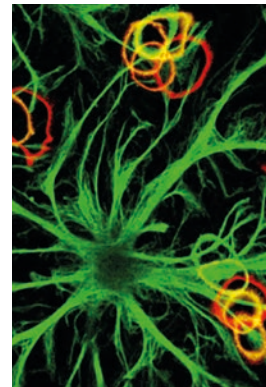


► L'infection du cerveau par divers types d'agents pathogènes, et les réponses inflammatoires qui s'en suivent, occupent une place grandissante dans notre compréhension de l'étiologie de la maladie d'Alzheimer (MA). Le fait que, parmi la vingtaine de gènes identifiés comme étant des facteurs à risque, plusieurs soient impliqués dans la modulation de la réponse immunitaire, ainsi que la diversité même des agents infectieux identifiés comme étant des acteurs possibles dans l'évolution de cette maladie, plaident en faveur de l'hypothèse neuro-inflammatoire, tout comme la prise de conscience que la protéine A $\beta$ , l'un des marqueurs les plus importants de la MA, peut agir comme un système de défense antimicrobienne, capable de neutraliser des bactéries et des virus. Différents types de pathogènes, incluant des bactéries, des champignons, des protozoaires et des virus, ont été identifiés dans le cerveau malade, souvent près des lésions caractéristiques de la MA. Parmi eux, les virus herpétiques (surtout, mais pas seulement, HSV-1), qui se caractérisent par l'établissement d'infections latentes dans les neurones, ponctuées par des épisodes de réactivation suite à des stress ou des immunodépresseions, apparaissent comme des candidats très solides à un rôle étiologique, ne serait-ce qu'en tant que cofacteurs, de la MA. La présence de génomes HSV-1 latents dans le cerveau, et donc le risque de réactivation, augmentent significativement avec l'âge. Des résultats récents montrent que, dans des neurones humains et de rat, l'infection par HSV-1 augmente l'expression de la  $\beta$ -sécrétase et de la nicastrine, deux enzymes impliquées dans la formation des A $\beta$  selon la voie amyloïdogénique, ainsi que de celle de GSK3 $\beta$  et PKA, deux kinases impliquées dans la phosphorylation des protéines Tau, un autre marqueur essentiel de la MA. Les preuves croissantes obtenues, selon lesquelles les

## Maladie d'Alzheimer, neuro-inflammation et virus herpétiques

### Une piste qui trace son chemin

Alberto L. Epstein



UMR Inserm U1179 - UVSQ - UFR des sciences de la santé Simone Veil, Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, 2 avenue de la source de la Bièvre, 78180 Montigny-le-Bretonneux, France.  
[alberto.epstein@uvsq.fr](mailto:alberto.epstein@uvsq.fr)

infections chroniques et les mécanismes de défense suscités, y compris les processus inflammatoires, sont au cœur de la MA, justifient de revoir les médicaments antiviraux tels que l'acyclovir, et peut-être aussi la vaccination, comme des voies potentielles de lutte contre la MA. ◀

La maladie d'Alzheimer (MA), forme de démence très sévère face à laquelle nous sommes encore complètement démunis, est une pathologie neurodégénérative complexe d'origine multifactorielle, liée à l'âge. Due à sa haute prévalence et à une incidence en progression constante, la MA représente un défi de taille pour les systèmes de santé publique. La MA représente environ 50 à 75 % des cas de démence chez les personnes âgées de 60 ans ou plus et le nombre d'individus affectés dépasse 40 millions, dont plus de 10 millions rien qu'en Europe [1]. Précédée par une longue phase prodromique<sup>1</sup>, la maladie se manifeste par une dégradation progressive des capacités cognitives et intellectuelles, avec des pertes précoces de mémoire épisodiques, se terminant par une dépendance complète et par la mort des personnes atteintes. Les manifestations neuro-pathologiques du cerveau malade incluent une atrophie progressive de régions de

Vignette (Photo ©Inserm/Musée Jules Verne-Ville de Nantes/Dehausse, Éric).

<sup>1</sup> Période au cours de laquelle les signes avant-coureurs de la maladie se manifestent.

l'hippocampe et du cortex, visibles par imagerie cérébrale et par examen macroscopique [2]. Au niveau microscopique, les modifications les plus caractéristiques de la MA sont des enchevêtrements neuro-fibrillaires intracellulaires (NFT, pour *neurofibrillary tangles*) résultant de l'hyper-phosphorylation et d'autres modifications post-traductionnelles de la protéine Tau, et des dépôts extracellulaires du peptide bêta-amyloïde (A $\beta$ ) de 42 acides aminés (A $\beta$ <sub>1-42</sub>), produit du clivage de la protéine précurseur de l'amyloïde, l'APP (*amyloid protein precursor*), à l'origine des plaques séniles (SP) que l'on observe dans le cerveau des patients [3]. Ces modifications s'accompagnent d'une perte de neurones et de synapses, et d'une gliose<sup>2</sup> réactive. Néanmoins, aucune de ces manifestations n'est spécifique de la MA.

L'existence de familles dans lesquelles différentes générations sont affectées par une forme rare et précoce (avant 65 ans) de la MA, appelée EOAD (*early onset Alzheimer disease*), suggère la possibilité d'une transmission génétique de la maladie. L'analyse moléculaire du pédigrée de ces familles a permis l'identification des gènes codant les protéines APP, préséniline 1 (PSEN 1) et préséniline 2 (PSEN 2), comme les gènes dont des mutations seraient responsables de cette forme de la maladie. Des mutations très diverses dans ces gènes convergent, en effet, vers un mécanisme général qui a pour résultats l'augmentation de la libération d'A $\beta$ <sub>1-42</sub> et la formation de plaques amyloïdes dans le milieu extracellulaire [4]. Néanmoins, dans la grande majorité des cas, les malades développent une forme tardive de la MA, après 65 ans (LOAD, pour *late onset Alzheimer disease*). Même si des mutations dans les gènes codant PSEN 1 et PSEN 2 sont parfois observées dans des cas de LOAD, l'apparition tardive de la maladie est considérée comme multifactorielle, avec une forte composante polygénique et une héritabilité estimée à 80 %. Pour ces formes sporadiques, qui représentent une large majorité des patients, l'étiologie de la MA reste inconnue. Dans ces cas, le risque associé à un gène le mieux caractérisé est la présence de l'allèle  $\epsilon$ 4 du gène codant l'apolipoprotéine E (APOE $\epsilon$ 4), responsable à lui seul d'environ 25 % de la susceptibilité à la maladie [5]. L'APOE se retrouve dans les lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL) et est essentielle au catabolisme des constituants des lipoprotéines riches en triglycérides. De par sa fonction de transporteur de lipides, l'APOE est essentielle à l'entretien et au remodelage des membranes neuronales au niveau des connexions entre synapses et dendrites. Le gène de l'APOE participe également à la modulation de la réponse immunitaire et détermine la sensibilité à plusieurs troubles d'origine infectieuse. Ce gène est polymorphe et l'allèle APOE $\epsilon$ 4, en particulier, semble corrélérer à une fréquence plus élevée de cas de MA [6].

La contribution génétique à la MA ne se réduit cependant pas aux quelques gènes que nous avons décrits. Des études génétiques à l'échelle du génome entier (GWAS, pour *genome-wide association studies*) ainsi que les techniques de séquençage à haut débit (NGS, pour *next-generation sequencing*) ont en effet récemment révélé l'existence de plus de 20 gènes associés au risque de développer des formes familiales ou sporadiques de MA, incluant plusieurs gènes impliqués

dans la régulation du système immunitaire, dont *CLU* (*clusterin*), *CR1* (*complement C3b/C4b receptor 1*), *ABCA7* (*ATP-binding cassette subfamily A member 7*), *CD33*, *HLA-DRB5* (*human leukocyte antigen, allèle DRB5*), *TREM2* (*triggering receptor expressed on myeloid cells 2*), *EPHA1* (*EPH [ephrin] receptor A1*), et le cluster de gènes *MS4A* (*membrane-spanning 4-domains subfamily A*) [5], confortant ainsi l'idée d'un rapport entre MA et neuro-inflammation.

## Maladie d'Alzheimer et neuro-inflammation

De nombreuses études récentes suggèrent un lien entre MA et neuro-inflammation. Nous ne pouvons exclure que l'inflammation soit en partie une conséquence de l'évolution de la maladie, mais plusieurs études suggèrent une étiologie en partie infectieuse [7-9]. En effet, certaines caractéristiques de la pathologie de la MA sont transmissibles par inoculation d'extraits de cerveau malade à des rongeurs et à des primates [10]. Chez l'homme, des infections touchant le cerveau sont souvent associées à des pathologies de type MA, et de nombreuses observations montrent la présence de microbes dans le cerveau d'individus âgés [11, 12], ou dans le sang de patients atteints de la maladie [13]. Toutes ces observations pourraient donc, en principe, représenter des indicateurs d'une étiologie infectieuse de la MA. Certains microbes sont autant la cause de maladies chroniques que de maladies aiguës. D'autres restent latents dans l'organisme, avec un potentiel de réactivation dont les effets se font sentir plusieurs années après l'infection initiale. Des personnes peuvent ainsi être infectées mais elles ne sont pas nécessairement affectées, sans montrer de symptômes pendant des années [7, 12].

L'hypothèse inflammatoire de l'étiopathogénie de la MA est ainsi devenue l'une des trois hypothèses les plus importantes qui ont été proposées [14-16]. Cette hypothèse postule qu'une inflammation, progressive et auto-entretenu, du système nerveux central (SNC), caractérisée par l'activation des astrocytes et des cellules microgliales, peut conduire à une neurodégénérescence. Les cellules microgliales participent au système immunitaire inné. Macrophages résidents du SNC, elles patrouillent le cerveau, constituant ainsi un système de défense contre l'invasion de pathogènes. Les récepteurs innés, tels que les TLR (*Toll-like receptors*) exprimés par les cellules microgliales, interagissent avec des molécules qui sont présentes à la surface ou produites par des agents pathogènes, ou PAMP (*pathogen-associated molecular patterns*). Cette interaction est à l'origine de la production et de la libération par les cellules qui

<sup>2</sup> Prolifération des cellules gliales.

expriment ces récepteurs, de molécules pro-inflammatoires. Dans les régions pathologiquement touchées d'un cerveau de patient atteint de MA, la microglie régule positivement l'expression de récepteurs de surface qui sont liés à la phagocytose et à d'autres fonctions de la réponse immunitaire. Ainsi, en plus des TLR, les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (MHC-II), des récepteurs de cytokines et de chimiokines, RAGE (*receptor for advanced glycation end products*), ou les récepteurs de type Scavenger (ou éboueurs) contribuent à la réponse contre le pathogène. Une large gamme de médiateurs inflammatoires, y compris les anaphylatoxines, les chimiokines, les protéines Tau, les prostaglandines, les cytokines, les protéases, les radicaux libres, les A $\beta$ , les molécules d'adhérence, et les protéines résultant de l'activation du complément, sont présentes au niveau des lésions corticales observées dans la MA [17, 18].

Nous n'évoquons ici, que la neuro-inflammation induite par des agents infectieux. La barrière hématoencéphalique protège, en principe, le SNC. Des cellules endothéliales micro-vasculaires contrôlent sélectivement le flux de molécules et de microorganismes dans et hors du cerveau. Plusieurs agents pathogènes peuvent néanmoins traverser cette barrière et accéder au cerveau, entraînant un certain nombre de maladies. Les dommages du SNC résultant d'une infection, déclenchent ainsi la libération de médiateurs inflammatoires et l'activation de la réponse immunitaire innée afin d'éliminer les agents pathogènes invasifs. L'état inflammatoire qui en résulte peut, ensuite, passer d'un état aigu, en réponse au pathogène, à un état chronique [19]. La réponse immunitaire et l'inflammation sont donc deux composantes critiques qui peuvent être associées à la pathogénèse de la MA. La possibilité d'une implication de microorganismes dans la formation des plaques séniles est désormais reconnue comme étant la démonstration d'une étiologie infectieuse de la MA [20]. Un large éventail d'agents pathogènes, notamment des bactéries, des champignons, des protozoaires, et des virus, a été en effet associé à l'étiologie de la MA (Figure 1).

## Bactéries impliquées dans la pathogénèse de la MA

### *Chlamydia pneumoniae*

L'existence d'une association entre *C. pneumoniae* et MA a été rapportée par plusieurs auteurs [7, 8, 12, 21]. *C. pneumoniae*, un pathogène respiratoire intracellulaire, est actuellement le plus plausible de tous les agents bactériens infectieux proposés pour être impliqués dans la MA [21]. Cette bactérie peut infecter différents types de cellules dans le cerveau. Elle survie dans une inclusion intracellulaire qui lui permet de résister à la reconnaissance immunitaire et à la fusion lysosomale. Dans une étude *post-mortem*, l'ADN spécifique de *C. pneumoniae* a été détecté dans le cerveau de 17 des 19 patients présentant la maladie (comparé à 19 patients contrôles, non MA, négatifs pour cette bactérie) [22]. Deux ARN messagers (ARNm) spécifiques de la bactérie ont également été identifiés dans des tissus cérébraux congelés de patients atteints de la MA [22]. Cette présence de *C. pneumoniae* dans les cerveaux de patients a été confirmée par microscopie électronique, par microscopie immunoelectronique et par des techniques immunohistochimiques [21, 22]. La relation entre présence de *C. pneumoniae* et

plaques amyloïdes au niveau des régions corticales de cerveaux de patients atteints de MA nécessite cependant des recherches plus approfondies, tout comme la relation entre les complications de l'infection à *C. pneumoniae* et le pronostic de la démence. En raison de la complexité des infections à *C. pneumoniae* et de la nature chronique de la MA, il est en effet difficile d'établir une association entre la bactérie et la pathogénèse de la maladie. D'autres études sont donc nécessaires pour comprendre la nature exacte de la relation entre *C. pneumoniae* et la pathobiologie de la MA.

### *Borrelia burgdorferi*

Cette spirochète<sup>3</sup> est un agent causal de la démence associée à une atrophie corticale et à une microgliose survenant aux stades avancés de la maladie de Lyme (borréliose) [23]. *B. burgdorferi*, ou les lipoprotéines de sa membrane, ont été décrites comme des médiateurs majeurs de la réponse inflammatoire [24]. Selon une hypothèse récemment proposée, *B. burgdorferi* aurait une incidence sur les modifications neurodégénératives en induisant une inflammation intracellulaire dans les neurones. Cet état inflammatoire entraînerait une phosphorylation anormale de la protéine Tau, un dysfonctionnement micro-tubulaire, et la génération de NFT. Ce processus inflammatoire en expansion dans le cerveau provoquerait la perturbation de l'homéostasie enzymatique [25]. D'importantes modifications neurodégénératives du tissu cérébral, ainsi que des antigènes de *B. burgdorferi* associés aux NFT et à l'A $\beta$ , ont été détectés chez des patients atteints de MA qui ont souffert de neuro-borréliose.

### *Treponema pallidum*

*Treponema pallidum*, une spirochète responsable de la syphilis, pourrait être à l'origine d'une amylose locale, d'une atrophie corticale, et d'une démence progressive. Tous ces symptômes sont aussi des caractéristiques biologiques et pathologiques de la MA [26]. *T. pallidum*, ou ses lipoprotéines membranaires, ont été décrits, comme dans le cas de la borréliose, comme étant des médiateurs importants de l'inflammation [24]. *T. pallidum* infecte fréquemment le cerveau avec d'autres bactéries, comme *B. burgdorferi*, ou avec des virus herpétiques, surtout dans le cadre d'une syphilis [27]. La recherche dans ce domaine reste aujourd'hui à un stade précoce et des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer et déterminer si une association entre *T. pallidum* et MA existe.

<sup>3</sup> Les spirochètes sont des bactéries spiralées (hélicoïdales), flexibles, à parois très minces.

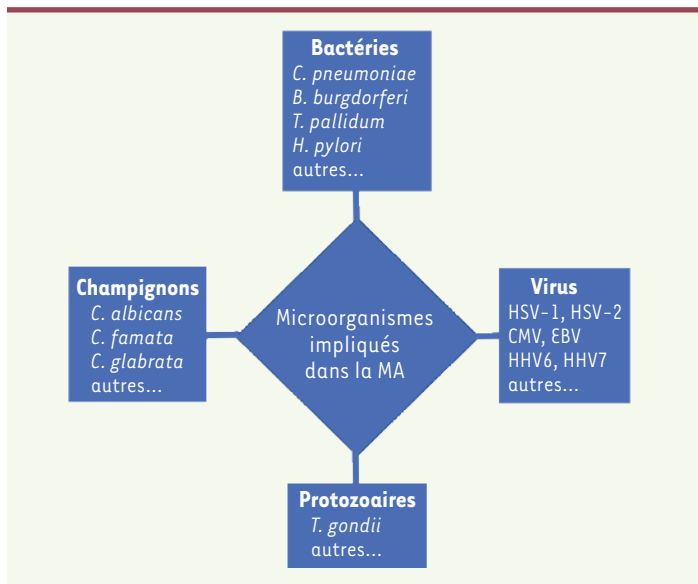


Figure 1. Microorganismes impliqués dans la pathogenèse de la MA.

Plusieurs autres bactéries, comme *Helicobacter pylori*, des actinomyètes, et diverses souches de *Propionibacterium*, ont également été associées à la MA. Mais des études sont nécessaires pour confirmer leur association avec la maladie.

### Champignons et pathogenèse de la MA

Récemment, certains auteurs ont fourni des preuves solides d'une existence d'infection fongique chez les patients atteints de MA [9]. En utilisant différents anticorps spécifiques, des protéines fongiques ont en effet été détectées dans le liquide céphalo-rachidien des patients [9]. De l'ADN et des protéines fongiques ont également été retrouvés dans des tissus cérébraux congelés de patients atteints de MA, mais pas dans les tissus de patients témoins. Le matériel fongique a été détecté, au niveau des cellules mais aussi dans le milieu extra-cellulaire, par des anticorps spécifiques de plusieurs champignons, dont *Candida albicans*, *C. famata*, *C. glabrata*, *Pemphigus betae* et *Syncephalastrum racemosum*. L'analyse de différentes sections du cerveau, y compris le cortex frontal externe, l'hémisphère cérébelleux, le cortex entorhinal/hippocampe, et le plexus choroïde des patients atteints de MA, a également révélé la présence de champignons [28]. Comme pour les bactéries, une infection fongique est associée à une inflammation. Cependant, des investigations plus détaillées seront nécessaires pour démontrer une association étiologique entre l'inflammation induite par l'infection fongique et la MA.

### Protozoaires et pathogenèse de la MA

Une infection chronique par le protozoaire *Toxoplasma gondii* entraîne une neuroinflammation qui pourrait également participer à la physiopathologie de la MA [29]. Dans des études réalisées en 2010-2011,

il a été suggéré que l'infection chronique à *T. gondii* pouvait être responsable du déclenchement et du développement de plusieurs maladies neurodégénératives associées à une production accrue de cytokines pro- et anti-inflammatoires [30]. Dans une étude plus récente, réalisée en 2014, une dysfonction olfactive, également observée dans la MA, la sclérose en plaque et la schizophrénie, a été associée à des taux d'immunoglobulines G anti-*T. gondii* significativement augmentés [31].

### Les virus impliqués dans la pathogenèse de la MA

Un nombre croissant d'observations associe l'infection par plusieurs virus, particulièrement les virus herpétiques (dont les HSV [*herpes simplex virus*]-1 et -2, le CMV [cytomégalovirus], l'EBV [virus d'Epstein-Barr], les HHV [*human herpesvirus*] 6 et 7), au risque de développer une MA [32]. Dans le cas particulier d'HSV-1, qui est le virus le plus étudié, les preuves sont particulièrement nombreuses et substantielles. HSV-1 est un virus neurotrope commun qui est présent chez environ 70 % des individus âgés de plus de 50 ans de la population occidentale. Ce virus est à l'origine d'infections latentes dans les neurones périphériques, mais aussi dans les neurones du cerveau [33]. Des réactivations de génomes latents dans le cerveau peuvent apparaître à la suite de stress ou au cours d'immunosuppressions. L'expression de l'ADN de ces virus est en effet accrue dans le cerveau de patients immunodéprimés. Cet ADN viral a, par ailleurs, été localisé dans des régions atteintes du cerveau chez les patients présentant une MA [11]. L'encéphalite herpétique, provoquée par ces virus, est à l'origine de lésions dans des régions du SNC qui sont connectées au système limbique et qui sont associées à la mémoire, à la cognition et à l'affectivité, des fonctions qui sont toutes affectées par la MA [34]. Le dysfonctionnement olfactif est un symptôme précoce qui est également retrouvé dans la MA. Le nerf olfactif, qui mène au cortex entorhinal latéral, le site initial d'où se propage la pathologie caractéristique de la MA, est en fait une porte d'entrée probable d'HSV-1 (et d'autres virus, ainsi que de *C. pneumoniae*) dans le cerveau, laissant supposer le rôle de ces pathogènes dans l'atteinte cérébrale observée dans la MA [35]. À noter que la séropositivité contre HSV-1 est corrélée au développement de la MA [36].

Chez la souris, mais aussi dans des cultures cellulaires *in vitro*, des dépôts de peptide A $\beta$  sont observés à la suite d'infections par l'HSV-1 [37]. Des cultures de neurones humains et murins infectés par l'HSV-1 produisent en effet des peptides A $\beta$ <sub>1-42</sub>, en lien avec une diminution de la présence dans les cellules de la

protéine précurseur APP. Cette observation peut s'expliquer, en partie, par l'induction de l'expression de la  $\beta$ -sécrétase et de la nicastrine, deux enzymes qui sont impliquées dans le clivage de l'APP en  $A\beta$  dans la voie amyloïdogénique [38]. Des interactions directes entre l'APP et HSV-1 ont d'ailleurs été décrites. Des antiviraux, dont l'acyclovir, bloquent *in vitro* ces signatures pathologiques induites par HSV-1 [39]. Les neurones en culture infectés par HSV-1 présentent également une hyper-phosphorylation de la protéine Tau, mais aussi des modifications à l'origine d'atteintes neurodégénératives, dont des altérations de la dynamique des microtubules, des dommages du cytosquelette neuronal, et une perte neuronale [40]. HSV-1 module positivement l'expression des kinases GSK3 $\beta$  (*glycogen synthase kinase*) et PKA (protéine kinase A), deux kinases impliquées, entre autres, dans la phosphorylation des protéines Tau [41]. Ces effets du virus sur les cellules ne sont pas observés dans les neurones qui ont été prétraités par l'antiviral acyclovir [42]. La capacité d'HSV-1 à induire le clivage de la protéine APP en peptides, et l'hyper-phosphorylation de Tau, montre ainsi le lien mécanistique existant entre le virus HSV-1 et la pathogenèse de la MA.

De nombreuses publications, issues d'études réalisées par différentes équipes, ont confirmé que HSV-1, directement ou indirectement, était un partenaire important de l'étiopathogénie de la maladie. Ces études suggèrent en effet que HSV-1 confère un risque accru à la maladie s'il infecte le cerveau de patients porteurs de l'allèle  $\epsilon 4$  de l'*APOE*. *APOE* $\epsilon 4$  détermine en effet la sensibilité à plusieurs troubles d'origine infectieuse, notamment l'herpès labial causé par HSV-1 [6, 43]. Le postulat de Ruth Itzhaki, probablement la chercheuse qui a réalisé le plus grand nombre d'études pour étayer l'hypothèse infectieuse, en particulier celle de l'implication d'HSV-1 comme facteur étiologique de la MA, propose que des agents infectieux, comme ce virus (mais pas seulement), atteindraient le système nerveux central et y resteraient sous une forme latente. Ils seraient ensuite réactivés au cours du vieillissement, à la faveur de l'affaiblissement du système immunitaire, et sous l'action de différents types de stress. Les dommages neuronaux qui en résultent – dus à l'action directe du virus et à l'inflammation qu'il induit – se produiraient de manière récurrente, conduisant à – ou agissant en tant que cofacteur de – un dysfonctionnement synaptique progressif, une perte neuronale, et finalement à la MA [7, 44].

### Évidences en faveur d'un rôle plus central d'HSV-1 dans l'étiologie de la MA

Deux études récentes soutiennent et étayent l'idée de la participation des virus herpétiques comme des déclencheurs majeurs de la physiopathologie de la MA, fournissant de nouvelles indications convaincantes d'un lien causal entre les herpèsvirus et la MA.

Dans la première étude, Readhead *et al.* [45] ont analysé les modifications de l'expression de gènes observées dans les cerveaux de patients atteints de MA. Cette analyse a révélé, étonnamment, des changements d'expression de facteurs de transcription, tels que les motifs C2H2-TF et G-quadruplex (G4), qui sont connus pour être

impliqués dans la régulation de la transcription de virus. Les auteurs ont donc examiné des échantillons de cerveaux de patients à la recherche de transcrits spécifiques de 515 virus humains connus, sans aucune hypothèse préconçue. Ils ont alors observé que les niveaux d'ARNm de virus herpétiques étaient spécifiquement augmentés dans ces cerveaux, principalement ceux de HHV-6A et HHV-7, bien qu'ils aient également trouvé une surreprésentation des transcrits d'HSV-1 et d'HSV-2. Cette observation a ensuite été confirmée, en utilisant trois banques différentes d'échantillons de cerveaux de patients. La surabondance des transcrits viraux ne semblait donc pas limitée à quelques cas exceptionnels examinés, mais être une caractéristique plus générale de la MA. Les auteurs ont également mis en évidence une augmentation de l'ADN d'HHV-6A (et d'HSV-2) dans les échantillons, suggérant une répllication virale active dans les cerveaux des patients. Ils ont, par ailleurs, observé une association significative entre présence d'HHV-6A et d'HHV-7 et sévérité de la démence et de la pathologie cérébrale. Notons que, comme pour HSV-1 et -2, l'infection par HHV-6A et HHV-7 est une cause connue d'encéphalite virale, en particulier chez les individus immunodéprimés.

Pourtant, cette observation de la présence d'HHV-6A et d'HHV-7 dans le cerveau de patients atteints de MA pose d'importantes questions quant au rôle de ces virus dans la physiopathologie de la maladie. En effet, si HSV-1 et HSV-2 sont considérés comme des virus neurotropes, dans la mesure où ils infectent et se multiplient ou entrent en latence dans les neurones, HHV-6 et HHV-7 sont généralement considérés comme des virus lymphotropes, puisqu'ils ciblent principalement les cellules immunitaires, y compris les lymphocytes T et les macrophages, bien que ce groupe de virus puissent également infecter les oligodendrocytes et autres cellules gliales. Il est donc plus difficile d'expliquer le rôle direct de ces virus comme agents étiologiques de la MA [45, 46]. Cependant, limiter le rôle de ces virus dans la MA à une « simple » question de tropisme cellulaire pourrait sembler, pour plusieurs raisons, réducteur. Il est en effet important de considérer les infiltrats de cellules inflammatoires qui sont fréquemment observés dans les zones cérébrales les plus touchées dans la maladie. En effet, la MA est accompagnée d'un afflux majeur de cellules immunitaires pro-inflammatoires dans le cerveau, dont des macrophages et des lymphocytes T et B. Il est donc concevable que des cellules immunitaires, hébergeant des génomes de HHV-6 et -7, aient pu fausser le rapport de transcrits viraux qui avait été établi par Readhead *et al.* [45] et qui favorisait ceux d'HHV-6 et -7 dans les cerveaux MA, par rapport aux cerveaux non MA.



Les infections par certains virus herpétiques peuvent favoriser la réactivation d'autres virus latents. Une infection par le cytomégalovirus peut, par exemple, être accompagnée de la réactivation d'un génome d'HSV-1 latent dans les cellules. Il est aussi concevable qu'une infection par HHV-6 ou HHV-7 puissent réactiver des génomes d'HSV-1 en latence dans le cerveau. Il semble donc que les rôles respectifs dans la pathologie de la MA, d'HSV-1 et -2, d'une part, et d'HHV-6 et -7, d'autre part, soit plus complexe qu'il n'y paraît. HSV-1 et -2 pourraient en effet recruter des cellules immunitaires hébergeant HHV-6 ou -7 et/ou les réactiver, lesquels pourraient à leur tour réactiver des génomes d'HSV en latence, conduisant à une interaction entre les deux types de virus ou une double pathologie.

La seconde étude, réalisée par Eimer *et al.* [47], est la continuité de leurs expériences antérieures et un approfondissent de leurs conclusions initiales selon lesquelles le peptide  $\beta$ -amyloïde ( $A\beta$ ) serait un peptide antimicrobien [48], une observation qui sera ensuite validée indépendamment par d'autres équipes. Dans cette nouvelle étude, les auteurs ont examiné l'activité antivirale du peptide  $A\beta$  dans des modèles d'encéphalite murine induite par l'HSV-1. Des souris transgéniques 5XFAD, qui expriment les gènes codant l'APP et la PSEN 1 humaines, et des contreparties sauvages (WT), ont reçu une injection stéréotaxique d'HSV-1 dans l'hippocampe de chaque hémisphère cérébral et leur survie a été suivie. Une augmentation significative de la survie des souris 5XFAD, exprimant donc des peptides  $A\beta$  humains, par rapport aux souris de même souche mais non transgéniques, a été observée, révélant le possible rôle antiviral des peptides produits. Les activités protectrices des peptides  $A\beta$  ont ensuite été confirmées dans un modèle d'infection *in vitro* : comparée à l'infection de cellules témoins, l'infection herpétique est significativement atténuée en présence d' $A\beta_{1-42}$  dans le milieu de culture, démontrant que ces peptides peuvent effectivement inhiber l'infection de neurones en culture, ce qui est cohérent avec une activité protectrice des peptides  $A\beta$  contre HSV-1. Les peptides  $A\beta$  aptes à interagir avec les particules virales sont préférentiellement des oligomères solubles, plutôt que des monomères. L'activité antivirale des peptides reposerait sur leur liaison avec les glycoprotéines d'HSV-1, ce qui provoquerait très rapidement (moins de 2 heures) une agglutination fibrillaire autour des particules virales, les séquestrant dans des agglutinats insolubles. Il semble donc que la présence de particules virales puisse initier le dépôt dans le cerveau de peptides  $A\beta$ , produits en réponse à l'infection, et donc accélérer la pathogenèse de la MA. La neuro-dégénérescence serait ainsi plus une conséquence de l'action antivirale des peptides  $A\beta$ , que de l'activité pathogène du virus en lui-même, agissant directement sur les neurones. Les peptides  $A\beta$  présentent également une activité protectrice vis-à-vis des particules d'HHV-6A et -7 [47].

## Conclusion

Bien que les études réalisées par Readhead *et al.* [45] et Eimer *et al.* [47], de même que celles de plusieurs autres équipes, renforcent l'idée d'un rôle des virus herpétiques et d'autres agents pathogènes comme contributeurs critiques au développement de la MA, des questions importantes demeurent, qui nous conduisent, peut-être, à moduler ou

à reconsidérer le rôle des infections dans l'étiologie de la MA. On ne peut en effet exclure que la présence d'au moins certains de ces pathogènes puisse résulter d'une invasion opportuniste des tissus cérébraux endommagés au début de la maladie. Distinguer entre ces deux hypothèses, de surcroît dans un processus neurodégénératif dont le développement prend plusieurs années, reste un défi.

Pour cela, il serait nécessaire de déterminer l'étendue et la diversité réelles des agents pathogènes pouvant être liés à la pathogenèse de la MA, et définir l'importance relative de la cytotoxicité directe de ces agents *versus* celle de l'inflammation et de la réponse immunitaire qu'ils induisent. Un grand nombre d'agents pathogènes que nous avons mentionnés sont en fait très répandus. Ils colonisent de nombreuses personnes qui, pourtant, ne développent pas la maladie. Il est donc peu probable que ces agents infectieux soient la cause étiologique majeure de la MA. C'est probablement pour cela que des gènes clés, identifiés comme facilitant la MA, qui codent des modulateurs du système immunitaire sont importants, en particulier les allèles d'*APOE*, qui modulent la sensibilité à différents agents pathogènes, notamment les herpèsvirus et les *Chlamydia*. Des facteurs liés au mode de vie, comme le stress, peuvent certainement jouer aussi un rôle dans l'immunosuppression, la réactivation, et le développement des infections associées au développement de la maladie.

Quoi qu'il en soit, il semble que des virus herpétiques, et d'autres agents infectieux, sont, quelque part, au centre d'une chaîne causale, au moins comme cofacteurs, pour une catégorie de patients atteints de MA. Les preuves, de plus en plus nombreuses, obtenues au cours des dernières années, selon lesquelles les infections chroniques et les mécanismes de défense, y compris les processus inflammatoires, sont au cœur de la MA, justifient de réévaluer les médicaments antiviraux, tels que l'acyclovir, et peut-être la vaccination antivirale, comme des voies potentielles de lutte contre la MA. À la lumière de ces observations qui concernent la MA, il conviendrait d'examiner le rôle possible d'agents pathogènes dans l'étiologie d'autres maladies neurodégénératives, dont la maladie de Parkinson, pour laquelle une composante infectieuse a longtemps été soupçonnée.

Des efforts considérables ont été consacrés à l'étude des peptides  $\beta$ -amyloïdes considérés comme des éléments clés de la physiopathologie de la MA. D'importants investissements de recherche et de développement de tests cliniques ciblant un grand nombre de composés ont en effet été réalisés. Pourtant, cette approche n'a, jusqu'à présent, que peu donné de résultats concluants. La prise de conscience que les peptides  $A\beta$  peuvent agir comme

un système de défense antimicrobienne important, appelle à une nouvelle évaluation du rôle de ces peptides dans la maladie, et à une reconsidération des priorités dans l'exploration de stratégies de traitement ou de mesures préventives qui apparaissent possibles. ♦

## SUMMARY

### Alzheimer's disease, neuro-inflammation, and herpes viruses, a path that traces its way

Infection of the brain with various types of pathogens, and the resulting inflammatory response, is becoming increasingly important in our understanding of the etiology of Alzheimer's disease (AD). The fact that several genes identified as risk factors are actually involved in the modulation of the immune response, as well as the very diversity of the infectious agents identified as possible actors in the evolution of this disease, argue in favor of the neuro-inflammatory hypothesis, as does the demonstration that the protein A $\beta$ , one of the most important markers of AD, is an antimicrobial peptide. Among others, herpes viruses (mainly, but not only, HSV-1), which can establish latent infections in brain neurons, especially in the elder population, punctuated by episodes of reactivation following stress or immunosuppression, appear as very strong candidates to play an etiological role, if only as cofactors, of AD. Recent results show that, in human and rat neurons, infection with HSV-1 increases the formation of A $\beta$  along the amyloidogenic pathway, as well as the phosphorylation of Tau proteins, another essential marker of AD. The growing evidence that chronic infections and defense mechanisms, including inflammatory processes, are at the heart of AD, warrants reviewing antiviral drugs such as acyclovir, and possibly vaccination, as potential avenues for AD control. ♦

### LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

## RÉFÉRENCES

- Alzheimer's Association Report. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2015 ; 11 : 332-84.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on aging-Alzheimer's association workgroups on diagnostic guide-lines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011 ; 7 : 263-9.
- Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991 ; 82 : 239-59.
- Cacace R, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. *Alzheimers Dement* 2016 ; 12 : 733-48.
- Cuyvers E, Sleegers K. Genetic variations underlying Alzheimer's disease: evidence from genome-wide association studies and beyond. *Lancet Neurol* 2016 ; 15 : 857-68.
- Vergheze PB, Castellano JM, Holtzman DM. Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders. *Lancet Neurol* 2011 ; 10 : 241-52.
- Itzhaki RF, Lathe R, Balin BJ, et al. Microbes and Alzheimer's disease. *J Alzheimer Dis* 2016 ; 51 : 979-84.
- Miklossy J. Historic evidence to support a causal relationship between spirochetal infections and Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 2015 ; 7 : 46.
- Alonso R, Pisa D, Marina AI, et al. Fungal infection in patients with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2014 ; 41 : 301-11.
- Kane MD, Lipinski WJ, Callahan MJ, et al. Evidence for seeding of beta-amyloid by intracerebral infusion of Alzheimer brain extracts in beta-amyloid precursor protein-transgenic mice. *J Neurosci* 2000 ; 20 : 3606-11.
- Jamieson GA, Maitland NJ, Wilcock GK, et al. Latent herpes simplex virus type 1 in normal and Alzheimer's disease brains. *J Med Virol* 1991 ; 33 : 224-7.
- Bibi F, Yasir M, Sohrab SS, et al. Link between chronic bacterial inflammation and Alzheimer disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2014 ; 13 : 1140-7.
- Potgieter M, Bester J, Kell DB, et al. The dormant blood microbiome in chronic, inflammatory diseases. *FEMS Microbiol Rev* 2015 ; 39 : 567-91.
- Krstic D, Knuesel I. Deciphering the mechanism underlying late-onset Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2013 ; 9 : 25-34.
- Bartus RT, Dean RL, Beer B, et al. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 1982 ; 217 : 408-14.
- Hardy J, Allsop D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci* 1991 ; 12 : 383-8.
- McGeer PL, McGeer EG. Local neuroinflammation and the progression of Alzheimer's disease. *J Neurovirol* 2002 ; 8 : 529-38.
- Schwab C, McGeer PL. Inflammatory aspects of Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *J Alzheimer Dis* 2008 ; 13 : 359-69.
- Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol Series A, Biol Sci Med Sci* 2014 ; 69 (suppl 1) : S4-9.
- Maheshwari P, Eslick GD. Bacterial infection and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *J Alzheimer Dis* 2015 ; 43 : 957-66.
- Paradowski B, Jaremko M, Dobosz T, et al. Evaluation of CSF-Chlamydia pneumoniae, CSF-tau, and CSF-Abeta42 in Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol* 2007 ; 254 : 154-9.
- Balin BJ, Gérard HC, Arking EJ, et al. Identification and localization of Chlamydia pneumoniae in the Alzheimer's brain. *Med Microbiol Immunol* 1998 ; 187 : 23-42.
- Stanek G, Wormser GP, Gray J, et al. Lyme borreliosis. *Lancet (London, England)* 2012 ; 379 : 461-73.
- Radolf JD, Goldberg MS, Bourell K, et al. Characterization of outer membranes isolated from *Borrelia burgdorferi*, the Lyme disease spirochete. *Infect Immun* 1995 ; 63 : 2154-63.
- MacDonald AB. Alzheimer's neuroborreliosis with trans-synaptic spread of infection and neurofibrillary tangles derived from intraneuronal spirochetes. *Med Hypotheses* 2007 ; 68 : 822-5.
- Noguchi H, Moore JW. A demonstration of *Treponema pallidum* in the brain in cases of general paralysis. *J Exp Med* 1913 ; 17 : 232-8.
- Miklossy J. Emerging roles of pathogens in Alzheimer disease. *Expert Rev Mol Med* 2011 ; 13 : e30.
- Pisa D, Alonso R, Rabano A, et al. Different brain regions are infected with fungi in Alzheimer's disease. *Sci Rep* 2015 ; 5 : 15015.
- Möhle L, Israel N, Paarmann K, et al. Chronic *Toxoplasma gondii* infection enhances  $\beta$ -amyloid phagocytosis and clearance by recruited monocytes. *Acta Neuropathol Commun* 2016 ; 4 : 25.
- Prandota J. Metabolic, immune, epigenetic, endocrine and phenotypic abnormalities found in individuals with autism spectrum disorders, Down syndrome and Alzheimer disease may be caused by congenital and/or acquired chronic cerebral toxoplasmosis. *Res Autism Spectr Disord* 2011 ; 5 : 14-59.
- Prandota J. Possible link between *Toxoplasma gondii* and the anosmia associated with neurodegenerative diseases. *Am J Alzheimers Dis Other Dementias* 2014 ; 29 : 205-14.
- Ashraf GM, Tarasov VV, Makhmutova A, et al. The possibility of an infectious etiology of Alzheimer disease. *Mol Neurobiol* 2019 ; 56 : 4479-91.
- Deshmane SL, Fraser NW. During latency, herpes simplex virus type 1 DNA is associated with nucleosomes in a chromatin structure. *J Virol* 1989 ; 63 : 943-7.
- Wozniak MA, Mee AP, Itzhaki RF. Herpes simplex virus type 1 DNA is located within Alzheimer's disease amyloid plaques. *J Pathol* 2009 ; 217 : 131-8.
- Mori I, Nishiyama Y, Yokochi T, et al. Olfactory transmission of neurotropic viruses. *J Neurovirol* 2005 ; 11 : 129-37.
- Letenneur L, Peres K, Fleury H, et al. Seropositivity to herpes simplex virus antibodies and risk of Alzheimer's disease: a population-based cohort study. *PLoS One* 2008 ; 3 : e3637.
- Wozniak MA, Itzhaki RF, Shipley SJ, et al. Herpes simplex virus infection causes cellular amyloid accumulation and secretase up-regulation. *Neurosci Lett* 2007 ; 429 : 95-100.
- De Chiara G, Marcocci ME, Civitelli L, et al. APP processing induced by herpes simplex virus type 1 (HSV-1) yields several APP fragments in human and rat neuronal cells. *PLoS One* 2010 ; 5 : e13989.
- Wozniak MA, Frost AL, Preston CM, et al. Antivirals reduce the formation of key Alzheimer's disease molecules in cell cultures acutely infected with herpes simplex virus type 1. *PLoS One* 2011 ; 6 : e25152.
- Harris S, Harris EA. Molecular mechanisms for Herpes simplex virus type 1 pathogenesis in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 2018 ; 10 : 48.

## RÉFÉRENCES

41. Wozniak MA, Frost AL, Itzhaki RF. Alzheimer's disease- specific tau phosphorylation is induced by herpes simplex virus type 1. *J Alzheimers Dis* 2009 ; 16 : 341-50.
42. Zambrano A, Solis L, Salvadores N, et al. Neuronal cytoskeletal dynamic modification and neurodegeneration induced by infection with herpes simplex virus type 1. *J Alzheimers Dis* 2008 ; 14 : 259-69.
43. Yu JT, Tan L, Hardy J. Apolipoprotein E in Alzheimer's disease: an update. *Annu Rev Neurosci* 2014 ; 37 : 79-100.
44. Itzhaki RF. Herpes simplex virus type 1 and Alzheimer's disease: Increasing evidence for a major role of the virus. *Front Aging Neurosci* 2014 ; 6 : 202.
45. Readhead B, Haure-Mirande JV, Funk CC, et al. Multiscale analysis of independent Alzheimer's cohorts finds disruption of molecular, genetic, and clinical networks by human herpesvirus. *Neuron* 2018 ; 99 : 64-82.
46. Haas JG, Lathe R. Microbes and Alzheimer's disease: new findings call for a paradigm change. *Trends Neurosci* 2018 ; 41 : 570-3.
47. Eimer WA, Kumar DKV, Navalpur Shanmugam NK, et al. Alzheimer's disease-associated beta-amyloid is rapidly seeded by herpesviridae to protect against brain infection. *Neuron* 2018 ; 99 : 56-63.
48. Kumar DK, Choi SH, Washicosky KJ, et al. Amyloid- $\beta$  peptide protects against microbial infection in mouse and worm models of Alzheimer's disease. *Sci Transl Med* 2016 ; 8 : 340ra72.

### TIRÉS À PART

A.L. Epstein



## Un nouveau bulletin

pour une meilleure visibilité des résultats de la recherche en santé publique

Les résultats de la recherche en santé publique souffrent en France d'un réel manque de visibilité. Ceci concerne aussi bien le monde académique (hors santé publique) que le grand public et les décideurs. Pour pallier ce déficit, l'IReSP a créé un bulletin à large diffusion intitulé « *Questions de santé publique* », largement inspiré du bulletin mensuel d'information de l'INED « *Populations et sociétés* ». L'objectif éditorial est de porter à la connaissance d'un large public (enseignants, étudiants, journalistes, décideurs, milieux de la recherche, associations,

public concerné) les informations les plus récentes concernant des questions importantes de santé publique, rédigées de façon facilement lisible et compréhensible pour des non spécialistes, en garantissant que les informations publiées sont validées scientifiquement. La publication concerne des faits et non des positions. Au-delà de la présentation de résultats, les qualités pédagogiques de *Questions de santé publique* permettent au lecteur de mieux comprendre comment sont formulées et abordées les questions de santé publique et quelles sont les limites de ces études.



Nom .....

Prénom .....

Institution ..... Fonction .....

Spécialité ..... Service .....

Adresse .....

Ville .....

Code postal .....

Pays .....

Adresse électronique .....

à nous retourner par la poste ou par fax au 01 49 85 03 45

Questions de santé publique  
EDP Sciences  
17 avenue du Hoggar  
91944 Les Ulis  
France

Réservé aux abonnés de M/S  
Recevez gratuitement et régulièrement  
**Questions de santé publique**  
en renvoyant ce document soigneusement rempli.

Questions de santé publique est une publication de l'Institut de Recherche en Santé Publique. | Directeur de la publication : Corinne Alberti. | Rédactrice en chef : Kodja Yetongnon. | Comité de relecture : Lorraine Cousin, Jean-Marie Gagliolo, Coline Terroba. | Réalisation : EDP Sciences.