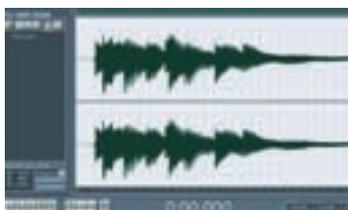


## SOMMAIRE DES BRÈVES

- 586 • Comment perdre sa multipotence sans bruit
- 587 • Dépistage prénatal du VIH : le test de la dernière chance
- 587 • Facilité des infections bactériennes secondaires à une pneumopathie virale
- 588 • Une approche thérapeutique de la cirrhose par siARN
- 588 • L'inflammation au secours de la reprogrammation par fusion cellulaire...
- 589 • La biologie des *traders*
- 589 • Soigner une hypertension reste bénéfique chez le sujet âgé
- 590 • Amplification ou reprogrammation, telle est la question ?
- 590 • Inhiber le récepteur de l'endothéline protège des accidents hypoxiques de la drépanocytose
- 591 • Ataxies spinocérébelleuses : une question d'équilibre
- 592 • L'adiponectine : un lien entre tissu adipeux et protéinurie
- 592 • Attention aux oncosomes !
- 593 • Les calcifications coronariennes sont un facteur prédictif d'accidents cardiovasculaires
- 593 • Bête comme chou
- 594 • Obésité et gigantisme : une base génétique
- 594 • Intoxication *in utero* par la nicotine
- 595 • La transfusion d'hémoglobine acellulaire est-elle un espoir déçu ?
- 595 • Importance du pH dans la mucoviscidose
- 596 • Environnement et variabilité de l'expression des gènes
- 596 • Vaccination par aérosol bactérien
- 597 • Robo4 contre-attaque
- 598 • Le virus H5N1 et les canards

### Comment perdre sa multipotence sans bruit

> **L'hétérogénéité d'expression des marqueurs de surface, est familière** aux biologistes cellulaires, et la plupart du temps, le degré d'intensité de tel ou tel marqueur ne distingue pas de sous-populations particulières. Même triées sur l'expression forte ou faible du marqueur, les sous-populations reconstitueront inmanquablement après quelques divisions la distribution hétérogène caractéristique de la population parentale clonale. Nos collègues mathématiciens ont modélisé cette dispersion, attribuée classiquement aux fluctuations du processus de transcription et de synthèse protéique, ou « bruit » moléculaire. Or, un article de *Nature* [1] propose une autre interprétation, fondée sur des données biologiques convaincantes et inattendues obtenues dans une lignée de progéniteurs hématopoïétiques murins multipotents (EML) exprimant des taux très variables de Sca-1. Comme attendu, des sous-populations EML Sca-1<sup>+</sup> ou Sca-1<sup>faible</sup> reconstituent en culture une distribution hétérogène et ne sont plus distinguables, mais le retour à cette dispersion est très lent, presque 7 jours (12 divisions), avec une accélération au-delà de la 96<sup>e</sup> heure, ce qui est peu compatible avec le modèle de bruit moléculaire. Or, plus que de « bruit », il s'agit plutôt d'une musique bien orchestrée, car les sous-populations Sca1<sup>+</sup> et Sca1<sup>faible</sup> sont



fonctionnellement et génétiquement très distinctes : les cellules Sca-1<sup>faible</sup> ont un comportement (réponse à l'érythropoïétine) et un profil transcriptionnel (forte expression de *gata-1*, faible expression de *pu.1*) très proches de ceux de progéniteurs érythroïdes déjà spécifiés, alors

que les cellules Sca-1<sup>+</sup> ont des stigmates inverses de progéniteurs myéloïdes. Une analyse par *microarrays* révèle une différence d'expression de 3900 gènes entre les cellules Sca-1<sup>+</sup> et Sca-1<sup>faible</sup>, distinguable du bruit de fond. Cette dichotomie se maintient jusqu'à 21 jours *in vitro*, puis s'estompe, et toutes les cellules adoptent un profil commun (relaxation) englobant les caractéristiques de toutes les lignées. Les cellules Sca-1<sup>faible</sup>, tout en exprimant un programme moléculaire assez complet de type « érythroïde », se distinguent de progéniteurs « engagés » par leur « plasticité » dont témoignent leur capacité à adopter un destin myéloïde dans un environnement approprié, et le retour spontané à un état « neutre » en culture. Des études avaient déjà montré l'expression à bas bruit (appelée *priming*) de quelques marqueurs moléculaires myéloïdes par des CSH [2], mais ce qui est nouveau ici, c'est l'expression, de façon transitoire et réversible, d'un ensemble coordonné de signaux moléculaires, dans des cellules qui gardent leur caractère multipotent, les amenant très près probablement d'un basculement hors de l'état multipotent vers un état de différenciation irréversible, myéloïde ou érythroïde, si se fait entendre le chant ensorcelant des Sirènes (qui, dans cette étude, reste à définir !). Il est très instructif de lire les commentaires des chercheurs ayant expertisé cet article et la réponse des auteurs, qui peuvent être consultés sur le site de *Nature* : <http://www.nature.com/stemcells/2008/0805/080522/full/stemcells.2008.84.html> ♦

1. Chang HH, et al. *Nature* 2008 ; 453 : 544-8.

Laure Coulombel

médecine/sciences

loulombel@medecinesciences.org



## Dépistage prénatal du VIH : le test de la dernière chance

infectées par le VIH. La moitié d'entre elles sont des femmes, le plus souvent en âge de procréer. Et pourtant 8 % seulement d'entre elles bénéficient d'une prise en charge de prévention de la transmission mère-enfant. C'est dire l'urgence d'améliorer cette prise en charge pour éviter l'explosion des cas pédiatriques. L'une des limitations principales est la méconnaissance du diagnostic par les patientes, car souvent le dépistage de l'infection ne fait pas partie de la prise en charge obstétricale standardisée. Ce dépistage est pourtant possible à mettre en place, y compris dans des services à forte activité obstétricale de zones rurales de pays dits du Sud. C'est ce que démontre une remarquable étude menée en Inde par Pant Pai *et al.*, dont les résultats ont récemment été publiés [1]. L'objectif des auteurs était d'étudier la faisabilité d'une stratégie de dépistage et de prise en charge pré- et post-partum dans une grosse structure obstétricale hospitalo-universitaire du district de Wardha, une région rurale du centre de l'Inde.

1. Pant Pai N, *et al.* *PLoS Med* 2008 ; 5 : e92.

Les auteurs ont proposé aux femmes se présentant en travail un test de dépistage du VIH fondé sur un examen de crachat ou sur le prélèvement d'une goutte de sang au bout du doigt, ainsi qu'un test conventionnel ELISA sur un prélèvement veineux. Une information sur la prévention du risque et la prise en charge de l'infection en cas de séropositivité était ensuite délivrée en deux temps : une séance rapide de 15 minutes pendant le travail puis une seconde plus longue après l'accouchement, orientée par les résultats des tests de dépistage. Une équipe de soignants se relayait de façon à proposer cette prise en charge à l'ensemble des femmes se présentant en travail à l'hôpital de janvier à septembre 2006. Les résultats étaient extrêmement satisfai-

> Quarante millions de personnes dans le monde sont

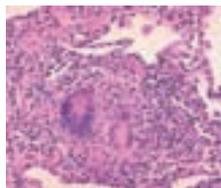
sants. Parmi les 1252 femmes, 98 % soit 1222 ont accepté cette prise en charge, et parmi elles 82 % ignoraient leur statut vis-à-vis de l'infection. La tolérance des tests de dépistage était excellente, en particulier pour le test salivaire. Quinze diagnostics d'infection par le VIH ont été posés, dont 14 par les tests non invasifs (concordance de 100 %) et un par la seule technique ELISA. Le délai entre la proposition de prise en charge et le résultat du test rapide de dépistage était inférieur à une heure, rendant possible des stratégies efficaces de prise en charge *perpartum*. Les femmes dépistées par le diagnostic rapide ont ainsi pu bénéficier d'une césarienne en l'absence de rupture des membranes, et, dans tous les cas, d'un traitement antirétroviral adapté (AZT, l'analogue nucléosidique 3TC et névirapine en *perpartum*, puis AZT/3TC en *post-partum*), tout comme les nouveau-nés (névirapine en dose unique puis AZT une semaine). Parmi ces 15 nouveau-nés de mère séropositive, deux infectés par le VIH sont décédés avant la fin du premier mois. Les autres ont une charge virale négative à 4 mois. Cette étude démontre la faisabilité d'une stratégie de dépistage rapide et de conseil *pré/postpartum* dans les pays du Sud, ainsi que son impact bénéfique majeur sur la prise en charge des femmes. ♦

Caroline Charlier-Woerther

Service des MIT,

Hôpital Necker-Enfants Malades

Caro\_charlier@yahoo.fr



> On sait la fréquence et la gravité des surinfections bactériennes après les pneumopathies virales. *Streptococcus pneumoniae* est le plus fréquent, mais non le seul responsable de ces surinfections, dues aussi à *Haemophilus*

*influenzae* ou *Staphylococcus aureus*. Pendant la pandémie grippale de 1918-1919 les pneumonies bactériennes ont été une cause majeure de mortalité. Les mécanismes de cette synergie viro-bactérienne dans le poumon sont mal compris. On a proposé une suppression de la fonction des neutrophiles, une adhérence accrue des bactéries, un rôle de la neuraminidase (NA) virale [1]. Le fait que divers pathogènes puissent être en cause suggère l'hypothèse d'une diminution de protection contre l'infection bactérienne due à la réponse immunitaire induite par l'infection virale [2]. De fait, des immunologistes d'Albany (NY, États-Unis) ont constaté, chez des souris C57BL/6 infectées par voie nasale par le virus H1N1, l'absence de défense contre l'infection par le pneumocoque au moment de la clairance du virus [3]. La réaction immunitaire innée antibactérienne dans les voies respiratoires est le fait des macrophages alvéolaires, médiation qui est inhibée au décours d'une infection virale. Le processus est indépendant du complément, et il n'y a pas déplétion des macrophages, cependant incapables d'éliminer les bactéries. Le dosage de cytokines a montré

1. McCullers JA, Bartness KC. *J Infect Dis* 2003 ; 187 : 1000-9.
2. McCullers JA. *Clin Microbiol Rev* 2006 ; 19 : 571-82.
3. Sun K, Metzger DW. *Nat Med* 2008 ; online 27 avril.
4. Kim KD, *et al.* *Nat Med* 2007 ; 13 : 1248-52.
5. Palm NW, Medzhitov R. *Nat Med* 2007 ; 13 ; 1142-4.

une expression locale d'IFN- $\gamma$  coïncidant avec le défaut de clairance bactérienne. Celle-ci est restaurée chez les souris *Ifn $\gamma$ <sup>-/-</sup>* ou *Ifn $\gamma$ r<sup>-/-</sup>* ; l'exposi-

## Facilité des infections bactériennes secondaires à une pneumopathie virale

tion à l'IFN- $\gamma$  de macrophages isolés inhibe *in vitro* leur pouvoir phagocytaire en supprimant l'expression en surface du récepteur *scavenger* (éboueur) de classe A, MARCO. Le défaut n'est pas corrélé à la charge virale, mais bien au taux d'IFN- $\gamma$ , et est corrigé après neutralisation de l'IFN- $\gamma$  par l'anticorps spécifique XMLG.2. L'IFN- $\gamma$  produit en réponse à l'infection virale modifie l'état d'activation des macrophages, stimule la réponse adaptative antivirale, mais en même temps réprime l'immunité innée antibactérienne. Pour ce fait bien connu différents mécanismes ont été proposés, rôle de la NA virale, adhérence accrue sous l'effet du facteur d'activation plaquettaire, expression d'IL-10, dysfonctionnement des neutrophiles ; aucun de ces mécanismes n'a reçu de preuve expérimentale. S'il n'est pas unique, le rôle de l'IFN- $\gamma$  semble donc prédominant en rapport avec une infiltration par des cellules T qui le sécrètent en quantité. On confirme là un fait récemment décrit, les cellules T immunitaires adaptatives peuvent entraver le début d'une réponse de l'immunité innée [4, 5]. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

> **La cirrhose est l'aboutissement d'un processus cicatriciel chronique commun** à différentes agressions hépatiques qu'elles soient d'origine virale (hépatites B et C), toxique (alcool, surcharge en fer ou en cuivre) ou métabolique (stéato-hépatite non alcoolique). Le principal acteur cellulaire de ce processus est la cellule étoilée qui, activée par l'inflammation chronique, synthétise notamment un excès de collagène que le foie n'est plus capable de dégrader. Ainsi, le déséquilibre entre une production de matrice extracellulaire excessive et une dégradation insuffisante conduit progressivement de la fibrose à la cirrhose. Différentes pistes thérapeutiques ont été proposées chez l'animal : activation des métalloprotéinases, induction de l'apoptose des cellules étoilées... Cependant, aucune thérapeutique n'est actuellement efficace chez l'homme pour enrayer ce processus, en dehors, naturellement, du retrait de l'agent étiologique fibrosant.

Une équipe japonaise vient de proposer une approche méthodologique originale ciblant efficacement la cellule étoilée du foie et utilisant un siARN [1]. Une des caractéristiques principales de la cellule étoilée est en effet de capter et de stocker la vitamine A. En couplant des liposomes à la vitamine A, le ciblage des cellules étoilées a ainsi été assuré. La protéine ciblée par le siARN est une chaperone du collagène, la protéine HSP47, qui permet la formation correcte de la triple hélice du procollagène dans le réticulum endoplasmique



ainsi que le contrôle traductionnel de sa synthèse. Trois modèles différents de fibrose ont été testés (un modèle chirurgical de ligature de la voie biliaire principale et deux modèles toxiques par injection de tétrachlorure de carbone ou de diméthylnitrosamine). Dans tous les cas,

## Une approche thérapeutique de la cirrhose par siARN

l'administration intraveineuse du complexe thérapeutique a permis de réverser la fibrose extensive notée dans le foie des rongeurs et d'augmenter leur survie. Les auteurs ont confirmé une diminution de la sécrétion du collagène mais ils ont également noté une augmentation de l'activité collagénase et de l'apoptose des cellules étoilées. L'association des trois éléments liposome, vitamine A et siARN est requise pour atteindre l'effet thérapeutique. Les cellules rétiniennees qui sont également capables de capter la vitamine A, n'ont pas été ciblées et les auteurs ont vérifié que l'effet thérapeutique ne dépendait pas d'un effet non spécifique de l'induction de l'interféron  $\alpha$  par les ARNi. Le seul défaut de cette étude est de ne pas décrypter les bases moléculaires de l'augmentation de l'activité de dégradation de la matrice extracellulaire et de l'apoptose des cellules étoilées induite par ce traitement. Néanmoins, l'effet thérapeutique et le ciblage des cellules étoilées restent remarquables et pourront s'avérer utiles pour tester d'autres cibles. ♦

1. Sato Y, et al., *Nat Biotech* 2008 ; 26 : 431-42.

**Hélène Gilgenkrantz**

Institut Cochin

[gilgenkrantz@cochin.inserm.fr](mailto:gilgenkrantz@cochin.inserm.fr)

## L'inflammation au secours de la reprogrammation par fusion cellulaire...

> **Il y eut le temps de la surprise où les cellules médullaires étaient devenues les stars** de la plasticité, capables de se différencier en cellules hépatiques, cardiaques ou neurales ! Il y eut ensuite le temps de la déception, quand le mécanisme à l'origine de cette étonnante découverte fut dévoilé : une fusion entre un progéniteur myélo-monocytaire et une cellule résidente, soulignant au passage la rareté de l'évènement... Voici maintenant venu le temps de la réflexion. Deux articles publiés dans la revue *Nature Cell Biology* explorent plus avant ce phénomène et aboutissent tous deux à la conclusion commune que l'inflammation est l'un des facteurs majeurs qui stimule la fusion hétérotypique dans ces 3 tissus [1, 2]. L'étude de l'équipe américaine dirigée par H. Blau (Stanford, CA) s'est focalisée sur la fusion entre cellules médullaires et cellules de Purkinje. Après transplantation de moelle osseuse exprimant la GFP, comme dans un modèle de parabiose (chimérisme vasculaire entre deux animaux dont un seul exprime la GFP), les auteurs rappellent des points déjà connus : une seule cellule souche hématopoïétique suffit à obtenir des hétérokaryons ; l'irradiation n'est pas nécessaire ; les cellules ainsi obtenues répriment le programme hématopoïétique pour exprimer le programme d'une cellule de Purkinje. Ils apportent de nouveaux éléments : l'inflammation massive induite par une dermatite ulcéreuse ou une encéphalite auto-immune expérimentale augmente de dix à cent fois la fréquence des évènements. En revanche, l'injection de LPS (lipopolysaccharides), une endotoxine qui active la microglie

leucocytaire massive n'a pas cet effet. L'équipe suédoise d'É. Jacobsen apporte des informations



supplémentaires. En effet, en utilisant le système de lignage Cre-lox, elle démontre pour la première fois que des hétérokaryons peuvent être formés à partir de cellules médullaires d'origine lymphoïde dans le cervelet, le muscle ou le cœur. Leurs résultats suggèrent même que la contribution de la moelle aux cellules de Purkinje n'est pas myéloïde mais uniquement lymphoïde. Leur conclusion porte aussi sur l'importance de l'inflammation et démontre que l'utilisation de drogues anti-inflammatoires réduit considérablement le nombre d'hétérokaryons formés dans le muscle et le foie. De façon étonnante, les lésions cérébrales créées notamment dans le striatum n'induisent pas d'hétérokaryons avec des neurones striataux mais uniquement avec des neurones de Purkinje, suggérant une fois de plus que la formation d'hybrides cellulaires est limitée à une catégorie de cellules qui possèdent déjà une propension à la fusion. L'ensemble de ces travaux amène donc à une hypothèse prometteuse : le phénomène de fusion ne serait pas aussi stochastique qu'on le pensait mais pourrait éventuellement jouer un rôle dans l'homéostasie et la réparation tissulaire. ♦

**Hélène Gilgenkrantz**

Institut Cochin

[gilgenkrantz@cochin.inserm.fr](mailto:gilgenkrantz@cochin.inserm.fr)

1. Johansson CB, et al. *Nat Cell Biol* 2008 ; 10 : 575-83.

2. Nygren JM, et al. *Nat Cell Biol* 2008 ; 10 : 584-92.

et la sécrétion de cytokines entraînant une extravasation



1. Coates JM, Herbert J. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 6167-72.

> Dans un article récent de *Proc Natl Acad Sci USA*, John Coates et Joe Herbert explo-

rent les corrélations qui existent entre le taux de cortisol ou de testostérone d'un courtier et ses résultats de la journée [1]. John Coates est un ancien courtier maintenant chargé de recherche à l'université de Cambridge depuis 2004. Il teste une hypothèse qu'il a conçue lorsqu'il travaillait à Wall Street selon laquelle le taux des stéroïdes endogènes modifie le comportement de prise de risques des courtiers. Joe Herbert est un des professeurs du département de Neurosciences de Cambridge. Les auteurs ont sélectionné 17 courtiers de sexe mâle - appartenant à un bureau de courtage de la City à Londres composé d'environ 260 courtiers dont quatre femmes - qui évoluaient dans leur environnement normal de travail et non pas dans l'environnement d'un laboratoire. Ceux-ci ont été suivis pendant 8 jours ouvrables, et le taux de testostérone et de cortisol mesuré deux fois par jour (à 11 h et à 16 h) dans un prélèvement salivaire. Au moment du prélèvement, le taux de profit et de pertes a été aussi enregistré. À la fin de la journée, les traders répondaient à une série de questions afin d'éliminer tout phénomène extérieur qui pourrait avoir influencé leur taux hormonal (nourriture, médicaments, nouvelles importantes,...). Le résultat de l'étude montre une corrélation entre le taux de testostérone mesuré chez le courtier à 11 h et ses pertes et profits de la journée. Qu'en est-il pour le cortisol ? Il n'apparaît pas de corrélation similaire à celle observée avec la testostérone. En revanche, le taux moyen



## La biologie des traders

du cortisol mesuré pendant ces 8 jours ouvrables est corrélé à la volatilité des pertes et profits du courtier pendant ces mêmes huit jours. La volatilité des pertes et profits est en fait la déviation standard de l'ensemble des pertes et profits mesurés chaque jour pendant huit jours. Les auteurs essaient d'utiliser ces résultats pour expliquer les phénomènes d'amplification de bulles ou de *crashes* financiers. Ainsi, lors d'une bulle financière, le niveau d'excitation va augmenter le taux de testostérone (chez les courtiers de sexe masculin), ce qui va les pousser à prendre des décisions pas nécessairement rationnelles qui vont encore accroître la bulle financière. De même, lors d'un *crash* financier, le taux de cortisol moyen augmente, ce qui conduit à une augmentation de la volatilité du marché. Une telle étude publiée pour prendre date et qui arrive à point nommé avec l'affaire de la Société Générale, est scientifiquement limitée (17 courtiers ont été suivis sur 8 jours). Elle rapporte des corrélations d'observables sans chercher à infirmer ou confirmer des relations de causes à effets. Il ne faudrait pas que la recherche du *scoop* conduise à publier des conclusions qui ne sont pas suffisamment étayées. ♦

Jacques Haiech  
UMR 7175 CNRS

haiech@pharma.u-strasbg.fr

## Soigner une hypertension reste bénéfique chez le sujet âgé

> Il est unanimement admis que traiter une hypertension artérielle diminue le risque d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) et, plus généralement, cardiovasculaires, y compris celui d'insuffisance cardiaque. Cependant, la question de savoir s'il faut traiter les patients de plus de 80 ans reste posée parce que le degré de corrélation entre pression artérielle et fréquence des AVC s'atténue avec l'âge [1] et que, de plus, des études épidémiologiques ont montré une relation inverse entre pression artérielle et risque léthal [2]. Afin d'éclaircir ce problème, Beckett *et al.* [3] ont utilisé les données d'une étude pilote (*hypertension in the very elderly trial* ou HYVET). Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle, placebo contre traitement conduite dans 13 pays et regroupant des sujets des 2 sexes, âgés de 80 ans ou plus, atteints d'hypertension artérielle (pression artérielle systolique entre 160 et 190 mmHg). Après une période sans aucun traitement de 2 mois permettant de vérifier le caractère permanent de l'hypertension, 1933 patients reçurent un traitement antihypertenseur actif pour atteindre l'objectif d'une pression systolique < 150 mmHg et d'une pression diastolique < 80 mmHg, et 1912 patients reçurent un placebo. L'étude dura en moyenne 1,8 ans. On constata chez les sujets traités arrivés au terme de l'étude une diminution des pressions systolique et diastolique plus marquée que

1. Lawes CM, *et al.* *Stroke*. 2004 ; 35 : 1024.
2. Rastas S, *et al.* *J Am Geriatr Soc* 2006 ; 54 : 912-8.
3. Beckett NS, *et al.* *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1887-98.

chez les sujets témoins ( $\Delta = 15,0$  et 6,1 mmHg, respectivement). Le traitement était associé à une diminution du nombre d'AVC de 30 %, une diminution de la mortalité par AVC et par accident cardiovasculaire (39 % et 23 % respectivement), de la mortalité, quelle qu'en soit la cause (21 %), et une réduction de la fréquence de l'insuffisance cardiaque (64 %). Les bénéfices du traitement apparaissent clairement au bout d'un an et étaient indépendants de l'âge, du sexe, de la pression artérielle systolique initiale et de l'existence d'antécédents de maladie cardiovasculaire. Les concentrations plasmatiques de créatinine, glucose et potassium restèrent inchangées dans les 2 groupes. Il semble donc préférable de ramener à la normale la pression artérielle chez le sujet âgé par un traitement efficace. Cette étude ne valide que l'association indapamide-perindopril et laisse en suspens la réponse aux autres médicaments antihypertenseurs. On constate aussi que l'objectif des auteurs (pression artérielle < 15/8) est dans cette tranche d'âge moins exigeant que celui habituellement recherché chez des sujets plus jeunes. ♦



Raymond Ardailou

raymond.ardailou@academie-medecine.fr

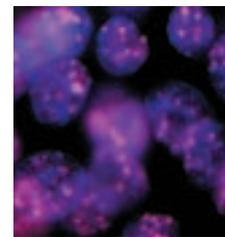
## Amplification ou reprogrammation, telle est la question ?

> **La reprogrammation de cellules adultes par 3 ou 4 facteurs [1] a été saluée comme** l'un des exploits de l'année 2007 par le magazine *Science*. Les deux équipes qui ont réussi à trouver dans une population de cellules adultes transformées par 4 facteurs des cellules ayant des propriétés de cellules souches pluripotentes sont en course pour le Nobel. De nombreuses équipes ont reproduit et ont même rapidement amélioré les résultats obtenus. Tout l'ensemble de la toile informatique a accepté cette reprogrammation. Tout le Web ? Non. Un petit village informatique résiste à la pensée unique. Ce village est peuplé par un seul « scientifique » (Shi V. Liu) qui a créé son propre institut (*Eagle Institute of Molecular Medicine*) et son propre journal (*Logical Biology*) avec pour seul auteur lui-même [2]. La critique de S.V. Liu est la suivante : les deux équipes n'ont pas reprogrammé des cellules adultes, mais ont réussi à purifier dans la population de départ des cellules souches ou des cellules progénitrices qui existaient au départ en très faible quantité. La transformation par les 4 facteurs aurait pour seule fonction d'amplifier la population des cellules souches préexistantes par rapport aux cellules adultes, ce qui permet de les trier plus facilement par cytométrie de flux. L'équipe de G. Daley, l'une des équipes à avoir développé ce protocole de reprogrammation, a induit la différenciation de cellules souches embryonnaires en fibroblastes puis cloné ces cellules. Les auteurs ont reprogrammé

1. Kennedy D. *Science* 2007 ; 318 : 1833.
2. Liu SV. *Logical Biology* 2008 ; 8 : 1-7 (<http://im1.biz>).

trois de ces clones pour obtenir des cellules aux comportements de cellules souches. Bien que

l'efficacité de reprogrammation soit beaucoup plus faible avec ces clones qu'avec une population de fibroblastes, s'il n'existe pas de contamination pendant l'expansion des clones, cette expérience montre que l'on a effectivement une reprogrammation et non pas une sélection de cellules préexistantes.



C'est ce type d'expérience qui doit être reproduite pour trancher entre les deux théories. D'un point de vue pratique (obtenir des cellules souches à partir d'un prélèvement de peau), qu'importe la théorie pourvu que l'on ait les cellules ! D'un point de vue éthique et philosophique, les implications de chaque théorie sont fondamentalement différentes. Si l'on a reprogrammation, cela signifie que le phénomène de différenciation est réversible (et par extrapolation que nous pouvons inverser la flèche du temps). Il faudra repenser la loi de bioéthique à la lumière de ce nouveau concept. Si l'on a une sélection de cellules préexistantes, alors nous avons une capacité d'auto-réparation dans nos tissus (une part de jeunesse reste en nous) mais malheureusement, il reste peu probable que nous puissions trouver l'élixir de la jeunesse retrouvée. ♦

Jacques Haiech  
UMR 7175 CNRS

[haiech@pharma.u-strasbg.fr](mailto:haiech@pharma.u-strasbg.fr)



> **Les accidents d'occlusion vasculaire** induits par l'hypoxie sont fréquents dans la drépanocytose et sont la cause d'ischémie et de complications pouvant être létales. Ils sont dus à l'agrégation d'hématies déformées adhérant entre elles. Les

poumons et les reins, essentiellement la médullaire, sont les organes les plus vulnérables. Sabaa *et al.* [1] ont fait

l'hypothèse que l'ischémie était aggravée par la vasoconstriction sous l'influence de l'endothéline (ET) parce que le même groupe avait montré précédemment que ce peptide était produit en quantité dans les reins des sujets atteints de drépanocytose [2]. Pour valider leur hypothèse, ils ont utilisé des souris transgéniques exprimant l'hémoglobine SAD (une hémoglobine humaine anormale, caractérisée par sa capacité de polymérisation augmentée comparée à l'HbS). Ces souris sont sujettes à des accidents d'occlusion vasculaire quand elles sont soumises à des conditions d'hypoxie suivie de réoxygénation. La première étape du travail fut de montrer que la production de préproET-1, appréciée par la mesure de l'ARNm, était plus élevée dans les reins des souris malades que dans ceux des souris sauvages. En conditions d'hypoxie le débit sanguin rénal des souris malades mesuré par échographie Doppler diminue fortement et récupère 50 % de sa valeur après administration de bosentan, un antagoniste mixte des récepteurs de ET (ET-R). De plus, un traitement par le bosentan pendant 15 jours prévient les accidents d'occlusion vasculaire consécutifs à l'hypoxie. Sans traitement, il existe une congestion des

1. Sabaa N, *et al. J Clin Invest* 2008 ; 118 : 1924-33.
2. Tharoux PL, *et al. Nephrol Dial Transplant* 2005 ; 20 : 2408-13.

capillaires péri-tubulaires et glomérulaires qui contiennent des amas d'hématies. Il en est de même dans les poumons alors que les souris traitées sont indemnes. Un ET-R de type B est

## Inhiber le récepteur de l'endothéline protège des accidents hypoxiques de la drépanocytose

présent dans les hématies. En présence de ET-1, l'activation de ce récepteur entraîne une perte d'eau et de potassium par un canal potassique sensible au calcium et modifie ainsi la densité et l'adhérence des hématies. Ces deux paramètres sont plus élevés et le contenu en potassium plus bas dans les hématies des souris malades, surtout en conditions d'hypoxie. Le bosentan inhibe l'activation du canal par ET-1 et les modifications structurales des hématies, ainsi que les effets de ET-1 sur la mobilisation des polynucléaires, l'hyperleucocytose et la migration des polynucléaires dans les reins et les poumons. En outre, le bosentan diminue la formation de radicaux actifs (anion superoxyde et monoxyde d'azote qui forment des peroxy-nitrites) comme le montre la moindre présence de nitrotyrosine dans les reins de souris mutantes traitées. Enfin, dernier et meilleur argument, le bosentan maintient en vie les souris mutantes soumises à une hypoxie sévère (aucune mortalité contre 83 % de décès chez les témoins). Si le bosentan se montre efficace et sans effets secondaires chez les patients, il protégera leurs poumons et leurs reins et leur assurera une vie normale dans sa durée et sa qualité. ♦

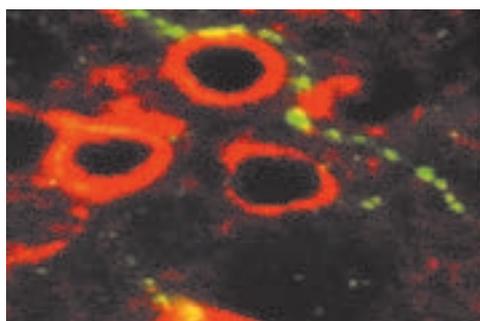
Raymond Ardaillou

[raymond.ardaillou@academie-medecine.fr](mailto:raymond.ardaillou@academie-medecine.fr)



## Ataxies spinocérébelleuses : une question d'équilibre

(SCA1) est une maladie neurodégénérative autosomique dominante causée par la répétition d'un trinucléotide CAG. Elle a pour conséquence une expansion de polyglutamine dans l'ataxine 1 (ATXN1). Ce type de mutation est impliqué dans d'autres maladies qui entraînent presque toutes un syndrome ataxique associé à d'autres troubles sévères (ophtalmoplégie, atrophie optique, signes extrapyramidaux). On connaît les gènes responsables de ces SCA, classés de 1 à 8 [1], et leur localisation sur les chromosomes. Mais si on estime que l'expansion de polyglutamine peut conférer un gain de fonction de la protéine en cause et avoir un rôle dans la mort neuronale, elle ne semble pas suffisante pour rendre compte de l'ensemble de la pathologie. L'équipe d'Huda Zoghbi vient de faire une importante découverte qui pourrait bouleverser



ce que nous savons de ces maladies neurodégénératives par expansion de polyglutamine [2]. Pour s'en tenir aux faits concernant uniquement la SCA1, le mode de raisonnement a été le suivant : dans l'étude des modèles animaux, l'expansion d'ATXN1 n'entraîne pas de dégénérescence cérébelleuse si le signal de localisation nucléaire est absent [3], ou si une substitution sérine → alanine empêche la phosphorylation du résidu 776 [4]. La protéine elle-même, en dehors du tractus polyglutamine, jouerait donc un rôle essentiel dans la neurotoxicité sélective observée dans cette maladie. Dans des modèles animaux de SCA1 comme la souris et la drosophile, on sait aussi qu'une surexpression de la protéine ATXN1 normale provoque une forme modérée d'ataxie. Les troubles seraient donc dus en partie à un gain de fonction. L'équipe de Zoghbi a donc d'abord cherché à savoir quelles étaient les protéines partenaires de l'ATXN1 qui pourraient agir de façon indépendante sur l'expansion polyglutaminique ou la phosphorylation de la sérine 776. Elle a trouvé deux complexes qui se forment avec l'ATXN1 : ATXN1-RBM17 et ATXN1-CIC. En utilisant diverses ATXN1 humaines (normale, avec expansion, de type sauvage S776 et défectueuse pour la phosphorylation), on voit qu'*in vitro*, RBM17 (pour *RNA-binding motif protein 17*) forme préférentiellement un complexe avec l'ATXN1 contenant une expansion. Pour étudier l'interaction *in vivo*, la drosophile SCA1 - chez laquelle l'ATXN1 avec expansion provoque une dégénérescence rétinienne avec désorganisation des ommatidies - a été choisie. Deux lignées de mouches transgéniques

> **L'ataxie spinocérébelleuse de type 1**

n'entraîne pas de désorganisation, alors que celle-ci se produit quand RBM17 est co-exprimé avec l'ATXN1 anormale. Ce complexe ATXN1-RBM17 se forme habituellement de façon stable *in vivo*, mais, en présence de l'ATXN1 avec expansion,

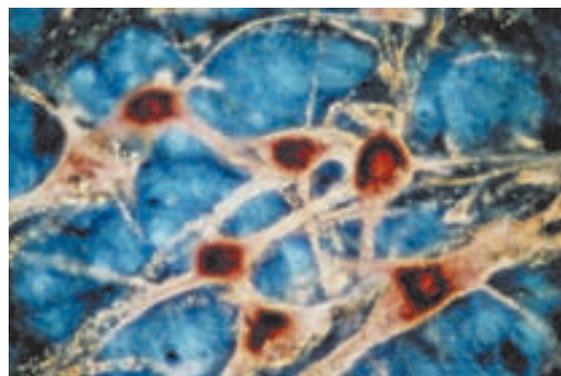


la quantité de BMP17 incorporée dans le complexe est beaucoup plus importante, ce qui expliquerait un trouble par gain de fonction. Outre ce complexe, l'équipe de Zoghbi avait montré en 2006 qu'ATXN1 (normale ou avec expansion) s'associe avec capicua (ou CIC), un répresseur transcriptionnel et que ce complexe devait lui aussi agir dans la neurotoxicité [5]. L'étude actuelle montre que, dans le cervelet de la souris, les complexes se font séparément, soit ATXN1-RBM17, soit ATXN1-CIC et qu'ils auraient un effet opposé : un excès de RBM17 augmenterait la toxicité d'ATXN1, alors qu'un excès de CIC la diminuerait. De même l'excès de CIC augmente les inclusions nucléaires qui auraient un effet protecteur dans les cellules atteintes. Le mécanisme pathologique serait donc le suivant : avec l'expansion de glutamine, la formation de complexes ATXN1-RBM17 serait augmentée (gain de fonction) et inversement la formation des complexes ATXN1-CIC avec l'ATXN1 normale serait diminuée (perte de fonction). La fonction neuronale normale nécessiterait un équilibre entre ces deux complexes et celui-ci serait rompu par la présence d'ATXN1 anormale. Ce nouveau concept peut-il s'appliquer à l'ensemble des pathologies neurodégénératives à expansion de triplets CAG ? Cela mérite d'être exploré. ♦

**Simone Gilgenkrantz**

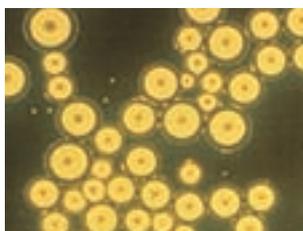
médecine/sciences

[sgilgenkrantz@medecinesciences.org](mailto:sgilgenkrantz@medecinesciences.org)



1. Helmlinger D, et al. *Med Sci (Paris)* 2006 ; 22 : 700-2.
2. Lim J, et al. *Nature* 2008 ; 452 : 713-8.
3. Klement IA, et al. *Cell* 1998 ; 95 : 41-53.
4. Emamian ES, et al. *Neuron* 2003 ; 11 : 375-87.
5. Lam YC, et al. *Cell* 2006 ; 127 : 1335-47.

avec RBM17h (humain) et RBM17d (drosophile) montrent que la co-expression de RBM17h ou d avec l'ATXN1 sauvage



> **Les maladies rénales et leur symptôme principal**, la protéinurie, sont maintenant reconnus comme des facteurs de risque d'accidents cardiovasculaires. L'obésité, par le syndrome métabolique et le diabète de type 2 auxquels elle est associée, est à l'origine de micro ou macroprotéinurie. Le tissu adipeux sécrète l'adiponectine, trouvée dans le plasma à des concentrations élevées (5-30 mg/l). Cette hormone et son fragment carboxy-terminal se fixent à des récepteurs et, par l'intermédiaire de l'AMPc, exercent un effet protecteur du stress oxydatif. Les concentrations d'adiponectine sont réduites chez les obèses et inversement corrélées à la résistance à l'insuline et au développement du diabète. Sharma *et al.* [1] viennent de démontrer qu'il en était de même avec la protéinurie et que les podocytes glomérulaires étaient des cibles de l'hormone. Ils ont d'abord étudié 20 obèses, américains d'origine africaine, à risque élevé de diabète et observé chez eux une corrélation négative entre la concentration d'adiponectine dans le plasma et le rapport albumine/créatinine dans l'urine. Ils ont ensuite utilisé des souris invalidées pour le gène de l'adiponectine (*Ad<sup>-/-</sup>*). Ces souris ne sont ni obèses, ni hypertendues, ni diabétiques ; mais, elles sont protéinuriques et excrètent des quantités élevées de peroxyde d'hydrogène. L'induction d'un diabète de type 1 par administration de streptozotocine s'accompagne d'une protéinurie nettement plus marquée que chez les souris sauvages. À l'examen histologique en microscopie électronique, on constate une

## L'adiponectine : un lien entre tissu adipeux et protéinurie

fusion des pieds des podocytes. *In vitro*, une monocouche de podocytes se montre perméable à l'albumine, ce qui est corrigé par l'addition au milieu d'adiponectine. Des récepteurs de type 1 (AdipoR1) sont mis en évidence par PCR dans ces cellules. En outre, l'adiponectine stimule la protéine kinase A sensible à l'AMPc ainsi que la translocation à la membrane de la protéine ZO-1 (*zona occludens-1*) qui joue un rôle essentiel dans la perméabilité à l'albumine. Ces effets paraissent en relation avec l'inhibition du stress oxydatif puisque l'on observe aussi une diminution de l'expression de la NADPH-oxydase Nox4, source principale des formes actives de l'oxygène. Les souris *Ad<sup>-/-</sup>* traitées par l'adiponectine n'ont plus de protéinurie. L'effacement des pieds des podocytes disparaît comme les marqueurs tissulaires et urinaires du stress oxydatif. Ce travail explique comment l'obésité, même en l'absence de diabète, conduit à une maladie rénale et suggère que l'adiponectine ou toutes les méthodes stimulant sa synthèse sont susceptibles d'ouvrir une nouvelle voie thérapeutique. ♦

Raymond Ardaillou

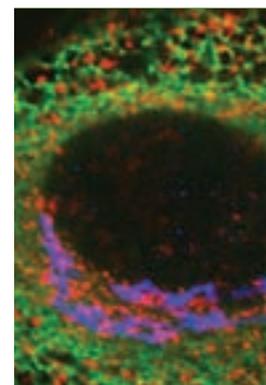
raymond.ardaillou@academie-medecine.fr

## Attention aux oncosomes !

microparticules, voici les « oncosomes »... Ces fragments de cytoplasme ne sont pas inoffensifs, et contiennent souvent des protéines cytoplasmiques et membranaires actives : antigènes immunocompétents, facteurs de coagulation, récepteurs viraux, ou, comme dans cette étude, récepteurs oncogéniques. Les chercheurs de l'Université McGill de Montréal [1] démontrent le transfert horizontal de cellule à cellule, de récepteurs transmembranaires fonctionnels et capables de conférer un phénotype tumoral à la cellule receveuse. Les auteurs ont utilisé deux lignées de gliome (U373) dont l'une exprime un récepteur EGFR standard, et l'autre EGFRvIII, une forme tronquée, spontanément phosphorylée, et oncogénique. Les deux lignées relarguent des microvésicules (qui peuvent circuler) exprimant, outre des protéines de radeaux lipidiques, les récepteurs EGFR. Pire, ces microvésicules peuvent fusionner avec les membranes de cellules intactes, *via* un mécanisme faisant intervenir la phosphatidylsérine, et être ainsi incorporées dans ces cellules hôtes. L'incorporation de vésicules U373 porteuses de l'EGFR n'a aucune conséquence, mais celle de vésicules exprimant une forme activée de EGFRvIII induit dans la cellule hôte - généralement une cellule tumorale aussi, mais de bas grade - une cascade de signalisation caractéristique (phosphorylation de Erk1/2, de la voie MAPK, phosphorylation de Akt, PDK1 et Raf) qui aboutit à l'augmentation de l'expression des gènes cibles classiques de EGFR, dont le *vegf*, *bcl-xL* et à l'extinction de *p27*/

> **Après les microvésicules, exosomes, ectosomes,**

*Kip1*, codant pour un inhibiteur du cycle cellulaire. Il en résulte une augmentation de la formation de colonies en agar, une propriété caractéristique de transformation maligne, avec perte d'adhérence au substrat, stimulation de l'angiogenèse, et survie/prolifération cellulaires accrues. Tous ces effets sont bloqués si l'on empêche l'incorporation des vésicules *via* l'annexine-V, témoignant d'une propagation horizontale de ce phénotype tumoral alors même que le nombre de cellules porteuses de la mutation génétique n'augmente pas. Il s'agit donc d'un nouveau moyen de progression tumorale, différent du mécanisme postulé de transfert de séquences ADN oncogéniques après phagocytose de cellules cancéreuses par leurs voisines normales ou faiblement agressives. Peut-être peut-il expliquer le paradoxe du petit nombre de cellules génétiquement mutantes dans une tumeur dont la plupart des cellules ont un phénotype tumoral franc. ♦



Laure Coulombel

médecine/sciences

lcoulombel@medecinesciences.org

1. Al-Nedawi K, *et al.* *Nat Cell Biol* 2008 ; 10 : 619-24.



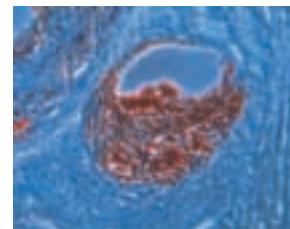
## Les calcifications coronariennes sont un facteur prédictif d'accidents cardiovasculaires

> **Le risque d'accidents cardiovasculaires et, plus particulièrement coronariens, est évalué en attribuant des notes à différents paramètres selon leur intensité.** Cette méthode, bien qu'utile, est imparfaite et la présence de calcifications coronariennes a été proposée comme paramètre supplémentaire. La prévalence de ces calcifications est variable selon l'origine des patients, la plus faible chez ceux d'origine africaine, la plus élevée chez ceux d'origine européenne. Detrano *et al.* [1] ont recherché si, malgré ces disparités, l'existence de calcifications gardait sa signification péjorative et quel facteur de risque relatif lui était associé. Ils ont utilisé, pour cela, la cohorte MESA (*multi-ethnic study of atherosclerosis*) de laquelle ils ont extrait 6 814 sujets des 2 sexes, âgés de 45 à 84 ans, sans maladie cardiaque et s'identifiant eux-mêmes comme blancs (38,6 %), noirs (27,6 %), hispaniques (21,9 %) ou chinois (11,9 %). Ces sujets ont été suivis en moyenne 3,9 ans. Un scan avec tomographies fut effectué au début de l'étude en vue de rechercher des calcifications sur les artères coronaires et de les quantifier. Les facteurs de risque connus (tabagisme, concentration élevée des lipoprotéines à basse densité (LDL) ou basse de celles à haute densité (HDL), hypercholestérolémie, hypertension artérielle, diabète, obésité) furent colligés. Les sujets furent ensuite contactés par téléphone à un intervalle de 9 à 12 mois et interrogés sur leur état de santé avec vérification en cas de maladie auprès du médecin. Il

1. Detrano R, *et al.* *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1336-45.

resta après exclusion 6 722 sujets. Chez les hommes, la prévalence des calcifications

coronariennes était de 70,4 % chez les blancs, 52 % chez les noirs, 56,6 % chez les hispaniques et 59,2 % chez les chinois. Les valeurs observées chez les femmes étaient plus faibles, 44,7, 37, 34,8 et 41,9 %, respectivement.



On compta 162 accidents coronariens dont 89 sévères avec infarctus du myocarde ou décès. Si l'on prend pour étalon le nombre d'accidents chez les sujets indemnes de calcifications, le risque relatif après ajustement sur les autres facteurs de risque était de 7,73 chez les sujets porteurs de calcifications à un faible degré (note de 101 à 300) et de 9,67 chez ceux porteurs à un degré élevé (note > 300). Le doublement de la note accroissait le risque général d'accident coronarien de 18 à 39 % et celui d'accident sévère de 15 à 35 %. Les chiffres obtenus dans chaque groupe ethnique étaient significatifs sauf celui évaluant le risque d'accidents sévères chez les chinois. L'analyse statistique montre également que le facteur « calcifications » s'ajoute aux autres facteurs connus de façon indépendante pour aggraver le pronostic. Ainsi, l'examen radiologique du cœur avec quantification des calcifications des coronaires permet d'identifier un déterminant de plus et de poids élevé dans l'évaluation du risque cardiaque. ♦

Raymond Ardaillou

raymond.ardaillou@academie-medecine.fr



> **À l'heure où la FDA doit bientôt statuer sur l'autorisation d'utilisation thérapeutique des cellules ES humaines (trois protocoles frappent à la porte), Austin Smith fait un peu de provocation dans un article en conclusion d'un remarquable travail publié dans *Nature* [1] en simplifiant à l'extrême la culture des**

cellules ES murines (ESm). Nous avons tous appris que LIF (*leukemia inhibiting factor*) et STAT3, qu'il active, étaient

indispensables à l'autorenouveau des cellules Esm, action complétée par BMP4 et le sérum, qui inhibent la différenciation. En revanche, le FGF4, *via* les voies PKB et Ras-MEK-ERK, est l'inducteur clé de la différenciation de ces mêmes Esm. Bizarrement, constate A. Smith, ni LIF ni BMP n'interfèrent avec la voie ERK, ce qui situe leur action en aval. Si tel est le cas, l'utilisation d'inhibiteurs sélectifs du récepteur de FGF4 (FGFR1) et de ses effecteurs, notamment ERK phosphorylé, devrait théoriquement suffire à remplacer BMP4 et le sérum et à favoriser l'autorenouveau des cellules ES pluripotentes. C'est effectivement ce qui se passe lorsqu'on associe deux de ces inhibiteurs, mais l'apoptose est importante. A. Smith y associe un troisième larron, un inhibiteur de la voie GSK3/ $\beta$ -caténine - mimant l'action de Wnt - et ce trio d'inhibiteurs ciblés

1. Ying QL, *et al.* *Nature* 2008 ; 453 : 519-23.

s'avère aussi efficace que l'association classique LIF + BMP/sérum pour amplifier efficacement

### Bête comme chou

des cellules ES pluripotentes - y compris à l'échelon clonal - à condition d'incuber les cellules en conditions physiologiques d'O<sub>2</sub> (5 %). Les auteurs ont validé ces résultats en utilisant des cellules ES issues de souris *fgf4*<sup>-/-</sup>, ou *erk2*<sup>-/-</sup>, ou *gsk3a* ou *gsk3b*<sup>-/-</sup>, et montré que des lignées ES peuvent être dérivées *de novo* d'embryons normaux uniquement en présence de ces

trois inhibiteurs pharmacologiques. Il n'y a aucune activation de STA3, ni d'ailleurs de Myc (clin d'œil aux travaux surexprimant cet oncogène pour reprogrammer des cellules adultes en cellules pluripotentes).

A. Smith cherche à nous convaincre que les cellules ES se comportent finalement presque comme des organismes unicellulaires élémentaires, s'autorenouveau par essence, sans qu'intervienne ni interaction cellulaire ni signal extérieur, et qui échappent en se différenciant *via* une seule voie de signalisation... élémentaire peut-être mais dangereux, car l'autorenouveau constitutionnel explique la propension de ces cellules à former des tératomes. La rumeur susurre que A. Smith appliquerait déjà cette recette aux iPS. ♦

Laure Coulombel

médecine/sciences

lcoulombel@medecinesciences.org



### > L'obésité est un problème majeur de santé publique

dans nos pays. À côté des facteurs comportementaux existent des facteurs génétiques pour lesquels ont été proposés des modèles impliquant dérégulation hormonale, défaut de récepteurs membranaires ou de facteurs de transcription. Une équipe du NIH

(National Institute of Health), à Bethesda (MA, États-Unis), propose un modèle lié à un défaut de fonctionnement du gène *Ankrd26* [1]. Il existe chez les primates une famille de gènes *POTE* exprimés dans de nombreux cancers, mais rarement dans les tissus normaux. Ils sont d'origine ancienne et évolutifs, des paralogues existent sur 8 chromosomes. Les protéines codées comportent une zone amino-terminale riche en cystéine, des répétitions d'ankyrine, et des hélices de type spectrine, pouvant interagir avec divers signaux dans la cellule. Ces gènes dérivent d'un ancêtre *Ankrd26* qu'on retrouve chez l'homme en 10p12.1, et sur le chromosome 6 chez la souris. Le gène est transcrit dans de nombreux tissus, mais la fonction de la protéine est inconnue. L'inactivation de *Ankrd26* chez la souris par insertion d'un ADNc codant la  $\beta$ -galactosidase entraîne chez l'animal homozygote un phénotype très spécifique associant une extrême obésité, un gigantisme et une résistance à l'insuline sans doute secondaire à l'obésité. Ce phénotype s'accompagne d'hyperphagie, les souris *Ankrd26*<sup>-/-</sup> consommant 4-5 g de nourriture par jour, et les souris témoins ~3 g, la dépense énergétique restant normale en

fonction de la masse. Aucun des transcrits d'autres gènes précédemment liés à l'obésité ne présentait d'anomalie. L'expression de la  $\beta$ -galactosidase dans les souris *Ankrd26*

1. Bera TK, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 270-5.
2. Dong C, et al. *Am J Hum Genet* 2005 ; 76 : 427-37.

## Obésité et gigantisme : une base génétique

*knock-in* a permis de localiser la protéine *Ankrd26* dans les noyaux arqué et médioventral de l'hypothalamus, dont le rôle dans le contrôle du comportement alimentaire est connu, ainsi que dans l'épendyme et autour des ventricules dans des zones d'interface entre circulation périphérique et cerveau. L'obésité de la souris *Ankrd2*<sup>-/-</sup> se singularise donc d'une part par la grande taille des animaux, et de leurs divers organes, d'autre part par l'évolution progressive vers un taux élevé d'insuline. Le défaut premier est au niveau de l'hypothalamus, mais la protéine *Ankrd26*, dont l'expression est étendue et qui est localisée à proximité de la membrane plasmique, pourrait contrôler le processus au niveau de chaque cellule, les motifs ankyrine et spectrine servant d'adaptateurs. Au niveau du cœur, on a constaté une élévation des taux de phospho-Akt et phospho-mTOR, sans doute due à une dérégulation de récepteur(s) intracellulaire(s). Les cellules des amas graisseux ne répondent pas aux signaux de régulation du métabolisme. On peut enfin signaler qu'un gène situé en 10p12 avait déjà été décrit comme associé à certaines obésités [2]. ♦

Dominique Labie  
Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

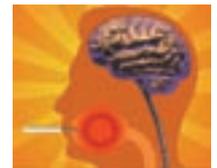
## Intoxication in utero par la nicotine

est retrouvée dans le syndrome de mort subite du nourrisson. On a attribué ces phénomènes au passage dans la circulation du fœtus de la nicotine se fixant au récepteur acétylcholine de la nicotine (nAChR) exprimé sur des cellules réglant diverses fonctions autonomes, respiration, rythme cardiaque, pression sanguine... La libération de catécholamine (CA) par les cellules chromaffines (AMC) de la médullosurrénale est une réponse essentielle au stress asphyxique de la naissance - baisse de l'O<sub>2</sub>, élévation de CO<sub>2</sub>, baisse du pH, entrée de Ca<sup>2+</sup> par inhibition de canaux K<sup>+</sup> - permettant l'adaptation à la vie extra-utérine, avant même l'innervation splanchnique. Une étude sur l'exposition prénatale au bitartrate de nicotine a été faite chez le rat par une équipe canadienne de Hamilton [1]. Les auteurs ont recherché une suppression de la sensibilité à l'hypoxie des AMC due à l'activation des nAChR endogènes. Différentes méthodes complémentaires ont été utilisées : étude sur cellules entières, dosage du calcium cytosolique par spectrofluorimétrie et mesure de la sécrétion de CA par ampérométrie. Dans des cellules de rats nouveau-nés de mères exposées à la nicotine (1 mg/kg/j), doses équivalentes à celles qui prévalent dans l'intoxication humaine, la réaction à l'hypoxie était très diminuée par rapport à celle des cellules témoins de nouveau-nés issus de mères non exposées, mais la réaction à l'hypercapnie était conservée avec l'expression des

1. Buttigieg J, et al. *FASEB J* 2008 ; 22 : 1317-26.

anhydrases carboniques comme marqueurs

de CO<sub>2</sub>. De plus, des AMC P0, traitées en culture pendant une semaine par une faible concentration de nicotine base (50  $\mu$ m) perdent leur sensibilité à l'hypoxie, phénomène aboli par la mécamylamine, qui bloque les récepteurs nAChR. L'ensemble des résultats suggère que l'action de la nicotine chez le nouveau-né au cours de périodes intermittentes d'asphyxie, est bien médiée par une activation des nAChR sur les cellules chromaffines de la médullosurrénale. L'identité exacte de cette sensibilité est encore inconnue. Un mécanisme plausible serait une dérégulation des canaux K<sup>+</sup> qui normalement évoluent en fin de grossesse. Il est à noter que la sensibilité conservée au CO<sub>2</sub>, et à l'abaissement du pH qu'il induit, prouve l'existence de voies différentes pour les deux types de sensibilité. Au cours du développement postnatal normal, la perte de sensibilité à l'hypoxie, parallèle à l'innervation cholinergique des cellules chromaffines par innervation splanchnique, est réversible par dénervation. L'intoxication par la nicotine pourrait aussi être une suppression prématurée de la sensibilité à l'hypoxie. Enfin, y a-t-il altération de la fonction des nAChR elle-même ? ♦



Dominique Labie  
Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr



## La transfusion d'hémoglobine acellulaire est-elle un espoir déçu ?

> **L'urgence d'une transfusion en cas de besoins massifs, quand le sang est indisponible** ou que la conservation réfrigérée n'est pas assurée, a fait depuis longtemps désirer l'emploi de substituts capables d'assurer l'oxygénation des tissus périphériques. Des produits non sanguins, en particulier les fluorocarbones, ont été suggérés, mais l'usage n'a pas pu en être développé. La recherche s'est focalisée sur des produits acellulaires à base d'hémoglobine (Hb), dont l'exigence était qu'ils soient fonctionnels et non toxiques. On sait l'Hb capteur de NO et entraînant de ce fait vasoconstriction et hypertension, ce qui a été vérifié au cours d'états hémolytiques aigus [1]. Son affinité pour l'oxygène est par ailleurs très élevée, il faut donc la conditionner pour que le produit utilisé soit actif dans des normes physiologiques. Différentes modifications physiques ou chimiques ont été proposées : polymérisation, *cross-linking*, pyridoxylation, pégylation, et des essais cliniques ont été autorisés par la FDA (*Federal Drug Administration*) dont les résultats ne sont connus que depuis récemment. Une méta-analyse des données, de 1980 à 2008, a été faite par des chercheurs du NIH (Bethesda, États-Unis) montrant, dans tous les essais, une toxicité comparable sans réel bénéfice clinique [2]. L'étude a porté sur 5 substituts différents : HemAssist, Hemopure, Hemolink, PolyHeme, Hemospan. Les auteurs ont dû tenir compte de paramètres multiples, nature des receveurs et du produit, modalités et doses d'utilisation, valeur des séries témoins. Ils ont pour cela constitué des

1. Minneci PC, et al. *J Clin Invest* 2005 ; 115 : 3409-17.
2. Natanson C, et al. *JAMA* 2008 ; 299 : 2304-12.

multiples, nature des receveurs et du produit, modalités et doses d'utilisation, valeur des séries témoins. Ils ont pour cela constitué des



> **La mucoviscidose (CF) est due à un déficit du canal ionique transmembranaire CFTR** (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) dont un grand nombre de mutations ont été décrites, la délétion  $\Delta 508$  étant de beaucoup la plus fréquente. La pathologie de la CF, reproduite dans les modèles de souris mutantes (désignées *Cftr*), est dominée par des manifestations respiratoires et une surinfection spécifique par *Pseudomonas aeruginosa*, dont le mécanisme est mal compris

[1, 2]. Tous ces processus augmentent avec l'âge des souris *Cftr*. Un travail coordonné à Duisburg-Essen (Allemagne) propose une interprétation qui fait intervenir l'alcalinisation anormale des endosomes : non seulement l'acidification de ces vésicules a un rôle clef pour l'activité bactéricide [4], mais un changement de pH serait source d'un dysfonctionnement de la régulation du métabolisme des sphingolipides, dont on sait l'implication dans le processus inflammatoire [3]. Or, CFTR appartient à une famille de transporteurs de lipides, et il existe normalement un équilibre entre 2 enzymes agissant à pH acide, la sphingomyélinase acide (*Asm*), qui clive la sphingomyéline en céramide, et la céramidase acide, qui consomme la céramide. Or, dans les macrophages *Cftr*, l'élévation du pH intravésiculaire de 4,5 à 5,9 réduit l'activité de l'*Asm* d'environ 35 % et celle de la céramidase de plus de 90 % [4], cette dernière se mettant au contraire à produire du céramide. Cette rupture d'équilibre provoque l'accumulation de céramide majoritairement dans les lysosomes. L'excès de céramide a été

1. Schroeder TH, et al. *J Immunol* 2001 ; 166 : 7430-8.
2. Coleman FT, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 1949-54.
3. Teichgräber V, et al. *Nat Med* 2008 ; 14 : 382-91.
4. Di A, et al. *Nat Cell Biol* 2006 ; 8 : 908-9.
5. Pier GB. *Nat Med* 2008 ; 14 : 367-9.

vérifié directement dans les organites des cellules épithéliales respiratoires et des macrophages des souris *Cftr* et des patients ; sa normalisation (*via* la dégradation pharmacologique de l'*Asm* par la triptyline ou le croisement avec des souris *Asm knockout*) abolit la réaction inflammatoire et la multiplication des bactéries introduites par voie intranasale chez l'animal déficient *Cftr*. Chez les souris *Cftr* traitées, il y a en outre réduction de l'apoptose des cellules du tractus respiratoire, facilitant, par leur relargage d'ADN, l'adhérence de *P. aeruginosa* et le développement de l'infection. Le mécanisme proposé, même s'il comporte des lacunes, a le mérite de rassembler plusieurs observations antérieures : inflammation, apoptose, susceptibilité accrue à l'infection, aggravation avec l'âge. Ces données pourraient avoir une implication clinique [5]. Peut-on envisager de minimiser les conséquences de la mucoviscidose, non pas au niveau du défaut moléculaire, mais en contrôlant les réactions responsables de sa morbidité, en normalisant (sans les abolir) les taux de céramide, contribuant à restaurer la réponse immunitaire et l'élimination de *P. aeruginosa* par les muqueuses ? ♦

sous-groupes éliminant l'un ou l'autre des paramètres. Les résultats sont similaires chez tous quel que soit le mode d'analyse. La mortalité est plus élevée chez les sujets traités par substituts que chez ceux qui ont eu une prise en charge normale, par détermination du risque relatif et de l'intervalle de confiance (RR : 1,30 ; IC95 % : 1,05-1,61) ; la fréquence des infarctus du myocarde est également nettement supérieure (RR : 2,71 ; IC95 % : 1,67-4,40). Ces différences, bien que n'étant pas statistiquement significatives en ce qui concerne la mortalité, existent dans tous les sous-groupes, se sont accentuées au cours des années et dénoncent un effet cumulatif. Elles incitent à la prudence pour tout essai ultérieur. Les auteurs du rapport soulignent deux points. Tous ces résultats, dont certains ont plus de 10 ans, n'ont été accessibles à la communauté scientifique, sous le couvert du secret de fabrication, qu'en 2007 ou 2008. Il semble par ailleurs que la FDA a autorisé de nouveaux essais sans chercher à tenir compte des essais précédents. Ces défauts de méthode ont été préjudiciables à des patients et les ont privés de la protection à laquelle ils ont droit. Y a-t-il un avenir pour cet abord de la transfusion, et lequel ? ♦

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

## Importance du pH dans la mucoviscidose

vérifié directement dans les organites des cellules épithéliales respiratoires et des macrophages des souris *Cftr* et des patients ; sa normalisation (*via* la dégradation pharmacologique de l'*Asm* par la triptyline ou le croisement avec des souris *Asm knockout*) abolit la réaction inflammatoire et la multiplication des bactéries introduites par voie intranasale chez l'animal déficient *Cftr*. Chez les souris *Cftr* traitées, il y a en outre réduction de l'apoptose des cellules du tractus respiratoire, facilitant, par leur relargage d'ADN, l'adhérence de *P. aeruginosa* et le développement de l'infection. Le mécanisme proposé, même s'il comporte des lacunes, a le mérite de rassembler plusieurs observations antérieures : inflammation, apoptose, susceptibilité accrue à l'infection, aggravation avec l'âge. Ces données pourraient avoir une implication clinique [5]. Peut-on envisager de minimiser les conséquences de la mucoviscidose, non pas au niveau du défaut moléculaire, mais en contrôlant les réactions responsables de sa morbidité, en normalisant (sans les abolir) les taux de céramide, contribuant à restaurer la réponse immunitaire et l'élimination de *P. aeruginosa* par les muqueuses ? ♦

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr



### > La contribution à la variation phénotypique

de différences quantitatives d'expression des gènes a donné lieu ces dernières années à de nombreux travaux. Cette variabilité conditionne, en effet, la sensibilité à des maladies complexes, et pourrait expliquer

les différences observées entre populations [1]. On a exploré diverses variations génétiques : SNP (*single nucleotide polymorphisms*), CNV (*copy number variants*), ainsi que les mutations de zones régulatrices, tant entre individus qu'entre groupes de populations [2, 3]. Des différences importantes ont été relevées, en particulier au Maroc, par une équipe de Toulouse [4]. Un travail récent américano-marocain introduit un autre aspect, en montrant l'influence de l'environnement géographique sur la signature d'expression des gènes [5]. Les Amazighs (Berbères) marocains sont une population génétiquement homogène [4]. Les auteurs ont mené leur recherche sur 3 groupes du Sud marocain qui distinguent la situation géographique et le mode de vie. Ils ont choisi 16 Bédouins nomades, 18 urbains à Agadir, et 12 villageois ruraux, et ont déterminé chez tous le profil d'expression d'ARN des leucocytes périphériques. Contrairement à leur attente et aux distances entre les régions choisies, ils ont constaté que le profil le plus différencié n'était pas celui des nomades, mais celui des urbains. Il y a moins de divergences entre nomades et ruraux et noma-

des et urbains, qu'entre urbains et ruraux. Des travaux antérieurs menés chez Africains et Européens avaient déjà évoqué, outre des différences

1. Stranger BE, et al. *Nat Genet* 2007 ; 39 : 1217-24.
2. Spielman RS, et al. *Nat Genet* 2007 ; 39 : 807-8.
3. Stranger BE, et al. *Science* 2007 ; 315 : 848-53.
4. Coudray C, et al. *Forensic Sci Int* 2007 ; 167 : 81-6.
5. Idaghmour Y, et al. *PLoS Genet* 2008 ; 4 : e1000052.
6. Storey JD, et al. *Am J Hum Genet* 2007 ; 80 : S502-9.

## Vaccination par aérosol bactérien

a donné lieu à des essais concernant rougeole, grippe, tuberculose. Évitant la nécessité d'injections et moins onéreuse, elle utiliserait la première ligne de défense immunitaire des muqueuses sans être invasive et améliorerait la compliance [1]. Combinant information génétique et stimulation des cytokines, elle ciblerait directement l'épithélium pulmonaire. Différentes techniques ont recherché une efficacité maximale [2]. Un travail coopératif récent, coordonné à l'Université de Caroline du Nord (Chapel Hill, États-Unis) examine les techniques employées et propose une préparation originale assurant une meilleure efficacité [3]. La nébulisation est exigeante en volume et en temps, et divers essais ont exploré l'usage de particules sèches dont la forme conditionne le pouvoir de dispersion. Les auteurs ont d'abord utilisé un modèle non pathogène, *Mycobacterium smegmatis*. Ils ont constaté l'importance des propriétés physiques des particules pour éviter les agglomérats et améliorer le rendement aérodynamique. Le meilleur résultat a été obtenu avec des particules en forme de bâtonnets (L = 1-4 µm, D = 200-400 nm), avec, en adjuvant, des particules de leucine (95 %) empêchant l'agrégation des bactéries. Sous forme scellée, ce produit est stable pendant

1. Rivas-Benita M, et al. *J Control Release* 2005 ; 107 : 1-29.
2. Lu D, Hickey AJ. *Expert Rev Vaccines* 2007 ; 6 : 213-26.
3. Garcia-Contreras L, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 1055 : 4656-60.

### > L'idée d'une vaccination

par un aérosol contenant le pathogène remonte à plusieurs décennies, elle

9 mois. Pour évaluer l'immunité cellulaire induite,

## Environnement et variabilité de l'expression des gènes

génétiques, un rôle de l'environnement [6]. Dans l'étude marocaine les auteurs ont évalué la part des différences génétiques en déterminant 300 000 SNP sur quelques individus de chaque groupe, les différences sont mineures. Ils ont éliminé le rôle de l'épigénétique en recherchant des différences de méthylation de l'ADN. Ils posent alors une question : quel peut être le rôle des différences d'expression génique sur la fonction immunitaire ? L'examen des réseaux de facteurs clefs suggère un impact sur la fonction immunitaire et la susceptibilité aux maladies chez les urbains, plus exposés aux polluants. Des différences d'expression existent au niveau des HLA classiques et non classiques, ainsi que du facteur OCT2 contrôlant la différenciation des leucocytes, et ELK1, contrôlant la transcription de *fos*, témoignant d'un effet pléiotropique sur les fonctions immunes. Quelle est la proportion de facteurs biotiques ou abiotiques, culturels, de la nutrition, d'un stress psychologique et sociologique ? L'environnement, c'est ce qui compose la transition entre un mode de vie traditionnel et la modernité. Il peut modifier les phénotypes et les pathologies. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

les auteurs ont alors procédé chez le cobaye à des essais, comparant *in vivo* l'action du BCG (100 TU, *tuberculine units*) par voie intradermique ou pulmonaire. Outre le pouvoir immunogène, les auteurs ont contrôlé l'efficacité de la protection en soumettant les animaux 6 semaines après la vaccination à une infection par un *Mycobacterium tuberculosis* virulent; quatre semaines plus tard, la charge pulmonaire en bactéries était inférieure chez les cobayes immunisés par voie pulmonaire, résultat corroboré par une moindre lésion tissulaire des poumons et de la rate. La morphologie des particules bactériennes permet donc de réaliser l'immunisation recherchée par voie pulmonaire. L'essai a été fait avec le BCG, mais la méthode devrait pouvoir être étendue à d'autres pathogènes (*Mycobacterium avium*, *Mycobacterium leprae*, *Bordetella pertussis*, *Bacillus anthracis*, *Streptococcus pneumoniae* entre autres...), et aussi à d'autres vaccins vivants ciblant les maladies virales. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr





## Robo4 contre-attaque



> La croissance des axones est orientée de façon précise par des molécules de l'environnement cellulaire [1]. Il en va de même pour l'angiogenèse avec des voies de signalisation incluant les sémaphorines, les éphrines et les protéines Slit. Chez les vertébrés, on connaît 3 protéines Slit (1-3) qui sont les ligands sécrétés, et les 4 récepteurs de la famille *roundabout* ou Robo (1-4). Il semble que chaque protéine Slit soit capable d'interagir avec chacun des récepteurs Robo. Mais Slit2 et Robo4 ont particulièrement retenu l'attention dans l'angiogenèse, car ils sont spécifiquement

exprimés dans le système vasculaire, avec toutefois des résultats contradictoires : certains concluent à une fonction pro-angiogénique de Slit2-Robo4 [2], d'autres à une fonction anti angiogénique par inhibition de la migration des cellules endothéliales [3]. Un travail récent vient d'apporter des précisions importantes sur le rôle de Slit2 et de Robo4 [4]. Les conclusions de ce travail peuvent être définies comme suit : Robo4 stabilise le réseau vasculaire en régulant l'angiogenèse anormale et l'augmentation de la perméabilité endothéliale. Pour le prouver les chercheurs ont utilisé un modèle de souris chez qui Robo4 a été supprimé et remplacé par le gène *reporter ALPP* (phosphatase alcaline placentaire). Les souris *Robo4<sup>AP/AP</sup>* (ou *Robo<sup>-/-</sup>*) sont viables et ont un développement vasculaire normal : Robo4 n'est donc pas nécessaire à ce niveau. Au cours du bourgeonnement vasculaire dans la rétine néonatale, l'expression de Robo4 se limite aux cellules endothéliales plus matures à la base du bourgeon vasculaire. En effet, comparées aux souris témoins *Robo4<sup>+/+</sup>*, les souris *Robo4<sup>AP/AP</sup>*

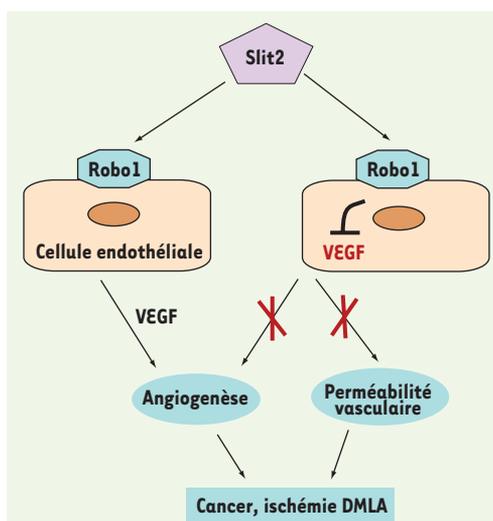
montrent une augmentation du bourgeonnement et de la migration sous l'influence du VEGF, le facteur de croissance angiogénique. Donc, durant

le bourgeonnement vasculaire, Slit2-Robo4 aurait une action inhibitrice sur la formation des néovaisseaux. De plus, Slit2-Robo4 interviendrait dans la perméabilité vasculaire. Un pré traitement par Slit2 de cellules endothéliales *Robo4<sup>+/+</sup>* et *Robo4<sup>AP/AP</sup>* stimulées par VEGF-165 (facteur proangiogénique induisant une perméabilité cellulaire) inhibe la réponse des cellules *Robo4<sup>+/+</sup>*, mais pas celle des cellules *Robo4<sup>AP/AP</sup>*. Cependant, cette réponse des cellules *Robo4<sup>AP/AP</sup>* est freinée par un inhibiteur Src. Or, on sait que les familles de kinases Src sont des médiateurs de la perméabilité cellulaire induite par le VEGF, avec formation d'œdème en cas d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral. Slit2 pourrait donc être utilisé comme inhibiteur pour protéger les tissus lésés des conséquences de l'ischémie. Mais les perspectives thérapeutiques d'une protéine Slit2 recombinante sont limitées dans la mesure où il a été démontré que Slit2-Robo1 a un effet angiogénique. Jusqu'à ce que les mécanismes d'interaction entre Slit2, Robo4 et Robo1 soient mieux compris, cibler Robo4 serait une alternative préférable. Puisque dans les bourgeons axonaux, Robo3 forme un complexe inhibant Robo1, il n'est pas impossible de supposer que Robo4 inhibe le processus angiogénique en

réponse à l'activation de Robo1 de la même façon. En attendant la compréhension complète de rôle de Slit2-Robo4 sur les vaisseaux, on entrevoit déjà de nouvelles approches thérapeutiques qui freineraient l'action de VEGF sur l'angiogenèse et l'augmentation de la perméabilité vasculaire dans les maladies ischémiques, les cancers et les rétinopathies diabétiques [5].

**Simone Gilgenkrantz**  
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org



1. Failli V, et al. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 852-4.
2. Wang B, et al. *Cancer Cell* 2003 ; 4 : 19-29.
3. Park KW, et al. *Dev Biol* 2003 ; 261 : 251-67.
4. Jones C, et al. *Nat Med* 2008 ; 14 : 448-53.
5. Legg JA, et al. *Angiogenesis* 2008 ; 11 : 13-21.

**ILLUSTRATION DES ARTICLES (VIGNETTES) :** p. 591 : cellules nerveuses (photo Pascal Dournaud - © Photothèque Inserm) - p. 591 : neurones de l'encéphale (photo Jean-Patrick Guéritaud - © Photothèque Inserm) - p. 592 : adipocytes (photo Philippe Valet - © Photothèque Inserm) - p. 592 : réticulum endoplasmique, appareil de golgi et endosomes (© photo Thierry Galli) - p. 593 : lésion d'athérome au niveau de la racine de l'aorte (© photo Giuseppina Caligiuri) - p. 607 : kératinocytes infectés par le rétrovirus CD24-IRES-GFP (© photo Thierry Magnaldo) - p. 621 : cellule infectée par le VIH (photo Jean-Claude Chermann - © Photothèque Inserm) - p. 629 : vue transversale d'ADN (photo Jean-Louis Martin - © Photothèque Inserm) - p. 635 : culture primaire d'hépatocytes sur collagène (photo Bruno Clément - © Photothèque Inserm).

## Le virus H5N1 et les canards



fuligule  
morillon

colvert

canard  
siffleur

canard  
chipeau

sarcelle

> Le virus grippal très pathogène H5N1, apparu en Chine dans les années 1990, a évolué vers une épidémie de diffusion universelle. En Asie du Sud-Est, il resurgit périodiquement, entraînant des cas humains souvent mortels, cela malgré les mesures de contrôle : des millions d'animaux abattus, des pertes économiques énormes. Par ailleurs, H5N1 a émigré pratiquement vers tous les continents soulevant la hantise d'une épidémie. Dans les pays d'origine et de résurgence du virus, les facteurs de risque et la présence de réservoir(s) ont été explorés au cours de 3 vagues épidémiques récentes (2004 et 2005) [1]. Étaient en cause l'abondance des canards, mais aussi des oies et des poulets, les facteurs humains de population, les données topographiques, les méthodes de culture et d'exploitation du riz à 3 récoltes par an, repérées par satellite. Ces variables ont été évaluées par des méthodes statistiques. Des travaux menés en Thaïlande émergent un profil constant d'une épidémie à l'autre, dans lequel interviennent la densité de population, l'association de nombreux canards en liberté et d'une culture intensive du riz, dont le *paddy* nourrit canards et volatiles sauvages. Ce modèle s'applique au Vietnam malgré des méthodes de culture et d'élevage différentes, il a toutes chances d'être valable au Cambodge et au Laos. Il serait utile de l'évaluer dans des pays plus distants, Indonésie, ou même delta du Nil en Égypte, région de Kano au Nigéria. Mais le problème n'est pas seulement la résurgence du virus H5N1 dans les pays d'origine, il est aussi celui des vecteurs qui en assurent la diffusion sur de longues distances, au Moyen Orient, en

Europe et en Afrique. La question a été étudiée par une équipe du centre Erasme à Rotterdam [2]. Elle ne peut être que le fait d'oiseaux sauvages excréant le virus en l'absence de tout épisode pathologique. Des épidémies en 2005, observées au Kazakhstan, en Turquie, Roumanie, Ukraine, coïncidaient avec la migration d'espèces aquatiques sauvages. En 2006-2007 des cas ont été signalés dans différents pays européens. L'hypothèse du rôle d'oiseaux migrateurs a été testée par l'infection expérimentale de 6 espèces de canards par un isolat européen de H5N1. Seuls le fuligule morillon et le canard plongeur présentèrent des signes neurologiques, une encéphalite infraclinique existait chez le canard chipeau, les autres espèces, du genre *Anas*, n'étant pas affectées. L'excrétion pharyngée du virus était forte chez les espèces malades et chez le colvert, faible chez la sarcelle, le canard siffleur et le canard chipeau. Il semble donc que le colvert est le candidat numéro 1 à être vecteur : il n'est pas malade, mais il excrète le virus en abondance ; le fuligule morillon, qui est malade, serait au contraire une sentinelle. Résurgence ou diffusion, ce sont des canards qui sont coupables. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

1. Gilbert M, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 4769-74.

2. Keawcharoen J, et al. *Emerg Infect Dis* 2008 ; 14 : 600-7.

## Prix Allergan de la SFO 2008



Docteur Pierre Loïc Cornut  
lauréat du Prix 2008

Les laboratoires Allergan ont le plaisir de vous annoncer que le Prix Allergan de la SFO 2008 a été attribué cette année au **Dr Pierre Loïc Cornut** (Service du Pr Ph. Denis - Hôpital Édouard Herriot - Lyon) pour un travail original intitulé « *Identification microbiologique par PCR panbactérienne et culture des endophtalmies de survenue retardée à Moraxella associées aux bulles de filtration* ». Ce prix a été décerné pendant le congrès de la SFO, le mardi 13 mai 2008.

*Le Prix Allergan de la SFO récompense, à hauteur de 5 000 €, un travail de recherche original pharmacologique, clinique, paraclinique ou thérapeutique réalisé par un ophtalmologiste dans le domaine du glaucome.*

Comité scientifique 2008 : Professeurs Jean-Paul Renard (Hôpital Militaire du Val de Grâce - Paris), Jean-Philippe Nordmann (CHNO des Quinze-Vingts - Paris), Jean-François Rouland (Hôpital Huriez - CHRU de Lille), Philippe Denis (Hôpital Édouard Herriot - Lyon), Docteurs Éric Sellem (Centre Ophtalmologique Kléber - Lyon) et Philippe Lassalle (Laboratoire Allergan) sous la présidence du Pr Joseph Colin (CHU Pellegrin - Bordeaux), président de la Société Française d'Ophtalmologie.

Les laboratoires Allergan renouvellent ce Prix pour l'année 2009, qui sera remis pendant le 115<sup>e</sup> Congrès de la SFO, en mai 2009. Les candidats devront soumettre leur dossier **avant le 1<sup>er</sup> mars 2009**.

Pour tout renseignement complémentaire sur les modalités de candidature, merci de vous adresser directement au secrétariat du Prix au 04 92 92 44 76 ou à l'adresse Email suivante : lassalle\_philippe@allergan.com