



> **Les rhumes (dit de cerveau car ils embrument l'esprit) sont** en hiver dans nos pays une cause contagieuse et souvent invalidante de morbidité. Leur évolution, le plus souvent bénigne, peut entraîner des complications en cas d'asthme ou d'obstruction pulmonaire chronique. On sait que la réaction immunitaire innée des cellules épithéliales bronchiques des asthmatiques est déficiente et la production d'interféron (IFN- β et IFN- λ) très diminuée [1, 2]. L'absence de modèle animal a retardé l'étude du mécanisme en cause. Les rhumes sont dus à des rhinovirus dont il existe ~100 sérotypes dont 90 % utilisent la

protéine ICAM-1 humaine (*intercellular adhesion molecule-1*) comme récepteur et ne se fixent pas sur l'ICAM-1 murin. Seul un groupe minoritaire (10 %) se lie au récepteur murin.

Des allergologues et des pneumologues de l'*Imperial College* de Londres publient dans *Nature Medicine* l'obtention d'une souris chez laquelle ils ont créé un récepteur hybride qui la rend sensible au rhinovirus-16 du groupe majoritaire [3]. Les auteurs ont utilisé des souris BALB/c chez lesquelles seul le rhinovirus-1B induit une réaction inflammatoire rapide avec infiltration péribronchique et réplication de l'ARN viral. Ils ont ensuite créé une souris transgénique en introduisant dans ICAM-1 murin les domaines extracellulaires de fixation 1 et

1. Wark PAB, et al. *J Exp Med* 2005 ; 201 : 937-47.
2. Contoli M, et al. *Nat Med* 2006 ; 12 : 1023-6.
3. Bartlett NW, et al. *Nat Med* février 2008, online.
4. Inoue D, et al. *Respir Physiol Neurobiol* 2005 ; 154 : 494-9.
5. Ank N, et al. *J Virol* 2006 ; 80 : 4501-9.

2 de la protéine humaine, et constaté une exacerbation de l'inflammation des voies respiratoires par le rhinovirus-16 du groupe majoritaire. Ils ont observé les signes typiques :

Pourquoi les asthmatiques supportent mal les rhumes

inflammation par afflux de neutrophiles et de lymphocytes, sécrétion de mucine, induction de chimiokines et de cytokines pro-inflammatoires [4]. L'interféron lambda (IFN- λ), interféron de type III, serait la forme la plus abondante induite par le rhinovirus [5]. Ces réactions dépendent de la réplication du virus et sont abolies par un traitement UV préalable. Le mécanisme en cause dans l'interaction entre infection virale et réaction allergique est encore mal précisé. La réaction inflammatoire fait intervenir des neutrophiles,

des éosinophiles et des lymphocytes T des deux types Th1 et Th2. L'inflammation médiée par Th2 est impliquée dans le processus allergique, et le virus induit une réponse de type Th1.

On ne sait pas dans quelle mesure l'inflammation allergique majore la réponse Th1 à l'infection, et on a constaté que l'infection par le rhinovirus augmente la production des interleukines IL-4 et IL-13 (interleukines canoniques de la réponse Th2) en réponse à l'allergène. Il reste donc à mieux comprendre le mécanisme d'exacerbation réciproque, et peut-être à en tirer des indications thérapeutiques. ♦

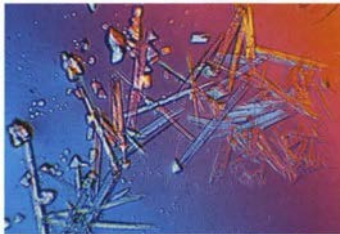
Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

NO synthase neuronale et cyclo-oxygénase-2 protègent les reins d'une hypertension maligne

> **La NO synthase neuronale (nNOS) et la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) qui est la forme** inductible de l'enzyme, sont présentes constitutivement dans le tissu rénal, la *macula densa* pour les deux, les artéioles efférentes du glomérule pour la première, le tube collecteur et l'anse de Henle pour la seconde. Leurs métabolites, le NO d'une part, divers prostanoïdes de l'autre, sont de puissants vasodilatateurs qui contrebalancent les effets de l'angiotensine II. L'hypertension artérielle maligne se caractérise par une pression artérielle élevée, l'activation du système rénine-angiotensine, une ischémie rénale et des lésions rénales d'inflammation et de fibrose rapidement évolutives. Des rats transgéniques porteurs du gène de la rénine de souris *Ren 2* sous le contrôle du promoteur du gène d'un cytochrome (*Cyp1a1*) expriment la rénine dans le foie de façon conditionnelle lorsque ce promoteur est activé par l'administration d'indol-3-carbinol (I3C). La production élevée d'angiotensine II qui s'ensuit est à l'origine d'une hypertension maligne. Patterson et al. [1] ont utilisé ce modèle pour analyser les effets protecteurs de nNOS et COX-2 sur les effets rénaux de cette hypertension. Les rats transgéniques recevant le I3C développent en une semaine une hypertension maligne. La pression artérielle et les paramètres de l'hémodynamique rénale ont été mesurés sous anesthésie chez ces animaux et chez des témoins (rats transgéniques non induits ayant une pression artérielle normale)



avant et après perfusion avec un inhibiteur de nNOS, la S-méthyl-L-thiocitrulline. On constata

1. Patterson ME, et al. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008 ; 294 : F205-11.

une élévation de la pression artérielle dans les 2 groupes, mais d'un degré plus faible chez les animaux induits. Le flux plasmatique rénal et les résistances artérielles rénales diminuèrent de façon équivalente; mais, le débit de filtration glomérulaire resta inchangé. Dans une deuxième série d'expériences, on évalua les effets d'un inhibiteur de la COX-2, le nimésulide, chez des rats prétraités par l'inhibiteur de la nNOS. On constata une diminution de la pression artérielle chez les rats induits ou non alors que le débit de filtration glomérulaire et le flux plasmatique rénal diminuaient fortement, et les résistances artérielles augmentaient seulement chez les rats induits hypertendus. Ces résultats confirment la production par COX-2 de métabolites vasodilatateurs, mais aussi vasoconstricteurs. Les premiers jouent un rôle actif de protection et les seconds contribuent à la genèse de l'hypertension dans ce modèle d'hypertension maligne. Ces résultats montrent aussi que les métabolites vasoactifs de la COX-2 agissent de manière additive au NO. nNOS et COX-2 représentent ainsi les 2 systèmes par lesquels l'hémodynamique rénale est protégée dans l'hypertension artérielle maligne. Le danger de l'administration des anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les patients atteints de cette maladie est ainsi confirmé. ♦

Raymond Ardaillou

raymond.ardaillou@academie-medecine.fr



Une vaccination antistaphylococcique ?

par invalidation des gènes chez la souris, a confirmé que, parmi les toxines formatrices de pores, Hla a un rôle prédominant [5]. Des essais vaccinaux ont été pratiqués chez la souris en utilisant pour l'immunisation un variant Hla ne formant pas de pores. La protection, contrôlée 3 semaines plus tard en infectant les souris par voie nasale avec le *S. aureus* pathogène, a montré une réduction considérable de l'inflammation et des destructions tissulaires. Une protection passive par les anticorps anti-Hla a aussi été constatée, en même temps qu'une diminution de l'interleukine IL-1 β , témoin habituel des lésions pulmonaires. La sensibilité aux exotoxines bactériennes étant variable selon les espèces, les études faites sur modèle murin peuvent ne pas être totalement extrapolables à l'homme, et le rôle associé d'autres facteurs de virulence, en particulier PVL, ne peut être exclu [6]. Le rôle majeur de Hla est, cependant, incontestable; il suscite la démarche d'une vaccination dirigée contre la toxine [7]. ♦

Dominique Labie

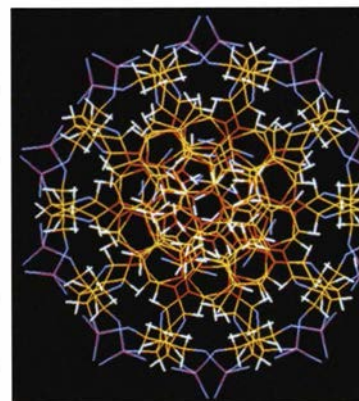
Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

était hautement significative. Le risque relatif exprimé par le rapport de cotes chez les sujets porteurs de 5 SNP ou plus s'élevait à 9,46 par rapport aux sujets indemnes. Aucun de ces SNP n'était significativement corrélé à l'agressivité de la maladie (score de Gleason), l'âge et la concentration d'antigène spécifique de la prostate (PSA) dans le sérum au moment du diagnostic. Il en fut de même en testant la combinaison des 5 SNP les plus discriminants. Cette étude a une portée générale en montrant que les analyses pangénomiques donnent la possibilité, en combinant plusieurs SNP dont chacun est faiblement associé à une maladie, de renforcer considérablement le caractère prédictif. Elle confirme aussi qu'un PSA normal n'élimine pas la possibilité d'un cancer de la prostate. Le mécanisme par lequel les SNP retenus favorisent l'apparition du cancer reste inconnu. On peut penser que, du fait de l'absence de toute corrélation avec l'agressivité de la maladie, les gènes impliqués agissent aux stades initiaux de la cancérogenèse. ♦

Raymond Ardaillou

raymond.ardaillou@academie-medecine.fr



► Le *Staphylococcus aureus* est actuellement une source majeure d'infections graves, septicémies et pneumonies surtout, mais aussi autres infections. Le développement de souches multirésistantes aux antibiotiques (MRSA), initialement limité aux infections nosocomiales, s'est étendu, et entraîne morbidité et mortalité chez des sujets auparavant bien-portants. Toutes les études épidémiologiques le confirment [1]. Des essais de vaccins dirigés contre les polysaccharides de surface se sont avérés inefficaces, et les anticorps anti-capsulaires ne sont pas protecteurs. On a constaté, en effet, la survie de *S. aureus* dans les neutrophiles qui sont la première zone de défense de l'organisme [2], et aussi dans les macrophages [3]. La bactérie α , dans le cytoplasme, un pouvoir cytotolytique, détruit la cellule, et est à nouveau libérée. La recherche s'est plus récemment orientée vers les facteurs de toxicité sécrétés, une famille de toxines cytotolytiques, formant des pores. Ces toxines, assemblées en heptamères, ont une structure « β -barrel » et détruisent les membranes des cellules de l'hôte. Deux d'entre elles ont fait l'objet d'une étude spécifique: la leucocidine Pantone Valentine (PVL) et la α -hémolysine (Hla) qui fait l'objet du travail actuel [4]. Le rôle de PVL est sujet à controverse, l'étude sur un modèle murin a cependant montré que ce n'était qu'un marqueur, mais pas un facteur majeur de virulence [5]. Une étude expérimentale comparative,

1. Moran GJ, et al. *N Engl J Med* 2006; 355: 24-7.
2. Gresham HD, et al. *J Immunol* 2000; 164: 3713-22.
3. Kubica M, et al. *PLoS One* 2008; 3: e1409.
4. Wardenburg JB, et al. *J Exp Med* 2008; 205: 287-94.
5. Voyich JM, et al. *J Infect Dis* 2007; 194: 1761-70.
6. Wardenburg JB, et al. *Nat Med* 2007; 13: 1405-6.
7. DeLeo FR, Otto M. *J Exp Med* 2008; 205: 271-4.

Association de SNP et risque de cancer de la prostate

► Plusieurs polymorphismes portant sur un seul nucléotide (*single nucleotide polymorphism* ou SNP) ont été observés à la suite d'études pangénomiques chez les patients atteints de cancer de la prostate dans 5 régions dont 3 situées sur le chromosome 8 (8q24) et 2 sur le chromosome 17 (17q12 et 17q24.3). Chacun d'entre eux représente un facteur de risque modéré [1]. Qu'en est-il de leur association? Pour répondre à cette question, Zheng *et al.* [2] ont mené une étude cas-témoin en Suède chez 2 893 patients atteints de cancer de la prostate et 1 781 sujets normaux assortis pour l'âge et l'origine géographique. Ils ont sélectionné chez les malades 16 SNP en déséquilibre de liaison dans les régions préalablement identifiées. Ces SNP furent reconnus par amplification en chaîne (*polymerase chain reaction*, PCR). L'analyse statistique apprécia les différences de fréquence des allèles entre témoins et patients et les rapports de cotes (*odds ratios*) qui mesurent le risque relatif. Les rapports de cotes des combinaisons des différents génotypes ont été calculés ainsi que celui de la combinaison des 5 SNP avec ou sans antécédents familiaux de cancer de la prostate. Des 16 SNP examinés, 13 étaient significativement associés au cancer de la prostate et obéissaient selon le cas à un modèle dominant ou récessif. Les SNP les plus discriminants dans les 5 régions étudiées furent testés dans des analyses de régression à variables multiples. Chacun d'entre eux resta significatif après ajustement sur les autres SNP et sur la présence ou non d'antécédents familiaux (entre 4 % et 23 % de l'association). En combinaison et en présence d'antécédents familiaux, ces SNP rendaient compte de 46 % des cancers étudiés. La probabilité de corrélation positive

1. Ardaillou R. *Med Sci (Paris)* 2007; 23: 493.
2. Zheng SL, et al. *N Engl J Med* 2008; 358: 910-19.