



SOMMAIRE DES BRÈVES

- 475 • Coup de blues à Sucreville
- 476 • Hv1, un sésame pour la mobilité des spermatozoïdes
- 476 • Anticorps monoclonaux et *Clostridium difficile* : un espoir ?
- 477 • Un trait d'union entre obésité et cancer du foie ?
- 477 • Les fourmis se cachent pour mourir
- 478 • À la recherche de variants génétiques de cancers de la prostate
- 478 • L'ADN génomique d'un Paléo-Esquimau vieux de 4 000 ans
- 479 • Un nouveau gène responsable de néphronophtisie
- 479 • La réhabilitation de la thalidomide
- 480 • Contrôle génétique de la sensibilité à la douleur
- 480 • À chaque Notch son anticorps neutralisant

> Nous connaissons tous l'attirance naturelle des enfants pour le goût sucré. Pour expliquer cette préférence, il a été avancé la richesse

énergétique des aliments sucrés, qui permettrait aux petits (qui ont des besoins plus grands) de bien grandir, ou encore la propriété du sucre d'activer la libération des endorphines liées à la sensation de plaisir et impliquées dans ce que l'on appelle le « circuit de la récompense ». Dans un article paru dans la revue *Addiction* [1], des chercheurs de Philadelphie se sont demandé si le goût pour le sucré était modifié chez des enfants présentant des symptômes de dépression ou des antécédents familiaux d'alcoolisme. Le choix de ces deux paramètres n'est pas une si drôle d'idée que cela ; en effet, la consommation d'alcool est connue pour utiliser le système cérébral de la récompense. Par ailleurs, on est enclin à penser que les enfants dépressifs absorberaient des sucres en quantité plus importante pour se sentir mieux (« quand je déprime, je mange du chocolat »). Ainsi, la comparaison entre les préférences gustatives de 300 enfants âgés de 5 à 12 ans pour des solutions de saccharose (sucre de table) a établi que ceux présentant à la fois des antécédents familiaux d'alcoolisme et un trouble dépressif (37 au total) aimaient davantage les concentrations les plus fortes. Évidemment, ce résultat ne permet en aucun cas d'affirmer que les individus préférant les saveurs très sucrées pendant leur enfance seraient « à risque » et auraient plus de chances de devenir alcooliques ou dépressifs une fois adulte. Surtout que l'association entre alcoolisme et goût pour le sucré disparaît lorsqu'on retranche les enfants présentant des symptômes dépressifs. Les chercheurs ont donc été conduits à approfondir la question du lien entre dépression et perception du sucré, et ont décidé pour cela de creuser du côté des propriétés anti-douleur du sucre (l'administration d'eau sucrée est depuis longtemps utilisée en

Coup de blues à Sucreville

1. Mennella JA, et al. *Addiction* 2010 ; 9 février (online).

pédiatrie pour apaiser les nouveau-nés). Il a ainsi été montré que la stimulation sucrée réduisait la

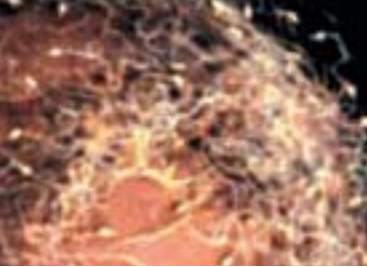
douleur (liée au fait de placer la main dans un bac d'eau froide) chez les enfants sans trouble dépressif, alors qu'elle n'avait aucun effet analgésique dans le groupe des enfants prépubères souffrant de dépression.

Cette observation laisse à penser que les enfants en dépression seraient moins sensibles au saccharose et, partant, que de plus fortes concentrations de sucre seraient nécessaires pour calmer leur souffrance. Nous n'irons pas jusque-là car de nombreux autres facteurs, qui n'ont pas été pris en compte dans cette étude, interviennent dans la perception de la douleur. D'autres travaux devront néanmoins confirmer les

surprenantes associations mises au jour dans le cadre de ce travail, en incluant peut-être d'autres saveurs (salé, acide, amer, piquant), afin de mieux comprendre la perception du goût et l'établissement des préférences alimentaires chez les enfants et ainsi améliorer les campagnes d'éducation en matière de nutrition (voir www.mangerbouger.fr). ♦

Abdel Aouacheria
IBCP-CNRS UMR 5086
69367 Lyon Cedex 07, France
a.aouacheria@ibcp.fr





Hv1, un sésame pour la mobilité des spermatozoïdes

1. Kirichok Y, et al. *Nature* 2006 ; 439 : 737-40.
2. Kirichok Y, et al. *Cell* 2010 ; 140 : 327-37.
3. Ramsey IS, et al. *Nature* 2006 ; 440 : 1213-6.
4. Lewis SE, Maccarrone M. *Pharmacol Res* 2009 ; 60 : 126-31.

> **Quand les spermatozoïdes matures quittent les voies génitales masculines** où ils sont quiescents, et qu'ils pénètrent dans les voies génitales féminines, ils deviennent de plus en plus mobiles en traversant la glaire cervicale, l'utérus et les trompes. Des quelques 100 millions qu'ils étaient au départ, il n'en restera plus qu'une centaine lors de la rencontre avec l'ovocyte. Cette activation résulte du passage d'un milieu acide au milieu nettement plus basique et plus pauvre en zinc du tractus féminin. Elle a pour conséquence une alcalinisation intracellulaire des spermatozoïdes activant non seulement leur métabolisme, mais aussi un canal calcique spécifique, CatSper, situé dans le flagelle, et indispensable à l'hyperactivation et au pouvoir fécondant, pouvoir dont un seul et unique spermatozoïde pourra disposer *in fine*. Mais la structure particulière et la petite quantité de cytoplasme des spermatozoïdes n'avaient pas permis jusqu'alors d'enregistrer les courants ioniques par une technique de *patch-clamp* (mesure de l'activité électrique d'une cellule). Une équipe de l'université de Californie (San Francisco, États-Unis) a réussi à mettre au point une technique de *patch-clamp* sur cellules entières, adaptée à des spermatozoïdes murins [1] ; elle vient de l'utiliser avec succès sur des spermatozoïdes humains [2]. On sait désormais par quel canal s'effectue chez l'homme l'élévation du pH des spermatozoïdes. L'extrusion transmembranaire des protons dépend du canal Hv1, une protéine contenant quatre domaines transmembranaires que code le gène *HVCN1* [3]. Hv1 est présent dans d'autres cellules (lymphocytes B, monocytes), mais ici, il est essentiellement localisé dans la pièce principale du flagelle. Chrono-

logiquement, la capacitation coïncide avec l'augmentation de l'activité de Hv1, ce qui suggère une étroite relation entre ces deux événements. Le plasma séminal humain contient un taux exceptionnellement élevé de zinc qui inhibe Hv1, mais qui est absorbé par l'épithélium de l'oviducte, ce qui expliquerait l'activation concomitante du canal calcique CatSper qui se trouve aussi dans la pièce principale du flagelle. Ainsi, Hv1 se trouve en amont de la cascade de signalisation qui confère au spermatozoïde son pouvoir fécondant. Cette découverte permet d'espérer une meilleure compréhension de certaines infertilités et peut-être de nouveaux moyens pour lutter contre elles. Parmi les substances qui activent de façon physiologique le canal Hv1, il est intéressant de noter que le système endocannabinoïde (l'anandamide) est l'un de ces agents. Il est également très proche de la substance active du cannabis. Comme ces deux molécules agissent sur les mêmes récepteurs, le cannabis pourrait activer prématurément les spermatozoïdes, ce qui expliquerait la baisse de la fertilité observée chez les fumeurs habituels [4]. Déjà, certains rêvent d'en faire une méthode contraceptive... ♦

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

Anticorps monoclonaux et *Clostridium difficile* : un espoir ?

1. Eckert C, Barbut F. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 153-8.
2. Kyne L, et al. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 390-7.
3. Kyne L, et al. *Lancet* 2001 ; 357 : 189-93.
4. Lowy I, et al. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 197-205.

> **Plusieurs éléments concomitants ou successifs** interviennent dans la survenue d'une

infection liée à *C. difficile* (ICD) comme nous l'avons récemment discuté dans les colonnes de *Médecine/Sciences* [1]*. Une perturbation de la flore digestive anaérobie de barrière, induite le plus souvent par l'antibiothérapie, est l'étape préalable à l'implantation d'une souche toxigène de *C. difficile*. Paradoxalement, le traitement de choix reste l'utilisation du métronidazole et/ou de la vancomycine. Des facteurs liés à l'hôte, notamment l'immunité, interviennent également dans la physiopathologie des ICD [2, 3]. L'importance de la réponse immunitaire dans la résistance à l'infection et la protection contre les récurrences, fréquentes dans les ICD, a clairement été établie. De nouvelles thérapeutiques sont nécessaires pour le traitement des ICD et plusieurs approches sont à l'étude, notamment l'utilisation d'anticorps monoclonaux. Très récemment, une étude multicentrique randomisée en double aveugle *versus* placebo portant sur l'utilisation de 2 anticorps monoclonaux dirigés contre les toxines A et B dans la prévention secondaire des ICD a été publiée [4]. Deux cents patients ont été inclus dans cette étude. Les patients, traités soit par métronidazole, soit par vancomycine, ont été tirés au sort pour recevoir soit un placebo, soit une perflu-

sion d'immunoglobulines. Les résultats sont spectaculaires puisque le taux de récurrences était de 7 % dans le groupe qui a reçu des anticorps et de 25 % dans le groupe témoin ($p < 0,001$). Ce traitement semble efficace quel que soit l'antibiotique utilisé, la vancomycine ou le métronidazole, qu'il s'agisse d'une souche épidémique 027 ou non et chez les patients souffrant d'un premier épisode ou de multiples récurrences. Ces résultats sont encourageants en termes de prise en charge et de prévention secondaire des ICD. Il reste maintenant à déterminer la place des anticorps monoclonaux dans la prévention primaire et comme adjuvant dans le traitement des formes sévères. ♦

Catherine Eckert et Frédéric Barbut
Laboratoire de bactériologie
Université Pierre et Marie Curie, Paris VI
Faculté de médecine Saint-Antoine
75571 Paris Cedex 12, France
catherine.eckert@sat.aphp.fr

* *Erratum*. Photo : la vignette insérée p.153 de l'article [1] de C. Eckert et F. Barbut, *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 153-8 a été choisie par l'éditeur et ne représente pas *Clostridium difficile*.





► **L'obésité est un facteur de risque de cancer** et en particulier du carcinome hépatocellulaire (CHC). Toutefois, les mécanismes impliqués dans cette relation

entre obésité et cancer sont encore mal compris. L'utilisation de différents modèles murins d'obésité et d'inactivation génique a permis à l'équipe de M. Karin (San Diego, Californie, États-Unis) de démontrer que l'inflammation constituait un lien incontournable entre obésité et CHC [1]. La diéthylnitrosamine (DEN) est un agent chimique qui ne provoque de cancer du foie que lorsqu'il est administré en association avec le phénobarbital (PB) chez l'adulte. Les auteurs ont tout d'abord montré que l'obésité, qu'elle soit induite par un régime riche en graisses ou génétiquement par défaut de leptine, favorisait l'apparition de CHC en association avec la DEN mais en l'absence de PB. Ces tumeurs hépatiques de la souris obèse se caractérisent par une prolifération plus élevée et une moindre apoptose hépatocellulaire que celles de la souris de poids normal. Par la suite, des expériences de transplantation de cellules tumorales chez des receveurs obèses ou non, ont permis d'établir une proportionnalité entre le degré d'obésité et la croissance tumorale. Parmi les voies de signalisation impliquées dans le métabolisme, la prolifération et l'inflammation, on note l'augmentation de la phosphorylation de STAT3, de JNK et de la S6 kinase, ainsi que l'aug-

Un trait d'union entre obésité et cancer du foie

1. Park E, et al. *Cell* 2010 ; 140 : 197-208.

mentation de TNF α (*tumor necrosis factor α*) et d'IL-6 dans le foie des animaux obèses. Pour conforter le rôle de l'inflammation dans la carcinogenèse hépatique induite par l'obésité, le même protocole d'induction tumorale (administration de DEN suivie d'un régime normal ou d'un régime riche en graisses) a été utilisé chez des souris invalidées pour l'IL-6 ou pour le récepteur de type 1 du TNF. La diminution voire l'abolition de l'activation de la carcinogenèse induite par l'obésité permet d'impliquer définitivement l'inflammation et en particulier la voie IL-6/TNF/STAT3 dans la tumorigenèse stimulée par l'obésité. Néanmoins, restons prudents, ce type d'approche ne permet pas de conclure que d'autres voies ne sont pas également impliquées. ♦

Hélène Gilgenkrantz

Institut Cochin

..... gilgenkrantz@cochin.inserm.fr

Les fourmis se cachent pour mourir

1. Jürgen H, Bartosz W. *Curr Biol* 2010 ; 20 : 240-52. ► **L'observation d'animaux vivants**

en société permet d'étonnantes découvertes. Les causes de décès de l'animal sont, on le sait, surtout infectieuses ou parasitaires ; les contacts sociaux permanents des sociétés animales offrent donc un cadre favorable pour la diffusion des pathogènes des mourants vers les animaux sains. La tradition dit que, chez de nombreuses espèces, et même chez l'homme, le mourant se met lui-même en quarantaine pour éviter de contaminer l'autre, mais cet on-dit repose sur peu d'observations. L'hypothèse a été émise qu'il peut y avoir influence du pathogène cherchant à améliorer sa diffusion. Ce serait le cas des insectes porteurs de douves qui viennent mourir en plein air, là où le vent disséminera des spores. L'observation en laboratoire de fourmis *Temnothorax unifasciatus* a permis de préciser certains comportements : répartition sociale et mort en isolement [1]. On a aussi pu comparer l'effet létal d'une infection fongique à celui d'une exposition au CO₂ qui exclut l'action d'un pathogène et mettre en évidence une réponse active du mourant quelle que soit la cause du décès. L'infection de l'ouvrière par *Metarhizium anisopliae* entraîne la mort après environ 10 jours chez 52/70 fourmis. Excluant celles dont la cause de la mort n'a pu être déterminée, on a constaté que 31 des 44 autres quittaient le nid entre 1 et 50 heures avant de mourir (en excluant les fourmis trouvées mortes mais dont on n'a pas observé la sortie). Il en est de même des animaux morts de cause inconnue, et l'observation a été faite sur 28 colonies (1 609 individus) en l'absence de toute manipulation ; l'animal qui va mourir quitte le nid 1 à



15 jours auparavant. L'exposition de jeunes fourmis à 95 % de CO₂ entraîne un vieillissement précoce. Sur 70 fourmis ainsi traitées, 52 ont récupéré, mais 27 sont mortes dans les 2 semaines, et là encore ont quitté le nid 5 à 229 heures avant la mort. Il semble que cet exil accélère le décès, moins rapide si on empêche la sortie. L'animal mourant, sorti du nid, ne cherche plus à se nourrir, non plus qu'à des

contacts actifs avec les voisins du nid, alors qu'il déploie ces activités aussi longtemps qu'il n'est pas sorti. Cette démarche d'isolement est un processus actif dans lequel n'interviennent pas les congénères et qui est réitéré si on remet la fourmi au nid quand elle a encore la force de sortir. L'ensemble des faits indique bien une séparation sociale active, alors souvent que l'animal n'est pas encore contagieux, mais qu'il se sent mourir. Tout se passe comme si ce comportement était un mécanisme altruiste préventif de la diffusion

d'une pathologie à leur propre couvée. Il n'est pas sans intérêt, bien que moins précisément étudié, de savoir que l'on observe un comportement similaire chez les guêpes qui abandonnent leur essaim pour mourir ou chez les abeilles dont on a observé l'usage d'un dard suicidaire, là aussi réponse active et adaptative à un état pressenti final. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin, Paris, France

..... dominique.labie@inserm.fr

À la recherche de variants génétiques de cancers de la prostate

1. Xu J, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 2136-40.

> **Le cancer de la prostate est un**

des cancers les plus fréquents chez l'homme, et son incidence augmente régulièrement. Si beaucoup de cancers restent latents chez le sujet âgé, d'autres ont une évolution sévère avec extension locale et métastases. Le dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) dans le plasma ne permet pas de distinguer ces 2 formes et la découverte d'une valeur élevée peut conduire à des traitements injustifiés, source possible de complications, alors que la maladie serait restée silencieuse pendant longtemps. Xu et al. [1] ont recherché si des variants génétiques permettaient de prévoir le mode évolutif de la maladie. Pour cela, ils ont d'abord comparé la fréquence de 27 000 polymorphismes portant sur un seul nucléotide (SNP) dans 2 groupes de patients dont 1 920 présentaient une forme agressive et 2 109 une forme latente, dans le cadre de l'étude des marqueurs génétiques de susceptibilité effectuée par le *National Cancer Institute*. La valeur prédictive des SNP pouvant être corrélée à la sévérité de la maladie fut de nouveau évaluée dans 3 nouvelles cohortes indépendantes des premières provenant des États-Unis et de Suède. Au total, 4 829 et 12 205 patients atteints, respectivement, d'une maladie très ou peu agressive furent étudiés. La fréquence du génotype TT du SNP rs4054823 situé sur le chromosome 17 (17p12) était plus élevée chez les malades atteints d'une forme



> **Une recherche coordonnée à l'université de**

Copenhague vient de réussir un tour de force en déterminant une séquence génomique à partir des cheveux d'un individu gelé dans le permafrost du Groenland depuis environ 4 000 ans [1]. L'homme appartenait à une population arctique éteinte de culture Saqqaq. Le travail a permis d'analyser l'ADN génomique (autosomes et chromosomes sexuels) ainsi que l'ADN mitochondrial. Les auteurs détaillent d'abord les infinies précautions que cette étude a nécessité. La désamination de cytosine en uracile a demandé des corrections enzymatiques; l'obtention de séquences

relativement courtes (< 76 pb) et l'existence de fragments endommagés inutilisables ont éliminé de nombreuses copies pour obtenir un alignement interprétable; tous les fragments qui se présentaient comme d'origine européenne ont été éliminés ainsi que des séquences virales ou bactériennes. L'ensemble obtenu, couvrant 85-87 % du génome, a été modélisé de la façon la plus probable selon un modèle diploïde pour les autosomes, haploïde pour les chromosomes sexuels et l'ADN mitochondrial. Plus de 2 millions de SNP (*single nucleotide polymorphism*) ont été identifiés dont 86,2 % avaient été décrits dans d'autres génomes. L'importance d'unions consanguines a été évaluée par la fréquence des sites homozygotes (*identity by descent*) et comparée à une population de référence (Sibériens). Certains SNP ont permis d'inférer des caractères phénotypiques. L'antigène A1, l'absence d'antigènes B et O, permettent de conclure que le groupe sanguin de l'homme était A+. D'après la combinaison de 4 SNP au locus *HERC2-OCA2* (*HECT domain and RCC1-like domain-containing protein 2-oculocutaneous albinism II*), il avait les yeux bruns. Des SNP sur les chromosomes 2, 5, 15 et X éliminent une peau claire de type européen, indiquent

sévère dans les deux études. Dans la seconde, ce génotype existait chez 32 % des malades à forte évolutivité versus 28 % de ceux à faible évolutivité. Comparé aux génotypes CT et CC, un rapport de cotes (*odds ratio*) de 1,26 en faveur des cancers agressifs était observé. Afin d'éliminer le risque apporté par l'hétérogénéité de la définition du caractère agressif dans les différentes études, le SNP TT fut corrélé avec l'index de Gleason (qui mesure le stade d'évolution de la maladie) lorsqu'il était connu, ce qui était le cas pour la cohorte de 5 595 patients provenant du *John Hopkins Hospital* dont la totalité fut traitée par prostatectomie totale. Par ailleurs, la fréquence du génotype TT n'était pas différente dans un groupe témoin de sujets sains et dans les cancers à faible agressivité. En fait, le génotype TT n'a pas, pour l'instant, d'utilité clinique pour distinguer ces 2 types de cancer. Ce travail représente un tournant dans l'étude des marqueurs génétiques de susceptibilité parce qu'il cherche à séparer cancers latents et évolutifs et non à prédire le risque de survenue de la maladie. D'autres variants génétiques devront être identifiés en espérant que leur combinaison permettra une meilleure approche de la question. ♦

Raymond Ardaillou

raymond.ardailou@academie-medecine.fr

L'ADN génomique d'un Paléo-Esquimau vieux de 4 000 ans

1. Rasmussen M, et al. *Nature* 2010; 463: 757-62. des cheveux noirs et rai-
2. Li Q, et al. *Science* 2010; 327: 1369-72. des, une tendance à la calvitie et sans doute des dents proéminentes; un SNP AA du chromosome 16 montre l'existence d'un cérumen sec; enfin, plusieurs SNP intervenant dans le métabolisme et la masse corporelle révèlent une adaptation de l'homme Saqqaq à un climat froid. Concernant la génétique de populations, ce génome a pu être comparé à celui de populations indigènes nord-américaines et du Nord de l'Asie. L'individu s'apparente aux populations arctiques du vieux monde et se distance de celles du nouveau monde (Amérindiens, Na-Dene et Inuits). Il s'apparente aux populations du nord du Kamchatka, sans rien en faveur d'une composante amérindienne, au plus proche des Koryaks et des Chukchis, dont les Saqqaq auraient divergé depuis 175-255 générations (4 000-6 000 ans). Ils auraient franchi le détroit de Béring peu après cette divergence, indépendamment de la migration ultérieure des Inuits ou Amérindiens. Il est amusant de rapprocher de cet énorme travail une recherche paléontologique menée en Chine [2]. Chez un dinosaure du Jurassique tardif, l'étude morphologique des mélanosomes a permis de reconstruire la morphologie et la couleur du plumage. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin, Paris, France

dominique.labie@inserm.fr



Un nouveau gène responsable de néphronophtisie

> La **néphronophtisie**, maladie héréditaire autosomique récessive,

est la cause la plus fréquente d'insuffisance rénale terminale dans les 3 premières décennies de la vie. Elle associe une fibrose interstitielle et une atrophie tubulaire à des kystes de la jonction cortico-médullaire. On la considère comme une ciliopathie parce qu'elle est due, dans un tiers des cas, à des mutations dans les gènes *NPHP* (*NPHP1-NPHP9* et *NPHP11*) qui codent pour des protéines ciliaires, présentes en particulier dans les cils des cellules épithéliales tubulaires. O'Toole *et al.* [1] ont cherché à identifier d'autres gènes impliqués dans la maladie et ont effectué une analyse pangénomique chez les membres, malades ou sains, de familles touchées par la maladie. Les études de liaison ont montré dans deux familles une association entre l'expression du phénotype de la maladie et des mutations homozygotes dans le gène de la X-prolyl aminopeptidase (*XPNPEP3*) à type de décalage du cadre de lecture ou de suppression d'un site de coupure d'intron. Contrairement aux protéines précédemment décrites, *XPNPEP3* n'est pas exprimée dans les cils, mais dans les mitochondries des cellules épithéliales rénales. Afin de distinguer cette nouvelle maladie, les auteurs l'ont dénommée *NPHPL1* (*NPHP-like nephropathy*). La *XPNPEP3* est une des 3 X-prolyl aminopeptidases connues. Elle reconnaît les peptides possédant une proline en position 2 et libère ainsi l'acide aminé amino-terminal. Le phénotype des malades atteints de *NPHPL1* n'est pas différent de celui des malades atteints de la forme classique. Aux symptômes rénaux s'associent parfois perte de l'audition, tremblement et cardiomyopathie. Chez le rat, la protéine est localisée uniquement dans le tube contourné distal et le canal collec-

teur cortical. Chez le poisson zèbre, les embryons traités avec un morpholino *xpnpep3* présentent des troubles du développement voisins de ceux des embryons traités par des morpholinos des gènes ciliaires. Le phénotype est amélioré en transfectant les embryons avec de l'ARNm codant la *XPNPEP3* humaine dépourvue de la séquence signal nécessaire à sa localisation dans les mitochondries, suggérant que l'enzyme peut avoir des fonctions indépendantes de sa localisation mitochondriale. Afin de vérifier cette hypothèse, les auteurs ont recherché, par une étude du protéome des protéines ciliaires, celles possédant une proline en seconde position et en ont identifié trois qui étaient clivées par la *XPNPEP3*. L'importance de cette hydrolyse enzymatique *in vivo* fut prouvée en utilisant des embryons de poisson zèbre n'exprimant plus une des protéines substrat (*LRRC50*) après traitement par le morpholino spécifique. Les troubles de la gastrulation qui s'ensuivirent furent corrigés par l'administration d'ARNm de la *LRRC50* humaine. Ces données démontrent le rôle d'une enzyme mitochondriale dans la fonction ciliaire. Il est probable que l'étude des substrats de l'enzyme conduira à la découverte de nouveaux mécanismes de la formation des kystes rénaux. ♦

Raymond Ardaillou

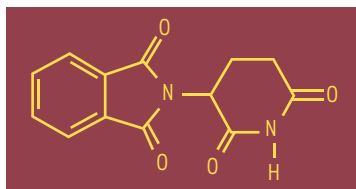
raymond.ardaillou@academie-medecine.fr

La réhabilitation de la thalidomide

1. Ito T, *et al.* *Science* 2010 ; 327 : 1345-50.
2. Lebrin F, *et al.* *Nat Med* 2010 ; 16 : 420-8.

> La **thalidomide**, commercialisée dans les années 1950-1960, était prescrite comme

sédatif et, chez les femmes enceintes, pour soulager les nausées. C'est devenu un médicament maudit avec la découverte de ses effets tératogènes, et il a été retiré du marché dans les années 1960. En effet, la thalidomide prise par des femmes enceintes entre les 3^e et 8^e semaines de grossesse a provoqué des malformations comme l'absence de membres. Les effets tératogènes de cette molécule n'avaient pu être détectés lors des tests effectués chez les rongeurs, ce qui apportait de l'eau au moulin des associations de lutte contre l'expérimentation animale. Par la suite, des recherches ont pu montrer que les effets tératogènes sont détectables chez de nombreuses autres espèces comme les lapins, le poisson zèbre ou les poulets. Un regain d'intérêt pour la thalidomide est apparu ces dernières années car ce composé s'avère être un agent anti-angiogénique et anti-inflammatoire puissant. Il est ainsi utilisé, avec des précautions particulières, dans le traitement d'hémopathies comme le myélome multiple, ou encore de la lèpre et pourrait aussi être un agent anti-cancéreux. L'utilité, mais aussi le danger, de la thalidomide résident dans le fait qu'elle a des effets pléiotropes et que, jusqu'à présent, on ne connaissait que peu de choses sur les mécanismes moléculaires qu'elle déclenche. Pour la première fois, une cible directe de la thalidomide a pu être identifiée par une équipe japonaise [1]. Cette équipe a mis en évidence qu'une protéine appelée *cereblon*¹ était capable



de se lier à la thalidomide et de former un complexe avec une troisième protéine appelée *DDB1* (*DNA binding protein 1*). Les auteurs ont montré qu'en l'absence de *cereblon*, la thalidomide n'induisait plus de malformations dans des embryons de poissons zèbres ou de poulets. La thalidomide, en se liant à *cereblon*, en inhiberait la fonction. Cette protéine pourrait être impliquée dans un complexe de type E3 ubiquitine ligase, mais ni le rôle exact de *cereblon* lors de l'embryogenèse ni la séquence d'événements induisant les malformations ne sont connus. Si l'inhibition du *cereblon* élimine les effets tératogènes, elle n'interviendrait pas en revanche dans les effets anti-angiogénique et anti-inflammatoire de la thalidomide. Cette dichotomie, et la caractérisation de l'interaction entre thalidomide et *cereblon*, permettent donc d'espérer la fabrication de molécules de thalidomide dépourvues d'effets tératogènes mais toujours efficaces en thérapeutique. Une autre application thérapeutique prometteuse dans la stimulation de la maturation angiogénique vient d'ailleurs d'être publiée dans *Nature Medicine* [2]. Ainsi, avec une histoire qui a commencé bien tragiquement, la thalidomide aura peut-être son *happy end*. ♦

Lydie Viatte

Inserm U567 - Université Paris Descartes CNRS UMR-S 8104
Institut Cochin - 75014 Paris, France
lydie.viatte@inserm.fr

¹ Un gène identifié comme candidat dans certains retards mentaux de transmission autosomique récessive.

Contrôle génétique de la sensibilité à la douleur

1. Reimann F, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010 ; 107 : 5148-53.
2. Drenth JP, Waxman SG. *J Clin Invest* 2007 ; 117 : 3603-9.
3. Gilgenkrantz S. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 145.
4. Estacion M, et al. *Ann Neurol* 2009 ; 66 : 862-6.

la sensibilité d'un individu, la réponse aux analgésiques. Un travail pluricentrique met en évidence la contribution d'un polymorphisme du gène *SCN9A* (*sodium channel, voltage-gated, type IX, alpha subunit*) qui code la sous-unité α du canal sodique voltage-dépendant Nav1.7 [1]. On connaissait l'implication de *SCN9A* dans deux syndromes fonctionnels : l'absence totale de sensibilité à la douleur chez des sujets par ailleurs normaux, et l'érythromélgie, maladie récessive autosomique caractérisée par une sensation de brûlure intense des extrémités sous l'effet de la chaleur ou d'un exercice modéré [2]. Les auteurs ont recherché si des SNP (*single nucleotide polymorphism*) pouvaient expliquer en général des perceptions différentes de la douleur, en explorant divers groupes de patients douloureux, comme nous l'évoquions en 2007 [3]. Une première étude dans 578 cas d'ostéoartrite a identifié 27 SNP dont un seul (G/A rs6746030) était lié à l'intensité de la douleur chez les porteurs de l'allèle A le plus rare (10%). L'association a ensuite été vérifiée chez des patients atteints de sciatiques, des amputés et des patients au décours d'une intervention pour discarthrose, au total 1 277 individus ($p = 0,0001$ en valeur combinée). Elle n'est pas retrouvée en cas de pancréatite. Elle est aussi liée à un seuil de perception de la douleur chez 186 femmes

> **Les quatre récepteurs Notch contrôlent un nombre considérable de fonctions cellulaires au cours du développement comme à l'âge adulte.** Il n'est donc pas étonnant que des mutations de leurs gènes soient associées à des pathologies humaines. Les plus emblématiques sont les mutations activatrices de Notch 1 qui accompagnent 65% des leucémies aiguës lymphoblastiques T [1], celles de Notch 3 dans le syndrome de Cadasil. Ces récepteurs sont donc des cibles thérapeutiques logiques. Un écueil de taille cependant est que tous quatre partagent le même mécanisme d'activation : premier clivage par une protéase ADAM (TACE) au niveau du domaine NRR (*negative regulatory region*) juxtamembranaire, dont un changement de conformation induit par la fixation du ligand démasque le site protéolytique ; puis second clivage intramembranaire par le complexe γ -sécrétase qui libère le domaine intracytoplasmique. Celui-ci migre dans le noyau où il s'associe à des complexes protéiques identifiés pour moduler la transcription de gènes cibles. Certes les inhibiteurs de la γ -sécrétase bloquent cette voie, mais agissent sur d'autres substrats que Notch, et leur blocage général des voies Notch entraîne une toxicité, notamment intestinale [2], incompatible avec leur utilisation thérapeutique. Le défi à relever était donc de concevoir des inhibiteurs sélectifs

de chacun des récepteurs Notch. C'est chose faite par une équipe californienne [3] qui décrit l'obtention de quatre anticorps (Ac) humains dirigés contre des épitopes situés dans le NRR. Ces Ac ont été sélectionnés par *phage display* de Fab humains monovalents contenant des CDR synthétiques reconnaissant les séquences NRR, les anticorps entiers étant ensuite synthétisés. Chacun des anticorps décrits, d'isotype IgG1, a été caractérisé en détail, l'épitope auquel il se fixe séquencé et cristallisé, démontrant que l'inhibition du premier clivage protéo-

bien-portantes. Ce SNP se traduit par la mutation R1150W, située dans une boucle intramoléculaire de la protéine, région très conservée au cours de l'évolution, mais dont la fonction reste mal connue. On sait que la densité d'expression du canal Nav 1.7 est élevée au niveau des neurones nociceptifs, et on a constaté que l'association de la sensation douloureuse était associée à une activation des fibres C, qui seraient donc la voie de transmission nociceptive. Une exploration électrophysiologique a apporté des éléments objectifs en mettant en évidence une différence statistiquement significative, bien que discrète, de la courbe d'inactivation du potentiel, expliquant ainsi l'abaissement du seuil de sensibilité des neurones nociceptifs. Une étude contemporaine avait par ailleurs montré le rôle d'une dépolarisation modifiée dans l'excitabilité nociceptive [4]. Si les mécanismes sont encore mal compris, l'ensemble des résultats confirme, cependant, que la génétique influence la sensation douloureuse. Le gène *SCN9A* n'est sûrement pas seul en cause, et d'autres contributions ont été signalées, parmi lesquelles *COMT* (*catéchol-O-méthyltransférase*) ou *GCH1* (*GTP-cyclohydrolase-1*). Ces connaissances permettront-elles un abord pharmacologique plus ciblé du contrôle de la douleur ? ♦

Dominique Labie

Institut Cochin, Paris, France

dominique.labie@inserm.fr

À chaque Notch son anticorps neutralisant

1. Kastner P, Chan S. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 21-4.
2. Robine S, et al. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 780-2.
3. Wu Y, et al. *Nature* 2010 ; 464 : 1052-7.
4. Suchting S, et al. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 347-8.
5. Aste-Amézaga M, et al. *PLoS One* 2010 ; 5 : e9094.
6. Anticorps monoclonaux en thérapeutique. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 995-1196.

lytique de Notch 1 ou Notch 2 se fait en immobilisant le NRR correspondant dans une conformation non clivable. Les Ac anti-NRR reconnaissent avec une même

forte affinité les séquences humaines et murines, cette réactivité croisée permettant qu'un même Ac potentiellement thérapeutique soit testé *in vivo* dans des modèles murins et *in vitro* sur les cibles cellulaires humaines. L'administration d'un anti-NRR1 à des souris normales entraîne l'effondrement (attendu)

du nombre des précurseurs thymiques CD4⁺CD8⁺ [1], et d'un anti-NRR2 la chute des lymphocytes de la zone marginale B. Surtout, les anti-NRR1 inhibent la prolifération *in vitro* et *in vivo* de blastes leucémiques humains porteurs de mutations déstabilisant NRR1, et, dans un modèle de tumeur solide, exercent une action anti-proliférative directe et indirecte via une inhibition de l'angiogenèse [4], l'addition des deux pouvant s'avérer précieuse dans une optique thérapeutique. Mais le nombre de lignées testées dans ces modèles est trop faible pour faire de ces résultats une règle générale. Une équipe de Pennsylvanie vient de publier des résultats très similaires, quoique moins optimistes [5]. Un verrou technique vient peut-être de sauter, l'avenir dira si ces anticorps sont ou non de puissants agents thérapeutiques. Ils confirment en tout cas la vitalité des recherches sur les anticorps monoclonaux thérapeutiques, comme un écho au numéro de décembre 2009 de *Médecine/Sciences* [6] qui leur était consacré. ♦

Laure Coulombel

médecine/sciences

lcoulombel@medecinesciences.org

