



HAL
open science

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.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36

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

Iatrogenic transmission of β -amyloid and tau proteins: Importance for clinical and biomedical research on Alzheimer's disease

Marc DHENAIN

Laboratoire des Maladies Neurodégénératives

UMR9199 CEA, CNRS, Université Paris Saclay – MIRCen

18 Route du Panorama, 92265 Fontenay aux Roses. France

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

E-mail : Marc.Dhenain@cea.fr

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

Tirés à part : Docteur Marc DHENAIN, même adresse

37 **RÉSUMÉ**

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

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

50

51 **SUMMARY**

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

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

63

64 1. TRANSMISSION IATROGENE DES MALADIES A PRION

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

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

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

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

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

169 Combien de cas cela représente-t-il ? Si on additionne tous les cas décrits jusqu'à
170 aujourd'hui (mars 2021), il s'agirait de 75 cas (Table 1). Ce chiffre est faible si on compare aux
171 470 cas de transmission iatrogène de maladie à prion découverts entre 1970 et aujourd'hui (30).
172 Il est élevé, si on considère que la plupart des cas de transmission d'amyloïde ont été décrits à
173 partir de 2015. Les mesures en place contre la transmission des maladies à prion lors d'actes
174 chirurgicaux (7) limitent également fortement les risques de nouvelles contaminations par
175 l'amyloïde- β . Comme les prions, l'amyloïde adhère fortement aux métaux et résiste aux
176 procédures de stérilisation standard (31). Il convient donc d'utiliser au maximum des
177 instruments à usage unique. Une autre mesure importante consiste à ne pas décontaminer les
178 instruments de chirurgie avec des aldéhydes, des températures élevées ou d'autres agents qui
179 tendent à fixer les souillures résiduelles sur les instruments. Le "bon sens" consisterait
180 également à supprimer l'utilisation des mêmes instruments pour des actes impliquant des
181 patients âgés ou adultes et ceux impliquant des enfants ou des jeunes adultes. Il conviendrait
182 également de mettre en place des mesures de traçage des actes et instruments utilisés lors de
183 chirurgies chez des patients qui ont évolué vers des maladie d'Alzheimer ou des syndromes
184 apparentés (31).

185 **3. INTERET POUR LA RECHERCHE BIOMEDICALE : TRANSMISSION DE** 186 **PATHOLOGIE AMYLOÏDE**

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

196 Les études épidémiologiques chez l'homme ne permettent pas d'identifier précisément la nature
197 de l'amyloïde dans les éléments contaminants. Intuitivement, on peut penser que les plaques ou
198 l'angiopathie amyloïdes sont les contaminants principaux. Notre groupe vient de publier un
199 article qui montre que l'inoculation d'échantillons de cerveaux en apparence sains peut
200 également induire des lésions A β . Pour arriver à cette conclusion, des homogénats de cerveaux
201 humains riches en plaques amyloïdes ont été inoculés à un modèle murin résistant aux dépôts
202 d'A β . Plus de 18 mois après l'inoculation, les animaux n'avaient pas développé de lésions
203 amyloïdes dans certaines régions du cerveau qui ont ensuite été inoculées à un second modèle
204 plus apte à développer des lésions A β . Ce dernier a développé des plaques β -amyloïdes, ce qui
205 suggère que des "graines" d'A β peuvent persister sous des formes furtives dans les tissus
206 cérébraux tout en conservant leur capacité à favoriser les dépôts d'A β chez des hôtes réceptifs
207 (37).

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

218 **4. INTERET POUR LA RECHERCHE BIOMEDICALE : TRANSMISSION DE** 219 **PATHOLOGIE TAU**

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

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

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

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

251 **5. INDUCTION DE PATHOLOGIES AMYLOÏDE ET TAU : VERS DES MODELES** 252 **PLUS INTEGATIFS DE LA MALADIE D'ALZEIMER**

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

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

267 **6. ORIGINE DE LA TRANSMISSION IATROGENE : AU DELA DES MECANISMES** 268 **DE TYPE PRION**

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

288 **7. GENERALISATION AUX AUTRES MALADIES NEURODEGENERATIVES**

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

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

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

322 **8. CONCLUSION**

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

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

337 **8. CONFLITS D'INTERET**

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

339 **9. RÉFÉRENCES**

- 340 1. Gajdusek DC, Gibbs CJ, Alpers M. Experimental transmission of a Kuru-like syndrome
341 to chimpanzees. *Nature*. 1966 Feb 19;209(5025):794-6. PMID: 5922150.
- 342 2. Alpers MP. The epidemiology of kuru in the period 1987 to 1995 *Comm Dis Int*.
343 2005;29:391-9.
- 344 3. Uttley L, Carroll C, Wong R, Hilton DA, Stevenson M. Creutzfeldt-Jakob disease: a
345 systematic review of global incidence, prevalence, infectivity, and incubation. *Lancet Infect*
346 *Dis*. 2020 Jan;20(1):E2-E10. PMID: WOS:000504005300004.
- 347 4. Brown P, Brandel J-P, Sato T, Nakamura Y, MacKenzie J, Will RG, et al. Iatrogenic
348 Creutzfeldt-Jakob disease, final assessment. *Emerg Infect Dis*. 2012 Jun;18(6):901-7. PMID:
349 22607808.
- 350 5. Brooke FJ, Boyd A, Klug GM, Masters CL, Collins SJ. Lyodura use and the risk of
351 iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease in Australia. *Med J Australia*. 2004 Feb 16;180(4):177-81.
352 PMID: WOS:000189133500009.
- 353 6. Antoine JC, Michel D, Bertholon P, Mosnier JF, Laplanche JL, Beaudry P, et al.
354 Creutzfeldt-Jakob disease after extracranial dura mater embolization for a nasopharyngeal
355 angiofibroma. *Neurology*. 1997 May;48(5):1451-3. PMID: WOS:A1997WZ77800057.
- 356 7. Ministère du Travail, de l'Emploi et de la santé; Ministère des solidarités et de la cohésion
357 sociale. Instruction DGS/R13 no 2011-449 du 1er décembre 2011 relative à l'actualisation des
358 recommandations visant à réduire les risques de transmission d'agents transmissibles non
359 conventionnels lors des actes invasifs. *Bulletin Officiel Santé – Protection sociale – Solidarité*.
360 2012; 2012/1 - 15 février 2012.
- 361 8. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, Fagan AM, Goate A, Fox NC, et al. Clinical and
362 biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2012 Aug
363 30;367(9):795-804. PMID: 22784036.
- 364 9. Duyckaerts C, Delatour B, Potier MC. Classification and basic pathology of Alzheimer
365 disease. *Acta Neuropathol*. 2009 Jul;118(1):5-36. PMID: 19381658.

- 366 10. Cleary JP, Walsh DM, Hofmeister JJ, Shankar GM, Kuskowski MA, Selkoe DJ, et al.
367 Natural oligomers of the amyloid-beta protein specifically disrupt cognitive function. *Nat*
368 *Neurosci.* 2005 Jan;8(1):79-84. PMID: 15608634.
- 369 11. Lasagna-Reeves CA, Castillo-Carranza DL, Sengupta U, Sarmiento J, Troncoso J,
370 Jackson GR, et al. Identification of oligomers at early stages of tau aggregation in Alzheimer's
371 disease. *Faseb J.* 2012 May;26(5):1946-59. PMID: 22253473.
- 372 12. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer related changes. *Acta*
373 *Neuropathol.* 1991;82:239-59.
- 374 13. Delacourte A, David JP, Sergeant N, Buee L, Wattez A, Vermersch P, et al. The
375 biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease.
376 *Neurology.* 1999;52(6):1158-65.
- 377 14. Thal DR, Rub U, Orantes M, Braak H. Phases of A beta-deposition in the human brain
378 and its relevance for the development of AD. *Neurology.* 2002 Jun 25;58(12):1791-800. PMID:
379 12084879.
- 380 15. Beekes M, Thomzig A, Schulz-Schaeffer WJ, Burger R. Is there a risk of prion-like
381 disease transmission by Alzheimer- or Parkinson-associated protein particles? *Acta*
382 *Neuropathol.* 2014 Oct;128(4):463-76. PMID: 25073522.
- 383 16. Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, Lambert P, Wikman A, Norda R, et al.
384 Transmission of Neurodegenerative Disorders Through Blood Transfusion: A Cohort Study.
385 *Ann Intern Med.* 2016 Sep 06;165(5):316-24. PMID: 27368068.
- 386 17. Schmidt C, Karch A, Korth C, Zerr I. On the issue of transmissibility of Alzheimer
387 disease: a critical review. *Prion.* 2012 Nov-Dec;6(5):447-52. PMID: 23052009.
- 388 18. Irwin DJ, Abrams JY, Schonberger LB, Leschek EW, Mills JL, Lee VM, et al.
389 Evaluation of potential infectivity of Alzheimer and Parkinson disease proteins in recipients of
390 cadaver-derived human growth hormone. *JAMA neurology.* 2013 Apr;70(4):462-8. PMID:
391 23380910.
- 392 19. Preusser M, Strobel T, Gelpi E, Eiler M, Broessner G, Schmutzhard E, et al. Alzheimer-
393 type neuropathology in a 28 year old patient with iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease after
394 dural grafting. *J Neurol Neurosur Ps.* 2006 Mar;77(3):413-6. PMID: WOS:000235651900034.
- 395 20. Jaunmuktane Z, Mead S, Ellis M, Wadsworth JD, Nicoll AJ, Kenny J, et al. Evidence
396 for human transmission of amyloid-beta pathology and cerebral amyloid angiopathy. *Nature.*
397 2015 Sep 10;525(7568):247-50. PMID: 26354483.
- 398 21. Duyckaerts C, Sazdovitch V, Ando K, Seilhean D, Privat N, Yilmaz Z, et al.
399 Neuropathology of iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease and immunoassay of French cadaver-
400 sourced growth hormone batches suggest possible transmission of tauopathy and long
401 incubation periods for the transmission of Abeta pathology. *Acta Neuropathol.* 2018
402 Feb;135(2):201-12. PMID: 29209767.
- 403 22. Purro SA, Farrow MA, Linehan J, Nazari T, Thomas DX, Chen ZC, et al. Transmission
404 of amyloid-beta protein pathology from cadaveric pituitary growth hormone. *Nature.* 2018 Dec
405 20;564(7736):415-+. PMID: WOS:000453834900061.
- 406 23. Frontzek K, Lutz MI, Aguzzi A, Kovacs GG, Budka H. Amyloid-beta pathology and
407 cerebral amyloid angiopathy are frequent in iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease after dural
408 grafting. *Swiss medical weekly.* 2016;146:w14287. PMID: 26812492.
- 409 24. Kovacs GG, Lutz MI, Ricken G, Strobel T, Hoftberger R, Preusser M, et al. Dura mater
410 is a potential source of Abeta seeds. *Acta Neuropathol.* 2016 Mar 25;131(6):911-23. PMID:
411 27016065.
- 412 25. Ritchie DL, Adlard P, Peden AH, Lowrie S, Le Grice M, Burns K, et al. Amyloid-beta
413 accumulation in the CNS in human growth hormone recipients in the UK. *Acta Neuropathol.*
414 2017 Aug;134(2):221-40. PMID: WOS:000405315500005.

- 415 26. Herve D, Porche M, Cabrejo L, Guidoux C, Tournier-Lasserre E, Nicolas G, et al. Fatal
416 Abeta cerebral amyloid angiopathy 4 decades after a dural graft at the age of 2 years. *Acta*
417 *Neuropathol.* 2018 Mar 5;135(5):801-3. PMID: 29508058.
- 418 27. Jaunmuktane Z, Quaegebeur A, Taipa R, Viana-Baptista M, Barbosa R, Koriath C, et
419 al. Evidence of amyloid-beta cerebral amyloid angiopathy transmission through neurosurgery.
420 *Acta Neuropathol.* 2018 May;135(5):671-9. PMID: 29450646.
- 421 28. Ridley RM, Baker HF, Windle CP, Cummings RM. Very long term studies of the
422 seeding of beta-amyloidosis in primates. *J Neural Transm.* 2006 Sep;113(9):1243-51. PMID:
423 16362635.
- 424 29. Gary C, Lam S, Herard AS, Koch JE, Petit F, Gipchtein P, et al. Encephalopathy induced
425 by Alzheimer brain inoculation in a non-human primate. *Acta Neuropathol Commun.*
426 2019;7(126).
- 427 30. Duffy P, Wolf J, Collins G, DeVoe AG, Streeten B, Cowen D. Letter: Possible person-
428 to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med.* 1974 Mar 21;290(12):692-
429 3. PMID: 4591849.
- 430 31. Lauwers E, Lalli G, Brandner S, Collinge J, Compennolle V, Duyckaerts C, et al.
431 Potential human transmission of amyloid beta pathology: surveillance and risks. *Lancet Neurol.*
432 2020 Oct;19(10):872-8. PMID: WOS:000581119100024.
- 433 32. Jucker M, Walker LC. Pathogenic protein seeding in Alzheimer disease and other
434 neurodegenerative disorders. *Ann Neurol.* 2011 Oct;70(4):532-40. PMID: 22028219.
- 435 33. Eisele YS, Bolmont T, Heikenwalder M, Langer F, Jacobson LH, Yan ZX, et al.
436 Induction of cerebral beta-amyloidosis: intracerebral versus systemic Abeta inoculation. *Proc*
437 *Natl Acad Sci USA.* 2009 Aug 4;106(31):12926-31. PMID: 19622727.
- 438 34. Eisele YS, Fritschy SK, Hamaguchi T, Obermuller U, Fuger P, Skodras A, et al. Multiple
439 factors contribute to the peripheral induction of cerebral beta-amyloidosis. *J Neurosci.* 2014 Jul
440 30;34(31):10264-73. PMID: 25080588.
- 441 35. Burwinkel M, Lutzenberger M, Heppner FL, Schulz-Schaeffer W, Baier M. Intravenous
442 injection of beta-amyloid seeds promotes cerebral amyloid angiopathy (CAA). *Acta*
443 *Neuropathol Commun.* 2018 Mar 5;6. PMID: WOS:000426661800001.
- 444 36. Banerjee G, Adams ME, Jaunmuktane Z, Lammie GA, Turner B, Wani M, et al. Early
445 onset cerebral amyloid angiopathy following childhood exposure to cadaveric dura. *Ann Neurol.*
446 2019 Feb;85(2):284-90. PMID: WOS:000457448500013.
- 447 37. Herard AS, Petit F, Gary C, Guillermier M, Boluda S, Garin CM, et al. Induction of
448 amyloid-beta deposits from serially transmitted, histologically silent, A-beta seeds issued from
449 human brains. *Acta Neuropathol Commun.* 2020;8:Article number: 205.
- 450 38. Lasmezas CI, Deslys JP, Robain O, Jaegly A, Beringue V, Peyrin JM, et al.
451 Transmission of the BSE agent to mice in the absence of detectable abnormal prion protein.
452 *Science.* 1997 Jan 17;275(5298):402-5. PMID: 8994041.
- 453 39. Comoy EE, Mikol J, Jaffre N, Lebon V, Levavasseur E, Streichenberger N, et al.
454 Experimental transfusion of variant CJD-infected blood reveals previously uncharacterised
455 prion disorder in mice and macaque. *Nat Commun.* 2017 Nov 2;8. PMID:
456 WOS:000414245200008.
- 457 40. Meyer-Luehmann M, Coomaraswamy J, Bolmont T, Kaeser S, Schaefer C, Kilger E, et
458 al. Exogenous induction of cerebral beta-amyloidogenesis is governed by agent and host.
459 *Science.* 2006 Sep 22;313(5794):1781-4. PMID: 16990547.
- 460 41. Watts JC, Condello C, Stohr J, Oehler A, Lee J, DeArmond SJ, et al. Serial propagation
461 of distinct strains of Abeta prions from Alzheimer's disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA.*
462 2014 Jul 15;111(28):10323-8. PMID: 24982139.

- 463 42. Di Fede G, Catania M, Maderna E, Ghidoni R, Benussi L, Tonoli E, et al. Molecular
464 subtypes of Alzheimer's disease. *Scientific Reports*. 2018 Feb 19;8. PMID:
465 WOS:000425380900052. Artn 3269.
- 466 43. Clavaguera F, Akatsu H, Fraser G, Crowther RA, Frank S, Hench J, et al. Brain
467 homogenates from human tauopathies induce tau inclusions in mouse brain. *Proc Natl Acad Sci*
468 *USA*. 2013 Jun 4;110(23):9535-40. PMID: 23690619.
- 469 44. Clavaguera F, Bolmont T, Crowther RA, Abramowski D, Frank S, Probst A, et al.
470 Transmission and spreading of tauopathy in transgenic mouse brain. *Nat Cell Biol*. 2009
471 Jul;11(7):909-13. PMID: 19503072.
- 472 45. Langer F, Eisele YS, Fritschi SK, Staufenbiel M, Walker LC, Jucker M. Soluble Abeta
473 seeds are potent inducers of cerebral beta-amyloid deposition. *J Neurosci*. 2011 Oct
474 12;31(41):14488-95. PMID: 21994365.
- 475 46. Audouard E, Houben S, Masaracchia C, Yilmaz Z, Suain V, Authelet M, et al. High-
476 Molecular-Weight Paired Helical Filaments from Alzheimer Brain Induces Seeding of Wild-
477 Type Mouse Tau into an Argyrophilic 4R Tau Pathology in Vivo. *Am J Pathol*. 2016 Aug 3.
478 PMID: 27497324.
- 479 47. Guo JL, Narasimhan S, Changolkar L, He ZH, Stieber A, Zhang B, et al. Unique
480 pathological tau conformers from Alzheimer's brains transmit tau pathology in nontransgenic
481 mice. *J Exp Med*. 2016 Nov;213(12):2635-54. PMID: WOS:000391122400009.
- 482 48. He ZH, Guo JL, McBride JD, Narasimhan S, Kim H, Changolkar L, et al. Amyloid-beta
483 plaques enhance Alzheimer's brain tau-seeded pathologies by facilitating neuritic plaque tau
484 aggregation. *Nature Medicine*. 2018 Jan;24(1):29-+. PMID: WOS:000422965900008.
- 485 49. Vergara C, Houben S, Suain V, Yilmaz Z, De Decker R, Vanden Dries V, et al.
486 Amyloid- pathology enhances pathological fibrillary tau seeding induced by Alzheimer PHF in
487 vivo. *Acta Neuropathol*. 2019 Mar;137(3):397-412. PMID: WOS:000460009000003.
- 488 50. Leyns CEG, Gratuze M, Narasimhan S, Jain N, Koscal LJ, Jiang H, et al. TREM2
489 function impedes tau seeding in neuritic plaques. *Nat Neurosci*. 2019 Aug;22(8):1217-+.
490 PMID: WOS:000477065500005.
- 491 51. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science*. 1982 Apr
492 9;216(4542):136-44. PMID: 6801762.
- 493 52. Eisele YS. From soluble abeta to progressive abeta aggregation: could prion-like
494 templated misfolding play a role? *Brain Pathol*. 2013 May;23(3):333-41. PMID: 23587139.
- 495 53. Pietri M, Dakowski C, Hannaoui S, Alleaume-Butaux A, Hernandez-Rapp J, Ragagnin
496 A, et al. PDK1 decreases TACE-mediated alpha-secretase activity and promotes disease
497 progression in prion and Alzheimer's diseases. *Nature Medicine*. 2013 Sep;19(9):1124-31.
498 PMID: WOS:000324083500026.
- 499 54. Burgold S, Filser S, Dorostkar MM, Schmidt B, Herms J. In vivo imaging reveals
500 sigmoidal growth kinetic of beta-amyloid plaques. *Acta Neuropathol Commun*. 2014;2:30.
501 PMID: 24678659.
- 502 55. Rolland M, Powell R, Jacquier-Sarlin M, Boisseau S, Reynaud-Dulaurier R, Martinez-
503 Hernandez J, et al. Interaction of A β oligomers with neuronal APP triggers a vicious cycle
504 leading to the propagation of synaptic plasticity alterations to healthy neurons. *J Neurosci*.
505 2020;40(27):5161-76. PMID: 32444385.
- 506 56. Duyckaerts C, Sazdovitch V, Seilhean D. Évolution des connaissances sur le processus
507 pathologique de la maladie de Parkinson. *Bulletin de l'Academie nationale de medecine*.
508 2010;194(7):1287-304.
- 509 57. Burn DJ, Jaros E. Multiple system atrophy: cellular and molecular pathology. *J Clin*
510 *Pathol-Mol Pa*. 2001 Dec;54(6):419-26. PMID: WOS:000172762500010.

- 511 58. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RAI, Steur ENHJ, Braak E. Staging of brain
512 pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003 Mar-Apr;24(2):197-
513 211. PMID: WOS:000180616100001.
- 514 59. Travagli RA, Browning KN, Camilleri M. Parkinson disease and the gut: new insights
515 into pathogenesis and clinical relevance. *Nat Rev Gastro Hepat*. 2020 Nov;17(11):673-85.
516 PMID: WOS:000559358800001.
- 517 60. Recasens A, Dehay B, Bove J, Carballo-Carbajal I, Dovero S, Perez-Villalba A, et al.
518 Lewy body extracts from Parkinson disease brains trigger alpha-synuclein pathology and
519 neurodegeneration in mice and monkeys. *Ann Neurol*. 2014 Mar;75(3):351-62. PMID:
520 WOS:000333547000006.
- 521 61. Prusiner SB, Woerman AL, Mordes DA, Watts JC, Rampersaud R, Berry DB, et al.
522 Evidence for alpha-synuclein prions causing multiple system atrophy in humans with
523 parkinsonism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015 Aug 31. PMID: 26324905.
- 524 62. Li JY, Englund E, Holton JL, Soulet D, Hagell P, Lees AJ, et al. Lewy bodies in grafted
525 neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. *Nat Med*.
526 2008 May;14(5):501-3. PMID: 18391963.
- 527 63. Porta S, Xu Y, Restrepo CR, Kwong LK, Zhang B, Brown HJ, et al. Patient-derived
528 frontotemporal lobar degeneration brain extracts induce formation and spreading of TDP-43
529 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.