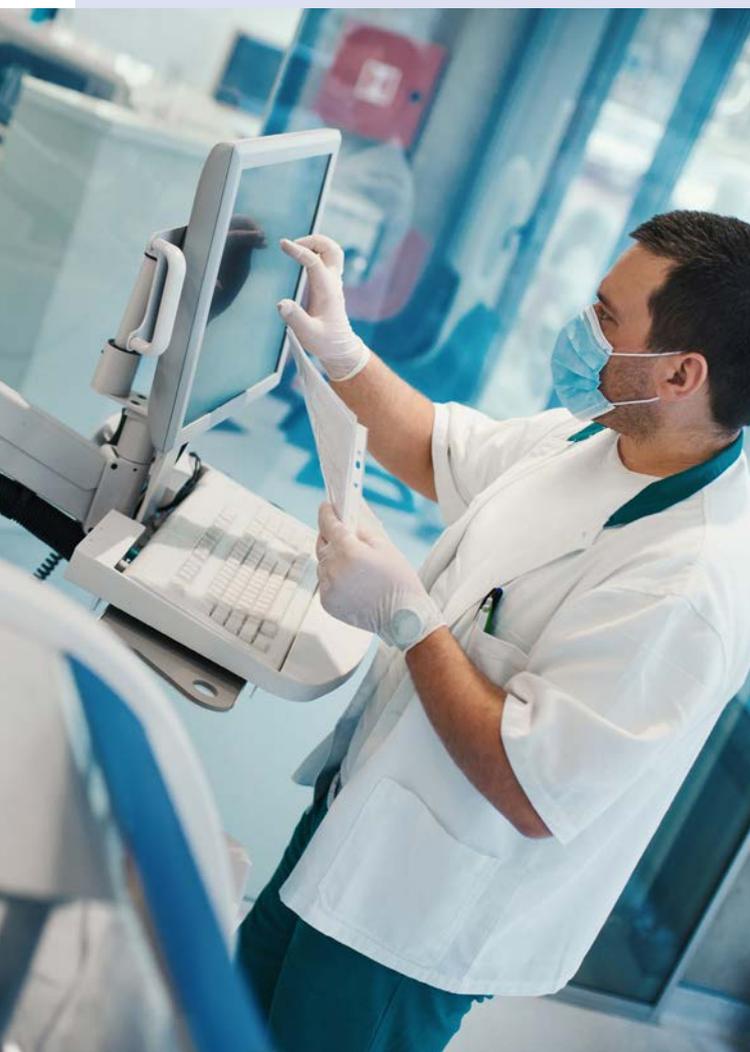


LES JOURNÉES SCIENTIFIQUES
DE L'INSTITUT SERVIER

**NEURODÉGÉNÉRESCENCE
MÉCANISMES ET CIBLES
THÉRAPEUTIQUES**

20^e COLLOQUE 2021



Certaines maladies
neurodégénératives
sont-elles d'origine
infectieuse ?

Pascal DERKINDEREN

Service de Neurologie du CHU de Nantes, INSERM U1235,
Nantes, France



 **Springer** Healthcare Communications

Résumé

Les pathologies neurodégénératives sont caractérisées par la présence d'inclusions intra- ou extraneuronales, avec la présence d'agrégats protéiques dans le système nerveux central. Le dépôt extraneuronal de peptides β -amyloïdes est une des caractéristiques de la maladie d'Alzheimer ; l'agrégation intracellulaire de la protéine tau donne des « tauopathies », comme la maladie d'Alzheimer ou la paralysie supranucléaire progressive. L'accumulation de l' α -synucléine est quant à elle responsable des synucléinopathies parmi lesquelles se retrouvent la maladie de Parkinson ou la démence à corps de Lewy. Depuis quelques années, de nombreuses données de la littérature indiquent que ces agrégats protéiques se propagent dans le système nerveux central en suivant un mécanisme proche des

prions. La transmissibilité des prions repose sur leur capacité à s'agréger et à être transmis de façon intratissulaire, transtissulaire et entre individus. Les protéines à l'origine des maladies neurodégénératives ont toutes la capacité de s'agréger et ont été observées non seulement dans le système nerveux mais aussi dans des organes périphériques comme l'intestin. De plus elles sont capables de migrer des organes périphériques vers le cerveau. Les fortes suspicions de transmission iatrogène humaine n'existent que pour les protéines tau et le peptide β -amyloïde après des injections systémiques d'extraits d'hormone de croissance contaminés ou de greffes de dure-mère lyophilisée dérivées de cadavres.

Les maladies infectieuses sont définies par l'Organisation mondiale de la santé comme « pouvant être transmises, directement ou indirectement, d'une personne à une autre et causées par des micro-organismes pathogènes, tels que des bactéries, des virus, des parasites ou des champignons ». Certaines maladies neurodégénératives pourraient-elles présenter des caractéristiques de maladie infectieuse et être transmissibles d'un individu à un autre ?

Les pathologies neurodégénératives sont caractérisées par la présence d'inclusions intra ou extraneuronales, avec la présence d'agrégats protéiques dans le système nerveux central. Ainsi, le dépôt extraneuronal de peptide β -amyloïde ($A\beta$) est une caractéristique de la maladie d'Alzheimer ; l'agrégation intraneuronale de la protéine tau donne des « tauopathies », comme les maladies d'Alzheimer ou la paralysie supranucléaire progressive. L'accumulation de l' α -synucléine est responsable des synucléinopathies parmi lesquelles la maladie de Parkinson ou la démence à corps de Lewy. Dans ces agrégats, l'ensemble des protéines ont un repliement anormal, sont moins solubles et présentent plus de feuillets β plissés. De nombreuses données de la littérature indiquent que ces agrégats protéiques se propagent de neurones en neurones par un mécanisme proche des prions.^[1]

Transmission du prion

Les encéphalopathies spongiformes transmissibles sont des maladies neurodégénératives chez l'homme (maladie de Creutzfeldt-Jakob, Kuru, ...) et chez certaines espèces de mammifères (encéphalopathie spongiforme bovine, tremblante du mouton et de la chèvre, ...).^[2] Les agents infectieux de ces encéphalopathies sont les prions (*Proteinaceous Infectious Particles*, PrP) ; des protéines solubles, ubiquitaires et présentes dans les neurones, dont la fonction physiologique est encore incomplètement élucidée. Au niveau biochimique, ces encéphalopathies se caractérisent par l'accumulation, dans le système nerveux central de l'individu infecté, d'une forme agrégée insoluble de la protéine prion : la protéine prion scrapie (PrP^{Sc}). Cette protéine se replie de façon anormale, s'agrège, se propage et s'amplifie.^[3] La transmissibilité des prions repose sur 4 caractéristiques : la capacité de s'agréger, les transmissions intra et trans-tissulaire, et enfin la transmission inter-individuelle. De nombreuses études montrent qu'à partir d'une faible quantité de protéine pathologique, la protéine physiologique se transforme progressivement en protéine pathologique et crée des agrégats. La transmission intratissulaire de cet agent a été mise en évidence, en particulier dans les différentes zones du système nerveux central. De la même manière, sa transmission trans-tissulaire — en particulier à partir du tube digestif vers le système nerveux central — et la transmission inter-individuelle ont égale-

ment été démontrées.^[1] Les encéphalopathies spongiformes peuvent également induire une infection et/ou une maladie chronique chez d'autres espèces. Cette transmissibilité a été prouvée dans des situations naturelles telles que l'apparition de la maladie de Creutzfeldt-Jakob chez des patients traités par hormone de croissance dérivées de l'hypophyse et l'apparition de l'encéphalopathie spongiforme bovine au milieu des années 80.

L' α -synucléine

L' α -synucléine a été isolée chez le poisson torpille en 1988 ; c'est une protéine de 140 acides aminés chez l'homme qui doit son nom au fait qu'elle soit à la fois présente dans la terminaison synaptique et dans le noyau.^[4] Le premier gène à l'origine d'une forme autosomique dominante de maladie de Parkinson a été découverte en 1997, et ce gène codait alors pour l' α -synucléine. Il a ensuite été montré que l' α -synucléine est le principal composant des corps et prolongements de Lewy.^[5]

En 2008, une équipe de chercheurs a émis l'hypothèse que le mode de transmission de l' α -synucléine était similaire à celui d'agents infectieux comme les prions,^[6] en évoquant un mécanisme 'prion-like'. Cet article rapportait les cas de deux sujets atteints de la maladie de Parkinson ayant survécu plus de 10 ans après avoir bénéficié d'une transplantation intrastriatale de neurones dopaminergiques mésencéphaliques fœtaux dans le but de compenser la perte de neurones dopaminergiques caractéristique de cette affection. Lorsque les cerveaux ont été examinés en post-mortem, des inclusions d' α -synucléine furent observées dans les neurones fœtaux greffés. Ces auteurs ont proposé deux scénarii. Leur première hypothèse était qu'un contexte extracellulaire inflammatoire dans le striatum pourrait favoriser la reproduction du processus pathologique dans les neurones fœtaux greffés. La seconde hypothèse était un mécanisme de transmission à la manière des prions, la protéine pathologique pouvant se propager des cellules hôtes — notamment les neurones des projections nigro-striées qui contiennent de l' α -synucléine — aux cellules greffées.

On retrouve, pour l' α -synucléine, 3 des 4 critères caractéristiques de la transmission de type prion, à savoir la capacité d'agrégation *in vitro* et les transmissions intra et trans-tissulaire. Ainsi, il est relativement facile de créer *in vitro* des oligomères ou des formes fibrillaires d' α -synucléine.^[7] De plus, la transmission intratissulaire de l' α -synucléine a été mise en évidence dans différentes aires cérébrales de souris transgéniques, avec une amplification de la pathologie.^[8] De la même manière, la transmission trans-tissulaire de l' α -synucléine a été observée chez le rat^[9-12] et chez le singe.^[13]

Sur la base de la distribution topographique des corps et prolongements de Lewy dans des séries autopsiques, l'anatomiste Heiko Braak avait été le premier à émettre l'hypothèse que les premières lésions neuropathologiques de la maladie de Parkinson puissent toucher d'abord le tractus gastro-intestinal, pour ensuite se propager au cerveau via le nerf vague.^[14] Des résultats expérimentaux chez le rongeur et le primate non-humain semblent confirmer l'hypothèse de Braak.^[9-13]

Toutefois à ce jour, il n'a pas été montré de transmission inter-individuelle d'une pathologie impliquant l' α -synucléine.

La protéine tau

L'existence de tau est connue depuis 1975. Cette protéine essentiellement intracellulaire qui a été purifiée à partir du système nerveux central, est capable de lier les monomères de tubuline.^[15] Dix ans plus tard, Jean-Pierre Brion met en évidence que les lésions de neurodégénérescence neurofibrillaires dans la maladie d'Alzheimer sont immuno-réactives pour tau;^[16] et en 1989 Michel Goedert isole les six isoformes de cette protéine.^[17]

Est-ce que la protéine tau pathologique se propage grâce à des mécanismes comparables à ceux utilisés par les prions pour se répandre dans le système nerveux ? L'agrégation *in vitro* de la protéine tau a bien été observée, mais celle-ci s'effectue moins facilement en comparaison à l' α -synucléine car des cofacteurs — par exemple l'héparine — sont généralement nécessaires pour favoriser cette agrégation.^[18] De nombreux travaux ont été réalisés pour explorer l'hypothèse des transmissions intratissulaire et transtissulaire de la protéine tau. La première publication déterminante a été faite par Florence Clavaguera et collaborateurs, qui a montré que des injections intracérébrales d'un extrait de cerveau de souris transgéniques exprimant la protéine tau P301S induisaient l'assemblage de la protéine tau en filaments et la propagation de la pathologie du site d'injection aux régions cérébrales voisines.^[19] De la même façon, une injection intra-péritonéale aggravait le processus neuropathologique via une propagation transtissulaire^[20] montrant ainsi que les agrégats de tau, comme les prions, peuvent atteindre le système nerveux central depuis la périphérie.

La protéine tau pathologique présente donc bien 3 des 4 critères de la transmission de type prion, mais des doutes subsistent quant à la transmission interindividuelle de cette protéine. Dans une étude, des dépôts de peptide amyloïde β (A β) et des dépôts de tau pathologique ont été étudiés chez 24 patients décédés de la maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogène après injection d'hormone

de croissance humaine dérivée de cadavres (c-hGH) dans les années 1980.^[21] Trois cas présentaient une accumulation intracellulaire avec des inclusions d'une forme hyperphosphorylée de tau pathologique. L'analyse des 24 lots de c-hGH a démontré la présence de contaminants tau dans 6 lots. Cette étude montre qu'il peut y avoir une co-pathologie qui n'est a priori pas liée à la protéine prion, et suggère qu'une tauopathie pourrait être transmissible chez l'homme par injection d'hormone de croissance contaminée.

Le peptide β -amyloïde (A β)

Le peptide A β , principal composant des plaques séniles que l'on trouve dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, est constitué de 36 à 43 acides aminés.^[22] Ce peptide est produit à partir d'une protéine transmembranaire, la protéine précurseur de l'amyloïde humaine isolée en 1987.^[23] La capacité d'agrégation *in vitro* de ce peptide a été démontrée : l'incubation de solutions d'A β à 37°C produit des oligomères solubles de manière dépendante de la concentration.

Les solutions d'A β 42 (peptide clivé en position 42) forment rapidement des oligomères solubles, alors que les solutions d'A β 40 nécessitent une incubation prolongée pour produire des oligomères.^[24] Des études menées sur des animaux de laboratoire ont montré la transmissibilité intra et transtissulaire de l'A β .

En faisant des greffes de neurones surexprimant la protéine précurseur de l'amyloïde humaine dans le cerveau de souris transgéniques ou sauvages, une équipe allemande a montré chez la souris que la diffusion de l'A β soluble dans l'espace extracellulaire est impliquée dans la propagation de la pathologie A β et peut conduire à la neurodégénérescence.^[25] Le même groupe a montré la transmission transtissulaire chez des souris transgéniques, pour lesquelles l'injection intrapéritonéale d'extraits d'A β induisait, après des temps d'incubation prolongés, une augmentation du processus neuropathologique.^[26]

Le peptide A β présente donc bien 3 des 4 critères de la transmission de type prion, qu'en est-il de la transmission interindividuelle ? Différents cas de transmission iatrogène d'A β ont été décrits.^[27, 28] On peut citer le cas d'une jeune femme ayant subi un traumatisme crânien sévère à l'âge de 2 ans qui avait nécessité une greffe de dure-mère lyophilisée. Quarante ans plus tard, cette femme a été admise à l'hôpital pour une hémiplégié droite et l'imagerie cérébrale montrait un aspect évocateur d'angiopathie amyloïde, qui était plus sévère et plus marquée du côté où la greffe avait eu lieu. A l'autopsie, un marquage périvas-

culaire amyloïde a été observé, de même que des dépôts de tau pathologiques.^[29] La transmission iatrogène de l'Aβ pourrait donc entraîner un dépôt d'amyloïde dans le parenchyme cérébral et les parois des vaisseaux sanguins, responsable d'une angiopathie amyloïde cérébrale après plusieurs décennies.

Conclusion

Nombre de données de la littérature indiquent que les protéines à l'origine des maladies neurodégénératives peuvent propager la pathologie à la manière des prions (**Tableau 1**). Ces protéines ont la capacité de s'agréger ; elles ont été observées non seulement au sein du système nerveux mais aussi dans des organes périphériques comme l'intestin et sont capables de migrer des organes périphériques vers le cerveau. Les preuves de transmission iatrogène humaine n'existent que pour les protéines tau et le peptide Aβ après des injections systémiques d'extraits d'hormone de croissance contaminés ou de greffes de dure-mère provenant de cadavres. Pour autant, doit-on

considérer Aβ, tau et α-synucléine comme des prions ? En 2019, Charles Duyckerts et ses collaborateurs ont proposé le terme « propagon » qui semble plus adapté.^[1]

Même si beaucoup de travaux de recherche suggèrent la possibilité d'une transmission de type « prion », il convient d'être prudent dans l'interprétation de certains résultats, notamment en termes de transposabilité à l'homme. Il faut garder à l'esprit que d'importantes différences existent entre la réalité clinique et certaines conditions expérimentales et/ou les modèles animaux. Nombre d'expériences sont réalisées avec des durées d'incubation très longues et/ou à l'aide de modèles murins transgéniques pour lesquels le processus neuropathologique est particulièrement agressif. Il existe néanmoins une possibilité de transmission iatrogène de l'Aβ, de tau et de l'α-synucléine via le matériel contaminé et il faut inviter les chercheurs à être particulièrement prudents et précautionneux dans le maniement de ces protéines recombinantes au laboratoire. Il est important de suivre des procédures strictes de décontamination et d'inactivation des surfaces et du matériel non jetable lorsque des formes oligomériques ou fibrillaires de ces protéines sont manipulées.^[30]

Tableau 1 : Tableau 1 : α-synucléine, tau et β-amyloïde : des protéines transmises comme les prions ?

	Agrégation in vitro	Transmission intratissulaire	Transmission transtissulaire	Transmission interindividuelle
Prion [référence]	✓ [1]	✓ [1]	✓ [1]	✓ [1]
α-synucléine [référence]	✓ [7]	✓ [8]	✓ [9-13]	Non
Protéine tau [référence]	✓ [18]	✓ [19]	✓ [20]	Possible [21]
β-amyloïde [référence]	✓ [24]	✓ [25]	✓ [26]	✓ [27, 28]

Cet article a été réalisé grâce à l'assistance éditoriale assurée par Pierre-Alain Boyer, pour le compte de Springer Healthcare France et financée par l'Institut Servier.

Références

- [1] Duyckaerts C, Clavaguera F, Potier MC. The prion-like propagation hypothesis in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2019;32:266-71.
- [2] Dormont D. Prion diseases: pathogenesis and public health concerns. *FEBS Lett* 2002;529:17-21.
- [3] Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982;216:136-44.
- [4] Maroteaux L, Campanelli JT, Scheller RH. Synuclein: a neuron-specific protein localized to the nucleus and presynaptic nerve terminal. *J Neurosci* 1988;8:2804-15.
- [5] Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997;388:839-40.
- [6] 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;14:501-3.
- [7] Conway KA, Harper JD, Lansbury PT. Accelerated in vitro fibril formation by a mutant alpha-synuclein linked to early-onset Parkinson disease. *Nat Med* 1998;4:1318-20.
- [8] Mougnot AL, Nicot S, Bencsik A, Morignat E, Verchere J, Lakhdar L et al. Prion-like acceleration of a synucleinopathy in a transgenic mouse model. *Neurobiol Aging* 2012;33:2225-8.
- [9] Holmqvist S, Chutna O, Bousset L, Aldrin-Kirk P, Li W, Bjorklund T et al. Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats. *Acta Neuropathol* 2014;128:805-20.
- [10] Ulusoy A, Phillips RJ, Helwig M, Klinkenberg M, Powley TL, Di Monte DA. Brain-to-stomach transfer of alpha-synuclein via vagal preganglionic projections. *Acta Neuropathol* 2017;133:381-93.
- [11] Van Den Berge N, Ferreira N, Gram H, Mikkelsen TW, Alstrup AKO, Casadei N et al. Evidence for bidirectional and trans-synaptic parasympathetic and sympathetic propagation of alpha-synuclein in rats. *Acta Neuropathol* 2019;138:535-50.
- [12] Ulusoy A, Rusconi R, Perez-Revuelta BI, Musgrove RE, Helwig M, Winzen-Reichert B et al. Caudo-rostal brain spreading of alpha-synuclein through vagal connections. *EMBO Mol Med* 2013;5:1119-27.
- [13] Arotcarena ML, Dovero S, Prigent A, Bourdenx M, Camus S, Porras G et al. Bidirectional gut-to-brain and brain-to-gut propagation of synucleinopathy in non-human primates. *Brain* 2020;143:1462-75.
- [14] Braak H, Rub U, Gai WP, Del TK. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm (Vienna)* 2003;110:517-36.
- [15] Cleveland DW, Hwo SY, Kirschner MW. Purification of tau, a microtubule-associated protein that induces assembly of microtubules from purified tubulin. *J Mol Biol* 1977;116:207-25.
- [16] Brion JP, Passareiro H, Nunez J, Flament-Durand J. Mise en évidence immunologique de la protéine tau au niveau des lésions de dégénérescence neurofibrillaire de la maladie d'Alzheimer. *Arch Biol* 1985;95:229-35.
- [17] Goedert M, Spillantini MG, Jakes R, Rutherford D, Crowther RA. Multiple isoforms of human microtubule-associated protein tau: sequences and localization in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *Neuron* 1989;3:519-26.
- [18] Crowther RA, Olesen OF, Smith MJ, Jakes R, Goedert M. Assembly of Alzheimer-like filaments from full-length tau protein. *FEBS Lett* 1994;337:135-8.
- [19] 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;11:909-13.
- [20] Clavaguera F, Hench J, Lavenir I, Schweighauser G, Frank S, Goedert M et al. Peripheral administration of tau aggregates triggers intracerebral tauopathy in transgenic mice. *Acta Neuropathol* 2014;127:299-301.
- [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;135:201-12.
- [22] Masters CL, Multhaup G, Simms G, Pottgiesser J, Martins RN, Beyreuther K. Neuronal origin of a cerebral amyloid: neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease contain the same protein as the amyloid of plaque cores and blood vessels. *EMBO J* 1985;4:2757-63.
- [23] Kang J, Lemaire HG, Unterbeck A, Salbaum JM, Masters CL, Grzeschik KH et al. The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature* 1987;325:733-6.
- [24] El-Agnaf OM, Mahil DS, Patel BP, Austen BM. Oligomerization and toxicity of beta-amyloid-42 implicated in Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;273:1003-7.
- [25] Meyer-Luehmann M, Stalder M, Herzog MC, Kaeser SA, Kohler E, Pfeifer M et al. Extracellular amyloid formation and associated pathology in neural grafts. *Nat Neurosci* 2003;6:370-7.

- [26] Eisele YS, Obermuller U, Heilbronner G, Baumann F, Kaeser SA, Wolburg H et al. Peripherally applied Abeta-containing inoculates induce cerebral beta-amyloidosis. *Science* 2010;330:980-2.
- [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;135:671-9.
- [28] Lauwers E, Lalli G, Brandner S, Collinge J, Compernelle V, Duyckaerts C et al. Potential human transmission of amyloid beta pathology: surveillance and risks. *Lancet Neurol* 2020;19:872-8.
- [29] 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;135:801-3.
- [30] Fenyi A, Coens A, Bellande T, Melki R, Bousset L. Assessment of the efficacy of different procedures that remove and disassemble alpha-synuclein, tau and A-beta fibrils from laboratory material and surfaces. *Sci Rep* 2018;8:10788.

Tous droits réservés. © L'Institut Servier 2022