

Les mécanismes de type prion dans les maladies neurodégénératives

The prion-like mechanism in non-prion neurodegenerative diseases

S. Haïk*

La plupart des maladies neurodégénératives sont caractérisées sur le plan lésionnel par la présence d'inclusions (neuronales ou gliales) ou de dépôts extracellulaires souvent sous la forme de plaques amyloïdes. Ces structures sont formées par l'agrégation de formes mal repliées de protéines spécifiques exprimées physiologiquement dans le système nerveux central. Ces caractéristiques sont partagées par les maladies à prions, qui sont transmissibles et paradigmatiques des maladies conformationnelles des protéines, dont l'agent responsable, le prion, est de nature exclusivement protéique. Ces dernières années, de nombreux résultats obtenus à la fois chez l'homme et dans des modèles expérimentaux suggèrent que des phénomènes semblables à la propagation des prions peuvent survenir dans bon nombre de maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson (MP) et la maladie d'Alzheimer (MA).

Les maladies à prions, paradigme des maladies conformationnelles des protéines du système nerveux central

Les maladies à prions sont des maladies neurodégénératives humaines et animales, connues de longue date et ayant la propriété d'être transmissibles naturellement ou expérimentalement. Elles se définissent aussi par leur rareté, leur longue durée d'incubation, leur évolution fatale sans rémission, sans aucune réaction inflammatoire ou immunitaire détectable, et par des lésions cérébrales qui associent spongieuse, raréfaction neuronale et gliose astrocytaire. Des plaques amyloïdes sont parfois observées. Chez l'homme, la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) sporadique est la plus fréquente (incidence

annuelle de 1,5 cas par million d'habitants). Elle est plus rarement d'origine génétique ou infectieuse (MCJ iatrogène notamment). Les caractéristiques physico-chimiques des agents transmissibles responsables de ces maladies sont très particulières : ils résistent aux procédés qui dégradent les acides nucléiques alors qu'ils sont sensibles à la dégradation protéique ou aux ions chaotropes. De plus, aucune structure évocatrice d'un microorganisme conventionnel ni aucun acide nucléique spécifique n'a pu être mis en évidence dans les tissus malgré des titres infectieux élevés. Ces éléments ont conduit Stanley B. Prusiner à formuler l'hypothèse d'une protéine infectieuse ("prion" pour *proteinaceous infectious particle*) [1]. Le prion serait la forme anormale d'une protéine normale, la protéine du prion cellulaire ou protéine prion (PrP^c). C'est en acquérant une conformation anormale que la PrP^c est convertie en protéine prion "scrapie" (PrP^{Sc}), riche en feuillets β plissés lui conférant ses propriétés de résistance partielle aux protéases, d'insolubilité dans les détergents et d'agrégabilité. La réplication des prions reposerait sur un mécanisme transconformationnel. La présence de PrP^{Sc} est constante au cours des encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) et sa mise en évidence est nécessaire au diagnostic de certitude. Des interactions entre l'agent et l'équipement génétique de l'hôte jouent un rôle déterminant dans le déclenchement et l'évolution de ces maladies notamment dans les formes infectieuses comme la variante de la MCJ (2, 3). Les multimères de PrP^{Sc} ont la capacité de progresser d'une cellule à l'autre (*spreading*) et de recruter localement la PrP^c de la cellule hôte pour la convertir en PrP^{Sc} anormale (*seeding*). La PrP^{Sc} néoformée peut alors convertir à son tour la PrP^c. Les prions peuvent ainsi se propager d'une cellule à l'autre, d'un organe à l'autre et d'un individu à l'autre, le plus souvent de manière acci-

* Institut du cerveau et de la moelle épinière, équipe maladie d'Alzheimer, maladies à prions, Inserm U1127, CNRS UMRS 7225, UPMC; centre national de référence des agents transmissibles non conventionnels, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris.

Points forts⁺

- » Les maladies neurodégénératives (MNs) sont caractérisées par l'agrégation d'une protéine ou d'un peptide formant des inclusions neuronales ou gliales ou des dépôts extracellulaires dans le SNC.
- » Des résultats convergents suggèrent que ces protéines partagent certaines propriétés de la protéine prion dont la forme mal repliée constitue l'agent transmissible responsable des maladies à prions. Des mécanismes communs d'amorçage de l'agrégation et de dissémination de ces agrégats autorépliatifs pourraient être responsables de la propagation des lésions cérébrales selon une marche spécifique observée au cours de l'histoire naturelle des MNs.
- » La possibilité d'une transmission interhumaine de ces protéinopathies reste à démontrer.
- » Les implications en termes de compréhension de la diversité clinico-pathologique des MNs (phénomène de souches), de développement d'applications diagnostiques basées sur l'amplification des protéines méliées et de recherche thérapeutiques sont profondes.

dentelle, plus rarement sous une forme épidémique comme dans la maladie du dépérissement chronique des cervidés. Ce modèle permet de comprendre comment toutes les formes, y compris les formes génétiques, peuvent être transmissibles par inoculation à l'animal de laboratoire. Si l'hypothèse du prion a longtemps été discutée, les résultats obtenus lors de la dernière décennie, que nous n'avons pas la place de développer ici, ont apporté des arguments forts en sa faveur (4).

Une diversité des souches de prion présentes chez l'homme et l'animal a pu être mise en évidence par des expériences de transmission dans des lignées de souris syngéniques. Les souches de prions se caractérisent par l'induction d'une maladie dont les spécificités sont très reproductibles dans un groupe d'animaux ayant le même fonds génétique (période d'incubation, distribution cérébrale des lésions, propriétés biochimiques de la PrPsc) [5].

Malgré ces avancées, de nombreuses inconnues demeurent : quel est le support moléculaire de la diversité des souches de prions ? Si des arguments indirects suggèrent qu'une diversité conformationnelle de la PrPsc pourrait rendre compte de la diversité des souches, notre compréhension des mécanismes précis de stockage et de transmission de l'information biologique spécifique du processus pathologique reste très parcellaire. Quels sont les cofacteurs importants du processus de conversion ? Quel modèle de propagation pourrait rendre compte des phénomènes de barrière génotypique et interspécifique de transmission et de mutation de souche ? Bien des propriétés biologiques de ces agents restent donc encore mal comprises. Cependant, des travaux récents portant sur d'autres maladies du système nerveux souvent associées au vieillissement ont confirmé l'intérêt et la pertinence du modèle du prion pour la compréhension des processus physiopathologiques.

Les maladies neurodégénératives avec agrégats protéiques

Bien des maladies neurodégénératives, qu'elles soient d'origine génétique ou sporadique, s'accom-

pagent de la formation d'agrégats de 1 ou plusieurs protéines spécifiques qui forment des inclusions intracellulaires (neuronales ou gliales, cytoplasmiques ou nucléaires) ou des dépôts extracellulaires (volontiers sous la forme de plaques amyloïdes). Citons, sans être exhaustifs, la MA (peptide β -amyloïde et protéine Tau), la maladie de Pick, la démence à grains argyrophiles, la dégénérescence corticobasale (DCB) et la paralysie supranucléaire progressive (protéine Tau), les atrophies multisystématisées, la MP et la démence à corps de Lewy (alpha-synucléine), la sclérose latérale amyotrophique (protéine TDP-43), la chorée de Huntington (huntingtine). Si l'on s'intéresse plus particulièrement à ces deux maladies fréquentes que sont la MA et la MP, il est frappant de constater que les travaux des neuropathologistes ont montré que la progression des lésions s'y fait selon un schéma de dissémination spécifique à chaque protéine concernée. Les lésions de la MA associent dépôts extracellulaires de peptides β -amyloïdes (cœur amyloïde de la plaque sénile, dépôts diffus, angiopathie amyloïde) et des inclusions intraneuronales de protéine Tau (dégénérescences neurofibrillaires, couronnes neuritiques des plaques séniles, fibres tortueuses). Les lésions β -amyloïdes progressent du néocortex vers les régions allocorticales puis vers des structures sous-corticales (6). Les dégénérescences neurofibrillaires (protéine Tau) sont d'abord détectées dans le cortex transentorhinal puis s'étendent à l'hippocampe, au cortex associatif et enfin aux aires corticales primaires (7). La progression de la tauopathie est corrélée à l'intensité du déficit cognitif chez les patients atteints de MA.

Dans la MP, des inclusions intraneuronales dont le constituant principal est l'alpha-synucléine sont observées sous la forme de corps et de neurites de Lewy. Il semble que la substance noire ne soit pas la structure touchée en premier, mais que les lésions de type Lewy apparaissent d'abord dans les structures olfactives et le noyau dorsal moteur du vague et diffusent ensuite dans le mésencéphale puis s'étendent au cortex cérébral (8). Notons que dans la MP, des dépôts d'alpha-synucléine peuvent être également retrouvés à un stade précoce dans de nombreux tissus périphériques, notamment dans les neurones du système nerveux autonome (9).

Mots-clés

Maladies neurodégénératives
Maladie d'Alzheimer
Maladie de Parkinson
Prion
Maladies conformationnelles des protéines
Propagation
Souches
Agrégation

Highlights

- » *Neurodegenerative diseases (NDs) are characterized by the aggregation of a protein or peptide forming neuronal or glial inclusions or extracellular deposits in the CNS.*
- » *Convergent results suggest that these proteins share certain properties of the prion protein whose misfolded form constitutes the transmissible agent responsible for prion diseases. Common mechanisms for priming the aggregation and dissemination of these self-replicating aggregates could be responsible for the propagation of brain lesions according to a specific path observed during the natural history of NDs.*
- » *The possibility of an inter-human transmission of these proteinopathies remains to be demonstrated.*
- » *The implications in terms of understanding the clinico-pathological diversity of NDs (stem phenomenon), the development of diagnostic applications based on the amplification of biased proteins and therapeutic research are profound.*

Keywords

Neurodegenerative diseases
Alzheimer's disease
Parkinson's disease
Prion
Protein conformational diseases
Spreading
Aggregation
Strains

Le phénomène prion dans les maladies d'Alzheimer et de Parkinson.

Les ressemblances entre la MA et la MCJ avaient déjà conduit certains à soupçonner que la pathologie β -amyloïde soit inductible par l'injection de matériel issu d'un individu atteint, sans qu'aucune conclusion claire ne puisse être tirée des premières expériences de transmission, menées essentiellement chez le primate, modèle sans doute peu sensible et nécessitant des durées d'observation très longues. L'avènement des souris transgéniques surexprimant une forme mutée de la protéine précurseur du peptide β -amyloïde (APP, en anglais pour *Amyloid Precursor Protein*), modèle expérimental rapide de la formation des lésions β -amyloïdes a permis au groupe de Mathias Juncker de mener des travaux fondateurs, en faveur de la survenue de phénomènes de type prion dans le développement de la pathologie. Ce groupe a montré que l'injection dans l'hippocampe d'un matériel biologique, préparé à partir de tissus riches en lésions β -amyloïdes, issus de souris transgéniques ou de patients souffrant de MA, est capable d'accélérer l'apparition des lésions amyloïdes. Ce phénomène d'amorçage d'un processus d'agrégation (*seeding*) était dépendant de la présence du peptide β -amyloïde et de son état d'agrégation (10, 11). Le développement des lésions induites pouvait être observé à distance du site d'injection (dissémination ou *spreading*) dans des structures connectées (plaques) ou non (angiopathie amyloïde) [12]. De manière remarquable, la morphologie et la répartition des dépôts variaient pour un même hôte selon l'origine de la préparation injectée (patient ou lignée de souris transgéniques) et, pour une même préparation, selon la génétique de l'hôte (différentes lignées transgéniques surexprimant l'APP mutée), ce qui suggère la survenue d'un phénomène de souche similaire à celui qui est observé avec les prions [10, 13]. Ces travaux ont été reproduits et complétés par d'autres équipes. Ce phénomène a pu être observé chez des animaux exprimant une APP non mutée et qui ne développent pas spontanément des lésions en vieillissant (14). Il peut être induit par des préparations obtenues à partir de peptides de synthèse (15). Enfin, des travaux récents, à l'aide d'échantillons issus de patients atteints de différentes formes génétiques de MA produisant des patterns de dépôts amyloïdes différents, suggèrent que des assemblages de peptide β -amyloïde

peuvent induire des lésions expérimentales différentes qui se maintiennent au cours des passages successifs (16). Ces dernières données sont compatibles avec la présence chez ces patients d'une diversité de souches β -amyloïdes, à la manière de ce qui est observé dans les maladies à prions. Le support moléculaire de cette diversité serait l'état d'assemblage du peptide β -amyloïde (17, 18).

Dans la MP, la découverte de corps de Lewy dans les neurones du greffon chez des patients traités par une greffe de cellules fœtales mésencéphaliques plus de 10 ans avant leur décès a été un élément déclencheur suggérant que la pathologie de type Lewy se propage d'un tissu pathologique à un tissu sain à la manière des prions (19). Ces observations ont stimulé des recherches qui ont conduit à montrer que :

- Des agrégats d'alpha-synucléine peuvent diffuser des neurones à des cellules souches greffées ou en cultures.
- L'injection intracérébrale de tissus atteints chez des souris exprimant une alpha-synucléine mutée induit une pathologie de type Lewy localement et à distance dans les régions connectées.
- L'administration de fibrilles d'alpha-synucléine synthétique a le même effet même chez des souris sauvages.
- Les lésions induites varient selon la structure des fibrilles injectées (20-26).

Ce dernier résultat suggère que des souches distinctes pourraient être isolées à partir des patients atteints de pathologie de type Lewy (MP, démence à corps de Lewy) ou d'atrophie multisystématisée où les inclusions d'alpha-synucléine sont localisées dans les oligodendrocytes (27). Enfin, soulignons que l'injection dans le striatum ou la substance noire de macaques de préparations riches en corps de Lewy issues de patients parkinsoniens est capable d'induire une neurodégénérescence nigrostriée et une alpha-synucléinopathie chez les receveurs (28). L'ensemble de ces observations suggère qu'une propagation intercellulaire des agrégats d'alpha-synucléine joue un rôle majeur dans la dissémination des lésions et que, là encore, à la manière des agents de types prions, la structure des assemblages est maintenue au cours des passages et influence les caractéristiques de la pathologie. Une des hypothèses avancées afin d'expliquer la localisation des premières lésions dans la MP (bulbe olfactif et système nerveux autonome associé au tube digestif) est celle d'un agent exogène modifiant directement ou indirectement l'agrégation de la synucléine. Il faut noter que l'atteinte de la

muqueuse olfactive et l'implication de l'innervation sympathique dans la neuroinvasion sont bien connues dans les maladies à prions (29, 30).

Une transmission interhumaine des maladies neurodégénératives est-elle possible ?

Une des propriétés cardinales des maladies à prions étant leur transmissibilité, avec une histoire médicale et scientifique traversée par la notion d'infectiosité et de nombreux exemples de contamination interhumaine (hormone de croissance extractive notamment), l'ensemble des données exposées ci-dessus a fait craindre la possibilité d'une transmission de certaines maladies neurodégénératives chez l'homme. Celle-ci pourrait intervenir, par exemple, lors d'un traitement comportant des produits biologiques d'origine humaine ou recourant à des instruments ou des dispositifs médicaux réutilisables. Sur le plan méthodologique, nombreuses sont les difficultés d'une recherche épidémiologique visant à mettre en évidence un tel phénomène des maladies aussi fréquentes que la MA. Il faut souligner simplement qu'à ce stade, peu d'études se sont intéressées à cette question avec la puissance et le recul nécessaires. Selon une publication suédoise récente portant sur près de 1,5 million de receveurs, la transfusion ne semble pas être un facteur de risque de MP ou de MA (31). En dehors des quelques études suggérant une propagation de la synucléinopathie de l'hôte vers le greffon chez les patients parkinsoniens greffés, les données en faveur d'une possible transmission interhumaine proviennent, à ce jour, de l'étude d'une population particulière : celle des patients traités par hormone de croissance extractive, préparée à partir d'hypophyses humaines dans les années 1970 et 1980. Cette population a été traitée par des injections d'extraits protéiques d'origine humaine 2 à 3 fois par semaine pendant plusieurs années. Plusieurs études ont montré que des dépôts de protéines anormales (β -amyloïde, τ , alpha-synucléine) pouvaient être retrouvés dans les hypophyses de patients atteints de MA ou de MP (32, 33). En 2015, une équipe britannique a montré chez un petit groupe de patients, décédés de MCJ iatrogène après traitement par l'hormone de croissance, une fréquence anormalement élevée de lésions β -amyloïdes (plaques et angiopathies amyloïdes) [33]. Ces résultats ont été confirmés

par une étude plus large comprenant également des patients traités qui n'avaient pas développé de MCJ iatrogène (34). L'étude des patients français est en cours et devrait apporter des éléments intéressants car le niveau de contamination a été plus élevé en France avec des modalités différentes de production de l'hormone. De plus, l'étude neuropathologique des patients décédés de MCJ iatrogène après traitement par greffe de dure-mère suggère également la possibilité d'une transmission d'une pathologie β -amyloïde (associant également plaques et angiopathies amyloïdes) à partir du greffon vers le cerveau de l'hôte (35). Il faut souligner cependant que, pour ce dernier type de patients, les possibles facteurs de confusion sont importants (pathologie ayant conduit à la greffe, geste chirurgical notamment). Une étude internationale incluant les cas français est en cours. La question d'une possible transmission interhumaine est donc toujours ouverte et des données issues de plusieurs laboratoires convergent vers la transmission de lésions β -amyloïdes. Il serait, à ce stade, prématuré de conclure à une transmission de la MA puisque, dans aucun des cas rapportés, la pathologie retrouvée chez ces patients n'associe une pathologie τ aux lésions β -amyloïdes et qu'il n'est pas possible de prédire le devenir clinique de ces patients. Auraient-ils développé une MA quelques années ou décennies plus tard ? Malgré ces doutes, il semble prudent de considérer le risque de transmission des protéinopathies, notamment en neurochirurgie et dans les laboratoires de recherche concernés. Il faut remarquer que la prise en compte du risque prion ces 10 dernières années a conduit à la mise en place de procédures associant déterision, inactivation chimique (inactivants totaux) et thermique (cycle prion en autoclave) qui ont élevé le niveau de sécurité devant cet agent, archétype de la protéine mal conformée et infectieuse particulièrement difficile à éliminer (<http://ansm.sante.fr/dossiers/Creutzfeldt-Jakob-et-produits-de-sante/Protocole-Standard-Prion-lutte-contre-les-infections-liees-aux-soins/>). Il semble important à ce stade de valider l'efficacité de ces procédures, mises en œuvre dans leur ensemble, face au risque potentiel de transmission associé aux autres protéinopathies.

Perspectives en pratique clinique

Les applications des concepts et des technologies issus du domaine prion dans le champ des autres

Références bibliographiques

1. Prusiner SB. Prions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95(23):13363-83.
2. Brandel JP, Heath CA, Head MW et al. Variant Creutzfeldt-Jakob disease in France and the United Kingdom: evidence for the same agent strain. *Ann Neurol* 2009;65(3):249-56.
3. Haik S, Brandel JP. Infectious prion diseases in humans: cannibalism, iatrogenicity and zoonoses. *Infect Genet Evol* 2014;26:303-12.
4. Soto C. Prion hypothesis: the end of the controversy? *Trends Biochem Sci* 2011;36(3):151-8.
5. Haik S, Brandel JP. Biochemical and strain properties of CJD prions: complexity versus simplicity. *J Neurochem* 2011;119(2):251-61.
6. Thal DR, Rüb U, Orantes M et al. Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology* 2002;58(12):1791-800.
7. Braak H, Alafuzoff I, Arzberger T et al. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol* 2006;112(4):389-404.
8. Braak H, Del Tredici K, Rüb U et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24(2):197-211.
9. Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: the dual hit theory revisited. *Ann NY Acad Sci* 2009;1170:615-22.
10. Meyer-Luehmann M, Coomaraswamy J, Bolmont T et al. Exogenous induction of cerebral beta-amyloidogenesis is governed by agent and host. *Science* 2006;313(5794):1781-4.

 Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

L'auteur déclare avoir des liens d'intérêts avec LFB Biotechnologies, Institut de recherche Servier, MedDay.

maladies neurodégénératives concernent, en premier lieu, la recherche diagnostique. En effet, différentes méthodes d'amplification du *protein misfolding* comme la PMCA (*Protein Misfolding Cyclic Amplification*) ou la RT-QuIC (*Real-Time Quaking Induced Conversion*) ont été développées en exploitant les propriétés *seeding* des assemblages de PrP pathologiques. Elles fonctionnent selon un mode cyclique et sont aux assemblages de protéines mépliées ce que la *Polymerase Chain Reaction* (PCR) est aux acides nucléiques. Elles permettent une détection extrêmement sensible et très spécifique de la PrP pathologique et ont d'ores et déjà conduit à des applications diagnostiques, que ce soit dans le liquide cébrospinal (LCS) ou d'autres liquides biologiques, y compris à un stade présymptomatique de la maladie (36, 37). Le champ des applications de ces méthodes dans les maladies neurodégénératives est vaste (diagnostic, biomarqueur, recherche thérapeutique etc.). Une première étude très prometteuse suggère, par exemple, qu'une activité de *seeding* de l'alpha-synucléine peut être détectée dans le LCS non seulement dans la MP et la démence à corps de Lewy, mais également dès le stade des troubles du comportement, lors du sommeil paradoxal (38).

Le phénomène de souche est au centre des mécanismes physiopathologiques rendant compte de la diversité phénotypique des maladies à prions chez l'homme. Une hypothèse séduisante serait que, à la manière des prions, différents types d'assemblage d'une même protéine spécifique puissent être responsables de la survenue de certains variants clinicopathologiques d'une même protéinopathie du système nerveux central (SNC). La forme rapidement progressive de la maladie d'Alzheimer (39) en est un exemple. Si cette recherche est encore balbutiante et s'appuie sur une vision parfois simpliste du phénomène de souche, ses perspectives au niveau diagnostique et thérapeutique sont majeures. En effet, l'étude des maladies à prions montrent que la rentabilité des examens complémentaires et l'efficacité des traitements peuvent varier considérablement selon les souches.

Il est également classique de souligner, lorsqu'un nouveau mécanisme physiopathologique est découvert, que de nouvelles voies de recherches thérapeutiques sont ainsi ouvertes (interférer avec le processus d'agrégation, empêcher l'interaction entre la forme normale et la forme mépliée de la

protéine, cibler les agrégats ayant une activité de *seeding* eux-mêmes, limiter les mécanismes de transfert intercellulaire, etc.). Ces approches sont ou ont été développées dans les maladies à prions avec des moyens limités et des contraintes expérimentales difficiles (agent de niveau 3). Gageons qu'elles connaîtrons un succès plus rapide dans les autres protéinopathies du SNC.

Conclusion

Des phénomènes prion-like ont également été mis en évidence dans d'autres protéinopathies du SNC comme les tauopathies ou la sclérose latérale amyotrophique (SLA) avec des résultats parfois comparables (40). La description d'un effet de souche selon le type de tauopathie utilisée pour induire la pathologie expérimentale souligne, notamment, l'universalité de ce mécanisme de dissémination et de codage d'une information spécifique d'un processus pathologique par le biais de modifications conformationnelles de protéines spécifiques. Dans l'état actuel des connaissances, ces résultats ne font pas de la MA et de la MP des maladies à prions au sens strict du terme. En effet, globalement, les maladies induites chez les animaux, exprimant une protéine sauvage, ne sont ni létales ni très invalidantes. Aucune forme infectieuse de ces maladies n'a été rapportée chez l'homme. Les agrégats issus de patients ou de protéines recombinantes ne présentent pas toutes les caractéristiques des agents de type prions en termes d'inactivation, de transmission d'une activité infectieuse titrable par différentes voies, de phénomène de barrière de transmission génotypique et interspécifique et de mutation de souches. En revanche, ces résultats convergents, obtenus dans différentes protéinopathies, ont conduit à une rupture conceptuelle dans la manière d'appréhender les protéinopathies du SNC et de comprendre leur évolution naturelle et ils ont ouvert des voies jusque-là insoupçonnées pour la recherche de biomarqueurs et de nouvelles approches thérapeutiques. Ils rendent plus que nécessaire la meilleure compréhension du phénomène prion, domaine de recherche qui a pu sembler ultraspécialisé, voire exotique en son temps, et soulignent l'importance des futures études épidémiologiques et expérimentales centrées sur ces nouvelles hypothèses. ■

Références bibliographiques (suite de la page 322)

11. Langer F, Eisele YS, Fritschl SK et al. Soluble A β seeds are potent inducers of cerebral β -amyloid deposition. *J Neurosci* 2011;31(41):14488-95.
12. Eisele YS, Bolmont T, Heikenwalder M et al. Induction of cerebral beta-amyloidosis: intracerebral versus systemic A β inoculation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106(31):12926-31.
13. Heilbronner G, Eisele YS, Langer F et al. Seeded strain-like transmission of β -amyloid morphotypes in APP transgenic mice. *EMBO Rep* 2013;14(11):1017-22.
14. Morales R, Duran-Aniotz C, Castilla J et al. De novo induction of amyloid- β deposition in vivo. *Mol Psychiatry* 2012;17(12):1347-53.
15. Stöhr J, Watts JC, Mensinger Z et al. Purified and synthetic Alzheimer's amyloid beta (A β) prions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109(27):11025-30.
16. Watts JC, Condello C, Stöhr J et al. Serial propagation of distinct strains of A β prions from Alzheimer's disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111(28):10323-8.
17. Petkova AT, Leapman RD, Guo Z et al. Self-propagating, molecular-level polymorphism in Alzheimer's beta-amyloid fibrils. *Science* 2005;307(5707):262-5.
18. Stöhr J, Condello C, Watts JC et al. Distinct synthetic A β prion strains producing different amyloid deposits in bigenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111(28):10329-34.
19. Li JY, Englund E, Holton JL et al. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. *Nat Med* 2008;14(5):501-3.
20. Hansen C, Angot E, Bergström AL et al. α -synuclein propagates from mouse brain to grafted dopaminergic neurons and seeds aggregation in cultured human cells. *J Clin Invest* 2011;121(2):715-25.
21. Desplats P, Lee HJ, Bae E et al. Inclusion formation and neuronal cell death through neuron-to-neuron transmission of alpha-synuclein. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106(31):13010-5.
22. Luk KC, Kehm V, Carroll J et al. Pathological α -synuclein transmission initiates Parkinson-like neurodegeneration in nontransgenic mice. *Science* 2012;338(6109):949-53.
23. Luk KC, Kehm VM, Zhang B et al. Intracerebral inoculation of pathological α -synuclein initiates a rapidly progressive neurodegenerative alpha-synucleinopathy in mice. *J Exp Med* 2012;209(5):975-86.
24. Volpicelli-Daley LA, Luk KC, Patel TP et al. Exogenous α -synuclein fibrils induce Lewy body pathology leading to synaptic dysfunction and neuron death. *Neuron* 2011;72(1):57-71.
25. Guo JL, Covell DJ, Daniels JP et al. Distinct α -synuclein strains differentially promote tau inclusions in neurons. *Cell* 2013;154(1):103-17.
26. Peelaerts W, Bousset L, Van der Perren A et al. α -synuclein strains cause distinct synucleinopathies after local and systemic administration. *Nature* 2015;522(7556):340-4.
27. Watts JC, Giles K, Oehler A et al. Transmission of multiple system atrophy prions to transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110(48):19555-60.
28. Recasens A, Dehay B, Bové J et al. Lewy body extracts from Parkinson disease brains trigger α -synuclein pathology and neurodegeneration in mice and monkeys. *Ann Neurol* 2014;75(3):351-62.
29. Haik S, Faucheux BA, Sazdovitch V et al. The sympathetic nervous system is involved in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Nat Med* 2003;9(9):1121-3.
30. Orrù CD, Bongianni M, Tonoli G et al. A test for Creutzfeldt-Jakob disease using nasal brushings. *N Engl J Med* 2014;371(6):519-29.
31. Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K et al. Transmission of neurodegenerative disorders through blood transfusion: a cohort study. *Ann Intern Med* 2016;165(5):316-24.
32. Irwin DJ, Abrams JY, Schonberger LB et al. Evaluation of potential infectivity of Alzheimer and Parkinson disease proteins in recipients of cadaver-derived human growth hormone. *JAMA Neurol* 2013;70(4):462-8.
33. Jaunmuktane Z, Mead S, Ellis M et al. Evidence for human transmission of amyloid- β pathology and cerebral amyloid angiopathy. *Nature* 2015;525(7568):247-50.
34. Ritchie DL, Adlard P, Peden AH et al. Amyloid- β accumulation in the CNS in human growth hormone recipients in the UK. *Acta Neuropathol* 2017;134(2):221-40.
35. Kovacs GG, Lutz MI, Ricken G et al. Dura mater is a potential source of A β seeds. *Acta Neuropathol* 2016;131(6):911-23.
36. McGuire LI, Poleggi A, Poggolini I et al. Cerebrospinal fluid real-time quaking-induced conversion is a robust and reliable test for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: an international study. *Ann Neurol* 2016;80(1):160-5.
37. Bougard D, Brandel JP, Belondrade M et al. Detection of prions in the plasma of presymptomatic and symptomatic patients with variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Sci Transl Med* 2016;8(370):370ra182.
38. Fairfoul G, McGuire LI, Pal S et al. Alpha-synuclein RT-QuIC in the CSF of patients with alpha-synucleinopathies. *Ann Clin Transl Neurol* 2016;3(10):812-18.
39. Schmidt C, Haik S, Satoh K et al. Rapidly progressive Alzheimer's disease: a multicenter update. *J Alzheimers Dis* 2012;30(4):751-6.
40. Clavaguera F, Akatsu H, Fraser G et al. Brain homogenates from human tauopathies induce tau inclusions in mouse brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110(23):9535-40.