

## DE L'AMYLOSE AUX AMYLOSES : 1854-1992

---

Jean-Pierre Grünfeld

---

### RÉFÉRENCES

1. Cohen AS. General introduction and a brief history of amyloidosis. In : Marrik J, Van Rijswijk MH, eds. *Amyloidosis*. Dordrecht : Martinus Nijhoff, 1986 : 3-19.
2. Glenner GG. Amyloid deposits and amyloidosis. The  $\beta$ -fibrilloses. *N Engl J Med* 1980 ; 302 : 1283-333.
3. Grateau G. Les amyloses héréditaires systémiques. *médecine/sciences* 1992 ; 8 : 524-31.
4. Hawkins PN, Lavender JP, Pepys MB. Evaluation of systemic amyloidosis by scintigraphy with <sup>123</sup>I-labeled serum amyloid P component. *N Engl J Med* 1990 ; 23 : 508-13.
5. Vincencux P, Ponchot J, Méry J-P. Maladie périodique (fièvre méditerranéenne familiale). In : Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC, eds. *Les maladies systémiques*, 3<sup>e</sup> éd. Paris : Flammarion, 1991 ; 979-1009.
6. Hubsy G, Sletten K. Chemical and clinical classification of amyloidosis 1985. *Scand J Immunol* 1986 ; 23 : 253-65.
7. Chanson P, Ferré P, Timsit J. Physiopathologie du diabète non insulino-dépendant. *médecine/sciences* 1991 ; 7 : 336-45.
8. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease : the amyloid cascade hypothesis. *Science* 1992 ; 256 : 184-5.

### ADRESSE

J.-P. Grünfeld. Département de néphrologie, hôpital Necker, 161, rue de Sèvres, 75015 Paris, France.

L'amylose a une singulière histoire [1]. En 1854, Rudolph Virchow reconnut la substance amyloïde accumulée dans les tissus. Il pensa qu'elle était composée d'hydrates de carbone, intermédiaires entre l'amidon et la cellulose — d'où le nom « amylose ». En fait, dès 1859, on apprit que la substance amyloïde était constituée de protéines, et cela sera confirmé plus tard. Au XX<sup>e</sup> siècle, de nouvelles connaissances ont été acquises : la substance amyloïde se dépose dans l'espace extracellulaire ; elle fixe électivement un colorant, le rouge Congo, donnant une biréfringence particulière en lumière polarisée ; en microscopie électronique, elle est composée de fibrilles non branchées, d'un diamètre de 7 à 9 nm environ ; enfin, l'examen cristallographique aux rayons X montre qu'elle a une structure en feuillets plissés  $\beta$ , ce qui explique certaines propriétés tinctoriales. G.G. Glenner, qui a tant contribué à la connaissance de l'amylose, avait proposé en 1980 le terme de «  $\beta$ -fibrillose » [2]. Il était trop tard : malgré ses imperfections, le terme d'amylose est resté.

La seconde histoire de l'amylose — celle des amyloses — a débuté en 1968 quand M. Pras *et al.* ont montré que la substance amyloïde donnait une suspension stable dans l'eau distillée et qu'ainsi, elle pouvait être extraite des tissus puis purifiée. Peu après, Glenner *et al.* identifiaient la première variété de protéine amyloïde, baptisée AL, car elle dérive de chaînes légères d'immunoglobulines ou de fragments de ces chaînes (avec une prédominance des chaînes  $\lambda$ ).

L'ère du démantèlement chimique de l'amylose avait commencé. Le *Tableau 1* dans l'article de Gilles Grateau [3] (p. 524 de ce numéro) résume les diverses variétés d'amylose connues aujourd'hui.

Toutes les amyloses, à l'exception de l'amylose A $\beta$ P des plaques dans la maladie d'Alzheimer, comportent également une glycoprotéine, le composant P, identique à une protéine sérique, la SAP. Celle-ci est synthétisée par les hépatocytes. Elle a une grande homologie avec la *C-reactive protein* ; les gènes codant pour ces deux protéines sont localisés sur le chromosome 1, provenant probablement de la duplication d'un gène ancestral. La SAP se lie aux fibrilles amyloïdes. Cette propriété a été mise à profit pour étudier le métabolisme et la distribution des dépôts amyloïdes à l'aide du composant P radiomarqué [4].

Le panorama clinique des amyloses a changé au cours des dernières décennies. Pendant longtemps, les amyloses AA, dites secondaires, ont prédominé, dues notamment aux suppurations prolongées, ostéoarticulaires ou pleuropulmonaires, tuberculeuses ou non. Ces causes ont presque totalement disparu grâce aux progrès de l'antibiothérapie — à l'exception de certaines suppurations bronchopulmonaires graves et récidivantes, comme on peut en voir dans certaines dilatations des bronches ou dans la mucoviscidose. Parmi les causes d'amyloses AA secondaires, persistent surtout aujourd'hui les rhumatismes et les maladies intestinales inflammatoires chroniques. Les amyloses AL associées au myélome multiple sont

rare (moins de 10 % des cas de myélome) alors que les amyloses AL primitives sont remarquables par leur gravité, à cause du risque d'atteinte cardiaque qui entraîne la mort en quelques mois. Enfin, l'intérêt pour les amyloses a été stimulé par l'émergence des diverses variétés d'amyloses héréditaires [3], des amyloses cérébrales et de l'amylose  $\beta$  microglobuline ( $\beta_2m$ ) des dialysés chroniques. Parmi les maladies héréditaires associées à ou compliquées d'amylose, la maladie périodique ou fièvre méditerranéenne familiale (FMF) tient une place prépondérante [5]. La maladie se marque par des accès périodiques, insensibles à tout traitement, constitués le plus souvent de fièvre, de douleurs abdominales et d'arthrite ; l'accès dure environ deux à trois jours ; son mécanisme est inconnu. La FMF se transmet selon le mode autosomique récessif. La complication majeure est l'amylose de type AA. La maladie touche les populations du bassin méditerranéen : les Juifs sépharades, les Arabes d'Orient, les Arméniens, les Turcs, notamment. Le risque de développer une amylose est inégal d'une population à l'autre, faible chez les Arméniens et les Arabes (< 10 %), fort chez les Juifs sépharades et chez les Turcs (30 à 90 %) ; parmi les Juifs eux-mêmes, la fréquence de l'amylose est inégale selon l'origine géographique, forte chez ceux originaires d'Afrique du Nord, faible chez ceux de Bagdad. Deux progrès majeurs ont été faits dans cette maladie. En 1972, Goldfinger signale dans une lettre au *New England Journal of Medicine* que, chez cinq malades, la colchicine prévient les accès de FMF. Cette observation a été rapidement confirmée dans deux essais thérapeutiques prospectifs. Cela a bouleversé le pronostic de la FMF : chez plus de 90 % des malades, les accès ont disparu ou sont devenus très rares. Par la suite, avec la prolongation du traitement, les médecins israéliens ont observé la raréfaction de l'amylose rénale comme si la colchicine évitait ou retardait le développement de l'amylose, par un mécanisme jusqu'à présent mal compris. Le second progrès vient d'être acquis tout récemment par M. Pras *et al.* (Tel-Hashomer,

Israël) qui ont localisé le gène de la FMF au bras court du chromosome 16 (*N Engl J Med*, 1992, sous presse) après avoir éliminé plusieurs gènes candidats, dont celui précurseur sérique de la protéine AA (SAA) et ceux des interleukines 1 et 6 dont l'hyperproduction aurait pu expliquer les accès de fièvre.

La diversité des protéines amyloïdes est surprenante, toutes réunies cependant par les mêmes caractères tinctoriaux et ultrastructuraux. La variété clinique des amyloses est également remarquable, certains organes étant touchés préférentiellement selon le type de l'amylose : le rein dans l'amylose AA, le rein et le cœur dans l'amylose AL, le pancréas dans l'amylose AIAPP, les articulations et les os dans l'amylose  $A\beta_2m$ , etc. (*in* [1]). Des facteurs locaux, propres à chaque organe, par exemple le système protéolytique lysosomal impliqué dans la formation des fibrilles, pourraient déterminer la spécificité tissulaire du dépôt amyloïde. L'utilisation d'animaux transgéniques ayant intégré le gène muté codant pour une protéine amyloïde permettra d'analyser et de mieux comprendre cette spécificité. Les premiers résultats sont plutôt déroutants. Les souris transgéniques pour le gène humain entier de la TTR Met 30 [3] développent une amylose mais celle-ci épargne les nerfs périphériques alors que la maladie humaine les atteint de façon préférentielle. La déception (et l'inquiétude) sont nées également de l'étude de souris transgéniques ayant intégré et exprimant tout ou partie du gène codant pour le précurseur du peptide  $\beta$ -amyloïde qui s'accumule dans la maladie d'Alzheimer. Après la publication de résultats encourageants, deux des trois équipes concernées se sont rétractées (*m/s*, n° 4, vol. 8, p. 400). Dans la plupart des cas, la substance amyloïde se forme après protéolyse d'un précurseur, souvent plasmatique [6]. Ainsi la substance amyloïde AA provient de la protéolyse d'un précurseur sérique, SAA. L'amylose AL contient des chaînes légères et des fragments de ces chaînes comportant la région aminotermi-

nale ou variable. Environ 15 à 20 % des chaînes légères sont amyloïdogènes, et tout spécialement la région variable de la sous-classe  $\lambda$  VI. Des fibrilles amyloïdes AL peuvent être créées *in vitro* à partir de chaînes légères d'immunoglobulines, à condition d'une protéolyse préalable. L'amyline (*islet amyloid polypeptide*) provient également de la protéolyse d'un précurseur. La substance amyloïde qui en dérive est détectée dans le pancréas de la plupart des malades atteints de diabète de type 2. L'amyline est exprimée presque exclusivement dans les îlots de Langerhans et notamment dans les cellules  $\beta$  qui sécrètent l'insuline. Le rôle de l'amylose pancréatique reste encore incertain dans le mécanisme du diabète de type 2 [7]. Enfin des processus analogues de protéolyse sont nécessaires à la production de la substance amyloïde  $\beta$  ( $A\beta$ ) qui s'accumule dans les plaques et dans les vaisseaux cérébraux au cours de la maladie d'Alzheimer, ainsi que chez les sujets de plus de 40 ans ayant une trisomie 21.  $A\beta$  est un peptide de 39 à 42 acides aminés, issu de la protéolyse d'un précurseur, APP. Celui-ci peut être dégradé soit par une « sécrétase », produisant des fragments qui ne contiennent pas d' $A\beta$  intacte et ne forment donc pas d'amylose, soit par le système lysosomal, aboutissant à des fragments qui comportent la séquence complète  $A\beta$  et sont ainsi susceptibles de produire de l'amylose. Dans l'hémorragie cérébrale héréditaire de type hollandais (*in* [3]), la mutation dans le gène  $A\beta$  empêcherait l'action de la sécrétase. Les trois mutations dans ce gène décrites dans la maladie d'Alzheimer familiale pourraient favoriser la production dans les lysosomes de fragments  $A\beta$  particulièrement amyloïdogènes. Pour certains, la molécule  $A\beta$  déclencherait l'apparition des autres lésions du tissu cérébral caractéristiques de la maladie d'Alzheimer [8]. Il reste encore beaucoup de chemin à faire pour mieux comprendre les mécanismes de l'amyloïdogénèse (et envisager des possibilités de traitement des amyloses) ■

#### TIRÉS A PART

J.-P. Grünfeld.