

## **D**émences de type Alzheimer et encéphalopathies spongiformes : analogies et théories nouvelles

Avec le vieillissement de la population, les maladies dégénératives du système nerveux central sont déjà considérées comme les maladies du XXI<sup>e</sup> siècle [1]. Les démences de type Alzheimer (DTA) et les encéphalopathies spongiformes (ES) – avec, notamment chez l'homme, la maladie de Creutzfeldt-Jakob et le syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker – font partie de ces maladies. Une revue récente de Donald Price publiée dans les *Proceedings of the National Academy of Sciences* [2], et intitulée « Alzheimer disease and the prion disorder: amyloid  $\beta$  protein and prion protein amyloidoses » présente les caractéristiques de la maladie d'Alzheimer, puis celles des ES. De nombreuses ressemblances cliniques, lésionnelles (avec notamment les dépôts amyloïdes), ou pathogéniques (dans les deux cas des protéines anormales semblent être mises en cause) apparaissent à cette lecture. Ce parallèle entre deux maladies dégénératives peut être riche d'enseignements. En effet, nous ne connaissons actuellement aucun modèle animal des DTA, et des maladies proches, atteignant d'autres espèces que l'homme, pourraient nous aider dans la compréhension des DTA. De plus, les moyens déployés pour les DTA, maladies à potentiel économique phénoménal, pourraient servir pour les ES, maladies qui prennent une importance non négligeable à la suite des possibles risques de transmission à l'homme de l'encéphalopathie spongiforme bovine.

Les deux maladies atteignent des personnes d'âge moyen ou avancé. On observe des cas sporadiques dans les deux sexes, tandis que les cas familiaux (5 % à 15 % pour la maladie

de Creutzfeldt-Jakob, 25 % à 40 % pour la DTA) suivent une hérédité autosomique dominante. Ces deux maladies dégénératives sont chroniques et progressives ; on constate dans les deux cas l'apparition d'une détérioration des fonctions cognitives, et l'évolution est toujours fatale. Un certain nombre de cas familiaux de DTA montrent une démence d'évolution courte, des signes pyramidaux, extrapyramidaux, et cérébelleux et même, parfois, des tracés électroencéphalographiques en vagues lentes triphasiques itératives, proches de ceux rencontrés dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob. La transmission expérimentale de la maladie de Creutzfeldt-Jakob se fait aisément, en particulier aux primates. Les ES sont considérées ainsi comme des maladies transmissibles alors que les DTA ne le sont pas. Pourtant Baker *et al.* [3] ont réussi à développer des dépôts de protéine  $\beta$  amyloïde ( $\beta$ A4) chez des ouistitis inoculés par des protéines  $\beta$ A4 isolées à partir de tissus issus de cerveaux de malades atteints de maladie d'Alzheimer précoce. L'inoculation, à des hamsters, du sang de tels malades et de malades apparentés a engendré des lésions caractéristiques du Creutzfeldt-Jakob expérimental [4].

Ces deux maladies comportent des lésions amyloïdes. Les plaques séniles ou les plaques d'encéphalopathie, colorées au rouge Congo, présentent des propriétés tinctoriales, et de réfraction semblables en lumière polarisée. Par ailleurs, l'ultrastructure des plaques peut être identique [5]. Les plaques semblent résulter d'une accumulation de protéines insolubles en conformation  $\beta$  plissée. Les plaques d'encéphalopathie sont,

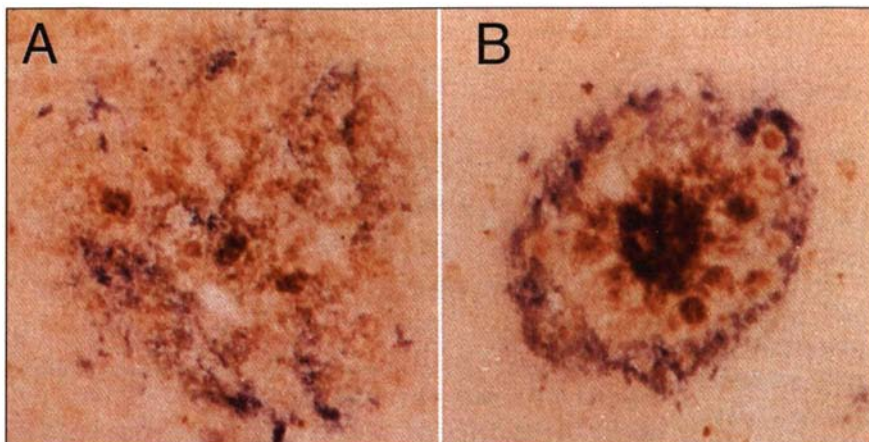
comme les plaques séniles, marquées par des antisérums anti-TAU et anti-paire hélicoïdale de filaments [6], mais aussi anti-ubiquitine et antisynaptophysine [7]. De plus, le marquage montre des neurones dystrophiques en périphérie des plaques [8]. Les lésions histologiques sont parfois si proches qu'elles ne permettent pas toujours de différencier les DTA des ES. Il existe des cas de DTA avec une vacuolisation neuronale modérée tandis que certains patients présentant des tableaux cliniques de Creutzfeldt-Jakob ou de syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker ont montré une distribution généralisée de plaques séniles et de paires hélicoïdales de filaments identiques à celles rencontrées dans la DTA. La coexistence chez le même malade de lésions histologiques de DTA et d'ES a déjà été décrite. Dans certaines plaques d'encéphalopathies, le centre amyloïde a été marqué immunologiquement par des anticorps anti-protéine du prion (PrP) tandis que les neurites entourant la plaque ont été révélés par des anticorps anti- $\beta$ A4 [7] (*figure 1*).

Tous ces caractères histopathologiques communs tendent à considérer, soit que les plaques constituent une lésion aspécifique ou secondaire, soit que le mécanisme pathogénique de formation des plaques est identique. Plusieurs auteurs considèrent ainsi les ES et les DTA comme appartenant à un groupe de maladies amyloïdes dans lesquelles la démence serait liée aux lésions amyloïdes et non à une protéine spécifique [9]. Alternativement on peut supposer qu'il y ait d'abord formation de la protéine  $\beta$ A4 ou PrP<sup>sc</sup>, puis dégénérescence du neurone et altération de l'envi-

ronnement et, enfin, formation de plaques non spécifiques.

Dans les deux cas, une protéine membranaire essentiellement neuronale est à l'origine du développement de la maladie et du dépôt dans le cerveau de plaques amyloïdes. Le processus normal de phagocytose conduit à la présence dans les lysosomes de fragments membranaires contenant la protéine du prion normale (PrP<sup>c</sup>). La conversion en protéine anormale (PrP<sup>sc</sup>) se ferait alors dans le compartiment lysosomal. L'accumulation et la résistance de l'agent seraient les causes de la rupture lysosomiale, puis des lésions et des dépôts de PrP 27-30, résultat de la protéolyse partielle de PrP<sup>sc</sup>, et composante principale des plaques [10]. De même, un clivage anormal de la protéine précurseur amyloïde par des sécrétases serait à l'origine de la formation de  $\beta$ A4 (*m/s n°6, vol. 6, p. 602*). Une altération, liée à l'âge, du processus protéolytique de la membrane cellulaire pourrait constituer ainsi l'origine de ces maladies dégénératives.

Chaque protéine est codée par un gène unique. Une mutation ponctuelle du gène est à l'origine de la maladie familiale. La structure primaire de la protéine précurseur contribue à la probabilité d'un changement conformationnel. Les dépôts amyloïdes, que ce soit pour la DTA ou l'ES, sont liés, d'une part, aux changements de structure ou de conformation de la protéine et, d'autre part, à sa concentration et à sa solubilité. Le dépôt de quelques protéines insolubles constituerait l'amorce de l'accumulation exponentielle d'autres protéines. Jarret et Lansbury comparent la formation des dépôts amyloïdes aux mécanismes de cristallisation des microtubules [11]. Ce processus est une polymérisation dépendante d'une nucléation. Cette nucléation, défavorable sur le plan thermodynamique, implique un long temps de latence avant que la concentration de la protéine atteigne un seuil qui la rende insoluble. L'accumulation de monomères qui la suit est, quant à elle, favorable et rapide. Cette théorie explique les caractéristiques des dépôts de PrP<sup>sc</sup> ou de  $\beta$ A4. Ainsi la DTA



**Figure 1. Préparation histologique de plaque d'encéphalopathie d'un patient atteint de démence sénile. Double marquage avec un anticorps anti-PrP (en marron) et un anticorps anti- $\beta$ -amyloïde (bleu). Les dépôts sont immunoréactifs avec les deux anticorps, révélant que la protéine  $\beta$ -amyloïde est, soit intriquée avec la PrP dans la plaque (A), soit présente à la périphérie (B). Cette photo a été reproduite avec l'aimable autorisation de l'auteur et du journal dans lequel elle a été publiée [7].**

pourrait être liée à la protéolyse anormale de la protéine précurseur amyloïde qui engendre un fragment  $\beta$ 1 42 insoluble, trouvé uniquement chez les déments (*m/s n°6, vol. 6, p. 602*). Concernant les ES, un mauvais repliement d'une PrP engendrerait la formation d'un noyau insoluble avec d'autres protéines PrP normales [12]. Ainsi, la protéine du prion et la protéine amyloïde pourraient être des molécules chaperones, molécules qui participent au repliement d'autres protéines et, en conséquence, à la transmission de l'information structurale [13, 14]. Le changement de conformation en feuillets  $\beta$  plissés, mis en évidence par Diringer [9], serait transmis à des molécules normales et pourrait être à l'origine des dépôts amyloïdes. Ce modèle expliquerait de nombreux caractères des DTA et des ES. Après dénaturation, le prion perd son activité, la structure spatiale est donc fondamentale. De plus, Liautard [13] constate des similitudes de structure, notamment sur la périodicité des glycyines et dans la structure secondaire, entre la PrP et les molécules chaperones. Les cellules qui ne se divisent pas, comme les neurones, seraient seules touchées par la conversion de

la protéine du prion ou par la protéolyse anormale de la protéine précurseur amyloïde (dans les autres cellules, la protéine anormale serait diluée et éliminée). Les cas sporadiques seraient liés aux probabilités thermodynamiques de conformation anormale. Les cas familiaux s'expliqueraient par une augmentation des risques de repliements anormaux de ces protéines.

Il est de plus en plus évident que l'environnement des neurones, la glie en particulier, joue un rôle prépondérant dans les maladies neurodégénératives. Autour des plaques, l'invasion microgliale semble nécessaire et précoce et pourrait même intervenir dans la genèse des dépôts amyloïdes [15]. Il en est de même pour les prolongements astrocytaires étroitement associés aux lésions, même dans des états préamyloïdes [16]. L'astrocyte semble intervenir activement dans chacune de ces maladies. La protéine acide des gliofilaments (GFAP), composante majoritaire des filaments intermédiaires astrogliaux, est surexprimée précocement dans l'astrocyte hyperréactif à proximité des lésions. L'apolipoprotéine E, qui joue un rôle dans la résine D, impliquée dans la formation

des dépôts amyloïdes, est aussi surexprimée [17].

D'autres théories sont actuellement explorées pour expliquer les deux maladies : elles incluent des glycosylations anormales, l'intervention de l'apolipoprotéine E, l'apoptose et la formation de radicaux libres. En effet, les caractéristiques biochimiques de  $\beta$ A4 et les altérations d'enzymes, comme la glutamine synthétase et la créatine kinase, sensibles aux lésions oxydatives et jouant un rôle dans le maintien de l'homéostasie cellulaire, pourraient expliquer l'agrégation et la neurotoxicité du peptide  $\beta$  amyloïde. Cette théorie serait applicable aux encéphalopathies [18].

La démence de type Alzheimer présente donc de nombreuses similitudes cliniques, épidémiologiques, lésionnelles avec les encéphalopathies spongiformes humaines. Les théories communes aux encéphalopathies et aux DTA mettent en avant le rôle prépondérant de l'environnement glial, des lysosomes, des protéolyses et des changements structuraux concernant les protéines mises en jeu. Elles tendent à montrer des mécanismes pathogéniques communs et de conception nouvelle. Ces affections restent cependant différentes, du fait, notamment, du gène de la protéine impliquée, des espèces concernées, et de la transmissibilité de l'une et non de l'autre. Pourtant, certains vont jusqu'à associer ces maladies sous le terme général de maladies amyloïdes [9]. Cette conception amène à chercher des théories communes nouvelles permettant d'expliquer la genèse de ces maladies dégénératives et, à terme, d'agir sur les mécanismes pathogéniques pour limiter la maladie ■

## RÉFÉRENCES

1. Ritchie K, Robine JM. La démence sénile en France : une estimation de la charge actuelle et projection des tendances futures. *médecine/sciences* 1994 ; 10 : 680-6.
2. Price DL, Borchelt DR, Sisodia SS. Alzheimer disease and the prion disorders: amyloid  $\beta$ -protein and prion protein amyloidoses. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; 90 : 6381-4.
3. Baker HF, Ridley RM, Duchon LW, Crow TJ, Bruton CJ. Induction of  $\beta$ (A4)amyloid in primates by injection of Alzheimer's disease brain homogenate. *Mol Neurobiol* 1994 ; 8 : 25-39.
4. Manuelidis EE, de Figueiredo JM, Kim JH, Fritch WW, Manuelidis L. Transmission studies from blood of Alzheimer disease patients and healthy relatives. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988 ; 85 : 4898-901.
5. Merz PA, Rohwer RG, Kascak R. Infection-specific particle from the unconventional slow virus disease. *Science* 1984 ; 225 : 437-40.
6. Brion JP, Fraser H, Flament-Durand J, Dickinson AG. Amyloid scrapie plaques in mice, and Alzheimer senile plaques, share common antigens with TAU, microtubule-associated protein. *Neurosci Lett* 1987 ; 78 : 113-8.
7. Bugiani O, Giaccone G, Verga L, Pollo B, Frangione B, Farlow MR, Tagliavini F, Ghetti B. BetaPP participates in PrP-amyloid plaques of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease, Indiana kindred. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993 ; 52 : 64-70.
8. Liberski PP, Yanagihara R, Gibbs CJ Jr, Gajdusek DC. Neuroaxonal dystrophy : an ultrastructural link between subacute spongiform virus encephalopathies and Alzheimer disease. In : Iqbal K, Wisniewski HM, Winblad B., Eds, *Alzheimer's disease and related disorder*. New York : Alan R. Liss, Inc., 1989 : 549-57.
9. Diring H. Hidden amyloidoses. *Exp Clin Immunogenet* 1992 ; 9 : 212-29.
10. Mayer RJ, Landon M, Lowe J, Tipler C, Arnold J, Laszlo L. Is there a common intracellular bioreactor in which amyloid formation is initiated in neurodegenerative diseases. *Biochem Soc Trans* 1994 ; 22 : 151-5.
11. Jarrett JT, Lansbury PT. Seeding one-dimensional crystallization of amyloid : a pathogenic mechanism in Alzheimer's disease and scrapie? *Cell* 1993 ; 73 : 1055-8.
12. Come JH, Fraser PE, Lansbury PT. A kinetic model for amyloid formation in the prion diseases - Importance of seeding. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; 90 : 5959-63.
13. Liautard JP. Les prions sont-ils des molécules chaperonnes mal repliées ? *médecine/sciences* 1992 ; 8 : 55-7.
14. Pagès J. Encéphalopathies spongiformes et prions, liaison fatale ? *médecine/sciences* 1993 ; 9 : 1404-8.
15. Wisniewski HM, Wegiel J. The role of perivascular and microglial cells in fibrillogenesis of beta-amyloid and PrP protein in Alzheimer's disease and scrapie. *Res Immunol* 1992 ; 143 : 642-5.
16. Miyazono M, Iwaki T, Kitamoto T, Kanedo Y, Doh-Ura K, Tateishi J. A comparative immunohistochemical study of kuru and senile plaques with a special reference to glial reactions at various stages of amyloid plaque formation. *Am J Pathol* 1991 ; 139 : 589-98.
17. Diedrich JF, Minnigan H, Carp RI, Whittaker JN, Race R, Frey W 2nd, Haase AT. Neuropathological changes in scrapie and Alzheimer's disease are associated with increased expression of apolipoprotein E and cathepsin D in astrocytes. *J Virol* 1991 ; 65 : 4759-68.
18. Hensley K, Carney JM, Mattson MP, Akse-sonova M, Harris M, Wu JF, Floyd RA, Butterfield DA. A model for  $\beta$ -amyloid aggregation and neurotoxicity based on free radical generation by the peptide : relevance to Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; 91 : 3270-4.

### Thierry Lefrançois

Inserm U.282, Hôpital Henri-Mondor, 94010 Créteil et École Nationale Vétérinaire d'Alfort, U.P. Physiologie Thérapeutique, 94704 Maisons-Alfort, France.

### Ghislaine Le Prince et Marcienne Tardy

Inserm U.282, Hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil, France.

## TIRÉS A PART

T. Lefrançois.