

Maladies neurodégénératives du Pacifique Ouest : relations avec la maladie d'Alzheimer

Trois zones du Pacifique Ouest hébergent des foyers à haute fréquence de sclérose latérale amyotrophique (SLA) et de maladie de Parkinson (MP) [1]. Cliniquement, la SLA ne diffère en rien de celle que Charcot décrivit au 19^e siècle. Dans la MP, rigidité et tremblement s'accompagnent d'une démence progressive à début précoce. Les deux syndromes ont une issue fatale en quelques années. Anatomiquement, tous deux sont associés à une perte de neurones et à l'apparition de pelotons neurofibrillaires analogues à ceux de la maladie d'Alzheimer, analogie sur laquelle nous reviendrons.

La fréquence de la SLA dans la péninsule de Kii, au sud de l'île principale du Japon, est connue depuis 1911 ; cette maladie atteint 55 p. 100 000 habitants, contre 0,4 dans le reste du Japon. Le deuxième foyer est localisé au sud de la Nouvelle-Guinée, chez les tribus Auyu et Jakai ; le foyer est connu depuis 25 ans et il possède la plus forte densité de SLA du monde, 150 p. 100 000 habitants (150 fois plus qu'en Europe), dépassant 1 000 dans certains villages. La MP se rencontre beaucoup plus rarement.

C'est le troisième foyer qui a été de loin le mieux étudié. Il se situe dans les îles Mariannes, à mi-chemin entre Japon et Nouvelle-Guinée, et plus précisément dans les deux îles les plus méridionales, Rota et surtout Guam*. Seuls sont atteints les indigènes Chamorro. Il y a 30 ans, SLA et MP avaient une fréquence voisine, de l'ordre de 50 p. 100 000, avec une forte prédominance masculine, et étaient responsables de 20 % de la mortalité chez les adultes. Depuis 15 ans, cette fréquence diminue rapidement et est

devenue inférieure à 10 p. 100 000 ; une diminution, quoique moins rapide, est également perceptible au Japon [1].

Quels peuvent être les mécanismes expliquant la survenue de telles endémies localisées dans des territoires bien délimités ? La première cause invoquée est un facteur génétique, et des modes de transmission dominants et récessifs ont été décrits. Toutefois, aucun modèle précis n'a émergé, pas plus que n'a été fructueuse la recherche de marqueurs génétiques. De plus, les Chamorros qui vivent sur les autres îles des Mariannes sont épargnés [2]. La deuxième hypothèse, celle d'une étiologie infectieuse par exemple à virus lent, n'a pas eu plus de succès. On n'a réussi ni à transmettre la maladie à des animaux, ni à isoler un agent infectieux à partir de cultures de cerveau.

Reste la possibilité d'une intoxication par un facteur alimentaire ou géochimique, proposée par Kimura en 1963*. Dans le sol des zones affectées, il semble qu'il y ait une concentration faible de calcium et de magnésium, forte d'aluminium et de fer. Dans le cerveau des malades, une élévation de la teneur en aluminium et en silicium semble bien établie, élévation que l'on a décrite également chez les dialysés rénaux et dans la maladie d'Alzheimer [3]. A partir de cette observation, Gajdusek [4] propose une hypothèse : le déficit en calcium et en magnésium est susceptible de provoquer une hyperparathyroïdie secondaire, d'où un excès d'absorption de métaux toxiques qui se déposeraient dans les neurones ; l'altération du transport axonal des neurofilaments aboutirait à leur accumulation et à la formation des pelotons.

Un travail récent de Guiroy *et al.* [5] vient d'analyser la protéine principale des pelotons neurofibrillaires, préparée à partir des cerveaux de quatre Chamorros atteints de MP. La séquence de la protéine isolée est identique à celle de la protéine A4 provenant de sujets porteurs de la maladie d'Alzheimer.

Dans un numéro récent de *m/s* (n° 5, vol. 3, p. 254 et 256), nous avons fait le point sur les recherches concernant la localisation du gène de la protéine A4 et sur les relations entre la maladie d'Alzheimer et la trisomie 21. Ces travaux conduisent à invoquer une composante génétique à l'origine de cette maladie. Les observations faites sur la MP dans l'île de Guam démontrent que l'accumulation de la protéine A4 n'est pas nécessairement d'origine génétique, et qu'elle peut accompagner des tableaux cliniques différents.

J.-C. D.

1. Garruto RM, Yase Y. Neurodegenerative disorders of the western Pacific : the search for mechanisms of pathogenesis. *Trends in Neurosci* 1986 ; 9 : 368-74.
2. Yanagihara RT. Heavy metals and essential minerals in motor neuron disease. In : Rowland LP, ed. *Human Motor Neuron Disease*. New York : Raven Press, 1982 : 235-47.
3. Candy JM, Klinowski J, Perry RH, *et al.* Aluminosilicates and senile plaque formation in Alzheimer disease. *Lancet* 1986 ; i : 354-6.
4. Gajdusek DC. Hypothesis : interference with axonal transport of neurofilament as a common pathogenetic mechanism in certain diseases of the central nervous system. *N Engl J Med* 1985 ; 312 : 714-9.
5. Guiroy DC, Miyasaki M, Multhaup G, *et al.* Amyloid of neurofibrillary tangles of Guamanian parkinsonism-dementia and Alzheimer disease share identical aminoacid sequence. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987 ; 84 : 2073-7.

* Le toxique en cause dans les affections de l'île de Guam est en fait un analogue d'acide aminé présent dans une plante. Voir nouvelle à paraître dans le prochain numéro de médecine/sciences.