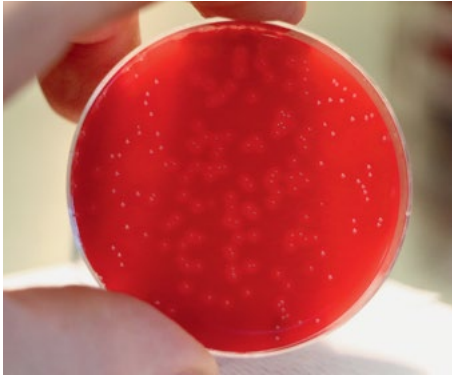


Coqueluche

Améliorer la protection vaccinale



© CAMILLE LOCHT

Culture de *Bordetella pertussis*, l'agent causal de la coqueluche

La coqueluche est une maladie aux conséquences graves, voire fatales chez le jeune enfant. Face à sa recrudescence, certains pays recommandent la vaccination des femmes enceintes lors du 3^e mois de grossesse. Cette stratégie protège le nouveau-né par le transfert placentaire des anticorps maternels. Des études ont toutefois révélé d'éventuelles interférences entre ces anticorps et ceux générés par la vaccination des enfants à six semaines de vie. Pascal Feunou, Nathalie Mielcarek et Camille Locht (☛) du Centre d'infection et d'immunité de Lille ont exploré ces potentielles interactions chez la souris. Si la vaccination maternelle offre bien une protection à la progéniture, elle s'amenuise rapidement lorsque les souriceaux reçoivent le même vaccin que leur génitrice. En revanche, ce n'est pas le cas avec l'inoculation d'un vaccin différent. Les auteurs invitent à des études complémentaires chez l'être humain, notamment concernant le rôle précis des anticorps en jeu, et à utiliser des vaccins différents pour la mère et le nourrisson.

P. N.

☛ Pascal Feunou, Nathalie Mielcarek, Camille Locht : unité 1019 Inserm/Université Lille 1/Institut Pasteur de Lille/CNRS - Université Lille 2 Droit et santé, Centre d'infection et d'immunité de Lille

☛ P. Feunou et al. *Vaccine*, 17 février 2016 ; 34 (8) : 1062-9

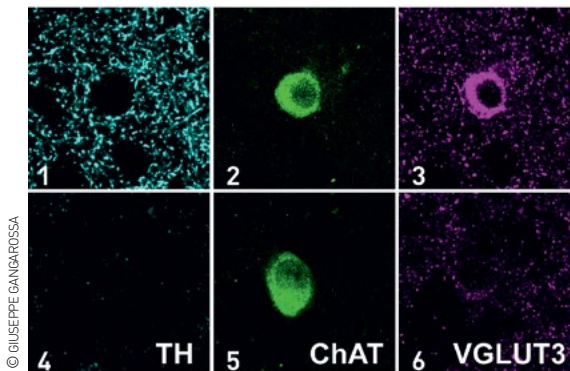
Maladie de Parkinson

Réduire les effets secondaires du traitement

Le traitement de la maladie de Parkinson par la L-Dopa s'accompagne, à plus ou moins long terme, de l'apparition de mouvements involontaires appelés dyskinésies. Giuseppe Gangarossa (☛) et ses collègues se sont intéressés aux mécanismes moléculaires impliqués dans leur mise en place, en se focalisant sur VGLUT3, un transporteur du glutamate. Pourquoi ? Car certains neurones impliqués dans les dyskinésies utilisent, en effet, ce neurotransmetteur pour envoyer leurs signaux. Résultat ? Les souris dépourvues de VGLUT3 ne développaient pas de dyskinésies liées à la L-Dopa. Diminuer la synthèse, ou l'activité, de VGLUT3 serait une piste prometteuse pour réduire les effets secondaires de ce traitement. F. M.

☛ Giuseppe Gangarossa : unité 1191 Inserm/CNRS - Université de Montpellier, Institut de génomique fonctionnelle

☛ G. Gangarossa et al. *Neurobiol. Dis.*, mars 2016 ; 87 : 69-79



© GIUSEPPE GANGAROSSA

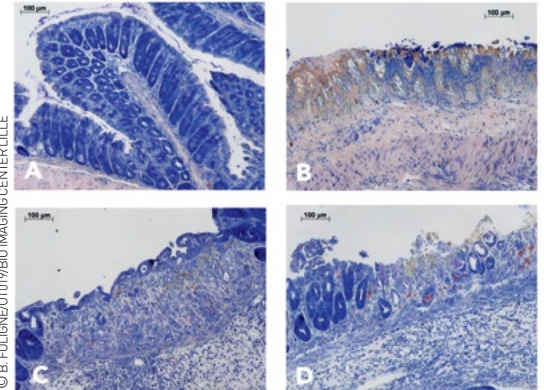
Souris « contrôle »

Souris dyskinésiques

L'absence d'immunoréactivité pour la tyrosine hydroxylase (TH, cyan en 4) confirme la perte de neurones dopaminergiques innervant le striatum chez des souris dyskinésiques. L'expression de VGLUT3 (magenta, 6) par les interneurons cholinergiques (vert, 2 et 5) est diminuée chez les souris développant des dyskinésies suite à l'administration répétée de L-Dopa.

Pollution

Métaux lourds et inflammation



© B. FOLIGNÉ/UNIT/1910 IMAGING CENTER LILLE

Coups histologiques de côlons de souris montrant un tissu sain (A), enflammé (B) et partiellement protégé après ingestion orale de sels de cadmium (C) et de plomb (D)

L'exposition orale à des métaux lourds entraîne généralement l'apparition de conditions favorables aux inflammations intestinales. Aussi, les équipes de Benoît Foligné (☛) et Cécile Vignal (☛) ont étudié le développement de plusieurs de ces inflammations chez des souris exposées à du plomb et du cadmium. Étonnamment, celles ingérant régulièrement de petites doses de ces métaux étaient protégées contre certaines inflammations intestinales. L'effet clinique de ces polluants peut donc être très différent, selon le temps d'exposition et la dose. F. M.

☛ Benoît Foligné : unité 1019 Inserm/Université Lille 1/Institut Pasteur Lille/CNRS - Université Lille 2 Droit et santé, Centre d'infection et d'immunité de Lille

☛ Cécile Vignal : unité 995 Inserm/CHRU Lille - Université Lille 2 Droit et santé, Centre international de recherche sur l'inflammation de Lille

☛ J. Breton et al. *Sci. Rep.*, 11 janvier 2016 ; 6 : 19200

Revue systématique Exhaustivité à revoir

Synthétisant les connaissances sur tous les traitements concernant une maladie, les revues systématiques (RS) ont pour rôle d'aiguiller les praticiens dans leurs choix thérapeutiques. Une équipe menée par Philippe Ravaut (☛) a vérifié si elles permettaient bien d'avoir une vue exhaustive et actualisée des différents traitements et de leurs effets comparés. Elle s'est ainsi penchée sur les RS disponibles entre 2009 et 2015 pour les traitements de seconde ligne du cancer du poumon. Les résultats sont alarmants : dans les 29 RS étudiées, il manquait ainsi jusqu'à 66 % des traitements existants ou encore 70 % des essais ! Des informations pourtant disponibles. Au-delà de ce constat, les chercheurs appellent à une nouvelle méthodologie des RS. Ils en proposent une, intitulée *live cumulative network meta-analysis*. Elle permet une mise à jour périodique en y intégrant les nouveaux traitements et essais cliniques au fil de leur parution. Et ce, par une

communauté de chercheurs et médecins spécialistes à l'origine de la RS initiale, plus large que celle mobilisée actuellement. P. N.

☛ Philippe Ravaut : unité 1153 Inserm/Inra/Université Paris 7-Denis Diderot/Université Paris 13-Paris Nord/INRA - Université Paris-Descartes, Centre de recherche épidémiologie et statistique Sorbonne Paris Cité

☛ P. Créquit et al. *BMC Medicine*, 20 janvier 2016 ; 14 (1) : 8

C QUESACO ? comme cryptorchidie.

Non, il ne s'agit pas d'une maladie touchant les orchidées. Encore que. Du grec *crypto*, « caché » et *orkhis*, « testicule », la cryptorchidie désigne l'absence d'un ou des deux testicules dans le scrotum, ces premiers n'étant pas descendus jusque-là. Ils semblent donc cachés à l'intérieur du corps. Il s'agit d'une des anomalies les plus fréquentes à la naissance (5 %). Dans le cadre de leurs travaux sur la production de gamètes, Francis Poulat, chargé de recherche Inserm, et ses collègues de l'équipe Développement et pathologie de la gonade, à l'Institut de génétique humaine, s'intéressent aux dysfonctionnements affectant la maturation des organes reproducteurs, dont fait partie la cryptorchidie. Le rapport avec les fleurs ? Certains de leurs tubercules ressembleraient à des testicules... J. C.

Leucémie

L'acide rétinoïque contre la rechute

Bien que la majorité des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) bénéficient d'une rémission complète après chimiothérapie intensive, la plupart d'entre eux rechutent malheureusement, avec un faible taux de survie à 5 ans. En cause ? Des blastes (☛) chimiorésistants. Cependant, parmi ces malades, 15 % présentent une mutation du gène codant pour une enzyme clé du métabolisme cellulaire, l'isocitrate déshydrogénase (IDH). Une mutation porteuse d'espoir, d'après les travaux de l'équipe de Jean-Emmanuel Sarry (☛), à Toulouse. En effet, grâce à un modèle murin de xéno greffe, les chercheurs ont montré que la mutation d'IDH, via une dérégulation de la différenciation (☛), entraînait une sensibilité accrue des

cellules cancéreuses aux traitements à base d'acide rétinoïque (ATRA). De plus, ils ont aussi élaboré un traitement associant cette molécule au dasatinib, couramment prescrit pour traiter la leucémie. Les deux molécules existant déjà en clinique, ces résultats constituent donc un premier pas vers la mise au point d'un traitement de la LAM en rechute chez les patients porteurs de cette mutation particulière. J. C.

☛ Blaste

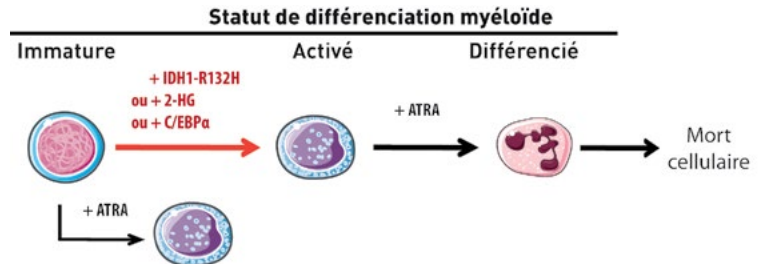
Cellule immature de la lignée hématopoïétique

☛ Différenciation

Processus aboutissant à la formation de cellules spécialisées

☛ Jean-Emmanuel Sarry : unité 1037 Inserm - Université Toulouse III-Paul Sabatier, Centre de recherche en cancérologie de Toulouse, équipe RESIST@ML

☛ H. Boutzen et al. *JEM*, 7 mars 2016, doi : 10.1084/jem.20150736



En présence d'acide rétinoïque (ATRA), les cellules leucémiques myéloïdes immatures ont une différenciation incomplète. Mais s'il y a mutation d'IDH, ajout de 2-HG ou du facteur de transcription C/EBPα, les blastes deviennent plus sensibles à l'ATRA, se différencient complètement en neutrophiles et meurent.

Génétique

Les mutations d'épissage : plus nombreuses qu'attendu

L'épissage est un processus de maturation de l'ARN qui assemble certaines parties transcrites d'un gène (exons) et en exclut d'autres (introns) pour en réguler l'expression. Omar Soukariéh (☛) et ses collègues se sont intéressés au gène MLH1, lié à des cancers héréditaires.

Ils ont ainsi découvert que 12 nouvelles mutations touchant l'exon 10 de ce gène affectaient justement cet épisode de maturation, en plus des 5 déjà connues sur ce même exon. Ils ont aussi démontré que de nouveaux outils bioinformatiques permettent de

prédire ces anomalies. Cela pourrait faciliter l'identification de mutations délétères. F. M.

☛ Omar Soukariéh : unité 1079 Inserm - Université de Rouen, Génétique du cancer et des maladies neuropsychiatriques

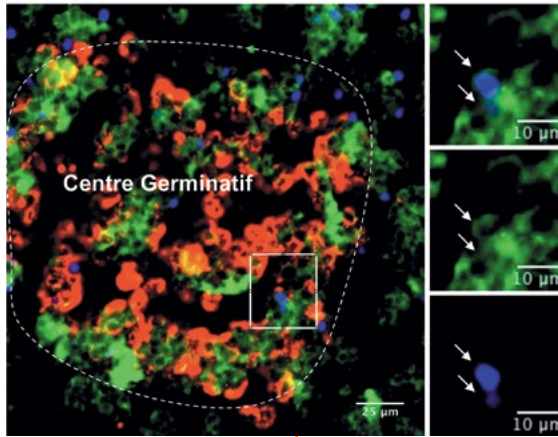
☛ O. Soukariéh et al. *PLoS Genet*, 13 janvier 2016 (en ligne) doi : 10.1371/journal.pgen.1005756

Immunité

Améliorer la vaccination ?

Lors d'une infection, nos globules blancs producteurs d'anticorps se multiplient sous le contrôle des cellules T folliculaires régulatrices.

Meryem Aloulou El M'Ghari (👁) et ses collègues ont justement découvert que ces cellules pouvaient dériver de deux populations cellulaires différentes, en fonction des conditions inflammatoires. Mais surtout, leur activité peut être spécifique à une cible donnée. En utilisant les capacités des cellules T folliculaires régulatrices qui découlent de leur double origine possible, l'efficacité de certains vaccins pourrait être améliorée. F. M.



© MERYEM ALOULO

7 jours après vaccination, les cellules T naïves (vert) deviennent des cellules folliculaires régulatrices (Foxp3 en bleu) et se localisent dans le centre germinatif (rouge), où elles régulent la maturation des anticorps.

👁 Meryem Aloulou El M'Ghari : unité 1043 Inserm/CNRS - Université Toulouse III - Paul Sabatier, Centre de physiopathologie de Toulouse Purpan

📄 M. Aloulou et al. *Nature Communications*, 28 janvier 2016 : 7 : 10579

Cancer du rein

Nouvelles cibles en immunothérapie ?

Représentant près de 80 % des cancers du rein, les carcinomes rénaux à cellules claires (CRcc) sont, la plupart du temps, associés à une perte de fonction du gène suppresseur de tumeur von Hippel-Lindau (VHL). L'équipe Inserm dirigée par Salem Chouaib (👁) s'est intéressée à la relation entre cette déficience génétique et la mauvaise réponse de ces cancers rénaux à l'immunothérapie anti-PD-1/PD-L1. Ce traitement vise à empêcher l'interaction entre la protéine PD-1, exprimée à la surface des lymphocytes T, et la protéine PD-L1, à surface les cellules tumorales, interaction qui permet à ces dernières d'échapper à la réponse immunitaire. Les chercheurs ont donc évalué le niveau d'expression de PD-L1 sur différentes séries de tumeurs rénales. Résultat : il existe une corrélation significative entre l'expression de PD-L1

et la perte de fonction du gène VHL. Surtout, ils ont montré que cette expression était directement régulée par le facteur de transcription (👁) HIF-2, surexprimé suite à la perte de fonction de VHL. Autant de nouvelles pistes pour améliorer la réponse à l'immunothérapie de ce type de cancer. P. N.

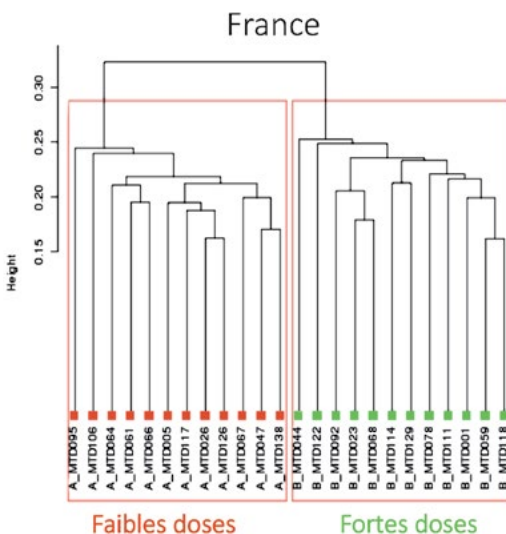
Facteur de transcription

Protéine qui régule l'expression des gènes.

👁 Salem Chouaib : unité 1186 Inserm/Gustave-Roussy/École pratiques des hautes études - Université Paris-Sud 11, Immunologie intégrative des tumeurs et génétique oncologique

📄 Y. Messai et al. *European Urology*, 17 décembre 2015
doi : 10.1016/j.eururo.2015.11.029

Traitement de substitution Épigénétique du bon dosage



© CYNTHIA MARIE-CLAIRE

Quelle dose de méthadone faut-il prescrire aux patients héroïnomanes pour les stabiliser dans un programme de substitution et éviter la rechute ? Selon l'individu, elle peut varier de 5 à plus de 300 mg par jour. Sa détermination est actuellement empirique, avec des risques de non-efficacité en cas de sous-dosage, ou d'effets délétères en cas de surdosage. Cynthia Marie-Claire et Florence Vorspan (👁) se sont intéressées aux différences épigénétiques (👁) observées entre patients équilibrés à faible et à forte dose. Ainsi, il existe une corrélation entre l'appartenance à l'un des deux groupes et la méthylation de l'ADN - une des marques épigéné-

tiques - de 13 gènes. Cette corrélation a été vérifiée sur une seconde cohorte suisse. Des études complémentaires seraient nécessaires pour déterminer si les phénomènes épigénétiques observés prédisposent la réponse à une certaine dose de méthadone - dans ce cas, il serait possible de prédire le bon dosage grâce à une prise de sang -, ou s'ils résultent de la prise de méthadone elle-même. P. N.

Épigénétique

Ensemble des mécanismes par lesquels l'environnement et l'histoire individuelle influent sur l'expression des gènes.

Les patients stabilisés avec de fortes ou faibles doses de méthadone forment 2 groupes distincts en fonction de la méthylation de leur ADN.

👁 Cynthia Marie-Claire, Florence Vorspan : unité 1144 Inserm - Université Paris-Descartes, Variabilité de réponse aux psychotropes

📄 C. Marie-Claire et al. *Epigenomics*, février 2016 : 8 (2) :181-95