,21	3,71E-04
49	Volume total de SG des pallidum	0,72	0,21	3,98E-04
50	Volume de SG du noyau caudé droit	0,71	0,21	6,73E-04
51	Volume de SG du putamen droit	0,69	0,22	1,05E-03
52	Volume total de SG sous corticale (incluant thalamus, noyaux caudés, putamen, pallidum, amygdales, noyaux accumbens, diencephale antérieur et hippocampes)	0,70	0,22	1,16E-03
53	Volume total de SG des amygdales	0,66	0,22	2,30E-03
54	Volume total de SG des putamen	0,57	0,22	6,07E-03
55	Volume de SG du pallidum gauche	0,52	0,22	8,85E-03
56	Volume de SG de l'amygdale droite	0,51	0,23	1,65E-02
57	Volume de SG de l'amygdale gauche	0,49	0,22	1,68E-02
58	Volume de SG du putamen gauche	0,39	0,22	4,16E-02
59	Volume de SG du noyau accumbens droit	0,29	0,23	1,10E-01
60	Volume total de SG des noyaux accumbens	0,09	0,23	3,44E-01
61	Volume de SG du thalamus gauche	0,09	0,22	3,51E-01
62	Volume total de SG des thalamus	0,06	0,22	3,97E-01
63	Volume de SG du thalamus droit	0,00	0,21	5,00E-01
64	Volume de SG du noyau accumbens gauche	0,00	0,23	5,00E-01
65	Volume total de SG du diencephale antérieur	0,40	0,22	3,96E-02
66	Volume de SG du diencephale antérieur gauche	0,34	0,22	6,12E-02
67	Volume de SG du diencephale antérieur droit	0,34	0,23	6,91E-02
	Mesures corticales			
68	Surface de l'interface SG/SB du gyrus post central droit	0,62	0,23	5,85E-03
69	Surface de l'interface SG-SB du bord supérieur du sillon temporal supérieur gauche	0,53	0,22	9,00E-03
70	Surface de l'interface SG-SB du côté droit	0,50	0,22	1,33E-02

	Marqueur IRM	h ²	ET	p
71	Surface totale de l'interface SG-SB	0,49	0,22	1,51E-02
72	Surface de l'interface SG-SB du côté gauche	0,45	0,22	2,28E-02
73	Surface de l'interface SG/SB du pôle temporal gauche	0,45	0,23	2,60E-02
74	Surface de l'interface SG/SB du cortex orbito-frontal médial droit	0,40	0,22	3,82E-02
75	Surface de l'interface SG/SB du cortex pariétal inférieur gauche	0,42	0,23	3,96E-02
76	Surface de l'interface SG/SB de la pars opercularis gauche	0,39	0,22	4,00E-02
77	Surface de l'interface SG/SB du gyrus médio-temporal gauche	0,40	0,23	4,02E-02
78	Surface de l'interface SG/SB du cortex pariétal inférieur droit	0,38	0,23	5,13E-02
79	Surface de l'interface SG/SB du cuneus droit	0,34	0,22	5,75E-02
80	Surface de l'interface SG/SB du gyrus temporal inférieur droit	0,36	0,22	5,94E-02
81	Surface de l'interface SG/SB du cortex péri-calcarin droit	0,33	0,22	6,02E-02
82	Surface de l'interface SG/SB de la partie caudale du gyrus frontal moyen gauche	0,35	0,23	6,29E-02
83	Surface de l'interface SG/SB du cuneus gauche	0,35	0,23	7,25E-02
84	Surface de l'interface SG/SB du gyrus temporal inférieur gauche	0,33	0,23	7,71E-02
85	Surface de l'interface SG/SB du cortex péri-calcarin gauche	0,29	0,22	8,61E-02
86	Surface de l'interface SG/SB du gyrus frontal supérieur gauche	0,29	0,22	9,38E-02
87	Surface de l'interface SG/SB de la pars orbitalis droite	0,28	0,22	9,96E-02
88	Surface de l'interface SG/SB du gyrus fusiforme droit	0,29	0,22	1,01E-01
89	Surface de l'interface SG/SB du gyrus pré-central gauche	0,30	0,23	1,09E-01
90	Surface de l'interface SG/SB du cortex orbito-frontal médial gauche	0,26	0,22	1,12E-01
91	Surface de l'interface SG/SB du pôle frontal gauche	0,28	0,23	1,25E-01
92	Surface de l'interface SG/SB du gyrus frontal supérieur droit	0,25	0,22	1,26E-01
93	Surface de l'interface SG/SB du cortex entorhinal droit	0,27	0,23	1,28E-01
94	Surface de l'interface SG/SB du cortex insulaire droit	0,25	0,23	1,38E-01
95	Surface de l'interface SG/SB de la pars triangularis droite	0,24	0,22	1,48E-01
96	Surface de l'interface SG/SB de la pars triangularis gauche	0,23	0,23	1,62E-01
97	Surface de l'interface SG/SB du gyrus para-hippocampique droit	0,25	0,24	1,66E-01
98	Surface de l'interface SG/SB du pôle temporal droit	0,22	0,23	1,72E-01
99	Surface de l'interface SG/SB du gyrus pré-central droit	0,20	0,22	1,77E-01
100	Surface de l'interface SG/SB du lobule paracentral gauche	0,20	0,23	1,93E-01
101	Surface de l'interface SG/SB de l'isthme du cortex cingulaire droit	0,21	0,23	1,95E-01
102	Surface de l'interface SG/SB du cortex entorhinal gauche	0,19	0,23	1,99E-01
103	Surface de l'interface SG/SB du gyrus lingual droit	0,17	0,21	2,01E-01
104	Surface de l'interface SG/SB du cortex cingulaire postérieur droit	0,17	0,22	2,14E-01
105	Surface de l'interface SG/SB du gyrus supramarginal droit	0,17	0,22	2,20E-01
106	Surface de l'interface SG/SB du gyrus médio-temporal droit	0,19	0,23	2,21E-01
107	Surface de l'interface SG/SB du gyrus post central gauche	0,18	0,23	2,22E-01
108	Surface de l'interface SG/SB de la pars opercularis droite	0,16	0,22	2,30E-01
109	Surface de l'interface SG/SB du cortex occipital latéral droit	0,17	0,23	2,34E-01
110	Surface de l'interface SG/SB de la partie caudale du cortex cingulaire antérieur gauche	0,16	0,22	2,42E-01
111	Surface de l'interface SG/SB du cortex orbito-frontal latéral	0,15	0,23	2,56E-01
112	Surface de l'interface SG/SB du rostre du gyrus frontal moyen gauche	0,15	0,23	2,57E-01
113	Surface de l'interface SG/SB du cortex du pré-cuneus droit	0,15	0,23	2,67E-01

	Marqueur IRM	h ²	ET	p
114	Surface de l'interface SG/SB du cortex du pré-cuneus gauche	0,13	0,22	2,75E-01
115	Surface de l'interface SG/SB du cortex cingulaire postérieur gauche	0,10	0,23	3,31E-01
116	Surface de l'interface SG/SB du rostre du gyrus frontal moyen droit	0,09	0,22	3,40E-01
117	Surface de l'interface SG/SB du cortex orbito-frontal latéral droit	0,10	0,23	3,44E-01
118	Surface de l'interface SG-SB du bord supérieur du sillon temporal supérieur droit	0,08	0,23	3,76E-01
119	Surface de l'interface SG/SB de l'isthme du cortex cingulaire gauche	0,07	0,23	3,77E-01
120	Surface de l'interface SG/SB de la partie caudale du gyrus frontal moyen droit	0,06	0,22	3,84E-01
121	Surface de l'interface SG/SB du pôle frontal droit	0,06	0,23	3,95E-01
122	Surface de l'interface SG/SB du cortex pariétal supérieur droit	0,06	0,23	3,98E-01
123	Surface de l'interface SG/SB du cortex occipital latéral gauche	0,05	0,22	4,05E-01
124	Surface de l'interface SG/SB du gyrus lingual gauche	0,04	0,22	4,24E-01
125	Surface de l'interface SG/SB de la partie caudale du cortex cingulaire antérieur droit	0,00	0,22	5,00E-01
126	Surface de l'interface SG/SB du gyrus fusiforme gauche	0,00	0,23	5,00E-01
127	Surface de l'interface SG/SB du gyrus para-hippocampique gauche	0,00	0,22	5,00E-01
128	Surface de l'interface SG/SB du lobule paracentral droit	0,00	0,23	5,00E-01
129	Surface de l'interface SG/SB de la pars orbitalis gauche	0,00	0,23	5,00E-01
130	Surface de l'interface SG/SB du rostre du cortex cingulaire antérieur gauche	0,00	0,22	5,00E-01
131	Surface de l'interface SG/SB du rostre du cortex cingulaire antérieur droit	0,00	0,22	5,00E-01
132	Surface de l'interface SG/SB du cortex pariétal supérieur gauche	0,00	0,23	5,00E-01
133	Surface de l'interface SG/SB du gyrus pariétal supérieur gauche	0,00	0,23	5,00E-01
134	Surface de l'interface SG/SB du gyrus pariétal supérieur droit	0,00	0,23	5,00E-01
135	Surface de l'interface SG/SB du gyrus supramarginal gauche	0,00	0,22	5,00E-01
136	Surface de l'interface SG/SB du cortex temporal transverse gauche	0,00	0,23	5,00E-01
137	Surface de l'interface SG/SB du cortex temporal transverse droit	0,00	0,23	5,00E-01
138	Surface de l'interface SG/SB du cortex insulaire gauche	0,00	0,23	5,00E-01
139	Surface piale du cortex orbito-frontal latéral	0,57	0,22	5,21E-03
140	Surface piale du côté droit	0,52	0,22	1,20E-02
141	Surface piale du gyrus post central droit	0,51	0,23	1,76E-02
142	Surface piale totale	0,47	0,22	2,01E-02
143	Surface piale du gyrus fusiforme droit	0,43	0,22	3,09E-02
144	Surface piale du gyrus pré-central gauche	0,46	0,23	3,18E-02
145	Surface piale du côté gauche	0,40	0,22	3,90E-02
146	Surface piale du gyrus temporal inférieur gauche	0,40	0,22	4,14E-02
147	Surface piale du cortex pariétal inférieur gauche	0,41	0,23	4,47E-02
148	Surface piale du cortex insulaire droit	0,38	0,22	4,77E-02
149	Surface piale de du cuneus droit	0,34	0,22	6,03E-02
150	Surface piale du gyrus frontal supérieur droit	0,33	0,22	6,89E-02
151	Surface piale de la pars orbitalis droite	0,31	0,22	7,85E-02
152	Surface piale de la pars triangularis droite	0,32	0,22	8,11E-02
153	Surface piale du cortex péri-calcarin gauche	0,29	0,22	9,19E-02
154	Surface piale du cortex pariétal inférieur droit	0,31	0,23	9,38E-02

	Marqueur IRM	h ²	ET	p
155	Surface piale du gyrus para-hippocampique droit	0,32	0,23	9,41E-02
156	Surface piale de la pars opercularis gauche	0,30	0,22	9,63E-02
157	Surface piale du cortex orbito-frontal latéral droit	0,31	0,23	1,01E-01
158	Surface piale de du cortex entorhinal droit	0,30	0,23	1,05E-01
159	Surface piale du cortex orbito-frontal médial droit	0,28	0,22	1,06E-01
160	Surface piale du lobule paracentral gauche	0,28	0,23	1,07E-01
161	Surface piale du cortex péri-calcarin droit	0,26	0,22	1,11E-01
162	Surface piale du bord supérieur du sillon temporal supérieur gauche	0,27	0,23	1,16E-01
163	Surface piale du rostre du gyrus frontal moyen droit	0,26	0,22	1,19E-01
164	Surface piale de du cortex entorhinal gauche	0,27	0,23	1,28E-01
165	Surface piale de de la partie caudale du gyrus frontal moyen gauche	0,24	0,22	1,41E-01
166	Surface piale du cortex cingulaire postérieur gauche	0,25	0,23	1,44E-01
167	Surface piale du gyrus médio-temporal gauche	0,22	0,22	1,51E-01
168	Surface piale du gyrus frontal supérieur gauche	0,22	0,22	1,55E-01
169	Surface piale du gyrus temporal inférieur droit	0,22	0,23	1,69E-01
170	Surface piale de la partie caudale du cortex cingulaire antérieur gauche	0,21	0,22	1,76E-01
171	Surface piale de la pars triangularis gauche	0,20	0,22	1,86E-01
172	Surface piale de du cuneus gauche	0,22	0,23	1,86E-01
173	Surface piale du gyrus supramarginal droit	0,18	0,22	2,07E-01
174	Surface piale du gyrus médio-temporal droit	0,20	0,23	2,12E-01
175	Surface piale de l'Isthme du cortex cingulaire gauche	0,16	0,23	2,32E-01
176	Surface piale de l'Isthme du cortex cingulaire droit	0,17	0,23	2,39E-01
177	Surface piale de la pars opercularis droite	0,15	0,23	2,53E-01
178	Surface piale du cortex cingulaire postérieur droit	0,15	0,22	2,54E-01
179	Surface piale du gyrus pré-central droit	0,13	0,22	2,74E-01
180	Surface piale du rostre du gyrus frontal moyen gauche	0,13	0,23	2,78E-01
181	Surface piale du cortex orbito-frontal médial gauche	0,12	0,22	2,87E-01
182	Surface piale du gyrus lingual droit	0,11	0,22	2,98E-01
183	Surface piale du cortex occipital latéral gauche	0,11	0,22	3,12E-01
184	Surface piale du pôle temporal droit	0,12	0,24	3,18E-01
185	Surface piale de de la partie caudale du gyrus frontal moyen droit	0,10	0,22	3,31E-01
186	Surface piale du pôle temporal gauche	0,10	0,23	3,32E-01
187	Surface piale du cortex occipital latéral droit	0,09	0,23	3,56E-01
188	Surface piale du gyrus pariétal supérieur gauche	0,07	0,23	3,73E-01
189	Surface piale du pôle frontal gauche	0,07	0,23	3,82E-01
190	Surface piale du cortex temporal transverse gauche	0,06	0,23	4,05E-01
191	Surface piale de la pars orbitalis gauche	0,05	0,22	4,14E-01
192	Surface piale du pôle frontal droit	0,04	0,24	4,44E-01
193	Surface piale du cortex temporal transverse droit	0,03	0,23	4,52E-01
194	Surface piale du gyrus lingual gauche	0,01	0,21	4,75E-01
195	Surface piale du bord supérieur du sillon temporal supérieur droit	0,01	0,23	4,82E-01
196	Surface piale du cortex pariétal supérieur gauche	0,01	0,22	4,90E-01
197	Surface piale de la partie caudale du cortex cingulaire antérieur droit	0,00	0,22	5,00E-01
198	Surface piale du gyrus fusiforme gauche	0,00	0,23	5,00E-01
199	Surface piale du gyrus para-hippocampique gauche	0,00	0,22	5,00E-01

	Marqueur IRM	h ²	ET	p
200	Surface piale du lobule paracentral droit	0,00	0,23	5,00E-01
201	Surface piale du gyrus post central gauche	0,00	0,23	5,00E-01
202	Surface piale du cortex du pré-cuneus gauche	0,00	0,22	5,00E-01
203	Surface piale du cortex du pré-cuneus droit	0,00	0,23	5,00E-01
204	Surface piale du rostre du cortex cingulaire antérieur gauche	0,00	0,23	5,00E-01
205	Surface piale du rostre du cortex cingulaire antérieur droit	0,00	0,22	5,00E-01
206	Surface piale du cortex pariétal supérieur droit	0,00	0,23	5,00E-01
207	Surface piale du gyrus pariétal supérieur droit	0,00	0,23	5,00E-01
208	Surface piale du gyrus supramarginal gauche	0,00	0,22	5,00E-01
209	Surface piale du cortex insulaire gauche	0,00	0,23	5,00E-01
210	Épaisseur corticale moyenne du cortex entorhinal gauche	0,64	0,21	1,12E-03
211	Épaisseur corticale moyenne du gyrus supramarginal gauche	0,48	0,21	9,53E-03
212	Épaisseur corticale moyenne du cuneus gauche	0,45	0,22	2,33E-02
213	Épaisseur corticale moyenne de la pars orbitalis gauche	0,44	0,22	2,81E-02
214	Épaisseur corticale moyenne du cortex insulaire gauche	0,37	0,21	3,03E-02
215	Épaisseur corticale moyenne du gyrus médio-temporal gauche	0,39	0,22	3,59E-02
216	Épaisseur corticale moyenne du cortex insulaire droit	0,38	0,22	4,00E-02
217	Épaisseur corticale moyenne du cortex pariétal supérieur droit	0,37	0,22	4,27E-02
218	Épaisseur corticale moyenne du cortex du pré-cuneus droit	0,38	0,22	4,53E-02
219	Épaisseur corticale moyenne du cortex occipital latéral droit	0,33	0,21	4,82E-02
220	Épaisseur corticale moyenne du lobule paracentral droit	0,36	0,22	5,57E-02
221	Épaisseur corticale moyenne du gyrus para-hippocampique gauche	0,35	0,22	5,79E-02
222	Épaisseur corticale moyenne cortex du gyrus lingual droit	0,34	0,22	6,82E-02
223	Épaisseur corticale moyenne cortex du cortex orbito-frontal médial gauche	0,30	0,22	8,34E-02
224	Épaisseur corticale moyenne du gyrus fusiforme droit	0,31	0,22	8,61E-02
225	Épaisseur corticale moyenne cortex du cortex orbito-frontal latéral	0,29	0,22	8,82E-02
226	Épaisseur corticale moyenne du rostre du cortex cingulaire antérieur gauche	0,31	0,23	8,86E-02
227	Épaisseur corticale moyenne du rostre du gyrus frontal moyen droit	0,30	0,23	9,46E-02
228	Moyenne de l'épaisseur corticale moyenne du côté gauche	0,28	0,22	9,78E-02
229	Épaisseur corticale moyenne de la partie caudale du gyrus frontal moyen droit	0,29	0,22	9,97E-02
230	Épaisseur corticale moyenne du rostre du gyrus frontal moyen gauche	0,26	0,22	1,02E-01
231	Épaisseur corticale moyenne du gyrus fusiforme gauche	0,28	0,23	1,08E-01
232	Épaisseur corticale moyenne du gyrus pré-central gauche	0,29	0,23	1,09E-01
233	Épaisseur corticale moyenne de la pars orbitalis droite	0,27	0,22	1,18E-01
234	Épaisseur corticale moyenne du pôle frontal droit	0,25	0,22	1,18E-01
235	Épaisseur corticale moyenne du gyrus frontal supérieur gauche	0,26	0,23	1,25E-01
236	Épaisseur corticale moyenne du gyrus pré-central droit	0,26	0,23	1,35E-01
237	Épaisseur corticale moyenne du lobule paracentral gauche	0,24	0,22	1,39E-01
238	Épaisseur corticale moyenne du gyrus frontal supérieur droit	0,26	0,23	1,44E-01
239	Moyenne de l'épaisseur corticale moyenne totale	0,23	0,22	1,46E-01
240	Épaisseur corticale moyenne du gyrus temporal inférieur droit	0,25	0,23	1,58E-01
241	Épaisseur corticale moyenne cortex du gyrus lingual gauche	0,23	0,23	1,63E-01
242	Épaisseur corticale moyenne de la pars triangularis gauche	0,21	0,22	1,63E-01

	Marqueur IRM	h ²	ET	p
243	Moyenne de l'épaisseur corticale moyenne du côté droit	0,19	0,22	1,88E-01
244	Epaisseur corticale moyenne de la partie caudale du cortex cingulaire antérieur gauche	0,21	0,23	1,89E-01
245	Epaisseur corticale moyenne de la partie caudale du gyrus frontal moyen gauche	0,18	0,22	2,11E-01
246	Epaisseur corticale moyenne du cortex pariétal supérieur gauche	0,16	0,22	2,28E-01
247	Epaisseur corticale moyenne de la pars opercularis gauche	0,15	0,22	2,47E-01
248	Epaisseur corticale moyenne du cortex temporal transverse droit	0,15	0,23	2,49E-01
249	Epaisseur corticale moyenne du gyrus pariétal supérieur droit	0,15	0,23	2,50E-01
250	Epaisseur corticale moyenne du gyrus temporal inférieur gauche	0,13	0,22	2,75E-01
251	Epaisseur corticale moyenne du gyrus temporal inférieur gauche	0,14	0,23	2,75E-01
252	Epaisseur corticale moyenne du cortex occipital latéral gauche	0,12	0,22	2,85E-01
253	Epaisseur corticale moyenne cortex du cortex orbito-frontal médial droit	0,12	0,23	3,04E-01
254	Epaisseur corticale moyenne du pôle frontal gauche	0,11	0,22	3,06E-01
255	Epaisseur corticale moyenne du cortex du pré-cuneus gauche	0,10	0,23	3,41E-01
256	Epaisseur corticale moyenne du gyrus temporal inférieur droit	0,07	0,22	3,78E-01
257	Epaisseur corticale moyenne du rostre du cortex cingulaire antérieur droit	0,07	0,23	3,82E-01
258	Epaisseur corticale moyenne du cortex pariétal inférieur gauche	0,06	0,22	3,93E-01
259	Epaisseur corticale moyenne du cortex péri-calcarin gauche	0,06	0,22	3,97E-01
260	Epaisseur corticale moyenne du gyrus supramarginal droit	0,06	0,23	4,07E-01
261	Epaisseur corticale moyenne de la pars triangularis droite	0,04	0,22	4,34E-01
262	Epaisseur corticale moyenne du gyrus pariétal supérieur gauche	0,04	0,22	4,34E-01
263	Epaisseur corticale moyenne du cortex pariétal inférieur droit	0,04	0,23	4,37E-01
264	Epaisseur corticale moyenne du cortex temporal transverse gauche	0,03	0,22	4,46E-01
265	Epaisseur corticale moyenne du gyrus para-hippocampique droit	0,03	0,23	4,50E-01
266	Epaisseur corticale moyenne de l'Isthme du cortex cingulaire droit	0,03	0,22	4,52E-01
267	Epaisseur corticale moyenne de l'Isthme du cortex cingulaire gauche	0,02	0,22	4,61E-01
268	Epaisseur corticale moyenne du cuneus droit	0,02	0,22	4,72E-01
269	Epaisseur corticale moyenne du cortex cingulaire postérieur gauche	0,01	0,24	4,87E-01
270	Epaisseur corticale moyenne du bord supérieur du sillon temporal supérieur gauche	0,00	0,23	5,00E-01
271	Epaisseur corticale moyenne du bord supérieur du sillon temporal supérieur droit	0,00	0,23	5,00E-01
272	Epaisseur corticale moyenne de la partie caudale du cortex cingulaire antérieur droit	0,00	0,23	5,00E-01
273	Epaisseur corticale moyenne du cortex entorhinal droit	0,00	0,23	5,00E-01
274	Epaisseur corticale moyenne cortex du cortex orbito-frontal latéral droit	0,00	0,23	5,00E-01
275	Epaisseur corticale moyenne du gyrus médio-temporal droit	0,00	0,22	5,00E-01
276	Epaisseur corticale moyenne de la pars opercularis droite	0,00	0,22	5,00E-01
277	Epaisseur corticale moyenne du cortex péri-calcarin droit	0,00	0,22	5,00E-01
278	Epaisseur corticale moyenne du cortex cingulaire postérieur droit	0,00	0,23	5,00E-01
279	Epaisseur corticale moyenne du pôle temporal gauche	0,00	0,23	5,00E-01
280	Epaisseur corticale moyenne du pôle temporal droit	0,00	0,23	5,00E-01
281	Volume de SG du cortex orbito-frontal latéral gauche	0,53	0,22	6,92E-03
282	Volume de SG du cortex orbito-frontal latéral droit	0,56	0,22	8,63E-03

	Marqueur IRM	h ²	ET	p
283	Volume de SG du cortex entorhinal droit	0,53	0,22	1,24E-02
284	Volume de SG du bord supérieur du sillon temporal supérieur gauche	0,48	0,22	1,51E-02
285	Volume de SG de la pars triangularis droite	0,47	0,22	1,59E-02
286	Volume de SG de la pars orbitalis droite	0,46	0,22	2,06E-02
287	Volume de SG du pôle frontal droit	0,45	0,23	2,63E-02
288	Volume de SG du gyrus post central droit	0,47	0,23	2,82E-02
289	Volume de SG du cortex péri-calcarin gauche	0,39	0,22	3,46E-02
290	Volume de SG de la partie caudale du gyrus frontal moyen gauche	0,40	0,22	3,94E-02
291	Volume de SG du gyrus temporal inférieur droit	0,40	0,23	4,68E-02
292	Volume de SG du cuneus droit	0,38	0,22	4,76E-02
293	Volume de SG du cortex péri-calcarin droit	0,34	0,21	4,82E-02
294	Volume de SG du gyrus fusiforme droit	0,37	0,22	4,94E-02
295	Volume de SG du gyrus médio-temporal gauche	0,37	0,22	5,11E-02
296	Volume de SG du gyrus temporal inférieur gauche	0,38	0,23	5,50E-02
297	Volume de SG du cortex insulaire droit	0,32	0,22	7,52E-02
298	Volume de SG du gyrus frontal supérieur droit	0,31	0,22	8,07E-02
299	Volume de SG du cortex entorhinal gauche	0,32	0,23	8,89E-02
300	Volume de SG du cortex pariétal inférieur gauche	0,32	0,23	9,90E-02
301	Volume de SG du gyrus para-hippocampique droit	0,30	0,23	1,01E-01
302	Volume de SG du cortex pariétal inférieur droit	0,29	0,23	1,04E-01
303	Volume de SG du cortex orbito-frontal médial droit	0,27	0,22	1,11E-01
304	Volume de SG de la pars opercularis gauche	0,27	0,23	1,21E-01
305	Volume de SG de la pars orbitalis gauche	0,23	0,22	1,48E-01
306	Volume de SG du gyrus pré-central gauche	0,27	0,24	1,51E-01
307	Volume de SG du rostre du gyrus frontal moyen droit	0,23	0,22	1,53E-01
308	Volume de SG du cortex cingulaire postérieur gauche	0,23	0,23	1,65E-01
309	Volume de SG du bord supérieur du sillon temporal supérieur droit	0,21	0,23	1,87E-01
310	Volume de SG du gyrus médio-temporal droit	0,20	0,23	1,98E-01
311	Volume de SG du cuneus gauche	0,21	0,23	2,01E-01
312	Volume de SG du gyrus supramarginal droit	0,18	0,22	2,08E-01
313	Volume de SG du cortex cingulaire postérieur droit	0,16	0,22	2,37E-01
314	Volume de SG du pôle temporal gauche	0,16	0,23	2,56E-01
315	Volume de SG du gyrus frontal supérieur gauche	0,14	0,22	2,66E-01
316	Volume de SG de la partie caudale du cortex cingulaire antérieur gauche	0,13	0,22	2,82E-01
317	Volume de SG du cortex orbito-frontal médial gauche	0,11	0,22	2,92E-01
318	Volume de SG du cortex occipital latéral droit	0,11	0,23	3,13E-01
319	Volume de SG de l'Isthme du cortex cingulaire gauche	0,11	0,23	3,24E-01
320	Volume de SG du lobule paracentral gauche	0,10	0,23	3,34E-01
321	Volume de SG du cortex temporal transverse droit	0,09	0,22	3,37E-01
322	Volume de SG de l'Isthme du cortex cingulaire droit	0,09	0,23	3,45E-01
323	Volume de SG de la partie caudale du gyrus frontal moyen droit	0,08	0,23	3,69E-01
324	Volume de SG du pôle temporal droit	0,08	0,24	3,72E-01
325	Volume de SG du gyrus para-hippocampique gauche	0,07	0,22	3,72E-01
326	Volume de SG de la pars opercularis droite	0,07	0,23	3,74E-01
327	Volume de SG du gyrus pariétal supérieur droit	0,07	0,23	3,74E-01

	Marqueur IRM	h ²	ET	p
328	Volume de SG du cortex pariétal supérieur gauche	0,07	0,22	3,80E-01
329	Volume de SG de la pars triangularis gauche	0,05	0,23	4,11E-01
330	Volume de SG du gyrus pré-central droit	0,04	0,23	4,29E-01
331	Volume de SG du gyrus lingual gauche	0,02	0,22	4,55E-01
332	Volume de SG du gyrus fusiforme gauche	0,03	0,23	4,58E-01
333	Volume de SG du pôle frontal gauche	0,02	0,23	4,58E-01
334	Volume de SG du cortex temporal transverse gauche	0,01	0,22	4,84E-01
335	Volume de SG de la partie caudale du cortex cingulaire antérieur droit	0,00	0,22	5,00E-01
336	Volume de SG du cortex occipital latéral gauche	0,00	0,23	5,00E-01
337	Volume de SG du gyrus lingual droit	0,00	0,23	5,00E-01
338	Volume de SG du lobule paracentral droit	0,00	0,24	5,00E-01
339	Volume de SG du gyrus post central gauche	0,00	0,23	5,00E-01
340	Volume de SG du cortex du pré-cuneus gauche	0,00	0,23	5,00E-01
341	Volume de SG du cortex du pré-cuneus droit	0,00	0,24	5,00E-01
342	Volume de SG du rostre du cortex cingulaire antérieur gauche	0,00	0,22	5,00E-01
343	Volume de SG du rostre du cortex cingulaire antérieur droit	0,00	0,23	5,00E-01
344	Volume de SG du rostre du gyrus frontal moyen gauche	0,00	0,23	5,00E-01
345	Volume de SG du cortex pariétal supérieur droit	0,00	0,23	5,00E-01
346	Volume de SG du gyrus pariétal supérieur gauche	0,00	0,22	5,00E-01
347	Volume de SG du gyrus supramarginal gauche	0,00	0,22	5,00E-01
348	Volume de SG du cortex insulaire gauche	0,00	0,23	5,00E-01

h² = héritabilité estimée, ET = Ecart-type ; SG = Substance Grise ; SB = Substance Blanche

p en gras : significatif au seuil de risque de première espèce de 0,05 ; p en bleu : inférieur à 3,28E-04 (seuil corrigé)

Annexe 6 : Résultats des analyses de corrélation génétique

Tableau 8 : Résultats des analyses de corrélation génétique des marqueurs mesurés en IRM cérébrale chez les sujets de 18 - 35 ans de la cohorte i-Share (Bordeaux, 2015 – 2017, n = 1 464) et les sujets de plus de 65 ans de la cohorte 3C-Dijon ayant des données de génotypage pangénomique et d'IRM cérébrale (Dijon, 1999-2000, n = 1 366) et une parenté estimée à moins de 2,5 %

Marqueur IRM	Sujets jeunes (18 - 35 ans)			Sujets âgés (65+)			Corrélation génétique		
	h ²	ET	p	h ²	ET	p	r _g	ET	p
Volumes globaux									
1 Volume Total Intracrânien estimé	0,74	0,21	2,82E-04	0,23	0,23	1,57E-01	0,93	0,58	6,60E-03
2 Volume total de LCR (LOG)	0,20	0,22	1,75E-01	0,19	0,24	2,12E-01	0,21	0,60	3,66E-01
Marqueurs du cervelet									
3 Volume total de SB cérébelleuse	0,19	0,23	2,21E-01	0,23	0,23	1,59E-01	1,00	1,01	7,62E-02
Marqueurs du tronc cérébral									
4 Volume du tronc cérébral	0,23	0,22	1,47E-01	0,28	0,23	1,08E-01	1,00	0,67	9,97E-03
5 Volume total du tronc cérébral (non égal à la somme des 4 volumes des sous segmentations)	0,12	0,22	2,86E-01	0,28	0,23	1,08E-01	1,00	0,84	7,92E-03
Volumes sous-corticaux									
6 Volume total de la SG corticale (corticale des hémisphères cérébraux et du cervelet)	0,14	0,23	2,74E-01	0,33	0,23	7,40E-02	-0,54	0,65	1,75E-01
7 Volume total de SG corticale des hémisphères cérébraux	0,40	0,23	4,62E-02	0,29	0,23	9,85E-02	-0,51	0,48	1,24E-01
8 Volume total de SG des thalamus	0,06	0,22	3,97E-01	0,20	0,22	1,57E-01	-0,93	1,59	1,78E-01
9 Volume de SG du thalamus gauche	0,09	0,22	3,51E-01	0,28	0,22	9,33E-02	-0,37	0,76	2,92E-01
10 Volume de SG du thalamus droit	0,00	0,21	5,00E-01	0,09	0,21	3,29E-01	-1,00	10,03	5,00E-01
11 Volume total de SG des noyaux caudés	0,75	0,21	2,85E-04	0,05	0,22	4,17E-01	1,00	1,38	5,00E-01
12 Volume de SG du noyau caudé gauche	0,72	0,21	3,71E-04	0,00	0,22	5,00E-01	1,00	1,55	5,00E-01
13 Volume de SG du noyau caudé droit	0,71	0,21	6,73E-04	0,13	0,23	2,73E-01	0,97	1,10	4,35E-02
14 Volume total de SG des pallidum	0,72	0,21	3,98E-04	0,31	0,23	9,34E-02	0,04	0,34	4,49E-01
15 Volume de SG du pallidum gauche	0,52	0,22	8,85E-03	0,23	0,23	1,63E-01	-0,14	0,46	3,84E-01
16 Volume de SG du pallidum droit	0,76	0,21	2,24E-04	0,31	0,23	8,97E-02	0,09	0,32	3,91E-01
17 Volume total de SG des putamen	0,57	0,22	6,07E-03	0,40	0,22	2,91E-02	-0,23	0,33	2,44E-01
18 Volume de SG du putamen gauche	0,39	0,22	4,16E-02	0,33	0,22	5,87E-02	-0,28	0,41	2,44E-01
19 Volume de SG du putamen droit	0,69	0,22	1,05E-03	0,45	0,22	1,63E-02	-0,18	0,29	2,68E-01
20 Volume de SG de l'amygdale gauche	0,49	0,22	1,68E-02	0,16	0,23	2,36E-01	0,53	0,73	1,80E-01
21 Volume total de SG des hippocampes	1,00	0,20	4,26E-07	0,25	0,23	1,40E-01	0,27	0,35	1,14E-01

Marqueur IRM	Sujets jeunes (18 - 35 ans)			Sujets âgés (65+)			Corrélation génétique		
	h ²	ET	p	h ²	ET	p	r _g	ET	p
22 Volume de SG de l'hippocampe gauche	1,00	0,20	1,39E-06	0,32	0,23	8,56E-02	0,07	0,30	3,90E-01
23 Volume de SG de l'hippocampe droit	0,91	0,20	9,74E-06	0,09	0,23	3,45E-01	0,79	1,00	4,49E-02
Mesures corticales									
24 Volume de SG du cuneus gauche	0,21	0,23	2,01E-01	0,00	0,23	5,00E-01	1,00	3,08	5,00E-01
25 Volume de SG du cuneus droit	0,38	0,22	4,76E-02	0,04	0,23	4,26E-01	1,00	1,27	5,00E-01
26 Volume de SG du gyrus fusiforme gauche	0,03	0,23	4,58E-01	0,54	0,23	8,77E-03	-0,12	0,67	4,28E-01
27 Volume de SG du gyrus fusiforme droit	0,37	0,22	4,94E-02	0,18	0,23	2,10E-01	0,09	0,59	4,43E-01
28 Volume de SG du gyrus lingual gauche	0,02	0,22	4,55E-01	0,05	0,23	4,08E-01	-0,99	2,51	2,92E-01
29 Volume de SG du gyrus lingual droit	0,00	0,23	5,00E-01	0,04	0,23	4,25E-01	0,41	2,89	4,40E-01
30 Volume de SG du gyrus para-hippocampique gauche	0,07	0,22	3,72E-01	0,48	0,24	2,20E-02	0,17	0,88	4,21E-01
31 Volume de SG du gyrus para-hippocampique droit	0,30	0,23	1,01E-01	0,16	0,24	2,54E-01	-0,38	0,73	2,92E-01
32 Volume de SG du lobule paracentral gauche	0,10	0,23	3,34E-01	0,03	0,23	4,45E-01	-1,00	62,86	5,00E-01
33 Volume de SG du lobule paracentral droit	0,00	0,24	5,00E-01	0,18	0,23	2,16E-01	-1,00	22,90	5,00E-01
34 Volume de SG du gyrus post central gauche	0,00	0,23	5,00E-01	0,35	0,23	5,73E-02	-1,00	9,30	5,00E-01
35 Volume de SG du gyrus post central droit	0,47	0,23	2,82E-02	0,37	0,23	4,66E-02	0,30	0,39	2,16E-01
36 Volume de SG du gyrus pré-central gauche	0,27	0,24	1,51E-01	0,10	0,23	3,25E-01	0,08	0,70	4,56E-01
37 Volume de SG du gyrus pré-central droit	0,04	0,23	4,29E-01	0,33	0,23	7,32E-02	-0,63	1,13	2,31E-01
38 Volume de SG du cortex du pré-cuneus gauche	0,00	0,23	5,00E-01	0,15	0,23	2,52E-01	1,00	6,81	5,00E-01
39 Volume de SG du cortex du pré-cuneus droit	0,00	0,24	5,00E-01	0,00	0,23	5,00E-01	-1,00	130876,27	5,00E-01
40 Volume de SG du gyrus supramarginal gauche	0,00	0,22	5,00E-01	0,12	0,23	2,89E-01	-1,00	257,61	5,00E-01
41 Volume de SG du gyrus supramarginal droit	0,18	0,22	2,08E-01	0,11	0,23	3,07E-01	1,00	7,07	3,59E-01
42 Volume de SG du cortex temporal transverse gauche	0,01	0,22	4,84E-01	0,49	0,23	1,30E-02	-1,00	5,36	5,00E-01
43 Volume de SG du cortex temporal transverse droit	0,09	0,22	3,37E-01	0,66	0,23	1,99E-03	-0,93	0,63	1,52E-02
44 Volume de SG du cortex insulaire gauche	0,00	0,23	5,00E-01	0,08	0,23	3,64E-01	1,00	138015,29	5,00E-01
45 Volume de SG du cortex insulaire droit	0,32	0,22	7,52E-02	0,00	0,24	5,00E-01	-1,00	53,93	4,15E-01

r_g = corrélation génétique estimée, h² = héritabilité estimée, ET = Ecart-type ; SG = Substance Grise ; SB = Substance Blanche

p en gras : significatif au seuil de risque de première espèce de 0,05 ; p en bleu : inférieur à 3,28E-04 (seuil corrigé)

Annexe 7 : Résultats des analyses complémentaires

Tableau 9 : Résultats des analyses d'héritabilité avec et sans prise en compte des variants rares des marqueurs mesurés en IRM cérébrale chez les sujets de 18 - 35 ans de la cohorte i-Share ayant des données de géotypage pangénomique ou de séquençage pangénomique et d'IRM cérébrale et une parenté estimée à moins de 2,5 %, Bordeaux, 2015 – 2017

Marqueur IRM	Géotypage pangénomique Variants communs (n = 1 464)			Géotypage pangénomique Tous les variants (n = 1 451)			Séquençage pangénomique Tous les variants (n = 502)			
	h ²	ET	p	h ²	ET	p	h ²	ET	p	
	Volumes globaux									
1	Volume Total Intracrânien estimé	0,74	0,21	2,82E-04	0,54	0,19	1,13E-02	0,00	0,33	5,00E-01
2	Ratio du volume cérébral segmenté avec les ventricules, le LCR et les plexus choroïdes sur le volume total intracrânien estimé	0,06	0,24	3,99E-01	0,00	0,24	5,00E-01	0,00	0,29	5,00E-01
3	Ratio entre le volume du masque et le volume total intracrânien estimé	0,41	0,22	3,51E-02	0,46	0,20	2,22E-02	0,15	0,35	3,59E-01
4	Volume total de la SG corticale (corticale des hémisphères cérébraux et du cervelet)	0,14	0,23	2,74E-01	0,00	0,24	5,00E-01	0,00	0,33	5,00E-01
5	Volume total de SG corticale des hémisphères cérébraux	0,40	0,23	4,62E-02	0,00	0,24	5,00E-01	0,00	0,33	5,00E-01
6	Volume de SG corticale de l'hémisphère gauche	0,25	0,23	1,40E-01	0,00	0,24	5,00E-01	0,00	0,31	5,00E-01
7	Volume de SG corticale de l'hémisphère droit	0,52	0,23	1,60E-02	0,20	0,23	2,30E-01	0,00	0,32	5,00E-01
8	Volume total de SB (hémisphérique + corps calleux + cervelet)	0,39	0,23	4,92E-02	0,14	0,24	3,15E-01	0,06	0,30	4,27E-01
9	Volume total [gauche+droite avec hémisphère cérébral + cervelet] de SB des deux hémisphères	0,39	0,23	4,90E-02	0,14	0,24	3,14E-01	0,06	0,30	4,25E-01
10	Volume de SB de l'hémisphère gauche	0,41	0,23	4,35E-02	0,16	0,24	2,89E-01	0,07	0,30	4,06E-01
11	Volume de SB de l'hémisphère droit	0,35	0,23	6,96E-02	0,10	0,24	3,68E-01	0,04	0,30	4,50E-01
12	Volume total de SB des hémisphères cérébraux	0,40	0,23	4,61E-02	0,18	0,23	2,52E-01	0,00	0,31	5,00E-01
13	Volume de SB de l'hémisphère cérébral gauche	0,38	0,23	5,83E-02	0,16	0,23	2,85E-01	0,00	0,31	5,00E-01
14	Volume de SB de l'hémisphère cérébral droit	0,41	0,23	4,08E-02	0,20	0,23	2,33E-01	0,00	0,30	5,00E-01
15	Volume total de LCR LOG	0,20	0,22	1,75E-01	0,01	0,23	4,86E-01	0,13	0,31	3,38E-01
16	Volume de LCR au sein des ventricules LOG	0,20	0,22	1,81E-01	0,01	0,23	4,85E-01	0,10	0,31	3,67E-01
17	Volume de LCR en dehors ventricules (sillons)	0,31	0,22	8,27E-02	0,32	0,21	8,48E-02	0,60	0,34	3,58E-02
Marqueurs du cervelet										
18	Volume total de SG cérébelleuse	0,16	0,23	2,42E-01	0,00	0,24	5,00E-01	0,00	0,27	5,00E-01
19	Volume de SG cérébelleuse gauche	0,03	0,23	4,52E-01	0,00	0,24	5,00E-01	0,03	0,27	4,50E-01
20	Volume de SG cérébelleuse droite	0,28	0,22	1,06E-01	0,00	0,24	5,00E-01	0,00	0,29	5,00E-01

Marqueur IRM	Génotypage pangénomique Variants communs (n = 1 464)			Génotypage pangénomique Tous les variants (n = 1 451)			Séquençage pangénomique Tous les variants (n = 502)		
	h ²	ET	p	h ²	ET	p	h ²	ET	p
	21	0,19	0,23	2,21E-01	0,00	0,21	5,00E-01	0,59	0,28
22	0,24	0,23	1,60E-01	0,00	0,23	5,00E-01	0,77	0,26	5,28E-05
23	0,06	0,23	3,96E-01	0,10	0,21	3,10E-01	0,38	0,32	9,81E-02
Marqueurs du tronc cérébral									
24	0,23	0,22	1,47E-01	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,31	5,00E-01
25	0,12	0,22	2,86E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,00	0,32	5,00E-01
26	0,17	0,22	2,25E-01	0,05	0,22	4,19E-01	0,33	0,31	1,29E-01
27	0,19	0,22	1,89E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,00	0,32	5,00E-01
28	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,21	5,00E-01	0,60	0,32	1,66E-02
29	0,10	0,23	3,36E-01	0,00	0,21	5,00E-01	0,00	0,30	5,00E-01
Volumes sous-corticaux									
30	0,70	0,22	1,16E-03	0,48	0,20	1,74E-02	0,13	0,31	3,33E-01
31	0,06	0,22	3,97E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,00	0,28	4,97E-01
32	0,09	0,22	3,51E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,08	0,29	3,84E-01
33	0,00	0,21	5,00E-01	0,00	0,21	5,00E-01	0,00	0,30	5,00E-01
34	0,75	0,21	2,85E-04	0,58	0,19	6,61E-03	0,00	0,33	5,00E-01
35	0,72	0,21	3,71E-04	0,61	0,18	3,88E-03	0,00	0,33	5,00E-01
36	0,71	0,21	6,73E-04	0,47	0,20	2,35E-02	0,00	0,33	5,00E-01
37	0,72	0,21	3,98E-04	0,41	0,20	3,47E-02	0,00	0,28	5,00E-01
38	0,52	0,22	8,85E-03	0,24	0,21	1,48E-01	0,00	0,27	5,00E-01
39	0,76	0,21	2,24E-04	0,47	0,20	1,98E-02	0,00	0,30	5,00E-01
40	0,57	0,22	6,07E-03	0,33	0,21	7,96E-02	0,43	0,33	9,72E-02
41	0,39	0,22	4,16E-02	0,14	0,22	2,74E-01	0,37	0,33	1,37E-01
42	0,69	0,22	1,05E-03	0,42	0,20	3,47E-02	0,43	0,33	9,90E-02
43	0,66	0,22	2,30E-03	0,52	0,20	1,38E-02	0,23	0,31	2,12E-01
44	0,49	0,22	1,68E-02	0,29	0,21	1,02E-01	0,10	0,30	3,62E-01
45	0,51	0,23	1,65E-02	0,40	0,21	4,66E-02	0,17	0,30	2,75E-01
46	0,09	0,23	3,44E-01	0,15	0,21	2,53E-01	0,46	0,33	7,49E-02
47	0,00	0,23	5,00E-01	0,05	0,20	4,02E-01	0,19	0,31	2,62E-01

Marqueur IRM	Génotypage pangénomique Variants communs (n = 1 464)			Génotypage pangénomique Tous les variants (n = 1 451)			Séquençage pangénomique Tous les variants (n = 502)		
	h ²	ET	p	h ²	ET	p	h ²	ET	p
	48	0,29	0,23	1,10E-01	0,31	0,21	1,07E-01	0,50	0,33
49	0,40	0,22	3,96E-02	0,17	0,22	2,47E-01	0,47	0,34	8,56E-02
50	0,34	0,22	6,12E-02	0,18	0,22	2,19E-01	0,70	0,34	1,84E-02
51	0,34	0,23	6,91E-02	0,03	0,23	4,51E-01	0,14	0,32	3,41E-01
52	1,00	0,20	4,26E-07	0,88	0,15	1,71E-05	0,00	0,34	5,00E-01
53	1,00	0,20	1,39E-06	0,81	0,16	1,58E-04	0,00	0,34	5,00E-01
54	0,91	0,20	9,74E-06	0,73	0,17	3,60E-04	0,00	0,32	5,00E-01
55	0,58	0,22	4,88E-03	0,46	0,20	2,73E-02	0,40	0,35	1,36E-01
56	0,43	0,22	2,84E-02	0,12	0,24	3,38E-01	0,30	0,33	1,89E-01
57	0,52	0,22	8,15E-03	0,51	0,19	9,86E-03	0,00	0,34	5,00E-01
58	0,40	0,22	2,89E-02	0,32	0,20	7,26E-02	0,00	0,31	5,00E-01
59	0,58	0,21	3,25E-03	0,39	0,20	3,44E-02	0,00	0,27	5,00E-01
60	0,67	0,22	2,50E-03	0,00	0,25	5,00E-01	0,33	0,31	1,27E-01
61	0,13	0,23	3,00E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,22	0,30	2,17E-01
62	0,19	0,22	1,89E-01	0,05	0,23	4,22E-01	0,12	0,31	3,58E-01
63	0,02	0,22	4,64E-01	0,00	0,23	5,00E-01	0,27	0,32	2,02E-01
64	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,23	5,00E-01	0,42	0,32	7,48E-02
Mesures corticales									
65	0,49	0,22	1,51E-02	0,20	0,23	2,18E-01	0,00	0,33	5,00E-01
66	0,45	0,22	2,28E-02	0,15	0,23	2,86E-01	0,00	0,33	5,00E-01
67	0,50	0,22	1,33E-02	0,23	0,22	1,77E-01	0,00	0,32	5,00E-01
68	0,47	0,22	2,01E-02	0,21	0,23	2,18E-01	0,00	0,34	5,00E-01
69	0,40	0,22	3,90E-02	0,08	0,24	3,90E-01	0,00	0,34	5,00E-01
70	0,52	0,22	1,20E-02	0,31	0,22	1,13E-01	0,00	0,35	5,00E-01
71	0,23	0,22	1,46E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,16	0,32	3,11E-01
72	0,28	0,22	9,78E-02	0,04	0,22	4,36E-01	0,29	0,33	1,80E-01
73	0,19	0,22	1,88E-01	0,00	0,23	5,00E-01	0,02	0,30	4,76E-01
74	0,48	0,22	1,51E-02	0,12	0,22	3,04E-01	0,00	0,30	5,00E-01

Marqueur IRM	Génotypage pangénomique Variants communs (n = 1 464)			Génotypage pangénomique Tous les variants (n = 1 451)			Séquençage pangénomique Tous les variants (n = 502)		
	h ²	ET	p	h ²	ET	p	h ²	ET	p
	75	0,21	0,23	1,87E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,00	0,29
76	0,53	0,22	9,00E-03	0,19	0,22	2,33E-01	0,00	0,26	5,00E-01
77	0,08	0,23	3,76E-01	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,32	5,00E-01
78	0,27	0,23	1,16E-01	0,08	0,22	3,58E-01	0,27	0,29	1,43E-01
79	0,01	0,23	4,82E-01	0,02	0,22	4,59E-01	0,00	0,32	5,00E-01
80	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,05	0,28	4,25E-01
81	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,20	5,00E-01	0,44	0,34	9,36E-02
82	0,13	0,22	2,82E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,00	0,34	5,00E-01
83	0,00	0,22	5,00E-01	0,00	0,21	5,00E-01	0,00	0,29	5,00E-01
84	0,16	0,22	2,42E-01	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,33	5,00E-01
85	0,00	0,22	5,00E-01	0,00	0,21	5,00E-01	0,00	0,31	5,00E-01
86	0,21	0,22	1,76E-01	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,33	5,00E-01
87	0,00	0,22	5,00E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,00	0,31	5,00E-01
88	0,21	0,23	1,89E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,18	0,28	2,24E-01
89	0,00	0,23	5,00E-01	0,08	0,20	3,52E-01	0,11	0,30	3,48E-01
90	0,40	0,22	3,94E-02	0,04	0,23	4,39E-01	0,00	0,30	5,00E-01

Marqueur IRM	Génotypage pangénomique Variants communs (n = 1 464)			Génotypage pangénomique Tous les variants (n = 1 451)			Séquençage pangénomique Tous les variants (n = 502)		
	h ²	ET	p	h ²	ET	p	h ²	ET	p
	91	0,08	0,23	3,69E-01	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,34
92	0,35	0,23	6,29E-02	0,01	0,22	4,91E-01	0,00	0,31	5,00E-01
93	0,06	0,22	3,84E-01	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,35	5,00E-01
94	0,24	0,22	1,41E-01	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,30	5,00E-01
95	0,10	0,22	3,31E-01	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,35	5,00E-01
96	0,18	0,22	2,11E-01	0,32	0,19	4,70E-02	0,31	0,32	1,52E-01
97	0,29	0,22	9,97E-02	0,10	0,22	3,24E-01	0,19	0,31	2,68E-01
98	0,21	0,23	2,01E-01	0,00	0,24	5,00E-01	0,07	0,28	3,89E-01
99	0,38	0,22	4,76E-02	0,38	0,21	6,43E-02	0,00	0,30	5,00E-01
100	0,35	0,23	7,25E-02	0,03	0,23	4,50E-01	0,33	0,31	1,29E-01
101	0,34	0,22	5,75E-02	0,23	0,22	1,69E-01	0,03	0,29	4,62E-01
102	0,22	0,23	1,86E-01	0,00	0,24	5,00E-01	0,23	0,30	2,01E-01
103	0,34	0,22	6,03E-02	0,29	0,22	1,20E-01	0,04	0,29	4,47E-01
104	0,45	0,22	2,33E-02	0,25	0,21	1,43E-01	0,41	0,32	7,80E-02
105	0,02	0,22	4,72E-01	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,32	5,00E-01
106	0,32	0,23	8,89E-02	0,12	0,23	3,23E-01	0,00	0,27	5,00E-01
107	0,53	0,22	1,24E-02	0,59	0,18	1,89E-03	0,52	0,37	1,10E-01
108	0,19	0,23	1,99E-01	0,08	0,22	3,69E-01	0,00	0,30	5,00E-01
109	0,27	0,23	1,28E-01	0,38	0,20	3,12E-02	0,39	0,34	1,25E-01
110	0,27	0,23	1,28E-01	0,17	0,23	2,57E-01	0,04	0,28	4,35E-01
111	0,30	0,23	1,05E-01	0,26	0,21	1,26E-01	0,15	0,34	3,42E-01
112	0,64	0,21	1,12E-03	0,66	0,17	2,65E-04	0,03	0,27	4,49E-01
113	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,23	5,00E-01	0,51	0,35	7,97E-02
114	0,03	0,23	4,58E-01	0,07	0,22	3,73E-01	0,00	0,36	5,00E-01

Marqueur IRM	Génotypage pangénomique Variants communs (n = 1 464)			Génotypage pangénomique Tous les variants (n = 1 451)			Séquençage pangénomique Tous les variants (n = 502)		
	h ²	ET	p	h ²	ET	p	h ²	ET	p
	115	0,37	0,22	4,94E-02	0,52	0,18	2,58E-03	0,18	0,32
116	0,00	0,23	5,00E-01	0,11	0,20	2,82E-01	0,00	0,36	5,00E-01
117	0,29	0,22	1,01E-01	0,45	0,18	8,25E-03	0,38	0,33	1,23E-01
118	0,00	0,23	5,00E-01	0,07	0,21	3,73E-01	0,00	0,37	5,00E-01
119	0,43	0,22	3,09E-02	0,52	0,18	3,06E-03	0,45	0,33	8,50E-02
120	0,28	0,23	1,08E-01	0,04	0,21	4,17E-01	0,14	0,32	3,34E-01
121	0,31	0,22	8,61E-02	0,06	0,21	3,94E-01	0,16	0,31	3,01E-01
122	0,32	0,23	9,90E-02	0,26	0,21	1,30E-01	0,00	0,31	5,00E-01
123	0,29	0,23	1,04E-01	0,02	0,23	4,59E-01	0,00	0,33	5,00E-01
124	0,42	0,23	3,96E-02	0,23	0,23	2,01E-01	0,00	0,30	5,00E-01
125	0,38	0,23	5,13E-02	0,15	0,22	2,69E-01	0,01	0,30	4,90E-01
126	0,41	0,23	4,47E-02	0,28	0,22	1,33E-01	0,14	0,31	3,27E-01
127	0,31	0,23	9,38E-02	0,14	0,22	2,82E-01	0,00	0,32	5,00E-01
128	0,06	0,22	3,93E-01	0,16	0,21	2,17E-01	0,28	0,33	2,03E-01
129	0,04	0,23	4,37E-01	0,00	0,24	5,00E-01	0,12	0,31	3,51E-01
130	0,38	0,23	5,50E-02	0,16	0,22	2,42E-01	0,00	0,36	5,00E-01
131	0,40	0,23	4,68E-02	0,25	0,22	1,60E-01	0,00	0,31	5,00E-01
132	0,33	0,23	7,71E-02	0,11	0,22	3,14E-01	0,00	0,37	5,00E-01
133	0,36	0,22	5,94E-02	0,10	0,23	3,44E-01	0,02	0,29	4,74E-01
134	0,22	0,23	1,69E-01	0,03	0,22	4,55E-01	0,00	0,36	5,00E-01
135	0,40	0,22	4,14E-02	0,18	0,22	2,37E-01	0,00	0,32	5,00E-01
136	0,13	0,22	2,75E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,00	0,32	5,00E-01
137	0,07	0,22	3,78E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,00	0,30	5,00E-01
138	0,11	0,23	3,24E-01	0,00	0,21	5,00E-01	0,00	0,31	5,00E-01
139	0,09	0,23	3,45E-01	0,00	0,23	5,00E-01	0,22	0,30	2,20E-01

Marqueur IRM	Génotypage pangénomique Variants communs (n = 1 464)			Génotypage pangénomique Tous les variants (n = 1 451)			Séquençage pangénomique Tous les variants (n = 502)		
	h ²	ET	p	h ²	ET	p	h ²	ET	p
	140	0,07	0,23	3,77E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,24	0,28
141	0,21	0,23	1,95E-01	0,00	0,24	5,00E-01	0,30	0,30	1,30E-01
142	0,16	0,23	2,32E-01	0,01	0,21	4,77E-01	0,11	0,28	3,45E-01
143	0,17	0,23	2,39E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,37	0,30	7,37E-02
144	0,02	0,22	4,61E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,05	0,29	4,23E-01
145	0,03	0,22	4,52E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,36	0,31	1,02E-01
146	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,09	0,28	3,55E-01
147	0,11	0,23	3,13E-01	0,05	0,22	4,12E-01	0,20	0,33	2,81E-01
148	0,05	0,22	4,05E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,27	0,31	1,71E-01
149	0,17	0,23	2,34E-01	0,22	0,21	1,53E-01	0,19	0,33	2,81E-01
150	0,11	0,22	3,12E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,39	0,30	6,56E-02
151	0,09	0,23	3,56E-01	0,16	0,21	2,34E-01	0,39	0,34	1,25E-01
152	0,12	0,22	2,85E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,20	0,32	2,71E-01
153	0,33	0,21	4,82E-02	0,06	0,22	3,89E-01	0,00	0,32	5,00E-01
154	0,53	0,22	6,92E-03	0,31	0,21	8,83E-02	0,00	0,31	5,00E-01
155	0,56	0,22	8,63E-03	0,37	0,20	3,65E-02	0,26	0,31	1,96E-01
156	0,15	0,23	2,56E-01	0,12	0,22	2,95E-01	0,00	0,29	5,00E-01
157	0,10	0,23	3,44E-01	0,23	0,19	1,00E-01	0,33	0,32	1,36E-01
158	0,57	0,22	5,21E-03	0,41	0,21	5,08E-02	0,04	0,30	4,48E-01
159	0,31	0,23	1,01E-01	0,27	0,20	8,39E-02	0,23	0,31	2,19E-01
160	0,29	0,22	8,82E-02	0,20	0,21	1,74E-01	0,62	0,35	3,71E-02
161	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,00	0,30	5,00E-01
162	0,02	0,22	4,55E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,00	0,32	5,00E-01
163	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,24	5,00E-01	0,00	0,29	5,00E-01

Marqueur IRM	Génotypage pangénomique Variants communs (n = 1 464)			Génotypage pangénomique Tous les variants (n = 1 451)			Séquençage pangénomique Tous les variants (n = 502)		
	h ²	ET	p	h ²	ET	p	h ²	ET	p
	164	0,04	0,22	4,24E-01	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,33
165	0,17	0,21	2,01E-01	0,09	0,22	3,52E-01	0,00	0,28	5,00E-01
166	0,01	0,21	4,75E-01	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,33	5,00E-01
167	0,11	0,22	2,98E-01	0,00	0,23	5,00E-01	0,16	0,30	2,80E-01
168	0,23	0,23	1,63E-01	0,29	0,19	6,69E-02	0,35	0,33	1,46E-01
169	0,34	0,22	6,82E-02	0,22	0,21	1,58E-01	0,08	0,30	3,95E-01
170	0,11	0,22	2,92E-01	0,03	0,20	4,42E-01	0,00	0,29	5,00E-01
171	0,27	0,22	1,11E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,00	0,29	5,00E-01
172	0,26	0,22	1,12E-01	0,28	0,19	6,21E-02	0,00	0,28	5,00E-01
173	0,40	0,22	3,82E-02	0,44	0,19	1,01E-02	0,00	0,30	5,00E-01
174	0,12	0,22	2,87E-01	0,22	0,19	1,06E-01	0,00	0,30	5,00E-01
175	0,28	0,22	1,06E-01	0,28	0,20	8,22E-02	0,00	0,29	5,00E-01
176	0,30	0,22	8,34E-02	0,28	0,20	7,97E-02	0,77	0,35	1,05E-02
177	0,12	0,23	3,04E-01	0,04	0,21	4,30E-01	0,25	0,30	1,75E-01
178	0,37	0,22	5,11E-02	0,12	0,22	3,08E-01	0,03	0,27	4,47E-01
179	0,20	0,23	1,98E-01	0,04	0,22	4,33E-01	0,08	0,26	3,65E-01
180	0,40	0,23	4,02E-02	0,30	0,21	1,04E-01	0,03	0,29	4,54E-01
181	0,19	0,23	2,21E-01	0,08	0,22	3,74E-01	0,20	0,30	2,36E-01
182	0,22	0,22	1,51E-01	0,14	0,21	2,65E-01	0,06	0,28	4,15E-01
183	0,20	0,23	2,12E-01	0,12	0,22	3,14E-01	0,31	0,30	1,32E-01
184	0,39	0,22	3,59E-02	0,00	0,23	5,00E-01	0,10	0,29	3,61E-01
185	0,00	0,22	5,00E-01	0,00	0,21	5,00E-01	0,00	0,29	5,00E-01
186	0,07	0,22	3,72E-01	0,13	0,21	2,72E-01	0,45	0,32	6,30E-02
187	0,30	0,23	1,01E-01	0,06	0,22	3,93E-01	0,11	0,32	3,68E-01
188	0,00	0,22	5,00E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,09	0,27	3,63E-01

Marqueur IRM	Génotypage pangénomique Variants communs (n = 1 464)			Génotypage pangénomique Tous les variants (n = 1 451)			Séquençage pangénomique Tous les variants (n = 502)		
	h ²	ET	p	h ²	ET	p	h ²	ET	p
	189	0,25	0,24	1,66E-01	0,10	0,24	3,62E-01	0,00	0,32
190	0,00	0,22	5,00E-01	0,00	0,21	5,00E-01	0,32	0,31	1,18E-01
191	0,32	0,23	9,41E-02	0,00	0,25	5,00E-01	0,00	0,35	5,00E-01
192	0,35	0,22	5,79E-02	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,31	5,00E-01
193	0,03	0,23	4,50E-01	0,33	0,20	4,82E-02	0,76	0,35	1,36E-02
194	0,10	0,23	3,34E-01	0,00	0,23	5,00E-01	0,15	0,30	2,95E-01
195	0,00	0,24	5,00E-01	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,30	5,00E-01
196	0,20	0,23	1,93E-01	0,00	0,23	5,00E-01	0,34	0,32	1,38E-01
197	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,24	5,00E-01	0,00	0,31	5,00E-01
198	0,28	0,23	1,07E-01	0,04	0,23	4,43E-01	0,46	0,32	6,38E-02
199	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,24	5,00E-01	0,00	0,31	5,00E-01
200	0,24	0,22	1,39E-01	0,05	0,21	4,06E-01	0,23	0,31	2,16E-01
201	0,36	0,22	5,57E-02	0,08	0,23	3,83E-01	0,12	0,33	3,71E-01
202	0,27	0,23	1,21E-01	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,28	5,00E-01
203	0,07	0,23	3,74E-01	0,00	0,24	5,00E-01	0,00	0,37	5,00E-01
204	0,39	0,22	4,00E-02	0,00	0,24	5,00E-01	0,00	0,30	5,00E-01
205	0,16	0,22	2,30E-01	0,00	0,25	5,00E-01	0,00	0,37	5,00E-01
206	0,30	0,22	9,63E-02	0,00	0,24	5,00E-01	0,06	0,29	4,22E-01
207	0,15	0,23	2,53E-01	0,00	0,24	5,00E-01	0,00	0,35	5,00E-01
208	0,15	0,22	2,47E-01	0,16	0,20	2,02E-01	0,16	0,31	2,96E-01
209	0,00	0,22	5,00E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,16	0,33	3,24E-01
210	0,23	0,22	1,48E-01	0,21	0,21	1,56E-01	0,11	0,33	3,89E-01
211	0,46	0,22	2,06E-02	0,33	0,21	8,60E-02	0,12	0,30	3,46E-01
212	0,00	0,23	5,00E-01	0,12	0,21	2,75E-01	0,13	0,33	3,53E-01
213	0,28	0,22	9,96E-02	0,15	0,21	2,58E-01	0,00	0,28	5,00E-01
214	0,05	0,22	4,14E-01	0,07	0,21	3,66E-01	0,14	0,33	3,46E-01
215	0,31	0,22	7,85E-02	0,19	0,21	2,04E-01	0,19	0,31	2,65E-01

Marqueur IRM	Génotypage pangénomique Variants communs (n = 1 464)			Génotypage pangénomique Tous les variants (n = 1 451)			Séquençage pangénomique Tous les variants (n = 502)		
	h ²	ET	p	h ²	ET	p	h ²	ET	p
	216	0,44	0,22	2,81E-02	0,40	0,20	4,07E-02	0,22	0,33
217	0,27	0,22	1,18E-01	0,00	0,24	5,00E-01	0,00	0,34	5,00E-01
218	0,05	0,23	4,11E-01	0,07	0,21	3,79E-01	0,00	0,29	5,00E-01
219	0,47	0,22	1,59E-02	0,21	0,23	2,08E-01	0,13	0,31	3,44E-01
220	0,23	0,23	1,62E-01	0,16	0,21	2,35E-01	0,00	0,34	5,00E-01
221	0,24	0,22	1,48E-01	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,30	5,00E-01
222	0,20	0,22	1,86E-01	0,12	0,21	2,95E-01	0,00	0,31	5,00E-01
223	0,32	0,22	8,11E-02	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,29	5,00E-01
224	0,21	0,22	1,63E-01	0,12	0,22	3,01E-01	0,45	0,33	7,40E-02
225	0,04	0,22	4,34E-01	0,00	0,23	5,00E-01	0,10	0,30	3,65E-01
226	0,39	0,22	3,46E-02	0,27	0,20	9,93E-02	0,00	0,30	5,00E-01
227	0,34	0,21	4,82E-02	0,22	0,21	1,63E-01	0,00	0,31	5,00E-01
228	0,29	0,22	8,61E-02	0,16	0,21	2,35E-01	0,08	0,29	3,87E-01
229	0,33	0,22	6,02E-02	0,29	0,21	9,58E-02	0,00	0,29	5,00E-01
230	0,29	0,22	9,19E-02	0,19	0,21	1,98E-01	0,20	0,30	2,45E-01
231	0,26	0,22	1,11E-01	0,22	0,21	1,69E-01	0,00	0,30	5,00E-01
232	0,06	0,22	3,97E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,15	0,31	3,08E-01
233	0,00	0,22	5,00E-01	0,00	0,24	5,00E-01	0,00	0,35	5,00E-01
234	0,00	0,23	5,00E-01	0,01	0,22	4,80E-01	0,22	0,31	2,17E-01
235	0,47	0,23	2,82E-02	0,52	0,20	1,47E-02	0,33	0,33	1,63E-01
236	0,18	0,23	2,22E-01	0,24	0,21	1,52E-01	0,00	0,29	5,00E-01
237	0,62	0,23	5,85E-03	0,49	0,21	3,67E-02	0,03	0,30	4,57E-01
238	0,00	0,23	5,00E-01	0,05	0,23	4,13E-01	0,00	0,31	5,00E-01
239	0,51	0,23	1,76E-02	0,42	0,21	6,29E-02	0,01	0,30	4,86E-01
240	0,14	0,23	2,75E-01	0,00	0,22	4,98E-01	0,48	0,33	6,26E-02
241	0,25	0,23	1,58E-01	0,28	0,22	1,24E-01	0,36	0,34	1,39E-01
242	0,23	0,23	1,65E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,00	0,32	5,00E-01
243	0,16	0,22	2,37E-01	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,33	5,00E-01

Marqueur IRM	Génotypage pangénomique Variants communs (n = 1 464)			Génotypage pangénomique Tous les variants (n = 1 451)			Séquençage pangénomique Tous les variants (n = 502)		
	h ²	ET	p	h ²	ET	p	h ²	ET	p
	244	0,10	0,23	3,31E-01	0,02	0,21	4,54E-01	0,00	0,27
245	0,17	0,22	2,14E-01	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,34	5,00E-01
246	0,25	0,23	1,44E-01	0,08	0,21	3,59E-01	0,00	0,28	5,00E-01
247	0,15	0,22	2,54E-01	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,35	5,00E-01
248	0,01	0,24	4,87E-01	0,00	0,21	5,00E-01	0,16	0,28	2,61E-01
249	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,21	5,00E-01	0,03	0,29	4,62E-01
250	0,27	0,24	1,51E-01	0,31	0,21	8,73E-02	0,28	0,29	1,39E-01
251	0,04	0,23	4,29E-01	0,09	0,24	3,78E-01	0,00	0,34	5,00E-01
252	0,30	0,23	1,09E-01	0,03	0,24	4,59E-01	0,00	0,30	5,00E-01
253	0,20	0,22	1,77E-01	0,19	0,22	2,32E-01	0,00	0,33	5,00E-01
254	0,46	0,23	3,18E-02	0,16	0,23	2,75E-01	0,00	0,29	5,00E-01
255	0,13	0,22	2,74E-01	0,14	0,22	2,91E-01	0,02	0,32	4,74E-01
256	0,29	0,23	1,09E-01	0,30	0,21	9,28E-02	0,42	0,33	8,92E-02
257	0,26	0,23	1,35E-01	0,08	0,24	3,94E-01	0,00	0,31	5,00E-01
258	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,00	0,31	5,00E-01
259	0,00	0,24	5,00E-01	0,00	0,24	5,00E-01	0,18	0,31	2,71E-01
260	0,13	0,22	2,75E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,15	0,31	3,03E-01
261	0,15	0,23	2,67E-01	0,02	0,23	4,72E-01	0,18	0,31	2,76E-01
262	0,00	0,22	5,00E-01	0,00	0,21	5,00E-01	0,01	0,29	4,83E-01
263	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,24	5,00E-01	0,42	0,34	1,03E-01
264	0,10	0,23	3,41E-01	0,00	0,23	5,00E-01	0,30	0,32	1,55E-01
265	0,38	0,22	4,53E-02	0,00	0,24	5,00E-01	0,13	0,31	3,35E-01
266	0,00	0,22	5,00E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,00	0,29	5,00E-01
267	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,00	0,31	5,00E-01
268	0,00	0,22	5,00E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,00	0,34	5,00E-01

Marqueur IRM	Génotypage pangénomique Variants communs (n = 1 464)			Génotypage pangénomique Tous les variants (n = 1 451)			Séquençage pangénomique Tous les variants (n = 502)		
	h ²	ET	p	h ²	ET	p	h ²	ET	p
	269	0,00	0,22	5,00E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,00	0,27
270	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,32	5,00E-01
271	0,00	0,22	5,00E-01	0,00	0,21	5,00E-01	0,00	0,30	5,00E-01
272	0,31	0,23	8,86E-02	0,00	0,23	5,00E-01	0,23	0,31	2,06E-01
273	0,07	0,23	3,82E-01	0,00	0,24	5,00E-01	0,13	0,32	3,36E-01
274	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,35	5,00E-01
275	0,23	0,22	1,53E-01	0,31	0,22	1,09E-01	0,00	0,33	5,00E-01
276	0,15	0,23	2,57E-01	0,00	0,24	5,00E-01	0,00	0,31	5,00E-01
277	0,09	0,22	3,40E-01	0,10	0,23	3,42E-01	0,05	0,33	4,44E-01
278	0,13	0,23	2,78E-01	0,00	0,24	5,00E-01	0,00	0,34	5,00E-01
279	0,26	0,22	1,19E-01	0,31	0,21	1,02E-01	0,00	0,34	5,00E-01
280	0,26	0,22	1,02E-01	0,14	0,21	2,53E-01	0,32	0,34	1,85E-01
281	0,30	0,23	9,46E-02	0,13	0,22	2,88E-01	0,14	0,32	3,37E-01
282	0,14	0,22	2,66E-01	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,38	5,00E-01
283	0,31	0,22	8,07E-02	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,33	5,00E-01
284	0,29	0,22	9,38E-02	0,00	0,24	5,00E-01	0,00	0,30	5,00E-01
285	0,25	0,22	1,26E-01	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,33	5,00E-01
286	0,22	0,22	1,55E-01	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,34	5,00E-01
287	0,33	0,22	6,89E-02	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,33	5,00E-01
288	0,26	0,23	1,25E-01	0,28	0,21	1,01E-01	0,28	0,32	1,79E-01
289	0,26	0,23	1,44E-01	0,06	0,22	3,98E-01	0,05	0,31	4,32E-01
290	0,07	0,22	3,80E-01	0,14	0,21	2,56E-01	0,00	0,31	5,00E-01
291	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,00	0,34	5,00E-01

Marqueur IRM	Génotypage pangénomique Variants communs (n = 1 464)			Génotypage pangénomique Tous les variants (n = 1 451)			Séquençage pangénomique Tous les variants (n = 502)		
	h ²	ET	p	h ²	ET	p	h ²	ET	p
	292	0,00	0,23	5,00E-01	0,20	0,20	1,68E-01	0,02	0,32
293	0,06	0,23	3,98E-01	0,07	0,22	3,84E-01	0,03	0,31	4,62E-01
294	0,01	0,22	4,90E-01	0,17	0,21	2,06E-01	0,10	0,33	3,95E-01
295	0,00	0,23	5,00E-01	0,05	0,22	4,12E-01	0,01	0,33	4,94E-01
296	0,16	0,22	2,28E-01	0,00	0,21	5,00E-01	0,12	0,31	3,45E-01
297	0,37	0,22	4,27E-02	0,00	0,22	5,00E-01	0,02	0,30	4,71E-01
298	0,00	0,22	5,00E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,00	0,37	5,00E-01
299	0,07	0,23	3,74E-01	0,00	0,23	5,00E-01	0,04	0,30	4,46E-01
300	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,31	5,00E-01
301	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,23	5,00E-01	0,09	0,32	3,92E-01
302	0,07	0,23	3,73E-01	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,37	5,00E-01
303	0,00	0,23	5,00E-01	0,04	0,22	4,28E-01	0,16	0,32	3,15E-01
304	0,04	0,22	4,34E-01	0,00	0,21	5,00E-01	0,38	0,33	1,19E-01
305	0,15	0,23	2,50E-01	0,00	0,23	5,00E-01	0,08	0,32	4,07E-01
306	0,00	0,22	5,00E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,05	0,32	4,43E-01
307	0,18	0,22	2,08E-01	0,36	0,20	5,36E-02	0,17	0,33	3,14E-01
308	0,00	0,22	5,00E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,00	0,31	5,00E-01
309	0,17	0,22	2,20E-01	0,39	0,20	4,90E-02	0,00	0,33	5,00E-01
310	0,00	0,22	5,00E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,05	0,31	4,45E-01
311	0,18	0,22	2,07E-01	0,38	0,20	4,40E-02	0,00	0,32	5,00E-01
312	0,48	0,21	9,53E-03	0,35	0,20	5,66E-02	0,23	0,32	2,32E-01
313	0,06	0,23	4,07E-01	0,00	0,21	5,00E-01	0,00	0,31	5,00E-01
314	0,02	0,23	4,58E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,00	0,27	5,00E-01
315	0,45	0,23	2,63E-02	0,32	0,20	7,19E-02	0,16	0,30	2,84E-01
316	0,28	0,23	1,25E-01	0,25	0,22	1,53E-01	0,00	0,31	5,00E-01
317	0,06	0,23	3,95E-01	0,03	0,21	4,49E-01	0,00	0,31	5,00E-01

Marqueur IRM	Génotypage pangénomique Variants communs (n = 1 464)			Génotypage pangénomique Tous les variants (n = 1 451)			Séquençage pangénomique Tous les variants (n = 502)		
	h ²	ET	p	h ²	ET	p	h ²	ET	p
	318 Surface piale du pôle frontal gauche	0,07	0,23	3,82E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,09	0,29
319 Surface piale du pôle frontal droit	0,04	0,24	4,44E-01	0,06	0,22	4,00E-01	0,19	0,31	2,63E-01
320 Epaisseur corticale moyenne du pôle frontal gauche	0,11	0,22	3,06E-01	0,00	0,23	5,00E-01	0,18	0,30	2,57E-01
321 Epaisseur corticale moyenne du pôle frontal droit	0,25	0,22	1,18E-01	0,00	0,23	5,00E-01	0,34	0,32	1,12E-01
322 Volume de SG du pôle temporal gauche	0,16	0,23	2,56E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,03	0,29	4,62E-01
323 Volume de SG du pôle temporal droit	0,08	0,24	3,72E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,00	0,30	5,00E-01
324 Surface de l'interface SG/SB du pôle temporal gauche	0,45	0,23	2,60E-02	0,18	0,21	1,94E-01	0,00	0,30	5,00E-01
325 Surface de l'interface SG/SB du pôle temporal droit	0,22	0,23	1,72E-01	0,15	0,21	2,52E-01	0,26	0,31	1,67E-01
326 Surface piale du pôle temporal gauche	0,10	0,23	3,32E-01	0,00	0,21	5,00E-01	0,00	0,29	5,00E-01
327 Surface piale du pôle temporal droit	0,12	0,24	3,18E-01	0,23	0,20	1,20E-01	0,07	0,27	3,83E-01
328 Epaisseur corticale moyenne du pôle temporal gauche	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,21	5,00E-01	0,15	0,31	3,10E-01
329 Epaisseur corticale moyenne du pôle temporal droit	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,29	5,00E-01
330 Volume de SG du cortex temporal transverse gauche	0,01	0,22	4,84E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,00	0,30	5,00E-01
331 Volume de SG du cortex temporal transverse droit	0,09	0,22	3,37E-01	0,12	0,23	3,18E-01	0,00	0,30	5,00E-01
332 Surface de l'interface SG/SB du cortex temporal transverse gauche	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,30	5,00E-01
333 Surface de l'interface SG/SB du cortex temporal transverse droit	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,24	5,00E-01	0,00	0,29	5,00E-01
334 Surface piale du cortex temporal transverse gauche	0,06	0,23	4,05E-01	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,28	5,00E-01
335 Surface piale du cortex temporal transverse droit	0,03	0,23	4,52E-01	0,14	0,22	2,81E-01	0,00	0,30	5,00E-01
336 Epaisseur corticale moyenne du cortex temporal transverse gauche	0,03	0,22	4,46E-01	0,06	0,20	3,71E-01	0,12	0,32	3,68E-01
337 Epaisseur corticale moyenne du cortex temporal transverse droit	0,15	0,23	2,49E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,00	0,32	5,00E-01
338 Volume de SG du cortex insulaire gauche	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,00	0,27	5,00E-01
339 Volume de SG du cortex insulaire droit	0,32	0,22	7,52E-02	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,34	5,00E-01
340 Surface de l'interface SG/SB du cortex insulaire gauche	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,00	0,27	5,00E-01
341 Surface de l'interface SG/SB du cortex insulaire droit	0,25	0,23	1,38E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,00	0,37	5,00E-01
342 Surface piale du cortex insulaire gauche	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,22	5,00E-01	0,00	0,25	5,00E-01
343 Surface piale du cortex insulaire droit	0,38	0,22	4,77E-02	0,00	0,23	5,00E-01	0,00	0,36	5,00E-01

Marqueur IRM	Génotypage pangénomique Variants communs (n = 1 464)			Génotypage pangénomique Tous les variants (n = 1 451)			Séquençage pangénomique Tous les variants (n = 502)		
	h ²	ET	p	h ²	ET	p	h ²	ET	p
	344 Epaisseur corticale moyenne du cortex insulaire gauche	0,37	0,21	3,03E-02	0,26	0,20	1,00E-01	0,00	0,31
345 Epaisseur corticale moyenne du cortex insulaire droit	0,38	0,22	4,00E-02	0,00	0,22	5,00E-01	0,00	0,32	5,00E-01

h² = héritabilité estimée, ET = Ecart-type ; SG = Substance Grise ; SB = Substance Blanche

p en gras : significatif au seuil de risque de première espèce de 0,05 ; p en bleu : inférieur à 3,28E-04 (seuil corrigé)

Annexe 8 : Héritabilités estimées dans la UK Biobank selon les groupes de marqueurs de i-Share

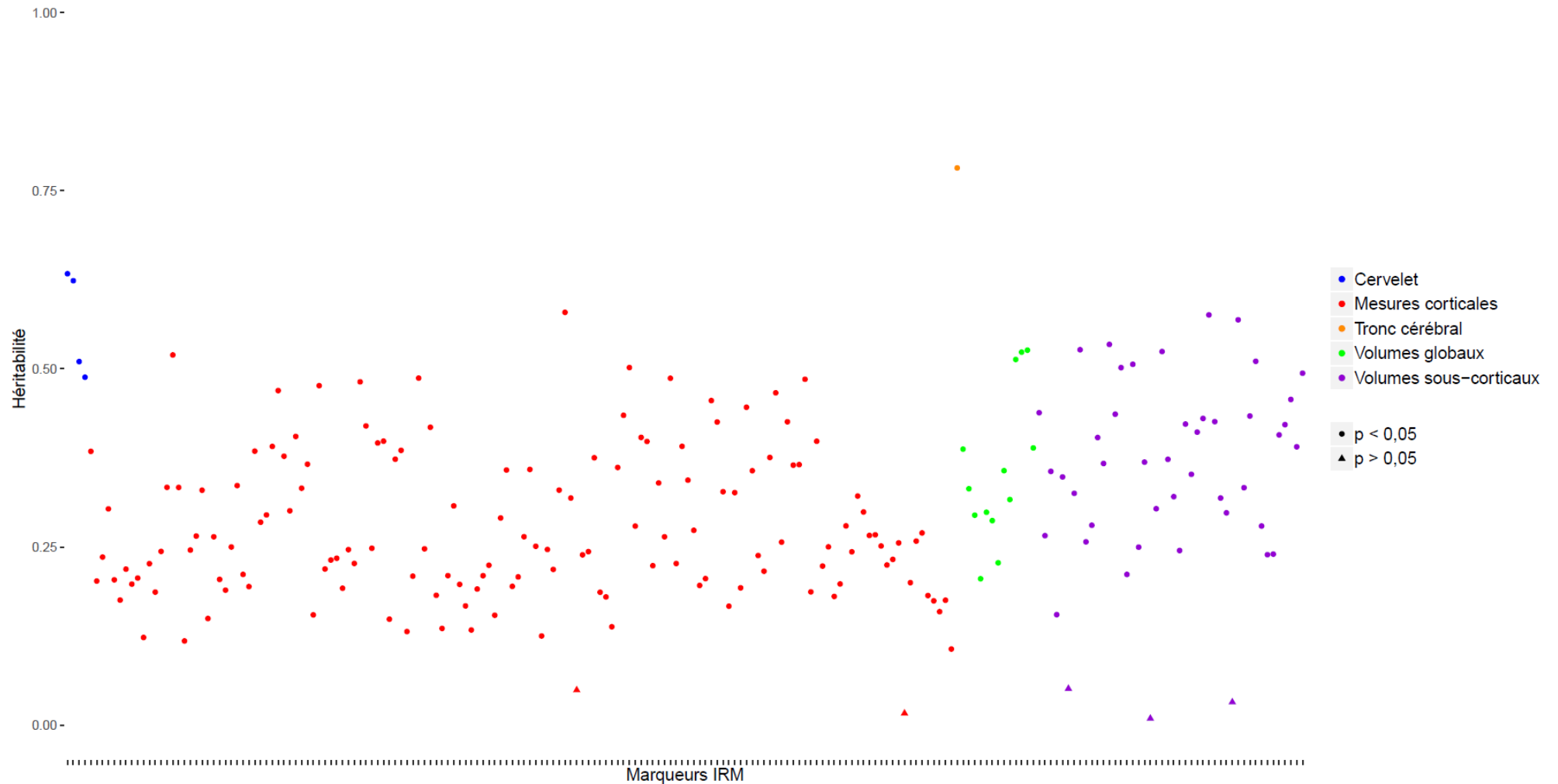


Figure 19 : Nuage de points des héritabilités estimées (sur les variants ayant une MAF > 0,001) des 212 marqueurs mesurés en IRM cérébrale chez les sujets de la UK Biobank et communs avec ceux de la cohorte i-Share (n = 8 428) (23)

Résumé

Introduction : Aujourd'hui, de plus en plus d'éléments suggèrent que des facteurs déjà présents à un âge jeune jouent un rôle crucial dans la survenue de maladies neurologiques du sujet âgé. L'objectif principal de cette étude était d'estimer l'héritabilité des différents marqueurs structuraux cérébraux mesurés en IRM chez l'adulte jeune dans la cohorte d'étudiants i-Share. L'objectif secondaire était d'identifier la corrélation génétique (ou héritabilité partagée) entre les marqueurs IRM structuraux cérébraux chez les adultes jeunes (i-Share) et les personnes âgées (cohorte en population générale 3C-Dijon). **Méthodes** : Nous avons étudié l'héritabilité de 350 marqueurs de la structure cérébrale par IRM chez 1 464 participants de la cohorte i-Share et celle de 51 marqueurs (disponibles dans les deux études) de la cohorte 3C-Dijon (n = 1 366) grâce à la méthode GREML de la GCTA. Nous avons ensuite étudié la corrélation génétique pour ces 51 marqueurs IRM dans les deux populations grâce à la méthode GREML bivariée de la GCTA. **Résultats** : Parmi les 350 marqueurs IRM étudiés, 76 étaient significativement héritables au seuil de 5 % et ils appartenaient à trois groupes : les mesures corticales, les volumes globaux et les volumes sous-corticaux. Parmi ces 76 marqueurs, six étaient significatifs au seuil corrigé pour les tests multiples, dont les volumes de substance grise de l'hippocampe (total, droite et gauche), le volume total de substance grise du noyau caudé, celui du pallidum droit et le volume total intracrânien. Parmi les six marqueurs héritables après correction pour tests multiples chez les sujets jeunes, des corrélations génétiques significatives ont été retrouvées entre adultes jeunes et personnes âgées pour le volume de substance grise de l'hippocampe droit et pour le volume total intracrânien, bien que ces volumes n'étaient pas héritables dans la cohorte 3C-Dijon. Quatre autres marqueurs ont montré une corrélation génétique significative entre les adultes jeunes et les personnes âgées : deux mesures du volume du tronc cérébral et les volumes de substance grise du noyau caudé droit et du cortex temporal transverse droit. **Conclusion** : Au total, nous avons mis en évidence que les marqueurs de la structure cérébrale en IRM étaient souvent héritables chez l'adulte jeune malgré un effectif limité. L'héritabilité la plus significative était observée pour les volumes de substance grise de l'hippocampe, du noyau caudé, du pallidum droit et du volume total intracrânien. Des corrélations génétiques significatives entre jeunes adultes et personnes âgées ont été retrouvées pour les volumes du tronc cérébral, le volume total intracrânien et les volumes de substance grise de l'hippocampe droit, du noyau caudé droit et du cortex temporal transverse droit.

Mots-clés : Structure cérébrale, IRM, sujet jeune, héritabilité, corrélation génétique

Abstract

Introduction: Mounting evidence suggests that early life factors play a crucial role in the occurrence of late-life neurological diseases. The main aim of this study was to estimate the heritability of various structural brain MRI-markers in young adults from the i-Share cohort. The secondary aim was to identify the genetic correlation (or shared heritability) between structural brain MRI-markers in young adults (i-Share) and older adults (3C-Dijon population-based cohort). **Methods**: We studied the heritability of 350 MRI-markers of the brain structure in 1,464 participants from the i-Share cohort and of 51 MRI-markers (available in both studies) in the 3C-Dijon cohort (n=1,366), using the GCTA-GREML approach. We then studied the genetic correlation for these 51 MRI-markers between both populations using the GCTA-bivariate GREML approach. **Results**: Of the 350 MRI-markers studied, 76 were significantly heritable at the 5% threshold and belonged to three groups: cortical measurements, global volumes and subcortical volumes. Of these 76 markers, six passed the threshold corrected for multiple testing, including gray matter volumes of the hippocampus (total, left and right), the total gray matter volume of the caudate nucleus, that of the right pallidum and the total intracranial volume. Among the six significantly heritable MRI-markers after multiple testing in young adults, significant genetic correlations between young and older adults were found for gray matter volume of the right hippocampus and for total intracranial volume, although these volumes were not significantly heritable in the 3C-Dijon cohort. Four additional markers showed a significant genetic correlation between young and older adults: two measurements of the brainstem volume, the right caudate nucleus gray matter volume, and the volume of gray matter of the right transverse temporal cortex. **Conclusion**: In total we found that MRI-markers of brain structure in young adults were often heritable despite a limited sample size, the most significant heritability being observed for gray matter volumes of the hippocampus, the caudate nucleus and the right pallidum and total intracranial volume. Significant genetic correlations between young and older adults were found for gray matter volumes of the hippocampus, the right caudate nucleus, and the right transverse temporal cortex.

Keywords: Brain structure, MRI, young adults, heritability, genetic correlation