

SOMMAIRE DES BRÈVES

- 917 • Toxicité rétinienne d'une drogue récréative en vente libre, les poppers
- 918 • Quel VEGF inhiber, quel VEGF conserver ?
- 918 • Cibler les cellules souches cancéreuses est possible dans le cancer du foie
- 919 • Réversion par recombinaison mitotique dans l'ichtyose en confettis
- 919 • Quand les plaquettes se prennent les pieds dans les filets !
- 920 • Le sucre pour détecter les pathogènes chez les insectes vecteurs
- 920 • Comment rajeunir son cerveau grâce... à la marche !
- 921 • Migraine et glutamate : une piste à suivre
- 921 • L'altruisme des bactéries résistantes aux antibiotiques
- 922 • L'homme est meilleur que la machine pour replier une protéine
- 922 • Les ruses de *S. typhimurium*
- 923 • Les signatures des Argiopes



> Dans une lettre à l'éditeur parue récemment dans le *New England Journal of Medicine*, notre équipe rapporte 4 cas de toxicité rétinienne immédiatement après inhalation de dérivés nitrés à visée récréative, communément appelés poppers [1]. Ce sont de puissants vasodilatateurs de la classe des donneurs de monoxyde d'azote (NO), initialement utilisés en cardiologie pour leurs propriétés anti-angineuses. L'imagerie optique en haute résolution par OCT (*optical coherence tomography*) de la rétine a mis en évidence chez ces patients des anomalies des segments externes des photorécepteurs de la fovéa, zone responsable de la vision précise. Pour deux des patients, les symptômes et les anomalies de l'OCT ont disparu en plusieurs semaines, mais les autres avaient un état inchangé après plusieurs mois, alors qu'ils n'avaient pas, semble-t-il, repris de poppers. À la suite de ce travail, nous avons identifié sept autres patients ayant présenté une telle toxicité, y compris des sujets ne se plaignant pas de problèmes visuels. La fréquence de ces anomalies visuelles après l'inhalation de poppers, drogue récréative très populaire car en vente libre, est donc probablement sous-estimée. La physiopathologie de cette toxicité est incertaine. Nous avons confirmé que le produit incriminé ne contenait que du nitrate d'isopropyle, une des classes de poppers les plus consommées. Le NO est donc directement toxique pour les photorécepteurs centraux, peut-être *via* une hyperactivation de la cascade de phototransduction, de façon similaire à un phototraumatisme. Ceci devrait alerter les consommateurs de poppers et les ophtalmologistes quant à l'effet potentiellement toxique des dérivés nitrés à forte dose sur la rétine. ♦

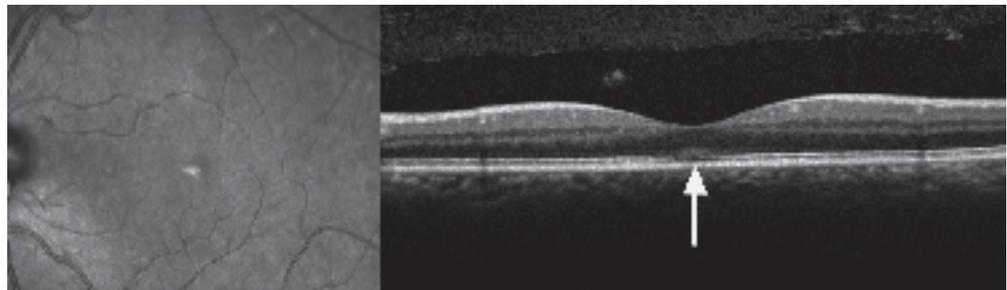


Image du fond d'œil et tomographie de cohérence optique (OCT) d'un sujet présentant une altération des photorécepteurs visible sous la forme d'un flou localisé (flèche) responsable d'une baisse d'acuité visuelle.

Toxicité rétinienne d'une drogue récréative en vente libre, les poppers

1. Vignal-Clermont C, et al. *N Eng J Med* 2010 ; 363 : 1583-5.

Isabelle Audo^{1,2}, Catherine Vignal-Clermont³,
José-Alain Sahel^{1,2,3}, Michel Paques^{1,2,3}

¹Inserm, UMR S968, CNRS, UMR7210,
Université Pierre et Marie Curie Paris 6,
Institut de la vision,
17, rue Moreau, 75012 Paris, France.

²CMR/CIC 503 Inserm, CHNO des Quinze-Vingts,
28, rue de Charenton, 75012 Paris, France.

³Fondation ophtalmologique Adolphe de Rothschild,
25, rue Manin, 75019 Paris, France.

Isabelle.audo@inserm.fr

Quel VEGF inhiber, quel VEGF conserver ?

1. Qiu Y, et al. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 1498-509.
2. Cézé N, et al. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 1099-104.

Il agit sur les cellules endothéliales et, en particulier, sur celles des capillaires glomérulaires comme le suggère la toxicité rénale des anticorps ciblant cette molécule. En fait, deux sous-familles sont obtenues par épissage alternatif de l'ARN de l'exon 8 terminal : les isoformes pro-angiogéniques (VEGF_{xxx}) et celles anti-angiogéniques (VEGF_{xxxb}) qui inhibent aussi la perméabilité capillaire. Il existe plusieurs isoformes dans chacune de ces 2 familles, résultant de l'épissage alternatif des exons 6 et 7. Chez l'homme, l'isoforme prédominant dans les 2 cas a 165 acides aminés. On a aussi montré que les VEGF, en plus de leurs effets sur l'endothélium, agissaient sur les neurones et les podocytes, ces derniers jouant un rôle majeur dans la perméabilité glomérulaire. Qiu *et al.* [1] ont voulu savoir si les VEGF_{xxx} et VEGF_{xxxb} avaient des effets distincts sur la fonction de ces cellules. Pour cela, ils ont créé une lignée de souris exprimant spécifiquement dans les glomérules le VEGF_{165b} sous le contrôle du promoteur de la néphrine, protéine strictement podocytaire. La perméabilité à l'eau des glomérules fut mesurée *in vitro* sur des glomérules isolés de souris en appréciant les modifications du volume glomérulaire lors de la création d'un gradient osmotique en présence d'une solution concentrée d'albumine. Le coefficient K_f (produit de la surface de filtration par le coeffi-

> Le **vascular endothelial growth factor-A** (VEGF-A) est habituellement considéré comme un peptide vasodilatateur, angiogénique et favorisant la perméabilité capillaire.

cient de perméabilité) diminuait fortement chez les homozygotes et, à un moindre degré, chez les hétérozygotes par rapport aux souris sauvages. L'incubation des glomérules en présence de VEGF₁₆₅ restaura des coefficients de perméabilité normaux chez les souris transgéniques. De même, l'adjonction au milieu d'incubation des glomérules normaux de concentrations croissantes de VEGF_{165b} recombinant humain était associée à une diminution progressive du K_f. Les souris transgéniques présentaient un phénotype normal jusqu'à l'âge de 18 mois, contrairement à ce qui a été observé chez les souris surexprimant le VEGF₁₆₄ ; leurs reins étaient normaux à l'examen histologique. Cependant, l'examen en microscopie électronique montrait une diminution du nombre de fenestrations de l'endothélium des capillaires glomérulaires. Ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives. L'utilisation d'anticorps spécifiquement dirigés contre le VEGF_{xxx} et non contre l'ensemble des 2 sous-familles (VEGF-A), ce qui est le cas du bévacizumab [2], permettrait probablement d'atténuer la toxicité rénale du traitement actuel. ♦

Raymond Ardaillou

raymond.ardailou@academie-medecine.fr

> Les cellules souches cancéreuses sont des cellules en sommeil ou se multipliant lentement que l'on pense être à l'origine de différents types de cancer. Elles constituent une faible fraction de la population cellulaire tumorale totale et sont insensibles à la chimiothérapie et à la radiothérapie anticancéreuses qui sont actives seulement sur les cellules proliférantes. D'où l'intérêt de les identifier et de découvrir des molécules cibles pouvant être à la base de nouveaux traitements. Haraguchi *et al.* [1], qui avaient identifié précédemment une fraction accessoire de cellules du foie enrichie en cellules souches cancéreuses [2], viennent de montrer qu'un tel programme était réalisable. L'analyse des 268 gènes surexprimés dans cette fraction a conduit à retenir CD13 (une aminopeptidase) comme le meilleur marqueur parce qu'il est présent dans toutes les lignées cellulaires de cancer du foie étudiées et détecté essentiellement dans les cellules au stade G0/G1. Transplantées chez des souris immunodéficientes (NOD/SCID), 500 cellules CD13⁺ suffisaient pour produire une tumeur alors qu'il



fallait au moins 10 000 cellules CD13⁺ pour obtenir le même résultat. CD13 était également exprimé dans les « sphères », agrégats cellulaires que forment les cellules souches en proliférant *in vitro*, dans ce cas les cellules cancéreuses de la lignée HuH7. Les cellules CD13⁺ résistent à la chimiothérapie comme le montre l'élévation marquée de leur pourcentage (x 20) dans les tumeurs après traitement par le 5-FU ou la doxorubicine. Lorsqu'on inhibe l'antigène CD13 avec l'anticorps monoclonal correspondant ou un inhibiteur spécifique de sa fonction enzymatique (ubenimex ou bestatine), la prolifération cellulaire est supprimée

Cibler les cellules souches cancéreuses est possible dans le cancer du foie

1. Haraguchi N, et al. *J Clin Invest* 2010 ; 120 : 3326-39.
2. Haraguchi N, et al. *Stem Cells* 2006 ; 24 : 506-13.

de façon dose-dépendante et les cellules sont détruites par apoptose.

L'étude d'un clone de cellules cancéreuses résistant à la doxorubicine montre que ces cellules sont, en revanche, sensibles aux anticorps anti-CD13. En clinique, CD13 est exprimé préférentiellement dans les cancers du foie résistant aux traitements. On constate que les cellules CD13⁺ survivent et sont essentiellement localisées le long de la capsule du foie, siège habituel des récidives. Les concentrations intracellulaires de formes actives de l'oxygène sont diminuées dans les cellules CD13⁺, expliquant le peu de lésions induites par la radiothérapie et la chimiothérapie sur l'ADN de ces cellules. Chez les souris immunodéficientes porteuses de greffes tumorales, la combinaison d'un inhibiteur de CD13 et d'une chimiothérapie génotoxique, comme le 5-FU, réduit le volume de la tumeur de façon plus marquée que chacun de ces traitements appliqué isolément. En effet, le 5-FU inhibe les cellules proliférantes et l'inhibition de CD13 supprime l'autorenouvellement des cellules souches et leur différenciation en cellules cancéreuses. On voit là que, combinée à un traitement classique, l'inhibition de CD13 agissant à l'origine du processus cancéreux pourrait représenter une nouvelle voie thérapeutique. ♦

Raymond Ardaillou

raymond.ardailou@academie-medecine.fr



> Parmi les nombreuses ichtyoses congénitales, l'ichtyose en confettis ou IWC (pour *ichthyosis with confettis*) est une forme très rare, souvent sporadique, caractérisée par

une érythrodermie ichtyosiforme réticulaire néonatale sévère avec kératodermie palmoplantaire [1]. Sa particularité tient à l'apparition, très tôt au cours de la vie, de multiples zones claires et arrondies disséminées sur tout le corps. Jusqu'à présent, l'étiologie de cette ichtyose était inconnue. Une équipe états-unienne démontre à la fois le mécanisme d'apparition de ces taches claires ressemblant à des confettis et la mutation génétique à l'origine de l'IWC [2]. Chez les malades, l'étude histologique de la peau érythrodermique montre un épiderme épaissi, avec perte de différenciation des couches situées au-dessus de la couche basale, des vacuolisations périnucléaires et une rétention des noyaux cellulaires dans le stratum corneum. En revanche, les régions de peau claire ont une structure normale. L'hypothèse d'une réversion par recombinaison mitotique était envisagée depuis longtemps. Pour le démontrer, les auteurs ont tout d'abord effectué une étude comparative de l'ADN des régions de peau saine et pathologique. Ils ont constaté une LOH (*loss of heterozygosity*) par délétion de régions du chromosome 17. Ces délétions en 17q étaient variables mais elles comportaient toutes une région commune en 17q21-22 correspondant à un *cluster* de gènes codant 28 kératines de type 1 et 24 protéines associées aux kératines. Ensuite, l'étude comparative de l'ADN des deux parents indemnes et d'un enfant atteint d'IWC (par séquençage haut débit et par méthode de Sanger) a montré que ce dernier était porteur d'une mutation *de novo* dans le gène *KRT10*. Le séquençage de *KTR10* chez une dizaine d'autres enfants atteints (cas sporadiques et familiaux) a montré chaque fois le même type de mutation dominante, résultant en une redirec-

Réversion par recombinaison mitotique dans l'ichtyose en confettis

1. A. Brusasco, et al. *Dermatology* 1994 ; 188 : 40-5.
2. Choate KA, et al. *Science* 2010 ; 330 : 94-7.
3. Darmon MY, et al. *Mol Biol Rep* 1987 ; 12 : 277-83.
4. Chihev CC, et al. *Am J Hum Genet* 1994 ; 54 : 179-90.

tion de *KTR10* du réseau de filaments de cytot kératine vers le nucléole. Aucune mutation analogue n'a été

retrouvée chez les sujets témoins. *K10*, isolée en 1987 [3], est fortement exprimée dans les couches suprabasales de l'épiderme et forme des hétérodimères avec la kératine 1. D'autres mutations de *K10* sont retrouvées dans diverses érythrodermies ichtyosiformes et dans des hyperkératoses épidermolytiques [4]. Mais la survenue des réversions, qui créent ici des zones de peau saine assez grandes et nombreuses est exceptionnelle. Ces réversions ne s'observent pas dans d'autres ichtyoses dues aussi à *K10*. L'hypothèse d'une forte pression de sélection se pose du fait de la grande fréquence des réversions somatiques et aussi en raison de la taille des zones de peau révertantes, qui peut atteindre jusqu'à 3 à 4 cm alors qu'il est admis qu'une cellule souche donne environ dans la peau humaine une surface de 0,25 à 0,5 mm². Il reste maintenant à comprendre par quel mécanisme le type de mutation responsable de l'IWC est capable de favoriser les recombinaisons mitotiques. ♦

Simone Gilgenkrantz
Médecine/Sciences

simosimone.gilgenkrantz@gmail.com

Quand les plaquettes se prennent les pieds dans les filets !

1. Gougerot-Pocidallo M-A, et al. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 464-5
2. Baker V, et al. *Malar J* 2008 ; 7 : 41
3. Marcos V, et al. *Nat Med* 2010 ; 16 : 1018-23
4. Fuchs TA, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010 ; 107 : 15880-5.

> En 2007, une Nouvelle dans Médecine/Sciences faisait le bilan de trois ans de travaux sur un mécanisme bactéri-

ricide original porté par les polynucléaires neutrophiles (PN) [1]. En effet, des stimulus, tels que le phorbol myristate acétate provoquent, *in vitro*, la libération par les PN de filaments extracellulaires (les NET, *neutrophil extracellular traps*). Les « filets » ainsi formés peuvent piéger puis détruire les bactéries selon un processus qui fait intervenir les divers composants des NET, ADN, histones et protéases [1]. Les PN manifestent alors un type particulier de mort lié à la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). L'existence des NET a été ensuite observée par marquage de l'ADN dans le sang d'enfants infectés par l'agent de la malaria *Plasmodium falciparum* [2] et, récemment, dans le liquide alvéolaire des poumons de patients atteints de mucoviscidose, ceci étant associé à une fonction pulmonaire altérée et à l'inflammation locale [3]. Cependant, ce qui déclenche la formation des NET *in vivo*, et leur rôle exact, positif ou néfaste, dans les pathologies demeurent des énigmes. Une équipe de Boston vient d'explorer l'idée que les NET pourraient favoriser la formation de thrombus [4]. Effectivement, *in vitro*, dans des chambres de perfusion et en système de flux, les NET trappent les

plaquettes purifiées, ces dernières devenant activées avec formation de pseudopodes et d'agrégats. Les globules rouges sont également piégés si du sang total est perfusé. Ces effets des NET sont dépendants de l'ADN et des histones (spécifiquement H3 et H4). Enfin, lorsque des thromboses sont induites par occlusion pendant 6h d'une veine iliaque chez des babouins, une augmentation (2,5 fois) de l'ADN plasmatique est mesurée au bout de deux jours et persiste pendant six jours. À ce moment, la présence d'ADN extracellulaire en forme de filets est spécifiquement observée au niveau des thrombus. Ainsi les NET, bénéfiques par leur action antimicrobienne, peuvent en revanche être délétères en étant présents aux sites inflammatoires et en contribuant à la thrombose. Gageons que les travaux futurs sur ce thème permettront de décider s'il faut imaginer des thérapies favorisant ou non leur existence. ♦



Danièle Kerbiriou-Nabias
Médecine/Sciences

daniele.kerbiriou-nabias@inserm.fr



Le sucre pour détecter les pathogènes chez les insectes vecteurs

1. Hall-Mendelin S, et al. *Proc Nat Acad Sci USA* 2010 ; 107 : 11255-9.
2. van den Hurk AF, et al. *J Med Entomol* 2007 ; 44 : 845-50.
3. Foster VVA. *Annu Rev Entomol* 1995 ; 40 : 443-74.

> **La transmission de virus** par des arthropodes est un problème de santé global.

La dengue, le virus du Nil occidental, le chikungunya, d'autres arbovirus émergents sont cause de morbidité et de mortalité dans des zones de plus en plus larges. Les méthodes de surveillance, par identification du virus chez le patient ou le vecteur ou par utilisation d'animaux sentinelles, s'avèrent insuffisantes, tardives ou longues et onéreuses. Des équipes australiennes du Queensland proposent une méthode simple et rapide qui exploite la présence du pathogène dans la salive du moustique vecteur [1]. Les auteurs avaient déjà mis en évidence l'expectoration de la salive contaminée quand le moustique s'alimente en sucre [2]. Utilisant comme appât une carte imprégnée de miel et traitée pour inactiver les virus et préserver pendant au moins 7 jours les acides nucléiques, ils ont montré que celle-ci permet la caractérisation du virus par transcriptase inverse en temps réel (RT-PCR). L'inactivation des virus vivants est de plus une sécurité pour le personnel qui manipule ces cartes. Le processus, testé sur plusieurs virus, s'est également vérifié sur 2 moustiques, *Culex annulirostris* et *Aedes aegypti*. L'addition au miel d'un colorant bleu a permis de démontrer que l'expectoration du virus pouvait avoir lieu (dans 75 % des cas pour *A. aegypti*) de manière indépendante de la pénétration de ce colorant dans l'organisme de l'insecte, donc de l'absorption du miel. Dans des essais de terrain pratiqués en climat tempéré ou tropi-

> **La retraite, l'absence d'activité, la maladie, l'éloignement des proches ou encore leur disparition** sont autant de motifs de fragilité physique, psychique et sociale chez les plus âgés. Ces éléments se traduisent souvent par l'adoption d'un mode de vie sédentaire, qui constitue très vite une grande menace puisque l'inactivité physique est un facteur aggravant des effets du vieillissement. D'après les résultats d'une étude américaine [1], la pratique, même modérée, de la marche pourrait ralentir les effets du temps sur les facultés intellectuelles, voire inverser le déclin cognitif chez les individus âgés. De nombreuses études ont mis en avant les bienfaits de l'activité physique sur les performances cognitives (telles que la mémoire, l'attention ou l'orientation). Cependant, l'originalité de ce nouveau travail réside dans la durée de suivi des participants (examinés à 6 et 12 mois) et dans la mise en évidence que seulement deux heures de promenade par semaine suffisent à exercer un effet anti-âge significatif sur la fonction cérébrale. Au niveau méthodologique, 65 personnes âgées (de 55 à 80 ans), atteintes ou non de démence, ont été recrutées ainsi qu'une cohorte de 32 jeunes adultes (de 18 à 35 ans). Les sujets âgés étaient divisés en deux groupes : le premier devait pratiquer la marche à pied (40 minutes, trois fois par semaine), et le second se livrer à des exercices d'étirements et d'aérobic. La connectivité fonctionnelle de plusieurs régions du cerveau a été mesurée par des techniques de neuro-imagerie par résonance magnétique (IRMf), en se concentrant plus particulièrement sur les circuits neuronaux connus pour être dégradés au cours du vieillissement. Les chercheurs ont notamment exploré le réseau neuronal spécifique de l'état de repos, ou *default mode network*, chargé d'assurer un mode minimum de fonctionnement cérébral lorsque le sujet n'est pas engagé dans une activité cognitive précise. Ce réseau cérébral par défaut fait depuis peu l'objet d'un intérêt croissant car il semble perturbé dans des pathologies psychiatriques comme la maladie d'Alzheimer, l'autisme ou la schizophrénie. Au bout d'un an, les scientifiques de l'étude ont observé que la connectivité des cellules nerveuses impliquées dans le mode par défaut était clairement améliorée dans le cerveau des seniors ayant pratiqué la marche (la gymnastique n'ayant pas produit



cal, des pièges contenant ces cartes ont été installés pendant au moins 11 semaines. Les moustiques et les cartes ont été enlevés et analysés une fois par semaine. Les résultats ont été variables (entre 3 et 15 cartes positives sur 60) selon les sites géographiques des pièges et les virus identifiés. Le sucre est un métabolite essentiel à l'énergie du moustique [3] et le miel est le meilleur appât par sa composition, glucose et fructose, et sa consistance humide, permettant mieux qu'un sucre sec la survie de l'insecte et la préservation des ARN viraux : son pouvoir antibactérien inhibe l'effet des ARNases bactériennes. La stratégie, testée sur le *Ross river virus* (RRV), le *Barmah forest virus* (BFV), le chikungunya (CHIKV) et le *West Nile virus* (WNV), devrait être largement appliquée et permettre l'identification de nouveaux virus. Si tous les moustiques vecteurs sont amateurs de nectars sucrés, pourrions-nous explorer chez les anophèles vecteurs de *Plasmodium* ? Si la salive du moustique contenait alors des sporozoïtes de *Plasmodium*, ceux-ci, préservés sur les cartes, permettraient-ils une méthode de surveillance du paludisme ? La méthode, simple et peu onéreuse, justifie des essais sur divers arthropodes à la recherche de divers virus. Pourrait-elle se substituer à des modèles animaux dans des études de transmission ? Le sucre, le miel, cela paraît simple, on en fait un outil scientifique. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin, Paris, France

dominique.labie@inserm.fr

Comment rajeunir son cerveau grâce... à la marche !

1. Voss MW, et al. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 26 August 2010 doi: 10.3389/fnagi.2010.00032.

d'effet notable). Ce résultat est curieux car, d'après plusieurs travaux réalisés dans le sillage du neurologue américain Marcus E. Raichle, les images cérébrales du cerveau au repos fourniraient des informations précieuses sur la perception par le sujet de sa propre existence (le concept de « soi ») et de sa place dans le monde qui l'entoure. Ainsi, la promenade pourrait ralentir le vieillissement du cerveau en agissant sur les moments où la pensée vagabonde et refait le monde, en particulier le monde social. À côté des perspectives qu'offre cette étonnante découverte dans le domaine des neurosciences, ce travail éclaire donc également sur la nécessité de rompre la solitude et l'isolement social dont souffrent certaines personnes âgées au quotidien, en les impliquant dans des actions et des divertissements, même de manière sporadique. Pour terminer, il faut signaler que les promeneurs âgés ont globalement enregistré de meilleurs scores lors des tests cognitifs, et qu'un autre de leurs circuits cérébraux, le réseau fronto-exécutif (impliqué dans des processus aussi complexes que la planification ou la gestion multitâches), a également connu un *lifting*. Pas de doute, rien de tel qu'une bonne balade pour garder un cerveau en bon état, de marche bien sûr. Surtout si « les seules pensées valables viennent en marchant » (Nietzsche, *Le Crépuscule des idoles*). ♦

Abdel Ouacheria

IBCP-CNRS UMR 5086, Lyon, France

a.ouacheria@ibcp.fr

Migraine et glutamate : une piste à suivre

1. Anttila V, et al. *Nat Genet* 2010 ; 42 : 869-73.
2. Endad L, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 21300-5.
3. Purves D, Coquery JM. *Neuroscience*, De Boeck Univ. édit, 2005, 840p.

d'une composante génétique dans les migraines communes, aucun élément n'avait été trouvé. En Europe, environ 8 % des hommes et 17 % des femmes souffrent de migraine. Ils sont en bonne compagnie puisque Pascal, Voltaire, Freud, Gide, – pour n'en citer que quelques uns – en étaient eux aussi affligés. Faible consolation pour une affection bénigne, certes, mais extrêmement douloureuse, atteignant généralement un hémicrâne, parfois précédée d'une aura, et rendant souvent toute activité impossible. Les importants moyens reçus par EUROHEAD (*Migraine genes and neurobiological pathways*) dans le sixième programme-cadre (6^e PC) européen, destiné au consortium de chercheurs internationaux regroupés autour de ce sujet, ont enfin permis de fournir un premier indice génétique sur la physiopathologie de la migraine. L'étude sur génome entier effectuée sur plusieurs milliers d'Européens migraineux avérés comparés à des sujets normaux, a montré un variant commun de susceptibilité en 8q22.1 [1]. L'association de ce marqueur, rs1835740, à la migraine est retrouvée dans deux cohortes de façon statistiquement significative. Or, rs1835740 est situé entre deux gènes impliqués dans l'homéostasie du glutamate : *PGCP* et *MTDH*. La *MTDH* (ou métadhérine), étudiée jusqu'à présent en cancérogenèse [2], agit en freinant l'action d'un transporteur majeur du glutamate dans les cellules gliales : *SLC1A2* (ou *EAAT2* pour *excitatory amino acid transporter 2*). On sait que la souris dépourvue de *EAAT2* présente des crises d'épilepsie létales. On sait, d'une façon plus générale, que le glutamate est éliminé de la

> Il existe plusieurs types de migraines, dont les migraines hémiplegiques familiales (FHM), causées par des mutations de gènes codant des canaux ioniques. Mais jusqu'à présent, et malgré l'existence

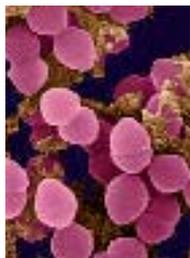
fente synaptique par des EAAT et qu'il existe plusieurs types de transporteurs (dans les cellules gliales, dans les terminaisons présynaptiques). Le glutamate recapturé par les cellules gliales est converti en glutamine qui est ensuite transportée hors des cellules gliales jusque dans les terminaisons nerveuses [3]. Dans le cas de la migraine, l'excès de glutamate dans la fente synaptique pourrait entraîner soit une propension à générer une « dépression corticale envahissante », phénomène qui serait à l'origine des manifestations neurologiques de l'aura migraineuse, soit une action de sensibilisation sur les contrôles centraux complexes, impliquant le système trigémino-vasculaire, induisant la crise migraineuse et ses manifestations allodyniques¹. Il semble que les sujets porteurs du variant rs1835740 soient surtout des migraineux avec aura. Espérons que cette nouvelle piste permettra d'aller plus loin dans la compréhension du mécanisme physiopathologique des migraines communes et aidera à la découverte de nouveaux traitements moins palliatifs pour cette maladie récurrente et si douloureusement invalidante. ♦

Simone Gilgenkrantz

Médecine/Sciences

simsimone.gilgenkrantz@gmail.com

¹ L'allodynie est une douleur suscitée par un stimulus habituellement non douloureux (contrairement à l'hyperalgie correspondant à l'exacerbation d'une douleur légère).



> Il est couramment admis que la résistance aux antibiotiques est due à la mutation spontanée de gènes bactériens transmis à l'ensemble d'une population par transfert horizontal. Les bactéries mutées pourraient en particulier éliminer l'antibiotique, permettant ainsi leur croissance même en présence de ces antibiotiques (voir ce numéro, articles sur la résistance bactérienne). Le travail de l'équipe de J.J. Collins, de l'Université de Boston, explore la dynamique du développement de cette résistance et montre

qu'elle est le fait de quelques cellules dont la modification phénotypique permet la survie de l'ensemble des bactéries [1]. Les auteurs ont, pour cela, soumis une culture d'*Escherichia coli* à des concentrations croissantes de norfloxacine choisies de telle façon que 60 % de la croissance de la culture seulement soient inhibés. Mais curieusement, lorsque les auteurs ont analysé la résistance de clones individuels, la majorité de ces isolats étaient moins résistants que la culture prise dans son ensemble (l'évaluation est faite par la mesure de la CMI, concentration minimale inhibitrice de l'antibiotique). Quelques isolats avaient au contraire un comportement inverse et une CMI très supérieure, comme si, dans la population générale, ces rares clones très résistants procuraient un bénéfice aux isolats de plus faible résistance, très majoritaires. L'analyse protéomique du surnageant de clones très résistants a identifié la tryptophanase, enzyme qui clive le tryptophane en ammoniac, pyruvate et indole. Le mécanisme d'action de l'indole fut déterminé par analyse transcriptionnelle différentielle entre mutants incapables de produire l'indole et bactéries sauvages, et deux types de modifications moléculaires furent identifiées : l'augmentation d'une pompe (de type MDR *multidrug resistance*) effluant l'antibiotique, et l'activation de mécanismes protecteurs contre le stress oxydatif. Indépendamment de la production d'indole, des mutations furent aussi identifiées dans le génome des bactéries résistantes :

L'altruisme des bactéries résistantes aux antibiotiques

1. Lee HH, et al. *Nature* 2010 ; 467 : 82-6.
2. Youk H, van Oudenaarden A. *Nature* 2010 ; 467 : 34-5.

elles touchaient l'ADN gyrase – une cible de la norfloxacine –, un régulateur de l'activité des pompes d'efflux et une pompe spécifique de la norfloxacine. Les auteurs en déduisent une modélisation du développement des résistances avec le temps et la pression antibiotique et du comportement respectif des sous-populations de résistance variable composant la culture globale. L'aspect original du travail actuel est d'avoir dissocié dans la dynamique de résistance le rôle propre des mutations bactériennes et le rôle facilitateur de l'indole. Ce mécanisme, qualifié d'« altruisme », implique de la part de ces mutants minoritaires un investissement énergétique prolongé qui dépasse leurs besoins propres et protège, via l'indole, la croissance d'une population vulnérable [5]. Les auteurs ont recherché si cet « altruisme » existait en réponse à d'autres antibiotiques, et l'ont également détecté en présence de gentamicine ; il s'agit donc d'un mécanisme métabolique non spécifique dont pourrait tenir compte une stratégie d'intervention dans les cas cliniquement fréquents de résistance aux antibiotiques. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin, Paris, France

dominique.labie@inserm.fr





> Depuis l'invention du jeu d'échec, l'ingénieur, aujourd'hui l'informaticien, a cherché à créer une machine capable de battre l'être humain. Si la machine se montre plus intelligente que l'homme, l'ingénieur devient Dieu puisque sa créature est supérieure à la créature de Dieu. Et Deep Blue fut construit qui arrive à vaincre les champions du monde d'échec [1]. Mais le biologiste, ou plutôt le chimiste structuraliste, vint. Sa ludique passion, il l'exerce en essayant de replier les protéines. Son terrain de jeu, c'est la pierre de Rosette de la biologie. Comprendre comment, à partir de la description d'une protéine en langage chimique (la séquence d'acides aminés), on peut en déduire la description en langage physique (son repliement dans l'espace) et, finalement, expliquer son rôle dans la cellule (le langage fonctionnel). Le Deep Blue du structuraliste, c'est le programme Rosetta [2] qui arrive à replier toute protéine donc on connaît la séquence. Mais Rosetta, malgré sa puissance de modélisation et sa capacité à développer des stratégies d'exploration de l'espace des repliements possibles, ne replie pas si bien que ça. Des ingénieurs biologistes et des ingénieurs informaticiens eurent l'idée de créer un jeu, « foldit » [3], permettant à des joueurs de concurrencer Rosetta, le programme champion du monde de repliement des protéines. Surprise ! L'homme, surtout lorsqu'il travaille en équipe, est plus performant que la machine. Grâce à la version bêta, près de 60 000 joueurs ont replié des protéines. Ils n'étaient pas tous des biologistes

L'homme est meilleur que la machine pour replier une protéine

1. <http://www.chessgames.com/perl/chessplayer?pid=29912>
2. <http://www.rosettacommons.org/software/>
3. <http://fold.it/portal/>
4. Cooper S, et al. *Nature* 2010 ; 466 : 756-60.

et n'étaient pas tous excellents mais en jouant, ils ont appris un pan de la biologie et ont fait mieux que la crème de la crème des structuralistes mondiaux. Cette histoire parue dans le numéro d'août de *Nature* [4] nous annonce l'arrivée des jeux vidéos comme outil de recherche et d'enseignement. Gageons que les enseignants de demain seront des concepteurs d'univers biologiques où l'étudiant, en équipe et avec plaisir, jouera à apprendre et à chercher. Faisons en sorte que ces réalités virtuelles permettent de développer l'excellence collective dans notre monde réel. ♦

Jacques Haiech

École supérieure de biotechnologie de Strasbourg

Faculté de pharmacie, 74 route du Rhin

67401 Illkirch Cedex, France

jacques.haiech@unistra.fr

Les ruses de *S. typhimurium*

1. Santos RL, et al. *Trends Microbiol* 2009 ; 17 : 498-506.
2. Winter SE, et al. *Nature* 2010 ; 467 : 426-9.
3. Miller SI. *Nature* 2010 ; 467 : 410-1.

> Pour nous, les gastroentérites à *Salmonelles* sont banales et généralement bénignes. Ce

n'est pas le cas dans des pays moins privilégiés en particulier l'Afrique subsaharienne, où les diarrhées infectieuses tuent chaque année 2 à 3 millions d'enfants. Le facteur-clé de la virulence de *S. typhimurium* est le système de sécrétion de type III (T3SS) : celui-ci injecte dans l'épithélium intestinal des protéines qui, en interagissant avec le cytosquelette et en dissociant la barrière épithéliale, rendent cette dernière perméable à la pénétration des bactéries et à leur survie dans les macrophages. Il en résulte une réaction inflammatoire aiguë intestinale, mais dont les pathogènes semblent se soucier comme d'une guigne puisque leur nombre augmente considérablement même dans cet environnement théoriquement hostile [1]. Or S. Winter et al. ont trouvé pourquoi en s'inspirant de l'empirisme des vieilles recettes [2]. On sait depuis 1923 que les milieux d'enrichissement les plus utilisés pour la recherche des salmonelles sont le bouillon au tétrathionate ($S_4O_6^{2-}$) de sodium, ce dernier étant obtenu juste avant l'ensemencement des bactéries par oxydation de thiosulfate ($S_2O_3^{2-}$). De fait, *S. typhimurium* a la machinerie nécessaire (cluster de gènes *ttrSR ttrBCA*) pour utiliser le tétrathionate comme accepteur d'électrons en anaérobiose. Il est intéressant de remarquer que les compositions de ces clusters suggèrent qu'ils ont été acquis par transfert horizontal de gènes, et que seul *Yersinia enterocolitica* (mais pas *Y. pestis* qui ne colonise pas l'intestin) exploite aussi une voie tétrathionate. Mais dans le cas de *S. typhimurium*, d'où vient ce tétrathionate *in vivo* ? Les bactéries du côlon produisent du sulfure d'hydrogène (H_2S) et la muqueuse colique se protège de sa toxicité en conver-

tissant en thiosulfate ($S_2O_3^{2-}$). Mais « qui » oxyde le thiosulfate, puisqu'il n'y a pas de production spontanée de tétrathionate dans l'intestin ? En combinant astucieusement un modèle murin de colite inflammatoire et une infection par des *S. typhimurium* sauvages ou mutants pour *ttr* ou les gènes codant T3SS, les auteurs montrent que l'étape d'oxydation est four-



nie dans la muqueuse intestinale lors du *burst* oxydatif des cellules phagocytaires qui s'accumulent lors de l'inflammation intestinale secondaire à l'invasion des cellules épithéliales par *S. typhimurium*. Les radicaux libres libérés par l'action de la NADP oxydase (ROS), et, à un moindre degré, les radicaux NO libérés par la NOS (*nitric oxyde synthase*) lors de ces réactions anti-bactériennes des leucocytes, sont des effecteurs-clés de la production de tétrathionate. *S. typhimurium* induit donc, en créant une inflammation de la muqueuse intestinale, la production d'un accepteur d'électrons, source d'énergie supplémentaire pour stimuler sa croissance localement et rester compétitif dans un environnement hostile. Conséquence, c'est un moyen très sûr pour le pathogène d'accroître sa dissémination par voie fécale. Bravo l'artiste ! ♦

Laure Coulombel

Médecine/Sciences

laure.coulombel@inserm.fr



Argiope bruennichi ou araignée frelon

« Cette araignée consolide le centre de sa toile, ordinairement placée au milieu des grandes feuilles de l'agave commun, par deux ou même quatre rubans disposés en zigzag... »

Voyage d'un naturaliste autour du monde

> **Les araignées, ou aranéides, sont** des arthropodes de la classe des arachnides. Elles possèdent huit pattes et produisent de la soie à partir de glandes séricigènes situées

sur la face ventrale de l'abdomen. Cette soie a de multiples usages (fil de sécurité, fil de déplacement, production de cocon, emballage des proies). Dans de nombreuses espèces, elle sert aussi à fabriquer une toile dont la forme la plus classique est la toile orbiculaire, comme celle de l'épéire diadème (*Araneus diadematus*) si commune dans nos jardins et qui fut élue « araignée de l'année » en 2010. Dans le genre *Argiope*, qui comprend plus de 80 espèces répertoriées [1], la toile s'agrément d'un *stabilimentum*, sorte de signature en zigzag, linéaire ou cruciforme, qui a valu parfois aux argiopes le nom d'araignées écrivaines. Quelle est la signification fonctionnelle de cette décoration de soie sur la toile ? La camoufler ou la stabiliser, réguler l'excès de soie, dissimuler l'araignée au regard des prédateurs, ou attirer plus d'insectes ? L'ensemble des hypothèses émises sur ce sujet sont mentionnées dans l'important article français de Théry et Casas [2]. La dernière hypothèse : attirer plus d'insectes, semble avoir été attestée par plusieurs études, qu'il s'agisse de signatures linéaires [3] ou cruciformes [4], et confirmée par un travail récent reposant sur des centaines d'heures d'enregistrement vidéo de plusieurs dizaines de toiles d'argiopes [5]. Cette signature agirait comme signal visuel pour de nombreux insectes volants (diptères, hyménoptères, lepidoptères) et, dans un même environnement,



la signature cruciforme attirerait plus d'insectes. Les argiopes ne sont pas les seules à apposer leur signature sur leur toile. Au moins 22 autres genres d'araignées à toile orbiculaire le font, mais chacun n'adopte en général qu'un seul type de graphisme. En revanche, dans le genre *Argiope*, 60 % des espèces optent pour le type cruciforme, et 40 % environ pour le type linéaire. On pouvait donc se demander quel était le type initial.

Les signatures des Argiopes

1. Platnick NI 2009 *online catalog* (à consulter dans : <http://research.amnh.org/entomology/>).
2. Théry M, Casas J. *Phil Trans R Soc B* 2009 ; 364 : 471-80.
3. Tso IM. *Behaviour* 1998 ; 135 : 311-9.
4. Chen RC, Tso IM. *Behav Ecol* 2007 ; 18 : 1085-91.
5. Chen RC, et al. *J Exp Biol* 2010 ; 213 : 759-68.
6. Blackledge TA, Wenzel JW. *Behaviour* 2001 ; 138 : 155-71.
7. Craig CL, et al. *Evolution* 2001 ; 55 : 986-93.

Pour essayer d'y répondre, des chercheurs taiwanais et australiens ont recherché des séquences des gènes mitochondriaux COI et COII d'une vingtaine d'espèces d'argiopes asiatiques, comparées à des argiopes africaines et caucasiennes [5]. Le classement phylogénétique qu'ils ont obtenu semble indiquer que toutes les argiopes asiatiques étudiées forment un groupe monophylétique dont le taxon le plus proche serait *Argiope trifasciata*, largement répandu sur les continents africain, européen et en Amérique du Nord. Il semblerait que le type ancestral de *stabilimentum* ait été de type linéaire et que l'évolution se soit faite vers le type cruciforme utilisé par presque toutes les argiopes asiatiques. Les quelques espèces à type linéaire (*A. minuta*, *A. ocula*) seraient retournées ultérieurement au type ancestral. Les auteurs expliquent cette réversion par le fait que, si le *stabilimentum* cruciforme est plus rentable, il est aussi malheureusement perçu par les prédateurs (comme les *Hymenoptera Apocrite* qui ressemblent aux guêpes). Ainsi, dans un même environnement, les espèces d'*Argiope* à *stabilimentum* cruciformes ont une vie plus brève que celles qui font des *stabilimentum* linéaires ou celles qui ne décorent pas leur toile [6, 7]. Certaines espèces auraient donc préféré restreindre leur régime pour vivre plus longtemps plutôt que faire bombance et mourir jeunes. Ainsi, il est possible qu'au cours du temps, les images préférées des insectes (diagonales et croisements) aient influencé l'évolution des *stabilimentum*, ces signatures étonnantes que l'on peut voir sur les toiles. ♦

Simone Gilgenkrantz
Médecine/Sciences

✉ simsimone.gilgenkrantz@gmail.com



Tarifs d'abonnement M/S - 2010

Abonnez-vous
à **Médecine/Sciences**

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

Bulletin d'abonnement
page 916 dans ce numéro de *m/s*



> UNE LIBRAIRIE SCIENTIFIQUE EN LIGNE

www.edition-sciences.com

Physique,
Astronomie, Maths

Matériaux, Chimie,
Industrie, Optique

Energie, Nucléaire,
Radioprotection

Environnement,
Sciences du vivant

Médecine,
Dentaire, Santé

“ De l'étudiant
au chercheur...” ”

- > Toutes thématiques scientifiques, techniques et médicales
- > Facilité de recherche et simplicité d'utilisation
- > Tous modes de paiement sécurisés



www.edition-sciences.com

Un service du Groupe EDP Sciences