



SOMMAIRE DES BRÈVES

- 475 • Des cellules souches pluripotentes issues de foie ou d'estomac murin adulte
- 476 • Soigner, c'est mourir un peu...
- 476 • Une maladie neurodégénérative soignée par le lithium
- 477 • La gravité continuellement évolutive d'un pathogène
- 477 • Inhiber le VEGF fait courir le risque de microangiopathie thrombotique
- 478 • Un nouveau gène dans le métabolisme de la vitamine B12
- 478 • Vingt ans après, le vaccin anti-angiotensine revient
- 479 • Je lis dans vos pensées
- 479 • Cancer du poumon : un locus de susceptibilité à suivre...
- 480 • HoxB4, un avantage prolifératif finalement dangereux
- 480 • Un nouveau moyen de protéger les reins
- 481 • Le secret des grands chauves
- 481 • P2Y5, acide lysophosphatidique et alopecies

Des cellules souches pluripotentes issues de foie ou d'estomac murin adulte



> L'année 2007 avait été marquée par différents articles mettant en lumière la capacité de reprogrammer des cellules embryonnaires ou adultes différenciées en cellules souches pluripotentes par addition de facteurs de transcription. Ainsi, l'induction de l'expression de seulement quatre facteurs oct3/4, Sox2, Klf4 et c-Myc avait-elle permis d'obtenir des cellules indifférenciées pluripotentes (iPS, *induced pluripotent stem cells*) à partir de fibroblastes murins embryonnaires (MEF) issus de queue de souris (TTF) ou de fibroblastes humains [1].

Cette même équipe japonaise vient d'utiliser une approche similaire en partant d'hépatocytes ou de cellules gastriques [2]. Des cellules primaires épithéliales de l'estomac ou de foie de souris dont un des gènes normalement exprimé dans les cellules ES ou les embryons préimplantatoires, *Fbx15*, a été remplacé par le gène de résistance à la néomycine, ont été transduites par des vecteurs rétroviraux exprimant oct3/4, Sox2, Klf4

et c-Myc. Après 2 semaines de culture en milieu adapté aux cellules ES, sont apparues des colonies de cellules résistantes à la néomycine ressemblant morphologiquement à des cellules ES et exprimant au même niveau que ces dernières les gènes *Nanog*, *Rex1* ou *Cripto*. Ces cellules sont pluripotentes et induisent après transplantation des tumeurs développées à partir des trois lignages embryonnaires. Seule l'omission de c-Myc parmi les quatre facteurs surexprimés permet également d'obtenir des colonies iPS. De plus, réimplantées dans des blastocystes, elles permettent d'obtenir des chimères dont certaines ont une transmission germinale. Enfin, une analyse utilisant



la recombinaise Cre permet de conclure que les clones obtenus à partir d'hépatocytes primaires

proviennent bien majoritairement de cellules exprimant au départ l'albumine. L'intégration reste aléatoire, suggérant qu'aucun site spécifique n'est requis pour obtenir ces clones. Quelques différences notables ont néanmoins été notées entre ces nouveaux types d'iPS et ceux issus de MEF ou de TTF. Tout d'abord, il n'avait pas été possible d'obtenir des clones d'iPS-MEF ou TTF à partir de l'activation du gène *Fbx15*. Par ailleurs, les chimères obtenues à partir d'hépatocytes modifiés,

1. Takahashi K, et al. *Cell* 2007 ; 131 : 861-72.
2. Aoi T, et al. *Science* 2008, 14 février online.

bien que présentant une mortalité néonatale inexpliquée plus importante, ne développent pas de tumeurs. Enfin, il existe moins de sites d'intégration rétrovirale que dans le cas d'iPS-MEF ou d'iPS-TTF et le niveau d'expression des 4 facteurs de transcription est plus élevé dans les hépatocytes que dans les fibroblastes. Comment expliquer

ces différences ? Sont-elles dépendantes du type cellulaire ? Pourra-t-on à l'avenir reprogrammer toute cellule somatique adulte ? Doit-on faire varier le cocktail de facteurs de transcription requis en fonction du type cellulaire ? Il ne faudra sans doute pas attendre 2009 pour obtenir certaines des réponses à toutes ces questions. ♦

Hélène Gilgenkrantz

Institut Cochin

gilgenkrantz@cochin.inserm.fr

Soigner, c'est mourir un peu...

> **Quel est le**
nombre de

décès dus aux effets néfastes des médicaments ? Un article de Karin Wester *et al.* dans le *British Journal of Pharmacology* [1] vient apporter quelques éléments de réponse. Les auteurs ont travaillé à partir des actes de décès de 2001 de trois départements suédois. Ils ont choisi au hasard 1 dossier sur 7 et ont examiné les causes précises de décès de 1 571 personnes. Les effets néfastes des médicaments seraient la cause de 3 % des décès (49 décès) à la maison et 6 % à l'hôpital. En 2001, cela signifie qu'en Suède, les médicaments sont la septième cause de mortalité mais restent dans le monde la première cause d'allongement de l'espérance de vie. Les étiologies obser-

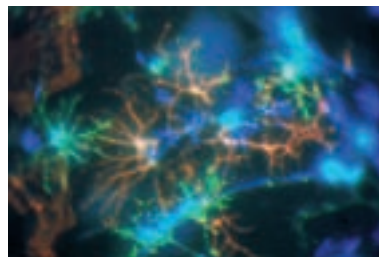


vées sont majoritairement des hémorragies gastro-intestinales et du système nerveux central (56 %). Les médicaments en cause sont surtout les antithrombotiques (principalement l'aspirine et les antagonistes de la vitamine K) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (81 % des cas). Doit-on en conclure qu'il faut arrêter de consommer des médicaments ? Bien évidemment non. Notre espérance de vie a augmenté et cela est patent dans l'étude. L'âge moyen de la population étudiée est de 79 ans et celui des morts par effet néfaste

1. Forni F, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 2052-7.
2. Sarkar S, *et al.* *J Cell Biol* 2005 ; 26 : 1101-11.
3. Komatsu M, *et al.* *Nature* 2006 ; 441 : 819-20.
4. Hafezparast M, *et al.* *Science* 2003 ; 300 : 808-12.
5. Rubinsztein DC, *et al.* *Autophagy* 2005 ; 1 : 177-8.
6. Kabuta T, *et al.* *J Biol Chem* 2006 ; 281 : 30524-33.
7. Criollo A, *et al.* *Autophagy* 2007 ; 14 : 1029-39.
8. Rubinsztein DC. *Nature* 2006 ; 443 : 780-6.

> **La sclérose latérale amyotrophique (SLA)** est une maladie neurodégénérative d'évolution toujours fatale en peu d'années, le plus souvent sporadique, quel-

quefois familiale (fSLA), pour laquelle on ne possède pas de traitement. Une étude sur un modèle murin a montré une réduction de l'évolution, et a incité en Italie à un essai clinique qui s'avère positif après 15 mois [1]. On sait qu'environ 20 % des cas de SLA sont dus à une mutation de la superoxyde-dismutase cuivre-zinc (SOD1), et on a constaté que les souris transgéniques surexprimant SOD1 développent une pathologie très proche de la maladie humaine. On a identifié chez l'animal les cellules atteintes, neurones moteurs (MN), mais aussi interneurons et cellules gliales. Des traitements ont été explorés sur les souris SOD1 SLA (G13A). Le lithium est un calmant utilisé dans diverses pathologies, qui favorise l'autophagie par inhibition de l'inositol mono-phosphate 1, et abaisse ainsi le taux de myo-inositol-1,4,5-triphosphate (IP3) [2]. La perte de l'autophagie entraîne chez la souris un processus neurodégénératif [3]. Les auteurs ont observé que le lithium améliore la survie des souris G13A, avec une diminution des lésions cellulaires, au niveau des MN et des interneurons. Le lithium préserve les mitochondries de la moelle épinière, il assure la clairance de protéines, α -synucléine, ubiquitine et SOD1 et augmente le nombre de vacuoles autophagiques. Il affecte donc diverses cibles susceptibles de contribuer à l'effet sur SLA. Dans des formes de fSLA on a pu retrouver une mutation de la dynéine [4], essentielle pour le transfert des autophagosomes aux lysosomes [5] ainsi que d'autres



de médicaments de 83 ans. Auraient-il vécu plus vieux en ne consommant aucun médicament ? En revanche,

nous avons un bel exemple de recherche translationnelle. Épidémiologie et pharmacovigilance attirent notre attention sur des corrélations (âge, aspirine, hémorragies par exemple). Encore faut-il trouver, si elles existent, les relations de cause à effet qui sous-tendent ces corrélations ! Nous avons longtemps voulu croire que nous étions tous égaux devant le médicament mais l'âge et la biodiversité enzymatique de nos cytochromes P450 par exemple, montrent que parmi nous existent des métaboliseurs lents, des métaboliseurs rapides et que pour certains l'aspirine est plus dangereuse que pour d'autres [2]. Au-delà de l'évidence que le médicament n'est pas une simple marchandise, cet article vérifie rationnellement la pertinence d'aphorismes. Nous avons l'âge de nos artères et l'aspirine aujourd'hui n'aurait pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM). N'est-ce pas aussi cela la science ? Faire le tri des idées reçues... ♦

Jacques Haiech
UMR 7175 CNRS

haiech@pharma.u-strasbg.fr

Une maladie neurodégénérative soignée par le lithium

gènes impliqués dans la dynamique des phagosomes, dynactine, SLA2. On a aussi montré que SOD1 est dégradée par la voie autophagique [6]. Il se peut que des étiologies variées convergent pour entraver la voie autophagique endosomes-lysosomes et induire une maladie motoneurale. Cette voie est contrôlée par IP3, inhibiteur endogène de l'autophagie, et le lithium, en bloquant IP3, est un promoteur d'autophagie [7].

Le processus a été retrouvé en culture de cellules primaires MN, et a démontré l'existence d'un seuil à ne pas dépasser afin de ne pas provoquer une adhérence cellulaire. Le lithium, en stimulant l'autophagie, se présente comme une voie dont il faut poursuivre l'exploration thérapeutique dans les processus neurodégénératifs [8]. Les résultats d'essais cliniques, sans atteindre encore des valeurs significatives, incitent à la poursuite du traitement : après 15 mois, il n'y a eu aucun décès (*versus* 30 % dans une série témoin), la qualité de vie ne s'est pas dégradée, la force musculaire et la fonction respiratoire sont préservées. Y aurait-il une perspective thérapeutique pour d'autres maladies neurodégénératives ? ♦

Dominique Labie
Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr



> **Escherichia coli** est un commensal habituel de l'intestin, c'est aussi au laboratoire un modèle largement utilisé en biologie moléculaire. On connaît cependant des souches pathogènes responsables de diarrhées sanglantes, d'infections urinaires avec défaillance rénale, et même de méningites ou

de septicémies [1]. Ces différences sont dues à des gènes codant pour des facteurs de virulence variés, présents souvent sur des éléments mobiles tels que bactériophages ou plasmides. Une de ces souches, *E. coli* O157:H7, est depuis une vingtaine d'années responsable d'épidémies sévères en termes de morbidité, hospitalisation, et même mortalité, associées à la consommation de hamburgers insuffisamment cuits, plus récemment, en 2006, à celle de produits frais, épinards ou laitues [2]. La variabilité génétique à la base de

cette gravité clinique a été explorée par une équipe de l'Université d'État du Michigan [3].

La recherche a porté sur plus de 500 souches d'*E. coli* O157 d'origine clinique et a détecté par PCR en temps réel 96 SNP (*single nucleotide polymorphism*), dont 43 étaient synonymes et 52 ne l'étaient pas; 39 génotypes ont été identifiés, que l'étude phylogénétique a classé en 9 familles. On peut ainsi distinguer des clades centraux largement connectés entre eux et 4 clades, 1, 2, 6 et 8, qui sont à

l'extrémité terminale de branches distinctes. Parmi les toxines sécrétées, les plus virulentes sont les toxines Shiga, Stx1, Stx2 et Stx2c, et on a recherché une

1. Kaper JB, et al. *Nat Rev Microbiol* 2004 ; 2 : 123-40.
2. Center for disease control and prevention (CDC). *MMWR Morb Mortal Wkly Res* 2006 ; 55 : 1045-6.
3. Manning SD, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 4868-75.
4. Wick LM, et al. *J Bacteriol* 2005 ; 187 : 1783-91.
5. Zhang W, et al. *Genome Res* 2006 ; 16 : 757-67.
6. Kaper JB, Karmali MA. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 4535-6.

La gravité continuellement évolutive d'un pathogène

relation génotype-sérotype. Un travail antérieur avait montré que *E. coli* O157:H7 a évolué à partir du sérotype O55:H7 beaucoup moins pathogène, par acquisition du plasmide de virulence Stx2 convertissant l'antigène somatique O55 en O157, ainsi que d'autres variations génomiques [4]. Les génomes O157:H7 se fixent dans des niches à partir desquelles le pathogène se disséminera. L'utilisation de puces avait déjà permis une comparaison des séquences O157:H7 [5]. Le travail de Manning a exploré les différences de fréquence et de distribution de toxines en rapport avec les génotypes définis par les SNP. C'est au clade 8 qu'appartient une majorité de souches pathogènes, dont la fréquence dans le Michigan a augmenté de 10% en 2002 à 46% en 2006. La recherche des facteurs de virulence a montré que les souches du clade 8 possèdent le plus souvent les gènes *Stx2* et *Stx2c*. La correspondance n'est cependant pas constante, et ne résout que partiellement l'équation. Quels pourraient être les facteurs impliqués chez l'hôte, âge, immunité, acidité gastrique [6] ? Les auteurs, pour finir, insistent sur l'importance qu'il y aurait en pratique à explorer les réservoirs bovins et la coexistence d'un élevage de bétail avec des cultures maraîchères. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin

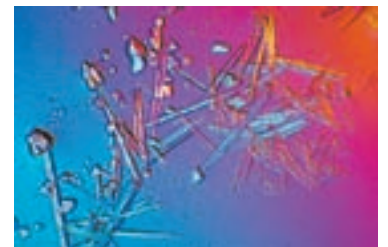
labie@cochin.inserm.fr

Inhiber le VEGF fait courir le risque de microangiopathie thrombotique

thelial growth factor, VEGF) joue un rôle essentiel dans l'angiogenèse, ce qui a conduit au développement d'antagonistes comme le bevacizumab, un anticorps monoclonal humanisé, afin de limiter l'extension locale et métastatique de tumeurs malignes. Ce traitement est parfois associé à l'apparition de protéinurie et d'hypertension artérielle. Le mécanisme de ces effets secondaires reste inconnu, soit une réponse immunitaire à l'usage d'un anticorps, soit un effet direct d'inhibition du VEGF. Eremina et al. [1] viennent de vérifier que la 2^e hypothèse était la bonne en combinant études cliniques et expérimentales. Ils rapportent les observations de 6 malades atteints de cancer du foie, du poumon, du pancréas ou de l'ovaire traités par le bevacizumab à la dose de 7,5-15 mg/kg de poids en injections espacées de 14-21 jours (de 4 à 29 doses au total). Ils constatèrent l'apparition de protéinurie, hypertension artérielle et détérioration de la fonction rénale à des degrés divers selon le cas. Une biopsie rénale fut effectuée chez tous qui montra des lésions glomérulaires à type de microangiopathie thrombotique avec effacement des pieds des podocytes et turgescence des cellules endothéliales. L'arrêt du traitement fut suivi le plus souvent d'une amélioration des symptômes rénaux difficile cependant à apprécier du fait de l'évolution propre de la maladie sous-jacente. Afin

> **Le facteur** de croissance de l'endothélium vasculaire (*vascular endo-*

utilisèrent des souris invalidées pour le VEGF dans son expression glomérulaire (podocytes) seulement et de façon conditionnelle. Après avoir vérifié que le VEGF était norma-



lement exprimé dans les podocytes, les auteurs inhibèrent son expression en administrant régulièrement de la doxycycline aux souris. Après 4 semaines, 100% des animaux avaient une protéinurie élevée (1-5 g/l), puis une semaine plus tard étaient hypertendus. Le frottis sanguin montrait des globules rouges fragmentés et l'examen histologique des reins des thrombus dans les capillaires glomérulaires et des anses capillaires collabées ou oblitérées par turgescence de l'endothélium. Ces lésions étaient irréversibles après traitement par le VEGF-121 humain, montrant que l'expression du VEGF dans les podocytes joue un rôle essentiel et peut seule, à l'exclusion du VEGF circulant, protéger l'endothélium glomérulaire. Même si l'étude chez l'homme est succincte, ces résultats incitent à surveiller attentivement la fonction rénale lorsqu'on administre un inhibiteur du VEGF. ♦

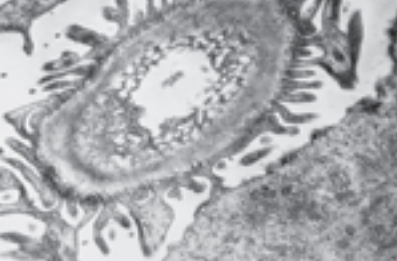
1. Eremina V, et al. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1129-36.

d'examiner si la microangiopathie résultait bien de l'inhibition du VEGF glomérulaire, les auteurs

raymond.ardailou@academie-medecine.fr

Raymond Ardailou





> **La voie de signalisation Notch** est faite d'une famille de récepteurs transmembranaires

Un nouveau moyen de protéger les reins

dont la liaison à leurs ligands permet le clivage par des enzymes protéolytiques (métalloprotéases et γ -sécrétase) suivie de la libération dans le cytoplasme de leur domaine intracellulaire (*Intracellular Notch*, ICN). Dans le rein en développement, existe une activité Notch1 qui disparaît dans le rein mature. ICN, après hétéromérisation avec d'autres protéines telle Rbpj, agit dans le noyau comme facteur de transcription de gènes cibles de 2 familles (*hairy and enhancer of split* ou Hes et *Hes-related repressor* ou Hey) qui jouent un rôle essentiel dans le développement des podocytes glomérulaires chez l'embryon. Comme un dysfonctionnement des podocytes conduisant à une protéinurie a été démontré dans la néphropathie diabétique et la glomérulosclérose segmentaire et focale (GSSF), Niranjan *et al.* [1] se sont demandé si l'activation de la voie de signalisation Notch1 intervenait dans le mécanisme des maladies glomérulaires dans le podocyte mature. Les glomérules de souris et de rats normaux n'expriment pas ICN1 (le domaine intracellulaire de Notch1); mais, cette molécule se retrouve dans ceux de souris diabétiques après administration de streptozotocine ou dans ceux de rats rendus protéinuriques après traitement par l'aminonucléoside de puromycine. Comme le montre l'immunohistochimie, ICN1 est localisé dans ces 2 modèles dans les podocytes. De même, ICN1 est exprimé dans les podocytes de malades atteints de GSSF ou de néphropathie diabétique. Les ARNm de Notch1, Notch2 et de leurs gènes cibles (Hes et Hey) sont surexprimés dans les glomérules des souris diabétiques et des rats protéinuriques. Des souris exprimant conditionnellement le gène Notch1 après administration de doxycycline deviennent dans cette situation rapidement protéinuriques et l'examen histologique des reins retrouve alors des lésions de GSSF. L'analyse

par RT-PCR quantitative montre une diminution de l'expression d'antigènes spécifiques des podocytes comme la néphrine et la podocine. En outre, l'examen en microscopie électronique révèle une diminution par apoptose du nombre des podocytes et un effacement des pieds des podocytes restants. Ces résultats furent confirmés par des études *in vitro* utilisant des podocytes transduits avec ICN1 et la protéine fluorescente verte sous le contrôle d'un promoteur sensible au tamoxifène. On constata que l'expression de ICN1 conduisait à une apoptose accrue par activation de p53. La voie Notch apparaît être impliquée dans les effets pro-sclérosants du TGF- β . En effet, cette cytokine active directement la transcription de Jagged 1, un ligand de Notch. De plus, l'inhibition pharmacologique de la γ -sécrétase ou l'inactivation du gène de Rbpj, un partenaire indispensable de Notch dans son activité de transcription dans les podocytes supprime l'apoptose obtenue en présence de TGF- β , alors que l'activation de Notch accroît la production de TGF- β montrant l'existence d'une boucle à régulation positive. Ces résultats ouvrent la voie à de nouvelles cibles thérapeutiques comme les inhibiteurs de la γ -sécrétase. Cette famille de molécules apporterait quelque espoir de renouveau dans un domaine où peu a été fait depuis 20 ans. ♦

Raymond Ardaillou

raymond.ardailou@academie-medecine.fr

Vingt ans après, le vaccin anti-angiotensine revient

> **Empêcher l'angiotensine II (Ang II)** de se fixer à ses récepteurs par immunisation pas-

sive ou active afin de diminuer la pression artérielle a été tenté il y a deux décennies. On constata alors que l'immunisation était sans effet aussi bien sur la pression artérielle que la sécrétion d'aldostérone bien que la concentration d'anticorps circulants soit élevée et que les effets de l'Ang II exogène soient bloqués. L'explication donnée était que, l'Ang II étant formée pour beaucoup dans les tissus interstitiels, les anticorps n'atteignaient pas leur cible. Ambühl *et al.* [1] chez le rat et Tissot *et al.* [2] chez l'homme viennent de remettre en question ces conclusions en utilisant comme immunogène un peptide dérivé de l'Ang II conjugué à une particule d'ARN de bactériophages. Des rats spontanément hypertendus (SHR) furent immunisés à 3 reprises à 14 jours d'intervalle avec 400 μ g de vaccin ou chez les témoins avec la particule virale seule. Trente jours après la première injection, la pression artérielle systolique était diminuée de 21 mmHg (159 ± 2 versus 180 ± 5). On observa une multiplication par 9 des concentrations d'Ang II circulantes (libre ou liée) attribuée à une élévation de la rénine. L'immunisation fut réversible avec une diminution des titres d'anticorps selon une exponentielle de 13-19 jours de demi-vie. Chez 72 patients modérément hypertendus (pression systolique entre 140 et 179 mmHg), une étude en double aveugle et randomisée fut effectuée. Les patients reçurent à 3 reprises



est due à la concentration élevée d'anticorps de haute affinité produits permettant ainsi d'atteindre une concentration efficace même dans les liquides interstitiels. Ils insistent sur l'utilité potentielle d'un tel traitement qui supprimerait le risque de non observance de la prise orale des médicaments actuels et espacerait à quelques injections par an les mesures thérapeutiques. On

peut cependant s'interroger sur quelques points: (1) la diminution de pression artérielle reste modérée et, si elle est proportionnelle à la concentration d'anticorps, s'amenuisera rapidement; (2) l'Ang II est aussi à l'origine d'autres effets pathologiques que l'hypertension artérielle comme l'inflammation et la fibrose. Ces effets dépendent pour l'essentiel du système rénine-angiotensine tissulaire que l'immunisation touchera peu. ♦

Raymond Ardaillou

raymond.ardailou@academie-medecine.fr

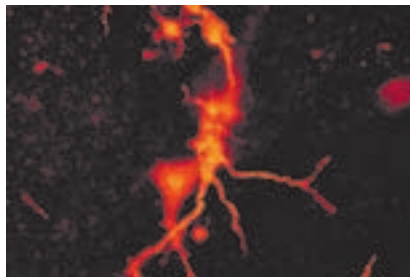
1. Ambühl PM, *et al.* *J Hypertension* 2007; 25: 63-72
2. Tissot AC, *et al.* *Lancet* 2008; 371: 821-7.

(début de l'étude, 4^e et 12^e semaine) soit 100 μ g ou 300 μ g de vaccin soit



Je lis dans vos pensées

> **La machine à lire dans les pensées** appartient plutôt aux auteurs de science-fiction, aux charlatans, ou, dans ses variantes édulcorées déjà commercialisées, aux vendeurs (*neuromarketing*) et aux policiers (détecteurs de mensonge). Les neurosciences modernes ont bien établi que la perception sensorielle, la planification d'actes moteurs et les fonctions cognitives complexes sont sous-tendues par des variations spatio-temporelles de l'activité cérébrale. Divers paradigmes expérimentaux chez l'animal ont démontré que l'inverse est également vrai : à partir d'enregistrements de l'activité d'ensemble de neurones du corps genouillé latéral du thalamus, premier relais dans le traitement de l'information visuelle, on peut reconstituer une image, relativement fidèle à la réalité grâce à la rétinitopie, effectivement perçue chez le chat [1]. Cette méthodologie d'inférence d'un stimulus visuel à partir de l'activité cérébrale du cortex visuel primaire a plus récemment été appliquée à l'homme à l'aide de techniques non invasives, comme l'électro-encéphalogramme ou l'imagerie fonctionnelle par résonance magnétique (IRMf) [2]. Les méthodes de décodage utilisées jusqu'à présent ne permettaient la reconnaissance que d'images simples puisées dans une collection connue de l'expérimentateur. Kay *et al.* [3] viennent de franchir un pas important dans la mise au point d'un « décodeur » visuel général en développant un nouvel algorithme



de traitement des données IRMf permettant à la fois la reconnaissance de nouvelles images et d'images naturelles complexes. L'originalité de leur modèle de champ récepteur quantitatif est de reposer non seulement sur les informations tridimensionnelles spatiales associées à chaque voxel, mais aussi sur celles d'orientation et de fréquence spatiales. On est peut-être encore loin de pouvoir visualiser nos « films intérieurs », mais les progrès dans le domaine sont déjà significativement suffisants pour enjoinde à une éthique de la conservation des scans obtenus par IRMf, comme le souligne Haynes dans une récente revue [4]. Parmi les corrélations déjà mises en évidence entre états mentaux et activité

cérébrale par ces techniques, citons simplement : les attitudes racistes inconscientes, l'état émotionnel, les tendances criminelles, l'addiction aux drogues, les préférences de consommation, la décision ou l'indécision... Tunnel du scanner ou œil de *Big Brother* ? ♦

Jean-Michel Rigo

BIOMED Research Institute, Diepenbeek, Belgique

✉ jeanmichel.rigo@uhasselt.be

> **Le rôle du tabac dans la survenue des cancers** du poumon, démontré par de nombreuses études dans la population au cours de ces dernières décennies a enfin débouché sur les mesures d'interdiction de fumer dans les lieux publics, en particulier dans les 27 pays européens. Mais les prédispositions sont variables d'un individu

à l'autre et des sujets n'ayant jamais fumé peuvent aussi développer un cancer du poumon. La variabilité de vulnérabilité et de réponse individuelle est la résultante non seulement des pratiques particulières de chacun (consommation régulière d'alcool et/ou tabagisme, stress, et activité physique etc.) par l'activation ou l'inhibition de gènes ou de leurs produits, mais aussi de milliers de polymorphismes qui modulent de manière variable et souvent synergique leur activité et leur spécificité. De façon quasi simultanée, trois études à la recherche d'associations génome entier (GWAS) viennent d'obtenir les mêmes résultats : dans la région 15q25 se trouve un locus étroitement associé au cancer du poumon. L'étude texane a porté sur trois groupes de sujets d'origine européenne (avec témoins appariés). Deux Snip (rs1051730 et rs8034191) ont été trouvés dans une région de fort déséquilibre de liaison contenant *CHRNA5*, *CHRNA3* (récepteurs nicotiques de l'acétylcholine) et *PSMA4* (*proteasome subunit, alpha-type 4*). Ces

1. Hung RJ, *et al.* *Nature* 2008 ; 452 : 633-7.
2. Thorgeirsson TE, *et al.* *Nature* 2008 ; 452 : 638-41.
3. Amos CI, *et al.* *Nat Genet* 2008 ; 2 avril online.

variants auraient un effet sur l'addiction et la quantité de cigarettes fumées par jour [1]. L'étude islandaise (*deCODE Genetics*) a porté sur 13 945 fumeurs de ce pays et retrouve un des deux Snip rs1051730, lié lui aussi à l'im-

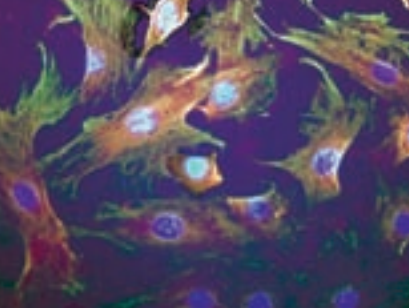
Cancer du poumon : un locus de susceptibilité à suivre...

portance de l'addiction. Il est situé dans un *cluster* de gènes codant des sous-unités des récepteurs nicotiques *CHRNA5*, *CHRNA3*, et aussi *CHRN4* [2]. Enfin, la dernière étude internationale comporte une importante participation française (fondation Jean Dausset-CEPH, centre de génotypage d'Évry, AIRC de Lyon). Une forte association est observée aussi avec un autre Snip, rs16969968, et le récepteur *CHRNA5*. Il s'agit d'une substitution D398N située dans une région très conservée de la seconde boucle intracellulaire de la protéine [3]. Toutefois, les conclusions de ce travail considérable diffèrent de celles des précédents : le risque ne serait pas uniquement lié à l'addiction au tabac mais aux variants eux-mêmes. Le porteur de deux copies serait plus à risque que le porteur d'une seule copie (23 % au lieu de 16 %). Même avec arrêt du tabac, le risque serait encore de 15 % chez les porteurs de deux copies. Ces recherches sont importantes pour comprendre les mécanismes de susceptibilité aux cancers du poumon et trouver d'autres mesures préventives ou curatives. ♦

Simone Gilgenkrantz

médecine/sciences

✉ sgilgenkrantz@medecinesciences.org



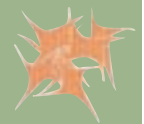
> **Un dogme indéboulonnable, difficile à démontrer**, veut qu'une cellule souche s'autorenouvelle, mais certaines, comme les cellules souches hématopoïétiques (CSH), y mettent de la mauvaise volonté une fois sorties

de leur niche. Or, l'équipe de K. Humphries avait révélé en 2002 que la surexpression d'HoxB4 - une protéine à homéodomaine - dans les CSH *via* un rétrovirus permettait leur amplification spécifique, sans être apparemment leucémogène [1]. Cette même équipe, et celle de S. Fichelson en France [2], avaient ensuite confirmé ces résultats dans un système de culture où la protéine HoxB4 était transférée passivement dans les CSH. Plus récemment, HoxB4 a permis d'induire la spécification vers la voie hématopoïétique de cellules souches embryonnaires, et, plus récemment d'iPS (*induced pluripotent cells*) [3, 4] (→) m/s 2008, n° 1, p. 102 (→) qui, spontanément, sont incapables de se différencier en CSH dignes de ce nom, c'est-à-dire reconstituant l'hématopoïèse à long terme chez un animal irradié. Aucune autre protéine n'a montré, jusqu'à présent, cette capacité d'amplifier le compartiment des CSH sans entraîner de leucémie. On pouvait donc être optimiste quant à une éventuelle application thérapeutique ce d'autant que l'équipe du Fred Hutchinson (Seattle, États-Unis) confirmait en 2006 chez le macaque cette amplification dans un modèle préclinique de greffe de cellules CD34⁺ transduites avec un rétrovirus *HoxB4* [5]. Las, l'analyse de ces mêmes animaux et de 3 chiens greffés avec le même protocole deux ans plus tard révèle la survenue de leucémies aiguës myéloblastiques chez les deux singes et deux des trois chiens greffés [6]. Dans tous les cas, l'analyse de clonalité révèle

1. Antonchuk J, et al. *Cell* 2002 ; 109 : 39-45.
2. Amsellem S, Fichelson S. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 959-61.
3. Hanna J, et al. *Science* 2007 ; 318 : 1920-3.
4. Coulombel L. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 102-4.
5. Zhang XB, et al. *PLoS Med* 2006 ; 3 : e173.
6. Zhang XB, et al. *J Clin Invest* 2008 ; 118 : 1502-10
7. Deichmann A, et al. *J Clin Invest* 2007 ; 117 : 2225-32.

la prédominance d'un clone, avec une ou plusieurs intégrations - alors que la reconstitution polyclonale initiale s'était maintenue 15 mois. Les auteurs localisent l'intégration du transgène à proximité de 3 gènes potentiellement leucémogènes, mais

HoxB4, un avantage prolifératif finalement dangereux



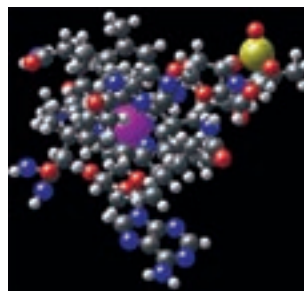
démontrent que cet événement de mutagenèse insertionnelle n'est pas suffisant pour induire la leucémie, et qu'il doit être associé au stimulus prolifératif que confère l'expression d'HoxB4. Ainsi, seule l'inhibition (par shARN) de l'expression d'HoxB4 (mais pas celle des autres gènes) inhibe la prolifération blastique. Aucun parmi les 40 autres animaux greffés avec des CSH exprimant d'autres transgènes (*via* la même construction rétrovirale pour 5 d'entre eux) n'a développé de leucémies après 3 ans de suivi, alors que certaines intégrations virales concernent les mêmes gènes que ceux identifiés chez les animaux leucémiques. Selon les auteurs, qui ont une expérience de transfert de gènes chez plus de 80 gros animaux, un processus leucémique par mutagenèse insertionnelle est exceptionnel si le gène ne confère pas simultanément un avantage prolifératif aux cellules. C'était le cas de l'*IL2Rγ* (favorisant la prolifération de progéniteurs lymphoïdes) des patients X-SCID [5] et ici de HoxB4 favorisant l'autorenouvellement des CSH [7]. Une fois de plus, cette étude souligne également l'intérêt des essais cliniques dans les gros animaux et l'inadéquation des modèles murins dans la prédiction du risque associé à certaines manipulations des cellules souches, puisqu'aucune leucémie n'avait été détectée chez les souris exprimant HoxB4. Elle souligne aussi que nous avons besoin de temps... ♦

Laure Coulombel
médecine/sciences

lcoulombel@medecinesciences.org

Un nouveau gène dans le métabolisme de la vitamine B12

> **La vitamine B12 est un co-facteur essentiel dans de nombreuses voies métaboliques**. Sa conversion intracellulaire en adénosylcobalamine dans les mitochondries et en méthylcobalamine dans le cytoplasme est nécessaire à l'homéostasie de l'acide méthylmalonique et de l'homocystéine. Par étude de complémentarité sur fibroblastes, neuf défauts métaboliques de la cobalamine ont été identifiés. Parmi eux, le type *cbID* n'avait pas encore été expliqué. Il présente un phénotype biochimique particulier puisque il peut se manifester soit par une homocystinurie, soit par une acidurie méthylmalonique soit par les deux. Cette



affection récessive autosomique est rare et l'équipe ayant isolé les premiers cas (trois patients non apparentés) a rassemblé quatre autres familles [1]. Elle vient de réussir à localiser le gène en 2q23.2 et à l'isoler [2]. C2ORF25 intervient dans les premiers stades du métabolisme de la cobalamine et a été dénommé *MMADHC* (*methylmalonic aciduria, cbID type, homocystinuria*). La protéine pré-

sente une homologie de séquence avec un transporteur à *ATP binding cassette* bactérien [3] ainsi qu'une séquence cible mitochondriale et un motif de liaison à la cobalamine. Le séquençage de l'ADN des sept malades a permis de retrouver 9 mutations (3 mutations faux sens, cinq mutations non sens entraînant un codon stop prématuré et une duplication en phase). Selon les types de mutations, les auteurs peuvent expliquer les trois phénotypes biochimiques observés chez les malades. Il reste à mieux connaître le fonctionnement de *MMADHC* qui doit correspondre à un nouveau type de transporteur ABC et à savoir comment la cobalamine pénètre dans les mitochondries. Il est tentant de supposer que les gènes *MMACHC* et *MMADHC* ont évolué parallèlement à leurs homologues bactériens pour former des protéines structurellement proches qui sont dotées des mêmes rôles fonctionnels. ♦

1. Suormala T, et al. *J Biol Chem* 2004 ; 279 : 42742-9.
2. Coelho D, et al. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1454-64.
3. Mourez M, et al. *Med Sci (Paris)* 2000 ; 16 : 386-94.

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org



Le secret des grands chauves

> La calvitie masculine, ou alopecie

androgénique est très fréquente puisque près de 80 % des hommes de 70 ans en sont plus ou moins atteints. Dans certaines familles, elle semble se transmettre de père en fils. Quand elle débute très tôt, elle peut devenir complète vers 30 à 35 ans. Elle n'exclut pas un certain pouvoir de séduction et on peut citer nombre de chauves célèbres. Des travaux, du reste souvent controversés, la montrent associée à diverses pathologies : hypertension, obésité, cancer de la prostate, coronaropathies. Ils ne font que souligner l'intérêt qu'il y aurait à connaître les composantes génétiques de cette particularité. Car, jusqu'à présent, on n'a invoqué que le rôle du récepteur androgénique (AR). Bien que porté par l'X, et ne pouvant donc expliquer les transmissions père-fils, le gène AR, codant le récepteur androgénique semble un déterminant majeur. Plusieurs études, australiennes en particulier, ont montré que le SNP rs6152 était fortement associé à l'alopecie androgénique. Dans une étude récente sur 703 familles australiennes, cette association est nettement retrouvée, mais sans que d'autres modifications, comme les répétitions de triplets CAG ou GGN par exemple, soient en relation avec cette association. Actuellement, on peut simplement indiquer que des variants peuvent exister dans les régions non codantes du gène AR ou autour de celui-ci [1]. Pour trouver d'autres éléments, une équipe allemande vient d'effectuer une étude d'association génome entier sur 95 familles d'ascendance germanique comportant chacune deux frères (ou plus) ayant une alopecie androgénique à début



P2Y5, acide lysophosphatidique et alopecies

> Les alopecies relèvent de causes multiples, souvent multifactorielles. Toutefois, l'hypotrichose simplex (HS) est particulière : touchant aussi bien les femmes que les hommes, elle se manifeste vers l'âge de 10 ans et entraîne une calvitie totale autour de la vingtième année, sans qu'il existe aucun autre trouble des phanères, ni même d'atteinte de la pilosité pubienne et axillaire ; les cils et les sourcils sont intacts. L'HS peut être transmise en dominance auquel cas le gène *CDSN* situé en 6p21.3 (codant la cornéodesmosine) peut être impliqué [1]. Mais des transmissions récessives ont aussi été observées : dans des familles pakistanaïses, des mutations du gène *DSG4* (codant la desmogléine) ont été rapportées. D'autres gènes apparaissent spécifiques de la pousse des cheveux [2] : *HR* (*hairless*), *VDR* (*vitamin D receptor*) ainsi que *LIPH* (codant la lipase H). Toutefois, l'ensemble des facteurs moléculaires et des voies de signalisation intervenant dans le développement et le maintien des bulbes capillaires n'a pas encore été élucidé. Un travail émanant de chercheurs germaniques présente un nouveau gène responsable d'hypotrichose simplex dans une famille originaire d'Arabie saoudite [3]. La consanguinité a permis, avec une étude d'homozygotie, de trouver un locus en 13q14-21, déjà identifié dans des cas pakistanais d'hypotrichoses simplex. Dans cette région, après avoir exclu 37 gènes par séquençage direct, les auteurs ont découvert une mutation non sens dans le gène *P2RY5*,

1. Levy-Nissenbaum E, et al. *Nat Genet* 2003 ; 34 : 151-3.
2. Betz RC, et al. Hypotrichosis simplex. In : Sprecher E, ed. *Progress in monogenetic hair disorders*. New York : Nova Science Publishers Inc, 2006 : 43-51.
3. Pasternack SM, et al. *Nat Genet* 2008 ; 40 : 329-34.
4. Saulnier-Blache JS. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 799-803.
5. Kasantseva A, et al. *Science* 2006 ; 314 : 982-5.

observée à l'état homozygote chez les quatre sujets atteints et à l'état hétérozygote chez leurs parents. *P2RY5* code le récepteur de nucléotides P2Y5 couplé aux protéines G. Celui-

ci contient sept régions transmembranaires hydrophobes et pourrait faire partie d'un sous-groupe de récepteurs de l'acide lysophosphatidique (avec LPA4 et LPA5) [4]. Mais ces derniers ne sont pas exprimés dans les cellules des follicules capillaires qui ne contiennent que le récepteur P2Y5. S'il est le seul de ce sous-groupe à être présent dans

ces cellules, il pourrait avoir un rôle essentiel en favorisant l'action de l'acide lysophosphatidique sur la croissance des cheveux (à noter que dans les cellules folliculaires des sourcils, le récepteur LPA5 est présent, ce qui expliquerait que ceux-ci soient indemnes). Les acides phosphatidique et lysophosphatidique sont actifs (entre autres) sur la croissance du cheveu et des cas d'hypotrichose simplex sont dus à des mutations du gène *LIPH* (codant la lipase H) [5]. Il se peut donc que la lipase H intervienne à l'extérieur des cellules et que le récepteur P2Y5 permette le passage de l'acide lysophosphatidique à travers la membrane cellulaire des cellules capillaires grâce à ses sept régions transmembranaires. Ainsi, pour la première fois, on découvre un récepteur couplé aux protéines G qui serait spécifique et essentiel dans la pousse des cheveux. On imagine déjà les perspectives thérapeutiques pour les calvities, qui touchent non seulement la moitié environ des hommes de plus de 50 ans, mais aussi des femmes, et qui sont souvent considérées comme un préjudice esthétique important. ♦

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

ci contient sept régions transmembranaires hydrophobes et pourrait faire partie d'un sous-groupe de récepteurs de l'acide lysophosphatidique (avec LPA4 et LPA5) [4]. Mais ces derniers ne sont pas exprimés dans les cellules des follicules capillaires qui ne contiennent que le récepteur P2Y5. S'il est le seul de ce sous-groupe à être présent dans ces cellules, il pourrait avoir un rôle essentiel en favorisant l'action de l'acide lysophosphatidique sur la croissance des cheveux (à noter que dans les cellules folliculaires des sourcils, le récepteur LPA5 est présent, ce qui expliquerait que ceux-ci soient indemnes). Les acides phosphatidique et lysophosphatidique sont actifs (entre autres) sur la croissance du cheveu et des cas d'hypotrichose simplex sont dus à des mutations du gène *LIPH* (codant la lipase H) [5]. Il se peut donc que la lipase H intervienne à l'extérieur des cellules et que le récepteur P2Y5 permette le passage de l'acide lysophosphatidique à travers la membrane cellulaire des cellules capillaires grâce à ses sept régions transmembranaires. Ainsi, pour la première fois, on découvre un récepteur couplé aux protéines G qui serait spécifique et essentiel dans la pousse des cheveux. On imagine déjà les perspectives thérapeutiques pour les calvities, qui touchent non seulement la moitié environ des hommes de plus de 50 ans, mais aussi des femmes, et qui sont souvent considérées comme un préjudice esthétique important. ♦

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org



Yul Brynner

JNI 9^{es} Journées Nationales d'Infectiologie

Organisées par les régions
PACA et Languedoc-Roussillon

MARSEILLE

Parc Chanot

Du mercredi 4 juin, 14h
au vendredi 6 juin 2008, 13h30

Programme préliminaire au 28/11/2007

Conférence inaugurale des JNI

Mercredi 4 juin 2008 de 17h à 18h30

Sessions de communications orales thématiques

- Arthropodes et infections
- Bon usage des antibiotiques
- Elaboration de bonnes pratiques cliniques [FMC]
- Encéphalites
- Endocardites infectieuses
- Infections et armée
- Infections et cancers
- Prise en charge des infections chroniques : organisation des soins en relation avec la nouvelle gouvernance [FMC]

Sessions de communications orales en partenariat avec

- l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé)
- le GPIIP (Groupe de Pathologie Infectieuse et Pédiatrique) et Infovac [FMC]
- l'INPES (Institut National de Prévention et d'éducation pour la Santé)
- l'InVS (Institut de Veille Sanitaire)
- les jeunes infectiologues
- l'ONERBA (Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques)
- la SFAR (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation)
- la SFHH (Société Française d'Hygiène Hospitalière)

Ateliers

- Cas cliniques de médecine tropicale [FMC]
- Émergence, épidémie, alerte et prise en charge [FMC]
- Nouvelles missions de recentralisation confiées aux établissements de santé [FMC]
- Utilisation des antifongiques [FMC]
- Vaccination des personnels de santé : calendrier, prévention après contact ? [FMC]
- VIH : gestion d'un échec [FMC]

Formation continue validante
(N° d'agrément CNFMC 100 169) : 4 crédits

Sessions de communications orales libres

Communications affichées

Posters mystères

Symposia et ateliers intégrés

**Journée Nationale de Formation
des Infirmier(e)s en Infectiologie**
Jeudi 5 juin 2008, Parc Chanot - Marseille

Inscriptions

Informations sur www.infectiologie.com

Coordination logistique :

Vivactis Plus - 17 rue Jean Daudin - 75015 Paris
Tél. : +33 (0) 1 43 37 68 00 - Fax : +33 (0) 1 43 37 65 03
E-mail : vivactis@vivactisplus.com

3^e Journée des Référents en Antibiothérapie

Mercredi 4 juin 2008
Mercredi Euro Centre - Marseille



Président du Congrès
Frédéric Lucht

Comité d'Organisation Régional

Président : Philippe Brouqui
Pierre Dellamonica
Jean Delmont
Jean-Marc Garnier
Xavier de Lamballerie
Renaud Piarroux
Didier Raoult
Jacques Reynes
Fabrice Simon
Albert Sotto
Andréas Stein

Conseil Scientifique

Président : Michel Dupon
Louis Bernard
François Caron
Jean-Claude Desenclos
Emmanuel Grimprel
Didier Ingrand
Thierry May
François Peyron
Jean-Paul Stahl
Emmanuelle Varon
Pierre Weinbreck
Yazdan Yazdanpanah

Comité d'Organisation de la Journée Nationale des Infirmier(e)s en Infectiologie

Nathalie Bertheau
Elisabeth Costa
Virginie Girard
Evelyne Ohanes
Philippe Parola
Isabelle Ravaut