



Transmission iatrogène des protéines β -amyloïde et tau : importance clinique et pour la recherche biomédicale sur la maladie d'Alzheimer

Marc Dhenain

► To cite this version:

Marc Dhenain. Transmission iatrogène des protéines β -amyloïde et tau : importance clinique et pour la recherche biomédicale sur la maladie d'Alzheimer. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 2021, 205 (7), pp.792-799. <10.1016/j.banm.2021.04.018>. <hal-03447469>

HAL Id: hal-03447469

<https://hal.science/hal-03447469v1>

Submitted on 24 Nov 2021

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.



HAL Authorization

1
2
3
4
5 **Transmission iatrogène des protéines β -amyloïde et tau : Importance**
6 **clinique et pour la recherche biomédicale sur la maladie d'Alzheimer**
7
8
9

10 **Iatrogenic transmission of β -amyloid and tau proteins: Importance for**
11 **clinical and biomedical research on Alzheimer's disease**
12
13
14
15
16
17

18 Marc DHENAIN
19

20 Laboratoire des Maladies Neurodégénératives

21 UMR9199 CEA, CNRS, Université Paris Saclay – MIRCen

22 18 Route du Panorama, 92265 Fontenay aux Roses. France
23
24
25
26
27
28
29
30

31 * Auteur correspondant : Laboratoire des Maladies Neurodégénératives, UMR9199 CEA, CNRS,
32 UPSaclay, UPSud – MIRCen – 18 Route du Panorama, 92265 Fontenay aux Roses.

33 E-mail : Marc.Dhenain@cea.fr

34 <https://orcid.org/0000-0001-8804-4101>

35 *Tirés à part* : Docteur Marc DHENAIN, même adresse
36

RÉSUMÉ

Depuis la découverte du caractère transmissible des maladies à prions, d'autres maladies neurodégénératives ont été soupçonnées d'être transmissibles. La maladie d'Alzheimer est caractérisée par des dépôts cérébraux de peptide β -amyloïde ($A\beta$, sous la forme de plaques et angiopathie amyloïdes) et de protéines Tau hyperphosphorylées (dégénérescences neurofibrillaires, fibres tortueuses, couronnes de prolongements cellulaires dilatés autour des plaques amyloïdes neuritiques). Plusieurs études épidémiologiques suggèrent 75 cas de transmissions iatrogènes des dépôts β -amyloïdes chez l'Homme suite à différentes procédures médico-chirurgicales. Cette transmission aurait dans certains cas un impact clinique majeur pouvant entraîner la mort par hémorragies cérébrales. Au-delà de cette importance clinique, la transmission des protéines β -amyloïde et tau a permis de créer des nouveaux modèles animaux afin d'explorer les mécanismes fondamentaux associés à cette maladie. Ces modèles sont en train de révolutionner la recherche sur les maladies neurodégénératives.

MOTS-CLES : AMYLOÏDE, MALADIE D'ALZHEIMER, MODELES ANIMAUX, TAU, TRANSMISSION.

SUMMARY

Since the discovery of the transmissible nature of prion diseases, other neurodegenerative diseases have been suspected of being transmissible. Alzheimer's disease is characterized by brain deposits of β -amyloid peptide ($A\beta$, forming amyloid plaques and angiopathy) and hyperphosphorylated Tau proteins (neurofibrillary tangles, neuropil thread, neuritic plaques). Several epidemiological studies suggest the iatrogenic transmission of β -amyloid deposits in 75 humans following various medico-surgical procedures. This transmission would have, in some cases, a major clinical impact that could lead to fatality by cerebral hemorrhages. Beyond this clinical importance, the transmission of β -amyloid and tau proteins has allowed the creation of novel animal models to explore fundamental mechanisms associated to Alzheimer's disease. These models are revolutionizing research on neurodegenerative diseases.

KEY-WORDS: AMYLOID, ALZHEIMER'S DISEASE, ANIMAL MODELS, TAU, TRANSMISSION.

1. TRANSMISSION IATROGENE DES MALADIES A PRION

Les encéphalopathies spongiformes transmissibles ou maladies à prions sont des maladies neurodégénératives hétérogènes mais toujours rapidement fatales touchant l'Homme ou l'animal. Elles sont causées par l'accumulation intracérébrale d'une protéine prion mal conformée. Différentes formes de maladies à prions humaines ont été décrites, dont la maladie de Creutzfeldt-Jakob, le syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, l'insomnie fatale familiale ou sporadique et le Kuru. Les maladies à prions sont décrites sous trois formes: sporadique, génétique et infectieuse. Les formes sporadiques représentent environ 13 000 cas par an dans le monde tandis que les formes génétiques sont plus rares (1000 cas par an). Les formes infectieuses sont appelées encéphalopathies spongiformes transmissibles et peuvent être d'origine alimentaire ou iatrogène. Elles ont été décrites pour la première fois par Gajdusek qui étudiait le Kuru, une maladie neurodégénérative qui touchait des aborigènes de Papouasie-Nouvelle-Guinée. Ces derniers se contaminaient en consommant le corps des défunts de leur tribu lors de rites anthropophagiques mortuaires. Gajdusek a démontré la transmissibilité de la maladie en inoculant, par voie intracérébrale, le cerveau de personnes touchées à des chimpanzés qui ont développé la pathologie (1). Cette maladie qui a touché environ 2700 personnes a été éradiquée en arrêtant les rites cannibales (2). La transmission alimentaire de maladies à prion a été médiatisée lors de la "crise de la vache folle" dans les années 1990. 231 personnes ayant mangé de la viande bovine ont été contaminées (3). Les transmissions iatrogènes sont, elles, liées à des procédures chirurgicales ou médicales. 470 cas ont été décrits entre 1970 et aujourd'hui (mars 2021) (4) (Table 1). Les procédures chirurgicales les plus contaminantes sont liées à la réalisation de greffes avec des tissus issus de dure-mère (228 cas) et en particulier avec la préparation de dure-mère lyophilisée commercialisée jusqu'à 1992 sous le nom de "Lyodura" par une firme allemande (5). Ce produit était utilisé lors d'actes chirurgicaux entre autre lors de greffes de dure-mère, mais également, dans 20% des cas lors de procédures orthopédiques, otologiques, dentaires, urologiques, gynécologiques et cardiaques au cours desquelles les extraits de dure-mère servaient à colmater des organes ou à remplacer/réparer diverses parois tissulaires (trachée, plèvre...) (5). Par exemple, il servait à réaliser des embolisations de tumeurs périphériques très vascularisées, afin d'occlure les vaisseaux irriguant les tumeurs (6). D'autres cas très rares de contaminations chirurgicales sont liés à l'utilisation d'instruments ou de sondes d'électro-encéphalogrammes contaminés (6 cas) ou de greffes de cornées (2 cas). Des mesures ont été mises en place en France pour réduire le risque de transmission des maladies à prion lors d'actes chirurgicaux (7). Les contaminations

100 suite aux procédures médicales concernant principalement des traitements par hormone de
101 croissance (226 cas) ou gonadotrophique (4 cas) extraites de cerveaux de cadavres. Des
102 contaminations suite à l'utilisation de produits dérivés du sang ont aussi été rapportées (culots
globulaires, 3 cas (4)). L'utilisation des hormones d'origine humaine est arrêtée depuis 1985 en
France. En ce qui concerne les culots globulaires, plusieurs mesures de protections dont la
déleucocytation systématique des produits sanguins sont en place depuis 1998.

103 2. TRANSMISSION IATROGENE DES LESIONS ASSOCIEES A LA MALADIES 104 D'ALZHEIMER

105 La maladie d'Alzheimer est la maladie neurodégénérative la plus répandue actuellement
106 avec un nombre de cas environ 4000 fois plus important que les maladies à prions. Comme les
107 maladies à prion elle présente des formes sporadiques (prévalence d'environ 50 millions dans
108 le monde, ce qui correspond à une incidence approximative de 5 millions de cas par an, si on
109 considère que la maladie évolue pendant 10 ans) et des formes génétiques à transmission
110 autosomale dominante (prévalence de environ un million de cas par an). Cette maladie est
111 caractérisée par une longue phase asymptomatique qui commence au moins 10 à 20 ans avant
112 les premiers signes de la maladie et une phase clinique qui dure également 10 ans (8). Les
113 lésions microscopiques de la maladie d'Alzheimer sont les dépôts extracellulaires de protéines
114 A β mal conformées et les altérations liées à des dépôts intracellulaires de protéines tau
115 anormalement phosphorylées. Les dépôts extracellulaires de protéines A β mal conformées
116 peuvent prendre des formes multiples : dépôts diffus, dépôts focaux, plaques neuritiques ou
117 angiopathie amyloïde par exemple (9). Des formes solubles d'oligomères d'A β sont également
118 présentes (10). Les lésions contenant des protéines tau anormales sont les dégénérescences
119 neurofibrillaires (accumulations dans le corps cellulaire des neurones), les fibres tortueuses
120 (accumulations dans le neuropile, principalement dans les dendrites) et les couronnes de
121 prolongements cellulaires dilatés autour des plaques amyloïdes neuritiques (9). Les formes
122 solubles des protéines tau anormales ont probablement également un rôle important dans le
123 processus pathologique de la maladie (11). Les lésions contenant des protéines tau sont
124 caractérisées par leur capacité à diffuser de façon stéréotypée dans le cerveau au cours de
125 l'évolution de la maladie (12, 13). Cette diffusion permet de définir des stades de la maladie (6
126 stades de Braak). Au cours des stades I et II, la pathologie atteint le cortex transentorhinal (stade
127 I) puis entorhinal (stade II). Lors des stades III-IV (stades limbiques), elle gagne
128 progressivement l'hippocampe, puis l'isocortex temporal qui reste faiblement touché. Lors des
129 stades V-VI, les autres aires isocorticales sont touchées en commençant par les aires

associatives frontales ou pariéto-occipito-temporales (12, 13). Cette progression de la pathologie semble suivre des voies de connexions entre les régions, ce qui pourrait suggérer une propagation des protéines tau le long des voies nerveuses. Les dépôts de protéine β -amyloïdes sont eux rapidement présents dans l'ensemble du néocortex. Une diffusion se produit lors de l'évolution de ces dépôts and touchant d'abord les zones allocorticales (dont l'hippocampe) puis les régions sous-corticales telles que les noyaux gris centraux, le tronc cérébral et le cervelet (14).

Depuis la découverte du caractère transmissible des maladies à prions, la maladie d'Alzheimer a été soupçonnée d'être également transmissible. Cependant, pendant longtemps, les études épidémiologiques ne supportaient pas une étiologie infectieuse de la maladie d'Alzheimer (15-17) et aucune augmentation de l'incidence des formes cliniques de maladie d'Alzheimer n'a été rapportée chez les receveurs d'hormones de croissance issues de cadavres jusqu'à présent (18). Une première étude publiée en 2006 avait pourtant démontré la présence de lésions β -amyloïdes chez un patient de 28 ans atteint de maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogène après greffe durale (19). En 2015, une deuxième étude a révélé une amyloïdose chez quatre jeunes sujets traités par des hormones de croissance dérivées de cerveaux de cadavres (20). Cet article a relancé une série d'études montrant la transmissibilité de l'amyloïdose cérébrale suite à l'utilisation de cette hormone (21, 22) ou suite à des greffes de dure-mère présentant des dépôts amyloïdes (19, 23, 24). L'interprétation de cette première série d'études était délicate car ces sujets présentaient également une maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogène. L'apparition de ces lésions chez des personnes ayant reçu des greffes de dure-mère et décédées sans Creutzfeldt-Jakob a finalement convaincu d'une possible transmission de lésions β -amyloïdes (25). Des travaux épidémiologiques plus récents ont révélé que les patients contaminés développent majoritairement une angiopathie amyloïde, sévère, pouvant induire des hémorragies cérébrales mortelles (26, 27). Des contaminations par gestes chirurgicaux, pas forcément associés à une greffe de dure-mère, ont finalement été mis en évidence (27). L'ensemble des données épidémiologiques chez l'homme suggèrent donc qu'une contamination entraîne une angiopathie amyloïde associée à des plaques dans le parenchyme cérébral mais n'entraîne pas de tauopathie. Un des points communs entre ces transmissions est le très long délai (souvent plus de 20 ans) entre l'acte potentiellement contaminant et la déclaration de la pathologie. La nature rétrospective des études menées limite la validation formelle d'une relation causale entre les actes médico-chirurgicaux supposés contaminants et l'apparition de la pathologie amyloïde. Cependant, la transmission expérimentale d'amyloïde à des primates par

inoculation d'extraits de cerveaux humains Alzheimer a confirmé la possible transmission d'amyloïde- β (28, 29). Les primates ont également développé une tauopathie, une atrophie cérébrale et des troubles comportementaux. Chez l'homme, les troubles cognitifs n'ont pas été évalués précisément mais les données actuelles ne suggèrent pas d'atteinte cognitive évoquant la maladie d'Alzheimer. La maladie développée est plutôt une amyloïdose à prédominance vasculaire qui peut être subclinique ou associée à des hémorragies cérébrales.

Combien de cas cela représente-t-il ? Si on additionne tous les cas décrits jusqu'à aujourd'hui (mars 2021), il s'agirait de 75 cas (Table 1). Ce chiffre est faible si on compare aux 470 cas de transmission iatrogène de maladie à prion découverts entre 1970 et aujourd'hui (30). Il est élevé, si on considère que la plupart des cas de transmission d'amyloïde ont été décrits à partir de 2015. Les mesures en place contre la transmission des maladies à prion lors d'actes chirurgicaux (7) limitent également fortement les risques de nouvelles contaminations par l'amyloïde- β . Comme les prions, l'amyloïde adhère fortement aux métaux et résiste aux procédures de stérilisation standard (31). Il convient donc d'utiliser au maximum des instruments à usage unique. Une autre mesure importante consiste à ne pas décontaminer les instruments de chirurgie avec des aldéhydes, des températures élevées ou d'autres agents qui tendent à fixer les souillures résiduelles sur les instruments. Le "bon sens" consisterait également à supprimer l'utilisation des mêmes instruments pour des actes impliquant des patients âgés ou adultes et ceux impliquant des enfants ou des jeunes adultes. Il conviendrait également de mettre en place des mesures de traçage des actes et instruments utilisés lors de chirurgies chez des patients qui ont évolué vers des maladie d'Alzheimer ou des syndromes apparentés (31).

3. INTERET POUR LA RECHERCHE BIOMEDICALE : TRANSMISSION DE PATHOLOGIE AMYLOÏDE

L'inoculation d'échantillons de cerveaux humains contenant des dépôts amyloïdes dans le cerveau de souris qui expriment de l'amyloïde accélère l'apparition de la pathologie amyloïde localement ou à distance du site d'injection chez la souris hôte (32). Ces travaux ont ouvert la possibilité de caractériser les mécanismes de transmission de la pathologie. Par exemple, ils montrent que les graines d'A β injectées par voie périphérique (intraveineuse ou intrapéritonéale) peuvent induire une amyloïdose parenchymale et surtout une angiopathie amyloïde cérébrale (33-35). Ce résultat est cohérent avec les suspicions de contamination par voie périphérique chez les patients ayant reçus de l'hormone de croissance par voie sous-cutanée (25) ou suite à des embolisations de tumeurs périphériques avec des extraits de dure-mère (36).

Les études épidémiologiques chez l'homme ne permettent pas d'identifier précisément la nature de l'amyloïde dans les éléments contaminants. Intuitivement, on peut penser que les plaques ou l'angiopathie amyloïdes sont les contaminants principaux. Notre groupe vient de publier un article qui montre que l'inoculation d'échantillons de cerveaux en apparence sains peut également induire des lésions A β . Pour arriver à cette conclusion, des homogénats de cerveaux humains riches en plaques amyloïdes ont été inoculés à un modèle murin résistant aux dépôts d'A β . Plus de 18 mois après l'inoculation, les animaux n'avaient pas développé de lésions amyloïdes dans certaines régions du cerveau qui ont ensuite été inoculées à un second modèle plus apte à développer des lésions A β . Ce dernier a développé des plaques β -amyloïdes, ce qui suggère que des "graines" d'A β peuvent persister sous des formes furtives dans les tissus cérébraux tout en conservant leur capacité à favoriser les dépôts d'A β chez des hôtes réceptifs (37).

Les travaux chez des modèles rongeurs ont également mis en avant le concept de souches. Ce concept fait référence à la capacité de différents agents à induire des maladies avec des temps d'incubation distincts, des expressions cliniques et des lésions histopathologiques différentes. La transmission d'une souche d'agent pathogène dans un hôte différent conduit à son adaptation et peut parfois induire des phénotypes qui évoluent au cours de ce processus d'adaptation. Par exemple, l'adaptation de prions à des souris (38) ou à des macaques (39) peut induire des encéphalopathies en l'absence de lésions prion-positives. Dans le contexte de la maladie d'Alzheimer, il pourrait exister différentes "souches" de protéines amyloïdes (40). Ces souches pourraient induire des lésions différentes (41, 42) avec des conséquences fonctionnelles différentes (42).

4. INTERET POUR LA RECHERCHE BIOMEDICALE : TRANSMISSION DE PATHOLOGIE TAU

Les modèles animaux les plus utilisés pour étudier la pathologie tau sont des souris transgéniques qui sur-expriment des protéines tau mutées. L'inoculation d'extraits de cerveaux humains à ces souris permet d'accélérer l'apparition d'une pathologie tau (43). De façon intéressante, en plus d'un processus de nucléation locale, la pathologie diffuse à distance du site d'injection (43). Ce processus rappelle la diffusion de la pathologie tau dans le cerveau humain au cours de la maladie d'Alzheimer (12) et renforce l'hypothèse de propagation des protéines tau le long des voies nerveuses. Un paradoxe apparent mérite d'être souligné : la pathologie tau est particulièrement transmissible chez les rongeurs alors que les études chez l'homme ne montrent pas de transmission. Nous ne pouvons aujourd'hui que spéculer sur l'origine de cette

différence. Une hypothèse pourrait être que la transmission de tau est induite par des fractions très insolubles du cerveau (44), qui peut-être ne sont pas présentes dans les contaminants humains (extraits de dure-mère, hormone de croissance, ou outils chirurgicaux contaminés). L'amyloïde est, elle, particulièrement transmise par des formes solubles d'A β (45) qui pourraient être plus présentes dans les contaminants.

Les mutations utilisées pour induire des pathologies tau chez les souris transgéniques sont celles qui existent dans des démences fronto-temporales mais pas dans la maladie d'Alzheimer. La pertinence de ces modèles pour étudier la maladie d'Alzheimer peut donc être discutée. Des premiers travaux menés en 2013 ont révélé qu'il est possible d'induire une pathologie tau chez des souris de type sauvage (qui ne surexpriment pas tau) en inoculant des cerveaux humains Alzheimer (43). Ces modèles seraient beaucoup plus pertinents que les modèles transgéniques actuels. La pathologie tau induite chez des souris de type sauvage peut être amplifiée en inoculant des extraits de cerveaux Alzheimer enrichis en tau (partie de cerveau insoluble dans le détergent ionique N-lauryl-sarcosine (sarkosyl)) (46, 47). Cette induction permet d'évaluer la pathologie tau dans un contexte d'expression physiologique des protéines et permettra de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques associés à la pathologie tau.

Comme pour l'amyloïde, le concept de souches est souligné pour les protéines tau. Par exemple, des extraits tau-positifs provenant de malades d'Alzheimer ou touchés par d'autres tauopathies (paralysie supra-nucléaire progressive, dégénérescence cortico-basale, maladie des grains argyrophiles ou maladie de Pick) induisent des lésions tau positives différentes qui rappellent les lésions de la pathologie des inoculas humains (43).

5. INDUCTION DE PATHOLOGIES AMYLOÏDE ET TAU : VERS DES MODELES PLUS INTEGATIFS DE LA MALADIE D'ALZEIMER

Une des difficultés dans la recherche sur la maladie d'Alzheimer est l'absence de modèles pertinents de l'interaction entre amyloïde et tau. La possibilité d'induire ces pathologies à partir d'inoculation de cerveaux humains est une étape importante pour comprendre la maladie. Par exemple, la démonstration que l'inoculation d'extraits de cerveau Alzheimer enrichis en tau (insolubles en sarkosyl) dans des modèles murins avec une production élevée d'A β augmente fortement la pathologie tau par rapport à des modèles sans A β (48, 49). Cela suggère que la présence d'A β crée un environnement qui amplifie les lésions tau. Ces nouveaux modèles permettent notamment d'évaluer des interactions entre A β et tau au niveau

microenvironnemental. Ils ont révélé que la réduction de la microglie au niveau des plaques amyloïdes favorise la nucléation et la propagation de tau (50). La transmission iatrogène de la pathologie amyloïde et tau permet également de créer des modèles primates qui développent un processus neurodégénératif plus marqué que les modèles rongeurs (29). Ces travaux permettront d'évaluer plus précisément les mécanismes associés au processus neurodégénératifs qui se produisent au cours de la maladie d'Alzheimer.

6. ORIGINE DE LA TRANSMISSION IATROGENE : AU DELA DES MECANISMES DE TYPE PRION

Les agents pathogènes à l'origine des maladies à prions sont constitués d'une protéine dont la conformation est anormale (51). Les protéines prions normales ont une conformation riche en hélices alpha. Elles peuvent être transformées en conformères insolubles, riches en hélices β et ainsi devenir pathologiques et infectieuses. Ces changements conformationnels peuvent se produire de façon spontanée et on parle alors de nucléation primaire. Cette nucléation primaire est lente. Au cours des formes alimentaires/iatrogènes de maladies à prion, l'apport externe d'une protéine mal-conformée induit le changement de conformation de protéines endogènes normales pour les rendre pathologiques (processus de nucléation secondaire). Contrairement à la nucléation primaire, les processus de nucléations secondaires se produisent rapidement. Cela induit une augmentation rapide de la pathologie qui se répand dans le cerveau (52). L'hypothèse prédominante pour expliquer la transmission iatrogène ou expérimentale des protéines β -amyloïde et tau est que les protéines transmises se comportent "comme" des prions et que leur transmission est liée à l'induction de changements de conformation des protéines endogènes. Même si cette hypothèse est séduisante, d'autres possibilités sont envisageables. Par exemple, l'administration de protéines A β pourrait déréguler/accélérer la synthèse d'A β (53). L'augmentation de la concentration de l'A β entraînerait alors une agrégation des protéines (54) et en parallèle l'initiation d'un cycle menant à plus de sécrétion d'amyloïde (55). Il est aussi possible que ce soit la toxicité de l'amyloïde sur les cellules qui entraîne une augmentation de la synthèse de cet amyloïde.

7. GENERALISATION AUX AUTRES MALADIES NEURODEGENERATIVES

L'accumulation intracérébrale de protéines anormales intervient dans plusieurs autres maladies neurodégénératives et l'hypothèse de mécanismes de type prion (nucléation, propagation, transmissions) est également proposée pour expliquer la physiopathologie de ces maladies. L'alpha-synucléine est une protéine qui s'accumule dans le corps cellulaire des

neurones et dans les neurites (lésions appelées corps et neurites de Lewy) au cours de la maladie de Parkinson et de la démence à corps de Lewy (56). Au cours de l'atrophie multisystématisée, elle s'accumule dans les oligodendrocytes (57). Comme pour les lésions tau de la maladie d'Alzheimer, une progression chronologique des lésions alpha-synucléine-positives est décrite dans la maladie de Parkinson. Ces lésions progressent en touchant successivement le noyau dorsal du nerf vague et la zone réticulée intermédiaire dans le bulbe rachidien (stade 1) puis le complexe coeruleus-subcoeruleus dans le pont (stade 2), le mésencéphale dont la substance noire, les noyaux tubéromammillaires de l'hypothalamus et les noyaux magnocellulaires de la base du cerveau (stade 3), le néocortex temporal interne et en particulier le cortex entorhinal et l'allocortex (région CA2 de hippocampe) (stade 4), les néocortex associatifs pariétaux polymodaux et frontaux (stade 5) et les cortex prémoteurs, primaires ou associatifs unimodaux (stade 6) (56, 58). Ces lésions débutent de façon encore plus précoce dans le système nerveux entérique qui communique avec le nerf vague, ce qui a amené à l'hypothèse que la pathologie pourrait, dans certain cas, débiter dans les organes périphériques (59). Comme pour la pathologie amyloïde et tau, l'inoculation d'extraits de cerveaux humains touchés par la maladie de Parkinson permet d'induire l'accumulation intracellulaire d'alpha-synucléine pathologique chez des souris et des singes ainsi qu'un processus neurodégénératif (60), ce qui ouvre la voie à de nouveaux modèles de la maladie. La transmission d'alpha-synucléine semble être encore plus efficace à partir d'extraits de cerveaux de patients atteints d'atrophie multisystématisée (61). La transmission iatrogène d'alpha-synucléine n'a cependant pas été mise en évidence chez l'homme. Des cas exceptionnels de transmission d'alpha-synucléine de cerveaux de patients parkinsoniens à des neurones fœtaux greffés à ces patients (plus de 10 ans après la greffe) suggèrent une possible transmission d'alpha-synucléine (62).

La TDP-43 (TAR DNA-binding 43) est une autre protéine associée aux maladies neurodégénératives (certaines formes de démence fronto-temporale, démence sémantique). Sa transmission a également été mise en évidence chez des modèles rongeurs après inoculation d'extraits de cerveaux humains TDP-43 positifs (63), étendant encore plus le spectre des protéines transmissibles. Comme pour l'alpha-synucléine, la transmission iatrogène à l'homme n'a cependant pas été rapportée.

8. CONCLUSION

De nombreux éléments épidémiologiques et expérimentaux démontrent que des lésions amyloïdes peuvent être transmises de façon iatrogène chez l'homme. Ces lésions n'induisent pas un tableau clinique de maladie d'Alzheimer, mais plutôt une angiopathie amyloïde avec

hémorragies cérébrales chez des personnes jeunes. En présence de ce tableau clinique, une enquête doit être menée pour tracer les chirurgies ou autres facteurs de risques du patient. Des études de cohortes d'individus à risque, par exemple ceux ayant bénéficié d'une chirurgie cérébrale en étant jeunes, sont aussi en cours de construction. Elles devront être suivies par imagerie et examens cognitifs afin de caractériser les conséquences d'une potentielle contamination. Aujourd'hui les caractéristiques des tissus contaminants restent spéculatives. Par exemple, il est possible que des tissus contaminants présentent peu de plaques amyloïdes. Au-delà du problème clinique, cette transmission permet d'explorer des nouveaux paradigmes explicatifs de la maladie d'Alzheimer et de développer des nouveaux modèles animaux, plus valides que les modèles transgéniques actuels. Leur utilisation permettra de mieux comprendre la maladie et de développer des nouvelles thérapies contre la maladie d'Alzheimer.

8. CONFLITS D'INTERET

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

9. RÉFÉRENCES

- Gajdusek DC, Gibbs CJ, Alpers M. Experimental transmission of a Kuru-like syndrome to chimpanzees. *Nature*. 1966 Feb 19;209(5025):794-6. PMID: 5922150.
- Alpers MP. The epidemiology of kuru in the period 1987 to 1995 *Comm Dis Int*. 2005;29:391-9.
- Uttley L, Carroll C, Wong R, Hilton DA, Stevenson M. Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of global incidence, prevalence, infectivity, and incubation. *Lancet Infect Dis*. 2020 Jan;20(1):E2-E10. PMID: WOS:000504005300004.
- Brown P, Brandel J-P, Sato T, Nakamura Y, MacKenzie J, Will RG, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease, final assessment. *Emerg Infect Dis*. 2012 Jun;18(6):901-7. PMID: 22607808.
- Brooke FJ, Boyd A, Klug GM, Masters CL, Collins SJ. Lyodura use and the risk of iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease in Australia. *Med J Australia*. 2004 Feb 16;180(4):177-81. PMID: WOS:000189133500009.
- Antoine JC, Michel D, Bertholon P, Mosnier JF, Laplanche JL, Beaudry P, et al. Creutzfeldt-Jakob disease after extracranial dura mater embolization for a nasopharyngeal angiofibroma. *Neurology*. 1997 May;48(5):1451-3. PMID: WOS:A1997WZ77800057.
- Ministère du Travail, de l'Emploi et de la santé; Ministère des solidarités et de la cohésion sociale. Instruction DGS/R13 no 2011-449 du 1er décembre 2011 relative à l'actualisation des recommandations visant à réduire les risques de transmission d'agents transmissibles non conventionnels lors des actes invasifs. *Bulletin Officiel Santé – Protection sociale – Solidarité*. 2012; 2012/1 - 15 février 2012.
- Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, Fagan AM, Goate A, Fox NC, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2012 Aug 30;367(9):795-804. PMID: 22784036.
- Duyckaerts C, Delatour B, Potier MC. Classification and basic pathology of Alzheimer disease. *Acta Neuropathol*. 2009 Jul;118(1):5-36. PMID: 19381658.

10. Cleary JP, Walsh DM, Hofmeister JJ, Shankar GM, Kuskowski MA, Selkoe DJ, et al. Natural oligomers of the amyloid-beta protein specifically disrupt cognitive function. *Nat Neurosci*. 2005 Jan;8(1):79-84. PMID: 15608634.
11. Lasagna-Reeves CA, Castillo-Carranza DL, Sengupta U, Sarmiento J, Troncoso J, Jackson GR, et al. Identification of oligomers at early stages of tau aggregation in Alzheimer's disease. *Faseb J*. 2012 May;26(5):1946-59. PMID: 22253473.
12. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer related changes. *Acta Neuropathol*. 1991;82:239-59.
13. Delacourte A, David JP, Sergeant N, Buee L, Wattez A, Vermersch P, et al. The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology*. 1999;52(6):1158-65.
14. Thal DR, Rub U, Orantes M, Braak H. Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*. 2002 Jun 25;58(12):1791-800. PMID: 12084879.
15. Beekes M, Thomzig A, Schulz-Schaeffer WJ, Burger R. Is there a risk of prion-like disease transmission by Alzheimer- or Parkinson-associated protein particles? *Acta Neuropathol*. 2014 Oct;128(4):463-76. PMID: 25073522.
16. Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, Lambert P, Wikman A, Norda R, et al. Transmission of Neurodegenerative Disorders Through Blood Transfusion: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2016 Sep 06;165(5):316-24. PMID: 27368068.
17. Schmidt C, Karch A, Korth C, Zerr I. On the issue of transmissibility of Alzheimer disease: a critical review. *Prion*. 2012 Nov-Dec;6(5):447-52. PMID: 23052009.
18. Irwin DJ, Abrams JY, Schonberger LB, Leschek EW, Mills JL, Lee VM, et al. Evaluation of potential infectivity of Alzheimer and Parkinson disease proteins in recipients of cadaver-derived human growth hormone. *JAMA neurology*. 2013 Apr;70(4):462-8. PMID: 23380910.
19. Preusser M, Strobel T, Gelpi E, Eiler M, Broessner G, Schmutzhard E, et al. Alzheimer-type neuropathology in a 28 year old patient with iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease after dural grafting. *J Neurol Neurosurg Ps*. 2006 Mar;77(3):413-6. PMID: WOS:000235651900034.
20. Jaunmuktane Z, Mead S, Ellis M, Wadsworth JD, Nicoll AJ, Kenny J, et al. Evidence for human transmission of amyloid-beta pathology and cerebral amyloid angiopathy. *Nature*. 2015 Sep 10;525(7568):247-50. PMID: 26354483.
21. Duyckaerts C, Sazdovitch V, Ando K, Seilhean D, Privat N, Yilmaz Z, et al. Neuropathology of iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease and immunoassay of French cadaver-sourced growth hormone batches suggest possible transmission of tauopathy and long incubation periods for the transmission of Abeta pathology. *Acta Neuropathol*. 2018 Feb;135(2):201-12. PMID: 29209767.
22. Purro SA, Farrow MA, Linehan J, Nazari T, Thomas DX, Chen ZC, et al. Transmission of amyloid-beta protein pathology from cadaveric pituitary growth hormone. *Nature*. 2018 Dec 20;564(7736):415-+. PMID: WOS:000453834900061.
23. Frontzek K, Lutz MI, Aguzzi A, Kovacs GG, Budka H. Amyloid-beta pathology and cerebral amyloid angiopathy are frequent in iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease after dural grafting. *Swiss medical weekly*. 2016;146:w14287. PMID: 26812492.
24. Kovacs GG, Lutz MI, Ricken G, Strobel T, Hoftberger R, Preusser M, et al. Dura mater is a potential source of Abeta seeds. *Acta Neuropathol*. 2016 Mar 25;131(6):911-23. PMID: 27016065.
25. Ritchie DL, Adlard P, Peden AH, Lowrie S, Le Grice M, Burns K, et al. Amyloid-beta accumulation in the CNS in human growth hormone recipients in the UK. *Acta Neuropathol*. 2017 Aug;134(2):221-40. PMID: WOS:000405315500005.

26. Herve D, Porche M, Cabrejo L, Guidoux C, Tournier-Lasserre E, Nicolas G, et al. Fatal Abeta cerebral amyloid angiopathy 4 decades after a dural graft at the age of 2 years. *Acta Neuropathol.* 2018 Mar 5;135(5):801-3. PMID: 29508058.
27. Jaunmuktane Z, Quaegebeur A, Taipa R, Viana-Baptista M, Barbosa R, Koriath C, et al. Evidence of amyloid-beta cerebral amyloid angiopathy transmission through neurosurgery. *Acta Neuropathol.* 2018 May;135(5):671-9. PMID: 29450646.
28. Ridley RM, Baker HF, Windle CP, Cummings RM. Very long term studies of the seeding of beta-amyloidosis in primates. *J Neural Transm.* 2006 Sep;113(9):1243-51. PMID: 16362635.
29. Gary C, Lam S, Herard AS, Koch JE, Petit F, Gipchtein P, et al. Encephalopathy induced by Alzheimer brain inoculation in a non-human primate. *Acta Neuropathol Commun.* 2019;7(126).
30. Duffy P, Wolf J, Collins G, DeVoe AG, Streeten B, Cowen D. Letter: Possible person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med.* 1974 Mar 21;290(12):692-3. PMID: 4591849.
31. Lauwers E, Lalli G, Brandner S, Collinge J, Compennolle V, Duyckaerts C, et al. Potential human transmission of amyloid beta pathology: surveillance and risks. *Lancet Neurol.* 2020 Oct;19(10):872-8. PMID: WOS:000581119100024.
32. Jucker M, Walker LC. Pathogenic protein seeding in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *Ann Neurol.* 2011 Oct;70(4):532-40. PMID: 22028219.
33. Eisele YS, Bolmont T, Heikenwalder M, Langer F, Jacobson LH, Yan ZX, et al. Induction of cerebral beta-amyloidosis: intracerebral versus systemic Abeta inoculation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009 Aug 4;106(31):12926-31. PMID: 19622727.
34. Eisele YS, Fritsch SK, Hamaguchi T, Obermuller U, Fuger P, Skodras A, et al. Multiple factors contribute to the peripheral induction of cerebral beta-amyloidosis. *J Neurosci.* 2014 Jul 30;34(31):10264-73. PMID: 25080588.
35. Burwinkel M, Lutzenberger M, Heppner FL, Schulz-Schaeffer W, Baier M. Intravenous injection of beta-amyloid seeds promotes cerebral amyloid angiopathy (CAA). *Acta Neuropathol Commun.* 2018 Mar 5;6. PMID: WOS:000426661800001.
36. Banerjee G, Adams ME, Jaunmuktane Z, Lammie GA, Turner B, Wani M, et al. Early onset cerebral amyloid angiopathy following childhood exposure to cadaveric dura. *Ann Neurol.* 2019 Feb;85(2):284-90. PMID: WOS:000457448500013.
37. Herard AS, Petit F, Gary C, Guillemier M, Boluda S, Garin CM, et al. Induction of amyloid-beta deposits from serially transmitted, histologically silent, A-beta seeds issued from human brains. *Acta Neuropathol Commun.* 2020;8:Article number: 205.
38. Lasmezas CI, Deslys JP, Robain O, Jaegly A, Beringue V, Peyrin JM, et al. Transmission of the BSE agent to mice in the absence of detectable abnormal prion protein. *Science.* 1997 Jan 17;275(5298):402-5. PMID: 8994041.
39. Comoy EE, Mikol J, Jaffre N, Lebon V, Levavasseur E, Streichenberger N, et al. Experimental transfusion of variant CJD-infected blood reveals previously uncharacterised prion disorder in mice and macaque. *Nat Commun.* 2017 Nov 2;8. PMID: WOS:000414245200008.
40. Meyer-Luehmann M, Coomaraswamy J, Bolmont T, Kaeser S, Schaefer C, Kilger E, et al. Exogenous induction of cerebral beta-amyloidogenesis is governed by agent and host. *Science.* 2006 Sep 22;313(5794):1781-4. PMID: 16990547.
41. Watts JC, Condello C, Stohr J, Oehler A, Lee J, DeArmond SJ, et al. Serial propagation of distinct strains of Abeta prions from Alzheimer's disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014 Jul 15;111(28):10323-8. PMID: 24982139.

42. Di Fede G, Catania M, Maderna E, Ghidoni R, Benussi L, Tonoli E, et al. Molecular subtypes of Alzheimer's disease. *Scientific Reports*. 2018 Feb 19;8. PMID: WOS:000425380900052. Artn 3269.
43. Clavaguera F, Akatsu H, Fraser G, Crowther RA, Frank S, Hench J, et al. Brain homogenates from human tauopathies induce tau inclusions in mouse brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013 Jun 4;110(23):9535-40. PMID: 23690619.
44. Clavaguera F, Bolmont T, Crowther RA, Abramowski D, Frank S, Probst A, et al. Transmission and spreading of tauopathy in transgenic mouse brain. *Nat Cell Biol*. 2009 Jul;11(7):909-13. PMID: 19503072.
45. Langer F, Eisele YS, Fritsch SK, Staufenbiel M, Walker LC, Jucker M. Soluble A β seeds are potent inducers of cerebral beta-amyloid deposition. *J Neurosci*. 2011 Oct 12;31(41):14488-95. PMID: 21994365.
46. Audouard E, Houben S, Masaracchia C, Yilmaz Z, Suain V, Authélet M, et al. High-Molecular-Weight Paired Helical Filaments from Alzheimer Brain Induces Seeding of Wild-Type Mouse Tau into an Argyrophilic 4R Tau Pathology in Vivo. *Am J Pathol*. 2016 Aug 3. PMID: 27497324.
47. Guo JL, Narasimhan S, Changolkar L, He ZH, Stieber A, Zhang B, et al. Unique pathological tau conformers from Alzheimer's brains transmit tau pathology in nontransgenic mice. *J Exp Med*. 2016 Nov;213(12):2635-54. PMID: WOS:000391122400009.
48. He ZH, Guo JL, McBride JD, Narasimhan S, Kim H, Changolkar L, et al. Amyloid-beta plaques enhance Alzheimer's brain tau-seeded pathologies by facilitating neuritic plaque tau aggregation. *Nature Medicine*. 2018 Jan;24(1):29-+. PMID: WOS:000422965900008.
49. Vergara C, Houben S, Suain V, Yilmaz Z, De Decker R, Vanden Dries V, et al. Amyloid- pathology enhances pathological fibrillary tau seeding induced by Alzheimer PHF in vivo. *Acta Neuropathol*. 2019 Mar;137(3):397-412. PMID: WOS:000460009000003.
50. Leyns CEG, Gratuze M, Narasimhan S, Jain N, Koscal LJ, Jiang H, et al. TREM2 function impedes tau seeding in neuritic plaques. *Nat Neurosci*. 2019 Aug;22(8):1217-+. PMID: WOS:000477065500005.
51. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science*. 1982 Apr 9;216(4542):136-44. PMID: 6801762.
52. Eisele YS. From soluble A β to progressive A β aggregation: could prion-like templated misfolding play a role? *Brain Pathol*. 2013 May;23(3):333-41. PMID: 23587139.
53. Pietri M, Dakowski C, Hannaoui S, Alleaume-Butaux A, Hernandez-Rapp J, Ragagnin A, et al. PDK1 decreases TACE-mediated alpha-secretase activity and promotes disease progression in prion and Alzheimer's diseases. *Nature Medicine*. 2013 Sep;19(9):1124-31. PMID: WOS:000324083500026.
54. Burgold S, Filser S, Dorostkar MM, Schmidt B, Herms J. In vivo imaging reveals sigmoidal growth kinetic of beta-amyloid plaques. *Acta Neuropathol Commun*. 2014;2:30. PMID: 24678659.
55. Rolland M, Powell R, Jacquier-Sarlin M, Boisseau S, Reynaud-Dulaurier R, Martinez-Hernandez J, et al. Interaction of A β oligomers with neuronal APP triggers a vicious cycle leading to the propagation of synaptic plasticity alterations to healthy neurons. *J Neurosci*. 2020;40(27):5161-76. PMID: 32444385.
56. Duyckaerts C, Sazdovitch V, Seilhean D. Évolution des connaissances sur le processus pathologique de la maladie de Parkinson. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*. 2010;194(7):1287-304.
57. Burn DJ, Jaros E. Multiple system atrophy: cellular and molecular pathology. *J Clin Pathol-Mol Pa*. 2001 Dec;54(6):419-26. PMID: WOS:000172762500010.

58. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RAI, Steur ENHJ, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003 Mar-Apr;24(2):197-211. PMID: WOS:000180616100001.
59. Travagli RA, Browning KN, Camilleri M. Parkinson disease and the gut: new insights into pathogenesis and clinical relevance. *Nat Rev Gastro Hepat*. 2020 Nov;17(11):673-85. PMID: WOS:000559358800001.
60. Recasens A, Dehay B, Bove J, Carballo-Carbajal I, Dovero S, Perez-Villalba A, et al. Lewy body extracts from Parkinson disease brains trigger alpha-synuclein pathology and neurodegeneration in mice and monkeys. *Ann Neurol*. 2014 Mar;75(3):351-62. PMID: WOS:000333547000006.
61. Prusiner SB, Woerman AL, Mordes DA, Watts JC, Rampersaud R, Berry DB, et al. Evidence for alpha-synuclein prions causing multiple system atrophy in humans with parkinsonism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015 Aug 31. PMID: 26324905.
62. Li JY, Englund E, Holton JL, Soulet D, Hagell P, Lees AJ, et al. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. *Nat Med*. 2008 May;14(5):501-3. PMID: 18391963.
63. Porta S, Xu Y, Restrepo CR, Kwong LK, Zhang B, Brown HJ, et al. Patient-derived frontotemporal lobar degeneration brain extracts induce formation and spreading of TDP-43 pathology in vivo. *Nat Commun*. 2018 Oct 11;9. PMID: WOS:000447075700008.

TABLE

	Procédures chirurgicales				Procédures médicales		
	Greffe de dure-mère	Chirurgie cérébrale avec présomption de contamination via les instruments	Electro-encephalogramme (contamination par aiguille d'EEG)	Transplantation cornéenne	Hormone de croissance	Hormone gonadotrophique	Produits dérivés du sang
Prion : 470 cas	228	4	2	2	226	4	3
Transmission d'amyloïde- β 75 cas	Preusser, 2006 [1] Frontzek, 2016 [5] Kovacs, 2016 [2] Hamaguchi, 2016 [11] Iwasaki [1] Herve, 2018 [1] Cali, 2018 [8] Banerjee, 2019 [3] Raposo, 2020 [1]	Jaunmuktane, 2018 [8] Hamaguchi, 2019 [2] Giaccone, 2019 [1]			Jaunmuktane, 2015 [4] Duyckaerts, 2018 [1] Ritchie, 2017 [23] Cali, 2018 [3]		
	Total : 33 (dont 5 cas avec hémorragies)	Total : 11 (dont 11 cas avec hémorragies)	Total : 0	Total : 0	Total : 31	Total : 0	Total : 0

Table 1 : Comparaison des procédures médico-chirurgicales ayant conduit à l'induction iatrogène de maladies à prions et d'amyloïde- β . Les articles citant l'induction d'amyloïde sont présentés, et le nombre de cas d'induction est précisé entre crochets. Les articles notés en rouge rapportent des hémorragies cérébrales avec conséquences cliniques.