



## SOMMAIRE DES BRÈVES

- 711 • La jouvence des neurones dopaminergiques pour traiter le Parkinson
- 712 • Le QI des aînés serait plus élevé que celui des cadets... pour des raisons sociales
- 712 • Le GABA, pionnier pour la construction du cerveau : *in vivo veritas* ?
- 713 • Une délicieuse sensation de fraîcheur
- 713 • Vaccination anti-HPV contre les cancers utérins
- 714 • La parole est d'argent mais le silence est d'or
- 714 • Le cacao, nourriture des dieux...
- 715 • *Felis*, le chat, dans le croissant fertile
- 715 • Que restera-t-il du propre de l'homme ?
- 716 • Joie d'offrir... et de payer ses impôts
- 716 • L'anxiété exacerbée des jeunes filles : une affaire de canaux
- 717 • L'alcoolisme en Russie
- 717 • Histoires de famille chez les chimpanzés
- 718 • Récepteur de la transferrine et arénavirus
- 718 • Épidémiologie de l'infection par le H5N1 en Indonésie
- 719 • L'aspirine réduit le risque de cancer du côlon, mais pas chez tout le monde
- 719 • L'Afrique de l'Est, foyer d'origine de la fièvre jaune
- 720 • Hypertension artérielle et mutations activatrices de AT1-R
- 720 • Le silence des oiseaux
- 721 • Ne préparez pas de Mojitos sur la plage !
- 721 • Les orexines : un frein physiologique à l'absorption du glucose alimentaire...
- 722 • Contre la toxine cholérique, un vaccin stable dans un riz transgénique

► Dans la plupart des maladies neurodégénératives, l'atteinte sélective de certaines populations neuronales reste tout à fait mystérieuse. Dans le cas de la maladie de Parkinson, elle vise une sous-classe de neurones dopaminergiques, située dans la partie réticulée de la substance noire (SNr) alors que les neurones dopaminergiques du tegmentum ventral, tout proche, sont préservés. Une étude en provenance de Chicago (IL, États-Unis) propose une hypothèse originale, fondée sur les propriétés physiologiques particulières des neurones dopaminergiques de la SNr [1]. Les auteurs sont partis des mécanismes ioniques qui sous-tendent l'activité rythmique (*pacemaker*) de ces neurones. Par des expériences classiques de pharmacologie (utilisation d'antagonistes sélectifs), ils ont déterminé les caractéristiques des canaux ioniques impliqués. Chez la souris adulte, il s'agit de canaux calciques

### La jouvence des neurones dopaminergiques pour traiter le Parkinson

de type L qui contiennent la sous-unité  $Ca_v1.3$ . En revanche, chez la souris juvénile (dans les trois premières semaines après la naissance), ce sont des canaux sodiques dépendant du voltage et de leurs partenaires, les canaux cationiques activés par l'hyperpolarisation et nucléotide-dépendants (canaux HCN), qui donnent le rythme. Les canaux HCN sont particulièrement sensibles à une régulation allostérique par l'AMP cyclique. Du fait de la dépendance au calcium des formes d'adénylyl-cyclase de la SNr, l'augmentation du calcium intracellulaire avec l'âge diminue la synthèse d'AMPc, ce qui inactive les canaux HCN. En conséquence, le rôle des canaux sodiques dépendant du voltage dans l'activité rythmique des neurones est progressivement remplacé par celui des canaux  $Ca_v1.3$ . Cependant, les auteurs ont remarqué que les neurones dopaminergiques des souris  $Ca_v1.3^{-/-}$  conservaient une activité *pacemaker* de type juvénile liée au maintien de l'activité des canaux HCN. Or, les neurones dopaminergiques « juvéniles » résistent

aux toxines, comme la roténone ou le MPTP (1-méthyl 4-phényl 1,2,3,6-tétrahydropyridine), qui produisent un syndrome parkinsonien chez l'animal adulte. Les auteurs ont pensé qu'une

manière simple de revenir à un mécanisme juvénile de *pacemaker* était de bloquer, de manière chronique, les canaux  $Ca_v1.3$  avec un antagoniste tel que l'isradipine. Trente minutes après son application sur une tranche de mésencéphale ventral, tous les neurones sont devenus silencieux mais, une heure après, certains se remettent à produire des potentiels d'action et, à partir de 3 heures, tous ont retrouvé leurs propriétés rythmiques. Leur activité *pacemaker*, puisqu'elle est bloquée par un antagoniste sélectif, le ZD 7288, dépend alors des canaux  $Na^+/HCN$ . En outre, le prétraitement des coupes à l'isradipine atténue fortement la perte dendritique et la fragmentation des neurones dopaminergiques de la SNr. Enfin, chez la souris adulte chroniquement traitée par le MPTP, un traitement par administration prolongée d'isradipine diminue de moitié la perte en neurones dopaminergiques et prévient le développement des syndromes moteurs. Cette étude est un exemple très élégant de recherche mécanistique sur la physiologie des rythmes neuronaux qui pourrait déboucher sur une nouvelle stratégie thérapeutique pour ralentir la progression de la maladie de Parkinson. ♦

Jacques Epelbaum

Inserm UMR 549

epelbaum@broca.inserm.fr

1. Chan CS, et al. *Nature* 2007 ; 447 : 1081-6.

resistant to toxins, such as rotenone or MPTP (1-methyl 4-phenyl 1,2,3,6-tetrahydropyridine), which produce a parkinsonian syndrome in the adult animal. The authors thought that a simple way to return to a juvenile *pacemaker* mechanism was to block, chronically, the  $Ca_v1.3$  channels with an antagonist such as isradipine. Thirty minutes after its application on a ventral midbrain slice, all neurons became silent but, one hour later, some resumed producing action potentials and, after 3 hours, all regained their rhythmic properties. Their *pacemaker* activity, since it is blocked by a selective antagonist, ZD 7288, then depends on  $Na^+/HCN$  channels. In addition, pre-treatment of slices with isradipine strongly reduces dendritic loss and fragmentation of SNr dopaminergic neurons. Finally, in chronically MPTP-treated adult mice, prolonged administration of isradipine reduces by half the loss of dopaminergic neurons and prevents the development of motor syndromes. This study is a very elegant example of mechanistic research on neuronal rhythms that could lead to a new therapeutic strategy to slow down the progression of Parkinson's disease. ♦

> **Sir Francis Galton avait été le premier** à émettre cette idée, en publiant dans *English Men of Science*, un article sur la position sociale anormalement plus élevée des premiers-nés d'une famille. C'était en 1874. À

l'époque, en France, si la Révolution avait supprimé le droit d'aînesse depuis près d'un siècle, on pouvait néanmoins penser que la pression culturelle était encore forte pour donner aux aînés un avantage, surtout s'il s'agissait de garçons. Autre temps, autres mœurs, mais mêmes résultats : un siècle tard, en 1973, une équipe hollandaise relatait une corrélation inverse entre le quotient intellectuel (QI) et l'ordre de naissance [1]. Plusieurs explications ont alors été émises : artéfactuelle, biologique ou sociologique. Parmi les hypothèses biologiques avancées – notamment gestationnelles –, l'existence d'anticorps maternels qui tendent à augmenter avec le nombre des grossesses, et qui seraient potentiellement toxiques pour le cerveau de l'enfant, n'a jamais pu être confirmée. S'appuyant sur le registre médical norvégien des naissances, des chercheurs de ce pays [2] viennent d'étudier le QI de 243 939 conscrits de sexe masculin, nés entre 1967 et 1976, en fonction de leur statut d'aîné biologique ou d'aîné social. En effet, lorsque, dans une fratrie, un ou plusieurs enfants meurent tôt dans la petite enfance, le puîné peut se retrouver

« promu » au rang d'aîné social. Si l'hypothèse biologique est exacte, on s'attendrait à ce que le QI moyen soit équivalent chez les individus du même ordre de naissance, quel

1. Belmont L, et al. *Science* 1973 ; 182 : 1096-101.
2. Kristensen P, Bjerkedal T. *Science* 2007, 316 : 1717.

> **Les preuves s'accumulent : les neurotransmetteurs sem-**

blent « servir » à autre chose qu'à transmettre excitation ou inhibition à travers les synapses. Ainsi, le GABA (acide  $\gamma$ -aminobutyrique), le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central, influence nombre de phénomènes développementaux touchant les neurones (prolifération, migration, différenciation, maturation, synaptogenèse), comme l'illustre l'article de Y. Ben-Ari dans ce même numéro de *M/S* [1]. Cette théorie séduisante souffrait jusqu'à

1. Ben-Ari Y. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 751-5.
2. Cancedda L, et al. *J Neurosci* 2007 ; 27 : 5224-35.
3. Ge S. *Nature* 2006 ; 439 : 589-93.

peu d'une faiblesse : les observations prometteuses réalisées *in vitro* n'avaient pu être corroborées *in vivo*. Que l'on songe simplement à l'absence de phénotype de souris mutées n'exprimant pas les enzymes de synthèse du GABA (GAD65/67) ou les sous-unités principales des récepteurs du GABA de type A (RGABAA). À l'évidence – à tout le moins en bonne hypothèse – des mécanismes compensatoires devaient expliquer ces résultats décevants. Les tenants de cette théorie n'osant envisager l'hypothèse alternative d'une absence de pertinence *in vivo*... Cancedda et al. viennent de les rassurer en démontrant que l'effet excitateur du GABA est essentiel à la maturation morphologique de neurones corticaux *in vivo* [2]. Pour ce faire, ils ont, à la fin de la période embryonnaire, surexprimé (par électroporation *in utero*) les transporteurs KCC2 (*potassium-chloride cotransporter 2*) dans les progéniteurs de la zone sous-ventriculaire qui donneront naissance à des neurones glutamatergiques corticaux. La conséquence de l'expression de KCC2 est une baisse de la concentration intracellulaire en

## Le QI des aînés serait plus élevé que celui des cadets... pour des raisons sociales



que soit le nombre de décès familiaux. Tel n'est pas le cas. Le QI est toujours plus élevé pour les aînés, éduqués socialement en tant que tels, quel

que soit leur statut biologique. Il existe même une différence de QI qui est significativement plus élevée chez les troisièmes d'une fratrie dont un seul des deux aînés est décédé, par rapport aux troisièmes nés sans décès dans la famille. Bien sûr,

on peut s'interroger sur l'intérêt d'une telle information, en émettant quelques doutes sur l'impact d'une différence de 3 points de QI à l'échelle d'une vie... À une époque où tout est d'abord question de chiffres, il n'est donc pas étonnant de lire une telle étude, plus étonnant peut-être de la voir paraître dans *Science*. En effet, ce travail repose sur l'existence d'un traumatisme familial, en raison du décès d'un aîné, dont on peut être certain qu'il a eu un retentissement sur le vécu, et donc sur l'acquis des enfants de la fratrie. Les auteurs se gardent

bien d'aborder cet aspect psychologique. Nous nous devons néanmoins de signaler aux lecteurs de cette *Brève* que celle-ci émane d'une cadette, évidemment. ♦

Hélène Gilgenkrantz  
Institut Cochin

gilgenkrantz@cochin.inserm.fr

## Le GABA, pionnier pour la construction du cerveau : *in vivo veritas* ?

chlore déplaçant son potentiel d'équilibre vers des valeurs plus négatives et, *in fine*, un passage d'un effet dépolarisant à un effet hyperpolarisant du GABA. S'attaquant à l'aval plutôt qu'à l'amont de l'activation des RGABAA, ils se sont affranchis d'une partie des potentiels mécanismes compensatoires. Leurs résultats des effets du « GABA excitateur » sur la construction du cerveau sont cependant bien moins spectaculaires que ceux obtenus jusqu'alors *in vitro* : ni la migration neuronale, ni la différenciation des couches corticales ne semblent affectées. En revanche, l'arborisation neuritique diminue sensiblement dans ces neurones corticaux où le GABA est devenu prématurément hyperpolarisant. Des observations similaires avaient déjà été faites dans l'hippocampe en diminuant l'expression de NKCC1 (qui maintient une concentration élevée en chlore intracellulaire) [3]. Finalement donc, le GABA comme agent constructeur du cerveau : effet majeur ou marginal ? *In futuro veritas*... ♦

Jean-Michel Rigo

BIOMED Research Institute, Diepenbeek, Belgique

jeanmichel.rigo@uhasselt.be



## Une délicieuse sensation de fraîcheur

**> La nociception au froid** semble dépendre d'un canal sodium voltage-dépendant (VGSC), résistant à la tétrodoxine:  $Na_v1.8$ . Alors que le froid induit une inactivation des VGSC sensibles à la tétrodoxine,  $Na_v1.8$  reste actif et abaisse même son seuil d'activité en basse température. Une équipe internationale vient de le montrer:  $Na_v1.8$  est le seul générateur d'impulsions électriques qui transmet les informations nociceptives des basses températures au système nerveux central [1]. Sur les préparations peau-nerf, il est possible de mesurer les potentiels d'action en réponse à des stimulus physiques ou chimiques. On constate qu'à 10°C, les neurones de souris  $Na_v1.8^{-/-}$  ne répondent plus au stimulus alors qu'ils réagissent de façon similaire à celle des neurones de souris sauvages à 30°C. De même, tandis que les souris sauvages, placées à 0°C, se déplacent rapidement et protègent leurs pattes, les souris  $Na_v1.8^{-/-}$  ne réagissent que très peu. Il existe aussi un autre récepteur au froid, parent des TRP, le canal ANKTM1 (*ankyrin-like protein with transmembrane domains 1*) ou TRPA1, perméable au calcium et activé par des températures inférieures à 20°C et par l'iciline, mais non par le menthol [2]. Il est co-localisé avec TRP-V1 et le CGRP dans une sous-population de fibres nociceptives, mais non avec TRP-M8. Ce récepteur, découvert simultanément en 2002 par l'équipe de Patapoutian [3] et de Julius [4], est activé entre 8 et 28°C et également par le menthol. Ce produit organique cristallin est bien connu pour la sensation gustative qu'il procure. Initialement extrait de l'huile de menthe, il est désormais obtenu par différents procédés de synthèse chimique et utilisé, non seulement dans des recettes culinaires, mais aussi dans de très nombreux produits (dentifrices, pommades, anesthésiants, entre autres). Il agit sur les papilles gustatives où il reste imprégné et il neutralise les récepteurs à la chaleur, ce qui entraîne une plus grande sensibilité au froid. Son récepteur, TRP-M8 est exprimé dans une



fraction de neurones thermosensibles des ganglions rachidiens et trijumeau. Toutefois,

certains travaux avaient mis en doute l'importance de ce canal *in vivo* et envisagé que d'autres canaux inhibiteurs ou excitateurs pouvaient intervenir dans la perception du menthol [5]. Une étude toute récente vient d'apporter un faisceau de preuves en faveur de son rôle essentiel dans la thermosensation *in vivo* [6].

Chez les souris témoins, quand la température s'abaisse de 30 à 8°C, 22 % des neurones du ganglion trijumeau montrent une augmentation significative des taux de calcium intracellulaire. Parmi ceux-ci, la grande majorité (77 %) est sensible au menthol et les 23 % restant sont insensibles au menthol, à la caspalcicine et à l'huile de moutarde. Leur taux d'activation au froid est ralenti avec une réponse calcique faible. Chez les souris  $TRPM8^{-/-}$ , seul 4 % des neurones réagissent à l'abaissement de température. Leurs propriétés permettent de les classer dans le groupe

des neurones insensibles au menthol. Bien que nos connaissances sur les récepteurs au froid soient loin d'être complètes, on peut voir qu'il existe des cryorécepteurs pour la sensation, et des cryorécepteurs pour la douleur: un temps pour jouir, un temps pour souffrir... ♦

**Simone Gilgenkrantz**  
médecine/sciences

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

Remerciements à Jacques Epelbaum pour ses conseils.

**> Les cancers du col utérin représentent la deuxième cause de cancers chez la femme dans le monde.** Ces cancers sont dus à une infection par des types oncogéniques de papillomavirus humains (HPV). Les virus HPV16 et HPV18 sont responsables de 70 % des cancers invasifs du col utérin. Ces cancers sont des adénocarcinomes; ils sont précédés de lésions dysplasiques du col (néoplasie intra-cervicale de grade 2 ou 3, adénocarcinome *in situ*). Des essais cliniques de phase II et III ont été conçus pour démontrer l'efficacité d'une vaccination anti-HPV16 et HPV18 dans la prévention de la survenue de ces lésions dysplasiques, précurseurs des cancers. Une population de 20 583 femmes âgées de 16 à 23 ans a donc été incluse dans 4 essais prospectifs visant à évaluer l'efficacité d'une vaccination par un vaccin quadrivalent anti-HPV (HPV16, 18, 6 et 11 - ces 2 derniers types étant responsables des condylomes), ou par un vaccin monovalent anti-HPV16, comparée à l'administration d'un placebo [1]. Le vaccin ou le placebo était administré le premier jour, puis à 2 et 6 mois. Le suivi moyen était de 3 ans après la première dose. L'efficacité vaccinale était de 99 % pour la prévention de la survenue de lésions dysplasiques du col liées à l'HPV 16/18 chez les patientes n'ayant pas été en contact avec ces virus avant la vaccination. Parmi les patientes

## Vaccination anti-HPV contre les cancers utérins

incluses, 21 % avaient déjà été infectées par l'HPV 16/18. Dans

l'ensemble de la population vaccinée (y compris ces patientes déjà infectées), l'efficacité vaccinale était de 44 %. La tolérance vaccinale était bonne. L'administration d'une vaccination anti-HPV chez les femmes sans antécédents d'infection par l'HPV, diminue donc l'incidence de la survenue de dysplasies cervicales liées à l'HPV. La vaccination des jeunes filles avant le début de leur activité sexuelle permettrait donc de diminuer la survenue de dysplasies et de néoplasies cervicales

liées à l'HPV16/18. Une analyse économique préconise la vaccination des jeunes filles de 11-12 ans avec un programme de rattrapage des 12-24 ans. Le remboursement du vaccin quadrivalent (Gardasil®) est maintenant accepté par les caisses d'Assurance-maladie. ♦

**Fanny Lanternier**

Service des MIT, Hôpital Necker-Enfants Malades

[lanternier@peoplepc.fr](mailto:lanternier@peoplepc.fr)

## La parole est d'argent mais le silence est d'or

tête-à-tête se perdent parfois dans le brouhaha de la ville et deviennent incompréhensibles dans la rue, ou au restaurant. Comme on devient presbyte avec le temps, on peut aussi être atteint de cette lésion de la cochlée qui trouble la perception de la parole en milieu bruyant. Car il ne s'agit ni de défaut d'attention, ni d'atteinte des centres nerveux auditifs, mais simplement d'un début de surdité cochléaire. En effet, l'intelligibilité de la parole réside dans sa structure acoustique qui comporte deux éléments majeurs : (1) une structure temporelle fine (STF) avec fluctuations très rapides du son (de quelques centaines à quelques milliers de Hertz) ; (2) une enveloppe temporelle à fluctuations plus lentes (quelques Hertz) [1]. Dans un environnement sonore à bruits fluctuants (ce qui est pratiquement toujours le cas), il est nécessaire de percevoir les fluctuations rapides pour pouvoir se placer dans les « vallées » fréquentielles et temporelles du bruit masquant afin de pouvoir suivre les modulations de la parole. Or, certains sujets ont perdu cette capacité de perception de la STF et c'est la raison pour laquelle ils ne peuvent comprendre ce qu'on leur dit en milieu bruyant. Le bilan audiométrique classique (audiométrie

> **Les mots que l'on** entend et que l'on comprend très bien dans le silence d'un

tonale et vocale dans le silence) ne permet pas de mettre en évidence cette déficience et les

personnes atteintes n'ont pas forcément conscience de la nature de leur déficience. Aussi, les chercheurs du GRAEC (groupement de recherche en audiologie expérimentale et clinique) [2] ont mis au point un appareil permettant de dégrader sélectivement les deux composantes de la voix et de mettre en évidence l'incapacité de perception de la STF. Ces travaux publiés dans *Proc Natl Acad Sci USA* [3] sont de nature purement fondamentale, mais ont également pour effet de mettre l'accent sur l'importance de l'audiométrie vocale dans le bruit, et tout particulièrement dans des brouhahas (des bruits fluctuants). Le score de « démasquage » de la parole dans les brouhahas semble effectivement être une mesure extrêmement sensible à la présence de lésions cochléaires. ♦

**Simone Gilgenkrantz**  
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org



> **Pour éviter l'hypertension artérielle** (HTA) et les accidents cardiovasculaires, il est conseillé de manger des légumes et des fruits. Parmi les nombreux facteurs ayant une action bénéfique dans ces produits de la terre, les polyphénols, grâce à leur pouvoir anti-oxydant ne

seraient pas des moindres. Mais voici de quoi agrémenter votre menu : le chocolat noir contient lui aussi des polyphénols, en particulier des flavonols, dont l'épicathéchine, qui agirait sur les vaisseaux [1]. Auparavant, une intéressante étude avait été faite sur les Indiens Kuna qui avait souligné l'effet bénéfique du chocolat [2]. Ces descendants des Mayas qui continuent à vivre dans l'archipel de San Blas consomment de grandes tasses de cacao<sup>1</sup>, habitude alimentaire qu'abandonnent ceux qui émigrent à Panama. Or, cette étude épidémiologique montre que les Indiens Kuna vivant au Panama ont beaucoup plus d'accidents cardiovasculaires (avec une mortalité 12,8 fois plus fréquente que pour la population restée dans l'archipel). D'autres travaux ont porté sur des footballeurs [3], des sujets bien-portants [4], des hypertendus [5], mais il s'agissait toujours, soit d'études ponctuelles (absorption en une fois d'une plaque de 100 g), soit de plus petites quantités, mais pendant 2 à 3 semaines seulement de consommation régulière. Une équipe de Cologne (Allemagne) [1] vient de faire une étude randomisée, portant cette fois sur une période de 18 semaines. Quarante-quatre adultes volontaires ont été choisis parmi des sujets de 56 à 73 ans, bien-portants, mais à la limite de l'hypertension (13/8,5 à 13,9/8,9) ou

## Le cacao, nourriture des dieux...

avec une HTA de stade 1 (14/9 à 16/10). Ils devaient avoir une activité physique modérée, un régime alimentaire équilibré, et ne pas être des mangeurs réguliers de chocolat. Sans qu'ils aient le droit de dévoiler la nature du chocolat qu'ils consommaient, ils furent tirés au sort pour absorber, soit du chocolat blanc (dépourvu de polyphénols), soit du noir amer (riche en polyphénols) à raison d'un morceau de tablette de 100 g, soit 6,3 g chaque jour pendant 18 semaines, 2 heures après le repas du soir. Un bilan cardiovasculaire clinique et biologique complet (sang et urines) a été effectué pour chacun d'entre eux au début de l'étude puis au cours des semaines. Aucune modification n'est apparue jusqu'à la 6<sup>e</sup> semaine, mais à la 18<sup>e</sup> semaine, la diminution de la tension artérielle était de 2 en moyenne, pour la pression systolique comme pour la pression diastolique, dans le groupe ayant consommé du chocolat noir. Les auteurs concluent que les flavanols contenus dans le chocolat noir ont eu un effet antihypertenseur et qu'il conviendrait de l'introduire à petites doses dans l'alimentation. De quoi satisfaire les amateurs... à condition d'oublier les multiples facteurs à l'origine de la maladie hypertensive. ♦

**Simone Gilgenkrantz**  
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

<sup>1</sup> Cabosse de *Theobroma cacao*, nom donné par Linné au cacaoyer.



## Felis, le chat, dans le croissant fertile

Les innombrables momies de cette époque retrouvées attestent du culte qu'on lui vouait vers le troisième millénaire avant notre ère. Mais en réalité, la cohabitation avec l'homme est beaucoup plus ancienne : à Chypre, des fouilles d'un site néolithique (environ 9 500 ans) ont exhumé, parmi les ossements humains, le squelette d'un chat dans une sépulture [1]. Il semble que, contrairement aux autres espèces domestiquées par l'homme, les chats aient d'abord été de simples commensaux, se nourrissant et chassant les hordes de rongeurs qui s'attaquaient aux réserves de grains des premiers agriculteurs. Probables descendants des chats sauvages, ils en diffèrent par leur comportement, leur aménité, et la diversité de leur pelage. Toutefois, il n'est pas facile de distinguer un chat tigré domestique vivant en liberté d'un vrai chat sauvage. De plus, celui-ci, *Felis silvestris*, est composé de plusieurs sous-espèces interfécondables : *F. silvestris* en Europe, *F. lybica* en Afrique et au Proche orient, *F. ornata* au Moyen Orient et en Asie centrale. On trouve aussi *F. bieti* le chat du désert chinois, et le chat des sables, *F. margarita*, une espèce distincte d'Afrique du Nord et du Moyen Orient qui, d'après les données morphologiques et moléculaires serait la plus proche de *F. bieti*. Afin de connaître la véritable origine du chat domestique, un groupe de chercheurs internationaux a recueilli des prélèvements de près de 1 000 chats de toutes les espèces précitées, plus *F. lybica cafra* vivant en Afrique du Sud [2]. Le génotypage a porté sur 36 STR (*short tandem repeat*) et l'analyse d'un segment de 2 604



*Felis bieti*, chat du désert chinois (nom donné en l'honneur de Félix Biet, missionnaire et naturaliste français)

> On a longtemps cru que le chat avait été domestiqué en Égypte avant le Nouvel Empire.

pb de leur ADN mitochondrial.

À l'aide du programme STRUCTURE d'analyse bayésienne, ils ont pu établir un arbre phylogénétique montrant que les plus proches ancêtres du chat domestique (*F. catus*) seraient des chats sauvages du Moyen-Orient. Ceux-ci procéderaient de *F. lybica*, apparu il y a environ 130 000 ans et dont les descendants vivent dans la région correspondant au Croissant fertile, sur un territoire comprenant aujourd'hui le Liban, Israël, la Syrie et l'Irak. Le chat domestique serait le produit du croisement de cinq lignées de chattes, d'après le classement de l'ADN mitochondrial matrilinéaire. Quant aux sous-espèces de *F. silvestris*, elles auraient divergé il y a environ 230 000 ans. Ces résultats sont importants, non seulement pour comprendre l'origine des chats domestiques mais aussi pour surveiller les populations de chats sauvages et les identifier. Il est à noter aussi la profonde différence entre l'histoire phylogénétique des chats et celle des chiens domestiques [3] dont la reproduction a été régentée par l'homme de façon beaucoup plus directive pour aboutir à des phénotypes extrêmement divers, alors que les chats ont partiellement gardé la maîtrise de leur reproduction. ♦

Simone Gilgenkrantz  
médecine/sciences

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

> Précédemment, nous nous penchions sur le caractère plutôt quantitatif que qualitatif des différences humains-primates du point de vue de la neuroanatomie et de la neurogénétique [1]. Du moins pouvait-on encore se rassurer, certains que des différences qualitatives existaient bien dans nos comportements. Ainsi de l'altruisme. D'autres primates montrent bien une propension à des comportements pouvant éventuellement bénéficier à leurs congénères ou à d'autres espèces, mais, en l'occurrence, ils s'expliquent en général par une récompense directe ou indirecte de ces actes. En d'autres termes, les primates - dont et surtout nos plus proches cousins les chimpanzés -, seraient capables et désireux d'aider, mais pas de façon gratuite. À en croire la récente étude de Felix Warneken du groupe de Michael Tomasello [2], ce bastion de notre humanité serait plutôt vacillant.



Comparant des chimpanzés et des enfants âgés de 18 mois, les auteurs montrent une propension identique des deux espèces à l'aide « désintéressée » d'un humain cherchant à récupérer un objet dont il a besoin, mais qu'il ne peut atteindre. Pour les deux espèces, le moteur de l'action se situerait dans l'intention de l'expérimentateur, perçue par le sujet, et ce même si des obstacles se dressent entre l'« aidant » et l'« aidé ».

## Que restera-t-il du propre de l'homme ?

1. Rigo JM. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 42.
2. Warneken F, et al. *PLoS Biol* 2007 ; 5 : e184.

Contrairement à des études antérieures, les auteurs ont également pu démontrer que cet altruisme du chimpanzé ne s'exprimait pas seulement dans un contexte interspécifique, mais également conspécifique (un chimpanzé pouvant gratuitement en aider un autre). De tels comportements avaient bien été déjà observés en milieu sauvage, mais l'interprétation anthropomorphique pouvait en entacher les conclusions. Le darwinisme nous a fait « descendre du singe », la génétique et la neuroanatomie nous ont rapprochés de nos cousins primates, ici, l'éthologie nous suggère un passé altruiste commun. La différence ? Dans l'étude dont il est question ici, les enfants étaient un peu plus rapides à l'entame du comportement altruiste... ♦

Jean-Michel Rigo

BIOMED Research Institute, Diepenbeek, Belgique

✉ [jeanmichel.rigo@uhasselt.be](mailto:jeanmichel.rigo@uhasselt.be)

## Joie d'offrir... et de payer ses impôts

> Le Bureau National de Recherche Économique du Massachusetts (États-Unis), avec quelques économistes et des psychologues de l'Oregon, vient de faire une étude qui a de quoi stupéfier plus d'un Français [1]. Il démontre en effet qu'il est agréable de payer ses impôts ! Et il le prouve en étudiant par IRM fonctionnelle le striatum ventral (noyau caudé, noyau accumbens et insula) qui, on le sait, joue un rôle essentiel dans le circuit de la récompense. Pour être plus précis, 19 sujets ont été choisis pour participer au jeu du dictateur [2]<sup>1</sup> souvent utilisé en sciences économiques. Après avoir reçu 100 \$, chacun doit jouer et avoir à donner, soit de façon obligatoire (un seul bouton autorisé), soit de façon optionnelle (un bouton pour donner, un bouton pour refuser de donner). La mesure subjective de la satisfaction est fournie par les participants eux-mêmes et contrôlée par l'observation comparative de la région du striatum, selon la quantité d'argent et le type de don, obligatoire ou volontaire. L'analyse montre qu'il y a toujours une satisfaction à donner, même si l'on ne peut pas faire autrement. Les décisions concernant le choix optionnel ont permis de classer les individus en égoïstes (n = 9) et altruistes (n = 10). Les altruistes donnent presque deux fois plus que les égoïstes (58 % versus 31 %). De cette observation en IRM fonctionnelle de la région du striatum, les auteurs constatent que le signal de récompense se situe bien dans les mêmes régions, que le transfert d'argent soit obligatoire ou voulu, mais que la réponse est plus intense et qu'elle fait « chaud au cœur » dans l'option du choix. Ils en tirent des conclusions tout à fait rassurantes : les impôts payés obligatoire-



<sup>1</sup> Le jeu du dictateur représente une adaptation du jeu de l'ultimatum dans lequel le joueur répondant ne dispose pas d'un droit de veto. Il s'agit ici de prélever sur son argent pour faire des dons et il a été démontré que les femmes sont beaucoup plus généreuses que les hommes [2].

## L'anxiété exacerbée des jeunes filles : une affaire de canaux

l'expérimenter au quotidien : leur cerveau ne paraît pas tout à fait fonctionner comme le nôtre. Les plans « foireux », la difficulté à prendre des décisions... sont des caractéristiques probablement liées à la myélinisation, en cours chez eux, des lobes frontaux. Les sautes d'humeur, l'hyperréactivité, notamment au stress, sont, elles, considérées comme une conséquence du grand chambardement hormonal, sans que l'on en connaisse toujours les mécanismes subtils. Pour les déchiffrer, on utilise fréquemment des modèles murins : les réactions des souris et des hommes aux substances anxiogènes et anxiolytiques sont assez bien corrélées [1]. Système nerveux, stress et hormones, les protagonistes de ce ménage à trois ont pour nom : système limbique, récepteur du GABA de type A, RGABAA) et neurostéroïdes. Dans



Jeunes filles sous les arbres (1914), Auguste Macke.

l'hippocampe, on distingue les RGABAA synaptiques, responsables de la neurotransmission inhibitrice rapide, et les récepteurs extra-synaptiques, modulant le niveau d'excitabilité du réseau. Ces derniers, caractérisés par la présence d'une sous-unité  $\delta$ , sont particulièrement sensibles aux neurostéroïdes, dérivés hormonaux produits localement, telle l'allopregnénone (THP) provenant de la progestérone. Intéressons-nous donc

ment ne risquent pas de tarir les versements charitables des mécènes qui ont toujours généreusement abondé les

biens publics. Ils vont même plus loin et se demandent si cette étude ne pourrait pas aussi être utile pour une meilleure présentation des impôts aux contribuables par les organismes chargés de la perception. Mieux encore, ce contentement intérieur ne pourrait-il se produire dans la décision des citoyens lorsqu'ils seraient amenés à voter pour de nouveaux prélèvements ? La lecture de ce travail laisse rêveur, d'autant que, comme le précisent pour

terminer les signataires de ce savoureux article, le nom du premier auteur a été tiré à pile ou face, en lançant une pièce de monnaie... Simplement, pour aider le lecteur français à assimiler ce travail, il nous paraît nécessaire de préciser que : (1) cet article a été écrit par des économistes aux États-Unis en 2007 ; (2) que les expérimentateurs étaient tous des hommes ; (3) qu'en revanche les sujets d'expérience étaient uniquement des femmes états-uniennes ; (4) que ce travail a été subventionné par le *National Institute of Aging* - qui finance la lutte contre l'incontinence et la maladie d'Alzheimer ; enfin ; et surtout (5) que les impôts sont infiniment moins élevés dans ce pays..., ce qui rend tout à fait inutile, voire inopportune une telle recherche en France. ♦

Simone Gilgenkrantz  
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

> Parents d'adolescents, nous pouvons

aux filles (souris) puisque c'est ici d'elles qu'il s'agit. Chez les adultes, la THP potentialise la réponse des RGABAA extra-synaptiques,

avec pour effet une augmentation de l'inhibition du système et une baisse de l'excitabilité. On pense qu'il s'agit d'une réaction locale transitoire au stress destinée à faire baisser le niveau d'anxiété. Chez les adolescentes, l'effet est tout simplement inversé, comme viennent de le démontrer Shen *et al.* [2]. La différence ? Les RGABAA des souris pubères se distinguent de leurs homologues adultes par la substitution de la sous-unité  $\alpha 1$  par l' $\alpha 4$ , elle-même dépendante de la moindre production de THP chez les adolescentes. La THP est suffisante pour augmenter l'excitabilité du système, ce qui se traduit par une montée de l'anxiété suite à un stress. Puisque des modifications hormonales surviennent à d'autres moments de la vie des femmes (et des souris), les mâles en sont-ils pour autant autorisés à gloser sur l'hyperréactivité hormonale féminine ? Attention, Messieurs, vos propres hormones pourraient aussi vous jouer des tours... D'autres travaux finiront bien par le démontrer. ♦

1. McCarthy MM. *Nat Neurosci* 2007 ; 10 : 397-9.

2. Shen H, *et al.* *Nat Neurosci* 2007 ; 10 : 469-77.

Jean-Michel Rigo

BIOMED Research Institute, Diepenbeek, Belgique

jeanmichel.rigo@uhasselt.be



1. Laranjeira R, et al. *Addiction* 1998 ; 93 : 1103-4.
2. Leon DA, et al. *Lancet* 2007 ; 369 : 2001-9.
3. Rehm J, Gmel G. *Lancet* 2007 ; 369 : 1975-6.

un taux de mortalité plus élevé, la baisse de population pourrait atteindre 700 000 personnes par an. L'espérance de vie y est en effet particulièrement basse pour un pays industrialisé : en 2004, elle était de 59 ans chez les hommes et 72 ans chez les femmes. L'excès de consommation d'alcool est l'une des causes principales de la mortalité masculine : en 2002, la mortalité était estimée à 19 % dans les pays de l'ancienne Union soviétique, contre 3 % dans l'Europe de l'Ouest. Du reste, les campagnes anti-alcooliques réussissent à faire augmenter l'espérance de vie (une des premières avait été initiée par le président Gorbatchev en 1990) et les certificats de décès montrent que la cause de la mortalité est fréquemment liée à l'alcool : intoxications aiguë, cirrhose du foie. Mais une étude récente publiée dans le *Lancet* vient apporter une nouvelle dimension préoccupante à ce fléau de l'alcoolisme en Russie : en plus de l'absorption de boissons alcoolisées (vodka, vin ou bière), les sujets dépendants ont aussi recours à des produits qui ne sont pas destinés à la consommation (eau de Cologne, teintures, produits de nettoyage !). Ceux-ci ont une forte teneur en alcool, et ils sont moins chers parce que moins taxés. Le méthanol, qui a fait des ravages dans d'autres pays (au Brésil en particulier [1]) ne semble pas être impliqué. Pour tenter d'étudier de façon précise le rôle des boissons alcoolisées et des produits non destinés à la consommation dans la mortalité masculine, un groupe de chercheurs vient d'effectuer une enquête sur ce sujet dans une ville industrielle de l'Oural, Ishevsk. Celle-ci a été choisie car elle est représentative de la population de l'ensemble du pays du point de vue démographique [2]. Les auteurs ont



## L'alcoolisme en Russie

colligé tous les cas des hommes de 25 à 54 ans décédés entre octobre 2003 et octobre 2005, et les ont comparé à une série témoin constituée de sujets vivants du même âge. Des interrogatoires ont été menés à plusieurs reprises dans l'environnement immédiat des sujets (deux personnes parmi les plus proches). Les questions portaient sur la consommation d'alcool : quantité, fréquence, nature, ainsi que sur le comportement au cours des périodes d'ivresse, de *zapoï*<sup>1</sup>, et sur la fréquentation des centres médicaux spécialisés. Parmi les

facteurs aggravants sont notés le chômage, le tabac, les bas niveaux d'éducation et le statut familial, les hommes seuls étant plus touchés. L'usage d'alcools non consommables serait impliqué dans la mortalité - indépendamment du volume ingéré -, alors que chez les témoins,

les signes de toxicité sont seulement en rapport avec la quantité d'éthanol absorbée. Une politique de prévention active devrait donc insister non seulement sur le risque de l'excès de consommation, mais aussi sur le danger des alcools non destinés à la consommation. Toutefois, dans ce même numéro du *Lancet*, deux alcoologues allemand et suisse, sans remettre en question l'intérêt de ces campagnes anti-alcooliques, mettent en doute le rôle spécifique de l'absorption de produits non destinés à la consommation dans la mortalité des hommes jeunes en Russie [3]. Des études ultérieures permettront sans doute de résoudre cette controverse. ♦

**Dominique Labie**

Institut Cochin

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

<sup>1</sup> Période de deux jours ou plus sans dessoûler.

## Histoires de famille chez les chimpanzés

de la nourriture, défense du territoire contre d'autres groupes (voir également la Brève de Jean-Michel Rigo, page 715 de ce numéro). Dans quelle mesure ces actions coopératives sont-elles entreprises en famille, et quels liens familiaux unissent les protagonistes ? Des observations contradictoires ont été faites chez divers groupes de singes. Pour évaluer l'avantage, direct ou à réciprocité ultérieure, que trouvent les chimpanzés mâles à coopérer dans leur groupe familial, des anthropologues américains et allemands ont entrepris une étude dans un parc national en Ouganda [1]. Six attitudes coopératives telles que celles définies plus haut ont été observées. La communauté comportait environ 150 individus dont 36-41 adolescents ou jeunes mâles. Les relations de parenté ont été déterminées par le génotypage de 142 individus : étude de microsattellites (44 sur autosomes, 13 liés à l'X, 13 liés à l'Y) plus la détermination de séquence d'une région hypervariable de l'ADN mitochondrial. Les chimpanzés coopèrent de façon préférentielle, supérieure

> **Les chimpanzés, en cela semblables aux hommes, sont capables de coopération : agressions ou chasses collectives, partage**



au pur hasard, avec leurs frères maternels, et pas avec leurs frères paternels. L'explication ne réside pas dans la fréquence supérieure des premiers, ni dans la possibilité plus grande de se reconnaître par les phénotypes (les odeurs entre autres). Les mâles étant aptes à la reproduction tout au long de leur existence, et les femelles seulement pendant une courte période, une explication valable serait que ces primates ont une affinité plus grande pour la cohorte d'individus du même âge qu'eux. C'est dans ce groupe d'âge qu'ils trouvent un bénéfice direct et une aide coopérative pour leur comportement. Il peut y avoir là une explication au fait que les primates mâles demeurent souvent toute leur vie dans leur groupe natal. La sociologie des singes est encore riche de domaines à explorer. ♦

**Dominique Labie**

Institut Cochin

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

## Récepteur de la transferrine et arénavirus

► **Le rôle du récepteur de la transferrine 1 (TfR1) est de transporter le fer et de le délivrer aux cellules en phase de prolifération, en particulier les précurseurs érythrocytaires.** Un travail pluricentrique, coordonné par une équipe de Harvard (MA, États-Unis), montre qu'il peut aussi être l'agent d'introduction de virus dans la cellule [1]. Les arénavirus, responsables de fièvres hémorragiques sévères, sont des virus ARN simple brin. Au moins 23 de ces arénavirus sont connus. On les divise en deux groupes, à définition antigénique et géographique : les virus du Vieux Monde (VVM) dont le prototype est le Lassa virus, et les virus du Nouveau Monde (VNM) (virus Guanarito, GUA - agent de la fièvre hémorragique du Venezuela, FHV - virus Machupo, MACV - agent de la fièvre hémorragique de Bolivie, FHB - entre autres). Chacun de ces deux groupes est associé à une famille de rongeurs, les Muridés pour les virus de l'Ancien Monde (rats, souris, mulots, gerbilles) et les Cricétidés (hamsters, lemmings, campagnols) pour ceux du Nouveau Monde. L'infection de l'animal est asymptotique, celle de l'homme peut être mortelle. Les auteurs ont observé que l' $\alpha$ -dextrglycane, utilisé comme récepteur par les virus du Vieux Monde, ne l'est pas par ceux du Nouveau Monde. Ils ont mené une expérimentation sur le virus Machupo (MACV) comme prototype de VNM et ont identifié TfR1 (récepteur de la transferrine) comme protéine responsable de la liaison du virus et de son internalisation [1]. La glycoprotéine d'enveloppe GP du virus comporte 2 sous-unités, GP1 et GP2. GP1 se fixe à la surface des cellules endothéliales du singe vert d'Afrique. Afin d'identifier le récepteur à la surface de la cellule, les auteurs ont construit une protéine de fusion entre GP1 et le fragment Fc d'un anticorps IgG1 [2]. Une co-précipitation a montré par spectroscopie de masse que ce récepteur du virus est bien le TfR1. Des cellules d'ovaire de hamster



Golo ou singe vert (Sénégal).

► **La prévalence de la grippe aviaire a pris en Indonésie une ampleur singulière.** Le premier cas aviaire y a été décrit en 2003, le premier cas humain en juillet 2005 [1]. Et au cours de cette dernière année, c'est le pays où le plus grand nombre de cas a été signalé. Dans un article récent, Sedyaningsih *et al.* font une étude épidémiologique des 54 cas humains d'infection par le virus H5N1 survenus entre juillet 2005 et juin 2006 [2]. Le virus a touché des sujets jeunes (moyenne d'âge de 18,5 ans) et initialement bien portants. La notion d'un contact direct ou indirect avec des volailles a été retrouvée dans la plupart des cas (76 %), mais pas dans tous. Un peu plus du tiers des malades étaient groupés (2 cas ou plus), mais répartis dans sept provinces différentes. Dans les cas groupés, il s'agissait toujours de membres d'une même famille, ce qui permet de s'interroger sur une prédisposition génétique à l'infection par le virus H5N1. Le taux de mortalité était très élevé : 76 %, et identique, qu'il s'agisse de cas groupés ou sporadiques. Le délai entre le début des symptômes et l'hospitalisation

était de 5 jours, souvent trop long pour que les traitements antiviraux soient efficaces, avec une évolution très sévère (le temps médian entre l'hospitalisation

1. Kandun IN, *et al.* *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2186-94.
2. Sedyaningsih ER, *et al.* *J Infect Dis* 2007 ; 196 : 522-7.

(CHO), mais aussi les cellules HeLa, sont permissives à tous les VNM, malgré des différences structurales, mais pas aux VVM. Une modulation par le fer ou ses chélateurs a montré une permissivité directement proportionnelle au taux d'expression de TfR1 - mais non de TfR2 - à la surface cellulaire. Un anti-TfR1 inhibe également la liaison. Une fois formé, le complexe TfR1/GP1 du virus est internalisé dans les endosomes. Le pH acide des endosomes explique bien la dépendance du pH des arénavirus, et permet donc la libération du virus et sa fusion à la membrane de l'endosome, alors que TfR1 et fer sont recyclés à la surface de la cellule. On sait que l'expression de TfR1 est élevée à la surface des cellules endothéliales, ainsi que des macrophages et des lymphocytes dont le nombre augmente au cours de l'infection. Les arénavirus de type VNM utilisent donc comme voie d'entrée dans la cellule un système dont la fonction première est une voie nutritionnelle. Comme TfR1 est particulièrement abondant à la surface des cellules endothéliales et des cellules de l'immunité, on s'expliquerait donc, à la fois, les hémorragies causées par ces virus et leur capacité à défier la réponse immunitaire. Par ailleurs, puisqu'il a été démontré que le nombre de récepteurs TfR1 augmente dans les carences en fer, la prévention de celles-ci pourrait, peut être, diminuer l'incidence des fièvres hémorragiques virales américaines. ♦

**Dominique Labie**

Institut Cochin

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

## Épidémiologie de l'infection par le H5N1 en Indonésie

et la mort étant de 3,5 jours). Malgré le nombre finalement faible de malades, la mortalité est extrêmement élevée et plusieurs facteurs ont été invoqués pour l'expliquer : absence de vigilance vis-à-vis des infections aviaires, absence de reconnaissance des premiers signes, diagnostics trop tardifs, administration trop tardive de la thérapie antivirale alors impuissante contre les réactions inflammatoires pulmonaires du malade. En conclusion, les auteurs insistent sur l'effort qui doit donc être fait en Indonésie pour la formation du personnel de santé et l'information du public. Une surveillance attentive et une recherche de l'origine en cas de pneumonie sévère ou de mort inexplicable devraient être instaurées. Enfin, un dépistage plus précoce doit également être réalisé à l'aide de prélèvements respiratoires et un traitement prophylactique des sujets contacts éventuellement entrepris. ♦

**Fanny Lanternier**

Service des MIT, Hôpital Necker-Enfants Malades

[lanternier@peoplepc.fr](mailto:lanternier@peoplepc.fr)



## L'aspirine réduit le risque de cancer du côlon, mais pas chez tout le monde

cancer du côlon [1]. Les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens font de même. Cet effet passe-t-il par l'inhibition de la cyclo-oxygénase inducible de type 2 (COX-2), celle responsable de l'inflammation et de la prolifération cellulaire, ou en est-il indépendant ? Un moyen de répondre à la question est de rechercher s'il existe ou non une association entre le caractère bénéfique de la prise d'aspirine et le degré d'expression de la COX-2 dans la tumeur. Cette étude a été entreprise par Chan *et al.* [2]. Ont été examinés 636 prélèvements tumoraux de patients atteints de cancer du côlon et appartenant à deux cohortes, l'une initiée en 1976 regroupant des infirmières âgées de 30 à 55 ans (368 prélèvements), et l'autre en 1986 regroupant des professionnels de santé de sexe masculin entre 40 et 75 ans (268 prélèvements). L'expression de la COX-2 fut mesurée de façon semi-quantitative par immunohistochimie (absente, faible, modérée ou forte) par un anatomopathologiste n'ayant aucune connaissance de l'état du patient. Cent-huit de ces prélèvements furent contrôlés par un second médecin avec 92 % de concordance ; 423 (67 %) des prélèvements examinés furent considérés comme exprimant fortement ou modérément la COX-2, alors que 213 (33 %) l'exprimaient faiblement ou pas du tout. Les participants aux 2 cohortes étaient interrogés tous les 2 ans par questionnaire sur l'usage ou non d'aspirine et, si oui, sur le nombre de comprimés ou gélules (325 mg) ingérés par semaine avec une équivalence de 4 doses pour enfant (celles utilisées dans un but de prévention des thromboses) pour une dose adulte standard. 82 911 femmes et 47 363 hommes furent retenus, l'étude prenant fin soit à la date de diagnostic

> La prise régulière d'aspirine réduit le risque de

de cancer colorectal, au décès ou, en tout état de cause, en juin 2002. Les sujets furent séparés en consommateurs habituels d'aspirine (au moins 2 fois 375 mg par semaine) ou non. Comme dans les études précédentes, on observa dans les 2 cohortes un risque plus faible de cancer colorectal chez les consommateurs habituels d'aspirine (x 0,76). Il en fut de même après ajustement sur les antécédents de tabagisme, l'activité physique et la prise de polyvitamines, qui étaient différents dans les 2 groupes. Mais la diminution du risque était observée uniquement chez les malades surexprimant la COX-2 (x 0,64), alors qu'elle n'apparaissait pas chez les consommateurs habituels à expression de COX-2 absente ou faible (x 0,96). L'incidence ajustée sur l'âge du cancer colorectal était de 37 par 100 000 année-personne chez les consommateurs habituels d'aspirine et 56 chez les non consommateurs. À l'opposé, l'incidence du cancer chez les sujets exprimant peu ou pas la COX-2 était identique chez les consommateurs habituels (27 par 100 000 année-personne) et les non consommateurs (28 par 100 000 année-personne). Il est ainsi clairement démontré que, si l'aspirine fait effectivement preuve d'un effet global de prévention du risque du cancer colorectal, seuls les sujets surexprimant la COX-2 dans la tumeur en bénéficieront. Reste alors la question de savoir désormais si la COX-2 doit être considérée comme un marqueur dont il faut tenir compte avant de prescrire un traitement préventif des récurrences chez les malades ayant un cancer du côlon. ♦

1. Ardailou R. *Med Sci (Paris)* 2002 ; 18 : 550.

2. Chan AT, *et al.* *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 2131-42.

Raymond Ardailou

raymond.ardailou@academie-medecine.fr



Statue de l'île de Gorée.

> La fièvre jaune (FJ), dont les épidémies sont connues depuis le XV<sup>e</sup> siècle, reste actuellement une maladie grave, responsable de morbidité et de mortalité en Afrique et en Amérique du Sud (200 000 cas par an, entraînant 30 000 décès). Sa transmission à l'homme par un moustique (*Aedes aegypti*) a été reconnue en 1900 et le virus responsable identifié en 1937. Ce virus de la fièvre jaune (YFV) est un virus à ARN simple brin, d'environ 11 kb, de la famille de Flaviridés, dans laquelle se rangent aussi les virus de la dengue, de l'encéphalite japonaise et celui du

Nil Occidental. La résurgence de la FJ, même dans des milieux urbains en Afrique, a suscité une recrudescence des études. L'origine du YFV était-elle en Afrique, où existent des foyers à l'Est et à l'Ouest ? Par quel mécanisme le virus a-t-il été introduit en Amérique ? L'hypothèse admise était l'introduction par la traite esclavagiste dans les ports, d'où le virus aurait migré vers la forêt où s'est institué un cycle propre ; la FJ a, en effet, disparu de toute ville sud-américaine depuis 1928. Une étude phylogénétique a porté sur deux sources de 37 et 133 isolats, venant de 22 pays [1] ; ont été étudiés un fragment codant deux séquences importantes : la moitié de la protéine pré-membranaire (*prM*) et les 112 premiers acides aminés de l'enveloppe (E). La division géographique a été retrou-

1. Bryant JE *et al.* *PLoS Pathog* 2007 ; 3 : 668-73.

## L'Afrique de l'Est, foyer d'origine de la fièvre jaune

vée : les isolats américains sont monophylétiques, alors que ceux d'Afrique diffèrent d'Est en Ouest. Seuls, les derniers sont voisins des isolats américains, dont divergent ceux d'Afrique de l'Est. La comparaison des séquences et des substitutions de nucléotides confirme une origine en Afrique de l'Est et une division initiale ancienne avec migration vers l'Ouest. La transmission à l'Amérique du Sud s'est faite à partir de l'Afrique de l'Ouest uniquement, suivie de subdivisions. En tenant compte d'une évolution variable selon l'environnement, on trouve pour l'introduction en Amérique un âge moyen de 723 ans (288 à 1 304 ans), ce qui correspond aux premiers convois d'esclaves, aucun autre échange n'ayant eu lieu depuis lors. La diffusion vers des grandes villes n'a été observée qu'en Afrique de l'Ouest. En Amérique du Sud, seuls existent des foyers sylvestres, et l'importation dans des régions non endémiques reste à l'état de cas isolés. ♦

Dominique Labie  
Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

## Hypertension artérielle et mutations activatrices de AT1-R

> **Le récepteur AT1 de l'angiotensine II (AT1-R) est un récepteur couplé à une protéine G (RCPG) qui commande la plupart des actions de l'angiotensine II (Ang II) dont l'hypertension artérielle et la fibrose. On sait que des mutations ponctuelles dans les gènes des RCPG peuvent maintenir ces récepteurs en configuration active malgré l'absence de ligand et, ainsi, stimuler en permanence les voies de signalisation. C'est le cas du récepteur de l'hormone thyroïdienne (TSH) chez les malades porteurs d'adénome associé à une hyperthyroïdie ; mais de telles mutations activatrices du récepteur AT1 n'ont pas été encore décrites dans l'hypertension artérielle humaine. Billet *et al.* [1] ont recherché s'il était possible chez la souris de développer une hypertension artérielle en lui transfectant un gène *AT1-R* porteur d'une mutation activatrice. La première étape fut d'obtenir une construction incluant le gène muté *N111S* de *AT1-R* qui est associé à un gain de fonction, puis de le tronquer dans sa partie carboxy-terminale pour inhiber l'internalisation et la désensibilisation du récepteur. Des cellules souches embryonnaires de souris furent transfectées avec cette construction, puis injectées dans des blastocytes qui furent implantés dans l'utérus de souris pseudo-gravides pour générer des souris homozygotes porteuses du gène muté. Les souris furent identifiées par la mise en évidence du gène muté par RT-PCR dans les tissus exprimant normalement AT1-R. Le récepteur étudié *in vitro* présentait des caractéristiques voisines de celles du récepteur normal, à part le fait que l'Ang IV, métabolite de l'Ang II, se com-**

1. Billet S *et al.* *J Clin Invest* 2007 ; 117 : 1914-25.

> **Le virus du Nil Occidental (WNV), introduit à New York en 1999, est depuis lors responsable en Amérique du Nord d'épidémies à répétition [1]. Transmis par divers moustiques (*Culex* en particulier *Culex quinquefasciatus*), il a deux types d'hôtes : l'homme à partir duquel il n'y a pas contagion et qui est une impasse, et diverses espèces d'oiseaux. La conséquence de ces épidémies aviaires qui ont touché des dizaines de milliers d'oiseaux mérite aujourd'hui d'être analysée. Y a-t-il eu un impact majeur sur certaines espèces, entraînant leur déclin ? Dans une appréciation quantitative, il fallait tenir compte du facteur climatique et des variations régionales. Ce travail a été tenté par une équipe de zoologistes de Washington [2]. Les auteurs ont utilisé les données de 26 ans de surveillance, portant sur 20 espèces possiblement contaminées, et ont confronté les données observées aux prédictions statistiques. Un déclin a été constaté chez 15 d'entre elles, important dans 7 espèces, plus modéré chez les autres. Il touche plusieurs espèces de la famille des corvidés (cor-**



*Turdus migratorius.*

## Le silence des oiseaux

de troglodyte (roitelet). Ces oiseaux vivent dans des zones suburbaines et sont qualifiés de « péri-domestiques ». Chez certaines espèces, le déclin est continu, chez d'autres il s'est stabilisé après 1 ou 2 ans. Ce déclin varie nettement d'une région à l'autre des États-Unis et peut refléter les variations de l'intensité des contaminations. Le plus important est observé chez la corneille ; il atteint 45 % et coïncide toujours avec le pic d'intensité des épidémies du WNV. De nombreux facteurs interviennent dans cette évolution de la population : susceptibilité, croissance naturelle de l'espèce, abondance du vecteur. L'évolution elle-même pourrait modifier la dynamique de transmission et faciliter l'amplification du virus. Chez l'animal mort (qui n'est jamais immun), la virémie est plus élevée que chez le survivant. La diminution progressive d'une population modifie la transmission du WNV. L'étude n'est que partielle et n'a pu être réalisée dans les centres urbains où abonde le *Culex*. La diminution des espèces est sans doute sous-estimée. Cependant, elle est suffisante pour montrer le danger écologique et la nécessité de prendre des mesures pour protéger les oiseaux d'Amérique du Nord. ♦

**Dominique Labie**  
Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

portait comme un agoniste actif. On notait également l'accroissement des formes actives phosphorylées des kinases des voies de signalisation de l'hormone. *In vivo* la réponse hypertensive à l'administration d'Ang II fut plus importante et surtout de plus longue durée que chez les souris sauvages. De même, à l'état basal, les souris mutées avaient en permanence une pression artérielle plus élevée (20 mmHg environ). Les concentrations dans le plasma de rénine et d'Ang II étaient plus basses alors que celle d'aldostérone était normale. L'examen histologique des reins montra une fibrose interstitielle confirmée par l'augmentation de l'expression du collagène I. Le cœur n'était pas augmenté de volume ; mais il existait une fibrose cardiaque interstitielle et péri-vasculaire. Cette nouvelle lignée de souris représente un modèle d'hypertension artérielle modérée à rénine basse et avec sécrétion inappropriée d'aldostérone, par gain de fonction du récepteur AT1. Contrairement aux modèles déjà réalisés qui sont obtenus par introduction de copies supplémentaires du gène, il s'agit ici d'une mutation activatrice combinant activation permanente et absence d'internalisation. Les hypertensions humaines à rénine basse et aldostérone normale ou élevée sont fréquentes. Le présent travail incite à les traiter par des antagonistes des AT1-R et à multiplier l'analyse du génome des patients à la recherche de mutations sur le gène. ♦

**Raymond Ardaillou**

raymond.ardailou@academie-medecine.fr

neille, geai bleu), des turdidés (*Turdus migratorius* ou rouge-gorge américain), des paridés (mésanges), et une espèce

1. Labie D. *Med Sci (Paris)* 2006 ; 22 : 582.

2. LaDeau SL, *et al.* *Nature* 2007 ; 447 : 710-3.



> **Ce titre, résolument estival, se rapporte à une présentation dans la rubrique « image » publiée dans le *New England Journal of Medicine***

[1]. Une jeune femme s'est présentée à l'hôpital avec, sur les mains, les avant-bras et le décolleté, une peau érythémateuse, oedémateuse et vésiculobulleuse. Juste avant l'apparition de ces symptômes, elle avait passé deux jours sur une plage au soleil, où elle avait préparé des *Mojitos*, un cocktail à base de rhum, de menthe, de sucre et de citron vert. Après avoir été traitée dans un service de brûlés, elle a gardé une hyperpigmentation cutanée pendant plusieurs mois. Ces manifestations cutanées s'expliquent par un phénomène de phytophotodermatite résultant de l'activation par les rayons ultra-violet (UV) de substances végétales, les furocoumarines. On les trouve par exemple dans la peau des agrumes (le citron vert...), dans des légumineuses comme les coronilles ou les psoralées et chez certaines ombellifères comme le céleri, le panais ou la Berce géante du Caucase qui – comme son nom ne l'indique pas – est commune dans nos régions. Les furocoumarines sont des structures chimiques de type aromatique, ce qui leur confère de fortes absorbances dans les longueurs d'onde des rayons UV. Les plantes les utilisent en tant qu'inhibiteurs de germination de plantes concurrentes, et comme molécules toxiques contre les prédateurs. En présence de rayons UV et en particulier les UV-A (320-400 nm), les furocoumarines forment des composés actifs pouvant réagir avec les bases pyrimidiques de l'ADN ou de l'ARN, avec les acides gras polyinsaturés ou encore avec des protéines. Cela induit une exacerbation des mécanismes habituels de défense contre les rayons UV entraînant une pigmentation intense et localisée de la peau. Rappelons que la pigmentation cutanée sous l'effet des rayons

## Ne préparez pas de Mojitos sur la plage !



Berce du Caucase (*Heracleum mantegazzianum*).

UV est liée à la production par les mélanocytes de

l'épiderme de mélanines, une famille de biopolymères synthétisés à partir de tyrosine dans des organites appelées mélanosomes [2]. Ces mélanosomes migrent ensuite dans les kératinocytes environnants. La photosensibilisation entraîne également une réaction inflammatoire cutanée responsable de l'érythème, liée en particulier à l'apparition d'espèces réactives de l'oxygène et à la production de cytokines. Des plantes riches en furocoumarines ont été utilisées en médecine traditionnelle (Inde, Égypte) pour traiter des dépigmentations de la peau comme celles observées dans le vitiligo. Plus récemment, leur utilisation en dermatologie pour traiter le vitiligo et le psoriasis s'est développée en combinant l'application d'une furocoumarine comme le psoralène (qui tire son nom des psoralées) sous exposition contrôlée aux UV-A (320-400 nm). Les furocoumarines ont également été utilisées pour activer le bronzage dans certaines crèmes solaires (essence de bergamote par exemple). Alors, ne préparez pas de *mojitos* sur la plage, et si vous êtes un adepte du *jogging* en tenue légère et au soleil, fuyez les plantes à furocoumarines ! ♦

**Pascal Ferré**

Inserm U671

[pferre@bhdj.jussieu.fr](mailto:pferre@bhdj.jussieu.fr)

## Les orexines : un frein physiologique à l'absorption du glucose alimentaire...

> **Avec environ 300 millions de personnes affectées dans le monde, l'obésité constitue une priorité de santé publique.** Les mécanismes responsables de l'absorption intestinale des sucres restent encore mal connus. Le glucose est une molécule riche en énergie, carburant essentiel du tissu cérébral. Il joue également un rôle de molécule signal. Le glucose est évalué en périphérie par des « capteurs » moléculaires encore mal identifiés, qui pourraient informer le système nerveux central sur les niveaux énergétiques disponibles. L'entrée de glucose dans l'organisme par le transporteur intestinal sodium dépendant SGLT-1 (*sodium-glucose transporter 1*) est une étape initiale déterminante. L'activité de ce transporteur de glucose est contrôlée par les hormones et les peptides digestifs qui vont augmenter (glucagon-like peptide, insuline...) ou diminuer (cholécystokinine, leptine) l'entrée intestinale de glucose et donc la glycémie, tout en renseignant sur le niveau d'énergie disponible dans le tube digestif. Connaître les molécules qui assurent cette fonction et leurs récepteurs sur les cellules digestives constitue donc un enjeu important. Les orexines (OxA et OxB) sont des neuropeptides, découverts en 1998 dans l'hypothalamus. Ces peptides sont impliqués dans le contrôle de la prise alimentaire et dans la régulation de l'homéostasie énergétique. En étudiant l'effet de ces peptides sur le transporteur intestinal de glucose SGLT-1, Robert Ducroc et Thierry Voisin ont découvert que ces peptides sont capables d'inhiber l'entrée de glucose et de réduire la glycémie post-prandiale chez le rat [1]. Cette action est très rapide et implique plusieurs voies cellulaires

dans l'intestin. Les orexines possèdent deux récepteurs distincts, OX1R et OX2R, qui font partie de la famille des récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés aux protéines G. Par une approche combinée de physiologie, de pharmacologie et de biologie moléculaire, les chercheurs ont démontré que l'orexine B agit directement sur l'entérocyte en activant un récepteur de type OX1R, alors que l'orexine A agit indirectement sur des neurones et/ou des cellules endocrines via un récepteur OX2R, pour libérer de la cholécystokinine, hormone inhibant l'entrée de sucre. Ces résultats mettent en évidence une nouvelle fonction des orexines dans l'intestin, comme inhibiteurs de l'entrée de glucose. Ils permettent d'envisager de nouvelles voies dans le contrôle pharmacologique de l'absorption du glucose. ♦

**Marie-Christine Bohler**

Inserm U773

[bohler@bichat.inserm.fr](mailto:bohler@bichat.inserm.fr)

1. Ducroc R, et al. *Diabetes* 2007, 12 juillet online.

## Contre la toxine cholérique, un vaccin stable dans un riz transgénique

► **Les vaccins sont particulièrement souhaités dans les pays d'endémie** ou lors de grandes épidémies infectieuses et font l'objet de nombreuses recherches. L'emploi de ceux qui existent est souvent limité, à la fois en raison de leur coût, et aussi de la nécessité d'une chaîne du froid pour les conserver et d'un matériel stérile pour les injecter. D'où l'intérêt de la publication, par une équipe de scientifiques japonais, d'un vaccin exprimé dans un riz transgénique et efficace par voie muqueuse [1]. L'idée d'un système immunitaire des muqueuses avait été soulevée dès 1999 [2]. Ces auteurs japonais ont depuis identifié le rôle du tissu lymphoïde dans la réponse immunitaire [3]. Ils ont déjà produit un riz transgénique exprimant des épitopes peptidiques et s'opposant au développement de réactions allergiques [4]. Ils ont enfin vacciné des souris par voie nasale contre la phosphorylcholine, constituant de nombreux pathogènes [5] et démontré, au niveau de l'intestin, le rôle des plaques de Peyer dans la réaction immunitaire [6]. Dans ce présent travail, ils ont introduit la sous-unité B de la toxine cholérique (CTB) dans le grain de riz sous le contrôle du promoteur de la glutéline dont l'expression est spécifique de l'endoderme (~30 µg par grain), vérifié que la protéine, prélevée par les cellules M des plaques de Peyer, induit des anticorps de type IgA et IgG qui ont une activité neutralisante. Le stockage dans deux organites, PB-I

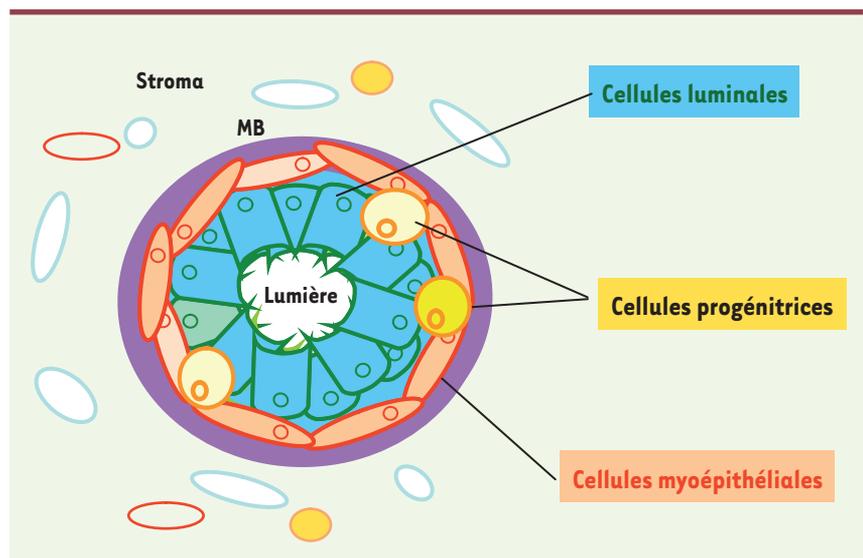


et PB-II, surtout PB-I, qui contient de la prolamine, les protège contre l'action agressive de la pepsine intestinale. Chez la souris, la protection immunitaire contre le choléra qu'assure le CTB dans un riz transgénique est supérieure à celle de la toxine pure. Elle est donc efficace à doses moindres. Autre avantage majeur, le riz qui exprime CTB reste stable pendant >1,5 année à température ambiante, et maintient une immunogénicité constante, éliminant donc tous les problèmes liés à la conservation par réfrigération. La stabilité du riz et le rendement s'avèrent meilleurs que ceux obtenus dans le tabac ou la pomme de terre utilisés pour des essais d'expression d'un transgène [7]. Voici donc un vaccin stable, exerçant son action immunogène par voie muqueuse, non digéré par la pepsine. Il semble avoir toutes les qualités pour la mise en place d'une vaccination peu coûteuse et efficace dans nombre de pays en développement. ♦

**Dominique Labie**  
Institut Cochin  
[labie@cochin.inserm.fr](mailto:labie@cochin.inserm.fr)

## Erratum

■ Dans l'article de synthèse d'Emmanuelle Charafe-Jauffret *et al.*, « Les cancers du sein : vers un modèle cellulaire et moléculaire intégré » (*m/s* n° 6-7, vol. 23, juin-juillet 2007, pages 626-32), les textes des légendes de la Figure 1 (page 627) n'apparaissent pas à la suite d'un incident technique survenu au niveau des fichiers destinés à l'impression. Nous republions donc ci-contre la Figure 1 et sa légende dans son intégralité.



**Figure 1. Coupe transversale d'un canal de la glande mammaire.** Le schéma montre les différentes cellules épithéliales entourées de stroma. On distingue trois types de cellules : les cellules luminales, en contact avec la lumière, les cellules myoépithéliales, en contact avec la membrane basale (MB) et les cellules progénitrices (cellules souches et précurseurs immatures) en position basale ou supra-basale.