

SOMMAIRE DES BRÈVES

- | | |
|---|---|
| <p>706 • Transfusion et accidents respiratoires aigus</p> <p>707 • Les podocytes se protègent de la maladie par l'autophagie</p> <p>707 • Le « toilettage » chez la souris : du cerveau à l'immunologie</p> <p>708 • L'hémozoïne, un adjuvant naturel de l'immunité vis-à-vis du <i>Plasmodium</i></p> <p>708 • Le récepteur de la vitamine D, antagoniste du système rénine-angiotensine</p> | <p>709 • Le régime alimentaire des souris gestantes donnerait-il du « nez » aux cellules placentaires ?</p> <p>709 • Les Tibétains, un peuple génétiquement adapté à la vie en altitude</p> <p>710 • L'hémoglobine du mammouth laineux était adaptée au froid</p> <p>710 • L'endothélium glouton, ou comment se débarrasser de microcaillots</p> <p>711 • Les femmes khoisan d'Afrique du Sud</p> <p>712 • <i>Leviathan melvillei</i></p> |
|---|---|

> Un syndrome respiratoire aigu

(TRALI pour *transfusion related acute lung injury*) survenant dans

les heures qui suivent une trans-

fusion est une complication rare (1 000 sur 5 millions de patients transfusés), potentiellement létale. On a constaté que TRALI survient après des transfusions massives et semble en rapport avec l'administration répétée de sang conservé. Deux articles parus dans la rubrique « *Bedside to bench* » de *Nature Medicine* se complètent l'un l'autre en discutant les explications récentes physiopathologiques ou plus moléculaires. Lee et Gladwin partent du constat qu'un sang frais (< 14 jours) n'est pas toujours disponible et que dans les sangs conservés (la limite est de 42 jours), un certain degré d'hémolyse et un stress oxydatif libèrent dans la circulation de l'hémoglobine libre et des microparticules [1]. Ces phénomènes déclencheraient le syndrome clinique TRALI. Les auteurs rejoignent la proposition faite d'un processus en deux temps : l'état du patient provoque une activation endothéliale avec libération de chimiokines et séquestration de polynucléaires neutrophiles (PN), peut-être de plaquettes, dans la circulation pulmonaire ; le

sang transfusé fournit ensuite le signal d'attaque de l'endothélium par les PN. L'explication va plus loin : d'une part, les phosphatidylsérines à la surface des microparticules créent une surface procoagulante, déclenchent la production de thrombine et établissent un lien entre thrombose et inflammation. D'autre part, l'hémoglobine libérée pourrait être l'inducteur commun de trois réactions délétères, le stress oxydatif, la déplétion de NO, notamment au niveau de l'endothélium [2], et l'activation plaquettaire. On peut ajouter le rôle d'un stress oxydatif qui, au niveau de l'endothélium, active des oxydases et entrave la NO-synthase. Frenette et Mohandas [3], quant à eux, discutent l'hypothèse immunologique - la majorité des patients ont en effet des anticorps dirigés contre des antigènes HLA ou exprimés par les PN - et s'appuient sur deux articles récents qui incriminent la responsabilité d'un de ces

Transfusion et accidents respiratoires aigus



alloantigènes des PN, HNA-3a, et en déterminent la nature [4, 5]. Les alloantigènes exprimés sur les neutrophiles humains (HNA-1 à 5) résultent soit de SNP (*single nucleotide polymorphism*), soit d'altérations de l'épissage des transcrits normaux, et leur expression peut susciter la production d'alloanticorps chez les sujets

qui ne les expriment pas et y sont exposés dans diverses circonstances. HNA-3a, associé aux cas létaux de TRALI, vient d'être caractérisé par une approche biochimique [5] et génétique [4] et correspond à un SNP unique et à une substitution Gln/Arg en position 154 de la protéine CTL-2 (*choline transporter-like protein*) codée par *SCL44A2*, le variant Arg produisant HNA-3a et le variant Gln HNA-3b. Quel peut être dans le syndrome TRALI le rôle du transporteur

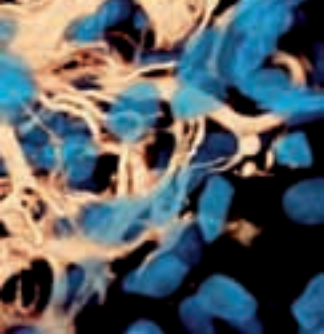
de choline ? L'acétylcholine formée à partir de la choline entre dans la composition des phospholipides membranaires. On peut aussi penser que les alloanticorps formés activent les leucocytes. Si le mécanisme en cause doit encore être clairement identifié, les résultats fournissent dès maintenant la possibilité d'identifier rapidement, en service de soins intensifs, les patients HNA-3a négatifs (5 % de la population aux États-Unis) susceptibles de développer TRALI lors de transfusions. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin, Paris, France

dominique.labie@inserm.fr

1. Lee JS, Gladwin MT. *Nat Med* 2010 ; 16 : 361-2.
2. Labie D. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 132-5.
3. Frenette PS, Mohandas N. *Nat Med* 2010 ; 16 : 382-3.
4. Greinacher A, et al. *Nat Med* 2010 ; 16 : 45-8.
5. Curtis BR, et al. *Blood* 2010 ; 115 : 2073-6.



> **Les podocytes sont les cellules épithéliales enveloppant les capillaires glomérulaires et en contact avec l'urine.** Ils sont la cible privilégiée des agressions toxiques, immunologiques ou métaboliques, mais se reproduisent peu. Leur sort dépend donc entièrement de leur capacité à faire face aux agressions.

Hartleben *et al.* [1] viennent de montrer que les podocytes utilisaient pour cela le processus d'autophagie. En conditions basales, les podocytes déploient une activité autophagique marquée et expriment LC3, un marqueur spécifique des autophagosomes [2]. Le blocage par la chloroquine de la dégradation des autophagosomes dans des podocytes en culture induit leur accumulation. Si l'on éteint spécifiquement dans ces cellules Atg5, une protéine requise pour l'élimination par autophagie des protéines conjuguées à l'ubiquitine, LC3 ne s'accumule plus dans les glomérules, prouvant ainsi que les podocytes sont les cellules glomérulaires responsables de l'autophagie, ce qui est confirmé en croisant ces souris Atg5^{Apodocyte} et les souris GFP-LC3. Les souris transgéniques Atg5^{Apodocyte} développent une albuminurie à partir du 8^e mois associée à une accumulation dans les glomérules de protéines oxydées ou conjuguées à l'ubiquitine et à des lésions du réticulum endoplasmique. Cette accumulation de déchets est contrebalancée, en partie, par l'élévation de l'activité des protéasomes dans l'ensemble du glomérule. Une insuffisance rénale avec perte des podocytes et sclérose glomérulaire s'installe à partir du 20^e mois. Afin d'étudier les relations entre protéinurie et autophagie, les auteurs ont surchargé des souris

Les podocytes se protègent de la maladie par l'autophagie

1. Hartleben B, *et al.* *J Clin Invest* 2010 ; 120 : 1084-96.
2. Puyal J, *et al.* *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 383-90.

en albumine bovine et montré l'augmentation des autophagosomes marqués par LC3. Chez les

malades atteints de glomérulonéphrite extramembraneuse et de glomérulosclérose segmentaire et focale, l'examen des biopsies rénales montre l'élévation (de 4 à 10 fois) des transcrits *Atg3* et du marquage LC3 par rapport aux échantillons témoins. En outre, l'induction de néphropathies expérimentales par injection d'adriamycine ou de puromycine à des souris Atg5^{Apodocyte} montre la sensibilité marquée de ces souris par rapport aux animaux sauvages. On savait déjà que préserver l'activité autophagique des lysosomes permet de mieux vieillir. Ce travail va plus loin en démontrant que l'autophagie constitutive ou induite par la maladie dans les podocytes est un mécanisme essentiel de protection contre le vieillissement et les agressions suggérant qu'il y a là une nouvelle cible pour le traitement des maladies rénales. ♦

Raymond Ardaillou

raymond.ardaillou@academie-medecine.fr

Le « toilettage » chez la souris : du cerveau à l'immunologie

1. Chen SK, *et al.* *Cell* 2010 ; 141 : 775-85.
2. Greer JM, Capecchi M. *Neuron* 2002 ; 33 : 23-34.

> **Un article fascinant de l'équipe** de Mario Capecchi vient de

paraître dans *Cell* [1]. Les auteurs identifient l'origine microgliale et hématopoïétique du défaut moléculaire à l'origine d'une activité excessive de « toilettage » chez des souris. Ce processus de *grooming* (à ne pas confondre avec le grattage) qui se déroule selon une séquence stéréotypée - de la tête vers la queue - et à un rythme très précis, implique plusieurs régions du cerveau. Cette même équipe avait montré en 2002 que la délétion homozygote du gène *Hoxb8* altérait ce comportement et que les animaux arrachaient leur pelage avec les dents et s'infligeaient des lésions cutanées, allant même jusqu'à « toiletter » leurs compagnes de cage [2]. Une altération des réponses nociceptives attribuée à un défaut d'organisation des interneurons de la *lamina* des cornes dorsales de la moelle épinière est également présente. L'analyse est faite ici avec des souris *Hoxb8-IRE5-cre/ROSA26-YFP*. Curieusement, dans le cerveau, seule une sous-population de la microglie (40 %) exprime *Hoxb8*, mais pas les cellules neuronales, et ces cellules *Hoxb8*⁺ sont concentrées dans des zones corticales impliquées dans les actions répétitives. Les cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse sont également fluorescentes et en particulier les cellules granulo-monocytaires (GM). Or, à la naissance, ces cellules GM migrent dans le cerveau et se différencient en cellules microgliales. Seconde observation, une transplantation de cellules de moelle osseuse normale corrige les troubles du comportement des souris

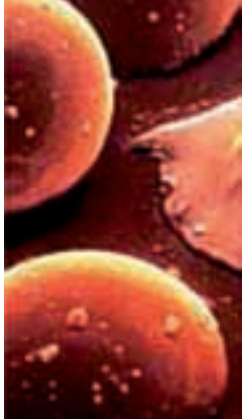
Hoxb8 mutantes, et plus étonnant encore, la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) dépourvues de *Hoxb8* à des souris normales induit un *grooming* excessif, quoique peu sévère car les CSH *Hoxb8*^{-/-} ont une faible efficacité de reconstitution (on ne connaît pas le rôle précis de *Hoxb8* dans le contrôle de l'hématopoïèse). Enfin, un *grooming* excessif fut induit chez des souris transgéniques porteuses d'une délétion de *Hoxb8* restreinte aux seules cellules Tie2⁺ (hématopoïétiques et endothéliales). En revanche, ces études montrent aussi que les anomalies nociceptives ont une origine pathogénique différente qui n'est pas influencée par la manipulation du système hématopoïétique. Le doute n'est donc plus permis sur la responsabilité des cellules microgliales dans ce toilettage mortel. Outre une discussion sur les multiples fonctions de la microglie dans le cerveau, les auteurs font un rapprochement intéressant avec la trichotillomanie chez l'homme et rappellent aussi qu'après tout, chez la souris, ce toilettage est destiné à éliminer les pathogènes, et voilà le rapprochement finaliste tout trouvé avec les monocytes et le système immunitaire. ♦



Laure Coulombel
Médecine/Sciences

laure.coulombel@inserm.fr





> **Le paludisme à *Plasmodium falciparum* (Pf)** est un problème de santé mondiale, tuant plus d'un million d'enfants chaque année. Les essais de vaccination, ciblant de nombreux antigènes, se sont multipliés, souvent très empiriques, jusqu'ici sans succès [1]. On sait que les individus

vivant en zone endémique développent une immunité, mais progressivement, et qui n'est efficace qu'après plusieurs infections. Cette immunisation progressive reflète-t-elle une faible immunogénicité des antigènes parasitaires, ou une absence d'effet adjuvant de l'immunité innée ? Au cours de son cycle dans le globule rouge, le parasite dégrade l'hémoglobine, et l'hémozoïne (HZ) [ou pigment malarique] représente un dimère insoluble de ces groupements héminiques dont la formation est spécifique du parasite dans le globule rouge infesté (GRI). Un groupe japonais d'Osaka avait, en 2005, montré que HZ active le système immunitaire inné, travaux controversés ensuite [2, 3]. Dans le travail expérimental actuel [4], les mêmes auteurs japonais montrent que l'extrait global d'une cellule infestée (GRI) est immunisant chez la souris, un effet strictement dépendant du TLR9 (*toll-like receptor 9*). Le TLR9, connu comme récepteur des îlots CpG de l'ADN, n'est pas lié dans le cas présent à l'ADN du Pf, mais à l'HZ par une liaison spécifique. C'était surprenant, car l'HZ, dont les cristaux sont formés dans la vacuole parasitaire du GRI, avait été décrite comme un simple transporteur de l'ADN du parasite aux cellules TLR9⁺, elle-même étant immunologiquement inerte [3]. Coban *et al.* ont donc exploré le mécanisme de la liaison à TLR9 de l'HZ naturelle et du produit de syn-

L'hémozoïne, un adjuvant naturel de l'immunité vis-à-vis du Plasmodium

1. Moorthy VS, Kierry MP. *Lancet Infect Dis* 2010 ; 10 : 204-11.
2. Wagner H. *Cell Host Microbe* 2010 ; 7 : 5-6.
3. Parroche P, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 1919-24.
4. Coban C, *et al.* *Cell Host Microbe* 2010 ; 7 : 50-61.

thèse (sHZ). La liaison de HZ à TLR9 est directe et entre en compétition avec d'autres ligands de

TLR9. Les motifs Cys de fixation ont été identifiés, ce sont les mêmes qui fixent les CpG de l'ADN. La fixation induit un changement de conformation du récepteur et met en jeu en aval la voie de signalisation MyD88 dépendante de TLR9. L'hypothèse d'un mécanisme d'activation des cellules T, et en particulier des Treg, est soulevée [5]. L'action adjuvante serait fonction de la taille des particules cristallines de l'HZ naturelle. sHZ agit aussi comme un adjuvant puissant, mais cet effet n'existe, cependant, que si la méthode de synthèse optimise la taille des cristaux obtenus, entre 50 et 200 nm. Cette action adjuvante de sHZ est indépendante de TLR9, mais utiliserait aussi la voie de signalisation MyD88, le récepteur restant à ce jour non identifié. La stratégie d'une vaccination « globale » contre le paludisme, l'immunogène comprenant son propre adjuvant, trouverait-elle là une voie de jouvence ? ♦

Dominique Labie

Institut Cochin, Paris, France

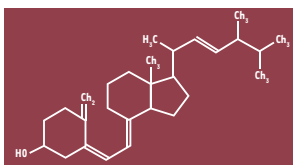
✉ dominique.labie@inserm.fr

Le récepteur de la vitamine D, antagoniste du système rénine-angiotensine

1. Zhang Y, *et al.* *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 966-73.

> **La fibrose interstitielle rénale**

est le symptôme majeur de l'insuffisance rénale chronique, quelle qu'en soit la cause. Les composants de la matrice extracellulaire sont produits en excès par des myofibroblastes provenant de fibroblastes résidents ou de cellules épithéliales transformées. Les 2 facteurs profibrosants essentiels sont l'angiotensine II et le TGF-β. Plusieurs études antérieures sont en faveur du rôle protecteur de la 1,25-dihydroxyvitamine D₃ (1,25 [OH]₂ D₃) et de son récepteur (VDR), mais leur mécanisme d'action restait inconnu. Zhang *et al.* [1] viennent de montrer qu'il reposait sur l'inhibition du système rénine-angiotensine. Pour cela, ils ont comparé les effets de la ligature urétérale unilatérale sur le développement de la fibrose au bout d'une semaine chez des souris invalidées pour VDR (VDR^{-/-}) et des souris sauvages (VDR^{+/+}). Les lésions histologiques du rein malade étaient plus sévères chez les premières, et le collagène I et la fibronectine nettement plus élevés. C'était aussi le cas pour les transcrits des facteurs profibrosants et proinflammatoires mesurés : TGF-β, *connective tissue growth factor* (CTGF), *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1). Le rôle majeur joué par la transition épithélio-mésenchymateuse dans ces effets était prouvé par la diminution



d'un marqueur épithélial (E-cadhérine), l'augmentation d'un marqueur mésenchymateux (actine α du muscle lisse) et l'induction accrue du facteur de transcription snail. Chez les souris VDR^{-/-}, les valeurs basales de la rénine et de l'angiotensinogène étaient plus élevées que chez les souris VDR^{+/+}, et on notait une activation importante du système rénine-angiotensine après ligature de l'uretère, la rénine elle-même s'accumulant dans l'interstitium. Ces résultats furent confirmés par les effets de l'angiotensine II *in vitro* sur des cellules épithéliales tubulaires des 2 groupes de souris : l'induction de l'α-actine et de snail et la suppression de l'expression de la E-cadhérine étaient plus marquées dans les cellules des souris VDR^{-/-}. Enfin, les auteurs ont montré que le losartan, un antagoniste des récepteurs AT1, éliminait toute différence entre les 2 groupes dans le degré de fibrose et l'expression du collagène I et de la fibronectine. L'ensemble de ces résultats explique comment la 1,25 (OH)₂ D₃ et son récepteur VDR atténuent la fibrose rénale en inhibant le système rénine-angiotensine. La prévention de l'ostéoporose par la vitamine D chez le sujet âgé le protégerait-il également de la fibrose rénale ? ♦

Raymond Ardaillou

✉ raymond.ardaillou@academie-medecine.fr



> L'influence du régime alimentaire d'une mère
sur la santé de ses descendants, y compris à l'âge adulte, est bien admise grâce à des études

épidémiologiques [1], en dépit du manque de preuves scientifiques. En outre, les risques de développer divers pathologies chez l'adulte du fait d'un « mauvais » régime de la mère seraient différents selon que l'enfant est garçon ou fille [2]. Une étude américaine a cherché, chez la souris, à mettre en évidence l'origine moléculaire de ces différences [3]. Trois groupes de souris ont reçu respectivement dès l'âge de 5 semaines un régime faible en graisse (LF, *low fat*, riche en hydrates de carbone), un régime très riche en graisses (VHF, *very high fat*), et un régime usuel pour souris de laboratoire gestante (C, *chow diet*). Elles ont été accouplées à l'âge de 35-40 semaines et le placenta des femelles gestantes prélevé à 12,5 jours de gestation, pour une analyse du transcriptome sur puces à ADN. Une différence d'expression de deux fois et plus pour au moins un des groupes comparé aux autres a été trouvée pour 1972 gènes (5% de la totalité des gènes analysés). Des profils différents d'expression de ces gènes ont été observés pour chacun des trois types de régime mais aussi, dans chaque groupe, pour les mâles et femelles. Les placentas femelles démontrent des différentiels d'expression de certains gènes, lorsque le régime change, beaucoup plus importants que ceux observés pour les placentas mâles. C'est le cas pour des gènes impliqués dans le dimorphisme sexuel, tel celui codant pour ER α (*estrogen receptor α*), ou le gène *Ar* codant pour le récepteur des androgènes, surexprimés respectivement sous un régime C ou VHF. De manière inattendue, les changements de régime ont une grande influence sur l'expression de gènes de la famille des récepteurs olfactifs (*Olfr*). Soixante trois gènes *Olfr* changeaient d'expression (> 2 fois) en réponse à au moins un changement de régime, huit étant seulement surexprimés dans les placentas femelles sous un régime C ou VHF, et un spécifiquement dans les mâles sous un régime C. Les auteurs suggèrent que les cellules placentaires à 12,5 jours de gestation

Le régime alimentaire des souris gestantes donnerait-il du « nez » aux cellules placentaires ?

1. Barker DJ. *Nutrition* 1997 ; 13 : 807-13.
2. Mingrone G, et al. *Diabetes Care* 2008 ; 31 : 1872-6.
3. Mao J, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010 ; 107 : 5557-62.

expriment, plus ou moins selon le régime de la

mère, les gènes leur permettant de « sentir » les changements de taux de molécules odorantes, afin de contrôler leur capture et leur excrétion. De nombreux gènes impliqués dans les mouvements ioniques dans le rein sont aussi exprimés dans le placenta et dépendants du régime et du sexe, ce qui est à rapprocher de l'expression des gènes *Olfr*, qui eux aussi sont impliqués dans la fonction rénale. Cette analyse ouvre la voie à des études approfondies sur l'effet de chacun de ces gènes, chez l'homme et l'animal, sur le développement de l'embryon, la santé de l'adulte et l'origine des réponses différentes pour les mâles et femelles. Mesdames, vous savez l'importance de surveiller votre régime alimentaire pour avoir des enfants en bonne santé : la connaissance de l'expression génétique placentaire conduira-t-elle un jour à parfaire le choix des ingrédients les plus favorables ? ♦

Danièle Kerbiriou-Nabias
Médecine/Sciences

✉ daniele.kerbiriou-nabias@inserm.fr

Les Tibétains, un peuple génétiquement adapté à la vie en altitude

> Le plateau du Tibet, « le toit du monde », se situe à 4 000 mètres d'altitude. La population tibétaine actuelle des-

1. Gelfi C, et al. *FASEB J* 2004 ; 18 : 612-4.
2. Simonson TS, et al. *Science* 2010 ; 329 : 72-5.

cent de groupes humains qui s'y sont établis il y a environ 20 000 ans. Comparés aux popula-

tions des Andes, vivant également en altitude, les Tibétains présentent un ensemble de particularités physiologiques : diminution de l'oxygène artérielle, respiration au repos plus rapide, absence de vasoconstriction pulmonaire en état d'hypoxie, concentration en hémoglobine réduite (Hb). En revanche, les habitants de la Chine voisine, comme ceux de tous les autres pays du monde, s'adaptent à l'altitude en augmentant leur concentration en Hb. Ces particularités ont fait supposer que l'adaptation à l'altitude des Tibétains était peut-être due à des facteurs génétiques. Une équipe italo-suisse avait observé, il y a quelques années, une élévation importante de l'enzyme glutathion-S-transférase dans des biopsies musculaires de Tibétains, comparativement à celles de Népalais [1], avec pour conséquence une meilleure neutralisation des radicaux libres. Mais il fallait aussi explorer le génome entier afin de voir si des gènes susceptibles d'intervenir dans l'adaptation à l'altitude n'étaient pas modifiés dans cette population. Cette recherche vient d'être réalisée par un groupe de Salt Lake City (Utah, États-Unis) en collaboration avec les chercheurs chinois de Xining (province de Qinghai, Chine) [2]. Elle a porté sur 31 Tibétains dont le génome a été comparé à celui de 90 Chinois (ethnie Han) et Japonais (données du projet HapMap). L'étude repose sur deux méthodes : (1) recherche des régions génomiques ayant subi une sélection positive récente spécifiquement chez les Tibétains, réalisée à partir de tests statistiques basés sur la détection d'haplotypes fréquents particulièrement

longs (*extended haplotype homozygosity* ou *XP-EHH*) ; (2) recherche des gènes candidats se trouvant dans les régions de sélection positive. Dans la liste des gènes pouvant intervenir dans l'adaptation à l'altitude (au nombre d'environ 240), six gènes candidats ont été identifiés et au final, deux gènes ont été retenus : *EGLN1*



et *PPARA*. *EGLN1* (homologue de *EGL9* chez *Caenorhabditis elegans*) se lie à deux protéines HIF (*hypoxia induced factor*) alpha et diminue la transcription des cibles régulées par HIF (voie du facteur de transcription sensible à l'hypoxie prolongée), comme l'érythropoïétine, entre autres. Quant à *PPARA* (*peroxisome proliferator-activated receptor-alpha*) - qui ne faisait pas partie des gènes retenus initialement -, il interagit effectivement avec les composants de la voie HIF. De plus, on savait qu'un agoniste de *PPARA*, le tésaglitazar, médicament anti-diabétique, entraînait une diminution de la concentration en Hb dans les essais cliniques, une des raisons pour lesquelles les glitazar n'ont pas reçu l'autorisation de mise sur le marché en France. Ainsi, de même que la langue tibétaine, écrite à l'aide de signes, diffère de beaucoup des langues occidentales, les Tibétains n'ont pas la même façon de respirer que nous. ♦

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

✉ sgilgenkrantz@medecinesciences.org



L'hémoglobine du mammoth laineux était adaptée au froid

La fonction de l'hémoglobine (Hb) est de fixer et transporter l'oxygène (O₂) pour assurer la respiration des tissus. On sait que cette fonction est entravée à basse température ; la désoxygénation est donc endothermique. Pour la première fois, une étude structurale et fonctionnelle de l'Hb d'une espèce disparue, le mammoth laineux, réalisée par des scientifiques du Manitoba, au Canada, montrent l'adaptation moléculaire d'un organisme à un environnement paléolithique [1]. Les éléphantides sont un modèle de choix : les espèces actuelles ont eu leur origine en Afrique il y a environ 7 millions d'années et le mammoth a divergé vers les hautes latitudes il y a 1,2-2 millions d'années. L'animal, pour résister au changement climatique abrupt, a dû mettre en place des modifications moléculaires lui permettant de conserver sa chaleur. Des substitutions d'acides aminés de l'Hb ont assuré ces propriétés biochimiques. Les auteurs ont établi la séquence des globines de deux espèces actuelles, l'éléphant d'Afrique (*Loxodonta africana*) et l'éléphant d'Asie (*Elephas maximus*), et amplifié les ADN correspondant aux chaînes α - et β -globine, appelées respectivement *HBA-T2* et *HBB/HBD* (gène chimérique de fusion). Ils ont, avec les précautions nécessaires, déterminé la séquence de l'Hb d'un mammoth sibérien vieux de 43 000 ans et l'ont comparée aux séquences orthologues des animaux actuels. On observe trois substitutions au niveau de la chaîne β/δ -globine, T12A, A86S, et E101Q. Les deux premières se situent en surface, alors que la troisième (acide glutamique \rightarrow glutamine) correspond à une perte de charge au niveau de l'interface $\alpha^1\beta^2$ et entraîne des modifications de conformation. Cette mutation a été décrite dans l'Hb Rush dont l'enthalpie est modifiée par la charge négative de l'arginine 104, normalement neutralisée par l'acide glutamique 101 [2]. La modification d'enthalpie est bénéfique pour le bilan énergétique des animaux arctiques tolérants au froid chez lesquels les changements de température modifient peu la fonction oxyphorique¹, en rapport avec la fixation d'un ligand Cl⁻ sur la forme désoxygénée de l'Hb, ce qu'on

> La fonction de l'hémoglobine (Hb) est de fixer et transporter l'oxygène (O₂) pour assurer la respiration des tissus. On sait que cette

1. Campbell KL, et al. *Nat Genet* 2010 ; 42 : 536-40.
2. Adams JG, et al. *Blood* 1974 ; 41 : 261-9.



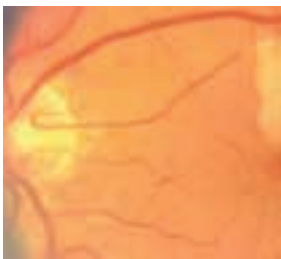
retrouve chez presque tous les ruminants arctiques. C'est particulièrement important pour les mammoths dont le sang doit s'adapter à des changements très rapides de température, en particulier lors de son passage dans les extrémités des membres. Pour une étude fonctionnelle, les auteurs ont utilisé un vecteur d'expression, *Escherichia coli*, exprimant l'Hb de l'éléphant d'Asie, et y ont introduit les substitutions trouvées dans l'Hb du mammoth ; ils ont étudié la fixation d'O₂ et l'interaction avec les ligands naturels de l'Hb. Ils ont constaté que l'Hb du mammoth a une affinité pour l'O₂ supérieure à celle de l'éléphant à toutes les températures, mais que la correction exothermique par les différents ligands des globules rouges (O₂, 2,3-bisphosphoglycérate (BPG), Cl⁻ et H⁺) la ramène à une quasi-identité et valeur fonctionnelle, propriétés vérifiées sur un modèle cristallographique. À ces propriétés s'ajoute que la substitution T12A, en modifiant la fixation du BPG, est un second facteur diminuant la sensibilité de l'Hb du mammoth aux changements de température. Ce travail, effectué sur une espèce disparue depuis longtemps, met en évidence l'importance adaptative d'un processus de sélection. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin, Paris, France

dominique.labie@inserm.fr

¹ Les globules rouges, constitués pour 33 % de leur poids par l'hémoglobine, sont à l'origine du pouvoir oxyphorique du sang. Ainsi chez l'homme, avec un taux normal de 14 à 15 g/dl d'hémoglobine, la capacité de transport d'un décilitre de sang est d'environ 20 ml d'oxygène.



> La fibrinolyse et les forces hydrodynamiques du flux sanguin étaient jusqu'à présent considérées comme les principaux acteurs de la revascularisation « physiologique » après occlusion transitoire des microvaisseaux du cerveau. Un nouveau mécanisme, qui implique la reconnaissance d'un embolie par les cellules endothéliales environnantes, vient d'être brillamment démontré chez la souris [1].

Une méthode d'imagerie transcrânienne par microscopie à deux photons a été utilisée pour l'étude de souris vivantes transgéniques exprimant spécifiquement la GFP (*green fluorescent protein*) dans les cellules endothéliales sous le contrôle du promoteur Tie2. Des microembolies (8-20 μ m de diamètre), constitués de caillots de fibrine ou d'embolies de cholestérol ou de microsphères en polystyrène, conjugués à un marqueur fluorescent en rouge, ont été injectés dans la carotide interne, puis examinés au cours du temps. Une partie substantielle des éléments injectés est éliminée dans les deux premières heures, mais une autre partie provoque l'occlusion des vaisseaux. L'observation des embolies dans les 24-48 heures suivantes démontre que les cellules endothéliales ont proliféré autour de l'élément occlusif, quelle que soit sa composition, formant une enveloppe constituée d'un nouvel endothélium. Coïncidant avec une rupture de l'endothélium initial, l'embolie est alors capturée dans le parenchyme sous-endothélial, selon un processus dit d'extravasation qui rappelle le mécanisme de transmigration sous-endothéliale des leucocytes [2]. Ainsi, en 5 à

L'endothélium glouton, ou comment se débarrasser de microcaillots

1. Lam CK, et al. *Nature* 2010 ; 465 : 478-82.
2. Caligiuri G. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 175-81.

6 jours, le vaisseau est à nouveau complètement ouvert à la circulation sanguine. L'ensemble des résultats ont été confirmés par microscopie confocale ou électronique. La rupture de l'endothélium initial implique notamment la dégradation de la matrice extracellulaire, puisque l'extravasation des embolies est diminuée lorsque les souris sont traitées par un inhibiteur des métalloprotéinases de la matrice MMP-2 et -9. Enfin, le temps nécessaire pour l'extravasation des embolies s'allonge avec l'âge des souris. Dans l'hypothèse plausible où le mécanisme décrit chez la souris existe bien chez l'homme, potentialiser ce type d'extravasation pourrait être une approche thérapeutique intéressante pour les patients qui présentent un risque de pathologie cardiovasculaire. ♦

Danièle Kerbiriou-Nabias

Médecine/Sciences

daniele.kerbiriou-nabias@inserm.fr



1. Quintana-Murci L, et al. *Am J Hum Genet* 2010 ; 86 : 611-20.
2. Fauvelle-Aymar FX. *L'invention du Hottentot. Histoire du regard occidental sur les Khoisan (XV^e-XIX^e siècles)*. Paris : Éditions de la Sorbonne, 2002 : 42 p.

Les femmes khoisan¹ d'Afrique du Sud

> **L'Afrique du Sud, appelée parfois « nation arc-en-ciel », compte près de 50 millions d'habitants.** Sa situation à la pointe de l'Afrique, son histoire complexe et tourmentée font en effet de sa population « colorée » une des plus complexes du monde. C'est pourquoi les résultats de l'étude génétique de cette population, qui reflètent biologiquement son passé, sont particulièrement intéressants. Le but du groupe de recherche dirigé par Lluís Quintana-Murci, était : (1) de retrouver les origines phylogéographiques paternelle et maternelle des individus ; (2) de préciser la proportion des différents ascendants, africains, européens et asiatiques ayant contribué à la fondation de cette population ; (3) enfin, de déterminer la part masculine et féminine et l'éventuel déséquilibre des genres ayant conduit à la population actuelle dont la dénomination est désormais *south african coloured* (ou SAC) [1]. L'analyse a été faite sur un groupe de 590 sujets SAC mais uniquement chrétiens². La filiation paternelle est basée sur la recherche de 46 marqueurs de l'Y et de 14 Y-STR (*short tandem repeats*). Une origine sub-saharienne existe pour 24 % des sujets, mais l'haplogroupe E-M2, propre aux sujets de l'Afrique australe, ne permet pas de distinguer les Khoisans des Bantous. Les hommes européens ont contribué pour une part assez importante à la constitution des SAC : plus de 32 % avec des haplogroupes appartenant aux hommes de l'Europe de l'Ouest (Hg I-L170) et quelques autres pouvant provenir de l'Europe de l'Est et de l'Asie. Enfin, 17 % des haplotypes (O-M170 et O-M175) proviennent de l'Asie du Sud et du sud-est asiatique (Inde et Chine). La filiation maternelle a été établie à partir de 64 marqueurs d'ADNmt (mitochondrial) étudiés afin de pouvoir les replacer dans leur ordre hiérarchique, trouver l'haplogroupe et pouvoir ainsi retrouver l'origine géographique de chacun d'entre eux. Il est frappant de consta-



© The Saartjie Project. <http://www.fracturedatlas.org/>
(Groupe de descendantes de la « Vénus hottentote » en Afrique du Sud).

ter que 79 % sont d'origine sub-saharienne et - ce qui est encore plus frappant - 60 % appartiennent à l'haplogroupe L0d qui est spécifique des femmes Khoisan. Cet héritage reflète donc le passage au Cap de Bonne Espérance, depuis 350 ans, des hommes de tous les pays. Ils se sont unis à des femmes khoisan, c'est-à-dire à des Hottentotes, dont la plus célèbre fut cette malheureuse jeune femme, Saartjie Baartman, surnommée par dérision la « Vénus hottentote ». Esclave d'un fermier afrikaner, elle fut amenée en Europe à l'âge de 21 ans par deux « impresarios » qui voulaient la vendre au *Liverpool Museum* de Piccadilly. Exhibée dans divers cirques, elle fut offerte à l'avidité du public et des naturalistes (Geoffroy de Saint-Hilaire, Georges Cuvier) : sa « stéatopygie », sa macromyphie (hypertrophie des petites lèvres) et la couleur claire de sa peau alimentaient leurs préjugés racistes et sexistes. Avidité qui fut pleinement assouvie puisqu'elle mourut à l'âge de 26 ans en 1815, après 5 ans d'un séjour humiliant. Ils purent alors la disséquer et conserver ses organes et son squelette. L'Afrique du Sud, qui tente depuis Mandela de se réapproprier son passé et de réhabiliter les Khoisan, réclama sa dépouille : elle lui fut restituée en 2002. Ce travail sur les origines génétiques des SAC vient conforter cette idée que Krotoä, ou Eva, la première femme khoisan à avoir établi un pont entre les Khoikhoi et les Néerlandais (elle parlait les deux langues et servait d'interprète) est bien la mère fondatrice des hommes qui peuplent aujourd'hui l'Afrique du Sud [2]. ♦

Simone Gilgenkrantz

médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

¹ Le mot khoisan a été créé pour réunir sous un même vocable les Khoikhoi et les San, ces noms ayant remplacé Hottentot et Bushmen, utilisés au XIX^e siècle.

² En excluant les Malais du Cap, groupe ethnique d'origine indonésienne, venus comme esclaves ou déportés politiques sous contrôle de la compagnie néerlandaise des Indes orientales et qui ont conservé leur foi musulmane.



Tarifs d'abonnement M/S - 2010

Abonnez-vous
à **Médecine/Sciences**

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès
des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement
page 674 dans ce numéro de m/s



Leviathan melvillei

1. Lambert O, et al. Nature 2010 ; 466 : 105-8.

attaquait parfois les baleiniers qui n'avaient jamais pu l'attraper. Ils l'avaient appelé *Mocha Dick*, nom qui inspira Herman Melville pour son célèbre roman, *Moby Dick*. C'est un peu plus au nord, dans le désert côtier de la région d'Ica, au Pérou, que les ossements d'un très grand cachalot fossile ont été mis à jour sur le site de Cerro Colorado, dans les couches du Miocène (12-13 millions d'années) par une équipe internationale. Le crâne (actuellement exposé au muséum d'histoire naturelle de Lima, Pérou), les mandibules et les dents de ce prédateur géant ont fait l'objet d'une étude collaborative dont les résultats viennent d'être publiés [1]. Ce mammifère marin disparu a reçu le nom de *Leviathan melvillei*. Il mesurait entre 13 et 17 mètres, avec un crâne de 3 mètres de long, et ses mâchoires supérieure et inférieure étaient pourvues de dents redoutables (les plus longues atteignant 36 cm !). Il était donc très différent du grand cachalot actuel (*Physeter macrocephalus*). En effet, celui-ci a un maxillaire supérieur dépourvu de dents fonctionnelles et se contente d'aspirer ses proies, des calmars. On sait que, dans l'ordre des cétacés, il existe deux sous-ordres, les mysticètes - ou baleines à fanons - dépourvus de dents et les odontocètes qui comprennent de nombreuses espèces, parmi lesquelles les cachalots, les orques et les narvals. *Leviathan melvillei* devait se nourrir de baleines à fanons qui semblent avoir été nombreuses durant le Miocène. Ces dernières étaient sans doute aussi la proie d'un autre superprédateur, le requin géant fossile *Carcharocles megalodon*, poisson de la classe des chondrichthyens (c'est-à-dire dont la structure est cartilagineuse). S'il est impossible de retrouver des squelettes de ces requins fossiles, on retrouve néanmoins des dents en grand nom-

> Au XIX^e siècle, au large des côtes du Chili, près de l'île Mocha, un cachalot énorme, criblé de harpons,

bre dans ces mêmes lieux de fouilles de Cerro Colorado. Vers la fin du Miocène et au Pliocène, ces grands cachalots prédateurs et aux mâchoires munies de dents disparaissent, sans doute en raison de la raréfaction de leurs proies et de modifications climatiques. Une autre lignée de cétacés à dents va alors se développer et se spécialiser dans la chasse aux gros cétacés : les orques, nettement plus petites (moins de 9 mètres), mais dont l'organisation sociale avec attaque en groupe leur permet de tuer des baleines à bosses ou des baleines



grises. Comme *Physeter macrocephalus*, *Leviathan melvillei* possède dans le crâne une énorme cavité contenant l'organe du spermaceti. Cette substance blanche, maintenue en solution, devient solide en refroidissant, quand le cachalot inhale de l'eau froide par la narine gauche, la seule fonctionnelle. Jusqu'à présent, il était admis que la solidification du spermaceti était conçue pour permettre au cachalot de plonger dans des profondeurs sous-marines

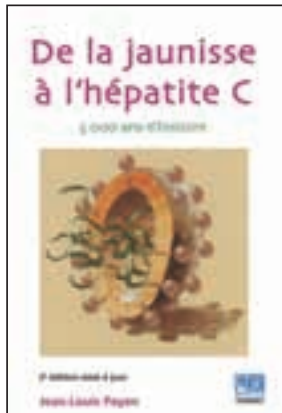
de plus de 1 000 m. Mais sa présence chez *Leviathan melvillei*, qui occupe une niche écologique différente, semble montrer que cet organe n'est pas obligatoirement associé à la plongée en eau profonde. Cette découverte ouvre des perspectives sur l'évolution de la famille des physétéridés dont le grand cachalot, *Physeter macrocephalus*, est aujourd'hui le seul représentant. ♦

François Flori

Médecine/Sciences

fflori@edk.fr

Bon de commande



ISBN : 978-2-8425-4136-1 128 pages

À retourner à EDK, 2, rue Troyon - 92316 Sèvres Cedex
Tél. : 01 55 64 13 93 - Fax : 01 55 64 13 94 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **De la jaunisse à l'hépatite C, 5 000 ans d'histoire** : 12 € + 3 € de port = **15 € TTC**

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de EDK

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | | |