



térol. Dans une deuxième catégorie, on peut citer l'administration de particules permettant l'efflux de cholestérol (apoA-1 mimétiques), ou les agonistes du récepteur nucléaire LXR (*liver X receptor*) agissant directement sur la paroi vasculaire en stimulant l'efflux de cholestérol via les transporteurs ABCA1 et ABCG1 (Figure 2). L'avenir devrait très prochainement nous dire si ces traitements sont efficaces pour lutter contre les maladies cardiovasculaires et prolonger ainsi l'espérance de vie. ◊

### Raising HDL-cholesterol : the future drug therapy for atherosclerosis ?

### REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient le Pr Alan R. Tall pour la discussion scientifique.

### RÉFÉRENCES

1. Gordon DJ, Rifkind BM. High-density lipoprotein—the clinical implications of recent studies. *N Engl J Med* 1989; 321 : 1311-6.
2. Linsel-Nitschke P, Tall AR. HDL as a target in the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev* 2005; 4 : 193-205.
3. Ross, R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340 : 115-26.
4. Cuchel M, Rader DJ. Macrophage reverse cholesterol transport: key to the regression of atherosclerosis. *Circulation* 2006; 113 : 2548-55.
5. Oram JF, Lawn RM, Garvin MR, Wade DP. ABCA1 is the cAMP-inducible apolipoprotein receptor that mediates cholesterol secretion from macrophages. *J Biol Chem* 2000; 275 : 34508-11.
6. Wang N, Lan D, Chen W, et al. ATP-binding cassette transporters G1 and G4 mediate cellular cholesterol efflux to high-density lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101 : 9774-9.
7. Yvan-Charvet L, Ranalletta M, Wang N, et al. Combined deficiency of ABCA1 and ABCG1 promotes foam cell accumulation and accelerates atherosclerosis in mice. *J Clin Invest* 2007; 117 : 3900-8.
8. Matsuura F, Wang N, Chen W, et al. HDL from CETP-deficient subjects shows enhanced ability to promote cholesterol efflux from macrophages in an apoE- and ABCG1-dependent pathway. *J Clin Invest* 2006; 116 : 1435-42.
9. Aikawa M, Libby P. The vulnerable atherosclerotic plaque: pathogenesis and therapeutic approach. *Cardiovasc Pathol* 2004; 13 : 125-38.
10. Kontush A, Chapman MJ. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis. *Pharmacol Rev* 2006; 58 : 342-74.
11. Morozova S, Suc-Royer I, Auwerx J. Modulateurs du métabolisme du cholestérol et avenir du traitement de l'athérosclérose. *Med Sci (Paris)* 2004; 20 : 685-90.

## Ce qui fait mourir les mères...

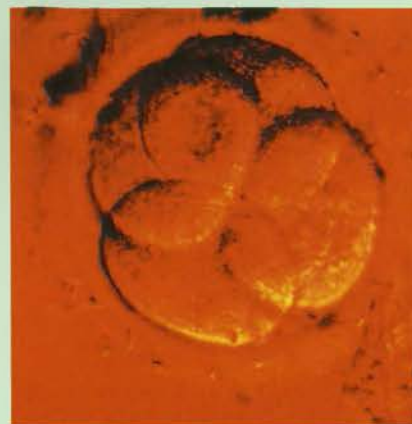
► **Chaque année dans le monde, 500 000 femmes meurent pendant la grossesse, l'accouchement ou dans les 6 semaines du post-partum.** La moitié d'entre elles sont africaines. On estime même qu'au cours d'une vie, le risque de décès pour une femme dans cette période est d'un sur six en Afghanistan ou en Sierra Leone. Ce risque est de 1/30 000 en Suède [1]. La réduction de cette inégalité choquante est un enjeu fondamental de santé publique à l'échelon mondial. Cependant, les causes précises de mortalité maternelle dans les pays du Sud sont loin d'être parfaitement identifiées. Dans une étude récente [2], Menendez *et al.* ont donc étudié prospectivement les causes des décès maternel survenus entre 2002 et 2004 dans un hôpital tertiaire de Maputo au Mozambique. La qualité de cette étude est qu'elle s'est appuyée dans tous les cas sur les résultats d'un examen autopsique complet. Les résultats sont saisissants. Cent soixante dix-neuf décès ont été observés, correspondant à un taux de mortalité maternelle de 8,47/1 000 naissances vivantes. Deux tiers des décès survenaient dans la période de l'accouchement ou du post-partum. La première cause de décès était la survenue d'hémorragies non contrôlées (impliquées dans 1 cas sur 6). Cependant, contrairement à l'opinion répandue, les complications obstétricales dans leur globalité apparaissaient bien moins fréquentes que les causes non obstétricales : 40 % versus 60 %. Une fois sur deux, en effet, le décès était lié à une origine infectieuse, sans lien direct avec la grossesse. Plus de la moitié (52 %) des femmes testées étaient séropositives pour le VIH, alors que la prévalence de l'infection n'est « que » de 16 % dans la région, et globalement 13 % des décès maternels étaient dus à une pathologie liée au virus (tuberculose en tête). Les autres infections mortelles identifiées étaient des pneumopathies bactériennes (12 % des décès maternels), des crises de paludisme (10 %) et des méningites bactériennes (7 %). Les décès liés au paludisme étaient observés en majorité chez des femmes

vivant dans la capitale ou en périphérie, c'est-à-dire dans des zones de faible endémie palustre. Bien que cette étude ait été réalisée dans un centre hospitalier de référence et qu'elle ne reflète donc pas parfaitement la réalité de la mortalité maternelle en milieu extrahospitalier et rural en particulier, elle permet de tirer un certain nombre de conclusions majeures pour la prise en charge de ces femmes. Il apparaît ainsi que l'infection par le VIH a un impact majeur sur la mortalité maternelle, suggérant le bénéfice considérable d'un dépistage spécifique ainsi que d'un traitement antirétroviral chez les femmes enceintes séropositives pour le virus. Le lourd tribut payé aux pathologies infectieuses curables, comme des pneumopathies bactériennes, soulignent les efforts qui doivent être faits pour améliorer les capacités diagnostiques et thérapeutiques en milieu obstétrical. L'identification précise des causes constitue la première étape de la lutte contre la mortalité maternelle, dont la réduction de 75 % d'ici à 2015 constitue un des « *Millennium Development Goals* » définis en septembre 2000 par les Nations Unies. ◊

**Caroline Charlier-Woerther**

Service des MIT, Hôpital Necker-Enfants Malades  
[Caro\\_charlier@yahoo.fr](mailto:Caro_charlier@yahoo.fr)

1. Ronsmans C, et al. *Lancet* 2006; 368 : 1189-200.
2. Menendez C, et al. *PLoS Med* 2008; 5 : e44.





► **Pour la défense de la surface vulnérable** de l'intestin, le système de l'immunité innée exprime des petits peptides cationiques doués d'un pouvoir antimicrobien. Ces défensines sont sécrétées par les cellules de Paneth,

cellules épithéliales situées à la base des cryptes intestinales [1]. Leur efficacité a été démontrée par la résistance aux salmonelles dans un modèle transgénique murin [2]. Leur réduction a aussi été évoquée à l'origine de la maladie de Crohn [3]. Les cellules de Paneth ne se développent cependant qu'environ 2 semaines après la naissance, et le système immunitaire doit utiliser pendant ce temps initial d'autres molécules peptidiques. Un travail international, coordonné en Suède, a étudié les modalités de cette commutation [4]. Par un ensemble de techniques de PCR, d'immuno-histologie, de chromatographie et de spectrométrie de masse, les auteurs, explorant le répertoire antimicrobien de nouveau-nés, ont constaté l'expression d'un peptide CRAMP (*cathelin-related antimicrobial peptide*) dont la forme active est exprimée par l'épithélium néonatal, la commutation ayant lieu aux environs de J14. L'expression

## Évolution postnatale de la défense antimicrobienne dans l'intestin

de CRAMP est donc limitée aux 2 premières semaines de la vie et disparaît progressivement avec la prolifération et la différenciation des cellules souches de l'intestin, et la formation des

cryptes intestinales. L'activité antimicrobienne de CRAMP protège la muqueuse contre les pathogènes, elle intervient aussi dans la régulation de la colonisation bactérienne par la microflore commensale. Son rôle est important dans la protection du nouveau-né, entre autres contre *Listeria monocytogenes*. Les cathelicidines sont le produit de clivage d'un précurseur présent dans de nombreuses cellules, mais seul CRAMP est retrouvé chez l'homme. On a aussi noté que l'absence de synthèse de CRAMP se traduit par des troubles cliniques (neutropénie, susceptibilité à des infections récurrentes...). Outre son activité antimicrobienne, ce peptide interviendrait dans la différenciation, pourrait stimuler l'angiogenèse et la prolifération cellulaire. La synchronisation entre la perte graduelle d'expression de CRAMP et l'apparition de cellules de Paneth témoigne d'un processus de développement contrôlé. Cet exemple, le premier d'une commutation complète du système immunitaire inné, montre la variabilité de réponse au spectre, lui aussi varié, de l'agression microbienne. ♦

interviendrait dans la différenciation, pourrait stimuler l'angiogenèse et la prolifération cellulaire. La synchronisation entre la perte graduelle d'expression de CRAMP et l'apparition

1. Bevins CL. *Curr Opin Gastroenterol* 2004; 20 : 572-80.
2. Salzman NH, et al. *Nature* 2003; 422 : 522-6.
3. Wehkamp J, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102 : 18129-34.
4. Ménard S, et al. *J Exp Med* 2008; 205 : 183-93.

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

## Une vaccination par voie sublinguale contre le virus de la grippe

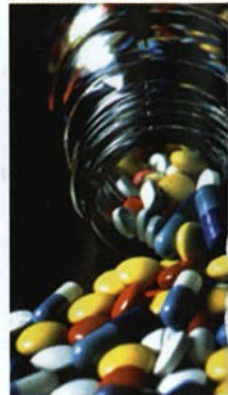
pale des virus; elles sont aussi la première ligne de défense contre les agressions étrangères. Leur système immunitaire local, MALT (*mucosa-associated lymphoid tissues*) comporterait jusqu'à 80 % de cellules immunitaires [1]. Des épidémies de grippe aviaire hautement pathogène, par ailleurs, se sont ces dernières années étendues aux hommes, suscitant l'intérêt d'une vaccination efficace par voie muqueuse dont l'absorption rapide dans la circulation éviterait la dégradation digestive. Une équipe de Nice-Sophia Antipolis avait montré que la réponse à une protéine soluble, avec un adjuvant, induit une réponse immunitaire muqueuse et systémique [2]. En collaboration avec des chercheurs de Séoul (Corée du Sud), les mêmes auteurs présentent un essai de vaccination contre la grippe chez la souris [3]. Ils ont administré par voie sublinguale un virus H1N1 inactivé, avec un adjuvant muqueux mCTA-LTB, et constaté l'induction d'anticorps IgG et IgA solubles (SIgA), ainsi que la production d'IFN $\gamma$  par des cellules CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup>. Ce vaccin procure à la souris après 2 semaines une protection immunitaire efficace contre le virus actif. La protection contre une dose létale de virus grippal a été vérifiée après utilisation du même virus, non inactivé. Une vaccination protectrice peut aussi être obtenue après administration sublinguale de virus vivant (alors que la voie intranasale reste mortelle), et, élément important, elle n'entraîne pas de passage de virus

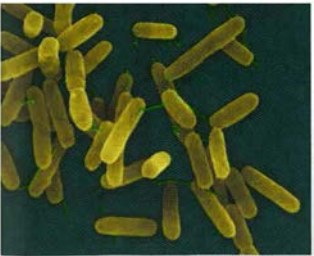
► **Les muqueuses**, en particulier respiratoires, sont la porte d'entrée principale

des virus; elles sont aussi la première ligne de défense contre les agressions étrangères. Leur système immunitaire local, MALT (*mucosa-associated lymphoid tissues*) comporterait jusqu'à 80 % de cellules immunitaires [1]. Des épidémies de grippe aviaire hautement pathogène, par ailleurs, se sont ces dernières années étendues aux hommes, suscitant l'intérêt d'une vaccination efficace par voie muqueuse dont l'absorption rapide dans la circulation éviterait la dégradation digestive. Une équipe de Nice-Sophia Antipolis avait montré que la réponse à une protéine soluble, avec un adjuvant, induit une réponse immunitaire muqueuse et systémique [2]. En collaboration avec des chercheurs de Séoul (Corée du Sud), les mêmes auteurs présentent un essai de vaccination contre la grippe chez la souris [3]. Ils ont administré par voie sublinguale un virus H1N1 inactivé, avec un adjuvant muqueux mCTA-LTB, et constaté l'induction d'anticorps IgG et IgA solubles (SIgA), ainsi que la production d'IFN $\gamma$  par des cellules CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup>. Ce vaccin procure à la souris après 2 semaines une protection immunitaire efficace contre le virus actif. La protection contre une dose létale de virus grippal a été vérifiée après utilisation du même virus, non inactivé. Une vaccination protectrice peut aussi être obtenue après administration sublinguale de virus vivant (alors que la voie intranasale reste mortelle), et, élément important, elle n'entraîne pas de passage de virus dans le cerveau, alors que ce passage est un risque de la vaccination par voie intranasale au cours de laquelle des syndromes de Bell ont été rapportés [5]. La vaccination entraîne une protection contre un virus hétérotypique H3N3; cette réaction croisée a été démontrée être le fait des SIgA [4]. Les vaccinations n'ont entraîné aucun désordre pathologique. La vaccination sublinguale se présente donc comme efficace et sûre. La présence d'un adjuvant mobilise le réseau dense de cellules dendritiques qui fixent l'antigène et migrent directement vers le plus proche relais lymphatique. La réaction immunitaire est humorale (SIgA) et cellulaire (CTL), et l'absence de tolérance (qui est observée et recherchée lors de la désensibilisation faite également par voie sublinguale) fait supposer la liaison du virus par les TLR (*Toll-like response*) des cellules dendritiques. Si cette étude est prometteuse, il reste encore, pour son application à l'homme, des questions pratiques à résoudre, concernant les adjuvants, les doses et les formulations. Cette méthode attrayante vaut d'en continuer l'exploration. ♦

1. Anjuère F, Czerkinsky C. *Med Sci (Paris)* 2007; 23 : 371-8.
2. Cuburu N, et al. *Vaccine* 2007; 25 : 8598-610.
3. Song JH, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 105 : 1644-9.
4. Asahi-Ozaki Y, et al. *J Med Virol* 2004; 74 : 328-35.
5. Mutsch M, et al. *N Engl J Med* 2004; 350 : 860-1.

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





► **Les infections pulmonaires récurrentes sont la cause majeure de mortalité au cours des mucoviscidoses (CF).** Le spectre des pathogènes en cause est restreint, et la prévalence de *Pseudomonas aeruginosa* est ~73 % [1].

Cette bactérie, qui affecte gravement la fonction respiratoire, protège son attaque par une fine couche d'alginate, et rencontre normalement un système de défense par de petits peptides cationiques polycystéiques, les défensines ( $\alpha$  et  $\beta$ ). La  $\beta$ -défensine-1 (DEFB1), en particulier, dont le spectre d'action est étendu, est exprimée de façon constitutive par l'endothélium respiratoire [2].

Chez les patients CF, son inhibition, encore mal comprise, pourrait s'expliquer par la concentration saline de la surface muqueuse. Aucune corrélation n'existe entre l'extrême variété génotypique de la mutation CFTR (*cystic fibrosis transmembrane regulator*) et la gravité des complications pulmonaires, et on est amené à évoquer le rôle de gènes modificateurs, en particulier ceux de l'immunité innée [3]. Le polymorphisme des défensines a fait

## Mucoviscidose, *Pseudomonas aeruginosa* et gènes de l'immunité innée

suspecter leur rôle, et un article récent de l'Université de Bari propose que la colonisation respiratoire par *P. aeruginosa* au cours de la mucoviscidose soit associée à certains haplotypes [4]. Les auteurs ont étudié dans de grandes séries (224 patients, 196 témoins) une série de polymorphismes SNP de la région 5' non traduite de DEFBI : -52G/A, -44C/G et -20 G/A déjà décrits [5]. La proportion de ces SNP est la même chez les patients

et les témoins, et leur distribution suit l'équilibre de Hardy-Weinberg. Trois haplotypes majeurs ont été observés : GCA, ACG et GGG. La fréquence de l'infection est la même quelle que soit la mutation de CFTR, mais se révèle, en revanche, variable en fonction des haplotypes de DEFBI. Dans la série étudiée, l'infection par *P. aeruginosa* est nettement plus souvent associée à l'haplotype ACG qu'à l'haplotype GCA ( $p = 0,004$ ), même chez des patients porteurs de la même mutation du gène

CFTR. Aucun mécanisme n'est proposé ; les polymorphismes étudiés sont-ils eux-mêmes impliqués, ou sont-ils en déséquilibre de liaison avec

un autre site d'interaction de la bactérie ? Il est probable, en tous cas, qu'il n'existe pas qu'un seul gène modificateur du phénotype de la mucoviscidose, mais la combinaison de plusieurs locus. Peut-on rapprocher le rôle de DEFBI au cours de la mucoviscidose d'associations décrites entre le polymorphisme -44C/G avec une susceptibilité au VIH, ou aux infections par *Candida* dans le diabète ? Il s'agit toujours d'un polymorphisme de gènes exprimés dans l'immunité innée. ♦

**Dominique Labie**

Institut Cochin

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

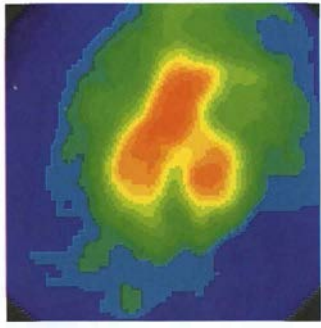
## Contrôle par microARN des métastases du cancer du sein

des cancers du sein, et on connaît mal leur déterminisme. On a défini dans la tumeur primaire une «signature» moléculaire corrélant avec la progression métastatique, mais sans identifier clairement le mécanisme et la responsabilité des gènes impliqués [1]. L'équipe du Memorial Sloane Kettering Cancer Center (New York, États-Unis) évoque le rôle joué par les microARN (miARN) [2]. Une expression diminuée de certains miARN s'observe au cours de tumeurs, soulevant l'hypothèse d'un rôle dans les métastases [3]. La comparaison des profils de miARN dans les cellules MDA-MB-231 de cancer du sein et dans des clones métastasant sélectivement soit au poumon (LM2) soit à l'os, a permis de distinguer ces trois groupes. En particulier, 8 de ces miARN étaient sélectivement diminués dans les clones métastatiques. La restauration (par transduction rétrovirale) de l'expression de trois d'entre eux (miR-335, miR-126 et miR-206) dans les clones MDA-MB-231 métastasant au poumon réduit le nombre de métastases huit semaines après leur injection à des souris immunodéficientes ; à l'inverse, un anti-miARN-335, «antagomir», augmente cette capacité dans les cellules parentales. *In vivo*, l'inoculation à des souris de cellules isolées du liquide pleural d'un patient atteint de cancer du sein métastaté a provoqué des métastases où était perdue l'expression de ces 3 miARN. Quant au mécanisme d'action de ces miARN, il est varié : miR-126 s'oppose à la prolifération tumorale en même temps qu'aux métastases ; miR-335 et miR-206 induisent des modifications morphologiques mal définies et, au moins *in vitro*, une diminution de mobilité. Ces résultats ont été validés en comparant par RT-PCR l'expression de miR-335 et

► **Les métastases pulmonaires ou osseuses sont la cause majeure de mortalité des cancers**

miR-206 dans les tumeurs primaires de sujets ayant ultérieurement fait une rechute avec métastases et de sujets dont l'évolution a été

favorable ; le taux de ces miARN est ~8 fois inférieur dans le premier groupe ( $p = 0,0022$  et  $p = 0,0156$ ), différences non observées pour d'autres miARN qui ne suppriment pas les métastases. Les auteurs ont identifié 6 gènes dont l'expression était spécifiquement élevée dans les métastases pulmonaires et inhibée par miR-335 : *SOX4*, la tyrosine-kinase c-Mer, une protéine phosphatase, la ténascine C (TNC), le collagène 1A, et la phospholipase B1, les quatre premiers étant des cibles directes de miR-335. On sait que les facteurs de transcription SOX sont impliqués dans le contrôle du développement et de la migration de cellules progénitrices, et l'extinction de *SOX4* et de la TNC dans les cellules agit comme la restauration de miR-335. L'expression élevée de ces gènes dans la tumeur primaire d'un cancer du sein serait la signature valable d'une évolution métastatique. La fonction de suppresseur de tumeur des miARN, en maintenant l'intégrité de tissus normaux, s'oppose à l'avantage sélectif de cellules aptes à la migration. Cette valeur pronostique pourra-t-elle aussi se traduire dans la prise en charge des malades ? ♦



**Dominique Labie**

Institut Cochin

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

1. Minn AJ, et al. *Nature* 2005 ; 436 : 518-2.
2. Tavazole SF, et al. *Nature* 2008 ; 451 : 147-5.
3. Lu J, et al. *Nature* 2005 ; 435 : 834-8.