

SOMMAIRE DES BRÈVES

- 817 • Stimuler l'autophagie dans la fibrose hépatique associée au déficit en α -1 antitrypsine
- 818 • Comment le miel tue les bactéries
- 818 • Et si l'aspirine venait à manquer ?
- 819 • Un petit ARN contre le gras !
- 819 • Un greffon de foie implantable dérivé d'une matrice décellularisée...
- 820 • Fumée de cigarette et emphysème pulmonaire
- 820 • La médecine chinoise à l'épreuve des essais contrôlés 太極拳
- 821 • L'autophagie humaine à l'échelle globale, un réseau protéique très connecté
- 821 • Le point Zusanli a perdu son mystère
- 822 • Les contrefaçons en pharmacie : leur fréquence, leur danger
- 822 • Les chauves-souris, menaçantes mais aussi menacées...



Stimuler l'autophagie dans la fibrose hépatique associée au déficit en α -1 antitrypsine

1. Hidvegi T, et al. *Science* 2010 ; 329 : 229-32.

> L'article de l'équipe de D. Perlmutter (Pittsburgh, États-Unis), récemment publié dans le journal *Science*, est une belle réussite de l'ère post-génomique, lorsque la compréhension de la physiopathologie d'une maladie permet le développement de nouvelles approches thérapeutiques [1]. Le déficit en α 1-antitrypsine (α 1AT), dont on dit que Chopin était peut-être atteint, est une maladie génétique affectant essentiellement le foie et le poumon. Cette protéine est synthétisée par les hépatocytes, et son monomère correctement replié peut migrer sous forme soluble à travers le golgi pour être sécrété à la surface. Dans la forme la plus classique de la maladie, une mutation ponctuelle (substitution d'une lysine par un glutamate en position 342) entraîne une altération du repliement de la protéine et sa polymérisation sous forme d'agrégats insolubles. Ainsi, l'accumulation de la forme mutante de la protéine (ATZ) dans le foie entraîne une fibrose hépatique voire un hépatocarcinome. Par ailleurs, le défaut de sécrétion de l'enzyme circulante, principal inhibiteur physiologique de l'élastase des neutrophiles, est probablement responsable de la maladie pulmonaire. Ainsi, cette mutation crée une protéine qui, dans le foie, entraîne une affection par gain de fonction, et, dans le poumon, par perte de fonction. Dans le foie, contrairement à la forme soluble de la protéine qui est prise en charge par le



protéasome, les formes agrégées et les polymères insolubles sont pris en charge et séparés dans des domaines du réticulum endoplasmique qui seront éliminés par autophagie. Les auteurs ont donc cherché une drogue susceptible d'augmenter l'autophagie et d'améliorer le phénotype hépatique de la maladie. Ils ont testé la carbamazépine (CBZ) dans des cellules humaines exprimant l'ATZ. Celle-ci a accéléré la

dégradation de la protéine anormale, à la fois insoluble et soluble, sans altérer le devenir des formes normales d' α 1AT. Pour conforter *in vivo* ce résultat, des souris portant le transgène humain ATZ et mimant uniquement la maladie hépatique (les souris mutantes ont en effet un taux normal d'enzyme circulante endogène murine) ont été traitées par CBZ. L'augmentation des autophagosomes est associée à une diminution de la protéine ATZ et de la fibrose du foie chez les animaux mutants traités. La CBZ augmente également discrètement la dégradation de la forme soluble d'ATZ par le protéasome sans que l'on sache encore si cela participe à l'effet thérapeutique. À l'heure

où la thérapie génique n'est efficace que dans de trop rares maladies génétiques, saluons cette preuve conceptuelle de l'efficacité d'une thérapie basée sur l'augmentation de l'autophagie d'une protéine anormale. ♦

Hélène Gilgenkrantz
Institut Cochin

helene.gilgenkrantz@inserm.fr



> Avec les antibiotiques, on avait cru voir la fin des maladies infectieuses, mais le développement de résistances fait rechercher des stratégies alternatives. L'usage du miel dans le traitement des blessures, connu de longue date,

fait encore partie de la culture arabo-musulmane. Une équipe néerlandaise d'Amsterdam a étudié l'aspect multifactoriel de ce pouvoir bactéricide [1]. Le travail a été mené sur un miel de composition définie (*medical grade*) en glucose, fructose, saccharose et maltose, et les expériences comparées à celles effectuées avec une solution témoin de composition identique en sucres. L'activité bactéricide a été analysée sur diverses bactéries, dont certaines résistantes aux antibiotiques (*Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecium*), toutes tuées par 10-20 % (v/v en tampon phosphate) de miel, alors que 40 % (v/v) de la solution de sucres est requise pour le même effet. Pour définir les facteurs bactéricides du miel, ceux-ci ont été successivement neutralisés. Un premier facteur est le peroxyde H_2O_2 , qui est produit à hauteur de $5,64 \pm 0,64$ mM en 24 heures après dilution du miel à 30 %. Après la neutralisation du H_2O_2 par la catalase, le pouvoir bactéricide envers toutes les bactéries persiste. La recherche d'autres facteurs antimicrobiens a été menée sur *B. subtilis*. Le miel garde encore une activité bactéricide importante lorsque le méthylglyoxal (MGO) qu'il contient ($0,25 \pm 0,01$ mM avant dilution) est neutralisé par une glyoxalase. Un fractionnement par ultrafiltration des composants du miel a permis d'isoler et de purifier, à partir de la fraction de protéines de poids moléculaire $> 5,4$ kDa, un peptide cationique, la défensine-1 des abeilles, dont le pouvoir bactéricide a été vérifié puisqu'il est neutralisé par l'addition d'un anticorps dirigé contre le peptide. Une activité résiduelle du miel a été enfin presque totalement inhibée par une modification du pH, rame-

Comment le miel tue les bactéries

1. Kwakman PHS, et al. *FASEB J* 2010 ; 24 : 2576-82.

nant à pH 7,0 le pH $\sim 3,4-3,5$ dû à H_2O_2 et à l'acide gluconique. L'activité bactéricide ne diffère plus alors de celle la solution témoin de sucres. Tous ces facteurs ont été testés, séparément et en diverses combinaisons, sur toutes les bactéries, montrant des activités synergiques ou additives. La défensine-1, facteur bactéricide mis en évidence pour la première fois, avait été isolée dans la gelée royale, et son ARNm, ainsi que celui des enzymes importantes pour le métabolisme des hydrates de carbone, identifié dans les glandes hypopharyngées des jeunes ouvrières, l'ensemble contribuant sans doute à la protection de la gelée royale et du miel. Il faudra naturellement préciser si ces diverses propriétés se retrouvent dans des miels autres qu'un miel de composition « médicalisée » précise. L'estimation quantitative de l'effet des divers facteurs est difficile, car certains effets sont redondants. L'exploration méthodique par neutralisations sélectives et successives a, cependant, permis de constater que différents germes sont sensibles à diverses combinaisons, pouvant se recouper, ce qui implique donc l'existence de mécanismes différents. Aurait-on là une alternative aux antibiotiques ? ♦

Dominique Labie

Institut Cochin, Paris, France

dominique.labie@inserm.fr

Et si l'aspirine venait à manquer ?

1. Jensen V, Rappaport BA. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 806-7.
2. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugShortages/default.htm>
3. Steinbrook R. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1525-7.
4. Lauer MS. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 841-3.

> Propofol, le nom vous est sûrement familier, souvenez-vous de

Michael Jackson... Mais si cet anesthésique intraveineux d'action rapide, indiqué dans l'induction et l'entretien de l'anesthésie générale, fait la une du *New England Journal of Medicine* [1], ce n'est pas par une dérive *press people* de cette très prestigieuse revue, mais parce que le propofol est sur la liste des médicaments en « rupture de stock » aux États-Unis. Cette liste, tenue à jour par la *Food and drug administration* (FDA) [2], s'allonge chaque année : les restrictions ont concerné 110 molécules en 2008, 157 en 2009, et 41 produits sont actuellement délivrés au compte-gouttes. Or, pour certaines de ces molécules, il n'y a pas d'alternative. Ce même *New England Journal of Medicine* s'est ainsi fait l'écho l'an dernier [3] du brutal arrêt de fabrication par Genzyme de deux médicaments substitutifs prescrits dans la maladie de Gaucher et celle de Fabry, en raison d'une contamination virale de la lignée productrice CHO (*chinese hamster ovary cells*). Outre les restrictions de prescription (enfants, patients très atteints), la FDA a dû autoriser en urgence l'utilisation de deux produits encore au stade d'essais cliniques. Le cas du propofol est particulier car il s'agit d'un produit stérile injectable dont la fabrication obéit à des contraintes très strictes de stérilité et de conditionnement. Trois firmes pharmaceutiques assurent sa production, mais deux l'ont récemment suspendue en raison de problèmes techniques (problème de flacons et contamination microbienne) ; l'une a annoncé qu'elle ne reprendrait pas sa fabrication. Ces événements soulignent la fragilité de l'approvisionnement de certains

produits de la pharmacopée, particulièrement les produits injectables (qui représentent 40 % de la liste de la FDA). D'autres raisons interviennent : avènement des génériques, baisse du prix des produits dont le coût de production devient supérieur au prix de vente, restriction à une seule firme de la fabrication de molécules destinées à des indications rares (Gaucher, Fabry), absence de stocks, chaînes de production partagées entre plusieurs molécules, et parfois indications abusives... Ces problèmes peuvent susciter des comportements à risque de la part du corps médical : dans le cas du propofol, des prélèvements multiples de flacons à usage unique ont entraîné récemment une épidémie d'hépatites C dans une clinique d'endoscopie du Nevada (États-Unis). Même si le problème est très différent parce qu'il aurait dû être anticipé et est autrement plus compliqué à résoudre, l'effondrement de la production du technétium 99 [4] va certainement avoir des conséquences dans le domaine de l'imagerie médicale. Il est quand même plus simple de décontaminer une chaîne de montage que de bâtir un réacteur nucléaire ! ♦



Laure Coulombel

Médecine/Sciences

laure.coulombel@inserm.fr



Un petit ARN contre le gras !

1. Ogier-Denis E, et al. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 509-14.
2. Najafi-Shoushtari SH, et al. *Science* 2010 ; 328 : 1566-9.
3. Rayner KJ, et al. *Science* 2010 ; 328 : 1570-3.
4. Langhi C, Cariou B. *Med Sci (Paris)* 2100 ; 26 : 385-90.

outre de montrer qu'un métabolite, en l'occurrence le cholestérol, peut réguler la synthèse d'un miARN qui va ensuite intervenir dans sa transformation [2, 3]. Au départ, les séquences de deux miARN, miR-33b et miR-33a, ont été identifiées respectivement dans les introns 17 et 16 des deux gènes humains *SREBP-1* et *SREBP-2* (*sterol regulatory element-binding protein*) qui codent pour des facteurs de transcription activateurs de la synthèse d'acides gras (pour le premier) et de la synthèse et de la capture du cholestérol (pour le second) [4]. Il a d'abord été confirmé dans des macrophages humains et murins (chez ces derniers, seule l'isoforme miR-33a existe) et dans des foies de souris ayant reçu des régimes différents en graisse, que l'expression des miR-33 introniques et leur maturation sont coordonnées avec la transcription des gènes dans lesquels résident les séquences codant ces miARN. L'expression des gènes *SREBP* étant réprimée par une augmentation du cholestérol dans le milieu, et *vice-versa*, il en est de même pour la production des miR-33. Le plus remarquable a été de trouver ensuite que la meilleure cible complémentaire des séquences des miR-33 se trouvait, d'ailleurs dupliquée, dans la région 3'UTR (région non codante en 3') de l'ARNm codant la protéine ATP binding cassette A1 (ABCA1). Cette protéine transmembranaire assure, notamment dans les macrophages, l'efflux du cholestérol cellulaire et sa capture par

> Il est désormais bien établi que les microARN (miARN)

contrôlent de nombreux processus physiologiques [1]. Deux articles publiés dans *Science* viennent en

l'apolipoprotéine A1 pour former les HDL (*high density lipoprotein*). La transfection de macrophages murins avec des oligonucléotides précurseurs des miR-33a augmentait effectivement le niveau du miARN et diminuait l'expression d'ABCA1, alors qu'à l'inverse, la transfection d'antisens de miR-33a augmentait le niveau de la protéine. Ainsi, en dégradant l'ARNm d'ABCA1 au niveau de la séquence 3'UTR qui lui est complémentaire, miR-33 exprimé dans la cellule appauvrie en cholestérol réprime la traduction du transporteur et l'efflux du cholestérol. Ce schéma et son inverse sont également vrais *in vivo*, puisque la concentration plasmatique en cholestérol-HDL est spécifiquement augmentée chez des souris ayant reçu pendant cinq jours des injections intraveineuses de nucléotides antisens anti-miR-33. L'idée, émise par les deux équipes, d'utiliser des antagonistes de miR-33 pour augmenter l'expression d'ABCA1 et le niveau du « bon » cholestérol-HDL est assurément intéressante, pour peu que soient abolis les nombreux écueils encore existants sur le plan pharmacologique pour ce type de thérapie ! ♦

Danièle Kerbiriou-Nabias

Médecine/Sciences

+++ : daniele.kerbiriou-nabias@inserm.fr

> On connaissait la décellularisation de la vessie, de l'œsophage, de la trachée et, plus récemment, du cœur [1], en vue de créer des greffons transplantables ! Voici donc venu le greffon de foie recolonisé à partir d'une matrice décellularisée [2]. Cette approche d'ingénierie tissulaire permet d'obtenir une sorte de squelette de l'organe dépourvu de cellules mais conservant son architecture tridimensionnelle et son

réseau microvasculaire, et qui peut alors être réinvesti par des cellules fonctionnelles. Il était tentant d'adapter cette technique au foie dont les greffons font tellement défaut qu'environ 10% des patients inscrits sur liste d'attente de transplantation hépatique mourront sans avoir pu en bénéficier. De plus, les approches alternatives tentées se sont souvent soldées par des échecs : la transplantation d'hépatocytes isolés est limitée par la faible implantation de ces cellules qui ne parviennent pas à coloniser le foie en absence d'avantage sélectif ; le développement de matrices bidimensionnelles permettant d'implanter efficacement ces cellules est gêné par une diffusion limitée des nutriments et de l'oxygène, essentielle au bon fonctionnement des hépatocytes. En suivant un protocole équivalent à celui utilisé pour le cœur [1], les auteurs ont dépouillé le foie de rats de leurs cellules en perfusant par voie portale un détergent anionique qui lyse les composants cellulaires et solubilise leur cytoplasme. Au bout de 3 jours, on obtient ainsi un fantôme de foie translucide qui a gardé son architecture mais qui est décellularisé. Les protéines de la matrice extracellulaire étant globalement conservées (100% du collagène fibrillaire et 50% des glycosaminoglycanes), la trame histologique est quasi-normale et l'organisation des larges vaisseaux, voire des canaux plus petits de la triade porte, est maintenue. Ce lit vasculaire permet de diriger l'implantation de 60, voire 200 millions

Un greffon de foie implantable dérivé d'une matrice décellularisée...

1. Ott HC, et al. *Nat Med* 2008 ; 14 : 213-21.
2. Uygun BE, et al. *Nat Med* 2010 ; 16 : 814-20.

d'hépatocytes primaires de rat. Le foie est ensuite placé dans une chambre de

perfusion pour être suivi en culture pendant 5 jours. Ces néogreffons montrent alors des fonctions spécifiquement hépatocytaires conservées (sécrétion d'albumine ou synthèse d'urée, expression de gènes intervenant dans le métabolisme des drogues comme *Cyp2c11*, *Cyp1a1*, *Gstm2*, *Ugt1a1*) équivalentes à celles de foies normaux. Il est également possible de ré-endothélialiser l'organe en y intégrant des cellules endothéliales. Enfin, ce greffon a été réimplanté chez le rat en position hétérotopique, à la place d'un des deux reins. Après 8 heures de revascularisation par l'artère rénale, le greffon hépatique conserve la viabilité et la fonctionnalité de ses hépatocytes sans lésions ischémiques majeures. Il s'agit donc d'un premier pas qu'il faudra confirmer notamment en ajoutant au greffon d'autres cellules non parenchymateuses requises pour son fonctionnement optimal, et en adaptant le protocole au gros animal, voire au primate. Les progrès actuels faits dans le domaine de la différenciation de cellules souches embryonnaires ou somatiques en hépatocytes rendront alors probablement aisée la mise en application de cette stratégie. ♦

Hélène Gilgenkrantz

Institut Cochin

+++ : helene.gilgenkrantz@inserm.fr





> **L'emphysème destructeur est la complication majeure de l'obstruction pulmonaire chronique due à la fumée de cigarettes.** Un stress oxydatif à répétition est à l'origine d'une inflammation du poumon avec protéolyse de la matrice extracellulaire, interruption

des signaux qui en assurent l'intégrité, destruction par apoptose et autophagie cellulaire. Un travail collaboratif aux États-Unis [1] vient de démontrer le pouvoir amplificateur, dans les dommages pulmonaires dus à la fumée de cigarettes, de la protéine Rtp801 (ou Redd11, *regulated in development and DNA damage responses*), un inhibiteur du régulateur de la croissance cellulaire et de la synthèse protéique mTOR (*mammalian target of rapamycin*). L'expression accrue de Rtp801 a d'abord été mise en évidence dans les poumons de sujets emphyseux et dans ceux de souris exposées à la fumée. La prévention de l'augmentation de Rtp801 chez la souris par un anti-oxydant a suggéré qu'un stress oxydatif était à l'origine de l'induction de la protéine. Les oxydants contenus dans la fumée de cigarette activent effectivement un élément CCAAT du promoteur du gène codant Rtp801 dans des cellules en culture (fibroblastes pulmonaires murins...). Ce mécanisme fait de Rtp801 un facteur amplifiant l'action des ROS (*reactive oxygen species*). La surexpression de Rtp801 chez les souris sauvages infectées *via* la trachée par un adénovirus contenant le gène provoque une infiltration de macrophages dans les espaces alvéolaires pulmonaires, non observée chez les contrôles. *In vitro* et *in vivo*, la surexpression de Rtp801 induite par la fumée aboutit à l'activation de NF-κB (*nuclear factor-kappa B*), ce qui provoque chez la souris des réactions inflammatoire, oxydative et apoptotique. Ces processus seraient

Fumée de cigarette et emphysème pulmonaire

1. Yoshida T *et al. Nat Med* 2010 ; 16 : 767-73. aussi la conséquence de l'inhibition des signaux mTOR. À l'appui de cette hypothèse, les auteurs constatent que chez les souris dont le gène codant Rtp801 a été invalidé, des signaux mTOR au niveau pulmonaire rendent ces souris résistantes à la fumée et les prémunissent contre l'emphysème. La rapamycine (inhibiteur de mTOR) s'oppose à ce rôle protecteur, et les souris répondent alors à la fumée par une inflammation et l'activation de NF-κB, de la même façon que les souris sauvages. La voie de signalisation mTOR, intégrant diverses informations, intervient de façon double sur les cellules du parenchyme pulmonaire et sur l'infiltration de cellules inflammatoires, ce qui pourrait sembler contradictoire dans certaines pathologies. L'ensemble des observations confirme néanmoins le rôle amplificateur de Rtp801 dans l'intégration du stress oxydatif de la fumée de cigarette, et son rôle de répresseur de la signalisation mTOR et d'activateur de NF-κB explique la protéolyse alvéolaire dont l'évolution aboutira à l'emphysème. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin, Paris, France

dominique.labie@inserm.fr

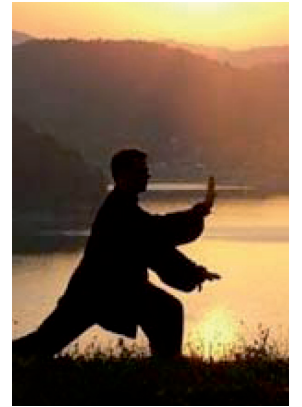
La médecine chinoise à l'épreuve des essais contrôlés 太極拳

1. Lam W, *et al. Sci Transl Med* 2010 ; 2 : 45ra59.
2. Eng C. *Sci Transl Med* 2010 ; 2 : 1-5.
3. Wang C, *et al. N Engl J Med* 2010 ; 363 : 743-54.
4. Yeh GY, *et al. N Engl J Med* 2010 ; 363 : 783-4.

> **Deux revues renommées publient** mois-ci deux articles inattendus pondérés par des éditoriaux discutant la

difficulté d'appliquer la procédure en vigueur dans nos essais cliniques classiques à l'évaluation de produits issus de la médecine chinoise. L'article publié dans *Science translational medicine* [1] analyse l'effet du Huang Qin Tang (葛根黃芩黃連湯 葛根黃芩黃連湯, alias PHY906), une préparation à base de 4 herbes, sur le syndrome gastro-intestinal que provoque une chimiothérapie associant irinotécan et 5FU¹ chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique. Plusieurs essais de phase I/II sont en cours chez des patients, mais la surprise de l'étude actuelle, réalisée dans un modèle murin, est que le PHY906 contribue à régénérer le compartiment des cellules souches de la crypte intestinale, sans doute *via* la voie Wnt, et que les arguments moléculaires - induction des gènes *Irg5*, *olfm4* et *Ascl2* - sont convaincants. L'éditorial qui accompagne cet article [2] est plus réservé, non sur les données obtenues chez la souris, mais sur la possibilité de les vérifier chez les patients. En outre, il soulève plusieurs questions intéressantes dont celle de la difficulté de standardisation des préparations pharmacologiques dérivées de mélanges d'herbes dont la culture est mal contrôlée et les principes actifs inconnus, ainsi que l'existence d'effets secondaires potentiels non négligeables. Le second article, publié dans le très sérieux *N Engl J Med* [3], rapporte les résultats d'un essai contrôlé dans la fibromyalgie comparant l'effet

de séances de tai chi (太極拳) versus des séances de stretching et de développement personnel et bien-être (60 min, deux fois par semaine pendant 12 semaines). Cette maladie chronique et fréquente est très mal comprise, et la médecine assez démunie pour soulager l'inconfort important que créent chez les patients la fatigue, l'insomnie et les douleurs. L'efficacité des deux approches était jugée sur la valeur du score obtenu en réponse à un questionnaire tout à fait validé dans cette maladie, et indiscutablement, le tai chi a été très efficace. Mais l'éditorial associé [4] soulève là aussi plusieurs questions : quel est le rôle d'un effet placebo du tai chi ? Quel sham tai chi pourrait-on imaginer pour réaliser une approche en double aveugle ? Les critères d'évaluation dans les essais thérapeutiques classiques ne sont manifestement pas applicables à ces approches thérapeutiques, et il faudra donc avoir de l'imagination (et de la volonté) pour en inventer de nouveaux et convaincre le corps médical de l'efficacité de ces approches dites « alternatives » appréciées des patients et... économiquement fort rentables ! ♦



Laure Coulombel

Médecine/Sciences

laure.coulombel@inserm.fr

¹ Irinotécan est un inhibiteur de la topoisomérase de type I, et le 5FU le 5 fluoro-uracile.



L'autophagie humaine à l'échelle globale, un réseau protéique très connecté

1. Xie Z, Klionsky DJ. *Nat Cell Biol* 2007 ; 9 : 1102-9.
2. Mizushima N, et al. *Nature* 2008 ; 451 : 1069-75.
3. Behrends C, et al. *Nature* 2010 ; 466 : 68-76.

> **L'autophagie est un mécanisme cellulaire très conservé chez les eucaryotes, qui dégrade et recycle en masse des**

composants du cytoplasme, en particulier des protéines à longue durée de vie et des organites sénescents [1]. Au cours de ce processus, des portions du cytoplasme sont séquestrées dans des vésicules à double membrane, les autophagosomes, qui, par fusion avec des lysosomes, forment des autolysosomes qui dégradent leur contenu. L'autophagie est indispensable au maintien de l'homéostasie cellulaire et intervient dans de nombreux contextes physio(patho)logiques comme la survie, le développement, la neurodégénérescence, les infections ou encore le cancer [2]. L'autophagie est très régulée par une cascade de réactions moléculaires impliquant notamment les protéines autophagiques ATG (*autophagy-related genes*), mais beaucoup restent encore largement inconnues. Obtenir une vision globale de cette machinerie et identifier des protéines de l'autophagie à l'interface d'autres fonctions cellulaires sont des défis d'envergure pour une meilleure compréhension du rôle de l'autophagie dans les pathologies humaines. Dans un travail récent publié dans *Nature*, Behrends et al. [3] ont significativement enrichi le jeu de données moléculaires pour l'étude de l'autophagie mis à disposition de la communauté scientifique. En utilisant une approche protéomique globale (spectrométrie de masse), ces auteurs ont identifié 409 interactions réparties entre 65 protéines différentes, qu'ils ont préalablement sélectionnées pour leur rôle dans l'autophagie ou le trafic vésiculaire. Les auteurs proposent que cette armature d'interactions protéiques représente le réseau humain autophagique basal. Ce réseau d'interactions n'est pas modifié de façon majeure lors d'inductions expérimentales du processus d'autophagie, suggérant que les modifications post-traductionnelles des protéines ATG sont cruciales

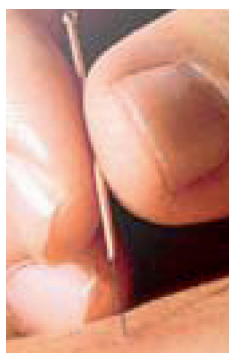
pour l'activation du processus autophagique. Une analyse plus fine des différentes fonctions biologiques associées aux protéines en interaction physique avec

des protéines autophagiques permet de conclure que des fonctions telles que la protéolyse, la transduction du signal, la phosphorylation et le transport vésiculaire sont significativement enrichies. De plus, les auteurs ont détaillé le sous-réseau autophagique ATG8 essentiel à la coordination de l'assemblage des autophagosomes. Ce sous-réseau est fortement enrichi en petites protéines GTPases de signalisation, en protéines de transport et de localisation protéiques, de protéolyse, d'ubiquitinylation et de phosphorylation, et intervenant dans les modifications des acides aminés/protéines. Les auteurs ont également évalué la capacité de 86 des nouveaux régulateurs potentiels identifiés par leur approche globale à moduler fonctionnellement l'autophagie. Ils ont utilisé des ARN interférents réprimant l'expression de chacun de leurs candidats putatifs ; les auteurs ont suivi les perturbations de l'autophagie basale ou induite et identifié de nombreux nouveaux régulateurs positifs ou négatifs de l'autophagie. Ce travail d'envergure alliant approches de biologie systémique et analytique repousse encore plus loin les limites de notre connaissance de l'autophagie et fournit une source très importante de données pour la compréhension des rouages moléculaires régulant ce processus majeur de l'homéostasie cellulaire. ♦

Isabel P. Grégoire

Inserm U851, Lyon, France

isabel.gregoire@inserm.fr



> **On attribue les bienfaits de l'acupuncture, outre l'effet placebo, à l'action centrale de peptides opioïdes libérés en réponse à la stimulation des voies sensitives, ce qui n'est pas totalement satisfaisant car les effets analgésiques de l'acupuncture sont uniquement locaux. Un article de *Nature Neurosciences* offre maintenant une explication locale convaincante de l'effet anti-nociceptif de la piqûre du point Zusanli (point d'acupuncture situé sur la jambe, trois pouces sous le genou et à une largeur de doigt de l'arête du tibia, côté extérieur) [1]. Dans deux modèles de douleur chronique (inflammatoire ou neuropathique) chez la souris, Nanna Goldman et**

al. montrent que la piqûre de ce point (proche du nerf péronier qui innerve la patte arrière) avec rotation intermittente de l'aiguille pendant 30 min (comme dans une séance chez l'homme), entraîne la libération de nucléotides à adénosine (ATP, ADP, AMP) d'où l'adénosine est libérée (taux multiplié par 24, mesuré par microdialyse). Si les nucléotides sont responsables de la réponse nociceptive initiale ressentie lors de la piqûre, l'adénosine, via son récepteur A1R, α , elle, une action anti-nociceptive. L'article est très convaincant dans sa démonstration : il élimine un effet placebo, démontre que l'acupuncture est inefficace chez les souris dont le gène codant A1R est invalidé, ou si elle est appliquée sur l'autre patte, et qu'un agoniste de A1R mime l'effet de l'acupuncture s'il est injecté du côté de la patte douloureuse. Qui plus est, la stimulation du point Zusanli et l'agoniste de A1R diminuent l'activation du cortex cingulaire antérieur, région du cerveau impliquée dans

1. Goldman N, et al. *Nat Neurosci* 2010 ; 13 : 883-8.

Le point Zusanli a perdu son mystère

la perception de la douleur. Cet effet est toutefois retardé dans le cas de l'acupuncture, ce qui est en accord avec le délai observé chez l'homme dans le soulagement de la douleur par acupuncture. D'un point de vue mécanistique, l'adénosine n'est pas produite en intracellulaire mais dans l'espace extracellulaire, et ce via des ectonucléotidases qui dégradent ATP et AMP, dont la phosphatase prostaticque acide présente dans le muscle à proximité du point Zusanli. Ultérieurement, la dégradation de l'adénosine par l'adénosine désaminase (ADA), ou sa migration dans la cellule, termine l'action anti-nociceptive. Il n'a pas échappé à Nanna Goldmann et al. que le blocage de l'ADA pourrait donc prolonger l'effet de l'acupuncture, ce qu'ils ont démontré facilement avec les inhibiteurs qui sont sur le marché. Les firmes pharmaceutiques vont certainement tirer parti de ces résultats, mais les cafetiers risquent de faire grise mine, car le café (comme le thé) est un puissant inhibiteur de l'A1R. Et le corps médical sera peut-être un peu moins sceptique... ♦

Laure Coulombel

Médecine/Sciences

laure.coulombel@inserm.fr



> **Les contrefaçons de médicaments sont devenues une menace mondiale, touchant une centaine de pays en 2008, en augmentation depuis d'environ 25%, sans aucune tendance à la diminution d'après les organisations de surveillance américaines ou européennes.** La mondialisation et la demande généralisée de médicaments bon marché sont deux facteurs favorisant. Les exigences de licence, les contrôles de qualité insuffisants, et les commandes par internet échappant aux contrôles y contribuent aussi. Une série de petites publications envisage ce problème dans un numéro récent de *Nature Medicine* [1] et insiste sur l'importance d'une coopération internationale pour combattre ce phénomène, impliquant gouvernements et industrie. Il ne faut pas confondre une drogue contrefaite et un produit qui n'atteindrait pas les standards internationaux ou un générique. La définition de l'OMS est précise : elle insiste sur le caractère délibéré et frauduleux, qu'il s'agisse de produits toxiques ou de produits sous dosés en principes actifs et présentés dans un emballage factice. Le marché de ces contrefaçons est florissant avec un gain de 55 milliards de £ en 2010 [2]. Les produits viennent souvent de Chine, avec un circuit du profit qui retourne au Moyen-Orient, mais ce modèle n'est pas exclusif. Dans nos pays, les produits les plus souvent contrefaits et achetés touchent ceux qui ciblent l'appareil génito-urinaire (sujets désirant éviter un médecin), mais aussi les domaines infectieux, alimentaire et cardio-vasculaire ; leur utilisation peut être dévastatrice quand ils contiennent des ingrédients dangereux. Un cas particulier est celui de la contrefaçon des anti-paludéens, particulièrement visée par les faussaires [3]. Il s'adresse à une clientèle pauvre, souvent malade, qui cherche à acheter à moindre prix sur les marchés. Dans le cas de l'artémisine et de ses dérivés, actuellement les produits efficaces de première intention,

Les contrefaçons en pharmacie : leur fréquence, leur danger

1. Sheferd M. *Nat Med* 2010 ; 16 : 366.
2. Jackson G. *Int J Clin Pract* 2009 ; 63 : 191.
3. Willyard C. *Nat Med* 2010 ; 16 : 362.
4. Dolgin E. *Nat Med* 2010 ; 16 : 362.
5. Torres C. *Nat Med* 2010 ; 16 : 363.

le conditionnement associé à un autre antipaludéen a temporairement rendu difficile la détection d'une falsification. Deux techni-

ques ont été mises au point, colorimétrie ou par chromatographie en couche mince, pour lesquelles il importe de réduire au minimum le prix d'un équipement. Un aspect supplémentaire est d'assurer la formation médicale de ceux qui devront appliquer ces techniques de laboratoire, mais surtout celle du public et des spots télévisuels ont été diffusés ; ils insistent sur un possible effet léthal presque immédiat, dû par exemple à la présence de mort aux rats dans le médicament [4, 5]. Enfin, là aussi, les conséquences sanitaires et financières sont impressionnantes si on table sur 8 millions de traitements par an et 800 000 traitements inefficaces : 4 000 décès d'enfants et 3,2 millions de jours au total employés à payer des traitements sans action. Il s'agit sûrement d'une urgence. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin, Paris, France

✉ dominique.labie@inserm.fr

Les chauves-souris, menaçantes mais aussi menacées...

> **Bien qu'appartenant toutes à l'ordre des**

1. Labie D, Gilgenkrantz, S. *Med Sci (Paris)* 2006 ; 22 : 75-7.
2. Streicker DG, et al. *Science* 2010 ; 329 : 676-9.
3. Castilho JG, et al. *Virus Res* 2010 (sous-presse).
4. Frick WF, et al. *Science* 2010 ; 329 : 679-82.

mammifères chiroptères, les nombreuses espèces de chauves-souris diffèrent, certaines d'entre elles pouvant être le réservoir de virus (rage, Ebola, Hendra, Nipah, syndrome respiratoire aigu sévère...) qu'elles transmettent à l'homme [1], d'autres étant au contraire la proie d'agents pathogènes menaçant leur survie. Une série d'articles publiés en août apportent des données récentes à l'appui de ces deux allégations. Les morsures par les chauves-souris contaminées sont désormais la cause principale de l'infection de l'homme par le virus de la rage sur le continent américain. Sur ce thème, un groupe de chercheurs s'est intéressé à caractériser l'expansion du virus de la rage parmi 23 espèces de chauves-souris aux États-Unis, pour comprendre l'influence de leurs origines géographiques, de leurs espèces et des séquences virales sur la transmission animale [2]. Il existe de multiples souches de virus, dont chacune est presque strictement confinée à une seule espèce de chauve-souris. Chaque souche de virus évolue rapidement au cours de sa transmission. Le séquençage du gène de la nucléoprotéine pour 372 virus extraits des cerveaux infectés montre effectivement qu'une souche spécifique est transmise préférentiellement à son espèce hôte ou à des espèces phylogénétiquement proches, et le plus souvent à l'intérieur d'une zone géographique. Cependant, il existe aussi de nombreuses transmissions (l'étude en a estimé 43) entre espèces relativement éloignées, qui correspondraient à des infections « sans issues », non transmissibles. Un fait remarquable est que la dispersion géographique des différentes espèces de chauves-souris contaminées est inégale, puisqu'elles peuvent être soit confinées à une région, soit présentes aux quatre points cardinaux des États-Unis. Un second groupe a analysé l'évolution des séquences virales entre 2004 et 2005, cette fois à partir d'échantillons du système nerveux central de 29 patients décédés de la rage suite à la morsure de chauves-souris hémato-phages *Desmodus rotundus*, de vrais vampires, dans

les régions de l'Amazonie (Brésil et Équateur) [3]. Là aussi, les résultats démontrent que chez une même espèce de chauve-souris hôte, le virus évolue différemment et rapidement dans le temps et dans l'espace pour former des souches divergentes spécifiques à différentes régions



entre les côtes atlantique et pacifique. Loin de ces travaux sur des espèces « menaçantes » pour l'homme, une autre étude collaborative a porté sur une maladie émergente depuis 2006 qui touche au moins sept espèces de chauves-souris dans les régions nord-est des États-Unis et au Canada [4]. Il s'agit du syndrome dit « du nez blanc » (*white-nose syndrome*, WNS) associé à l'apparition d'un anneau blanc autour du nez et dû au champignon *Geomyces destructans*. Celui-ci infecte notamment la petite *Myotis lucifugus* brune, considérée en tant qu'insectivore comme utile à l'équilibre écologique. Le champignon pousse sur les tissus exposés des chauves-souris en cours d'hibernation, provoquant leur mort suite à un réveil prématuré et à une perte précoce de leur réserve en graisse. Les calculs basés sur le déclin des colonies en quatre ans prédisent une extinction de l'espèce *M. lucifugus* dans ces régions au cours des 16 prochaines années. Les auteurs souhaitent alermer les autorités pour qu'une agence officielle assure le suivi des maladies émergentes chez les animaux sauvages. Rien n'est dit sur les stratégies qui pourraient être instaurées pour juguler la maladie. En outre, on ignore si le WNS a été observé chez des espèces de chauves-souris contaminées par des virus dangereux pour l'homme... Ainsi pourrait survenir un moyen « naturel » qui éliminerait les porteurs de virus, mais ce n'est sûrement pas si simple... ♦

Danièle Kerbiriou-Nabias

Médecine/Sciences

✉ daniele.kerbiriou-nabias@inserm.fr