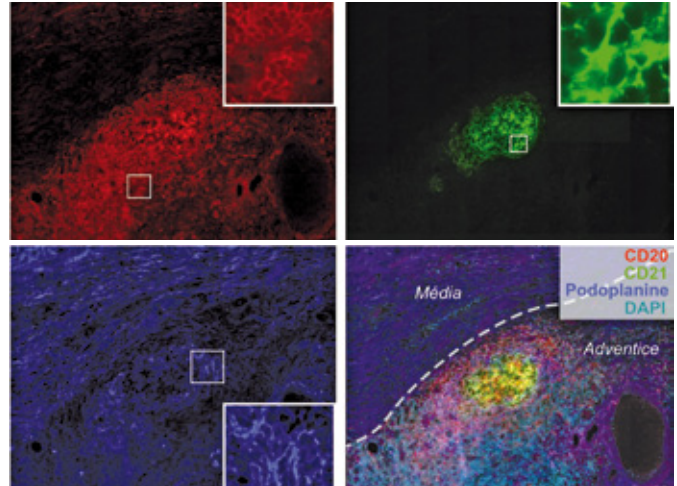


Maladies cardiovasculaires

Restaurer la régulation des lymphocytes B

Une équipe de l'Inserm dirigée par Antonino Nicoletti (☛), à Paris, a montré que les plaques d'athérome (☛), responsables de la maladie coronarienne, sont le siège de réactions immunitaires dérégulées mettant en jeu des lymphocytes B (☛) ; ces réponses abusives aggravent la pathologie au lieu de la soigner, comme pour une maladie auto-immune. Et elles ont lieu au sein de structures qui se développent autour des plaques d'athérome en reproduisant exactement l'environnement d'organes lymphoïdes secondaires, tels que la rate ou les ganglions lymphatiques, nécessaire à la maturation des lymphocytes B. De plus, les chercheurs sont parvenus à identifier les cellules qui régulent la chaîne d'activation des lymphocytes B dans ces structures et à moduler celle-ci. Ces observations réalisées chez la souris ont été confirmées sur des tissus humains. Cette découverte ouvre la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques pour les maladies cardiovasculaires et les pathologies inflammatoires caractérisées par des processus immunitaires similaires.



© A. NICOLETTI

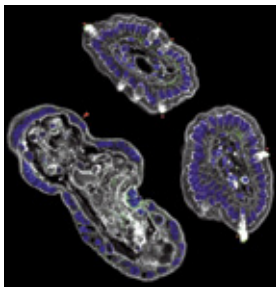
Couche externe (adventice) d'une aorte humaine, au niveau d'un athérome. Différentes colorations montrent la présence de lymphocytes B (rouge), de cellules folliculaires dendritiques (vert) et d'un réseau lymphatique (bleu), un environnement retrouvé dans les organes lymphoïdes secondaires.

B. S.

☛ Antonino Nicoletti : unité 1148 Inserm/Université Paris 13-Paris Nord - Université Paris Diderot-Paris 7, Laboratoire de recherche vasculaire translationnelle

☛ M. Clément et al. *Circulation*, 10 février 2015 ; 131 (6) : 560-70

© BESSAIN, DISSON & LECUIT/INSTITUT PASTEUR/INSERM U1117



LISTÉRIOSE Quand l'hôte fournit des armes au pathogène

Lorsqu'une femme enceinte est infectée par la bactérie *Listeria monocytogenes*, elle risque de contaminer le fœtus avec de graves conséquences pour le bébé à venir. Les travaux d'Olivier Disson (☛), de l'Institut Pasteur, permettent de mieux comprendre comment le pathogène arrive à franchir les barrières intestinale puis placentaire de la future maman. La première étape du processus est régulée par une protéine de la

Les cellules intestinales ciblées par *Listeria* (en haut et à droite) ont une activité PI3-K basale élevée (vert), au contraire des cellules placentaires (à gauche).

mère, la PI3-K (☛) qui est présente sous forme active dans les cellules cibles de l'intestin. Sans elle, l'internaline A (InIA), une protéine de surface de *Listeria*, ne peut pas faire sortir la bactérie de l'intestin. La PI3-K se trouve aussi dans les cellules cibles du placenta mais sous sa forme inactive. Il faut donc l'activer. Pour cela *Listeria* utilise une autre de ses protéines de surface, la InIB. Une fois PI3-K opérationnelle, InIA va permettre à la bactérie de traverser la barrière placentaire et donc de contaminer le fœtus. Au-delà du cas de la listériose, ces études mettent en lumière les mécanismes permettant aux pathogènes d'infecter leurs hôtes. **B. S.**

☛ Olivier Disson : unité 1117 Inserm/ Institut Pasteur, Unité de biologie des infections

☛ G. Gessain et al. *Journal of Experimental Medicine* 2015 ; 212 (2) : 165-83

PI3-K ou phosphoinositide 3-kinase

Enzyme intervenant dans la signalisation lipidique

Athérome

Tissu inflammatoire résultant d'une accumulation de différentes substances dans des artères, dont du tissu adipeux, et à l'origine de la maladie coronarienne

Lymphocyte B

Cellule du système immunitaire en charge de la fabrication des anticorps

Macrophage

Cellule du système immunitaire chargée d'absorber et de digérer les corps étrangers

Les promesses de l'arglabine

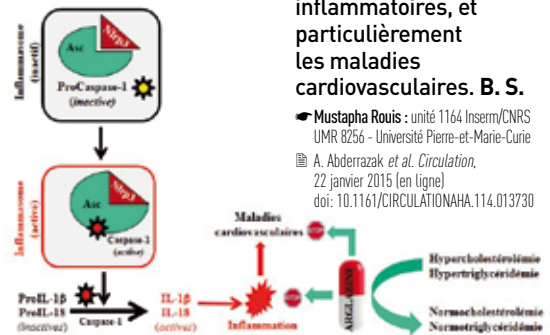
Les travaux dirigés par Mustapha Rouis (☛), dans l'unité Adaptation biologique et vieillissement de l'Institut de biologie Paris-Seine, ont permis d'identifier une molécule prometteuse pour traiter certaines pathologies inflammatoires.

L'arglabine révèle en effet plusieurs propriétés : inhibition d'un complexe de protéines, l'inflammasome,

initiateur de réactions inflammatoires ; transformation des macrophages (☛) délétères en macrophages protecteurs ; normalisation des taux de cholestérol et des triglycérides ; réduction significative des lésions artérielles. Ainsi, avec ses allures de panacée, l'arglabine pourrait être utilisée pour lutter contre les maladies inflammatoires, et particulièrement les maladies cardiovasculaires. **B. S.**

☛ Mustapha Rouis : unité 1164 Inserm/CNRS UMR 8256 - Université Pierre-et-Marie-Curie

☛ A. Abderrazak et al. *Circulation*, 22 janvier 2015 (en ligne) doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013730



© M. ROUIS

Infections ostéo-articulaires Chasser la bactérie tenace !

Malgré des traitements antibiotiques prolongés, les infections ostéo-articulaires à staphylocoques dorés récidivent fréquemment. La raison : la persistance de ces bactéries, d'une part, sur le matériel orthopédique, comme les prothèses, sous forme de biofilm (🔍), d'autre part, dans les ostéoblastes (🔍), mais aussi dans de petites colonies appelées *small-colony variants* (SCV), aussi bien dans les ostéoblastes qu'à l'extérieur. Pour améliorer leur traitement, Florent Valour (👤) et ses collègues du Centre international de recherche en infectiologie de Lyon ont testé divers antibiotiques sur des ostéoblastes infectés. L'ofloxacine s'est révélée très efficace pour détruire les staphylocoques persistant dans les ostéoblastes et y limiter l'émergence des SCV.

🔍 Biofilm

« Couche » de micro-organismes qui se fixe sur des surfaces inertes ou vivantes et sécrète une matrice de protection vis-à-vis du système immunitaire et des antibiotiques.

🔍 Ostéoblaste

Cellule permettant la formation de l'os.

Les chercheurs suggèrent donc l'utilisation de ce type d'antibiotique, de la famille des fluoroquinolones, combiné avec un autre, actif sur les bactéries du biofilm, comme la rifampicine. **F. D. M.**

👤 **Florent Valour** : unité 1111 Inserm/ENS/CNRS – Université Claude-Bernard Lyon 1 – département des Maladies infectieuses des Hospices civils de Lyon

📖 F. Valour et al. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 20 janvier 2015 (en ligne), doi:10.1128/AAC.04359-14

Hémophilie A

Induire la tolérance au traitement *in utero*

Certains malades atteints d'hémophilie de type A développent des défenses immunitaires qui détruisent le seul traitement disponible, le facteur VIII. Or, Nimesh Gupta (👤), de l'équipe de Sébastien Lacroix-Desmazes (👤), a trouvé un moyen de contourner cet écueil en « éduquant » le système immunitaire dès la vie fœtale. Pour cela, ils ont injecté, à des souris hémophiles gestantes, le facteur VIII associé au fragment Fc (🔍) d'immunoglobuline G (🔍). En se fixant à son récepteur sur le placenta, le fragment Fc permet le

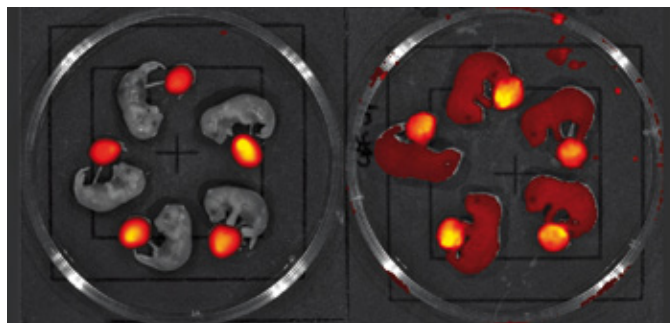
passage du facteur VIII du sang de la souris traitée vers celui de son fœtus. Ainsi habitué à cette protéine, le système immunitaire des souriceaux tolère son administration après leur naissance. Ces résultats sont d'autant plus encourageants que l'hémophilie peut être diagnostiquée pendant la grossesse et qu'un médicament combinant facteur VIII-Fc, à durée de vie plus longue que le facteur VIII seul, est disponible aux États-Unis pour traiter cette pathologie. Des études pour l'administrer pendant la grossesse pourraient donc être envisagées. **F. D. M.**

🔍 Immunoglobuline (ou anticorps)

Protéine du système immunitaire

🔍 Fragment Fc

Partie constante d'une immunoglobuline. Reconnue par les cellules du système immunitaire, elle peut entraîner son activation.



© CHRISTOPHE ARNOULT ET NIMESH GUPTA

La fusion facteur VIII-Fc est injectée à des souris gestantes. On la retrouve dans tous les placentas (fluorescence), mais pas dans les foetus de souris qui ne possèdent pas le récepteur Fc néonatal (à gauche).

👤 **Nimesh Gupta, Sébastien Lacroix-Desmazes** : UMRS 1138 Inserm/Université Paris 7 - Denis Diderot/Université Paris-Descartes – Université Pierre-et-Marie-Curie, Centre de recherche des Cordeliers
 📖 N. Gupta et al. *Sci Transl Med*, 18 février 2015 : 7 (275) : 275ra21
 doi : 10.1126/scitranslmed.aaa1957.aaa1957

V QUESACO ? comme vitiligo

Bien qu'étant une maladie rare (0,5 à 1 % de la population), le vitiligo a attiré l'attention médiatique lors d'un procès entre Michael Jackson, qui en était atteint, et un journal l'accusant d'avoir subi des opérations de chirurgie esthétique pour se blanchir la peau. Une accusation qui persista bien que démentie par des analyses, puis par l'autopsie du chanteur. En effet, le vitiligo est une maladie auto-immune qui



Cellule souche

Cellule indifférenciée qui peut devenir une cellule de n'importe quel type de tissu ou d'organe.

provoque une dépigmentation progressive de la peau sous forme de plaques. Le système immunitaire

se retourne ainsi contre les mélanocytes, cellules responsables de la coloration, et les détruit. « *Bien que les poussées puissent être déclenchées par un stress physique ou psychologique, le vitiligo ne doit plus être considéré comme une pathologie psychosomatique* », rappelle Thierry Passeron (☛), du service de Dermatologie du CHU de Nice. Des traitements locaux et l'exposition aux ultraviolets permettent de repigmenter la peau. Mais le bénéfice n'est pas toujours définitif, avec 40 à 50 % de risque de re-dépigmentation pour une zone donnée. Afin d'améliorer ces résultats, le chercheur travaille sur la différenciation des cellules souches (☛) mélanocytaires. Son idée ? Trouver des traitements locaux



© THIERRY PASSERON/UT065 INSERM

plus efficaces, qui renouvelleraient durablement les mélanocytes. Prochainement, il commencera une collaboration avec un laboratoire de Singapour dans le but de bloquer l'évolution du vitiligo. **E. L.**

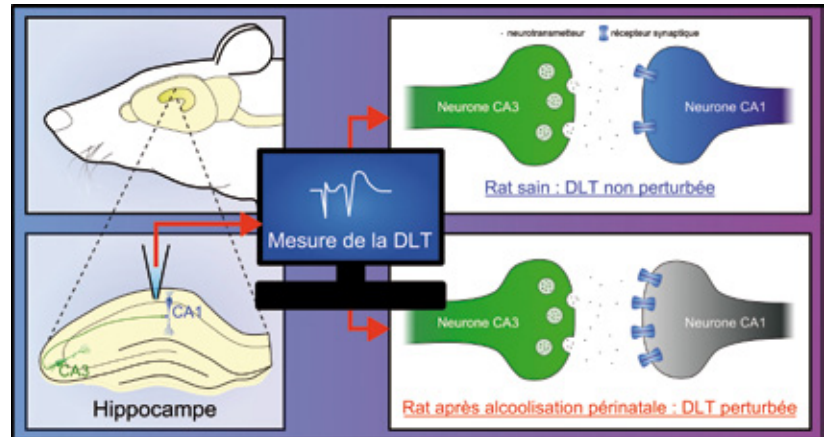
☛ **Thierry Passeron** : unité 1065 Inserm - Université Nice Sophia Antipolis, Centre méditerranéen de médecine moléculaire

Alcoolisation fœtale

Les connexions entre neurones perturbées

Un mécanisme cellulaire de l'apprentissage et de la mémoire, appelée **dépression à long terme (DLT)**, est anormalement important chez des sujets ayant été exposés à une alcoolisation fœtale. C'est ce que vient de montrer une équipe de l'Inserm à Amiens, dirigée par Olivier Pierrefiche (☛). En effet, les neurones sont connectés entre eux par des synapses. Si deux d'entre eux sont souvent ou très rarement activés ensemble, un phénomène d'apprentissage appelé **plasticité**

synaptique va renforcer ou affaiblir leurs connexions synaptiques. Dans le premier cas, on parle de **potentialisation à long terme (PLT)**, et dans le second, de **DLT**. On savait déjà que l'alcoolisation fœtale réduisait la PLT, provoquant un déficit cognitif. Mais ces travaux, réalisés sur des rats, mettent en évidence une **surexpression de certains récepteurs synaptiques**, ce qui perturbe la DLT. Les futures recherches devront identifier



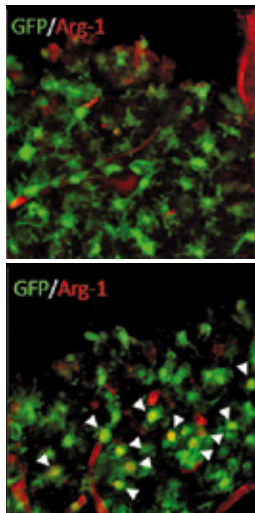
quelles en sont les conséquences sur les apprentissages, mais les scientifiques supposent que le codage de la nouveauté, pour lequel le rôle de la DLT est important, est affecté. **B. S.**

Après alcoolisation fœtale, la DLT est perturbée par l'ajout de récepteurs synaptiques.

☛ Olivier Pierrefiche : ERI Inserm - Université de Picardie-Jules Verne, Groupe de recherche sur l'alcool et les pharmacodépendances

📖 M. Kervem et al. *Hippocampus*, 12 janvier 2015 (en ligne) doi: 10.1002/hipo.22414

© BENOIT SILVESTRE DE FERRON



© BRIFAULT C. ET AL. / U982 INSERM

Émergence de cellules microgliales (flèches blanches) après transplantation de cellules souches exprimant PACAP

☛ Olivier Wurtz, David Vaudry : unité 982 Inserm - Université de Rouen, Différenciation et communication neuronale et neuroendocrine

📖 C. Brifault et al. *Stroke*, février 2015 ; 46 : 520-9

TRAITER L'AVC Mieux et plus tard

Lors d'un accident vasculaire cérébral (AVC), les cellules microgliales - des cellules du système immunitaire - engendrent des processus inflammatoires dans le système nerveux central (☛). Or, ces cellules ont aussi des propriétés neuroprotectrices. Olivier Wurtz (☛), dans l'équipe de David Vaudry (☛) à Rouen, vient de montrer, chez des modèles murins d'AVC, qu'il est possible de promouvoir ces effets neuroprotecteurs grâce au neuropeptide (☛) PACAP (*Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide*), et ce plusieurs jours après la survenue de l'AVC. Ainsi, trois jours après l'infarctus, la transplantation de cellules produisant le PACAP dans le cerveau des souris améliore la restauration fonctionnelle. Aujourd'hui, le seul traitement disponible - le rTPA - doit être administré au plus tard quatre heures et demie après l'AVC. D'où l'importance de ces travaux, qui montrent qu'agir sur les cellules microgliales pourrait augmenter la fenêtre thérapeutique et réduire les déficits fonctionnels des victimes d'AVC. **F. D. M.**

☛ Système nerveux central

Composé du cerveau et de la moelle épinière

☛ Neuropeptide

Composé chimique produit par un neurone

☛ Phlébite (ou thrombose veineuse)

Formation d'un caillot de sang (ou thrombus) qui bouche une veine.

☛ Métastase

Cellule cancéreuse issue d'un tissu qui migre vers un autre tissu.

☛ Traitement anti-thrombotique

Médicament qui empêche la formation d'un caillot de sang obstruant une veine.

Cancer et coagulation sanguine Une histoire de gène

Les cancers s'accompagnent souvent d'anomalies des facteurs de coagulation sanguine pouvant provoquer des phlébites (☛). L'équipe de Habib Boukerche (☛) à Lyon vient d'identifier le lien essentiel entre ces deux processus. Les cellules cancéreuses expriment en abondance le facteur tissulaire (FT), principal initiateur de la coagulation, lequel se lie aux facteurs de coagulation VII et X et active le gène MDA-9/syntenine qui entraîne leur dissémination. De fait, en bloquant l'activité de FT et de MDA-9/syntenine chez des souris modèles de mélanome, les chercheurs ont empêché l'apparition des métastases (☛). Ces résultats pourraient permettre le développement de traitements anti-tumoraux et anti-thrombotiques (☛). **F. D. M.**

☛ Habib Boukerche : équipe d'accueil 4174 Inserm - Université Claude-Bernard Lyon 1, Hémophilie et les maladies hémorragiques

📖 H. Aissaoui et al. *The Journal of Biological Chemistry*, 10 décembre 2014 (en ligne) doi:10.1074/jbc.M114.606913