

SOMMAIRE DES BRÈVES

- 42 • Mieux (vaut) dormir pour garder la ligne
- 43 • Le NO endogène des bactéries, une entrave à l'action des antibiotiques
- 43 • XMRV, SMRV et autres rétrovirus de (bonne) compagnie
- 44 • Un champignon contre la résistance aux pesticides des vecteurs du paludisme
- 44 • Gastronomie moléculaire
- 45 • Et si les antagonistes AT1 étaient sans effets sur la fibrose rénale !
- 45 • Ça gratte, mais ça ne fait pas mal
- 46 • Pour éviter les embolies, faut-il inhiber la vitamine K ou la thrombine ?
- 46 • Oups, je vais faire une fausse note...
- 47 • La cécité aux couleurs traitée par thérapie génique
- 47 • Génétique de l'autisme : une association avec le gène de la sémaphorine 5A
- 48 • Pourquoi meurent les grenouilles
- 48 • 4, 3, 2, 1... une colonie iPS, un *Nature* !

Mieux (vaut) dormir pour garder la ligne

1. Uebele VN, et al. *J Clin Invest* 2009 ; 119 : 1659-67.

> **Ces dernières années**, plusieurs études expérimentales et épidémiologiques ont mis en évidence que le sommeil exerce une influence sur la régulation du poids. Parce qu'elle augmente l'appétit, déstabilise l'activité métabolique, et entraîne une diminution de la dépense énergétique, la privation de sommeil est même depuis peu mentionnée comme un facteur de risque pour l'obésité. Le laboratoire américain Merck vient de mettre en lumière l'un des acteurs moléculaires du lien, jusqu'ici assez occulte, entre sommeil et poids. Dans une étude publiée dans la revue *Journal of Clinical Investigation*, Victor Uebele et ses collaborateurs montrent en effet que les canaux calciques de type T (pour « *transient/transitoire* » ou *tiny*) régulent à la fois la composition corporelle et le sommeil [1]. Les chercheurs du groupe pharmaceutique ont analysé des souris chez lesquelles le gène *Cacna1g*, codant le canal calcique CaV3.1, avait été inactivé. On savait par des études antérieures que ces animaux souffraient de perturbations du cycle sommeil/éveil. Or ce qu'indique cette nouvelle recherche, c'est que ces souris déficientes sont protégées contre la prise de poids lorsqu'elles sont soumises à un régime alimentaire riche en graisses. Par chimie médicinale, les auteurs ont alors conçu une drogue, TTA-A2, capable d'inhiber spécifiquement les canaux calciques de type T. Des souris normales ayant absorbé TTA-A2 avant leur endormissement ont présenté une activité locomotrice et une température corporelle diminuées pendant leur sommeil et, de manière surprenante, une activité accrue lors de leur phase d'éveil. De plus, nourries avec une diète riche en gras, elles ont moins grossi que les



animaux contrôles. Les souris traitées, réfractaires à la prise de poids, dormaient donc mieux la nuit tout en étant plus actives le jour. Toujours grâce à cette molécule chimique, des rongeurs obèses ont perdu jusqu'à 5 % de leur masse grasseuse après seulement deux semaines de traitement, en même temps qu'ils connaissaient une amélioration significative de leur cycle sommeil/éveil. Encore un nouveau médicament miracle contre l'embonpoint ? Peut-être. Mais pas seulement. Alors que d'autres travaux sur l'obésité pointent du doigt les mauvaises habitudes alimentaires, le manque d'exercice physique ou encore certains facteurs génétiques, ces résultats ont le mérite d'ouvrir une nouvelle piste pour favoriser la perte de poids chez l'homme : l'utilisation de thérapies du sommeil. Ces approches prometteuses s'inscrivent plus généralement dans la prise en compte des rythmes circadiens (qui contrôlent les cycles de sommeil/éveil) et des rapports existant entre chronobiologie et nutrition. Il est « sage de vivre en accord avec soi-même » soulignait Claude Lévi-Strauss, le père du structuralisme récemment disparu. Et si cela voulait aussi dire... « en accord avec ses biorythmes » ? ♦

Abdel Aouacheria

Institut de biologie et chimie des protéines
IBCP-CNRS UMR 5086

Laboratoire d'apoptose et oncogénèse

7 passage du Vercors - 69367 Lyon Cedex 07, France

..... a.aouacheria@ibcp.fr



> **La synthèse de monoxyde d'azote des bactéries (bNOS)**, enzyme qui produit le NO par oxydation de la L-arginine, est comparable à la NOS des eucaryotes, et

est présente dans beaucoup d'espèces Gram+ ; bien que dépourvue d'un domaine réductase essentiel, elle utilise *in vivo* des réductases cellulaires. Il avait été montré que le NO de l'anthrax est essentiel pour la virulence de la bactérie [1]. Les mêmes auteurs en ont dernièrement précisé le mécanisme d'action [2]. Ils ont mis en évidence que le NO produit par bNOS augmente la résistance de la bactérie à un large spectre d'antibiotiques. La toxicité des antibiotiques bactériens, en effet, aminoglycosides ou quinolones, repose sur la formation d'espèces oxygénées réactives (ROS) [3]. NO protège les bactéries contre les ROS. Les auteurs ont exploré la résistance de *B. anthracis* et *B. subtilis* à trois agents antimicrobiens différents, l'acriflavine, la pyocyanine et la céfuroxime, et démontré l'effet protecteur du NO. Le NO agit soit en induisant une modification chimique de la molécule dans le cas de l'acriflavine, soit en modérant ou même inhibant le stress oxydatif normalement provoqué par l'antibiotique dans le cas de la pyocyanine. Cette activité de la bNOS permet la survie de la

Le NO endogène des bactéries, une entrave à l'action des antibiotiques

1. Shatalin K, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 1009-13.
2. Gustarov I, et al. *Science* 2009 ; 325 : 1380-4.
3. Kohanski MA, et al. *Cell* 2007 ; 130 : 781-3.
4. Lim MH, et al. *Nat Chem Biol* 2006 ; 2 : 375-80.

bactérie et sa cohabitation avec les microorganismes à action antibiotique grâce à l'utilisation des mêmes mécanismes cellulaires. Cette activation de bNOS au cours des infections a pu être mise en évidence visuellement par un système de fluorescence [4]. L'ensemble des résultats suggère qu'une inhibition de l'activité NOS pourrait être un additif efficace à l'action de certains antibiotiques. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin, Paris, France

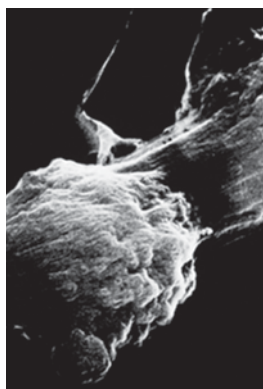
labie@cochin.inserm.fr

XMRV, SMRV et autres rétrovirus de (bonne) compagnie

1. Darlix JL, et al. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 690-1.
2. Lombardi VC, et al. *Science* 2009 ; 326 : 585-9.
3. Hohn D, et al. *Retrovirology* 2009 ; 6 : 92.
4. Stang A, et al. *Retrovirology* 2009 ; 6 : 86.
5. Dong B, et al. *PLoS One* 2008 ; 3 : e3144.

> **Fin 2006, une équipe américaine** identifiait dans des biopsies de tumeurs de la prostate un nouveau rétrovirus humain proche de rétrovirus

endogènes murins, le XMRV (*xenotropic murine leukemia virus-related virus*) [1]. Plusieurs équipes américaines viennent de mettre à nouveau en évidence le XMRV, toujours dans des tumeurs de la prostate (25%), mais aussi chez 67% des patients atteints du « syndrome de fatigue chronique » [2] et enfin chez des sujets sains, même si la prévalence est alors nettement plus faible (4% dans les deux études). Cela contraste avec la grande rareté de l'identification du XMRV chez les patients européens atteints de cancer de la prostate : ainsi, il n'est détecté que chez un patient sur 105 et un individu sain sur 70 dans une étude et aucun cas sur près de 600 patients étudiés pour la seconde [3]. S'agit-il de différences méthodologiques ou bien d'une infection pour l'instant quasiment exclusive à l'Amérique du Nord ? Le virus XMRV isolé chez les patients américains d'origines géographiques différentes est quasiment le même dans les deux pathologies étudiées (99,7% d'identité minimum) et se distingue clairement de ses plus proches parents, les virus xénotropes murins (conservation supérieure à 90%). Les auteurs excluent donc la possibilité d'une contamination à partir d'un virus de laboratoire et proposent le schéma évolutif d'un passage du virus des rongeurs vers les primates. Dans tous les cas, le taux extrêmement élevé de conservation des différents isolats



de XMRV analysés permet de conclure à son apparition très récente dans la population humaine. Un autre article paru en septembre 2009 relatait la présence pour le moins inattendue d'un rétrovirus murin chimérique, généré dans les années 1980 et ayant depuis infecté systématiquement toutes les lignées d'un laboratoire qui ne l'avait jamais manipulé - tout au moins volontairement [4]. L'explication la plus simple est l'introduction fortuite d'une lignée cellulaire déjà contaminée et fortement productrice. La

même équipe relevait également la présence du rétrovirus simien SMRV (*Squirrel monkey retrovirus*) dans toutes les lignées cellulaires qu'elle utilisait et rappelait qu'une étude de la commission de biosécurité allemande relevait que 128 lignées sur 4 279 testées étaient positives pour le SMRV. Enfin, l'ADN de ce virus avait également été détecté dans des préparations commerciales d'interféron datant de 1998 ! Si les rétrovirus endogènes tels que le SMRV ou les virus xénotropes murins sont dans leur grande majorité non pathogènes pour leur hôte naturel (où ils ne se répliquent généralement pas), le pas-

sage efficace à d'autres espèces mérite d'être évalué. En particulier, dans le cadre d'une thérapie génique utilisant des rétrovirus murins, la possibilité du « sauvetage » des vecteurs non répliquatifs par le virus XMRV est envisageable [5]. ♦

Laurence Bénit

Institut Cochin, Paris, France

Laurence.benit@inserm.fr





> Parallèlement à la résistance du *Plasmodium* aux antipaludéens,

les moustiques vecteurs ont développé une résistance aux pesticides utilisés pour la pulvérisation dans les locaux et l'imprégnation des moustiquaires ; les mélanges chimiques et les rotations se sont heurtés à l'apparition de résistances croisées. Différents travaux, écossais [1], néerlandais [2], australien [3] avaient suggéré une action possible de champignons entomopathogènes. Des isolats de *Metarhizium anisopliae* et de *Beauveria bassiana* infectant des anophèles adultes ont significativement réduit leur durée de vie. On sait que la maturation du *Plasmodium* dans le moustique dure environ 14 jours avant que celui-ci ne soit à nouveau un possible vecteur. Une réduction de la formation des sporozoïtes, du désir d'un repas sanguin et de la fécondité peut donc réduire la transmission du paludisme. Une équipe néerlandaise, étudiant l'action de *B. bassiana* sur différentes souches d'anophèles, a montré que les moustiques résistants aux pesticides restent sensibles à l'infection fongique [4]. Les souches d'*A. funestus*, *A. gambiae* et *A. arabiensis* prises en compte, résistantes aux pyréthroides, aux organochlorines, aux carbamates, restaient toutes sensibles à l'infection par *B. bassiana*. On a montré que *A. arabiensis* infecté par *B. bassiana* ou *M. anisopliae* développe une moindre résistance à la perméthrine et est affecté d'une mortalité plus élevée ($p < 0,001$). Des résultats similaires ont été obtenus en exposant *A. arabiensis* infecté par *B. bassiana* au DDT, ainsi que d'autres anophèles, confirmant l'absence de résistance croisée entre pesticides et champignons. La diminution de résistance aux pesticides semble même suggérer une action complémentaire et synergique dont le

Un champignon contre la résistance aux pesticides des vecteurs du paludisme

1. Blanford S, et al. *Science* 2005 ; 308 : 1638-41.
2. Scholte EJ, et al. *Science* 2005 ; 308 : 1641-2.
3. Thomas MB, Read AF. *Nat Rev Microbiol* 2007 ; 5 : 377-83.
4. Fahrenhorst M, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 17443-7.

mécanisme est encore mal élucidé. Différentes hypothèses métaboliques ont été formulées, des mécanismes variés sont probables, il y aurait une action sur certaines enzymes détoxifiantes du moustique. Le mode d'interaction entre le champignon et l'insecte demande sûrement une étude plus poussée, en particulier pour évaluer l'efficacité des entomopathogènes contre des moustiques ayant développé d'autres types de résistance. L'action relativement lente, sur plusieurs jours, du champignon diminue aussi l'apparition par pression sélective d'une résistance spécifique. Une utilisation de ces biopesticides serait justifiée, en plus des pesticides chimiques. Combinés à ces derniers ou en alternance, ils seraient susceptibles d'allonger le temps d'apparition d'une résistance. Un outil de plus, même s'il est secondaire, dans la lutte contre le paludisme. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin, Paris, France

labie@cochin.inserm.fr

Gastronomie moléculaire

> **Quels vins choisir pour accompagner poissons et crustacés ? Les Britanniques** opteront pour le sherry¹, les Japonais pour le saké tandis que les Français éliront les vins blancs secs, Muscadet, Sauvignon, Riesling, Chablis et tant d'autres, mais s'accorderont le plus souvent pour bannir les vins rouges. Pourquoi ? Depuis quelques années, la gastronomie est devenue moléculaire et se revisite à l'aune de la physicochimie. Il était donc inévitable que cette question cruciale - la mésentente entre poissons et vins rouges - soit un jour analysée. Et malgré les nombreuses écoles d'œnologie françaises, ce sont des Japonais qui semblent avoir fourni l'explication. Dans la province de Kanagawa, l'importante entreprise de vins et d'alcool Mercian, qui dispose d'un laboratoire de recherche, vient de faire deux séries d'expériences : (1) trouver quels composés, contenus dans les vins (26 blancs et 38 rouges), produisent une sensation gustative désagréable quand ils sont consommés avec des bivalves pectinidés japonais (*patinopectem yessoensis*), proches de nos coquilles Saint-Jacques (*Pecten jacobaeus*) ; (2) rechercher les produits volatils libérés par ces pétoncles quand ils sont plongés dans les différents vins [1]. Alors que les chercheurs supposaient qu'il s'agissait de polyphénols ou de dioxyde de soufre, ils ont constaté que le seul paramètre évident était la teneur en fer des vins : au

1. Tamura T, et al. *J Agric Food Chem* 2009 ; 57 : 8550-6.

dessus de 2 milligrammes par litre, le vin dégage un « arrière goût » désagréable pour les papilles gustatives. Les chélateurs le suppriment et l'addition d'ions ferreux l'aggrave. De plus, les pétoncles plongés dans les vins dégagent des composés volatils (hexanal, heptanal, 1-octène-3-one, entre autres) qui dépendent de la dose d'ions ferreux et qui peuvent être mesurés par chromatographie gazeuse. Les vins rouges étaient tous nettement plus riches en fer que les vins blancs. Il est possible que la sensation gustative désagréable résulte d'une odeur rétronasale consécutive à une réaction d'oxydation lipidique, peut-être une réaction avec les acides gras insaturés, mais

nous n'en savons pas plus pour l'instant.

Faut-il aller plus loin dans la gastronomie moléculaire ? Explorer d'autres fruits de mer que les pétoncles ? Ou ne vaut-il pas mieux se laisser guider par le bonheur de nos papilles ? ♦

Simone Gilgenkrantz

médecine/sciences

sgilgenkrantz@

medecinesciences.org



¹ Ou xérès, vin originaire d'Andalousie.

Et si les antagonistes AT1 étaient sans effets sur la fibrose rénale !

1. Mann JF, et al. *Ann Intern Med* 2009 ; 151 : 1-10.
2. Bilous R, et al. *Ann Intern Med* 2009 ; 151 : 11-20.
3. Mauer M, et al. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 40-51.

> Il est admis depuis une dizaine d'années que les antagonistes des récepteurs de type 1 de l'angiotensine II (AT1), à l'égal des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), ralentissent la progression de la néphropathie diabétique et même celle de la fibrose rénale en général. Trois articles récents mettent en doute cette opinion. Dans le premier travail, Mann *et al.* [1] comparent sur une période de 56 mois les effets du telmisartan (80 mg/j), un inhibiteur AT1, ou d'un placebo chez 5 927 adultes, âgés en moyenne de 67 ans, qui ne pouvaient pas tolérer les IEC. Ces patients étaient atteints de maladies cardiovasculaires ou de diabète, mais sans insuffisance cardiaque ni macroalbuminurie. Aucune différence significative ne fut observée entre les deux groupes concernant l'incidence du passage en dialyse, le temps de doublement du taux de la créatininémie et de l'albuminurie, avec, cependant, une tendance vers un effet plutôt nocif du telmisartan sur les deux premiers paramètres. Dans une 2^e étude, Bilous *et al.* [2] présentent les résultats de trois essais thérapeutiques utilisant un autre inhibiteur AT1, le candesartan (16-32 mg/j sur une période d'environ 5 ans). Les deux premiers de ces essais portaient sur 3 326 malades âgés de moins de 55 ans et atteints de diabète de type 1 sans protéinurie ni hypertension artérielle, séparés en 2 groupes selon qu'existait ou non une rétinopathie diabétique. Le dernier groupe incluait 1 905 patients âgés de moins de 75 ans atteints de diabète de type 2 et, eux aussi, normotendus (souvent après traitement) et sans protéinurie. Les résultats de ces trois essais, qu'ils soient analysés séparés ou rassemblés, montrent que le candesartan n'exerça qu'un effet négligeable sur le risque d'apparition de



> La démangeaison et la douleur sont toutes les deux des sensations désagréables liées au toucher. Cependant, elles empruntent des voies neuronales

différentes dans la moelle épinière. C'est ce que viennent de montrer Sun *et al.* chez la souris, en tirant parti d'un ligand toxique tuant spécifiquement les neurones spinaux relayant la sensation de démangeaison, sans affecter la sensation de douleur [1]. Ce ligand toxique cible le récepteur neuronal *gastrin-releasing peptide receptor* (GRPR). Celui-ci transmet les signaux de la sensation de démangeaison, mais pas ceux de la douleur. Toutefois, avant l'étude, on ignorait si les neurones exprimant ce récepteur pouvaient également conduire la sensation de douleur. Pour détruire les neurones exprimant GRPR, les auteurs ont construit un ligand bombésine-saponine, dont la partie bombésine est spécifique du GRPR et qui est toxique par l'action de la saponine qui provoque l'internalisation. Deux semaines après injection de ce ligand dans la colonne vertébrale de souris, plus des trois quarts des neurones GRPR⁺ avaient disparu. Cette ablation était sélective puisque les marqueurs d'autres types de neurones étaient toujours présents. Lorsque les auteurs ont soumis ces souris à des traitements irritants, ils ont observé qu'elles ne se grattaient presque plus, contrairement aux témoins. Aucune différence n'est apparue entre les traitements induisant des démangeai-

1. Sun YG, et al. *Science* 2009 ; 325 : 1531-4.
2. Sun YG, et al. *Nature* 2007 ; 448 : 700-3.

sons, qu'ils agissent via l'histamine ou d'autres intermédiaires. De même, les

microprotéinurie (x 0,95). Le dernier travail mené par Mauer *et al.* [3] porte sur 285 patients atteints de diabète de type 1, sans protéinurie et normotendus, qui furent traités au hasard pendant 5 ans avec du losartan, l'inhibiteur AT1 de référence (100 mg/j), l'énalapril, un IEC, (20 mg/j) ou un placebo. Les paramètres examinés en fin d'étude étaient la fraction du volume glomérulaire occupé par le mésangium (apprécié sur coupe après biopsie rénale) et la progression de la rétinopathie, celle-ci étant considérée comme significative si elle se déplaçait de deux niveaux ou plus sur l'échelle de sévérité. Aucun des trois traitements n'eut d'effet bénéfique sur l'expansion du mésangium dans les glomérules. Il en fut de même pour toutes les autres variables histologiques appréciées sur la biopsie. En revanche, la progression de la rétinopathie fut réduite de 65 % par l'énalapril et de 70 % par le losartan par rapport au placebo et cela, indépendamment des variations de la pression artérielle. Ces résultats jettent un sérieux doute sur l'utilité des antagonistes AT1 pour prévenir ou ralentir l'évolution de la néphropathie, jugée par la protéinurie ou le déclin de la fonction rénale, chez les diabétiques ou les patients atteints de maladies cardiovasculaires. Ces médicaments, cependant, gardent leurs indications pour atténuer la progression de la rétinopathie. ♦

Raymond Ardaillou

raymond.ardaillou@academie-medecine.fr

Ça gratte, mais ça ne fait pas mal

souris ne réagissaient pas plus à l'induction de démangeaisons chroniques. Dans ce cas, les auteurs ont confirmé qu'aucune autre population de neurones GRPR⁻ n'était capable de transmettre une sensation de démangeaison à long terme. À l'inverse, ces mêmes souris réagissaient à plusieurs tests de douleurs variées, et ce de façon identique aux souris témoins. Ceci suggère que les signaux de démangeaison et de douleur passent par des voies neuronales différentes. D'autre part, comme les souris dont le gène GRPR a été inactivé [2] ne réagissent pas tout à fait de la même façon aux tests de démangeaison que les souris dont les neurones GRPR ont été détruits [1], les auteurs postulent l'existence de différentes voies de signalisation selon le type de démangeaison. Prochaine étape : déterminer s'il y a plus d'une voie par neurone ou bien différents neurones GRPR répondant chacun à un type particulier de démangeaison. ♦

Bruno Lamolet

Rédaction *médecine/sciences*
Montréal, Québec, Canada

lamolet-bruno@yahoo.ca



Pour éviter les embolies, faut-il inhiber la vitamine K ou la thrombine ?

1. Connolly SJ, et al. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1139-51.

> **La fibrillation auriculaire est**
une cause majeure d'embolie

cérébrale que l'on essaie de prévenir en administrant un inhibiteur de la vitamine K, comme la warfarine. L'efficacité biologique de ce traitement est surveillée par la mesure fréquente d'un « taux de prothrombine standardisé ou INR¹ » afin d'éviter le risque hémorragique par surdosage ou celui de thrombose dans le cas inverse, du fait des interactions nombreuses de la warfarine avec d'autres médicaments et avec l'alimentation. De nouveaux médicaments, comme le dabigatran, permettent d'inhiber directement et de façon stable la thrombine (l'estérase terminale de la coagulation qui permet la transformation du fibrinogène en fibrine) sans obliger aux mêmes contraintes. La question se pose de savoir s'ils sont aussi efficaces que les inhibiteurs de la vitamine K pour prévenir les thromboses cérébrales tout en réduisant le risque d'accidents hémorragiques. Pour en décider, Connolly *et al.* [1] ont entrepris une étude multicentrique regroupant 18 133 malades atteints de fibrillation auriculaire et présentant des facteurs de risque d'embolies cérébrales. Après tirage au sort, les malades furent répartis en 3 groupes de taille équivalente et traités soit par la warfarine à une dose variable ajustée selon la valeur de l'INR, soit par le dabigatran en 2 prises quotidiennes de 110 ou 150 mg prescrites en aveugle. Les patients furent suivis pendant 2 ans ou jusqu'à la survenue d'un événement majeur, décès, acci-

dent vasculaire cérébral (AVC) ou hémorragie importante. Leur âge moyen était de 71 ans et 62,6 % d'entre eux étaient des hommes. La fréquence des AVC fut de 1,69 % par an chez les patients traités par la warfarine et 1,53 % (risque relatif = 0,91) et 1,11 % (risque relatif = 0,66 et $p < 0,001$) par an chez ceux qui recevaient 220 et 300 mg/jour de dabigatran, respectivement. La fréquence des saignements importants fut de 3,30 %, par an avec la warfarine contre 2,71 % (risque relatif = 0,80 et $p = 0,03$) et 3,11 % par an (risque relatif = 0,93) avec le dabigatran à 220 et 300 mg/jour, respectivement. La mortalité fut de 4,13 % par an avec la warfarine *versus* 3,75 % (risque relatif = 0,91) et 3,64 % (risque relatif = 0,88) avec 220 et 300 mg/jour de dabigatran, respectivement. En conclusion, le dabigatran du fait de sa facilité d'utilisation et d'une efficacité meilleure ou équivalente est *a priori* préférable à la warfarine. À la dose de 220 mg/jour, il n'est pas plus efficace que la warfarine pour prévenir les AVC, mais diminue le risque hémorragique. À la dose de 300 mg/jour, il devient plus efficace que la warfarine pour prévenir les AVC, mais est associé à un risque équivalent d'hémorragies. Le choix de la dose devrait donc reposer sur l'appréciation du caractère plus ou moins menaçant d'une hémorragie ou d'une thrombose. ♦

Raymond Ardaillou

raymond.ardaillou@academie-medecine.fr

¹ On appelle cette mesure l'INR (*International normalized ratio*) qui utilise des réactifs de référence standardisés évitant l'hétérogénéité antérieure des réactifs

> « Jouer du piano est facile - il suffit d'appuyer sur la bonne tou-

che au bon moment ». Cette phrase attribuée à Bach est certes vraie, n'empêche que le faire à grande vitesse avec une incidence d'erreurs minimale n'est pas si anodin et nécessite un système d'automonitorat extrêmement rapide et efficace. Une équipe allemande s'est intéressée de plus près à ce phénomène et a découvert qu'inconsciemment, le pianiste anticipe qu'il fera une fausse note [1]. L'expérience consistait à enregistrer l'activité cérébrale (par électroencéphalogramme) de dix jeunes pianistes en train de jouer des extraits de morceaux de musique à grande vitesse. Quelques millisecondes (50 à 70 ms) avant que la fausse note ne soit jouée, les potentiels mesurés dans l'aire antérocentrale subissent une déviation négative attribuée à un signal d'erreur du système d'automonitorat, indiquant l'existence d'un mécanisme de *feedforward*. Ce type de mécanisme est capable de prédire le prochain état d'un système par l'état actuel et de comparer l'action motrice initiée avec la commande motrice appropriée. En cas de discordance, un signal d'erreur tente d'annuler l'effet sensitif du mouvement. Ceci expliquerait pourquoi la note erronée est jouée moins appuyée que ne l'aurait été la note juste, reflétant l'esquisse d'une correction. Éton-



namment, la perception auditive de la performance n'influe pas sur la détection anticipée de l'erreur, c'est-

1. Maidhof C, et al. *PLoS One* 2009 ; 4 : e5032.

Oups, je vais faire une fausse note...

à-dire que le piano peut être en mode « muet ». Cependant, elle augmente l'amplitude d'un signal correspondant à la perception consciente de la faute 250 à 280 ms après qu'elle se soit produite, reflet de l'évaluation émotionnelle de l'erreur par le pianiste. La région du cerveau responsable de ces deux réponses à l'erreur est le cortex cingulaire antérieur (CCA) rostral, désigné dans le jargon neurophysiologique comme la région « oups » car impliquée dans la détection extrêmement rapide de risques et d'erreurs, l'anticipation des tâches et la modulation des réactions émotionnelles. L'implication des émotions ne surprend point, l'expertise musicale étant à la fois le fruit d'années d'apprentissage intense nourries par une extrême motivation et aussi la capacité de communiquer des émotions. L'évaluation émotionnelle caractérise d'autres comportements orientés par la réussite ou l'échec comme la résolution de problèmes ou... les jeux monétaires. Et flûte... ♦

Sophia Häfner

Médecine/Sciences

et École Normale Supérieure

Sophia.Hafner@inserm.fr



► **La rétine est un des rares tissus qui se prête à la thérapie génique** et les succès de cette méthode sont si rares qu'ils méritent d'être mentionnés. Des résultats prometteurs ont déjà été obtenus pour une des

formes de l'amaurose congénitale de Leber (due à des mutations du gène *RPE65*, ce qui ne représente malheureusement que 10 % environ de l'ensemble des amauroses de Leber). Des chiens Briard ont été guéris par injection sous rétinienne d'un vecteur (*adeno-associated virus*, ou AAV), équipé du promoteur du gène *RPE65* humain [1]. Puis ce traitement a pu être appliqué à des malades avec succès [2]. De la même façon, tout récemment, des singes du Nouveau Monde, dichromates, ont pu obtenir une vision trichromatique grâce à ce même virus recombinant associé au gène humain de l'opsine-L (vision du rouge). Les singes du Nouveau Monde, ou platyrrhiniens, ont divergé il y a environ 40 millions d'années. Ils ne sont pourvus que d'un seul gène de l'opsine, porté par le chromosome X, ce qui rend les mâles dichromates. Chez les singes de l'Ancien Monde et chez l'homme, il y a eu duplication de ce gène, rendant possible la vision du rouge et du vert. Mais des anomalies de transmission des deux gènes ainsi obtenus se produisent fréquemment au cours de la méiose du fait de leur ressemblance et de leur contiguïté dont il résulte diverses formes de cécité aux couleurs (protanopie, deutéranopie). Deux singes émeuilles (*Saimiri sciureus*) mâles, Sam et Dalton¹ (→), suivis par un couple d'ophtalmologistes de Seattle et bien entraînés à répondre à des tests ont été choisis pour cette expérience de thérapie génique [2].

Après avoir reçu par injection le gène de l'opsine-L humaine, ils ont été étudiés pendant deux ans et comparés à des témoins mâles dichromates et des femelles (trichomates) de la même espèce. L'intérêt était non seulement d'observer la capacité des cônes à produire les deux pigments rouge et vert, mais encore de voir si le cerveau de ces animaux, adultes

¹ En mémoire de John Dalton qui en 1794 avait observé sur lui-même cette incapacité à distinguer le rouge du vert. En 1995, l'étude de ses gènes a montré qu'il était deutéranope, et non pas protanope comme on le supposait jusqu'alors.

Génétique de l'autisme : une association avec le gène de la sémaphorine 5A

► **Le journal Nature** a récemment publié une étude pangénomique sur l'autisme incluant

1 031 familles multiplexes (plus de deux individus atteints), dont 865 trio complets, 1 553 sujets atteints [1]. Les analyses de liaison conduites avec 16 311 marqueurs autosomiques de type *single nucleotide polymorphism* (SNP) ont permis d'identifier quatre régions situées sur les chromosomes 6, 15, 17 et 20. Parmi celles-ci, 20p13 était significative avec un *Lod score* de 3,81. L'étude d'association familiale basée sur le *transmission disequilibrium test* n'a pas décelé de résultats significatifs (seuil fixé à $2,5 \times 10^{-7}$). Néanmoins, un nombre élevé de SNP situés dans des régions différentes ont été trouvés proches du seuil de signification suggérant l'implication de variants fréquents dans l'autisme. Ces analyses, complétées par une deuxième analyse pangénomique effectuée sur 90 sujets atteints et 1 476 contrôles sains, ont permis de révéler 8 SNP dépassant le seuil de 10^{-5} . Par la suite, ces marqueurs ont été examinés par une étude de répliation (environ 2 000 trios) qui n'a retenu que le SNP rs10513025 ($<2,5 \times 10^{-7}$), situé sur le chromosome 5p15 dans une région 80 kb en amont du gène codant pour la sémaphorine 5A (*SEMA5A*), une protéine impliquée dans le guidage axonal. L'expression de ce gène est réprimée dans les cerveaux de sujets atteints d'autisme en comparaison des cerveaux de sujets sains. La recherche d'une variation du nombre de copies du gène dans la région 5p15 a été négative. Parmi les autres résultats statistiquement moins significatifs, on trouve des SNP situés dans des gènes impliqués dans des syndromes associés à l'autisme : *MECP2* (syndrome de Rett) et *GTF2IRD1* (syndrome

La cécité aux couleurs traitée par thérapie génique

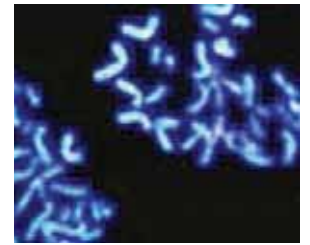
1. Maguire AM, et al. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2240-8.
2. Mancuso K, et al. *Nature* 2009 ; 461 : 784-7.
3. Mancuso K, et al. *Vis Neurosci* 2006 ; 23 ; 695-701.

aurait la plasticité voulue pour leur permettre la reconnaissance des couleurs. Dès la cinquième semaine, leur comportement montrait un début de reconnaissance. Ils furent alors entraînés à distinguer sur écran des images analogues à celles du *Cambridge color test* adapté à l'animal [3]. La reconnaissance se fait en touchant l'écran : à chaque bonne réponse, une sonnerie retentit et le singe reçoit en récompense un jus de fruits ; si la réponse est erronée, un bruit différent est émis, sans récompense. Les résultats furent concluants, démontrant que des sujets dichromates pouvaient à l'âge adulte acquérir une vision normale et ceci de façon durable et sans effets secondaires. Certes, la cécité aux couleurs qui est très répandue chez les hommes originaires de l'Europe de l'ouest (7 % environ) n'est pas très invalidante et, sauf cas exceptionnels, il ne semble pas qu'il soit nécessaire de recourir à cette approche de thérapie génique. Mais elle prouve que, contrairement à la vision monoculaire qui, une fois installée, ne peut être restaurée (en cas de cataracte congénitale non traitée par exemple), une thérapie génique par injection rétinienne peut être efficace. Ceci apporte un espoir de thérapie génique pour d'autres pathologies rétinienne plus sévères et fréquentes, comme la dégénérescence maculaire liée à l'âge. ♦

Simone Gilgenkrantz - médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

de Williams). Dans cette étude, il n'existe pas de chevauchement entre les régions en liaison et les régions en association. Ceci refléterait le fait que les signaux de liaison résultent de variants rares mais ayant une forte pénétrance



alors que l'association est plutôt sensible aux variants fréquents mais de faible pénétrance. Jusqu'à 10 % des cas d'autisme semblent liés à des mutations rares et/ou des variations de nombre de copies comme par exemple pour les gènes *NRXN1* (neurexine 1), *NLGN3/NLGN4* (neurologine), *SHANK3* (*SH3 and multiple ankyrin repeat domains protein 3*) ou les régions 15q11-q13 et 16p11.2. Pour les 90 % restant, les facteurs génétiques restent inconnus. Il est clair que cette étude ne souffre pas d'un manque de puissance et sa méthodologie limite l'erreur de type 1. Cependant, on note que la puce utilisée *Affymetrix 5.0* ne couvre que 57 % des SNP ayant une fréquence de l'allèle minoritaire > 5%. ♦

Oussama Kebir - Marie-Odile Krebs

Centre de psychiatrie et neurosciences
Laboratoire physiopathologie des maladies psychiatriques
Inserm U894 - 2 ter rue d'Alésia - 75014 Paris, France
kebir_oussama@yahoo.fr



Pourquoi meurent les grenouilles

1. Voyles J, et al. *Science* 2009 ; 326 : 582-5.
2. Bishop PJ, et al. *Dis Aquat Organ* 2009 ; 84: 9-15.
3. Harris RN, et al. *Dis Aquat Organ* 2009 ; 83 :11-6.

> Parmi les principales causes du déclin des amphibiens (→) observé dès le premier congrès d'herpétologie en

1989, l'étude du GAA (*global amphibian assessment*) avait souligné l'importance du rôle d'un champignon de la classe des chytridiomycètes, le *Batrachochytrium dendrobatidis*. (→) m/s 2005, n° 1, p. 36

Il infecte près de 30 % des espèces et entraîne des taux de mortalité élevés. Mais jusqu'à présent, il n'avait pas été possible de comprendre de façon précise le mécanisme pathogénique de cette chytridiomycose. Parmi les vertébrés terrestres, les amphibiens sont les seuls dont la peau est directement impliquée dans les échanges électrolytiques et l'hypothèse d'un trouble de la régulation osmotique était suspectée. Une équipe australienne vient de mettre en évidence cette perturbation en étudiant l'évolution de l'infection chez une rainette arboricole des forêts humides australiennes, *Litoria caerulea* [1]. Le transport des électrolytes a été mesuré chez des individus infectés et comparé à des témoins : il est inhibé de 50 % et les concentrations de potassium et de sodium sont réduites respectivement d'environ 20 et 50 %.

L'étude histologique montre de profonds remaniements de la peau avec des cavités pour les spores. La mort, par arrêt cardiaque, est due à l'hypokaliémie. L'administration orale d'électrolytes au stade terminal de l'infection permet de restaurer une posture normale et une motricité coordonnée. Le traitement par chloramphénicol s'est révélé efficace chez la grenouille *Leiopelma archeyi* de Nouvelle Zélande [2]. Il a aussi été démontré qu'une bactérie, *Janthinobacterium lividum* produisait de la violacéine, un composé antifongique qui pouvait limiter le développement du *Batrachochytrium dendrobatidis* [3]. Celle-ci se trouve dans la peau des salamandres et les protège du *Batrachochytrium dendrobatidis*. En intervenant sur l'environnement bactérien des amphibiens, peut-être sera-t-il possible limiter la mortalité causée par le *Batrachochytrium dendrobatidis*. ♦



Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

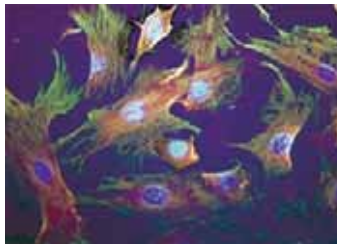
> Minimiser le cocktail des quatre « facteurs de Yamanaka » (OCT-4, SOX2, KLF4 et c-MYC) [1] pour fabriquer le plus rapidement et le plus simplement possible des iPS (*induced pluripotent stem cells*) semble être la recette idéale pour cuisiner de « grands » papiers. Les deux ingrédients clés de ce succès sont OCT-4 d'une part et un choix avisé de la cellule cible. Dans notre exemple, il s'agit de cellules souches neurales (CSN). Jeong Beom Kim et Hans Schöler ont ainsi décrit la génération de « trois facteurs »-iPS (3F-NiPS) puis de 2F-NiPS chez la souris dans *Nature* [2] en combinant OCT-4, incontournable GO de la reprogrammation, d'abord avec deux puis un des facteurs restants ; ils ont ensuite révélé dans *Cell* que transfecter des CSN de souris uniquement avec Oct-4 suffit [3]. Et puisque l'on ne change pas une équipe qui gagne, il suffit de transposer les derniers résultats à l'Homme et voilà un nouvel article dans *Nature* [4]. Paradoxalement, l'intérêt de ces articles réside plus dans ce qu'ils nous apprennent des propriétés des cellules souches neurales utilisées que du processus iPS. En effet, ce que J.B. Kim et H. Schöler appellent CSN dans ces articles est une entité tout à fait particulière : ces CSN prolifèrent sous la forme de neurosphères obtenues après culture *in vitro* de fragments de cerveaux, souvent prélevés chez le fœtus. Sous l'action permanente de mitogènes puissants tels que le FGF (*fibroblast growth factor*) et l'EGF (*epidermal growth factor*) et en l'absence de sérum, une fraction des cellules initiales prolifère en suspension sous la forme d'agrégats hétérogènes : une partie des cellules de ces neurosphères s'autorenouvelle, et reforme des neurosphères secondaires, puis tertiaires etc., aboutissant à la pérennité de la prolifération. Ces CSN sont certes multipotentes (engendrant astrocytes, oligodendrocytes et neurones dans des conditions adéquates de différenciation). Néanmoins, leur cellule d'origine est controversée, certains arguant qu'elles représentent une dédifférenciation de progéniteurs sous la pression des facteurs du milieu de culture, induisant un comportement peu représentatif de celui des CS de la SVZ (*subventricular zone*) *in vivo*, qui tient plus de l'artéfact de culture. Quelle que soit leur origine, ces CSN se distinguent en tout cas des autres cellules souches adultes par leur expression endogène de SOX-2, c-MYC, KLF4, et de plusieurs marqueurs classiques de pluripotence (SSEA-1, phosphatase alcaline). Cette expression endogène de 3 des 4 facteurs de reprogrammation faciliterait et accélérerait le processus de reprogrammation. Ce processus est d'autant plus efficace que les neurosphères de J.B. Kim sont d'origine fœtale chez l'homme (13 semaines) et de

4, 3, 2, 1... une colonie iPS, un Nature !

1. Takahashi K, et al. *Cell* 2006 ; 126 : 663-76.
2. Kim JB, et al. *Nature* 2008 ; 454 : 646-51.
3. Kim JB, et al. *Cell* 2009 ; 136 : 411-9.
4. Kim JB, et al. *Nature* 2009 ; 461 : 649-53.

souris âgées seulement de cinq jours, et qu'on sait maintenant que le

stade ontogénique influence l'efficacité de la reprogrammation. Les 1F-NiPS reprogrammées avec le seul OCT-4 expriment effectivement tous les marqueurs typiques de cellules souches pluripotentes et sont capables, dans le cas des NiPS murines, de produire des souris chimériques avec participation à la lignée germinale après injection dans des blastocystes. L'efficacité de la reprogrammation et le temps requis pour son induction sont plus source d'inquiétude : de 3,6% et 4 jours respectivement en présence de quatre facteurs, de 0,11 % et 1 à 2 semaines en présence de deux et de 0,014 % et 4 à 5 semaines pour les 1F-NiPS murines, elle chute à 0,004 % et 10 à 11 semaines pour les 1F-NiPS humaines, stade auquel on commence sérieusement à s'interroger sur la nature de la cellule ayant donné l'unique colonie iPS de l'article. Et la morale de tout ceci ? Ces NiPS (les cellules de neurosphères seraient-elles déjà partiellement reprogrammées ?) sont certainement un joli modèle pour disséquer les états intermédiaires de reprogrammation et le rôle de facteurs clés comme OCT4 et SOX2. Peut-être d'autres cellules souches « artéfactuelles », comme les cellules souches mésenchymateuses (que l'on trouve par exemple dans la pulpe dentaire) pourraient se comporter de façon similaire ? Quant au bonus accumulé par J.B. Kim en termes de publications par la simple répétition de recettes techniques, un peu fastoche... ! ♦



Sophia Häfner

Médecine/Sciences et École Normale Supérieure

Sophia.Hafner@inserm.fr