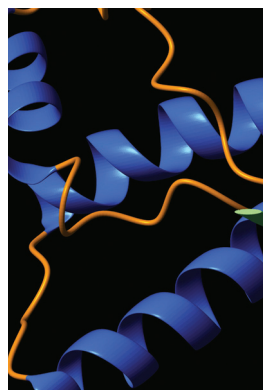


Les prions exploitent les communications neuro-immunitaires

Gauthier Dorban, Nadine Antoine, Valérie Defaweux

► La pathogénèse des maladies à prions acquises par infection périphérique a été largement étudiée depuis que la transmissibilité interspécies de la protéine pathogène (PrP^{Sc}), sa transmission naturelle par voie orale et son implication exceptionnelle dans une problématique de santé publique ont été démontrées. Deux phases précliniques se succèdent avant la formation de lésions irréversibles et fatales dans le système nerveux central : les phases de lympho-invasion et de neuro-invasion. La lympho-invasion se caractérise par l'accumulation de PrP^{Sc} au sein des tissus lymphoïdes secondaires et la neuro-invasion par la dissémination de l'agent pathogène du système nerveux périphérique (SNP) vers le système nerveux central (SNC). Cette revue fait le point sur les événements impliqués à la confluence de ces deux phases. ◀



G. Dorban : Unité de recherche des sciences de la vie, Faculté des sciences, de la technologie et de la communication, Université du Luxembourg, Campus Limpertsberg, 162a, avenue de la Faïencerie, 1511 Luxembourg, Luxembourg.
N. Antoine : Département de morphologie-pathologie, Secteur histologie, Faculté de médecine vétérinaire, Université de Liège, Domaine universitaire du Sart Tilman, Bâtiment B43a, boulevard de Colonster, 20, 4000 Liège 1, Belgique.
V. Defaweux : Centre de recherche des protéines prions, Département des sciences précliniques, Faculté de médecine, Université de Liège, CHU, Domaine Universitaire du Sart Tilman, Bâtiment B35, avenue de l'hôpital, 1, 4000 Liège 1, Belgique.
valerie.defaweux@ulg.ac.be

tème lymphoréticulaire secondaire [1].

La détection de PrP^{Sc} à la surface des cellules folliculaires dendritiques (FDC), qui sont les cellules résidentes des centres germinatifs (CG), laissait présager un rôle important de ces cellules dans la rétention du pathogène [36] (→). En effet, il a été démontré qu'après une infection périphérique, les FDC matures accumulent la PrP^{Sc} [2, 3]. La maturation des FDC est un point crucial dans le phénomène de lympho-invasion et elle requiert la présence de lymphocytes B, porteurs de lymphotoxine α/β . Une déficience en FDC matures réduit significativement la susceptibilité de l'hôte pour l'agent, la lympho-invasion est interrompue et la neuro-invasion retardée [4].

(→) Voir l'article de V. Bachy et P. Aucouturier, page 615 de ce numéro

La neuro-invasion

Deux mécanismes de dissémination des prions sont suspectés : la propagation de l'agent par voie sanguine [5, 6], qui a été identifiée à la suite des cas de vCJD consécutifs à des transfusions, et la propagation par

Les deux phases précliniques

La lympho-invasion

La plupart des souches de prions auxquelles l'hôte a été exposé par voie orale s'accumulent dans les tissus lymphoïdes secondaires périphériques, et leur cinétique d'invasion est commune aux agents responsables de la tremblante du mouton, du dépérissement chronique des cervidés (CWD), de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) et du variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ). Les premiers organes lymphoïdes infectés sont les plaques de Peyer¹ qui semblent constituer une voie d'entrée privilégiée des prions dans l'organisme, via leur épithélium intestinal spécialisé. Puis l'agent pathogène gagne les ganglions lymphatiques mésentériques drainant la muqueuse intestinale, et entre dans le torrent circulatoire pour atteindre le sys-

¹ Le tissu lymphoïde associé au tube digestif (*gut associated lymphoid tissue* ou GALT) comporte, en plus des cellules lymphoïdes dispersées et des follicules lymphoïdes, les amygdales, l'appendice iléocœcal et les plaques de Peyer. Ces dernières sont de volumineux agrégats de follicules lymphoïdes primaires et secondaires siégeant dans le chorion de la muqueuse de la partie terminale de l'iléon.

les fibres nerveuses périphériques. Dans les cas de tremblante, les organes lymphoïdes réservoirs de l'agent pathogène semblent peu innervés. La voie hématogène est considérée par certains auteurs comme une voie possible de dissémination du prion, indépendante de la voie de propagation ascendante *via* le système nerveux autonome [7]. La mise en évidence de connexions entre des fibres nerveuses et les cellules immunitaires impliquées dans la rétention du prion pathogène a révélé des sites potentiels de neuro-invasion. L'étude de telles connexions implique une connaissance préalable de l'innervation des organes lymphoïdes concernés. Le modèle murin est le modèle expérimental de choix et il est un bon reflet des mécanismes observés chez la plupart des espèces sensibles au prion pathogène : nous avons donc choisi de décrire brièvement la topographie de l'innervation des organes lymphoïdes secondaires chez la souris.

L'innervation des plaques de Peyer

Le système nerveux autonome (SNA) du tube digestif comprend deux systèmes, parasympathique et sympathique, qui régulent la motilité intestinale et les sécrétions. Le SNA comprend des fibres préganglionnaires myélinisées qui forment des connexions synaptiques avec des cellules ganglionnaires à fibres non myélinisées. Le terme de système nerveux entérique (SNE) désigne la partie du système nerveux autonome de l'intestin qui inclut le plexus nerveux myentérique d'Auerbach et le plexus nerveux sous-muqueux de Meissner.

L'innervation des plaques de Peyer se compose de fibres noradrénergiques et cholinergiques issues des ganglions nerveux mésentériques qui envoient des prolongements le long des vaisseaux sanguins, à travers la membrane séreuse. Ces fibres courent longitudinalement entre les deux couches de muscles lisses. À partir du plexus myentérique, des fibres noradrénergiques et cholinergiques partent perpendiculairement vers la lumière intestinale en traversant notamment les zones interfolliculaires. Elles sont relayées par le plexus sous-muqueux et se propagent ensuite soit dans la *lamina propria* entre les cryptes et dans les villosités où elles sont associées aux vaisseaux sanguins, soit dans le dôme suprafolliculaire [8].

L'innervation des ganglions lymphoïdes

Au sein des ganglions lymphatiques, les faisceaux nerveux principaux entrent par le hile. Des fibres traversent la zone médullaire, le paracortex et le cortex en suivant les vaisseaux sanguins. Dans la capsule, près du sinus sous-capsulaire, on trouve des cellules ganglionnaires² qui permettent une arborescence des fibres dans le parenchyme des ganglions au niveau du paracortex et de la zone interfolliculaire. Dans le paracortex, des cellules ganglionnaires sont associées aux vaisseaux sanguins. Ces relais nerveux permettent l'innervation du paracortex et de la zone interfolliculaire. Des terminaisons nerveuses aboutissent dans des zones de forte densité en macrophages et lymphocytes.

L'innervation de la rate

Les fibres noradrénergiques entrent dans le parenchyme splénique en suivant les artères trabéculaires. Des cellules ganglionnaires trabéculaires

servent de relais et de point de départ de fibres plus petites qui partent vers la pulpe blanche en suivant l'artéριοle centrale et ses branches. On retrouve aussi quelques fibres dans la pulpe rouge. La plupart des fibres nerveuses présentes dans la rate sont associées à la pulpe blanche et au réseau vasculaire artériel. Les fibres qui ne sont pas associées aux vaisseaux envoient leurs terminaisons dans des zones riches en lymphocytes. Des études complémentaires ont identifié, en plus des fibres noradrénergiques, plusieurs autres types de fibres localisées à des endroits spécifiques. Ainsi, le long de l'artéριοle centrale et de ses branches, on trouve des fibres sécrétant le neuropeptide- γ et des fibres à Met-enképhaline (peptide opioïde dérivé du clivage d'un précurseur, la pro-enképhaline A). Dans la pulpe blanche et la pulpe rouge on peut observer des fibres à cholécystokinine-8³. Enfin, le long de fins vaisseaux dans la pulpe blanche on trouve des fibres à neurotensine⁴. Aucune structure nerveuse cholinergique n'a été mise en évidence dans la rate [9]. L'innervation des organes lymphoïdes diminue avec l'âge de l'animal chez de nombreuses espèces [10]. Ce constat pourrait en partie expliquer que les moutons [11] et les bovins [12] sont plus sensibles à l'agent de la tremblante et à l'ESB dans les premiers mois de leur vie et que chez l'homme, la probabilité d'être infecté diminuerait également avec l'âge [13].

Le transfert des prions des cellules immunitaires au système nerveux périphérique

Si l'on admet actuellement que la présence de fibres nerveuses au sein des organes lymphoïdes, et plus particulièrement des centres germinatifs, influe sur la période d'incubation [14], le mécanisme du transfert de l'agent pathogène des cellules folliculaires dendritiques aux fibres nerveuses reste à ce jour inconnu (*Figure 1*). Un transfert direct impliquant une « synapse » FDC-fibre nerveuse est peu probable. En effet, au sein des organes lymphoïdes comme la rate, les plaques de Peyer ou les ganglions lymphatiques, les FDC et les fibres nerveuses occupent des territoires anatomiques éloignés [8]. Toutefois, Prinz *et al.* [15] ont démontré que la distance séparant les FDC et les fibres nerveuses influence le taux de transfert de PrP^{Sc}. Une distance plus courte entre les fibres nerveuses et les centres

² Le terme cellule ganglionnaire désigne les neurones du système nerveux périphérique.

³ Neuropeptide (octapeptide) abondant et largement distribué dans le système nerveux central, présent au niveau intestinal. Le terme de cholécystokinine a été donné à la substance non encore identifiée, libérée par le duodénum, qui provoquait des contractions de la vésicule biliaire.

⁴ La neurotensine est un tridécapéptide isolé dans le cerveau et l'intestin des mammifères.

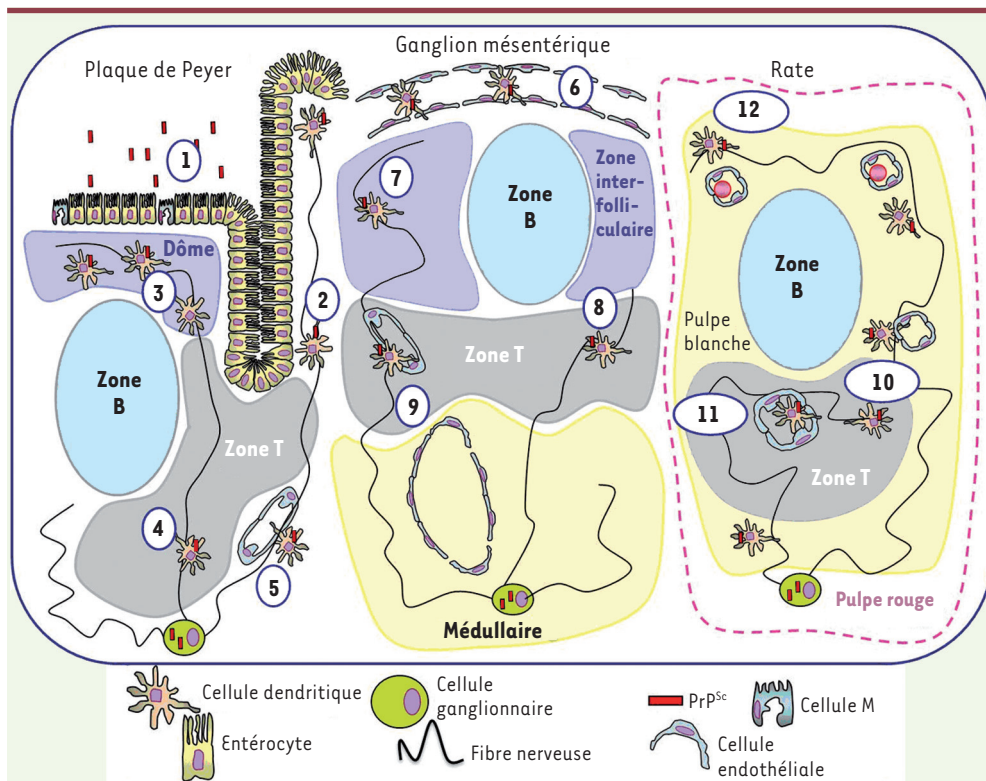


Figure 1. Modèles de lympho-invasion et de neuro-invasion des prions pathogènes au sein des plaques de Peyer, des ganglions mésentériques et de la rate. Après une infection orale, la PrP^{Sc} de la lumière intestinale (1) pourrait être prise en charge par les cellules dendritiques au niveau des plaques de Peyer. Les cellules dendritiques transmettraient ensuite la PrP^{Sc} aux fibres nerveuses par le biais d'interfaces neuro-immunes localisées dans les villosités et entre les cryptes intestinales (2), au sein des dômes suprafolliculaires (3), des zones thymo-dépendantes (zone T) (4) et autour des vaisseaux drainant les zones lymphoïdes (5). À partir des vaisseaux lymphatiques drainant,

les cellules dendritiques infectées pourraient atteindre les sinus sous-capsulaires des ganglions mésentériques (6) et disséminer l'agent par des connexions avec les fibres nerveuses dans les zones interfolliculaires (7), T (8) et dans les parois vasculaires (9). Dans la pulpe blanche de la rate, des cellules dendritiques sont en contact avec des fibres nerveuses dans les zones T (10), dans les parois vasculaires (11) et dans les zones frontières entre pulpe blanche et pulpe rouge (12). Ces interfaces serviraient de sites de transfert de la PrP^{Sc} des DC, arrivées par voie vasculaire, aux fibres nerveuses spléniques.

germinatifs, qui caractérise les plaques de Peyer par rapport à la rate, serait responsable d'une neuro-invasion plus rapide à partir des plaques de Peyer [16].

Un second mécanisme ferait intervenir des cellules immunitaires présentes au sein des centres germinatifs, qui serviraient de pont cellulaire actif lors de la neuro-invasion. Les cellules dendritiques, issues de monocytes et/ou de précurseurs granulo-macrophagiques situés dans la moelle osseuse, sont complètement différentes des cellules FDC évoquées ci-dessus. Ces cellules capables de migration sont impliquées dans les deux processus de lymphoinvasion et de neuro-invasion de PrP^{Sc} [36] (→). Capables de capter l'agent dans la lumière intestinale après infection par voie orale, elles pourraient le disséminer dans les compartiments lymphoïdes. Une population de cellules dendritiques décrite dans les centres germinatifs où résident les FDC pourrait véhiculer les prions vers les FDC.

Comme de nombreuses cellules immunitaires, les cellules dendritiques interagissent avec le système nerveux périphérique. Ces connexions neuro-immunes pourraient être une voie d'accès des prions, qui seraient transportés par les DC vers le système nerveux périphérique.

(→) Voir l'article de V. Bachy et P. Aucouturier, page 615 de ce numéro

Parfois appelées « synapses neuro-immunes », ces connexions auraient une fonction similaire à celle des synapses nerveuses si l'on définit comme synapse une jonction stable entre deux cellules par laquelle passe de l'information via des sécrétions directes [17]. Il apparaît néanmoins que plusieurs types d'interfaces neuro-immunes existent. Un premier type d'interfaces a été décrit par Straub *et al.* dans la rate entre les fibres noradrénergiques et les macrophages [18]. La noradrénaline fait chuter la production d'IL(interleukine)-6 par les macrophages qui, en réponse, produisent du TNF α (*tumor necrosis factor*) dont la fixation sur la terminaison nerveuse sert de rétrocontrôle négatif. Ma *et al.* ont identifié dans les plaques de Peyer murines des interfaces de type ligand-récepteur entre les cellules dendritiques et des fibres cholinergiques [19].

Cette voie de communication pourrait participer à la dissémination du prion [19]. Certains auteurs ont apporté des arguments en faveur d'une dissémination des prions vers les fibres nerveuses par les exosomes. Les exosomes produits par les cellules dendritiques



infectées pourraient véhiculer les prions vers les fibres nerveuses sans nécessiter la mise en place d'une interface neuro-immune [20, 21]. En plus du rôle potentiel des exosomes dans la neuro-invasion périphérique, des travaux récents suggèrent qu'ils seraient un moyen de communication accessoire entre les neurones centraux qui permettrait la dissémination de la PrP^{Sc} dans le système nerveux central [22].

La découverte récente d'un nouveau système de communication entre les cellules immunitaires a ouvert des perspectives dans la propagation de la PrP^{Sc} dans les organes lymphoïdes. Les cellules dendritiques sont en effet capables de générer des protrusions cellulaires de petit diamètre (25-200 nm) qu'on appelle des *tunneling nanotubes* (TNT) ou cytonèmes. Ces projections cytoplasmiques permettent la transmission d'un signal et l'échange de molécules de proche en proche à la vitesse de 10 à 35 µm par seconde [23]. Tout récemment il a été démontré que les TNT étaient capables de disséminer la PrP^{Sc} entre les cellules dendritiques ou des cellules dendritiques vers des neurones centraux [24].

Propagation de l'agent pathogène du système nerveux périphérique vers le système nerveux central

L'agent pathogène se propage des sites périphériques vers le cerveau *via* le système nerveux périphérique. Deux circuits de dépôt de PrP^{Sc} ont été décrits : les circuits sympathique et parasympathique [36].

Le premier compartiment du SNP responsable de la neuro-invasion est représenté par les nerfs sympathiques comme le nerf splanchnique [25]. À la suite d'une sympathectomie, le transport de la PrP^{Sc} des organes lymphoïdes vers la moelle épinière est retardé [26]. Le circuit du nerf splanchnique passe par les ganglions cœliques et mésentériques, la colonne grise intermédiaire⁵ de la moelle épinière thoracique et les ganglions de la racine dorsale.

Après une ingestion d'agents prions infectieux, une voie alternative a également été incriminée [27, 28]. À la suite d'une inoculation *per os* de la souche 263K à des hamsters, le nerf vague est capable de transporter la PrP^{Sc} au niveau du noyau moteur dorsal du nerf vague, du noyau du tractus solitaire de la *Medulla oblongata* et des ganglions nodaux. L'infection se propageait de façon rétrograde par les ganglions autonomes et les fibres efférentes des nerfs vague et splanchnique vers, respectivement, les ganglions

moteurs dorsaux du cerveau et la colonne grise intermédiaire de la moelle épinière. À partir de ces premiers sites d'invasion du système nerveux central, l'infection se propage, d'après les données expérimentales, le long de projections neuroanatomiques selon une séquence où le transport entre la moelle épinière et le cerveau se fait dans une direction ascendante et descendante. La propagation centrifuge à partir du système nerveux central semble responsable de l'infection des ganglions nodaux sensoriels et des ganglions de la racine dorsale.

Les neurones périphériques et les prions

Le système nerveux périphérique est l'ascenseur emprunté par les prions pour rejoindre le système nerveux central. Contrairement à ce dernier, il réagit de façon asymptomatique à l'infection. Des résultats obtenus par diverses équipes ont montré que la présence de PrP^{Sc} ne compromettrait pas l'établissement d'interfaces neuro-immunes dans les organes lymphoïdes périphériques [29, 30]. Ces résultats laissent supposer que, contrairement aux neurones centraux, les neurones périphériques semblent pouvoir être infectés sans être affectés dans leur fonctionnement par les prions. De façon surprenante, des neuropathologies axonales du SNP ne modifient pas la pathogenèse des prions [31]. Ces différences entre le SNC et le SNP pourraient être imputées à plusieurs facteurs : (1) les cellules de la microglie semblent participer à la cytotoxicité neuronale des prions dans le cerveau par l'intermédiaire de cytokines inflammatoires comme l'IL-1β et l'IL-6 [32]. Les cellules microgliales sont aussi associées aux plaques amyloïdes [33]. Or les neurones du système nerveux périphérique ne sont pas accompagnés de microglies. L'absence d'environnement procytotoxique pourrait peut-être expliquer la résistance des neurones périphériques à la toxicité des prions. (2) Le trafic intracellulaire des prions impliquerait des compartiments vésiculaires différents dans le système nerveux central et le système nerveux périphérique. Dans des neurones du SNP et du SNC, la PrP^C et la PrP^{Sc} sont localisées dans des endosomes tardifs exprimant LAMP-1 (*lysosomal-associated membrane protein 1*). La PrP^{Sc} dans le SNC est aussi localisée dans des vésicules exprimant la flotilline-1, une protéine associée aux radeaux lipidiques [34]. Ce compartiment supplémentaire dans les neurones centraux où des protéines peuvent être stockées expliquerait la différence de sensibilité aux prions des deux types de neurones [35].

Conclusion

L'ensemble de ces données suggère que, lors d'une infection naturelle par les prions, trois types cellulaires sont nécessaires à la propagation de l'agent : les cellules folliculaires dendritiques (accumulation et amplification), les cellules dendritiques (capture et transport vers le SNP) et les neurones périphériques (transport vers le SNC). L'agent infectieux profite, de façon asymptomatique, des connexions qui s'établissent entre ces trois acteurs pour rejoindre le système nerveux central où son accumulation est létale. Les prions se révèlent être des agents infectieux « non conventionnels » à la fois par leur nature protéique mais également par l'utilisation des interfaces neuro-immunes périphériques pour atteindre un organe difficile d'accès pour les pathogènes. ♦

⁵ En plus des cornes ventrale et dorsale, des neurones se disposent en position intermédiaire, formant la corne intermédiaire peuplée de neurones orthosympathiques aux niveaux dorsal et lombaire, et de neurones parasympathiques au niveau sacré.

SUMMARY

When prions use the systems of communication between the immune system and the peripheral nervous system

Prion disease pathogenesis has been largely studied since the inter-species transmissibility of the infectious protein (PrP^{Sc}), the oral uptake as natural route of infection and the exceptional implication in a problem of public health were highlighted. Two sequential preclinical stages are observed before the development of irreversible and fatal lesions in the central nervous system: the lymphoinvasion and the neuroinvasion. The first is characterized by the accumulation of PrP^{Sc} within lymphoid tissues and the second by PrP^{Sc} scattering the peripheral nervous system towards the central nervous system. The mechanisms involved in the communication between the immune and the peripheral nervous system are still debated. Recent studies even suggest that neuroinvasion can occur through the hematogenous route, independently of the peripheral nervous system. This review analyses (i) the role of immune cells, implicated in prion pathogenesis: dendritic cells as PrP^{Sc} vehicle, follicular dendritic cells as PrP^{Sc} accumulator and nerve fibres as PrP^{Sc} driver and (ii) the respective relations they maintain with peripheral nerve fibres to migrate to the brain. ♦

REMERCIEMENTS

Les projets de recherche de V. Defaweux et G. Dorban ont été financés par le projet Européen FOOD-CT-2006-023144.

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Maignien T, Lasmezias CI, Beringue V, et al. Pathogenesis of the oral route of infection of mice with scrapie and bovine spongiform encephalopathy agents. *J Gen Virol* 1999; 80 : 3035-42.
2. Brown KL, Stewart K, Ritchie DL, et al. Scrapie replication in lymphoid tissues depends on prion protein-expressing follicular dendritic cells. *Nat Med* 1999; 5 : 1308-12.
3. Jeffrey M, McGovern G, Goodsir CM, et al. Sites of prion protein accumulation in scrapie-infected mouse spleen revealed by immuno-electron microscopy. *J Pathol* 2000; 191 : 323-32.
4. Montrasio F, Frigg R, Glatzel M, et al. Impaired prion replication in spleens of mice lacking functional follicular dendritic cells. *Science* 2000; 288 : 1257-9.
5. Mabbott NA, MacPherson GG. Prions and their lethal journey to the brain. *Nat Rev Microbiol* 2006; 4 : 201-11.
6. Hammarström P. The bloody path of amyloids and prions. *J Thromb Haemost* 2007; 5 : 1136-8.
7. McGovern G, Martin S, Gonzalez J, et al. Frequency and distribution of nerves in Scrapie-affected and unaffected Peyer's patches and lymph nodes. *Vet Pathol* 2009; 46 : 233-40.
8. Defaweux V, Dorban G, Demonceau C, et al. Interfaces between dendritic cells, other immune cells, and nerve fibres in mouse Peyer's patches: potential sites for neuroinvasion in prion diseases. *Microsc Res Tech* 2005; 66 : 1-9.
9. Bellinger DL, Lorton D, Hamill RW, et al. Acetylcholinesterase staining and choline acetyltransferase activity in the young adult rat spleen: lack of evidence for cholinergic innervation. *Brain Behav Immun* 1993; 7 : 191-204.
10. Defaweux V, Dorban G, Antoine N, et al. Neuroimmune connections in jejunal and ileal Peyer's patches at various bovine ages: potential sites for prion neuroinvasion. *Cell Tissue Res* 2007; 329 : 35-44.
11. Hourrigan JL, Klingsporn AL, McDaniel HA, Riemenschneider MN. Natural scrapie in a goat. *J Am Vet Med Assoc* 1969; 154 : 538-9.
12. Arnold ME, Wilesmith JW. Estimation of the age-dependent risk of infection to BSE of dairy cattle in Great Britain. *Prev Vet Med* 2004; 66 : 35-47.
13. Boelle PY, Valleron AJ. Incubation period of human prion disease. *Lancet* 2006; 368 : 914-5.
14. Demonceau C, Marshall AS, Sales J, Heinen E. Investigation of close interactions between sympathetic neural fibres and the follicular dendritic cells network in the mouse spleen. *Eur J Histochem* 2008; 52 : 85-92.
15. Prinz M, Heikenwalder M, Junt T, et al. Positioning of follicular dendritic cells within the spleen controls prion neuroinvasion. *Nature* 2003; 425 : 957-62.
16. Beekes M, McBride PA. Early accumulation of pathological PrP in the enteric nervous system and gut-associated lymphoid tissue of hamsters orally infected with scrapie. *Neurosci Lett* 2000; 278 : 181-4.
17. Dustin ML, Colman DR. Neural and immunological synaptic relations. *Science* 2002; 298 : 785-9.
18. Straub RH, Westermann J, Scholmerich J, Falk W. Dialogue between the CNS and the immune system in lymphoid organs. *Immunol Today* 1998; 19 : 409-413.
19. Ma B, von WR, Lindenmaier W, Dittmar KE. Immunohistochemical study of the blood and lymphatic vasculature and the innervation of mouse gut and gut-associated lymphoid tissue. *Anat Histol Embryol* 2007; 36 : 62-74.
20. van Niel G, Porto-Carreiro I, Simoes S, Raposo G. Exosomes: a common pathway for a specialized function. *J Biochem* 2006; 140 : 13-21.
21. Vella LJ, Sharples RA, Lawson VA, et al. Packaging of prions into exosomes is associated with a novel pathway of PrP processing. *J Pathol* 2007; 211 : 582-90.
22. Smalheiser NR. Exosomal transfer of proteins and RNAs at synapses in the nervous system. *Biol Direct* 2007; 2 : 35.
23. Salter RD, Watkins SC. Dynamic properties of antigen uptake and communication between dendritic cells. *Immunol Res* 2006; 36 : 211-20.
24. Goussset K, Schiff E, Langevin C, et al. Prions hijack tunnelling nanotubes for intercellular spread. *Nat Cell Biol* 2009; 11 : 328-36.
25. McBride PA, Beekes M. Pathological PrP is abundant in sympathetic and sensory ganglia of hamsters fed with scrapie. *Neurosci Lett* 1999; 265 : 135-8.
26. Glatzel M, Abela E, Maissen M, Aguzzi A. Extraneural pathologic prion protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 2003; 349 : 1812-20.
27. Baldauf E, Beekes M, Diringer H. Evidence for an alternative direct route of access for the scrapie agent to the brain bypassing the spinal cord. *J Gen Virol* 1997; 78 (Pt 5) : 1187-97.
28. McBride PA, Schulz-Schaeffer WJ, Donaldson M, et al. Early spread of scrapie from the gastrointestinal tract to the central nervous system involves autonomic fibers of the splanchnic and vagus nerves. *J Virol* 2001; 75 : 9320-7.
29. Marruchella G, Ligios C, Albanese V, et al. Enteroglial and neuronal involvement without apparent neuron loss in ileal enteric nervous system plexuses from scrapie-affected sheep. *J Gen Virol* 2007; 88 : 2899-2904.
30. Chiochetti R, Mazzuoli G, Albanese V, et al. Anatomical evidence for ileal Peyer's patches innervation by enteric nervous system: a potential route for prion neuroinvasion? *Cell Tissue Res* 2008; 332 : 185-94.
31. Kratzel C, Krüger D, Beekes M. Prion propagation in a nerve conduit model containing segments devoid of axons. *J Gen Virol* 2007; 88 : 3479-85.
32. Pasquali P, Nonno R, Mandara MT, et al. Intracerebral administration of interleukin-12 (IL-12) and IL-18 modifies the course of mouse scrapie. *BMC Vet Res* 2006; 2 : 37.
33. Rezaie P, Lantos PL. Microglia and the pathogenesis of spongiform encephalopathies. *Brain Res Brain Res Rev* 2001; 35 : 55-72.
34. Pimpinelli F, Lehmann S, Maridonneau-Parini I. The scrapie prion protein is present in flotillin-1-positive vesicles in central- but not peripheral-derived neuronal cell lines. *Eur J Neurosci* 2005; 21 : 2063-72.
35. Wakasugi K, Nakano T, Kitatsuji C, Morishima I. Human neuroglobin interacts with flotillin-1, a lipid raft microdomain-associated protein. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 318 : 453-60.
36. Bachy V, Aucouturier P. Maladies à prions : quel rôle pour les cellules dendritiques dans la pathogenèse des formes transmises ? *Med Sci (Paris)* 2010; 26 : 615-20.

TIRÉS À PART
V. Defaweux