

SOMMAIRE DES BRÈVES

- 717 • Le zinc dans la diarrhée et les infections sévères du jeune enfant
- 718 • Un soufre contrôle la vasodilatation induite par H₂O₂
- 718 • Une nouvelle approche pour aider la lecture chez les dyslexiques
- 719 • Quand radiothérapie et anticorps monoclonaux font (le) bon ménage... antitumoral
- 719 • Prophylaxie de la transmission du VIH
- 720 • Pluridisciplinarité, mode d'emploi
- 720 • De l'effroi des sauterelles sur la marche du monde
- 721 • On a retrouvé l'héritabilité perdue...
- 721 • Un flavonoïde comme nouvel antithrombotique
- 722 • Le nom de la rose version xxi^e siècle : vivent les documentalistes
- 722 • Les petits mammoths de la Crète préhistorique
- 723 • Fumer favorise le développement des anévrismes aortiques
- 724 • Le lait maternel peut aussi être toxique
- 724 • La chémérine : mobilisation générale des cellules NK contre les tumeurs !
- 725 • Infertilité masculine... selon GARP et autres gènes



> Depuis 2004, l'OMS recommande d'associer une supplémentation en zinc aux solutés de réhydratation orale lors de la prise en charge de la diarrhée aiguë de l'enfant dans les pays en voie de développement. Deux publications récentes évaluent l'intérêt de cette supplémentation dans deux indications : la diarrhée aiguë et le sepsis de l'enfant. Une revue de la *Cochrane collaboration* montre que le zinc diminue de façon significative la durée de la diarrhée chez les enfants de plus de 6 mois, le bénéfice de cette supplémentation semblant plus important chez les enfants présentant des signes de malnutrition [1]. En revanche, aucun effet bénéfique du zinc n'a été montré chez les enfants de moins de 6 mois. Les auteurs supposent que le zinc d'origine maternel permet de prévenir la carence chez les nourrissons. Ce résultat peut sembler contradictoire avec les données de Bhatnagar

Le zinc dans la diarrhée et les infections sévères du jeune enfant

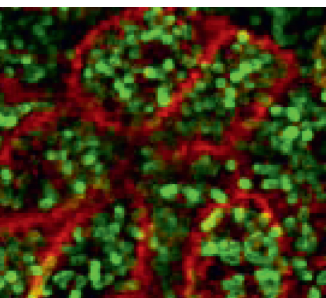
1. Lazzini M, Ronfani L. *Cochrane Database Syst Rev* 13 juin 2012 (online).
2. Bhatnagar S, et al. *Lancet* 2012 ; 379 : 2072-8.
3. Bao S, et al. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2010 ; 298 : L744-54.

décès) était rapporté chez 10 % des patients supplémentés en zinc contre 17 % dans le groupe placebo, soit une réduction du RR (risque relatif) de 40 % (p = 0,0113). Cet effet était significatif uniquement chez les enfants ayant une diarrhée à l'admission (7 % d'échec contre 22 %, p = 0,0009). Le zinc a un rôle dans les fonctions de défense immunitaires innées notamment au niveau des bar-

rières muqueuses et des activités de phagocytose. Dans un modèle murin de sepsis bactérien, le déficit en zinc était responsable d'une hyperactivation de NF-κB et d'une réponse immunitaire innée excessive conduisant à des lésions tissulaires [3]. Ces effets étaient rapidement corrigés par la supplémentation. Les mécanismes physiopathologiques exacts du bénéfice de la supplémentation en zinc lors du sepsis ou de la diarrhée restent malgré tout à préciser afin de définir les indications de ce traitement. ♦

Hélène Chaussade

Service de maladies infectieuses et tropicales
Hôpital Necker, Paris, France
helenechaussade@yahoo.fr



© Inserm- Sylvie Hudault

> **Le NO (monoxyde d'azote), produit par les cellules endothéliales, est l'un des acteurs majeurs impliqués dans la régulation du tonus vasculaire. C'est un puissant vasodilatateur. Il interagit avec son récepteur préférentiel la guanylate cyclase soluble pour stimuler la production de 3',5'-guanosine**



* Vasodilatateur, mais respecter la dose prescrite

monophosphate cyclique (GMPc) qui, dans le muscle lisse vasculaire, active à son tour de manière prédominante la protéine kinase PKG-1 α . Cependant, dans de nombreux vaisseaux sanguins, l'activation de la NO synthase endothéliale conduit à la génération simultanée de NO et de H₂O₂ (peroxyde d'hydrogène), ce dernier ayant été identifié comme l'un des facteurs hyperpolarisants dérivés de l'endothélium [1]. Une des cibles de H₂O₂ est également la PKG-1 α , mais par un mécanisme totalement indépendant du GMPc. Dans différentes artères, y compris les artérols coronaires humaines, H₂O₂ produit

la réduction d'un résidu cystéine, entraînant la dimérisation réversible de PKG-1 α , responsable de son activation. Subsequently, l'activation de conductances potassiques entraîne la relaxation du muscle lisse vasculaire [2-4]. Le remplacement de la cystéine 42 de la PKG-1 α murine par une sérine, en fait la simple substitution d'un atome de soufre par un atome d'oxygène, inhibe les relaxations produites par H₂O₂ tout en préservant celles dues au NO ou au GMPc [4]. Chez ces souris modifiées génétiquement, une altération des réponses endothéliales et une

1. Félétou M. *The endothelium, part 1 : multiple functions of the endothelial cells, focus on endothelium derived vasoactive mediators. Integrated systems physiology : from molecule to function to disease.* San Rafael (CA) : Morgan and Claypool Life Sciences, 2011.
2. Burgoyne JR, et al. *Science* 2007 ; 317 : 1393-7.
3. Zhang DX, et al. *Circ Res* 2012 ; 110 : 471-80.
4. Prisyazhna O, et al. *Nat Med* 2012 ; 18 : 286-90.
5. Suvorova T, Kojda G. *Biochim Biophys Acta* 2009 ; 1787 : 802-10.
6. Michael SK, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 6702-7.

Un soufre contrôle la vasodilatation induite par H₂O₂

augmentation conjointe des résistances périphériques et de la pression artérielle sont observées [4]. Cependant, H₂O₂ peut être également impliqué dans la contraction du muscle lisse vasculaire, et, chez des souris surexprimant la catalase spécifiquement dans les cellules endothéliales, la diminution des concentrations en H₂O₂ est associée à une hypotension

[1, 5]. Le travail de Prisyazhna *et al.* montre de façon élégante qu'un seul acide aminé de la PKG-1 α est suffisant pour expliquer la vasorelaxation induite par H₂O₂ et renforce l'idée que cette enzyme pourrait avoir un rôle dans la genèse de l'hypertension [6]. Cependant, de nombreux travaux restent à effectuer pour mieux appré-

hender le rôle physiopathologique des espèces réactives de l'oxygène dans la régulation de la fonction vasculaire. ♦

**Antoine Brill
Michel Félétou**

IRIS et IdRS, Suresnes, France

antoine.brill@fr.netgrs.com

michel.feletou@fr.netgrs.com

> **L'existence d'une dyslexie est une entrave majeure**

à l'apprentissage de la lecture et au développement psychologique de l'enfant, qui toucherait près de 5 % de la population scolaire, et dont la cause est très imparfaitement connue [1]. Sa prise en charge est difficile, souvent peu efficace. La fausse bonne solution qui consiste à faire lire davantage est un cercle vicieux chez l'enfant qui bute sur les mots écrits. L'utilisation d'une perception auditive est une aide limitée et inconstante, longue et difficile à mettre en œuvre dans un système scolaire normal. On a aussi cherché à manipuler le matériel à lire en changeant le type des caractères ou en en augmentant la taille, et c'est dans cette direction que se situe une nouvelle proposition, celle d'espacer les lettres [2]. Ce travail est basé sur l'hypothèse de la survenue d'un phénomène de confusion

(*crowding*) entre des cibles voisines qui aboutirait à une lecture en désordre de cibles contiguës [3]. Cette confusion est normale chez le petit enfant, et l'apprentissage de la lecture au cours du développement est l'acquisition d'une capacité de dissociation, dont le retard ou l'absence est caractéristique d'un syndrome dyslexique. Ce trouble aboutit non seulement à un ralentissement de la lecture, mais à des erreurs (par exemple BHT au lieu de BTH). Si les lettres individuelles sont lues correctement, les espacer devrait améliorer la lecture des mots. L'étude en a été faite sur 2 séries

1. Dehaene S, et al. *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 236-8.
2. Zorzi M, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012 ; 109 : 11455-9.
3. Whitney D, Levi DM. *Trends Cogn Sci* 2011 ; 15 : 160-8.

d'enfants, italiens (34) et français (40). L'exercice de lecture comportait 24 phrases

Une nouvelle approche pour aider la lecture chez les dyslexiques

courtes sans rapport les unes avec les autres (caractères Times Roman, taille 14), et a comparé une lecture de caractères normalement espacés, ou séparés par de grands intervalles, en ordre variable, et souvent modifié, entre les

2 modes pour comparaison. L'amélioration est évidente et aboutit à des progrès constatés dans un essai ultérieur. Retrouvée dans les 2 séries, l'amélioration semble plus marquée chez les enfants italiens que chez les enfants français ($p = 0,0001$ versus $p = 0,005$) ; la distance avec la phonétique interviendrait-elle ? En italien, en effet, l'orthographe est dictée par la prononciation, alors que le français est plus opaque. Le progrès obtenu lors de l'étude est sensiblement

celui qu'on observe au cours d'une année scolaire normale. Un espacement horizontal entre les lettres est plus efficace que l'espacement vertical entre les lignes. Cette observation est retrouvée dans des langages d'alphabet varié : il s'agit donc d'un trouble neurologique très spécialisé lié à la difficulté de dissocier des cibles visuelles proches les unes des autres. La méthode, facile à réaliser avec les techniques informatiques actuelles, apporte donc un complément certain à la prise en charge des enfants dyslexiques. ♦



© Inserm - Jean-François Demonet

Dominique Labie

Institut Cochin, Paris, France

dominique.labie@inserm.fr

Quand radiothérapie et anticorps monoclonaux font (le) bon ménage... antitumoral

duction de cytotase et de destruction des cellules tumorales, souvent avec des effets indésirables concomitants d'immunosuppression, la radiothérapie apparaît désormais également comme un outil d'induction de mort cellulaire « immunogène », c'est-à-dire capable d'induire et/ou de réactiver une réponse immunitaire antitumorale. Il était donc tentant d'évaluer l'effet antitumoral combiné de la radiothérapie et de l'utilisation d'anticorps monoclonaux immunostimulants et/ou immunomodulateurs. C'est ce que l'équipe de Ricky Johnstone, Mark Smyth et Nicole Haynes (Université de Melbourne, Australie) a exploré dans un article publié récemment dans *Cancer Research* [1]. Ces auteurs ont implanté chez des souris immunocompétentes des tumeurs mammaires « triple négatives » [Her2/neu⁻, et n'exprimant ni le récepteur des œstrogènes (ER⁻) ni celui de la progestérone (PR⁻)]. Les animaux porteurs de tumeurs sous-cutanées ou orthotopiques ont alors été soumis à une irradiation unique de 12 Gy ou fractionnée de 4 x 5 Gy, et traités avec différentes combinaisons d'anticorps : anti-CD40, activant les cellules dendritiques, anti-CD137, activant les lymphocytes T et les cellules NK (*natural killer*), et anti-PD-1, bloquant l'inhibition de la réponse des lymphocytes T antitumoraux qu'induit l'interaction de PD-1 avec son ligand PD-L1

> **Près des deux tiers des patients cancéreux sont traités par radiothérapie à un moment ou à un autre de l'évolution de leur maladie. Longtemps perçue comme étant seulement une stratégie d'in-**

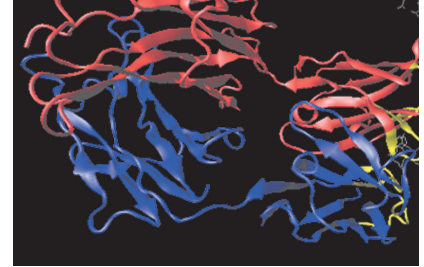
exprimé à la surface des cellules tumorales. Les chercheurs ont alors montré que seule l'utilisation conjointe

de la radiothérapie et des anticorps anti-CD137 et anti-PD-1 permettait une régression complète des tumeurs PD-L1⁺ chez tous les animaux. Des expériences de déplétion ont alors montré que les lymphocytes T CD8⁺ et les cellules NK étaient indispensables à l'établissement de cette protection. Surtout, l'analyse des lymphocytes T infiltrant les tumeurs a montré qu'une sous-population de lymphocytes T CD8⁺, spécifiques d'antigènes tumoraux, radiorésistants, PD-1^{fort}, CD137⁺, Tim-3⁺, était associée à cette protection antitumorale. Ces travaux démontrent donc que radiothérapie et anticorps immunomodulateurs peuvent être complémentaires et permettre l'induction d'une réponse immune antitumorale efficace, grâce à la radiorésistance de lymphocytes T spécifiques CD8⁺ CD137⁺ et PD-1^{fort}. Une nouvelle stratégie de traitement de tumeurs solides, plus efficace, se dessine donc pour les patients traités par radiothérapie néoadjuvante. ♦

Claire Deligne

Centre de recherche des Cordeliers
Inserm UMR-S 872, Paris, France

claire.deligne@gmail.com



1. Verbrugge I, et al. *Cancer Res* 2012 ; 72 : 3163-74.

> La transmission du VIH lors de rapports sexuels contaminants

n'est pas encore maîtrisée dans les pays de forte endémie malgré les campagnes de dépistage et de protection et reste par conséquent un enjeu majeur de santé publique. L'utilisation de molécules antirétrovirales en prophylaxie primaire chez des patients séronégatifs a été proposée, et se justifie par son efficacité dans la prévention de la transmission mère-enfant, et lors de rapports sexuels à risque. L'efficacité d'une bithérapie antirétrovirale comprenant du tenofovir (TDF) dans la diminution de la transmission du VIH dans la population homosexuelle a été démontrée lors de l'étude internationale iPrEX (*preexposure prophylaxis initiative*) menée en 2010 [1]. Ainsi, cette stratégie constituerait un moyen supplémentaire de maîtriser la propagation du virus. Dans la population hétérosexuelle, trois grandes études menées en Afrique de l'Ouest ont évalué l'impact de cette stratégie. J.M. Baeten et al. [2] ont mené une étude entre 2008 et 2010 en Ouganda et au Kenya visant à réduire la transmission du VIH1 dans des couples hétérosexuels « discordants » pour l'infection (un partenaire séronégatif et l'autre séropositif). Aucun traitement ne se justifiait chez les partenaires séropositifs, et les partenaires séronégatifs ont été répartis en trois groupes appariés : un groupe recevant le TDF seul, le deuxième une combinaison TDF-emtricitabine (FTC) et le troisième un placebo. Les résultats montrent à nouveau une réduction statistiquement significative du risque de transmission de 67 % pour le TDF seul ($p < 0,001$) et de 75 % pour l'association TDF-FTC ($p < 0,001$). Une autre étude menée au

Prophylaxie de la transmission du VIH

Botswana par Thigpen et al. [3] en 2007 chez 1 219 volontaires sains non infectés par le VIH comportait deux groupes TDF-FTC versus placebo et a retrouvé les mêmes résultats que précédemment avec néanmoins plus de toxicité digestive. La troisième étude menée par Van Damme et al. [4] au

Kenya, en Tanzanie et en Afrique du Sud chez des femmes séronégatives en comparant TDF-FTC versus placebo n'a pas démontré de réduction de la transmission, mais l'observance du traitement était faible. En conclusion, la prophylaxie primaire dans l'infection à VIH1 semble être une stratégie efficace pour limiter la propagation du virus. Sa faisabilité et son acceptation sociale doivent cependant être encore évaluées. Néanmoins, elle ne se substitue pas aux moyens de contraception mécanique, ni aux mesures éducatives. ♦



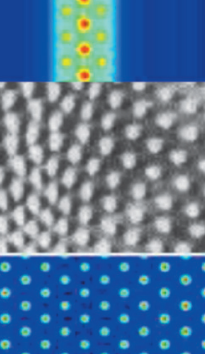
© Inserm - Philippe Roingeard

Jehane Fadlallah

Service de maladies infectieuses et tropicales
Hôpital Necker, Paris, France

jehane_fad@yahoo.fr





> **La pluridisciplinarité, prônée sur tous les tons, se heurte** cependant à un mur d'incommunicabilité entre les différentes disciplines. Des enseignants-chercheurs de Cleveland [1] ont tenté de briser ce mur pour « Étudier la biologie en recréant et approfondissant des modèles mathématiques ».

Comment enseigner la biologie en se concentrant sur des modèles novateurs évoluant dans l'espace et dans le temps ? Comment attirer des étudiants rebutés par les détails et enclins à l'abstraction ? Il fallait donc que des biologistes intègrent les concepts et méthodologies de la modélisation, et que des ingénieurs, fascinés par les propriétés particulières du vivant, puissent travailler en synergie pour faire apparaître des propriétés souvent contre-intuitives. Le cours, qui s'étale sur un semestre, est constitué de deux phases et est construit sur une approche pédagogique « projet ». Les étudiants de niveau licence ou première année de master constituent des groupes de six et ont suivi un cursus comportant une option majeure soit en biologie soit en ingénierie. La « phase 1 », qui s'étale de janvier à fin mars, permet d'acquérir les outils pour modéliser des systèmes biologiques de complexité croissante (publiés dans la littérature) et les analyser de manière critique. La « phase 2 », d'avril à juin, consiste à faire choisir par chaque groupe une publication décrivant un modèle d'un système biologique. Le projet de chaque groupe consiste à reformuler et reconstruire le modèle choisi après en avoir vu les limites puis proposer d'autres expériences à réaliser pour éprouver sa validité.

1. Chiel HJ, et al. *Science* 2012 ; 336 : 993-4.

Pluridisciplinarité, mode d'emploi

Au départ, les biologistes traitaient intuitivement la description mathématique du système tandis que les ingénieurs voyaient comment les détails du système biologique entraient dans un modèle quantitatif. En fin de formation, chaque groupe s'est construit un langage commun. Les biologistes ont commencé à prendre conscience de l'importance de la modélisation et les ingénieurs ont acquis les connaissances de base en biologie. Le remplacement des conférences magistrales par un suivi individualisé et collectif, la confrontation continue des hypothèses entre étudiants et avec les encadrants ont créé solidarité et enthousiasme. Le travail d'équipe et une pédagogie orientée sur le projet développent l'autonomie scientifique et les capacités critiques des étudiants vis-à-vis des modèles et données publiés. ♦

Raoul Ranjeva
Jacques Haiech

École supérieure de biotechnologie de Strasbourg
Illkirch, France

jacques.haiech@unistra.fr

De l'effroi des sauterelles sur la marche du monde

Mais il n'avait pas imaginé que les minuscules psychodrames vécus par les insectes en surface étaient capables d'en modifier la composition. Certes, les communautés microbiennes qui transforment les matières organiques agissent essentiellement sur des déchets végétaux. Mais dans ce processus, malgré leur faible biomasse, les cadavres d'insectes, par exemple de sauterelles, interviennent aussi en modifiant les composants de la respiration de l'écosystème et la vitesse de décomposition de la couche des débris. Et il y a plus encore : comme de leur vécu dépend la composition chimique du corps de ces sauterelles, celui-ci aura un retentissement sur l'activité des communautés microbiennes. En effet, comme les humains, les sauterelles ne sont pas épargnées par le stress, en l'occurrence la peur des araignées. Quand elles les aperçoivent, leur métabolisme s'élève, elles synthétisent des protéines de stress, et, pour ce faire, consomment plus d'hydrates de carbone et moins de protéines riches en azote. Ainsi, dans un environnement hostile peuplé d'araignées, le rapport C/N sera augmenté. Or il a été démontré que ce rapport carbone sur azote intervient, les microbes des sols ayant besoin de quantités importantes d'azote pour produire des enzymes capables de décomposer les matières organiques. Le stress des sauterelles va donc ralentir le processus de décomposition. Ce fait, jusqu'à présent hypothétique, vient d'être prouvé par une étude très complète faite sur *Melanoplus femurrubrum*, une sauterelle à pattes rouges - stressée ou non par *Pisaurina mira*, une araignée redoutable qui dévore allègrement sauterelles et libellules [2]. Cette

> **Charles Darwin a longuement étudié la formation de l'humus et les nombreux paramètres qui le modifient [1].**

1. Darwin C. *Proc Geol Soc London* 1838 ; 2 : 574-6.
2. Hawlena D, et al. *Science* 2012 ; 336 : 1434-8.

étude a été menée à l'université de Yale, en laboratoire et dans la nature (dans des enclos protégés) avec des sauterelles non stressées dans un environnement sans araignées, et des sauterelles stressées, vivant en présence d'araignées. Leur vie durant (croissance et reproduction), terrifiées par ces prédatrices (rendues en fait inoffensives car leurs pièces buccales avaient été muselées par une glue temporaire pour les empêcher de dévorer les sauterelles), elles modifient leur alimentation. Après que les deux groupes de sauterelles se soient développés, l'analyse de leurs cadavres a montré qu'effectivement la proportion de carbone était significativement plus élevée chez les sauterelles non stressées.

En laboratoire, les cadavres des sauterelles dans chaque groupe ont été placés dans des pots de terre pendant 40 jours puis des déchets végétaux ont été ajoutés. Au bout de 4 mois, la décomposition a été trois fois plus rapide dans les pots contenant des cadavres de sauterelles non stressées que dans ceux contenant des sauterelles stressées. L'expérience a été poursuivie par des études dans la nature (forêt Yale Myers au nord-est du Connecticut, États-Unis). Elles ont abouti à des résultats analogues. Ainsi, si l'on a pu dire qu'un battement d'aile d'un papillon peut provoquer une tempête à l'autre bout du globe, on peut désormais affirmer que les peurs des sauterelles peuvent changer la nature des sols. ♦



Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

simsimone.gilgenkrantz@gmail.com

On a retrouvé l'héritabilité perdue...

> Le lecteur se souvient sans doute de l'énigme de l'« héritabilité perdue » [1], le fait que les études d'association à grande échelle (dites GWAS, *genome-wide association studies*) ne rendent compte que d'une faible partie de l'héritabilité observée pour des maladies ou des caractères multigéniques : souvent 10 % ou moins, les neuf dixièmes de l'influence génétique restant donc inexpliqués. On soupçonnait depuis quelque temps que cela était lié au fait que, pour des raisons techniques tenant à la constitution des puces à ADN employées, ces études ne prennent en compte que les variants fréquents, les snip dont l'allèle mineur est présent dans au moins 5 % de la population.

Deux articles récents apportent la preuve qu'en effet les variants rares sont très nombreux et très hétérogènes dans notre génome, qu'ils affectent assez souvent des gènes, et qu'ils sont très probablement responsables de l'essentiel de cette héritabilité manquante. Ces travaux reposent bien sûr sur le séquençage massif d'exomes. Le premier [2] présente la séquence de 202 gènes considérés comme des cibles de médicaments chez 14 002 personnes, et constate que plus de 95 % des variants observés sont rares, retrouvés seulement une ou deux fois parmi tous les sujets étudiés. Par définition, ils sont présents dans des séquences codantes (puisque l'on a séquençé des exons), et leur examen montre que la moitié d'entre eux détruisent ou inactivent la protéine correspondante. Le deuxième article [3] rapporte un travail d'encore plus grande ampleur portant sur 15 585 gènes chez 2 440 personnes, et arrive à des conclusions similaires :

1. Jordan B. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 541-3.
2. Nelson MR, et al. *Science* 2012 ; 337 : 100-4.
3. Tennessen JA, et al. *Science* 2012 ; 337 : 64-9.

¹ Ces données permettent en effet de proposer des modèles démographiques assez précis sur l'évolution des populations humaines.

Un flavonoïde comme nouvel antithrombotique

1. Jasuja R, et al. *J Clin Invest* 2012 ; 122 : 2104-13.

de liaisons disulfures (SH) et sert de chaperon aux protéines durant leur repliement. On la trouve également dans la membrane cellulaire, en particulier celle des plaquettes qui la sécrètent lors de la formation du thrombus. Celle-ci est bloquée suite à l'inhibition de l'enzyme par des anticorps spécifiques ou par des composés réagissant avec les radicaux SH. Malheureusement, ces composés sont peu spécifiques et toxiques. Jasuja *et al.* [1] ont identifié, à partir d'une librairie de 3 000 molécules, la quercétine-3-rutinoside (Q3R), un flavonoïde commun dans l'alimentation humaine, comme un inhibiteur sélectif et bien toléré de la PDI. L'inhibition est réversible et caractérisée par un K_d de 2,8 μ M. La Q3R est un inhibiteur spécifique comme le montre son manque d'effet sur les autres oxydoréductases. La Q3R alimentaire est hydrolysée en quercétine dans l'intestin, puis en divers métabolites. Leur activité inhibitrice nécessite la présence dans la molécule d'une liaison 3-O-glycoside. *In vitro*, la Q3R inhibe l'agrégation des plaquettes humaines et murines et la formation de thrombine en présence de cellules endothéliales humaines. Elle agit sur les plaquettes en bloquant l'effet, sur le récepteur PAR4 de la thrombine, de leurs agonistes peptidiques. La PDI sécrétée par les cellules endothéliales intervient sur la formation de fibrine, effet inhibé par la Q3R. Cette molécule inhibe également la formation du thrombus *in vivo* dans un modèle de thrombose chez la souris par exposition au laser des artérioles du

> La protéine disulfide isomérase (PDI) est une oxydoréductase présente essentiellement dans le réticulum endoplasmique. Elle catalyse la formation post-translacionnelle

ment dans le réticulum endoplasmique. Elle catalyse la formation post-translacionnelle

un total de plus de 500 000 variants différents, presque

tous rares, et non-synonymes à plus de 50 %. Les deux articles estiment le taux de mutation à environ 10^{-8} par base et par génération, soit environ 60 mutations par génome et par génération, dont une ou deux au sein de séquences codantes.

Au total, la vision qui émerge de ces deux publications dont nous n'avons fait qu'effleurer le contenu très riche, c'est une population dont l'accroissement récent a été explosif¹ et au sein de laquelle les mutations apparues sont restées rares et n'ont pas été éliminées par la sélection, en raison de leur caractère très récent. Du coup, l'étiologie des maladies complexes repose bien plus sur ces variants rares que sur les variants communs repérés par les GWAS, et le coup de grâce est porté au modèle *common disease/common variant* - c'est au contraire l'hypothèse *common disease/rare variant* qui ressort en force. Coup de grâce qui atteint aussi les entreprises comme *Navigenics* ou *23andMe* qui prétendaient prévoir votre avenir médical à partir de quelques snip communs. ♦

Bertrand Jordan

CoReBio PACA, case 901
parc scientifique de Luminy
Marseille, France

✉ brjordan@club-internet.fr

crémaster (muscle du testicule).

Cet effet *in vivo* est aussi important que celui obtenu avec des anticorps spécifiques (71 % d'inhibition après administration de 0,1 mg/kg de Q3R). Des résultats semblables sont observés après administration orale, prouvant ainsi que les métabolites de la digestion intestinale de la Q3R sont également actifs. La Q3R est efficace dans les autres modèles testés de thrombose expérimentale. La dernière étape fut de montrer que la PDI est bien la cible de la Q3R. D'une part, les flavonoïdes ne bloquant pas l'activité de la PDI *in vitro* sont inefficaces *in vivo*. D'autre part, l'effet inhibiteur de la Q3R *in vivo* est supprimé lorsqu'on fait suivre de l'administration d'un excès de PDI exogène recombinante alors que la PDI seule, en l'absence de perfusion préalable de Q3R, est sans effet sur le thrombus préformé. Ce dernier point indique aussi que la PDI endogène d'origine plaquettaire et endothéliale suffit pour produire une thrombose maximale. En conclusion, la Q3R représente un nouveau mode d'inhibition de la thrombose par une petite molécule dépourvue de toxicité. ♦

Raymond Ardaillou

✉ raymond.ardailou@academie-medecine.fr



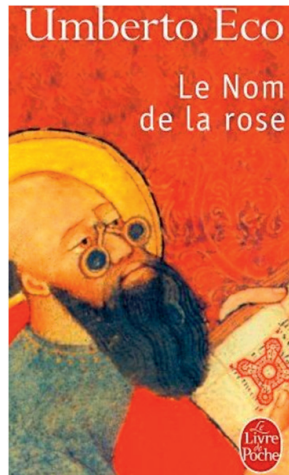
© Wikimedia Commons



© Inserm - Marie-Françoise Bellin

Le nom de la rose version xxi^e siècle : vivent les documentalistes

> Il fut un temps où la totalité des connaissances pouvait tenir dans quelques bibliothèques jalousement gardées car signe de puissance d'un empire. Les encyclopédistes avaient, par la suite, tenté de briser le monopole du savoir pour en faire un bien universel. Une telle philosophie revient pleinement à l'ordre du jour avec le flot d'informations qui submerge le chercheur et le nombre de banques de données en croissance exponentielle. Exploiter les mines de données et créer des métadonnées pour interpréter les résultats et ouvrir de nouvelles pistes d'investigation en essayant d'avoir une vision globale devient crucial. Le consortium « eagle-i » [1] a été conçu comme un « système de ressources de découvertes » collectif en réseau pour faciliter et accélérer l'acquisition de nouvelles connaissances. Les enseignements tirés de cette initiative ont fait émerger les points clés à considérer pour généraliser cette véritable révolution culturelle. Le chercheur est fier de son autonomie intellectuelle et de sa maîtrise conceptuelle et méthodologique, de son thème de recherche qui a besoin de confrontation et de généralisation. Pour que ses données soient disponibles et consultables, il lui faudrait un niveau élevé de rigueur dans leur organisation et leur formulation, leur présentation et leur suivi. Idéalement, il faudrait une sémantique structurée et interopérable qui permettrait de gérer, en temps réel, les projets dès leur conception et tout au long de leur progres-



sion. La gestion intelligente des données personnelles (en respectant la propriété intellectuelle) pour en faire un bien collectif faciliterait la collaboration (reproductibilité des résultats, standardisation) et rendrait la production de données plus efficace et moins onéreuse. L'aptitude à fournir des données structurées et ordonnées devrait être valorisée et reconnue par des publications dans des revues *ad hoc*. Le projet « eagle-i » a fait travailler ensemble experts en sémantique de réseaux, ontologues, bibliothécaires et curateurs de domaines. La pérennité nécessite un soutien institutionnel et la bibliothèque est un nœud clé dans le dispositif. La formation « à la bibliographie » devrait donc être complétée par une formation en statistique, éthique et le rôle du bibliothécaire devrait être redéfini. Les bibliothécaires éduquent la communauté tout en faisant leur propre recherche pour améliorer la maîtrise documentaire de la communauté scientifique. Ils redeviennent des acteurs privilégiés dans la progression des connaissances qu'il faut intégrer et reconnaître, à leur juste place, dans le processus scientifique. ♦

Jacques Haiech
Raoul Ranjeva
UMR CNR 7200

Faculté de pharmacie de Strasbourg
Illkirch, France

haiech@pharma.u-strasbg.fr

> En Crète, berceau de la civilisation minoenne (et de la légende du Minotaure), des ossements fossiles d'éléphants nains avaient été retrouvés près de Cape Malekas par une paléontologue britannique, Dorothee Bate, en 1902 [1]. Baptisés *Elephas* (ou *Palaeolodoxon*) *creticus*, ils semblaient faire partie des *Palaeolodoxons* miniatures retrouvés dans les îles de la Méditerranée comme *P. cypriotes*, découvert lui aussi par D. Bate, ou *P. falconeri*, retrouvé en Sicile et à Malte, qui ne mesurait pas plus d'un mètre au garrot. Les observations de nanisme insulaire sont nombreuses, allant des caméléons, comme ce minuscule *Brookesia micra* à Madagascar, jusqu'à l'homme (si l'on admet qu'*Homo floresiensis* résulte de ce phénomène). Ces éléphants des îles avaient été considérés comme des descendants d'un éléphant de taille normale (3 m de haut au garrot), d'une espèce aujourd'hui éteinte, *Palaeolodoxon antiquus*, ayant vécu sur le continent européen au pléistocène moyen et supérieur (781 000 - 11 550 ans avant notre ère). Mais des travaux récents viennent de montrer qu'on se trompait et que *Palaeolodoxon creticus* est en réalité un mammouth nain. Dans un premier temps, des chercheurs du musée d'histoire naturelle de Crète avaient suggéré que l'ADN - extrait d'un fragment d'os retrouvé à Cape Malekas - était plus proche de l'ADN du mammouth que de celui de l'éléphant [2]. Mais leurs résultats avaient été sérieusement mis en doute du

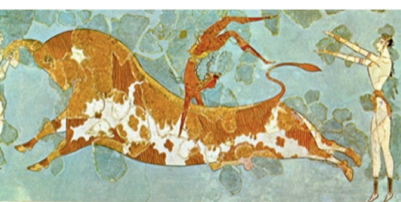
Les petits mammouths de la Crète préhistorique

fait de l'extrême fragmentation de cet ADN vieux de 800 000 ans [3]. Tout récemment, des chercheurs du musée d'histoire naturelle de

Londres viennent de réétudier des molaires de *Palaeolodoxon creticus*, provenant des spécimens recueillis par D. Bate à Cape Malekas. La taille, la forme des dents, la disposition des lamelles d'émail permettent de conclure que ce fossile appartient à l'espèce des mammouths [4]. Il doit donc être appelé *Mammuthus creticus*. Le progéniteur est probablement *Mammuthus meridionalis* qui a disparu d'Europe il y a environ 700 000 ans, bien que *M. rumanus*, le plus ancien mammouth d'Europe, ne puisse être exclu. Ainsi, le nanisme insulaire s'est produit à la même période pour les deux espèces d'éléphantidés. D'autres mammouths nains ont été découverts comme la forme naine de *M. primigenius* (le mammouth laineux) découverte dans l'île de Wrangel en Sibérie, ou *M. exilis*, sur les îles du détroit au large de Los Angeles (CA, États-Unis) dans l'océan pacifique. Mais *M. creticus*, de la taille d'un éléphanton, est indiscutablement le plus petit d'entre eux. ♦

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

simsimone.gilgenkrantz@gmail.com



Fresque du palais de Cnossos (Crète)



Fumer favorise le développement des anévrismes aortiques

> Le tabagisme est un facteur de risque connu pour le développement et la rupture des anévrismes de l'aorte abdominale (AAA). Ces anévrismes sont caractérisés par une perte de l'élastine et des cellules musculaires lisses de la paroi compensée par le dépôt de collagène. Les formes réactives de l'oxygène (FAO), dont la synthèse est activée par l'angiotensine II (Ang II), interviennent dans ce processus. Elles favorisent l'inflammation locale et la dégradation de la matrice extracellulaire par les métalloprotéases (MMP) 2 et 9 en stimulant la kinase activée par l'AMP (AMPK) [1]. Wang *et al.* [2] viennent de montrer que la nicotine, un composant majeur de la fumée de cigarettes, activait l'AMPK augmentant ainsi l'expression de la MMP2 et, en conséquence, le risque du développement d'anévrismes. Ils ont en premier observé que l'inactivation du gène codant pour l'AMPK- $\alpha 2$, sous-unité de l'enzyme porteuse de l'activité catalytique, chez des souris également invalidées pour l'ApoE (apolipoprotéine E) (*Prkaa2*^{-/-}; *ApoE*^{-/-}) supprimait la formation d'anévrismes induite par une perfusion de nicotine chez des souris témoins (*ApoE*^{-/-} et *Prkaa1*^{-/-}; *ApoE*^{-/-}). Il en est de même lorsqu'on utilise l'Ang II dont la perfusion entraîne plus de 80 % d'anévrismes dans les groupes témoins *versus* 17 % chez les souris *Prkaa2*^{-/-}; *ApoE*^{-/-}. La protection vis-à-vis de la formation d'anévrismes après perfusion d'Ang II ou de nicotine est associée à une diminution de l'expression de MMP2 comme le montre la mesure de l'ARNm, de la protéine et de l'activité catalytique de l'enzyme. Les mêmes traitements augmentent la production de FAO *in vivo*, ce que démontre l'augmentation de marqueurs du stress oxydatif (malondialdéhyde et 3-nitrotyrosine) et de la quantité d'anions superoxyde produite. C'est bien la perte de AMPK- $\alpha 2$ dans les cellules vasculaires et non dans les macrophages qui est protectrice comme en témoignent les transplantations de moelle croisées chez des souris irradiées. La transplantation de moelle de souris



© 123RF.com

ApoE^{-/-}; *Prkaa2*^{-/-} à
des souris *ApoE*^{-/-}

1. Han Y, *et al.* *PLoS One* 2010 ; 5 : e15420.

2. Wang S, *et al.* *Nat Med* 2012 ; 18 : 902-11.

n'inhibe pas la formation d'anévrismes après perfusion de nicotine ou d'Ang II alors que la transplantation de moelle de souris *ApoE*^{-/-} reste sans effet chez les souris *ApoE*^{-/-}; *Prkaa2*^{-/-} déjà protégées. *In vitro* dans des cultures de cellules musculaires lisses vasculaires, la nicotine, à des concentrations semblables à celles trouvées dans le sang des fumeurs, active l'AMPK en la phosphorylant. Il s'ensuit une augmentation de l'expression de l'ARNm et de la protéine pro-MMP2. Ce dernier effet est aboli par le composé C, un inhibiteur de l'AMPK. De même, la transfection des cellules avec un petit ARN interférent (siARN) de AMPK- $\alpha 2$ est inhibitrice alors que celle du siARN de AMPK- $\alpha 1$ est sans effet. La stimulation par la nicotine ou l'Ang II de la pro-MMP2 dépend du facteur de transcription AP-2 α comme le montre l'abolition de cet effet par la transfection dans les cellules de siARN spécifiques de AP-2 α . Ce facteur se lie à AMPK- $\alpha 1$, ce que démontre la coprécipitation des deux protéines après utilisation de l'anticorps dirigé contre l'une ou l'autre. Cette liaison s'associe à la phosphorylation de AP-2 α sur la sérine 219. La pertinence de ces observations chez l'homme fumeur est démontrée par la constatation, dans l'aorte anévrismale de fumeurs et dans leur sang, d'une activité élevée de AMPK- $\alpha 2$ présente sous sa forme phosphorylée. On peut donc conclure que fumer (par la nicotine) induit la formation d'anévrismes par une chaîne activatrice où se succèdent AMPK- $\alpha 2$, AP-2 α et MMP2. ♦

Raymond Ardaillou

✉: raymond.ardaillou@academie-medecine.fr

Erratum

- Dans la Nouvelle de Gilles Besin, *Un transporteur du magnésium : nouvel intermédiaire dans les voies de signalisation du TCR* (parue dans *m/s* numéro 6-7, vol. 28, juin/juillet 2012), page 568 (lignes 1 et 2), il fallait lire: « Les ions magnésium (Mg^{2+}) sont les cations divalents les plus abondants dans les cellules de mammifères... ».
- Dans la Synthèse de Magali Chabé *et al.*, *La transmission des infections à *Pneumocystis** (parue dans *m/s* numéro 6-7, vol. 28, juin/juillet 2012), page 602 (colonne 1, ligne 11), il fallait lire : « Figure 1 » et non pas Figure 2. La Rédaction



Tarifs d'abonnement *m/s* - 2012

Abonnez-vous
à *médecine/sciences*

> Grâce à *m/s*, vivez en direct les progrès
des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement
page 790 dans ce numéro de *m/s*





Le lait maternel peut aussi être toxique

> **Le lait maternel est admis comme la nourriture optimale du mammifère nouveau-né, il serait riche et protecteur. On sait, cependant,**

© 123RF.com

qu'une dyslipidémie génétique peut entraîner la sécrétion d'un lait inflammatoire et toxique pour le nouveau-né [1], ainsi qu'une propension à des maladies chroniques de l'âge adulte. Des chercheurs de l'université du Texas à Dallas ont testé l'hypothèse selon laquelle des troubles analogues seraient dus à des déséquilibres alimentaires de la mère [2]. Les auteurs ont étudié les conséquences du régime hypercalorique (WD pour *western diet*) chez la souris et les nouveau-nés qu'elle nourrit. On observe chez les nouveau-nés WD une accumulation de lipides, inflammation et alopecie (perte de poils). Des études montrent que la toxicité est d'origine post-natale, s'établissant pendant la lactation et non pas pendant la gestation. L'accumulation est majoritairement celle d'acides gras saturés (FA). Ce sont ces FA à longue chaîne (C16 et C18) - majoritaires dans le lait des mères WD - qui provoquent de façon spécifique une réaction inflammatoire. L'addition au régime des témoins d'acide palmitique (C16) ou d'acide linoléique (C18) montre que l'acide palmitique seul entraîne une alopecie. Les mères exposées au régime WD produisent des céramides (Cer) et des glucosylcéramides à un taux élevé dans leur lait, ainsi que les enzymes assurant la biosynthèse de ces lipides. Les auteurs mettent en évidence au niveau des macrophages le caractère pro-inflammatoire de ces dérivés métaboliques. On avait déjà vu que les récepteurs TLR2 et TLR4 (*toll-like receptors*) sont des médiateurs d'inflammation et de résistance

1. Wan Y, et al. *Genes Dev* 2007 ; 21 : 1895-908.
2. Du Y, et al. *Genes Dev* 2012 ; 26 : 1306-11.

à l'insuline. Leur double invalidation (DKO) confère aux souriceaux nouveau-nés une résistance au lait toxique et supprime l'alopecie. Il en est de même de l'invalidation de la protéine Myd88 partenaire des TLR. C'est donc la voie de signalisation TLR2/4-Myd88 qui est mise en œuvre lors de l'inflammation induite par le lait WD. Les auteurs ont exploré un rôle possible de la flore intestinale, mais le syndrome est identique, ou même plus accentué, chez les souris *germ-free*. L'usage d'un inhibiteur synthétique de TLR4 (TAK-242) s'avère plus efficace pour supprimer les troubles que celui d'un inhibiteur de TLR2, et pourrait être envisagé comme thérapeutique de la toxicité néonatale du lait WD. L'ensemble de ces résultats montre donc un aspect nouveau de l'étiologie et du traitement des troubles inflammatoires de la période néonatale, et montre combien un nouveau-né est sensible au taux et à la composition des lipides du lait. La souris est-elle suffisante pour extrapoler les résultats à l'homme ? La question vaut sûrement d'être posée. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin, Paris, France

dominique.labie@inserm.fr

La chémérine : mobilisation générale des cellules NK contre les tumeurs !

> **La chémérine est** une chimiokine aux multiples facettes. Elle agit sur la différenciation des

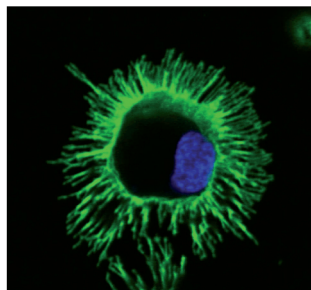
adipocytes et est impliquée dans la stimulation de la lipolyse. Mais elle possède également des propriétés chimioattractantes pour les macrophages, les cellules dendritiques plasmacytoïdes, et les cellules NK (*natural killer*). L'activation de son récepteur, ChemR23 (ou *chemokine-like receptor 1*, CMKLR1) conduit à une colocalisation de ces cellules dans les tissus inflammatoires. Cette capacité de la chémérine à attirer les cellules NK a conduit des chercheurs de l'Université de Stanford [1] à explorer son rôle dans l'immunité antitumorale. En utilisant la base GEO du NCBI (*National center for biotechnology*), ces chercheurs ont d'abord montré que l'expression du gène *RARRES2* (*retinoic acid receptor responder protein 2*) codant la chémérine était diminuée dans les mélanomes ainsi que dans d'autres tumeurs solides (cancers colorectaux, du sein, de la prostate et du poumon). En analysant rétrospectivement deux études cliniques, ils ont montré une corrélation significative entre expression de la chémérine et survie de patients ayant un mélanome. De plus, une corrélation entre cette expression et la présence de cellules NK infiltrant les tumeurs a été observée, suggérant qu'une production locale par les cellules tumorales ou les cellules du tissu normal avoisinant bloquait la progression tumorale. Pour tester cette hypothèse, la croissance de cellules tumorales de mélanome produisant ou non la chémérine

a été analysée chez des souris. Les tumeurs sécrétant la chémérine ont poussé beaucoup plus lentement et des infiltrats intratumoraux plus importants de cellules dendritiques conventionnelles, de lymphocytes T et de cellules NK ont été observés, au détriment des cellules myéloïdes suppressives et, de façon plus surprenante, des cellules dendritiques plasmacytoïdes considérées comme étant tolérogènes. La déplétion des cellules NK, et non l'absence des lymphocytes T, a conduit de plus à une accélération de la croissance tumorale, montrant que ce sont bien les cellules NK qui sont responsables de l'action antitumorale de la chémérine. L'utilisation de souris dont le gène codant ChemR23 a été invalidé a confirmé que les cellules NK devaient exprimer ce récepteur pour être sensibles au signal chimioattractant de la chémérine. Enfin, l'injection intratumorale de chémérine a conduit à l'inhibition de la croissance des cellules de mélanome ne sécrétant pas cette chimiokine. Tous ces résultats montrent l'intérêt potentiel à manipuler l'axe chémérine-ChemR23 à des fins d'immunothérapie antitumorale dans le mélanome et d'autres tumeurs solides. ♦

Jean-Luc Teillaud

Centre de recherche des Cordeliers
Inserm UMR-S 872, Paris, France

jean-luc.teillaud@crc.jussieu.fr



© Inserm - Sophie Viaud



► Dans un excellent article récent publié dans nos colonnes, des chercheurs de Grenoble faisaient le point sur la génétique de l'infertilité masculine et mentionnaient l'identification de nouveaux gènes dont les mutations déterminent chez les patients des térazoospermies sévères : *AURKC* (codant la kinase C Aurora), avec spermatozoïdes macrocéphales, et *DPY19L2*, avec têtes spermatozoïdes globozoocéphales, dépourvues d'acrosomes [1]. Le rôle de ces deux gènes est bien défini. D'autres recherches, plus évasives, explorent l'ensemble du génome (GWAS) à la recherche de Snip pouvant éventuellement aboutir à la découverte de gènes intervenant aussi dans l'infertilité. Afin d'augmenter ses chances, un groupe de Chicago a eu recours à une population homogène, les Huttérites, vivant au nord des États-Unis, descendants d'anabaptistes de Moravie [2]. Comme les Amish et les Mennonites, ils ont fui au xvi^e siècle les persécutions religieuses. Leur nom rappelle leur guide, Jacob Hutter, qui établit les principes fondamentaux de leur doctrine et périt sur le bûcher à Innsbruck en 1536. Aujourd'hui, le nombre des Huttérites, installés en région rurale et ayant conservé leur pratique religieuse, s'élève à plus de 40 000 personnes. Étant donné que leur religion leur interdit toute contraception et que les couples procréent sans aucun contrôle des naissances, ils constituent une population idéale pour étudier la fertilité. Celle-ci est d'ailleurs une des plus élevée au monde, la taille moyenne des fratries étant supérieure à 10 et l'intervalle entre les naissances inférieur à 2 années. L'étude a porté sur des sujets habitant au Sud Dakota et descendant de 64 personnes, d'après un arbre généalogique établi avec soin sur 13 générations. Il a été tenu compte, pour chaque homme, du nombre d'enfants, de la date du mariage, et des âges des conjoints pour établir la durée de la période reproductive.

1. Coutton C, et al. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 497-502.
2. Kosova G, et al. *Am J Hum Genet* 2012 ; 90 : 950-61.

JOHN
IRVING
LE MONDE
SELON GARP



Infertilité masculine... selon GARP et autres gènes

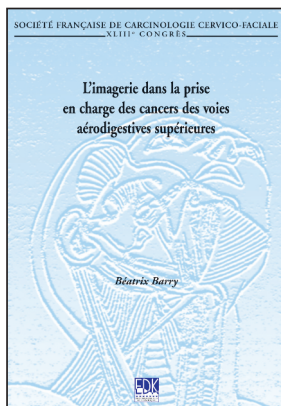
Deux cent soixante-neuf hommes mariés ont été retenus (ainsi que 123 hommes d'origine diverse vivant à Chicago et servant de témoins). L'étude sur génome entier a montré que 9 Snip étaient liés à une diminution de la fertilité. À partir de ceux-ci, trois gènes candidats pouvant jouer un rôle dans la fertilité masculine ont été repérés : *USP8*, (*ubiquitin-specific protease 8*), *EPST11* (*epithelial stromal interaction 1*) et *LRR32* (*leucine rich repeat containing 32*) (initialement dénommé *GARP*, *glycoprotein A repetition predominant*). *USP8* code une enzyme de déubiquitylation essentielle dans les processus d'homéostasie cellulaire, en particulier dans la spermiogenèse par mise en place de l'acrosome et conformation de la tête du spermatozoïde. *EPST11*, initialement trouvé dans des cancers du sein, est fortement exprimé dans le testicule. Enfin, *LRR32* code un facteur de croissance pour les lymphocytes B présent dans les cellules T régulatrices. Ces deux derniers gènes pourraient avoir un rôle dans l'immunité innée. Ce type de recherche sur génome entier n'est qu'une première étape. Il faudrait trouver à présent des mutations de ces gènes dans des cas d'infertilité inexplicée. ♦

Simone Gilgenkrantz

médecine/sciences

✉ simsimone.gilgenkrantz@gmail.com

Bon de commande



À retourner à EDK, 25, rue Daviel - 75013 Paris

Tél. : 01 58 10 19 05 - Fax : 01 43 29 32 62 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **L'imagerie dans la prise en charge des cancers des voies aérodigestives supérieures** : 35 € + 3 € de port = **38 € TTC**

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de EDK

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

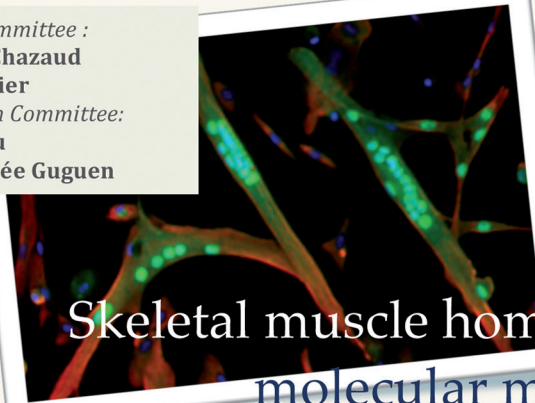
Date d'expiration : | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | |

29^{ème} Journée Jean-Claude Dreyfus

September 07,
2012

Scientific Committee :
Bénédicte Chazaud
Rémi Mounier
Organization Committee:
Michelle Liu
Marie-Andrée Guguen



Amphithéâtre JP Luton
Faculté de Médecine
24 rue du Fbg St-Jacques, 75014 Paris
Métro St-Jacques - RER Port-Royal - Bus 83, 91

Skeletal muscle homeostasis: cell interactions, molecular mechanisms and metabolic regulation

09:00 Welcome by Pierre-Olivier Couraud, director of the Institut Cochin

Session 1: Molecular mechanisms of skeletal muscle plasticity

09:15 **Karyn Esser**, University of Kentucky, Lexington, USA: *Circadian rhythms, the molecular clock and skeletal muscle maintenance; why we need to keep time*

09:55 **Kristian Gundersen**, University of Oslo, Norway: *Muscle memory*

10:35 **Håkan Westerblad**, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden: *The roles of reactive oxygen-nitrogen species in skeletal muscle fatigue*

11:15 **Coffee Break**

11:30 **Alain Lacampagne**, Inserm U1046, Montpellier, France: *Pathophysiological implication of skeletal and cardiac muscles ryanodine receptors in Duchenne muscular dystrophy*

12:10 **Julien Gondin**, CRMBM, Marseille, France: *Evaluating/monitoring skeletal muscle plasticity in vivo in both humans and animal models*

12:30 **Lunch**

Session 2: Skeletal muscle as an endocrine organ

13:45 **Bente Klarlund Pedersen**, Centre of Inflammation and Metabolism (CIM), Copenhagen, Denmark: *Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ*

14:25 **Patrick Schrauwen**, Maastricht University, The Netherlands: *Muscle health: role of mitochondrial function*

15:05 **Karim Bouzakri**, University of Geneva, Switzerland: *Impact on beta-cells of myokines secreted by skeletal muscle of differing insulin sensitivity and fiber type*

15:25 **Coffee Break**

Session 3: My favorite cell in skeletal muscle

15:40 **Fabien Le Grand**, Institut Cochin, Paris, France: *Wnt/ β -Catenin signaling controls muscle stem cell maintenance and activation.*

16:00 **Vincenzo Lombardi**, University of Florence, Italy: *Collective motor action of myosin II in the muscle sarcomere*

16:40 **Mickael Kjaer**, University of Copenhagen, Denmark: *Extracellular matrix adaptation to mechanical loading in skeletal muscle*

17:20 **Stuart Egginton**, University of Birmingham, UK: *Activity-induced angiogenesis*

18:00 **Closure**

e-mail : journee-dreyfus.u1016@inserm.fr - tel.+33 1 40516463/57

Inscriptions avant/Registrations before August 27, 2012 : <http://cochin.inserm.fr>

Chercheurs-Post-doctorants/Researchers : 60 €

Doctorants-Etudiants/PhD students : 30 €

Institut Cochin, 22 rue Méchain, 75014 Paris