

Les maladies d'Alzheimer et de Parkinson vues sous l'angle des maladies à Prion :

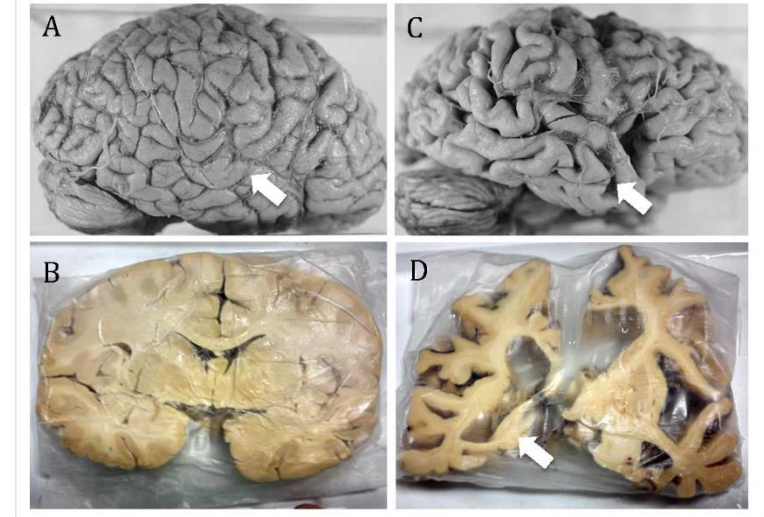
comment gérer le risque de transmission accidentelle de
ces maladies ?

Angélique IGEL

Maladies d'Alzheimer & de Parkinson

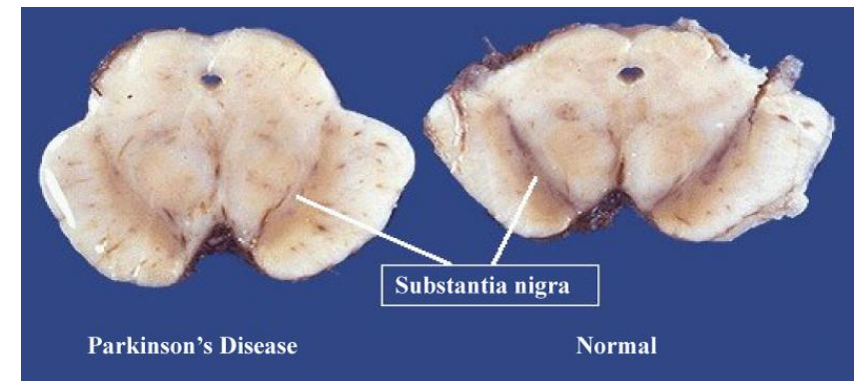
- **55 millions de personnes** dans le monde atteintes de démence.
 - **Maladie d'Alzheimer** la plus répandue:
 - 60-70% de démences
 - 8% des plus de 65 ans
 - 32 milliard d'euros/ an
 - **Maladie de Parkinson**
 - 10% des démences
- Dysfonctionnements moteurs et sensitifs
- Perte des neurones
- Maladie à évolution lente
- **aucun traitement**
- **Issue fatale**

Maladie d'Alzheimer



Soto-Rojas et al. 2015

Maladie de Parkinson



Salem 2009

Maladies d'Alzheimer & de Parkinson

Accumulation de protéines spécifiques

dans le cerveau



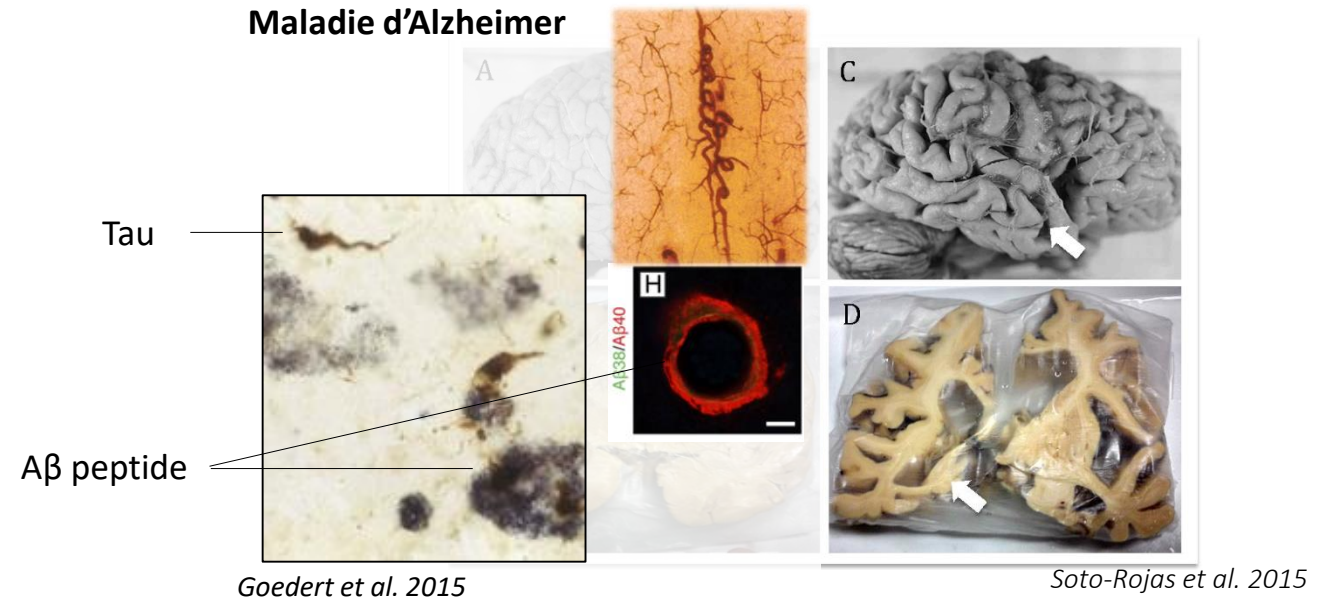
Maladie d'Alzheimer:

- Tau
- A β

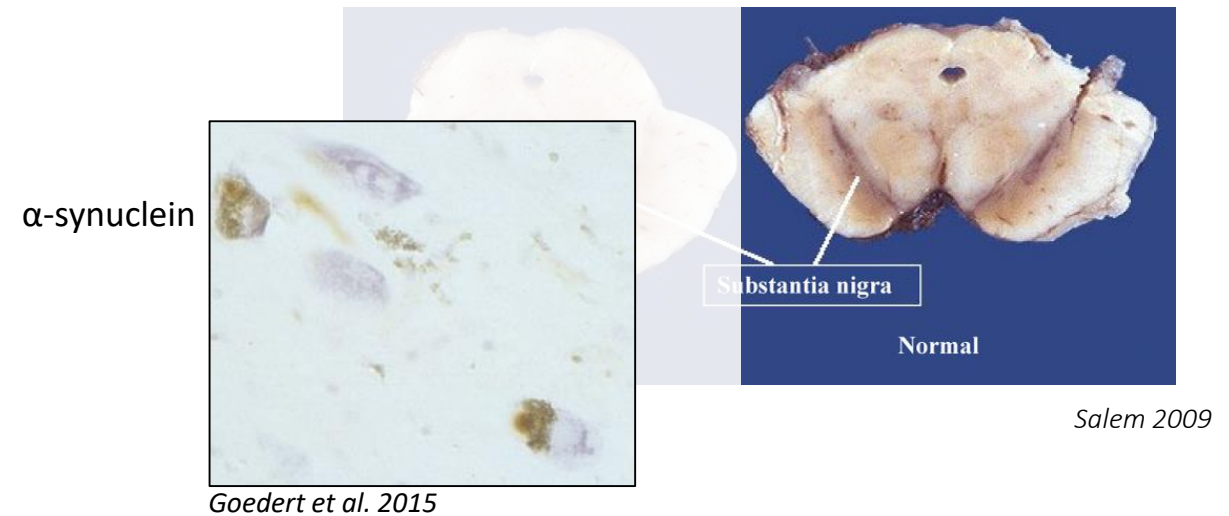
Maladie de Parkinson:

- α -synucléine

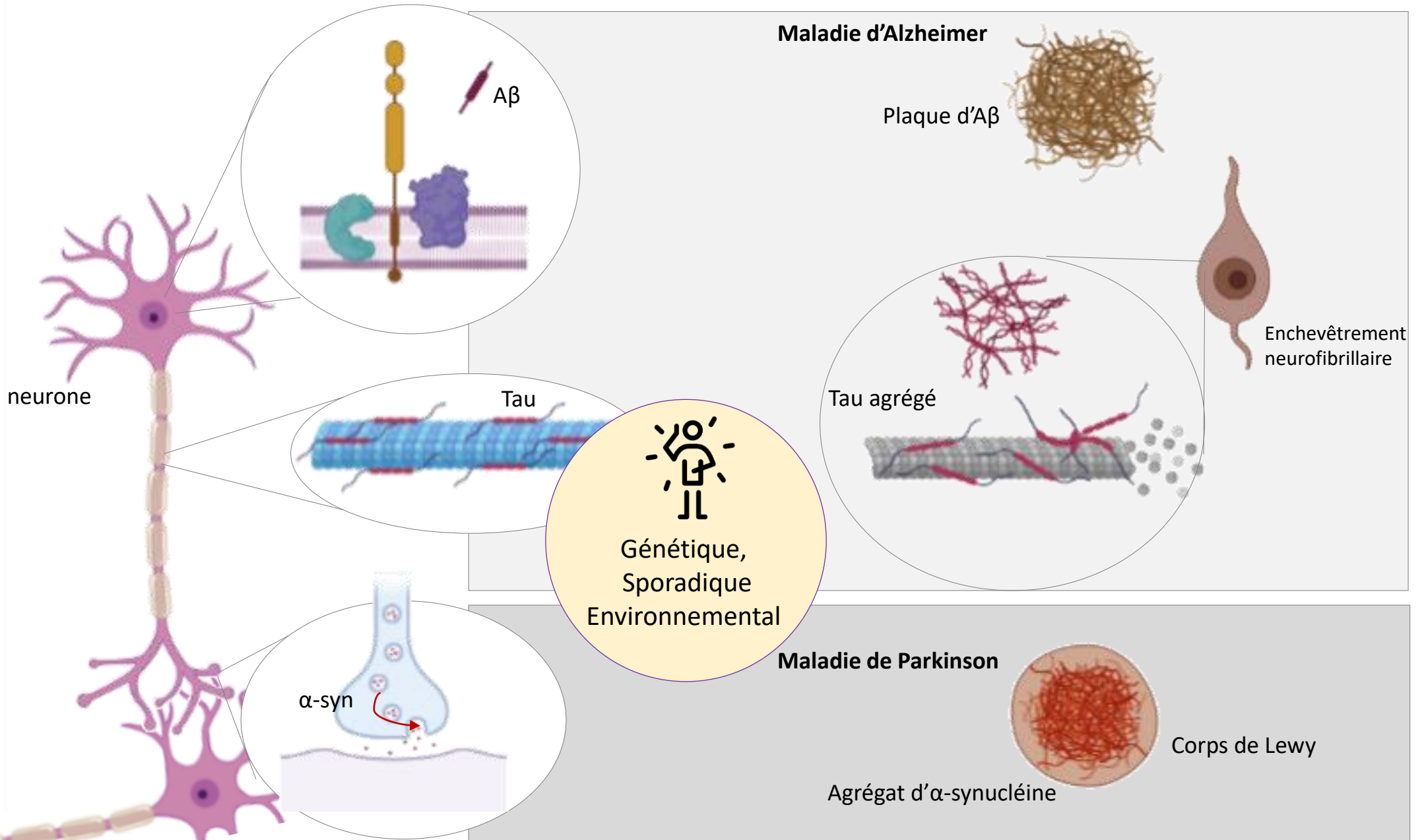
Maladie d'Alzheimer



Maladie de Parkinson

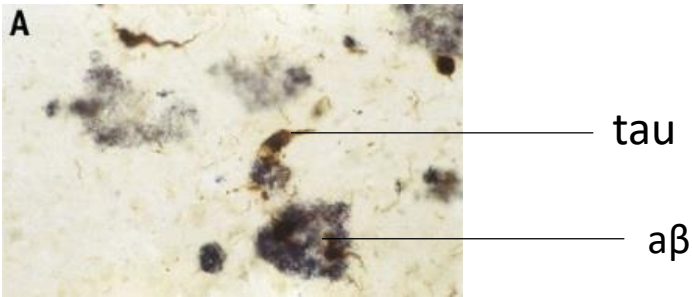


Les maladies d'Alzheimer et de Parkinson sont des protéinopathies

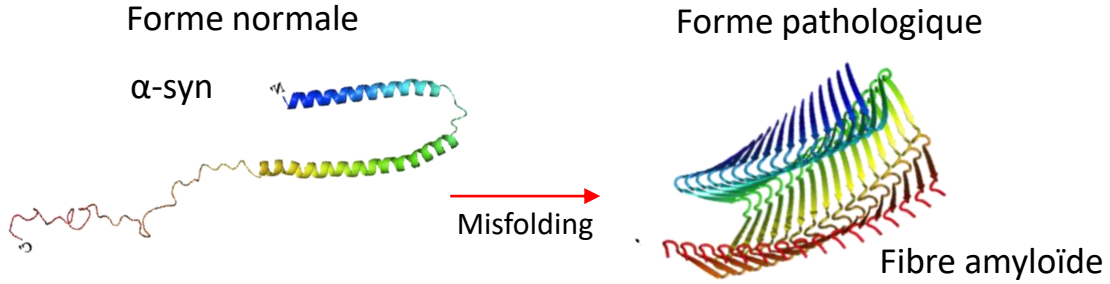
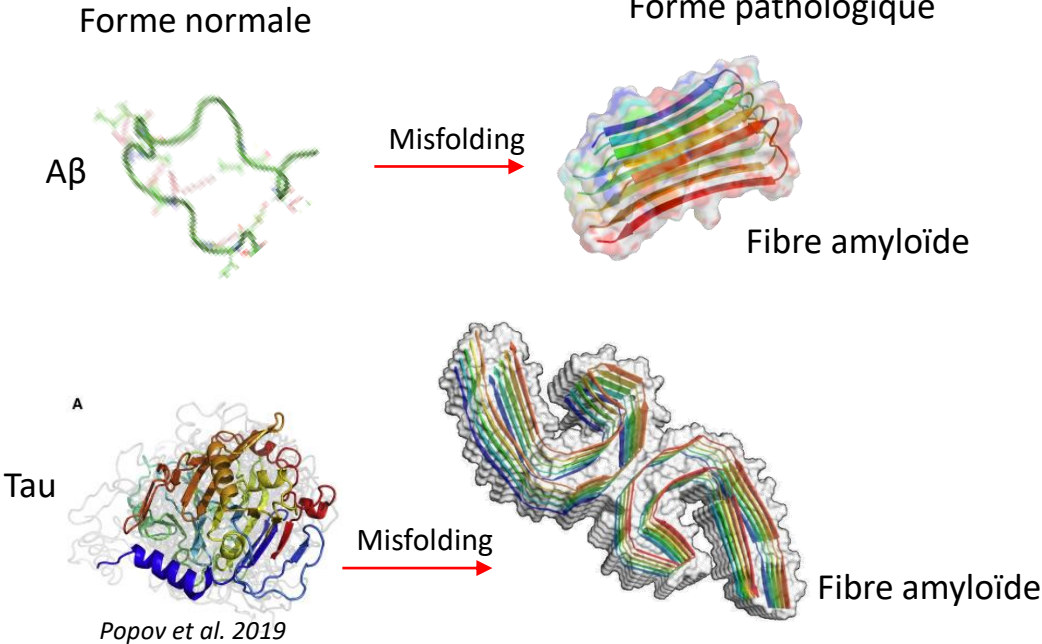
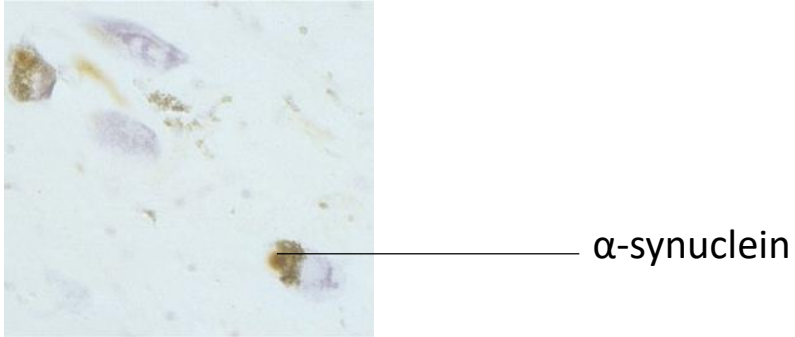


A β , Tau & α -syn forment des assemblages amyloïdes au cours de la maladie

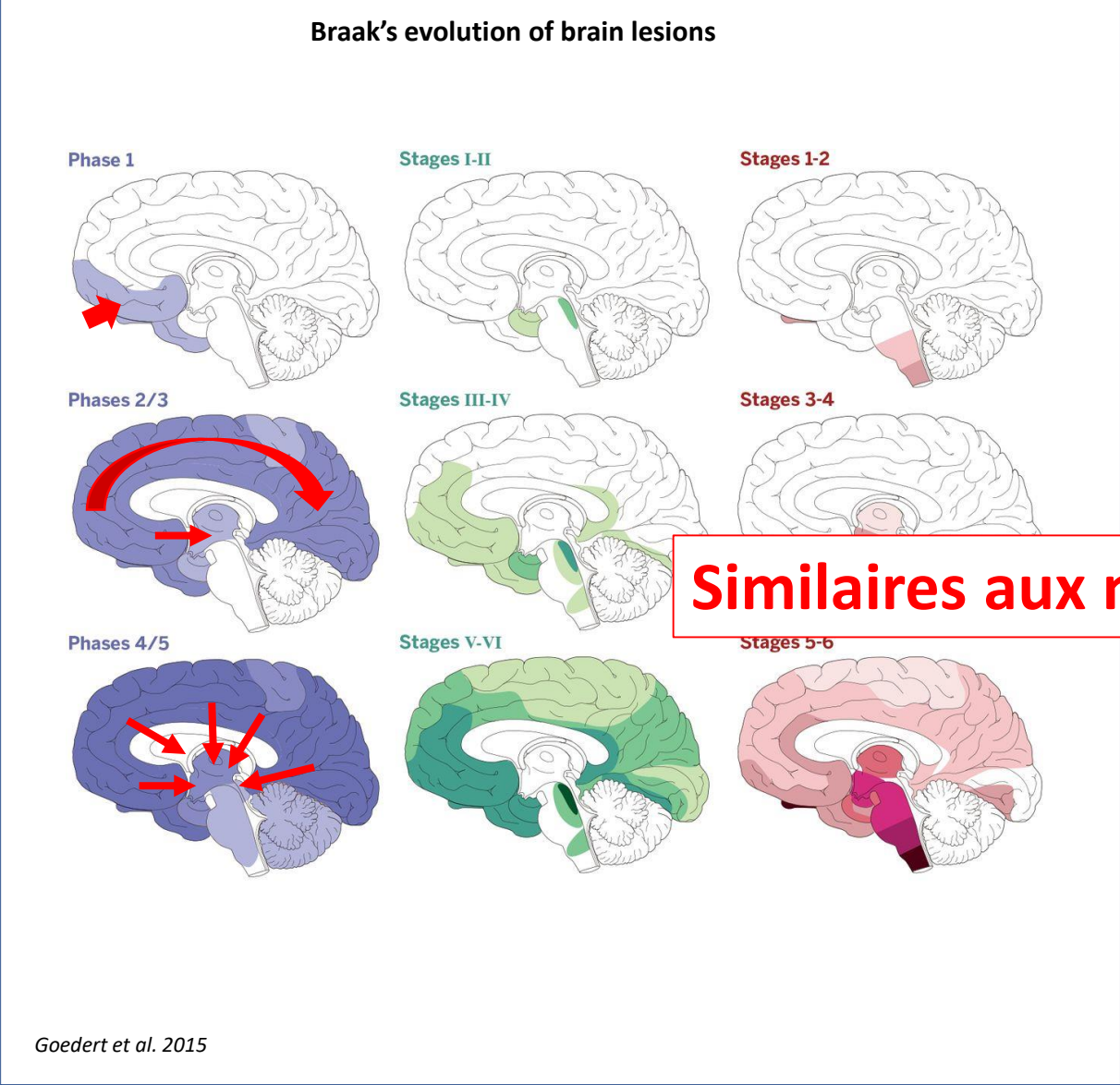
Maladie d'Alzheimer



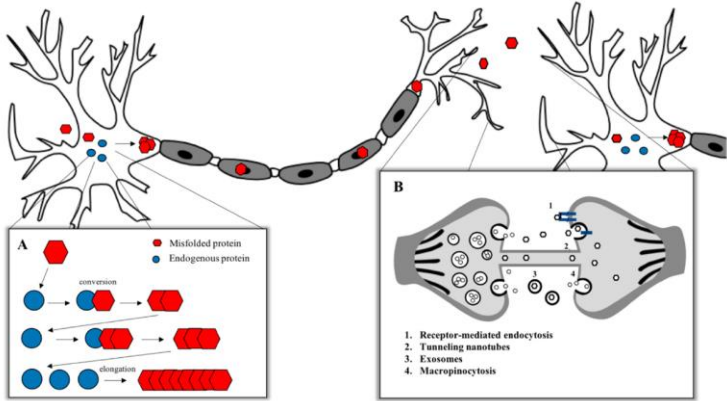
Maladie de Parkinson



Les lésions A β Tau & α -syn se propagent en suivant le connectome

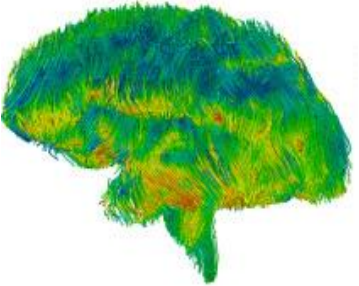


Propagation intercellulaire du mauvais repliement des protéines



Similaires aux maladie à prion

sagittal view
Orientation des axones



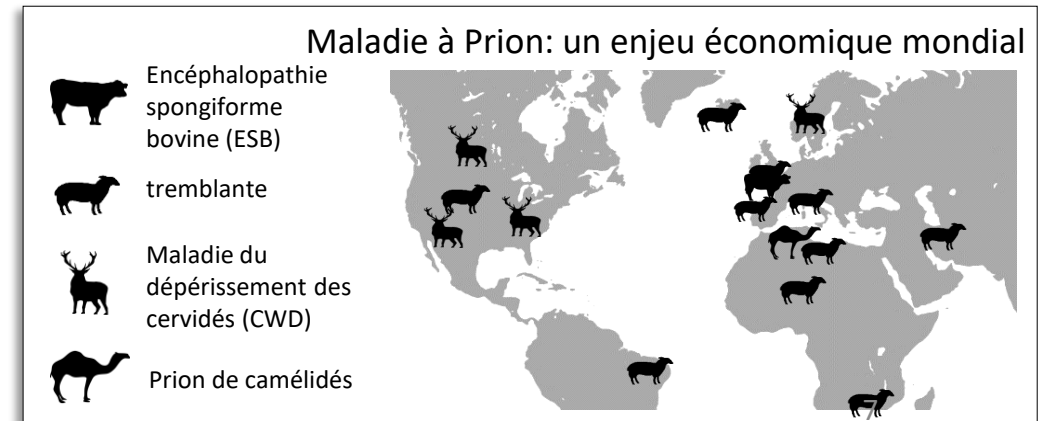
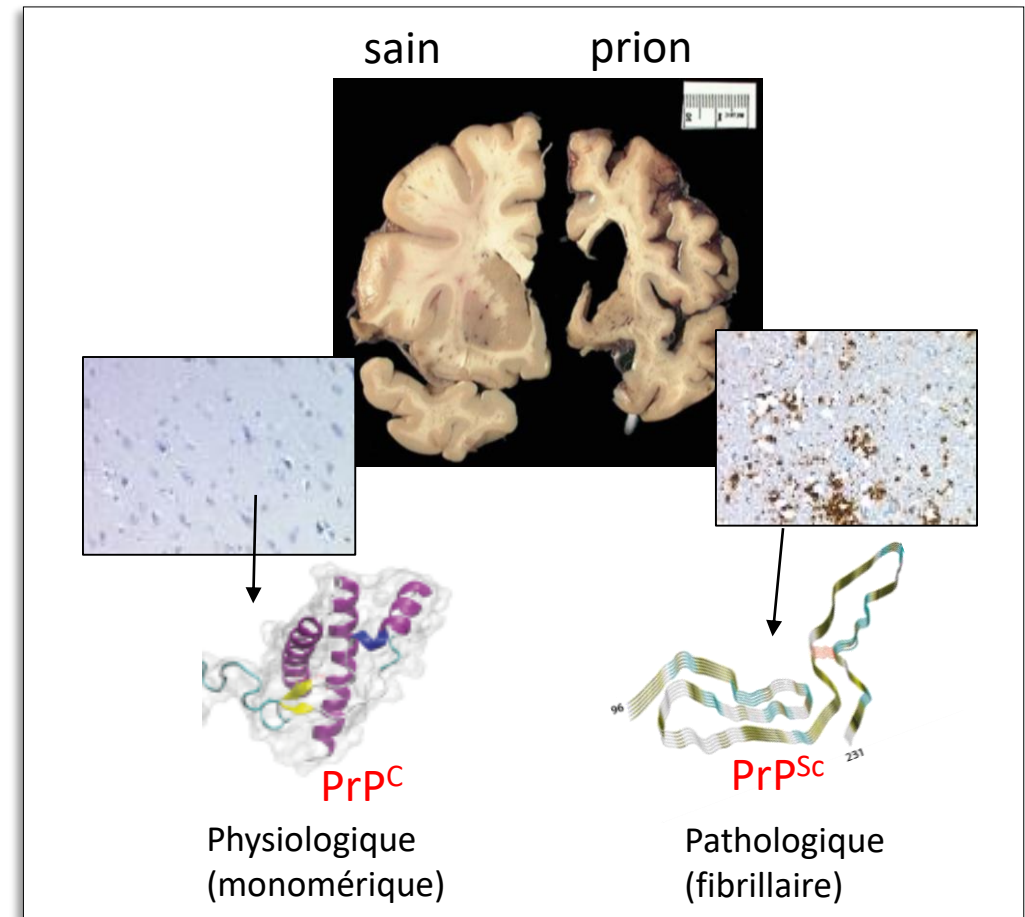
Les prions sont des pathogènes protéiques responsables d'EST

► Encéphalopathies Spongiformes Transmissibles (EST)

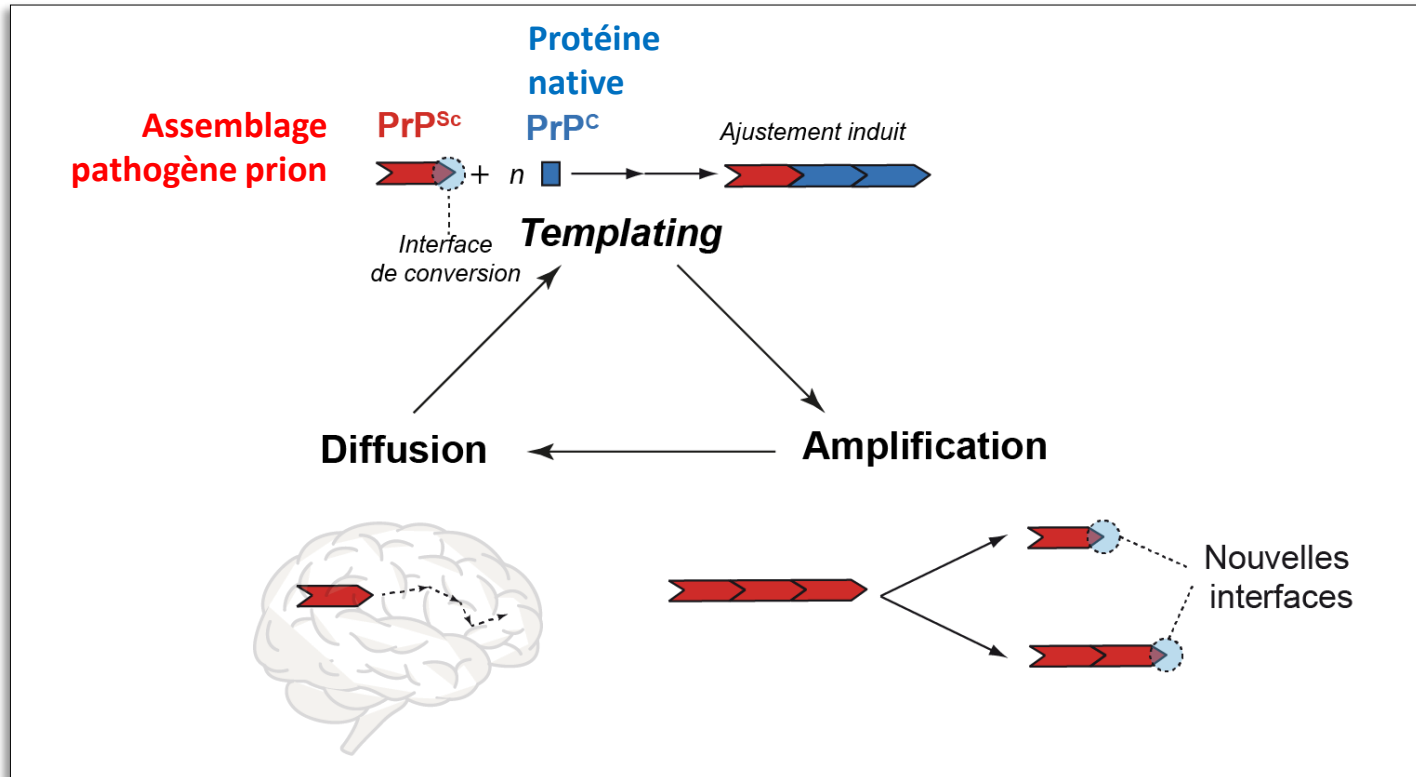
- Maladies neurodégénératives d'issue fatale
- **Transmissibles/ infectieuses**
- Causées par le mauvais repliement d'une protéine (PrP)
- Triple étiologie: sporadique/génétique/acquise
- Emergentes et ré-émergentes

► Maladies à prion chez l'Homme

- Relativement rares
- Cas de transmission
 - d'homme à homme (iatrogène)
 - De l'animal à l'Homme (zoonose)



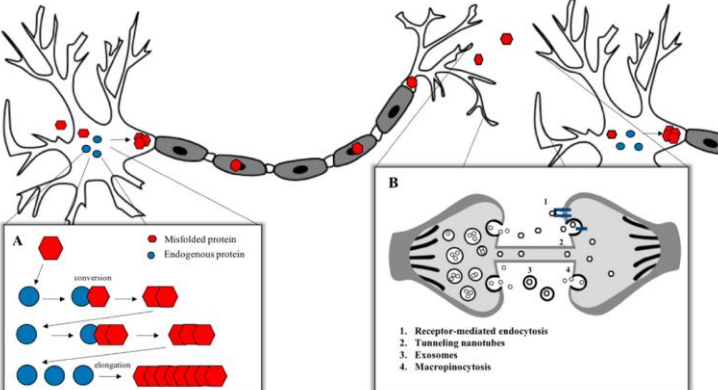
Le paradigme Prion



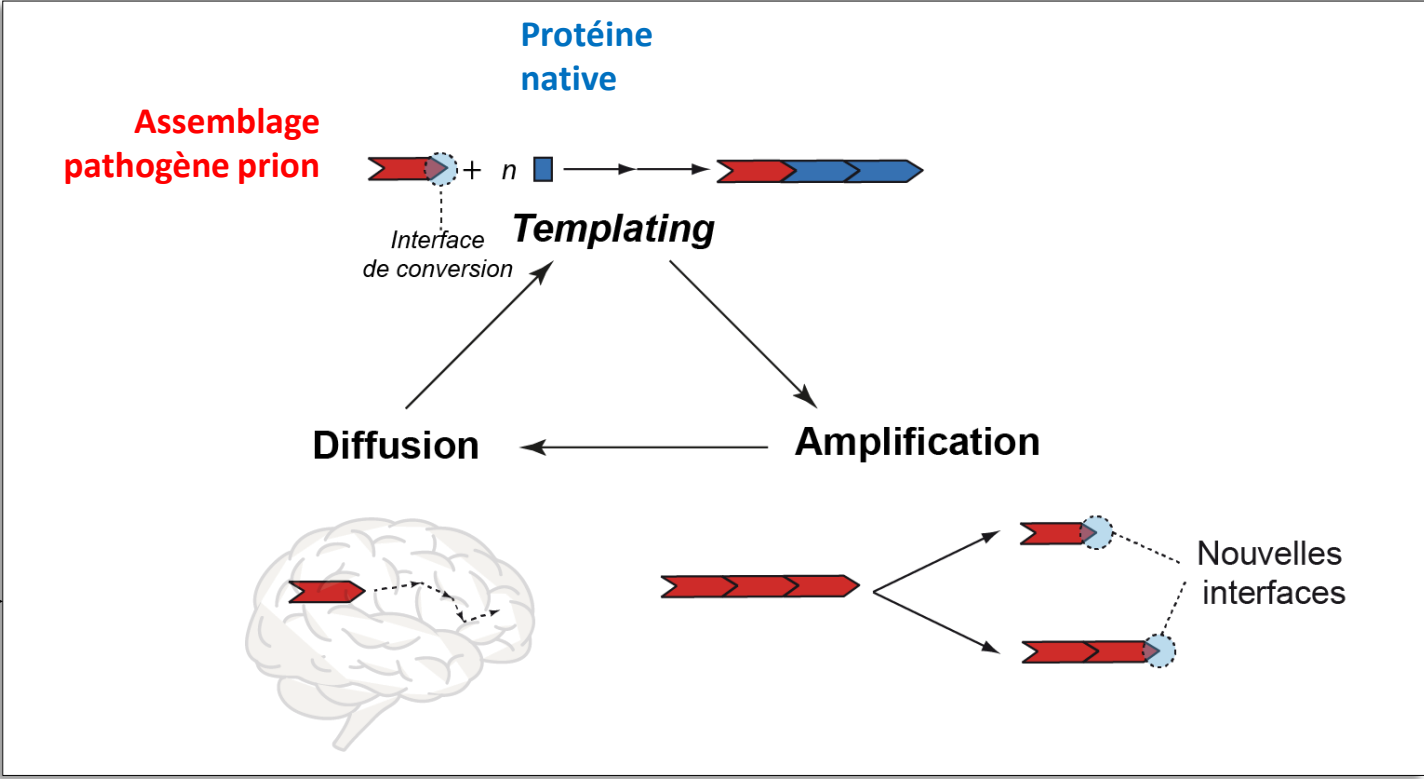
► **Le paradigme prion** se résume en 3 étapes

- un assemblage pathogène exclusivement protéique capable de transconformer et incorporer la protéine native
- de se multiplier
- et se propager à l'ensemble du tissu

Le paradigme Prion



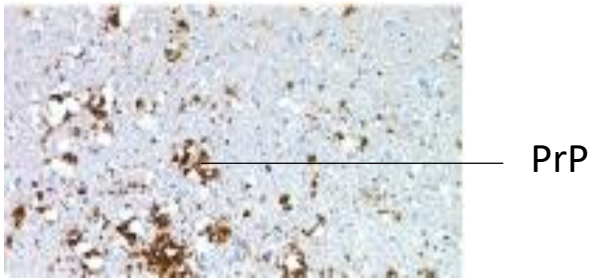
PrP
A β
Tau
 α -synucléine



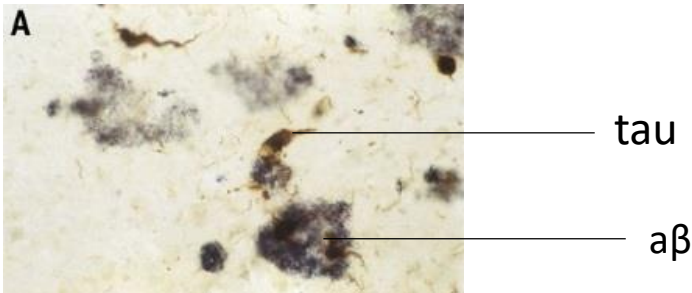
Propagation des assemblages A β , Tau et α -synucléine suit le même mécanisme moléculaire
=> On parle de mécanisme **Prion-like**

A β , Tau & α -syn se sont des assemblages de type prion (ou prion-like)

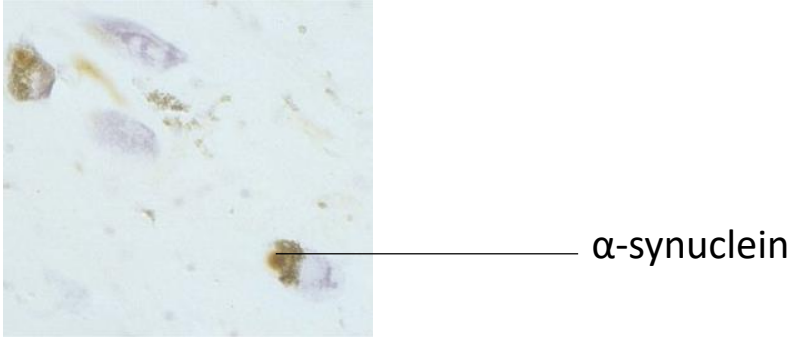
Maladie à Prion



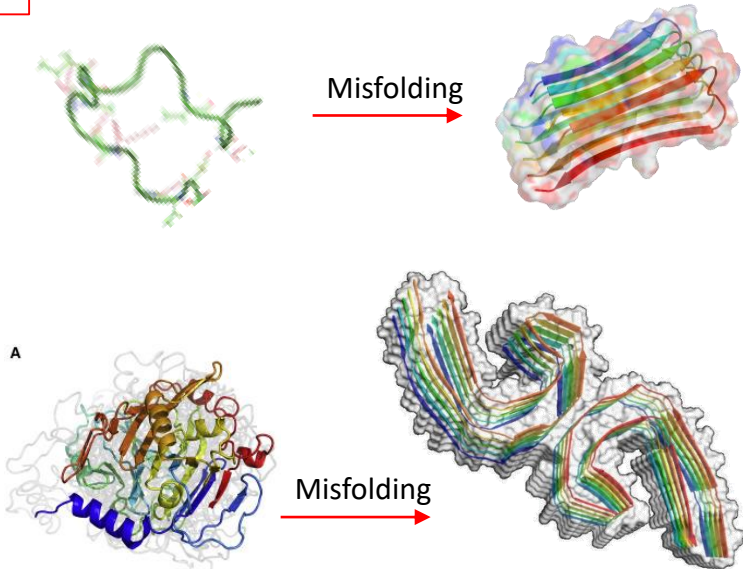
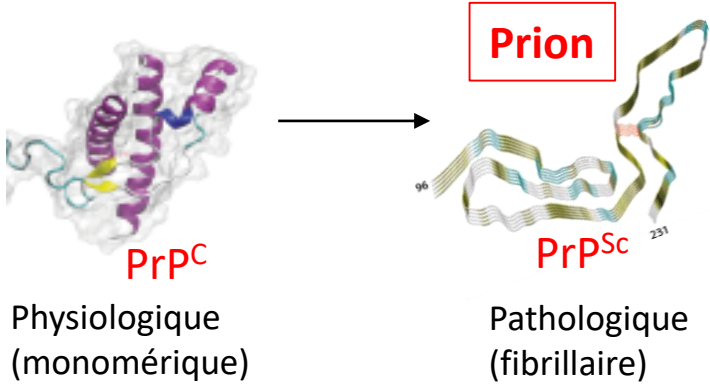
Maladie d'Alzheimer



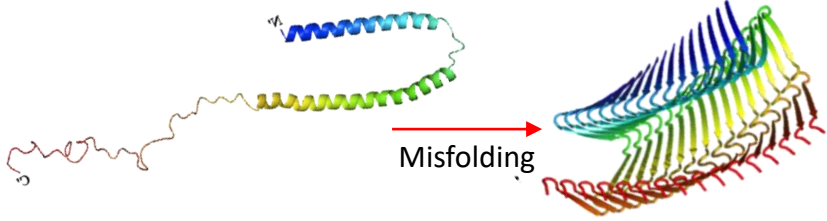
Maladie de Parkinson



Les Prions sont infectieux



Popov et al. 2019



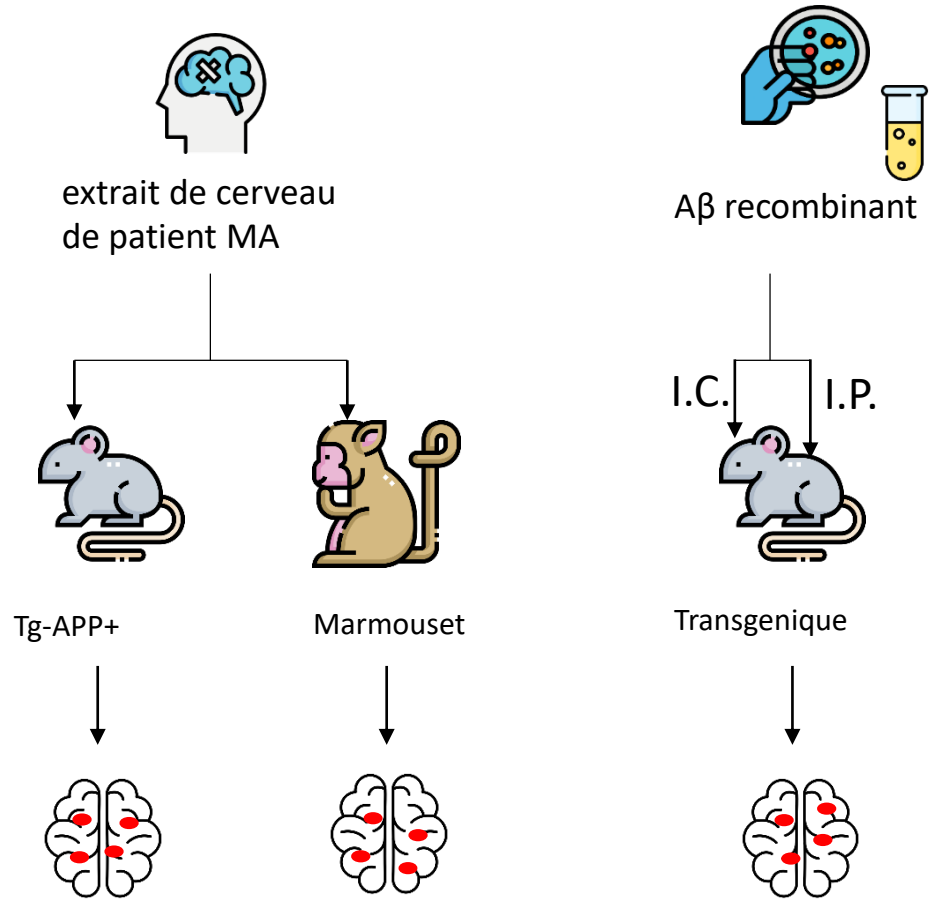
A quel point les maladies d'Alzheimer et de Parkinson sont
similaires aux maladies à Prion ?

Les maladies d'Alzheimer et de Parkinson sont-elles infectieuses?

Présentent-elles un risque iatrogène?

Transmissions expérimentales des assemblages protéiques responsables des MA et MP

Maladie d'Alzheimer

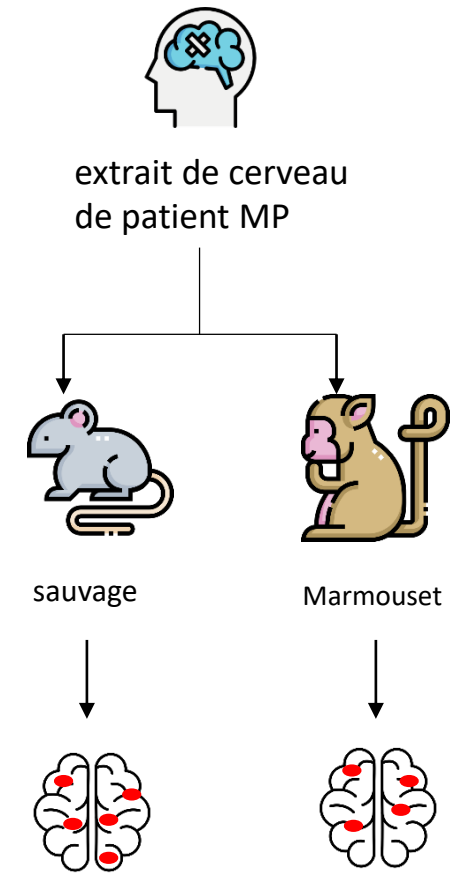


Meyer-Luehmann et al. (2006)
Walker et al. (2002)

Baker et al. (1993)

Stöhr et al. (2012)

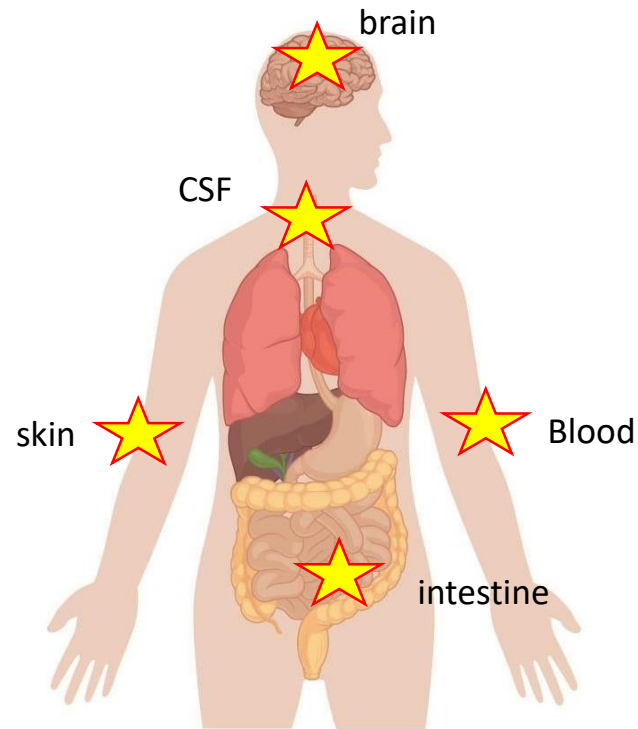
Maladies de Parkinson



Shimozawa et al. (2017)

Repartition des assemblages protéiques pathogènes dans le corps des patients:

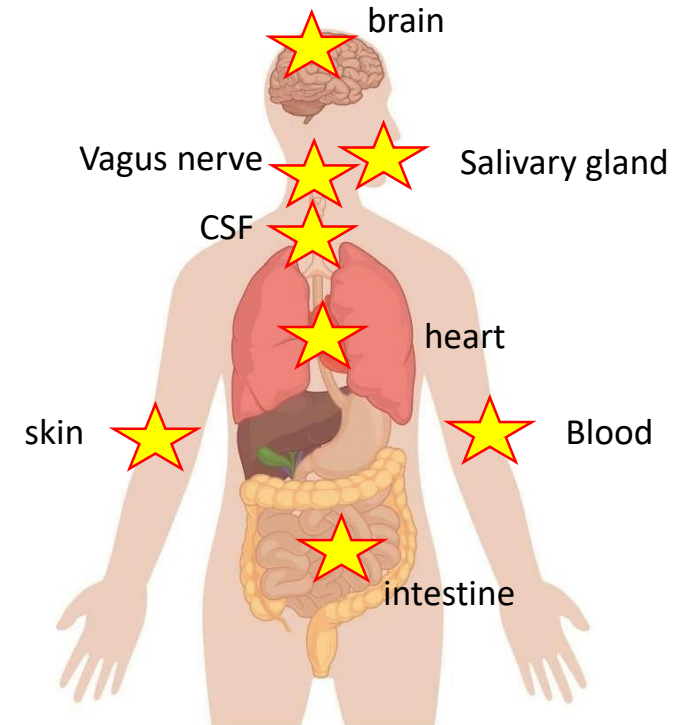
Alzheimer's disease (A β)



Joachim et al. (1989)
Nabers et al. (2018)

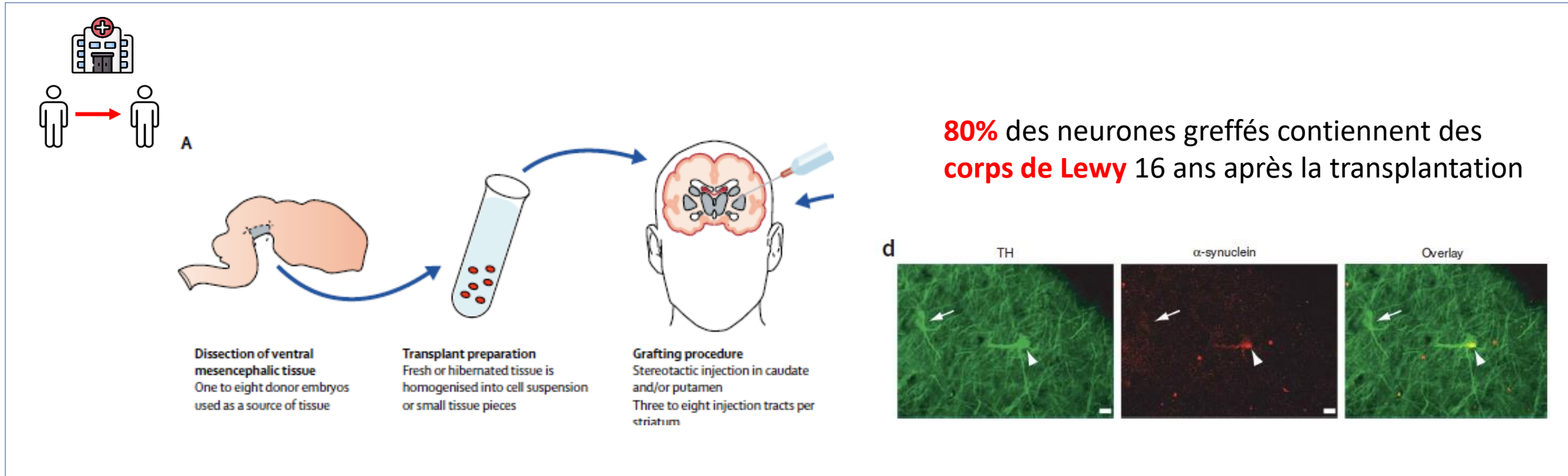
- Ces différentes sources sont-elles efficaces pour transmettre la maladie ?
- Quelle est la quantité minimale d'agrégats nécessaire pour transmettre la maladie ?
- **A-t-on des évidences épidémiologiques de transmission iatrogène de ces maladies ?**

Parkinson's disease



Borghammer et al. (2019)
AtiK et al. (2016)

Transmission iatrogène de la maladie de Parkinson



Pas d'évidence épidémiologique de transmission iatrogène de la maladie de Parkinson

Cas de transmission iatrogène des assemblages A β impliqués dans la MA via les hormones de croissance

hormone de croissance humaine dérivée de l'hypophyse (1960-1988)



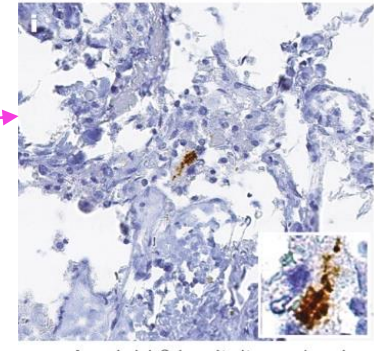
Jaunmuktane et al. 2015

Ritchie et al. 2017

Duyckaerts et al. 2018

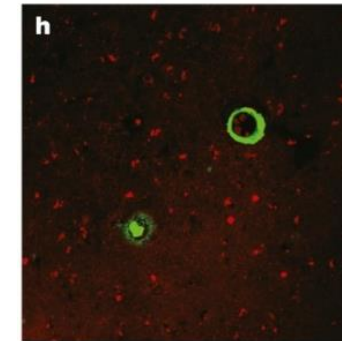
Cali et al. 2018

- Dépôts d'A β au niveau de l'hypophyse chez les patients MA



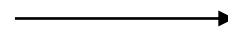
Amyloid β in pituitary gland

- 71% des lots d'hormones de croissances français étaient contaminés avec le peptide A β
- Dépôts d'A β autour des vaisseaux sanguins chez **30-50% des patients** ayant reçu des c-hGH.



Amyloid β Prion protein

- 77% ont moins de 50 ans
- Aucun déclin cognitif
- Dépôt d'A β exclusivement périvasculaire
- Aucun dépôt de Tau
- Au moins 20 ans d'incubation



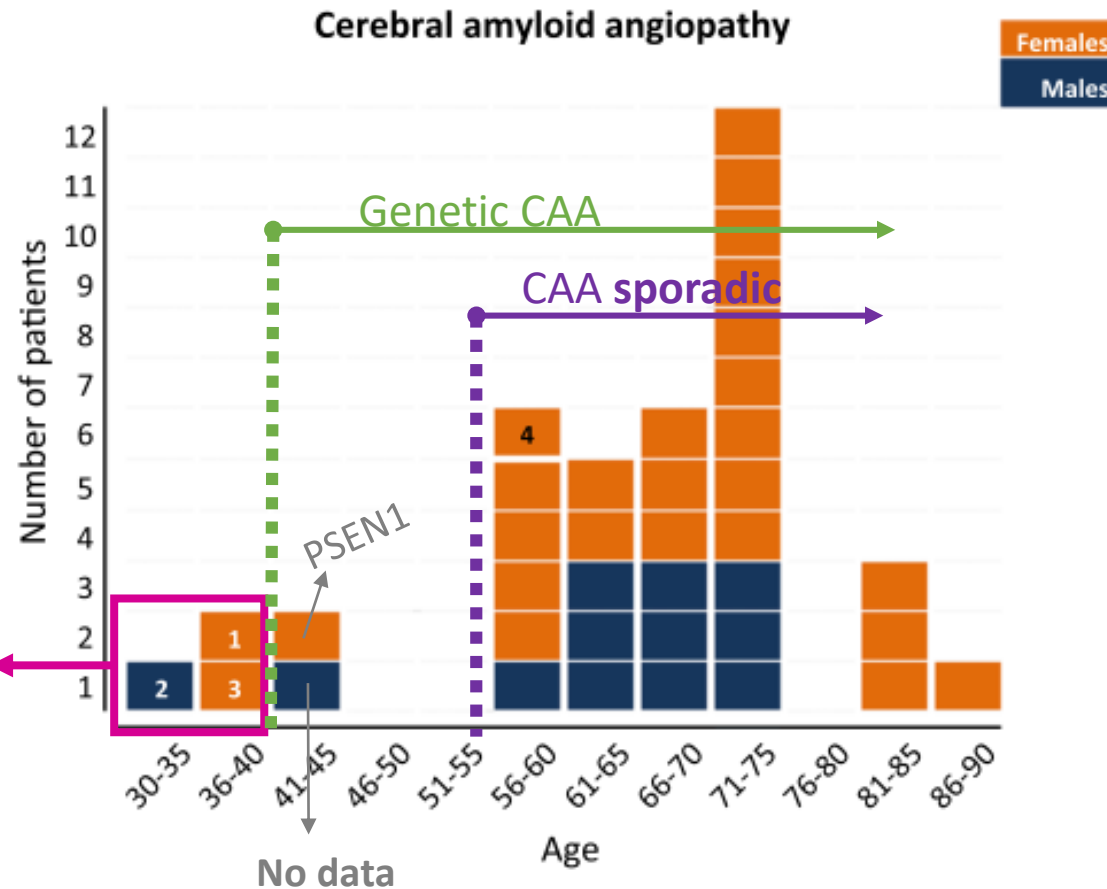
lésions A β plus proche des
Angiopathies cérébrales amyloïdes
que de la maladie d'Alzheimer

Cas de transmission iatrogène des assemblages A β via des outils chirurgicaux

37 patients presenting a **CAA** in the archives of the *National Hospital for Neurology & Neurosurgery*



Designed by kues1 / Freepik

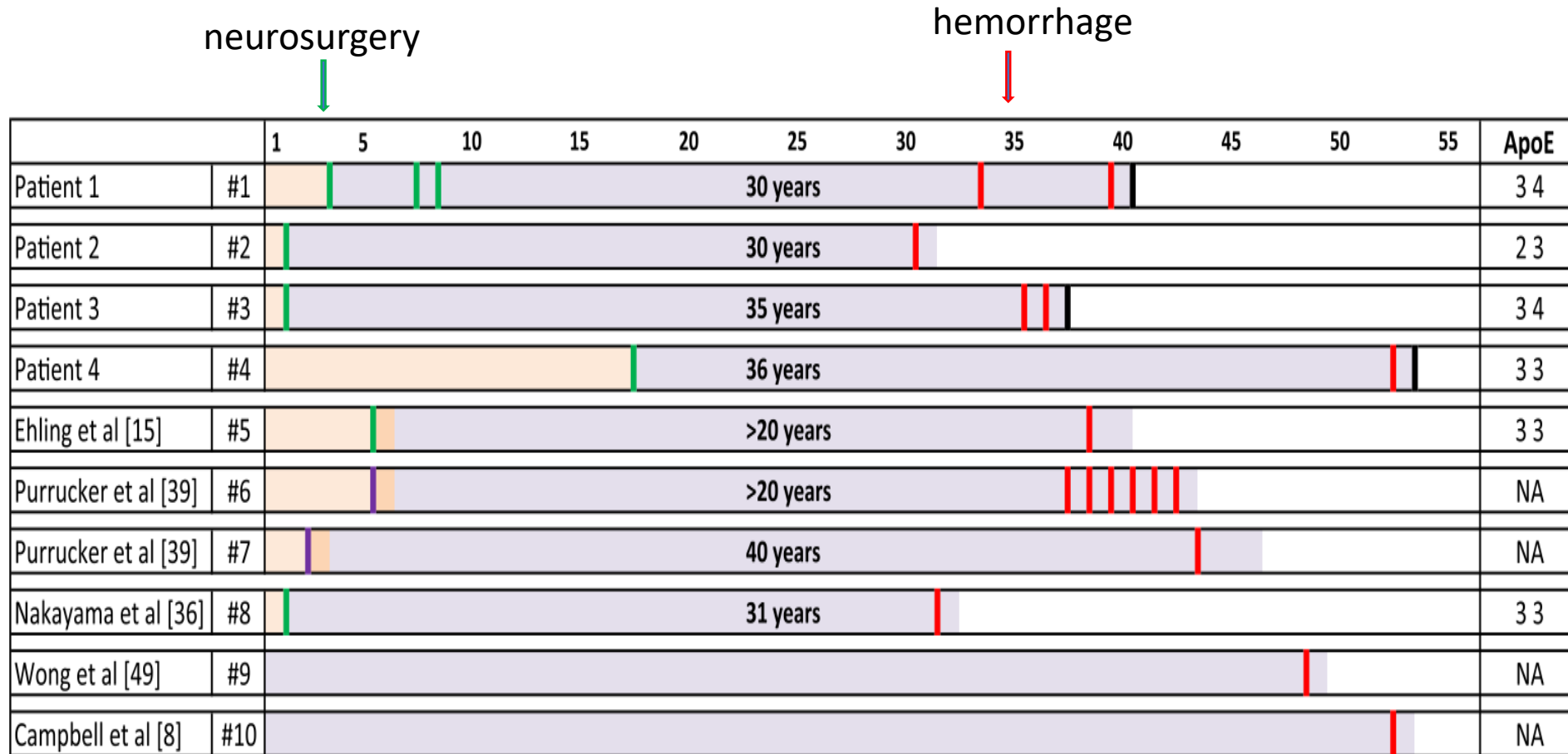


Cas de transmission iatrogène des assemblages A β via des outils chirurgicaux

Jaunmuktane et al. 2018



High correlation between Neurosurgery during childhood and early CAA (<40 years)



Incubation time > 20 ans

Cas de transmission iatrogène des assemblages A β via des transfusions sanguines



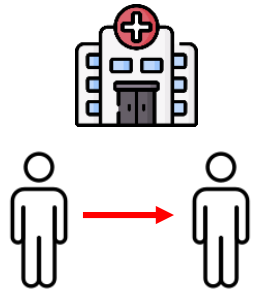
| | Edgren et al. 2016 | Zhao et al. 2023 |
|--------------|---|---|
| cohorte | Registres nationaux des transfusions Suède et Danemark = 1 465 845 patients | Registres nationaux des transfusions Suède et Danemark = 1 089 370 patients |
| transfusions | 1968- 2012 | 1970-2017 |
| recherche | démence de tout type (MA, MP) chez les patients ayant reçu des transfusions de donneurs chez qui on a diagnostiqué ultérieurement une MA ou une MP | sICH chez les patients ayant reçu des transfusions sanguines de donneurs sICH |
| résultats | Aucune évidence épidémiologique de transmission de la MA et de la MP par transfusion sanguine | risque significativement accru de sICH (incidence 3,2 fois plus élevée) |

ICH = IntraCerebral Hemorrhage

Mais !

- Les ACA ne représentent qu'environ un quart des cas d'ICH
- La période d'incubation relativement rapide chez les receveurs n'est pas compatible avec les données ultérieures
- L'implication de A β dans ces cas n'est pas démontrée.

Nombre de cas probables de transmissions of A β



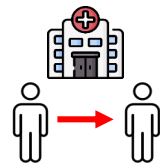
| Infection mode | | cases | Incubation time | Reporting year |
|------------------------|--|-----------|-----------------|----------------|
| Tissus extracts | pituitary-derived human growth hormone | 31 | > 20 years | 2015-2018 |
| Grafts | Dura mater graft | 32 | > 20 years | 2016-2020 |
| Instruments | Neurosurgery | 11 | > 20 years | 2018-2019 |
| transfusion | Red blood cell | 24 | 8-20 years | 2023 |
| total | | 98 | | |

reasonable
doubt



- AD and PD propagation similar to Prion
- A β , Tau, α -synuclein can be experimentally transmitted

They are **PRION-LIKE**



- A β : **high suspicion of iatrogenic** transmission
 - efficient **contamination route**: Peripheral & Local
 - Incubation > **20 ans**.
- α -synuclein : **No evidence**

Urgent need for management of the risk:

- New sterilization protocols to inactivate all prion & prion-like assemblies
- New guidelines for the risk management

PREVIEW

Mesures prochainement proposées par le CEUCO

(Comité d'expertise des utilisations confinées d'organismes génétiquement modifiés)





Les protéines amyloïdes sont classées en 3 listes:

| Liste I : Prion | Liste II : prion-like | Liste III : autres (modulateurs de liste II, amyloïdes...) |
|------------------|---|---|
| Animal et humain | SNCA A-beta Huntingtine tau/MAPT C9orf72 (polyGA, PA, GP) FUS SOD1 TDP43 | B2 microglobulin Serpine IAPP lysozyme Insuline Glucagon transthyretin Apolipoprotéine A1, 2 et 4 Gelsolin fragments d'immunoglobulines, chaînes lourdes et légères |

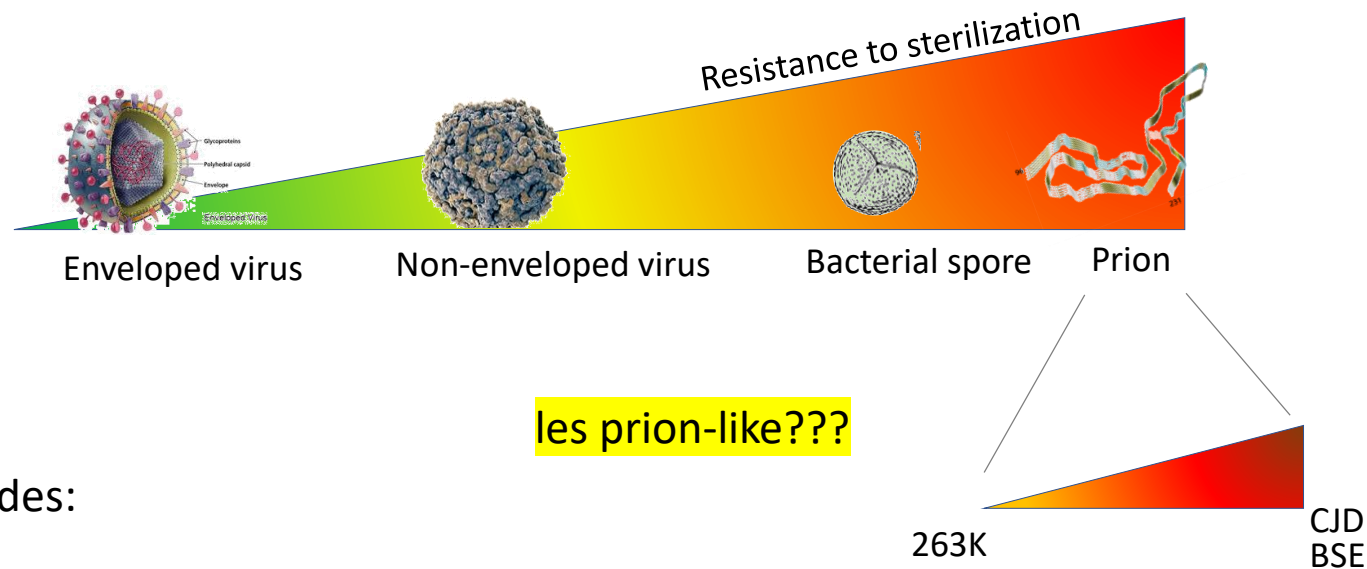


« Guide des bonnes pratiques de prévention pour les travaux de recherche sur les prions »

Mesures prochainement proposées par le CEUCO => Evolution du niveau de confinement:

| | | Liste II Prion-like | Liste III |
|--|--|---|---|
| | | Protéines ou gènes Surexpression et variants | Protéines ou gènes Surexpression et variants |
|  Etapes de production de réactifs | Bactéries et production de protéines recombinantes | C1 | C1 |
| | Cellules eucaryotes et production de protéines recombinantes | C1 | C1 |
| | Vecteurs Viraux tropisme humain | C3 | C2 |
| | Vecteurs Viraux tropisme non-humain | C1 | C1 |
|  Animaux transgéniques | Transgénique par addtion ou mutagénèse ciblée (2) | C2 pour la micro-injection, puis C1 pour réimplantation & élevage | C1 |
| | KO | C1 | C1 |
|  Animaux et organoïdes exposés à une préparation contenant une protéine ou transduits par un vecteur viral ou plasmidique des listes II & III. | | C2 pour l'administration, puis C1 après 3 semaines dans toutes les situations conduisant à la pathologie | C1 |
|  Système d'amplification in-vitro (PMCA, RT-QuIC), extraits biologiques, culture de cellules, prélèvements d'anatomie... | | C2 EPI + traitements des déchets | C1 |

Prion challenge sterilization process



Procédés prionicides:

- Javel 2% CA 1h
- NaOH **2M** 1h
- Liste ANSM PSPv2011 : **non-efficace sur les prions C3**
- Liste ANSM PSPv2018 : **TFD Premium** est le seul procédé actuellement qualifié pour PSPv2018

Decontamination of prion-like assemblies :

| | innoculum | decontamination method | result | detection method | reference |
|-------------------|-------------------------------|--|--|----------------------------|--|
| α-syn | 10% brain homogenate from PD | steam 134°C 5min steam 134°C 90min | not complete not complete | RT-QUIC | pinder et al. (2021) |
| | 10% brain homogenate from DLB | Steam 132°C 20min Steam 121°C 20min | not complete not complete | RT-QUIC | Han et al. (2023) |
| | recombinant fiber | SDS TFD4 | not complete not complete | microscopy | fenyi et al. (2018) |
| | | Hellmex NaOH 1M guanidine | not complete not complete | | |
| recombinant fiber | TFD Premium | efficient | AFM | patent FR3098724-B1 (2019) | |
| Aβ | wire + AD brain ? | 5min boiling formaldéhyde | no inactivation no inactivation | in-vivo | eisele et al. (2009) Fritschi et al. (2014) |
| | recombinant fiber | SDS commercial (TFD4, Hellmex...) NaOH 1M guanidine | not complete not complete not complete not complete | microscopy | fenyi et al. (2018) |
| | | Wire + tgAPP23 BH | Boiling 10min 95°C peroxide gas plasma sterilizer | | |
| | recombinant fiber | TFD Premium | efficient | AFM | patent FR3098724-B1 (2019) |
| Tau | recombinant fiber | SDS TFD4 | not complete not complete | microscopy | fenyi et al. (2018) |
| | | Hellmex NaOH 1M guanidine | not complete not complete | | |

Conclusions:

Les challenges de demain pour la prévention du risque prion-like:

- Besoin d'études épidémiologiques pour identifier les risques iatrogènes de ces maladies
- Le développement de tests de détection précoce:
 - Pour maitriser le risque iatrogène
 - Pour favoriser le développement de nouvelles thérapie
- Elaboration de procédés amyloïcides (prion & prion-like)
 - Nouveaux procédés compatibles avec les équipements de laboratoire
 - Méthodes d'évaluation de ces procédés => évolution vers une 3eme version du PSP pour une prise en compte du risque prion-like