

Asthme allergique

Des hormones masculines pour traiter les femmes ?

Un traitement à base d'androgènes, des hormones masculines, peut réduire significativement la sévérité de l'asthme allergique : il permet de brider les cellules immunitaires qui exacerbent ce trouble, les cellules lymphoïdes innées de type 2 ou ILC2. Et ce, y compris chez les femmes, chez qui cette maladie respiratoire courante, qui touche 6 % des adultes

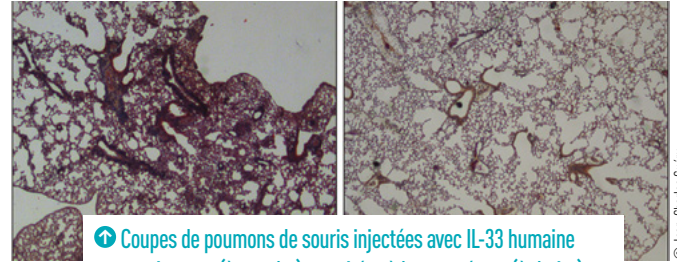
français, est jusqu'à 3,5 fois plus fréquente. C'est ce que vient de montrer l'équipe de **Jean-Charles Guéry** et **Sophie Laffont**, à l'Institut toulousain des maladies infectieuses et inflammatoires. Chez des souris femelles chez qui les cellules ILC2 dotées de récepteurs aux androgènes (AR) ont été inhibées ou non, les chercheurs ont greffé un patch sous-cutané libérant soit un

placebo, soit des androgènes à des niveaux physiologiques. Au bout de 10 jours, ils ont observé une diminution de moitié du taux et du nombre des cellules ILC2 chez les animaux avec des récepteurs AR fonctionnels et sous androgènes. Chez les rongeurs sans

AR et/ou sous placebo, aucun changement ! Reste maintenant à vérifier ces résultats chez l'Homme. **K. B.**

Jean-Charles Guéry, Sophie Laffont : unité 1291 Inserm/CNRS/Université Toulouse III - Paul-Sabatier

📄 E. Blanquart *et al.* *J Allergy Clin Immunol.*, 5 mai 2021 ; doi : 10.1016/j.jaci.2021.04.029



📍 Coupes de poumons de souris injectées avec IL-33 humaine sans traitement (à gauche) et traitées à la testotérone (à droite)

© Jean-Charles Guéry

MASTOCYTOSE SYSTÉMIQUE

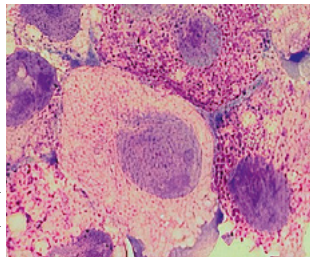
Un sucre favorise les formes graves

La mastocytose systémique est une maladie rare due à la prolifération anormale et à l'accumulation de mastocytes, des cellules immunitaires. Si ses formes « indolentes » sont bénignes, ses formes « avancées » ne permettent pas aux patients de survivre plus de 4 ans en moyenne. Un groupe de recherche mené par **Fabienne Brenet**, du Centre de recherche en cancérologie de Marseille, vient d'identifier une

molécule produite naturellement par notre corps à partir de sucre, qui contribue à ces formes graves : la N-acétyl-D-glucosamine (GlcNAc). Après analyse du sang et de cellules de moelle osseuse de patients, et plusieurs expériences chez la souris, l'équipe a découvert que ce composé exacerbe la prolifération et l'activation des mastocytes et entraîne une aggravation rapide de la maladie ; cela, en favorisant l'expression de régions chromosomiques impliquées. Ces résultats pourraient mener à de nouveaux traitements pour cette pathologie, et pour les maladies mastocytaires en général. De nouveaux outils qui utilisent la GlcNAc comme marqueur de l'évolution de la maladie sont également à l'horizon. Ils permettront d'identifier le traitement adéquat. **J. P.**

Fabienne Brenet : unité 1068 Inserm/CNRS/Centre de lutte contre le cancer/Aix-Marseille Université

📄 J. Agopian *et al.* *Blood*, 11 mai 2021 ; doi : 10.1182/blood.202008948



📍 La découverte d'un métabolite qui régule la prolifération et le relargage du contenu des granules (ici en rose foncé) des mastocytes (noyau en violet) est une piste thérapeutique prometteuse dans les maladies chroniques inflammatoires mastocytaires.

© Sophie Lupo, Fabienne Brenet/CRCM/Unité 1068 Inserm

Équilibre hydrique

Uriner ou pas : de l'intérêt de la vasopressine

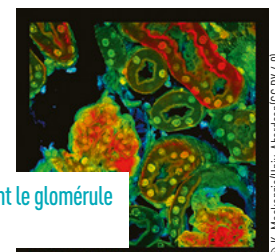
Maintenir un équilibre hydrique est vital pour l'organisme. Pour cela, le corps a développé de nombreux mécanismes de régulation, dont la réabsorption de l'eau des urines vers la circulation sanguine. Au niveau du rein, c'est la fixation de l'hormone antidiurétique arginine vasopressine (AVP) sur le récepteur V2 (V2R) couplé à la protéine Gs qui fait passer l'eau du compartiment urinaire vers le sang. Or, des mutations du gène codant pour V2R sont impliquées, entre autres, dans certaines polykystoses rénales, caractérisées par la formation de kystes au niveau des reins, et deux maladies génétiques rares : le diabète insipide néphrogénique congénital, caractérisé par une incapacité du rein à concentrer les urines, et, à l'opposé, le syndrome néphrogénique d'antidiurèse inappropriée, dans lequel le rein réabsorbe trop d'eau et finit par excréter des urines trop concentrées. Parce que V2R est une cible thérapeutique pour toutes ces maladies, des chercheurs montpellierais encadrés par **Bernard Mouillac** et **Sébastien Granier** de l'Institut de génomique fonctionnelle et par **Patrick Bron** du Centre de biochimie structurale ont étudié, à l'échelle atomique et en 3D, comment le complexe AVP-V2R-Gs s'emboîte puis s'active. À l'avenir, cette connaissance des détails atomiques des récepteurs V2 mutés guidera le développement de nouvelles molécules thérapeutiques, pour les activer ou les bloquer. **J. P.**

Bernard Mouillac, Sébastien Granier : unité 1191 Inserm/CNRS/Université de Montpellier

Patrick Bron : unité 1054 Inserm/CNRS/Université de Montpellier

📄 J. Bous *et al.* *Science Advances*, 21 mai 2021 ; doi : 10.1126/sciadv.abg5628

📍 Coupe d'une partie d'un rein de souris montrant le glomérule rénal (au centre à gauche) et les tubules



© K. Mackenzie/Univ. Aberdeen/CC BY 4.0

Développement

Faire tourner l'horloge *HOX* pour produire des neurones humains

Pourquoi les gènes *HOX* fascinent-ils tant les biologistes ? Au cours du développement de l'embryon, ces gènes s'expriment les uns après les autres, selon un code précis qui instruit tout le plan d'organisation du corps. Or, le schéma d'expression de ces gènes dépend du tempo de leur activation. Un gène activé précocement s'exprimera très tôt, et vice versa. Une véritable « horloge », encore mal connue. **Stéphane Nedelec** et son équipe de l'institut du Fer à Moulin à Paris ont cherché à en savoir plus sur les facteurs biologiques qui en règlent le mécanisme. En utilisant des cellules souches humaines, dont ils ont observé la différenciation en neurones moteurs, ou motoneurones, les chercheurs ont mis en évidence l'importance de signaux extrinsèques, c'est-à-dire qui proviennent de l'extérieur de la cellule. La voie du FGF, un facteur de croissance, semble tenir un rôle essentiel... En effet, quelques manipulations du tempo d'expression des gènes, grâce au blocage ou à l'augmentation du FGF, ont permis de produire des neurones moteurs humains de types différents, in vitro. Ces recherches ouvrent des perspectives fascinantes pour l'étude des maladies paralysantes, comme la sclérose latérale amyotrophique, provoquée par la mort de ces motoneurones. **E. J.**

•• **Motoneurone.** Cellule nerveuse permettant toute commande de mouvement

•• **Facteur de croissance.** Molécule qui favorise ou inhibe la multiplication des cellules

Stéphane Nedelec : unité 1270 Inserm/Sorbonne Université

✎ V. Mouilleau et al. *Development*, 29 mars 2021 ; doi : 10.1242/dev.194514



➔ En contrôlant l'horloge *HOX*, il est possible de générer une grande diversité de motoneurones.

© Team AIP-Avenir/Stem cells in Neurodevelopment

DÉFICIENCE INTELLECTUELLE

Les dendrites minées par un nouveau gène

Le handicap mental, associé le plus souvent à des troubles neuro-développementaux et parfois à des malformations cérébrales, touche au moins 700 000 personnes en France. Une équipe internationale conduite par **Frédéric Laumonnier** de l'unité iBrain de Tours a identifié un nouveau gène qui vient s'ajouter à la liste des 1 000 autres impliqués dans les déficiences intellectuelles. Nommé *DPYSL5* ou *CRMP5*, ce gène est responsable de la synthèse d'une protéine de la famille des protéines médiatrices de la réponse à la collapsine (CRMP) qui possède un rôle clé dans le développement des neurones. Chez neuf

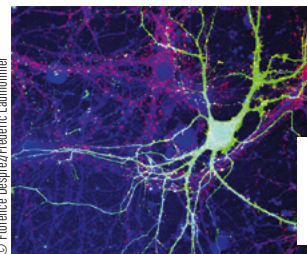
personnes présentant une déficience modérée à sévère, une absence de développement du corps calleux et/ou des altérations au niveau du cervelet, les chercheurs ont montré la présence de deux types de mutations délétères situées dans *DPYSL5*. Leurs analyses sur des modèles cellulaires neuronaux révèlent que la protéine mutée dérègle la croissance des dendrites, les prolongements des neurones. Prochaine étape ? Préciser l'impact de ces variants génétiques sur le développement et le fonctionnement cérébral. **J. P.**

•• **Corps calleux.** Pont nerveux reliant les hémisphères cérébraux

•• **Cervelet.** Structure du cerveau impliquée dans le contrôle moteur et certaines fonctions cognitives

Frédéric Laumonnier : unité 1253 Inserm/Université de Tours, Imagerie et cerveau (iBrain)

✎ M. Jeanne et al. *Am J Hum Genet.*, 6 mai 2021 ; doi : 10.1016/j.ajhg.2021.04.00



➔ Neurone surexprimant la protéine *DPYSL5* (vert) dans les dendrites (bleu) et les terminaisons postsynaptiques (rouge)

© Florence Desprez/Frédéric Laumonnier

Ulcère de Buruli

Mise au régime, *M. ulcerans* fait moins de dégâts



➔ *M. ulcerans*, troisième mycobactérie la plus fréquente dans le monde

© Stéphanie Camani, Isabelle Poncin/CNRS, Marseilles

Maladie tropicale émergente, l'ulcère de Buruli est dû à la bactérie *Mycobacterium ulcerans*. Celle-ci produit une toxine, la mycolactone, qui induit de larges ulcères cutanés. Chez 5 % des patients, après plusieurs mois ou années, ces lésions peuvent cicatriser et entraîner des séquelles invalidantes. En 2016, des chercheurs incluant

Marie Robbe-Saule du Centre de recherche en cancérologie et immunologie de Nantes-Angers ont découvert que les tissus cicatrisés abritent toujours la bactérie ; celle-ci se fait seulement plus discrète car elle produit moins de mycolactone. Lors d'une nouvelle étude, l'équipe a analysé l'expression des gènes bactériens au sein des tissus de souris, à différents stades de l'infection. Il est apparu que, pour survivre dans son nouvel environnement cicatriciel, très pauvre en

glucose, *M. ulcerans* pourrait utiliser d'autres nutriments pour se nourrir, comme les lipides et le lactate. Cela lui convient moins bien, d'où une moindre production de la toxine. Ces résultats ont été confortés par une autre étude menée chez la souris : l'équipe a montré qu'un régime pauvre en sucres favorise la cicatrisation. **K. B.**

Marie Robbe-Saule : unité 1232 Inserm/CNRS/Université de Nantes/Université d'Angers

✎ M. Robbe-Saule et al. *Virulence*, décembre 2021 ; doi : 10.1080/21505594.2021.1929749

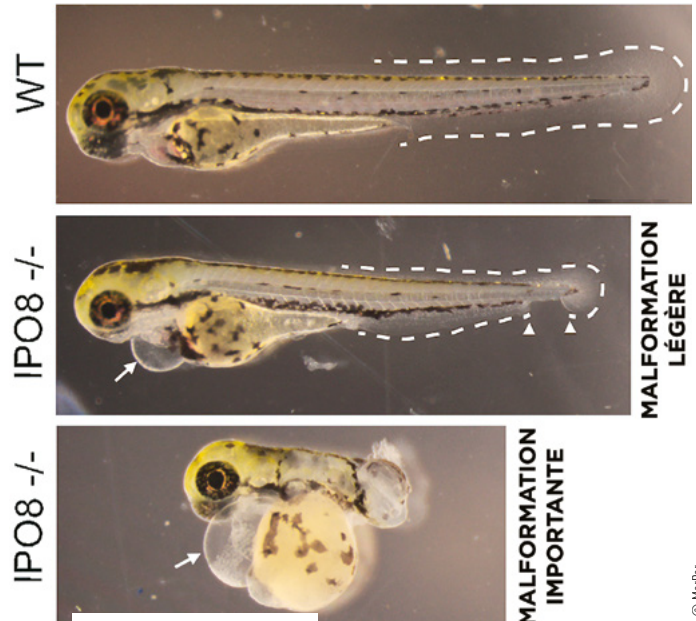
✎ M. Foulon et al. *J Infect Dis.*, 4 mai 2021 ; doi : 10.1093/infdis/jiab236

MALADIES RARES

Derrière les anomalies du tissu conjonctif

Le syndrome de Marfan, le syndrome de Loeys-Dietz ou encore celui de Shprintzen-Goldberg sont des dysplasies du tissu conjonctif, c'est-à-dire des anomalies de développement du tissu de soutien présent dans les vaisseaux sanguins, les tendons, la peau et les yeux. Ces maladies génétiques héréditaires sont toutes associées à une dérégulation de la voie de signalisation du TGF- β , une cytokine \ddagger impliquée dans le cycle cellulaire, la réponse immunitaire ou encore le développement embryonnaire. Récemment, une nouvelle forme de dysplasie conjonctive sévère a été identifiée : elle combine les symptômes retrouvés dans le syndrome de Loeys-Dietz et celui de Shprintzen-Goldberg – malformations cardio-vasculaires, hyperlaxité articulaire

et dérèglement immunitaire. Après avoir séquencé la partie codante du génome de 12 personnes présentant ce tableau clinique atypique, une équipe internationale, codirigée par **Marianna Parlato** de l'institut Imagine et **Filippo Del Bene** de l'Institut de la vision à Paris, a mis en évidence des mutations délétères au niveau d'*IPO8*, un gène codant pour l'importine 8, une protéine qui assure le transport de macromolécules de l'extérieur vers l'intérieur du noyau cellulaire. En parallèle, les chercheurs ont montré, in vivo chez le poisson-zèbre déficient pour *IPO8*, la survenue d'anomalies vasculaires et squelettiques. La voie du TGF- β était également perturbée. Reste désormais à travailler sur le traitement de cette maladie rare en testant dif-



↑ Malformations consécutives à la perte de fonction d'*IPO8* chez le poisson-zèbre. En haut le poisson contrôle.

\ddagger **Cytokine**. Molécule de signalisation cellulaire agissant sur d'autres cellules pour en réguler l'activité et la fonction

Marianna Parlato : unité 1163 Inserm/ Université de Paris

Filippo Del Bene : unité 968 Inserm/ CNRS/Sorbonne Université

A. Ziegler *et al.* *Am J Hum Genet.*, 3 juin 2021 ; doi : 10.1016/j.ajhg.2021.04.020

férentes molécules pharmaceutiques capables de rétablir cette voie de signalisation essentielle. **J. P.**

© MarPar

QUESACO

SCMR

Un sigle obscur fait bien moins peur que la réalité qu'il désigne : les « salles de consommation à moindre risque », plus communément appelées « salles de shoot ». Et c'est là que l'inquiétude pointe, quand les usagers de drogues et la précarité se concentrent dans un quartier. Mais cette peur est-elle rationnelle ? Pour le savoir, **Marie Jauffret-Roustide**, sociologue au Centre d'étude des mouvements sociaux à Paris, a copiloté une vaste étude pluridisciplinaire sur les SCMR en France. Les chercheurs ont comparé l'impact en matière de santé et de tranquillité publique dans quatre villes : Paris et Strasbourg, dotées d'une SCMR depuis 2016, ainsi que Bordeaux et Marseille, qui en sont dépourvues. Ils ont pour

cela suivi 665 usagers de drogues injecteurs. Leurs conclusions sur les pratiques à risque de transmission du virus de l'hépatite C et du VIH et plusieurs autres indicateurs de santé sont sans appel : le partage de matériel d'injection usagé diminue significativement en présence de SCMR, de même que les injections dans l'espace public, les passages aux urgences, les complications liées à l'injection (abcès) et les overdoses. Le dispositif économiserait aussi 11 millions d'euros de dépenses médicales en dix ans, sans compenser toutefois les frais d'implantation des SCMR. Le rapport coût-efficacité reste donc acceptable, comparé à d'autres mesures de santé publique. Quid de la tranquillité publique et de l'acceptabilité sociale ? La présence

de seringues dans l'espace public a été divisée par trois et la délinquance à proximité de la SCMR parisienne n'a pas augmenté, selon les statistiques policières, depuis 2016. Si les acteurs de la prise en charge sont unanimes sur les bienfaits du dispositif, le débat demeure cristallisé autour d'une partie des politiques et de certains riverains. Pourtant, selon l'enquête de l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies réalisée en 2018, 80 % des Français sont désormais favorables au principe des SCMR et 55 % se déclarent prêts à voir une salle ouvrir dans leur quartier : des chiffres très encourageants. **A. M.**

Marie Jauffret-Roustide : unité 1276 Inserm/ CNRS/EHESS

Institut thématique Santé publique de l'Inserm, *Salles de consommation à moindre risque en France : rapport scientifique*, mai 2021