

## Jules Hoffmann Une passion nobélisée



© CNRS PHOTO THÈQUE/PASCAL DISDIER

Le prix Nobel de médecine et de physiologie est décerné cette année au Français Jules Hoffmann, ainsi qu'à l'Américain Bruce Beutler et au Canadien Ralph Steinman dont les travaux « ont révolutionné notre compréhension du système immunitaire en découvrant les principes clés de son activation », selon le comité norvégien.

Jules Hoffmann, né au Luxembourg en 1941, goûte très tôt aux passions de son père, collectionneur amateur d'insectes et enseignant en sciences naturelles. Étudiant à l'université de Strasbourg, il réalise une thèse de biologie expérimentale sur « les mécanismes de défenses antimicrobiennes ». À 23 ans, il intègre le CNRS et crée le laboratoire de « Réponse immunitaire et développement chez les insectes », qu'il dirigera de 1994 à 2006. Avec ses collègues, il identifie une centaine de peptides antimicrobiens inductibles (P) chez les insectes blessés et analyse chez la drosophile, dont il a fait un modèle d'étude, le contrôle de l'expression de ces gènes au cours de la réponse immunitaire. En 1996, il découvre un récepteur appelé « Toll » dont le rôle est majeur dans la réaction immunitaire innée de la drosophile. Ses résultats sont repris par d'autres équipes, qui repèrent des analogues chez l'homme (les récepteurs Toll-like ou TLR), dévoilant ainsi tout un pan de la réaction immunitaire innée de l'homme. Les travaux de son laboratoire sont actuellement étendus aux réactions antivirales de la drosophile et aux défenses antiparasitaires de l'anophèle, vecteur du paludisme.

Selon le comité Nobel, les travaux de Jules Hoffman, aujourd'hui directeur émérite au CNRS et professeur à l'université de Strasbourg, « ont ouvert de nouvelles voies pour le développement

de la prévention et de thérapies contre les infections, cancers et maladies inflammatoires ». Cette ultime distinction vient ainsi récompenser une carrière déjà couronnée de succès scientifiques et divers prix, notamment la Médaille d'or 2011 du CNRS. ■

Delphine Barraï

### Peptides antimicrobiens inductibles

Molécules de l'immunité innée qui sont synthétisées en réponse à une agression microbienne.

## CERVEAU

# Un robot malin comme un singe

Créer un robot capable d'apprendre et d'interagir seul avec l'être humain et le monde réel est aujourd'hui un véritable défi pour la robotique. Les chercheurs de l'Institut cellule souche et cerveau, en collaboration avec le CNRS, ont décidé de le relever en copiant le fonctionnement cérébral d'un singe dans un robot iCub.

Les travaux de Mehdi Khamassi (☛) se situent à mi-chemin entre l'informatique et la neurobiologie.

Ce jeune chercheur de l'Institut des systèmes intelligents et de robotique (ISIR-CNRS) à Paris reproduit sur des robots le fonctionnement des neurones humains. « Nous élaborons des modèles informatiques de réseaux de neurones communiquant entre eux et qui symbolisent différentes parties du cerveau interconnectées anatomiquement. Ces réseaux correspondent à des fonctions mathématiques qui traitent l'information envoyée par les autres neurones au travers de la synapse, qui représente une force de transmission de l'information modifiable par apprentissage. C'est bien sûr une simplification du fonctionnement du neurone, qui est d'une très grande complexité. Mais elle se révèle pertinente lorsque l'on veut comprendre le lien entre l'activité neurale et les séquences de comportements que peuvent réaliser les êtres vivants. » Grâce à ces modèles informatiques qui correspondent ainsi à une réalité biologique, les chercheurs parviennent à recréer certaines fonctions du cerveau, dont une qui demeurait jusqu'alors l'apanage du vivant : l'apprentissage. En collaboration avec Peter Dominey et Emmanuel Procyk

## Démence

### Écouter le patient

L'Inserm (☛), l'université de Bordeaux et Sanofi-aventis se sont intéressés au lien possible entre une auto-évaluation de santé et le risque de démence. Résultat : le risque de développer une démence est plus élevé chez les personnes qui se disent en mauvaise santé que chez celles qui se voient en bonne santé. Une auto-évaluation de santé négative serait donc un bon indicateur du développement de démence en l'absence de tout symptôme évocateur et de handicap fonctionnel. Cette analyse pourrait, via un simple questionnaire, donner naissance à un outil de détection des risques, en particulier chez les patients se plaignant de difficultés cognitives. D. B.

☛ Unité 708 Inserm/Paris 6, Neuroépidémiologie

Publi : A. Alperovitch et al. *Neurology*, 11 octobre 2011, vol. 77 no. 15 1457-1464

## → DÉCOUVERTES



© INSERM/PATRICE LATRON

Le robot iCub, en pleine séance d'apprentissage

de l'Institut cellule souche et cerveau (☛), Mehdi Khamassi a rendu un robot iCub capable de s'adapter à différentes situations, y compris celles qu'il n'a jamais rencontrées. En se fondant sur sa neurophysiologie et sa neuroanatomie, ils ont construit un modèle mathématique qui calque le fonctionnement cérébral du singe, et plus particulièrement les interactions entre deux zones du cerveau impliquées dans l'apprentissage : le cortex latéral préfrontal et le cortex cingulaire antérieur. Pourquoi le singe ? Lointain cousin de l'homme, ce primate est comme lui particulièrement doué pour apprendre et s'adapter aux changements de l'environnement.

Une fois le modèle informatique téléchargé dans le petit robot, celui-ci est ensuite soumis à un exercice habituellement destiné au singe : choisir, parmi 4 cubes posés sur une table, celui qui a un cercle sur sa face cachée, symbolisant l'obtention d'une récompense. Après plusieurs réponses correctes, l'expérimentateur masque de façon inattendue les cubes avec un tableau et change leur position. Le robot commence par faire des erreurs puis doit à nouveau rechercher le cube convoité. Pour réussir ce test, il lui faut intégrer que la présence du tableau engendre un changement systématique

[www.icub.org](http://www.icub.org)  
[www.robotcub.org](http://www.robotcub.org)

☛ Mehdi Khamassi : CNRS UMR 7222, Université Pierre et Marie Curie  
☛ Peter Dominey et Emmanuel Procyk : unité 846 Inserm/Lyon-1 Claude-Bernard  
☛ M. Khamassi et al. *Frontiers in neurobotanics*, 12 juillet 2011, doi : 10.3389/fnbot.2011.00001

## iCub : un projet humain !

Développé par le consortium RobotCub, ce robot humanoïde a été adopté par plus de 20 laboratoires à travers le monde. D'un peu plus d'un mètre de haut et pesant 22 kg, il peut voir, entendre et se déplacer parfaitement dans son environnement. Et bientôt il sera doté du sens du toucher. Toutefois, si la base robotique est des plus perfectionnées, la partie « programme » est complètement absente. À charge donc pour les laboratoires de l'humaniser autant que possible, en recréant certains aspects de nos comportements, via la mise au point d'algorithmes mathématiques.

de position des cubes et qu'il doit donc à nouveau les explorer pour trouver le bon. Résultat : les performances et les données neurophysiologiques de l'androïde sont comparables à celles d'un singe. « Le programme informatique dont nous avons doté l'iCub lui permet de progresser à chaque erreur. Après plusieurs essais, sans avoir besoin de comprendre symboliquement la règle du jeu, il a pu adapter ses réponses de façon pertinente, décrit Mehdi Khamassi. De plus, l'activité du réseau de neurones modélisé contrôlant iCub a reproduit certains profils d'activité mesurés dans un vrai cerveau pendant la réalisation de cette même tâche. Ceci permet ainsi d'en formaliser plus clairement la fonction. »

Au-delà de l'exploit technologique, ces travaux pourraient permettre d'expliquer les défaillances de notre cerveau, comme certaines maladies neurodégénératives. « Comprendre le fonctionnement du cerveau en condition normale, grâce aux modèles informatiques que nous avons mis au point, est une étape essentielle pour comprendre ses dégénérescences en condition pathologique, souligne le chercheur. Nous étudions donc actuellement quelles altérations du modèle permettent de reproduire les mêmes déficits comportementaux que des patients parkinsoniens. » ■ Gaël Esteve

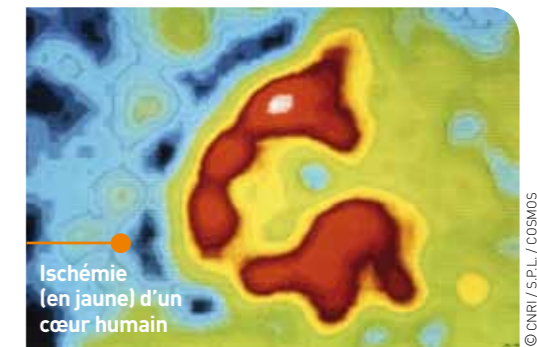
## Infarctus

### Plus de temps pour agir ?

L'équipe de Michel Ovize (☛) avait déjà montré les bénéfices du post-conditionnement myocardique qui consiste à réaliser des épisodes ischémiques brefs (diminution de l'apport sanguin artériel) au cours de la reperfusion après un infarctus du myocarde, pour en réduire la taille. Des chercheurs de l'Institut de génomique fonctionnelle de Montpellier (IGF) (☛) ont réalisé sur

des souris un post-conditionnement à différents instants de la reperfusion. Conclusion : un délai d'intervention d'une demi-heure ne supprime pas ses effets cardioprotecteurs. Une information essentielle pour l'application clinique. D. B.

☛ Michel Ovize : unité 1060 Inserm/Lyon-1-Claude-Bernard, Laboratoire de recherche cardiovasculaire, métabolisme, diabétologie et nutrition  
☛ IGF : unité 661 Inserm/Montpellier 1, équipe Cardioprotection  
☛ F. Roubille et al. *Circulation*, 20 septembre 2011, 124(12):1330-6



Ischémie (en jaune) d'un cœur humain

© CNRS / S.P.L. / COSMOS

## Troubles bipolaires Que ressentent les malades ?

C'est une première en France ! Des patients souffrant de troubles bipolaires ont été directement interrogés. Conclusion : 56 % d'entre eux se sentent effectivement bipolaires. Une maladie qu'ils ont du mal à accepter : elle entraîne des difficultés dans la réalisation des tâches quotidiennes même en

phase dite « normale » (44 %) et suscite rejet ou discrimination (pour les trois quarts d'entre eux). Leurs attentes ? Plus de dialogue avec les professionnels de santé, un traitement plus personnalisé et mieux expliqué, ainsi qu'un meilleur accompagnement des aidants et des proches. D. B.

■ S. Guillaume et al. *Encephale*, septembre 2011, 37(4):332-8



## Cannabis Passerelle vers d'autres drogues

Une nouvelle étude conforte l'usage du cannabis chez les adolescents français comme prédictif d'une initiation ultérieure à d'autres drogues illicites. Plus la consommation est élevée, plus le risque

est fort. Pour les auteurs (☛), ces résultats mettent en évidence la nécessité de mesures de prévention encore plus précoces. J. C.

☛ Aurélie Mayet : unité 669 Inserm / Paris 5, Troubles du comportement alimentaire de l'adolescent  
■ A. Mayet et al. *Addictive Behaviours*, 17 septembre 2011 ; doi:10.1016/j.addbeh.2011.09.012

## DMLA Oméga 3 à la rescousse

Le risque de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), une maladie rétinienne qui représente la principale cause de cécité dans les pays industrialisés, est diminué chez les personnes ayant une consommation élevée d'acide gras oméga 3 à longue chaîne. Telles sont les conclusions de l'étude de Cécile Delcourt (☛), chargée de recherche Inserm à Bordeaux, et de son équipe. Ces résultats confirment des travaux déjà menés sur le sujet et suggèrent, par ailleurs, un possible recul du développement de la forme sèche de DMLA. Les résultats obtenus ne sont cependant pas encore assez significatifs pour pouvoir l'affirmer. D. B.



☛ Cécile Delcourt : unité 897 Inserm/Bordeaux  
2- Victor Segalen, Centre de recherche Inserm épidémiologie et biostatistique  
■ C. Delcourt et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 24 juin 2011 iovs.11-7254



La huntingtine mutante entraîne la mort des neurones impliqués dans la motricité.

## Maladie de Huntington La protéine responsable se livre

Dégénérescence neuronale qui conduit à la mort des patients, la maladie de Huntington touche en France 6 000 personnes. Elle est due à une mutation de la huntingtine, une protéine mal connue mais qui dévoile aujourd'hui un pan de ses fonctions au laboratoire Signalisation, neurobiologie et cancer (☛). Une nouvelle étude vient en effet de démontrer son rôle dans la formation des cils, structures impliquées dans la signalisation interne des cellules en réponse à des modifications du milieu extérieur. Ainsi, la protéine mutée conduirait à la production de cils anormalement longs et aux mouvements désordonnés. Une piste pour de nouvelles stratégies thérapeutiques. D. B.

☛ Unité 1005 Inserm/Paris 11  
■ G. Kerjyer et al. *J Clin Invest*, 10 octobre 2011

17,3 %

C'est le pourcentage de femmes en surpoids avant leur grossesse d'après les résultats de l'enquête nationale périnatale de 2010. Un chiffre à comparer aux 15,4 % en 2003. Une augmentation qui suit en réalité celle de la population générale. Responsable Inserm de l'étude, Béatrice Blondel (☛) souligne les effets néfastes de cette surcharge pondérale pour l'enfant en évoquant des anomalies de croissance *in utero* et des troubles sur le long terme, comme un risque de surpoids. M. L.

☛ Béatrice Blondel : unité 953 Inserm/Paris 6,  
Recherche épidémiologique en santé périnatale et santé des femmes et des enfants

## SIDA

# La recherche vaccinale à l'honneur

1<sup>er</sup> décembre 2011, journée mondiale de lutte contre le sida. Où en est la recherche ? Deux résultats sont particulièrement prometteurs et concernent la mise au point de vaccins préventifs.

**Virosome**  
Pseudo-particules virales, qui miment le mode de pénétration cellulaire du virus dont ils portent les antigènes.

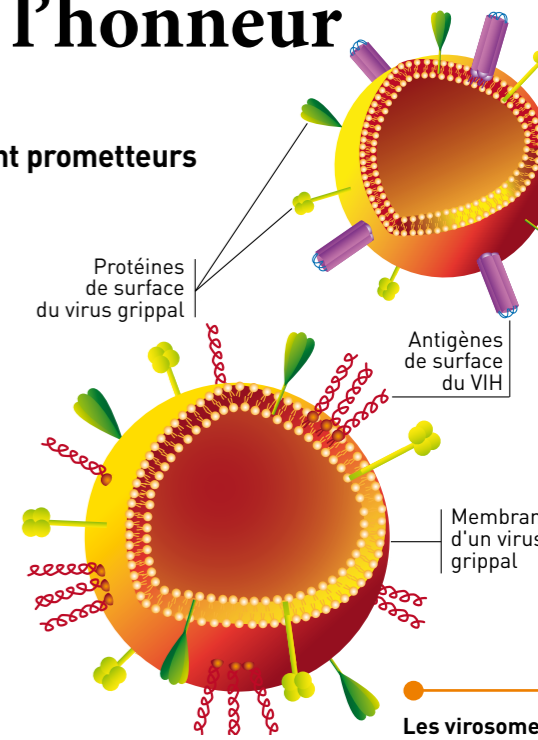
**Cellules de Langherans**  
Cellules présentatrices d'antigènes présentes dans les muqueuses

**Cellules dendritiques**  
Cellules présentatrices d'antigènes dont le rôle est d'initier des réponses immunes adaptatives.

« Le sida est une maladie sexuellement transmissible », déclare Morgane Bomsel, chercheuse à l'Institut Cochin (☛). Derrière cette déclaration qui sonne comme une évidence se cache un message : la plupart du temps, c'est au niveau des muqueuses (génitale, orale ou anale) que le virus trouve le moyen d'entrer dans l'organisme. C'est donc là qu'il faut le bloquer. En s'appuyant sur une publication de 1996, où une équipe canadienne relate des résultats surprenants - des femmes ayant des rapports non protégés réguliers avec des hommes séropositifs échappent à la contamination et ont développé des anticorps muqueux dirigés contre des protéines de l'enveloppe du VIH-, Morgane Bomsel met alors au point un vaccin : un virosome (☛) exposant à l'extérieur de son enveloppe gp41, la plus conservée des protéines de surface des différentes souches du virus. Après avoir été vaccinées, cinq singes femelles ont été exposés 13 fois au virus par inoculation vaginale. Et elles ont été protégées de l'infection, en développant des anticorps muqueux dirigés contre gp41 !

« Il faut comprendre comment le virus entre »,

« L'étude pré-clinique de ce vaccin est en cours et semble prometteuse », souffle la chercheuse. Parité oblige, Morgane Bomsel s'intéresse aussi à la contamination masculine. « Il faut absolument comprendre comment le virus entre pour pouvoir établir une stratégie vaccinale efficace. » Alors que la circoncision protège à 50 % de l'infection, ses travaux montrent effectivement, qu'au niveau du prépuce, les cellules infectées produisent des cytokines, attirant ainsi des cellules de Langherans (☛) qui captent le virus, le transmettent aux lymphocytes



Les virosomes exposent le système gp41 induisant une réaction contre le VIH.

© FREDERIQUE KOULIKOFF/INSERM D'APRÈS M. BOMSEL

TCD4+ qui le disséminent dans l'organisme. Mais qu'en est-il des autres 50 %, ceux qui ne sont pas protégés par l'absence de prépuce ?

Morgane Bomsel a découvert qu'une zone de l'urètre, située à 2-3 cm du gland, est étonnamment perméable au virus. Ici, ce sont les macrophages qui permettraient l'entrée du VIH et pourraient en être ainsi un réservoir. Autre stratégie vaccinale explorée, celle de Monsef Benkirane (☛) : « Nous avons identifié le facteur de restriction cellulaire, SAMHD1, qui empêche l'infection des cellules dendritiques (☛) par la souche VIH1, mais pas par la souche VIH2. » Ce facteur empêcherait l'accumulation d'ADN viral de souche VIH1. Mais, fausse bonne nouvelle ! Car si la cellule dendritique n'est pas infectée complètement, elle ne reconnaît pas le VIH1 comme un agent pathogène. Au contraire, elle va même jusqu'à le transporter dans les ganglions où il peut alors infecter toutes les cellules. « À l'inverse, VIH2 possède une protéine, Vpx, qui lui permet de contrecarrer l'action de SAMHD1, mais elle n'existe pas chez VIH1. L'identification de ce nouveau facteur de restriction à l'infection par VIH1 ouvre un champ d'application incroyable : pourquoi ne contourne-t-il pas cette protéine ? N'a-t-il pas eu le temps de muter ? Ou bien n'est-ce pas bénéfique pour sa dispersion ? » Répondre à ces interrogations offrira autant de pistes de stratégies vaccinales. ■

Julie Coquart

## Des médicaments plus efficaces

Entre 2000 et 2009, en Europe de l'Ouest, la morbidité chez les personnes séropositives en échec thérapeutique avec les premiers antirétroviraux mis sur le marché (inhibiteurs nucléosidiques et non nucléosidiques de la transcriptase inverse et inhibiteurs de la protéase) a diminué notamment depuis 2008. Pour Dominique Costagliola (☛), qui a mené l'étude portant sur 2 476 personnes, ces résultats sont dus à l'arrivée de nouveaux médicaments, aux effets secondaires moindres, plus faciles à utiliser et présentant peu de résistance croisée avec les médicaments précédents.

☛ Dominique Costagliola : unité 943 Inserm / Paris 6, Épidémiologie, stratégies thérapeutiques et virologie cliniques dans l'infection à VIH

## Neuroanatomie

# Plongez dans les réseaux de l'hypophyse !



© PHOTOS : CHRISTEL LAFONT, UNITÉ INSERM 661

L'imagerie biphotonique n'en finit pas de révéler l'intimité de nos organes.\* Ainsi, l'équipe de Patrice Mollard (☛), à l'Institut de génomique fonctionnelle de Montpellier, a découvert que l'hypophyse, cette glande de la base du cerveau qui sécrète des

hormones commandant des fonctions premières de notre organisme, comme la reproduction, la croissance ou encore le stress, était un organe bien plus organisé et hiérarchisé que ce que l'on pensait. En collaboration avec l'équipe de Jacques Drouin

de l'Institut de recherches cliniques de Montréal, les chercheurs ont observé pour la première fois en 3D la mise en place, dans l'hypophyse, de réseaux cellulaires imbriqués et interdépendants. Produisant des hormones qui stimulent les glandes surrénales impliquées dans les réponses au stress, les cellules corticotropes (en bas) sont les premières à se mettre en place lors du développement embryonnaire. Elles forment très rapidement un réseau cellulaire tridimensionnel (en vert), organisé par rapport aux capillaires sanguins (en blanc) qui irriguent l'hypophyse. Ces cellules corticotropes serviront de support (en haut) à la mise en place d'un réseau de

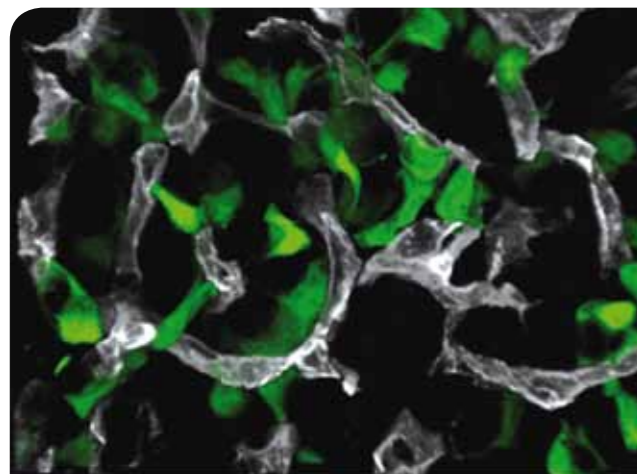
cellules gonadotropes (en violet) qui apparaît plus tardivement lors du développement. Ces dernières sécrètent notamment les hormones lutéinisantes qui ciblent les glandes sexuelles. Par ailleurs, il semble qu'en l'absence de cellules corticotropes, l'architecture du réseau de cellules gonadotropes soit perturbée et que des désordres fonctionnels apparaissent. On comprend mieux désormais le rôle de ces réseaux cellulaires dans le contrôle et les pathologies de la reproduction et du stress !

Yann Cornillier

\* voir *Science & Santé* n°4, p. 9

☛ Patrice Mollard : unité 661 Inserm/Université Montpellier 2

☛ L. Budry et al. *PNAS*, 26 juillet 2011 ; 108 (30) : 12515-20



## AZF

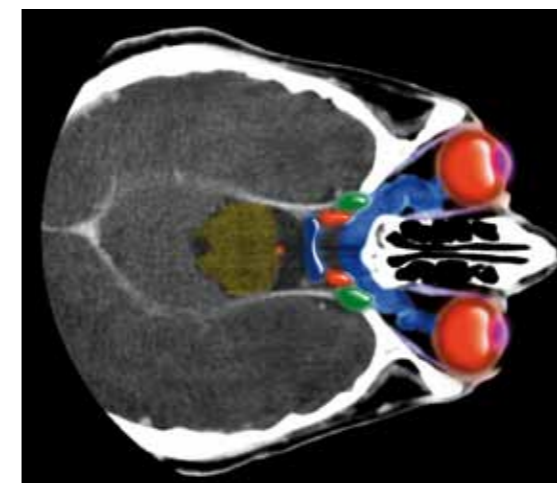
# Des séquelles durables

Ilya dix ans, l'explosion de l'usine AZF résonnait dans Toulouse tel un séisme de 3,4 degrés sur l'échelle de Richter. Afin d'en analyser les conséquences sanitaires à moyen terme, 3 000 volontaires ont été suivis entre 2003 et 2007. Cette étude coordonnée par l'Institut de veille sanitaire, en collaboration avec l'Inserm (☛) et la CPAM Haute-Garonne, a mis en évidence les impacts durables sur la santé mentale et l'audition. Cinq ans après la catastrophe, 31 % des hommes et 24 % des femmes se plaignaient d'acouphènes ou d'une hypersensibilité de l'ouïe (26 % et 35 %). En 2007, 42 % des hommes et 60 % des femmes présentaient des symptômes dépressifs. Les résultats définitifs sur cette cohorte seront disponibles en 2012. G.L.

☛ Unité 1018 Inserm/Paris 11, Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (ex-unité 687, équipe Risques post-professionnels-Cohortes)



© PATRICK DUMAS / LOOKASCIENCES



Nerfs optiques (en bleu) atteints de tumeurs chez un patient souffrant de neurofibromatose

© NEIL BORDEN/BSIP

## Neurofibromatose

# Un gène modificateur identifié

Maladie héréditaire touchant 20 000 personnes en France, la neurofibromatose de type I est caractérisée par la survenue de tumeurs des gaines des nerfs (neurofibromes plexiformes) : inesthétiques, elles peuvent aussi et surtout se transformer en tumeurs malignes. Bien que le gène *NF1* responsable de la maladie soit connu depuis vingt ans, les variations des symptômes au sein d'une même famille restaient inexplicables. Grâce aux données de la cohorte NF1 qui regroupe 1 099 patients atteints de la maladie, l'équipe du chercheur Inserm Michel Vidaud (☛) a mis en évidence un autre marqueur génétique qui, lui, serait fortement associé au nombre de neurofibromes plexiformes : son rôle fonctionnel dans la genèse de la tumeur a ensuite été confirmé. Reste maintenant à identifier précisément son effet biologique. J. C.

☛ Michel Vidaud : unité 745 Inserm/Paris 5, Biothérapies et génétiques des maladies dégénératives et prolifératives du système nerveux.

☛ E. Pasmant et al. *Journal of the National Cancer Institute*, 27 octobre 2011, publié en ligne

## QUESACO ?

# comme cytogénétique

Il s'agit de l'étude des phénomènes génétiques concernant le nombre ou la structure des chromosomes. Ces paramètres peuvent en effet conduire à des maladies : trisomie 21 lorsqu'il existe trois copies du chromosome 21, translocation de Philadelphie en cas d'échange de matériel génétique entre les chromosomes 9 et 22... Plusieurs équipes Inserm y consacrent leurs recherches, comme l'unité « Génétique et épigénétique des maladies métaboliques, neurosensorielles et du développement » (☛), dirigée par Arnold Munnich, à l'hôpital Necker-Enfants malades de Paris. J. C.

☛ Unité 781 Inserm/Paris 5

[www.inserm.fr](http://www.inserm.fr)

## Épigénétique

# Programme européen lancé

Dans nos cellules, l'organisation spatiale de l'ADN contrôle la disponibilité des gènes. Or, elle varie en fonction du type de cellule, de l'environnement et du temps qui constituent autant de marqueurs épigénétiques. L'Europe mise sur leur identification pour mieux comprendre et soigner les maladies, comme le souligne son soutien de 30 millions d'euros à BLUEPRINT.

Lancé le 1<sup>er</sup> octobre, ce projet, qui rassemble 41 universités et instituts de recherche, dont l'Inserm et le CNRS, espère dresser une centaine de cartes épigénétiques de référence pour les cellules sanguines et identifier les différences entre les cellules saines et malades. À la clé ? Trouver des pistes thérapeutiques pour certaines leucémies et des maladies auto-immunes. G.L.

EN BREF

● GÉNÉTIQUE  
L'ENVIRONNEMENT JOUE SUR LE PHÉNOTYPE

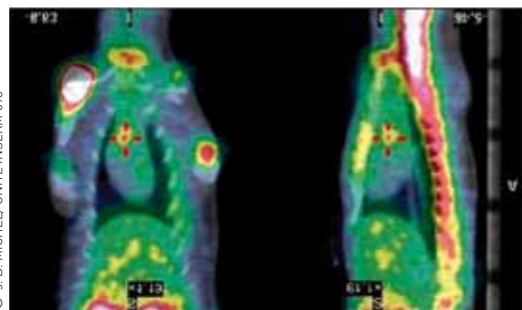
Réduire la quantité de protéines du régime alimentaire de souris pendant la gestation et la lactation aurait un impact sur l'expression des gènes chez les descendants. Une équipe de chercheurs et médecins de l'Inserm (☛), de l'INRA, du CNRS, du CEA et des Hôpitaux de Paris a montré qu'un régime alimentaire pauvre en protéines chez les mères modifie chez la nouvelle génération certaines bases de l'ADN et l'expression du gène de la leptine, une hormone sécrétée par le tissu adipeux qui intervient dans la régulation de l'appétit et du poids corporel. Tout au long de sa vie, le groupe de souris étudié mangeait plus que le groupe témoin alors que son rapport poids/adiposité restait plus faible. Ces résultats ouvriraient-ils la voie à de nouveaux traitements des maladies nutritionnelles comme l'obésité ou le diabète de type II ? D. B.

☛ Unité 773 Inserm/Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, Centre de recherche biomédicale Bichat-Beaumont, unité 1016 Inserm Paris 5, Institut Cochin  
☛ P. Fournier et al. *FASEB J.* septembre 2011, 25, 3271-3278

● HYPERTENSION  
28 RÉGIONS D'ADN IMPLIQUÉES

Alors que plus d'un milliard de personnes dans le monde souffrent d'hypertension, facteur de risque majeur de maladies cardiaques, de nouveaux marqueurs génétiques ont été identifiés. Un consortium international de chercheurs, auquel participe l'Inserm, a mené une méta-analyse sur les données génétiques de 200 000 personnes. Vingt-huit régions de l'ADN sont ainsi associées à l'hypertension. Parmi elles, 16 n'avaient jusqu'ici jamais été impliquées dans la régulation de la tension artérielle. Autant de nouvelles voies thérapeutiques à explorer ! J. C.

☛ International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies. *Nature*, 11 septembre 2011 : 478 (7367) : 103-109



© J. B. MICHEL/UNITÉ INSERM 698

Visualisation d'une inflammation de la valve aortique (croix rouges) à l'aide du fucoidan

Maladies cardiovasculaires  
Dépistage assisté par la marée

Extraite d'une algue marine, une molécule pourrait devenir essentielle pour la prévention cardiovasculaire. Les équipes de Jean-Baptiste Michel et Didier Letourneur (☛) ont en effet montré que le fucoidan se lie naturellement à une protéine, la P-sélectine, exprimée par les plaquettes en cas de lésion vasculaire. Couplée à un marqueur radioactif, elle permet de repérer, grâce à l'imagerie médicale, des zones vasculaires altérées, des caillots, des plaques d'athérome, ces dépôts graisseux sur les parois des artères... Avantage non négligeable : le nouvel assistant est facile à produire et à utiliser ! J. C.

☛ Unité 698 Inserm/Paris 7, Hémostase, bio-ingénierie, immunopathologie et remodelage cardiovasculaires  
☛ F. Rouzet et al. *Journal of Nuclear Medicine*, septembre 2011 : 52 (9) : 1433-1440

Prostate  
La prolactine (se la) joue mâle

On la connaît surtout pour son action sur les glandes mammaires. Mais la prolactine pourrait aussi jouer un rôle dans le cancer de la prostate. Son récepteur y est effectivement exprimé et la surexpression

de cette hormone, chez la souris, conduit à une désorganisation cellulaire soupçonnée de provoquer un cancer. Des essais cliniques fondés sur ces résultats sont en cours. J. C.

☛ V. Goffin et al. *Nature Review Urology*, 4 octobre 2011 ; doi : 10.1038/nrurol.2011.143

38,2 %

C'est la proportion annuelle d'Européens affectés par des troubles neurologiques ou une maladie mentale, soit 165 millions de personnes. Un résultat annoncé par le Collège européen de neuropsychopharmacologie lors de son 24<sup>ème</sup> congrès en septembre 2011. Arrivent en tête de cette enquête réalisée dans une trentaine de pays les troubles de l'anxiété (14 %), l'insomnie (7 %) et la dépression majeure (6,9 %). La démence touche majoritairement les plus de 85 ans. M. L.

VIH/Tuberculose  
Quand débuter les antirétroviraux ?

Après cinq ans d'essais, les résultats de l'étude CAMELIA (☛), réalisée au Cambodge, sont sans appel. Chez les patients co-infectés par le VIH et la tuberculose, le traitement antirétroviral doit être commencé de façon très précoce, deux semaines après le démarrage des antituberculeux. La mise en place rapide de mesures thérapeutiques pourrait réduire de 50 000 à 100 000 le nombre de décès. Une révision des recommandations de l'Organisation mondiale de la santé est prévue dans ce sens pour 2012. J. C.

☛ CAMELIA : Cambodian Early versus Late Introduction of Antiretroviral drugs, promu par l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales, en partenariat avec les National Institutes of Health (États-Unis) et les autorités cambodgiennes.

☛ F. X. Blanc et al. *New England Journal of Medicine*, 20 octobre 2011 ; 365 (16) : 1471-1481



© ROBERT BROOK/SPL/PHANIE

Image de synthèse de la bactérie *Mycobacterium tuberculosis*

OPTOGÉNÉTIQUE

La lumière à tout faire

Soigner les diabétiques, rendre la vue aux aveugles, faire marcher les paralysés : voici les promesses de l'optogénétique. Un nouveau domaine de recherche, associant l'optique à la thérapie génique, qui révolutionne les neurosciences.



© MARTIN FUSSENEGGER

Sous l'effet de la lumière, des souris diabétiques produisent de l'insuline.

☛ Cônes

Cellules photoréceptrices de la rétine responsables de la vision des couleurs et de l'acuité visuelle au centre du champ visuel

☛ Transgénèse

Technique qui consiste à introduire un ou plusieurs gènes dans un organisme vivant, afin d'étudier leur fonctionnement ou créer des nouvelles variétés (OGM).

☛ Claire Wyart : lauréate ATIP-Avenir 2010, unité 975 Inserm/Paris 6, Centre de recherche en neurosciences de la Pitié-Salpêtrière  
☛ Mathias Fradot, José-Alain Sahel et Serge Picaud : unité 968 Inserm/Paris 6, Institut de la vision

La technique consiste à modifier génétiquement des cellules afin de les rendre sensibles à la lumière. Le but : activer ou inhiber leur fonctionnement. La cible privilégiée : le neurone, dont on peut ainsi contrôler l'activité électrique à distance. Et comme nos cellules nerveuses sont impliquées dans presque toutes les fonctions biologiques de l'organisme, les champs d'application sont vastes. Ce qui a convaincu la revue *Nature Methods* de sacrer l'optogénétique « Méthode de l'année 2010 ».

« Notre compréhension des circuits neuronaux est fondée sur l'analyse des activités cérébrales, via l'imagerie médicale, ou les enregistrements électriques des neurones. Jusqu'à présent nous avons essayé d'établir le rôle de structures cérébrales en corrélant un comportement, une pensée ou un trouble neurologique avec l'activité neuronale correspondante, explique Claire Wyart (☛), chef d'équipe au Centre de recherche de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière, à Paris. L'optogénétique nous permet de cibler des neurones spécifiques, et de tester leurs rôles en les activant ou en les inhibant pendant une tâche comportementale ou l'apparition d'un trouble. » Depuis cinq ans, la chercheuse explore ainsi les arcanes des

circuits neuronaux impliqués dans la locomotion dans un petit vertébré transparent, le poisson-zèbre. Et les résultats sont encourageants. « Nous avons mis en évidence la fonction de neurones spécifiques dans la moelle épinière et les circuits qu'ils activent. L'enjeu est, à long terme, de pouvoir stimuler les circuits qui perdurent après une lésion, afin de développer des interfaces moelle/machine chez l'homme. »

Au niveau thérapeutique, cette technique ouvre de multiples perspectives. L'équipe de Martin Fussenegger à l'École polytechnique fédérale de Zurich soigne des souris diabétiques en alliant l'optogénétique à la biologie synthétique, qui permet de constituer des lignées de cellules aux fonctions biologiques choisies. Des cellules modifiées comportant une protéine photosensible et une autre qui stimule la production d'insuline leur ont été implantées. Résultat : sous l'effet de la lumière, les souris malades produisent de l'insuline !

Mais les avancées les plus spectaculaires sont réalisées à l'Institut de la vision, à Paris, où Mathias Fradot, José-Alain Sahel et Serge Picaud (☛) posent les jalons de traitements d'avenir de la cécité, en collaboration avec le groupe de Boton Roska, au *Friedrich Miescher Institute* à Bâle. En introduisant dans la rétine une protéine photosensible, l'halorhodopsine, ils ciblent les cônes (☛) endommagés pour les rendre à nouveau capables de répondre aux stimulations lumineuses. « Les tests sur la souris et la rétine humaine post mortem mettent en évidence une réelle récupération. Mais il faut encore confirmer que les signaux générés par la rétine pour le cortex visuel sont similaires à ceux d'une vision normale », précise Mathias Fradot. Du reste, cette méthode permet pour l'instant de ne restituer qu'une vision de faible sensibilité, et en noir et blanc. « L'enjeu sera d'introduire d'autres protéines de différentes sensibilités au spectre lumineux pour rétablir une vision en couleur. » L'optogénétique n'a donc pas fini de déclarer les travaux des neurobiologistes. ■ Betty Mamane

Genèse d'une idée lumineuse

L'optogénétique est née à la fin des années 1990 grâce aux travaux de Peter Hegemann, Ernst Bamberg et Georg Nagel à l'Institut Max Planck de Francfort. Les chercheurs allemands ont montré que le déplacement d'une algue unicellulaire grâce à de la lumière bleue était dû à l'expression d'une protéine photosensible, la channelrhodopsine. Ed Boyden, du MIT, et Karl Deisseroth, de l'université Stanford, ont ensuite eu l'idée de modifier des neurones animaux par transgénèse (☛) pour qu'ils expriment cette protéine et deviennent ainsi contrôlables par la lumière. Depuis, l'optogénétique ne cesse de trouver des applications diverses et variées.