



SOMMAIRE DES BRÈVES

- 149 • Le FGF23, un nouvel intervenant dans le contrôle de la sécrétion de parathormone (PTH)
- 150 • Obtenir l'abstinence chez des sujets qui présentent une cirrhose alcoolique
- 150 • Le chikungunya, une maladie de moins en moins exotique
- 151 • Comment le *Vibrio cholerae* contrôle sa virulence
- 151 • Comment récidivent les infections urinaires à *Escherichia coli* ?
- 152 • Obésité de l'enfant... Coronaropathie de l'adulte ?
- 152 • Adaptation à l'homme des virus grippaux aviaires
- 153 • Les maîtres chanteurs
- 153 • Recombinaison du pneumocoque et échappement vaccinal
- 154 • Un répresseur de tumeur chez les trisomiques
- 154 • Le nain jaune et la dame de Florès : une absence de péricentrine ?
- 155 • Autisme et recherches génétiques
- 156 • Enfin une « thérapie génique » pour les sujets X fragile ?

Le FGF23, un nouvel intervenant dans le contrôle de la sécrétion de parathormone (PTH)

➤ **Le facteur de croissance des fibroblastes-23 (fibroblast growth factor-23, FGF23)** (→) m/s 2007, n° 11, p. 1045 est sécrété par les ostéocytes et les ostéoblastes en réponse à une hyperphosphatémie ou après administration de 1,25-dihydrocholécalférol [1] (→). Il agit sur ses tissus cibles en se liant à plusieurs types de récepteurs spécifiques (FGFR), mais seulement si le corécepteur Klotho est également présent. Dans les reins, le FGF23 inhibe la réabsorption des phosphates et diminue la synthèse de 1,25-dihydrocholécalférol. Ben-Dov *et al.* [2] ont recherché si les parathyroïdes étaient un organe cible du FGF23 chez le rat. Ils ont d'abord montré par immunoprécipitation et immunohistochimie que le corécepteur Klotho était présent dans les parathyroïdes, mais non dans la thyroïde avoisinante. Il en est de même pour FGFR1 et FGFR3. L'étape suivante fut de traiter des rats en leur injectant par voie intra-péritonéale pendant 5 jours, soit du FGF23 recombinant porteur de 2 mutations (R176Q et R179Q) qui limitent la protéolyse du peptide, soit, à titre de témoin, du FGF23 tronqué à son extrémité carboxy-terminale, ce qui le rend incapable de se lier à Klotho. On constata, comme prévu, une hypophosphatémie et une diminution de la concentration de 1,25-dihydrocholécalférol, mais aussi une diminution de la concentration de PTH associée à une moindre expression de l'ARNm de la PTH dans les parathyroïdes. En outre, l'expression de Klotho était augmentée et la voie des MAP-kinases (*mitogen activated protein kinases*) stimulée, comme en témoignait la phosphorylation de ERK1/2



Les Parques

(*extracellularly regulated kinases*). L'activation de cette voie peut être considérée comme

responsable du maintien d'un état permanent d'inhibition de la sécrétion de PTH parce que l'administration de U0126, un inhibiteur des MAP-kinases, prévient l'effet inhibiteur du FGF23. Des expériences *in vitro* sur des cultures organotypiques de parathyroïdes de rat confirmèrent ces résultats. Le FGF23 porteur des mutations R176Q et R179 Q diminua la sécrétion de PTH et l'inhibiteur U0126 supprima cet effet, montrant ainsi qu'il s'agissait d'un effet direct

1. Ardaillou R. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 1045.
2. Ben-Dov IZ, , *et al. J Clin Invest* 2007 ; 117 : 4003-8.

de FGF23 sur les parathyroïdes. Ces résultats ajoutent un nouveau mode de contrôle de la sécrétion de PTH à ceux déjà connus (la calcémie, la phosphatémie et la concentration de 1,25-dihydrocholécalférol activatrices ou inhibitrices selon leurs concentrations). Le

FGF23 a un effet direct suppresseur. Mais, la diminution de la phosphatémie et de la concentration de 1,25-dihydrocholécalférol qu'il induit aboutissent à des résultats opposés et en outre diminuent la sécrétion du peptide. Cet ensemble d'événements constitue ainsi une nouvelle boucle régulatrice du métabolisme phosphocalcique. ♦

Raymond Ardaillou

raymond.ardaillou@academie-medecine.fr

Obtenir l'abstinence chez des sujets qui présentent une cirrhose alcoolique

> L'alcool reste en Europe une cause majeure d'intoxication; il est

aussi la cause principale de cirrhose dont le seul traitement est l'abstinence, souvent difficile à obtenir tant est grand le besoin maladif de boire. À ce stade de l'intoxication alcoolique, quand l'atteinte hépatique a pour conséquence une élévation des transaminases, la prescription est difficile; la majorité des produits connus sont, en effet, métabolisés par le foie, et auraient de ce fait une action nocive. Une équipe italienne de Rome présente

une série de résultats intéressants obtenus par l'usage d'un agoniste des récepteurs B du GABA (acide γ -aminobutyrique), le baclofen [1]. Ce produit agit sur la demande, son métabolisme hépatique est très faible (< 15%), il est éliminé, non modifié, par le rein. L'expérience a été menée en double aveugle pendant 3 ans et a concerné 148 cirrhotiques avérés (18-75 ans), hommes et femmes, dont la consommation quotidienne d'alcool était ≥ 5 consommations¹. Après une hospitali-

sation de 3 jours, et avec la collaboration d'un membre de la famille, le traitement a comporté 5, puis 10 mg/jour de baclofen pendant 12 semaines. L'abstinence obtenue était significativement plus élevée chez les sujets recevant du baclofen *versus* placebo (71 % *versus* 29 %, $p = 0,0001$). Elle s'est aussi prolongée sans rechute autre qu'épisodique, et ne s'est accompagnée d'aucun effet secondaire hépatique. Une amélioration biologique sensible a aussi été constatée, portant sur les transaminases, γ -glutamyltransférase et alanine aminotransférase, le taux de bilirubine et l'augmentation de l'albumine sérique. Ces résultats sont loin d'être absolus. Dans les deux séries il y a eu la même proportion de déflections en cours de traitement, et, même dans la série baclofen, quelques rechutes plus ou moins importantes. Toutefois, la molécule de baclofen ayant une certaine efficacité, ce type d'essais prolongés est justifié dans ces stades avancés où la désintoxication est si difficile à obtenir. ♦

1. Addolorato G, et al. *Lancet* 2007; 370 : 1915-22.

¹ Une consommation = 1 verre de vin de 15 cl à 13,5°.

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr



1. Enserink M. *Science* 2007; 318 : 1860-1.
2. Pialoux G, et al. *Lancet Infect Dis* 2007; 7 : 319-27.
3. Reiter P, et al. *Lancet Infect Dis* 2006; 6 : 463-4.
4. Konstantin A, et al. *PLoS Pathogens* 2007; 3 : 1895-906.
5. Schuffenecker I, et al. *PLoS Med* 2006; 3 : e263.
6. Charrel RN, et al. *Lancet Infect Dis* 2008; 8 : 5-6.

> Le chikungunya a été décrit en Tanzanie en 1953 et, depuis lors, réapparaît épisodiquement en Afrique ou en Asie. Mais il était peu

connu en Europe, et on y attachait peu d'importance. C'était une maladie exotique, étiquetée comme bénigne, jusqu'en 2005, où une épidémie massive a touché près d'un million de personnes et s'est répandue dans tous les territoires de l'Océan Indien. À la Réunion, en particulier, on a observé environ 265 000 cas (presque 40 % de la population), il y a eu de nombreuses formes sévères et plusieurs centaines de décès parmi des gens âgés [1]. L'épidémie a suscité un essor des recherches en France et dans le monde afin de comprendre la cause moléculaire de cette aggravation brutale. Le virus du Chikungunya (CHIKV) est un alphavirus à ARN, monocaténaire, de la famille des *Togaviridae*, dont le vecteur habituel est *Aedes aegypti* commensal des habitations [2]. Dans l'épidémie de 2005-2006 à la Réunion, le vecteur était *Aedes albopictus* d'origine asiatique, ce qui posait donc un nouveau problème d'épidémiologie [3]. Ce

moustique, qui s'attaque plutôt aux macaques - alors que le chikungunya est considéré comme une maladie exclusivement humaine - était abondant pendant l'épidémie. L'analyse du virus a identifié une mutation A→V à la position 226 de la glycoprotéine d'enveloppe E1 qui intervient dans la pénétration cellulaire

Le chikungunya, une maladie de moins en moins exotique

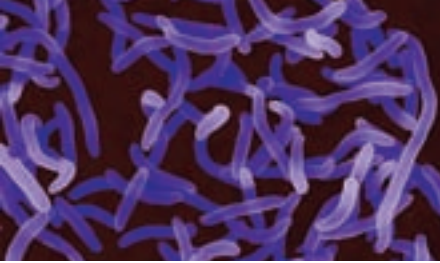
du virus (E1-A226V). L'hypothèse selon laquelle cette mutation pourrait avoir modifié l'infectivité du CHIKV a été émise par une équipe du Texas [4]. Les auteurs ont constaté que le mutant diffusait plus rapidement de la cavité digestive vers la salive. Ils ont aussi montré, dans un modèle murin de souris allaitante, la transmission sélective de la forme E1-226V par *Aedes albopictus*, ce qui n'est pas observé dans la transmission par *Aedes aegypti*. L'hypothèse est donc d'une sélection spécifique de E1-226V après adaptation de CHIKV à *Aedes albopictus* qui ne se produirait pas chez *Aedes aegypti*. L'étude de différents isolats a montré une très grande évolutivité du virus, le polymorphisme pouvant donc intervenir dans l'adaptation du virus à un vecteur particulier [5]. Alors que *Aedes aegypti* n'est pas un moustique de nos pays, *Aedes albopictus* est fréquent en Europe et en Amérique du Nord. Des cas importés ont été signalés en France, et une épidémie s'est produite en Italie coïncidant avec la présence saisonnière des moustiques [6]. Le chikungunya n'est donc plus une maladie réservée au tiers monde. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr





> **La virulence des bactéries s'effectue** par un mécanisme de régulation (*quorum sensing*) qui contrôle l'expression ou la répression de certains

gènes en fonction de la densité de population bactérienne [1]. À faible densité cellulaire, *Vibrio cholerae* est virulent et forme des biofilms, alors qu'à forte densité il perd sa virulence, sous l'action d'un double système d'information : deux auto-inducteurs s'accumulent, les protéines Lux P et Q, puis Lux O aboutissant à la même cascade, désactivant HapR, elle-même responsable d'une inhibition de la virulence. Une vérification expérimentale a prouvé la production, ou non, de biofilms selon que la bactérie se trouve dans l'une ou l'autre condition [2]. Cette spécificité a donné lieu à des recherches, majoritairement menées par la même équipe de Princeton (New Jersey, États-Unis). Les auteurs ont montré le rôle de

Comment le *Vibrio cholerae* contrôle sa virulence

petits ARN complémentaires de l'ARNm de HapR [3]. L'équipe de Princeton vient d'en isoler la molécule signal [4]. Elle est émise par l'enzyme CqsA. Ils ont introduit ce dernier dans *E. coli* (dont la productivité est supérieure à celle de *V. cholerae*), ont recueilli et fractionné le surnageant et obtenu une concentration 10 000 fois supérieure à

celle d'origine. Puis, en utilisant une série de techniques spectroscopiques, ils ont caractérisé la molécule ; il s'agit d'un 3-hydroxytridecan-4-one dont ils ont réussi à obtenir une version synthétique aussi active que la molécule naturelle. Les auteurs émettent l'hypothèse selon laquelle la spécificité de ce signal pourrait expliquer la régulation atypique de virulence de *V. cholerae*, permettant à un système de l'emporter sur l'autre en fonction de l'environnement. Mais ils vont plus loin : ils suggèrent

d'exploiter cette molécule dans un but thérapeutique et d'agir de l'extérieur sur le *quorum sensing* pour inhiber la virulence du germe. Dans le cas de *V. cholerae*, il s'agirait d'éteindre la virulence en simulant un signal ; il faudra, cependant, s'assurer que d'autres effets néfastes, mobilité accrue, mobilisation et diffusion du pathogène ne seront pas induits par cette stratégie [5]. Une expérience analogue d'action sur le *quorum sensing* a été proposée pour *Pseudomonas aeruginosa* [6]. Ainsi, ce contrôle du *quorum sensing* pourrait représenter un autre moyen efficace pour lutter contre certaines infections. ♦

Dominique Labie
Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

1. Waters CM, Bassler BL. *Ann Rev Cell Dev Biol* 2005 ; 21 : 319-46.
2. Hammer BK, Bassler BL. *Mol Microbiol* 2003 ; 50 : 101-4.
3. Hammer BK, Bassler BL. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 11145-9.
4. Higgins DA, et al. *Nature* 2007 ; 450 : 883-6.
5. Parsek MR. *Nature* 2007 ; 450 : 806-7.
6. Sperandio V. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007 ; 5 : 271-6.

> **Les infections urinaires** sont parmi les plus communes, dues

Comment récidivent les infections urinaires à *Escherichia coli* ?

surtout à *Escherichia coli*. Elles sont le plus souvent récidivantes, dues à une contamination d'origine intestinale. Un travail américain pluricentrique analyse et étudie la persistance des bactéries dans les cellules endothéliales de la vessie [1]. Elles y forment des communautés bactériennes intracellulaires (IBC) quiescentes, susceptibles de se dissocier en libérant un flux de bactéries à morphologie filamenteuses. Le mode de formation de ces colonies utilise un mécanisme de communication originellement mis en évidence dans la bioluminescence des bactéries marines, le *quorum sensing* (voir Brève ci-dessus) [2, 3]. Le processus a été contrôlé sur 80 jeunes femmes présentant une cystite aiguë sans complication comparées à 20 jeunes femmes témoins. Des colonies bactériennes (14/80) et des bactéries filamenteuses (33/80) ont été observées dans la première série, jamais chez les témoins. On retrouvait aussi colonies et filaments dans les urines des sujets présentant une cystite. Au cours de l'infection, la production de biofilms protégerait la bactérie contre les antibiotiques, les opsonines, et les neutrophiles grâce à une capsule

1. Rosen DA, et al. *PLoS Med* 2007 ; 4 : e329.
2. Bessler BL. *Cell* 2002 ; 109 : 421-4.
3. Novick RP. *Mol Microbiol* 2003 ; 50 : 1085-6.
4. Mysorekar IU, Hultgren SJ. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006 ; 103 : 14170-5.
5. Opal SM. *PLoS Med* 2007 ; 4 : e349.

d'exo-polysaccharides. Le développement des communautés bactériennes est rapide, celles-ci forment alors, dans les cellules épithéliales de la vessie, des réservoirs quiescents

sessiles, non fixés aux parois [4].

Une exfoliation des cellules épithéliales libère des bactéries protégées contre les agents antimicrobiens et elles repeuplent le tractus urinaire. La formation d'IBC, chez la souris, est un processus dépendant de TLR-4 (*Toll like receptor-4*). Le mécanisme de signalisation par TLR-4 peut être modulé par de nombreux polymorphismes ; ceux-ci seraient-ils un facteur dans la sensibilité à des infections urinaires récurrentes [5] ? Toutes ces données sont évidemment importantes en pratique médicale. Cette sensibilité serait-elle détectable dès un premier épisode ? Le même processus existe-t-il pour d'autres pathogènes ? ♦

Dominique Labie
Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr





> **L'obésité, fléau mondial, touche actuellement les enfants de plus en plus jeunes.** En la matière, les États-Unis ont une longueur d'avance (19 % des enfants de 6 à 11 ans sont en surpoids). Des études du CDC (*Center for Disease Control*) ont souligné la proportion croissante de jeunes obèses [1] et des chercheurs de Chicago ont annoncé de ce fait une possible diminution de l'espérance de vie [2]. L'excès de poids s'accompagne en effet de pathologies sévères et entraîne un surcoût économique [3]. La

solution semble claire : modification du régime alimentaire (éliminant ce qu'on appelle *junk food*), exercice physique régulier, vie moins sédentaire (avec moins de télévision). Malheureusement ces recommandations ne sont pas suivies. Une étude épidémiologique récente pratiquée au Danemark vient de mettre en évidence une relation entre l'obésité de l'enfant et les maladies coronaires à l'âge adulte (CHD) [4]. Dans toutes les écoles du Danemark sont relevés chaque année le poids et la taille des enfants de 7 à 13 ans et l'IMC (indice de masse corporelle). Une cohorte de 276 835 sujets a été étudiée avec un ensemble de paramètres comportant l'âge, le sexe, le

poids à la naissance, le niveau social, et divisée en 5 sous-cohortes. Le registre civil national qui a été instauré au Danemark attribue à chaque individu un numéro CPR (registre central de

1. Ogden CL, et al. *JAMA* 2006 ; 295 : 1549-55.
2. Olchansky SJ, et al. *N Engl J Med* 2005 ; 152 : 1138-45.
3. Ludwig DS. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 2325-7.
4. Baker JL, et al. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 2329-37.



> **Pour qu'un virus de grippe animale soit transmis à l'homme, une mutation de l'hémagglutinine (HA) est indispensable.** C'est la barrière d'espèce qui s'est jusqu'à présent opposée à une diffusion rapide du virus H5N1. Un travail récent, coordonné au MIT (Cambridge, États-Unis), a précisé les modalités de cette adaptation, et a montré que la spécificité de liaison aux récepteurs de l'épithélium n'était pas seulement struc-

turelle, mais conformationnelle [1]. Toutes les épidémies, la grippe de 1918, l'épidémie asiatique de 1957 ou celle de Hong-Kong en 1968, ont été le résultat d'une transition d'un virus aviaire ou porcine vers l'homme. L'épidémie du virus H5N1 a été dévastatrice pour les oiseaux, la transmission interhumaine est restée exceptionnelle. On sait que les HA de virus aviaires ont une spécificité de fixation sur des glycanes, acides sialiques liés en $\alpha 2-3$, les virus humains se fixant à des gly-

canes $\alpha 2-6$ sialylés [2]. En associant deux abords, la fixation du virus sur des puces présentant jusqu'à 200 $\alpha 2-3$ et $\alpha 2-6$ sialyloligosaccharides [3] et l'étude cristallographique par rayons X, les auteurs ont confirmé la spécificité des acides aminés HA qui se lient, et montré que la structure

1. Chandrasekaran A, et al. *Nat Biotech* 2008 ; 26 : 107-13.
2. Carroll SM, et al. *J Biol Chem* 1981 ; 256 : 8357-63.
3. Stevens J, et al. *Nat Rev Microbiol* 2006 ; 4 : 857-64.
4. Bewley CA. *Nat Biotechnol* 2008 ; 26 : 60-1.

Obésité de l'enfant... Coronaropathie de l'adulte ?

la population) qui a permis le suivi de la presque totalité des sujets. Les maladies coronaires ont été recensées, soit dans les registres de sortie d'hôpital, soit dans le registre national de causes de décès : 10 235 hommes et 4 318 femmes pour lesquels les données de d'IMC étaient connues ont été ainsi analysés. Les résultats montrent chez les garçons une corrélation positive dès l'âge de 7 ans, qui va en augmentant régulièrement jusqu'à 13 ans selon une progression linéaire (à 13 ans, 33 % de risque de CHD en plus). Chez les filles, bien que la corrélation existe, elle est nettement plus faible et est détectée entre 10 et 13 ans. Ces résultats ne sont pas biaisés par des données socio-économiques, on les retrouve dans les groupes constitués selon les différents paramètres. Cette importante étude confirme, en les précisant, celles qui ont été faites précédemment dans différents pays, Suède, États-Unis, Angleterre, Écosse. La corrélation observée est plus nette que celle existant entre obésité de l'adulte et maladies coronariennes. Réduire l'obésité de l'enfant devient une urgence de santé publique. ♦

Dominique Labie
Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

Adaptation à l'homme des virus grippaux aviaires

n'est pas seule en cause dans la liaison. Ils ont établi aussi que la spécificité du récepteur est insuffisante à une transmission interhumaine ; il faut aussi que ce récepteur existe comme tel dans le tractus respiratoire supérieur. On a ainsi établi que des $\alpha 2-6$ sialyloligosaccharides sont présentes sur les cellules de poulet utilisés dans les précédentes explorations, mais qu'ils sont courts, par opposition aux formes longues de l'épithélium humain. Or les $\alpha 2-6$ glycanes courts, comme les $\alpha 2-3$ glycanes, adoptent une conformation en cône à laquelle se lient les virus aviaires, alors que les $\alpha 2-6$ glycanes longs des cellules humaines ont une topologie spatiale en forme d'ombrelle ouverte. Des mutations permettant l'adaptation à cette topologie sont

donc les déterminants nécessaires pour un passage de la barrière d'espèce et une transmission à l'homme. Il est évident que d'autres protéines d'enveloppe du virus, dont la neuraminidase, ont également un rôle. Les données du présent travail ouvrent cependant la voie à la détection rapide de virus susceptible de provoquer une pandémie grippale, par utilisation de puces de glycanes spécifiques $\alpha 2-6$ longs analogues à ceux de l'épithélium respiratoire humain [4]. ♦

Dominique Labie
Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr



> **Comment les passereaux apprennent-ils à chanter ?** Une étude menée à la *Rockefeller University* faite sur deux espèces de passe-

reaux avait conclu à une très grande variété individuelle [1]. Dans un travail récent sur le passereau migrateur (*Spizella passerina*), le même auteur a complété en précisant ses résultats [2]. Le processus est toujours un processus d'imitation, mais ce passereau est un animal migrateur, il pourrait imiter différents modèles externes rencontrés et ne retenir que le meilleur. L'ontogénie est en fait plus précise. À l'âge d'un mois, l'oiseau commence à chanter avec vocalisations variables qui se développent pendant 7 à 9 mois en syllabes et syntaxe précises qu'on peut appeler chants « précurseurs ». Il passe alors d'un chant à un autre. Il a entendu, mais il n'imité pas, et son chant est différent de celui de l'adulte. L'année suivante, au retour d'une première migration,



à l'épo-
que de l'accouplement, il s'installe à proximité d'un adulte et progressivement il élimine toutes ses notes sauf une, celle qui ressemble à celle de son maître. L'imitation est précise, rapide, et elle est spécifique d'espèce. Les auteurs

1. Liu WC, Kroodsma DE. *Anim Behav* 1999; 57: 1275-86.
2. Liu WC, Nottebohm F. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 20396-403.
3. Haesler S, et al. *PLoS Biol* 2007; 5: 2885-97.

ont pu la reproduire chez des oiseaux élevés en cage auxquels on fournit un maître. Sans ce maître, il y a évolution

vers une note unique, mais qui n'est pas celle de l'espèce. Il y a donc deux étapes du développement, initialement une découverte autonome de la possibilité de chanter, puis dans un deuxième temps une instruction venue de l'extérieur, qui peut être pour l'oiseau une nouveauté. Le problème serait-il plus compliqué ? Un travail réalisé en Allemagne a cherché à préciser les bases moléculaires du

chant des oiseaux [3]. Les auteurs sont partis du fait que l'élocution fluide du langage chez l'homme est conditionnée par des facteurs de transcription, dont le gène *FoxP3*. Il pourrait y avoir parallélisme entre l'apprentissage du chant chez l'oiseau et celui du langage chez

l'homme. Chez l'oiseau, l'expression de *FoxP2* augmente pendant la période d'apprentissage du chant, et l'utilisation d'un ARNi, médiée par un lentivirus, se traduit par une imitation incomplète et inexacte du chant du maître. *FoxP2* serait donc indispensable au chant spécifique des passereaux. ♦

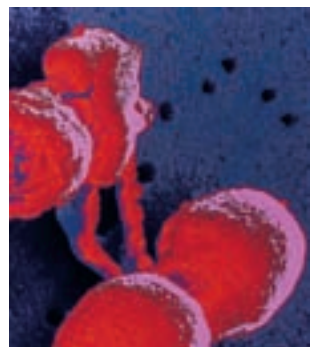
Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

> **Le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*)** est un pathogène majeur, res-

ponsable chaque année d'au moins un million de décès chez des enfants, la niche écologique de la bactérie étant le naso-pharynx d'enfants sains. L'utilisation systématique d'un vaccin conjugué heptavalent, PCV7, en avait diminué drastiquement la fréquence dans les pays industrialisés, mais celle-ci tend progressivement à remonter avec



l'apparition de sérotypes invasifs du type 19A non reconnaissables par le vaccin [1]. Les séquences spécifiques responsables de 91 sérotypes ont été déterminées [2] et une corrélation établie entre le génotype et le sérotype. Deux causes pourraient expliquer l'apparition de souches virulentes, soit un remplacement dû à une croissance préférentielle, soit une commutation (*switch*) au niveau des protéines de capsule responsables du sérotype. Le premier mécanisme serait à l'origine de l'augmentation de la fréquence d'affections pneumococciques dues au sérotype 19A, décrite en Alaska [3]. L'existence de formes recombinées a par ailleurs été décrite depuis 16 ans, impliquant la possibilité d'une évasion vaccinale [4]. Le sérotype

1. Bruegemann AB, et al. *PLoS Pathog* 2007; 3: 1628-37.
2. Bentley SD, et al. *PLoS Genet* 2006; 2: e31.
3. Singleton RJ, et al. *JAMA* 2007; 297: 1825-6.
4. Coffey TJ, et al. *Mol Microbiol* 1999; 27: 73-83.
5. Llult D, et al. *J Exp Med* 1999; 190: 241-51.
6. Farrell DJ, et al. *Pediatr Infect Dis* 2007; 26: 123-8.

19A s'explique par la position des gènes se liant à la pénicilline, *pbp2x* et *pbp1a*, en amont et en aval, à proximité des gènes capsulaires *dexB*

Recombinaison du pneumocoque et échappement vaccinal

et *aliA* qui définissent le sérotype, leur mutation se traduisant par la synthèse de protéines PBP résistantes [5]. Ces souches non accessibles au vaccin ont émergé en 2003, leur génotype correspond à un recombinant dont la prévalence a rapidement augmenté, la séquence habituellement associée au sérotype 4 (ST695⁴) se trouvant associée au sérotype donneur 19A (ST695^{19A}). D'autres recombinants (ST2365^{19A} et ST899^{19A}), toujours associés au sérotype 19A sont apparus depuis, se traduisant par une augmentation de formes cliniques pénicillino-résistantes [6]. Le dernier travail a réussi à localiser les diverses recombinaisons situées à proximité du locus capsulaire et a fourni une explication moléculaire au phénomène d'observation sérologique d'évasion vaccinale. Dû à la séquence même du locus, le même phénomène de recombinaison devrait se produire avec d'autres vaccins anti-pneumocoques. Cette compréhension imposera sûrement une surveillance attentive de toute modification de sensibilité au vaccin. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr



> **Des études épidémiologiques avaient depuis** longtemps mis en évidence une moindre incidence de tumeurs solides chez les trisomiques 21, cependant controversées et inexpliquées. Une équipe de la *John Hopkins Medical School* (Baltimore, États-Unis) vient de fournir sur modèle murin une explication génétique [1]. Les auteurs ont pour y répondre utilisé le croisement de souris trisomiques, Ts65Dn et TslRhr (ou monosomiques, MslRhr) avec des souris mutantes *Apc^{Min}* accumulant des tumeurs intestinales. Chez les souris Ts65Dn, la

trisomie concerne une partie du chromosome 16, orthologue pour environ 50 % des gènes portés par le chromosome 21 humain, ce qui se traduit par un phénotype comparable. Le nombre de tumeurs observé chez les doubles transgéniques Ts65Dn/*Apc^{Min}*, à J120, est réduit de 44 % par rapport à la souris euploïde. La même expérience a été faite avec les souris TslRhr dont le segment trisomique ne couvre que 33 gènes et permet ainsi de limiter la zone incriminée : une réduction de 26 % est alors observée. En croisant la souris MslRhr avec la souris *Apc^{Min}*, on obtient en revanche une augmentation de 101 % du nombre de tumeurs à J120, mettant ainsi en évidence un effet de dosage génique. Des gènes candidats recherchés parmi les 33 gènes incluent le proto-oncogène *Ets2* qui peut avoir un rôle de répression des stades initiaux de transformation. Un croisement triple a été effectué, incluant, en plus des précédents, un allèle

1. Sussan TE, et al. *Nature* 2008 ; 451 : 21-3.
2. Tynan JA, et al. *Oncogene* 2005 ; 24 : 6870-6.
3. Threadgil DW. *Nature* 2008 ; 451 : 21-2.
4. Halberg RB, Dovo WF. *Cell Cycle* 2007 ; 6 : 44-51.

délétant deux exons de *Ets2* qui n'est alors plus fonctionnel. On a constaté que trois copies de *Ets2* entraînent une diminution d'incidence des tumeurs,

alors que le nombre augmente à

Un répresseur de tumeur chez les trisomiques

nouveau chez des souris qui n'ont que 2 copies fonctionnelles (*Apc^{Min}*, *Ets2^{-/-}*, TslRhr) et qui sont pourtant trisomiques pour 32 autres gènes. Les auteurs ont observé dans tous les cas une réduction similaire (34 %) de la taille des tumeurs. Ils ont aussi montré une différence dans leur délai d'apparition, par immunologie (coloration de la β -caténine à J60 et J30). Le rôle de gènes possiblement suspectés chez l'homme, contrôlant l'endotoxine ou l'angiogénèse, ont été mis hors de cause chez la souris ; *Col18a1* et *Rcan* ne sont pas tripliqués. La question est soulevée de savoir si un tel mécanisme de dosage de gènes existerait dans d'autres tumeurs, et pourrait suggérer un abord thérapeutique. On observe par ailleurs que *Ets2* a été décrit comme promoteur du cancer mammaire chez la souris [2] ; son action serait donc dépendante du contexte [3]. Peut-on rapprocher cette activité variable du fait que, chez la souris *Apc^{Min}*, il y aurait activation tumorale entre cellules voisines, et donc une polyclonalité [4] ? Les trisomiques, dans ce cas, pourraient développer moins de tumeurs, mais avoir un risque accru de métastases [3]. La pathogénie reste à élucider, d'où l'intérêt de poursuivre ce type de recherche. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

Le nain jaune et la dame de Florès : une absence de péricentrine ?

> **Parmi les nombreuses variétés de nanisme observées chez l'homme, le** nanisme microcéphalique ostéodysplasique primordial (MOPD) est un des plus énigmatique. Il se subdivise en trois types et se distingue cliniquement des syndromes de Seckel. Le retard de croissance, à début intra-utérin, est extrêmement sévère, mais harmonieux comme dans le nanisme hypophysaire. Dans les trois types, de transmission autosomique récessive, il s'accompagne d'une microcéphalie (sans retard mental important) et de microdentie. Un locus en 2q14 a permis d'isoler le type I, mais on s'interrogeait jusqu'à présent sur les gènes capables de freiner aussi radicalement le développement corporel. Un groupe international vient enfin de découvrir le gène en cause dans le nanisme MOPD II, grâce à l'étude de 25 malades ne dépassant pas plus d'un mètre à l'âge adulte et appartenant à des familles consanguines [1]. Il s'agit

1. Rauch A, et al. *Science* 2008, 3 janvier online.
2. Granat J, Peyre E. *Soc Fr Hist Art Dentaire* 2006 ; 11-5.
3. Buffon GL Daubenton LJM. *Histoire naturelle générale et particulière avec la description du Cabinet de Roy*. Paris, 1767 ; XV : 176-82.
4. Gilgenkrantz S. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 1161-2.

du gène *PCNT*, localisé en 21q22.3 et codant la péricentrine, une protéine géante (370 kDa) localisée spécifiquement sur les centrosomes. Les analyses en immunofluorescence des fibroblastes en culture *in vitro* montrent très clairement l'absence de *PCNT* et la désorganisation des microtubules aboutissant à une cytotinèse inefficace dans 71 % des cellules.

En 2006, et uniquement d'après la morphologie du squelette (os longs, crâne, et cavités alvéolaires), ce diagnostic de MOPD fut suspecté par des chercheurs du laboratoire du Musée de l'Homme [2] pour expliquer le nanisme de Bébé, bouffon de Stanislas Leczinski, roi de Pologne déchu alors devenu duc de Lorraine. Fils de paysans vosgiens, et de son vrai nom Nicolas Ferry, il mesurait 19 cm et pesait 612 gr à sa naissance. D'in-



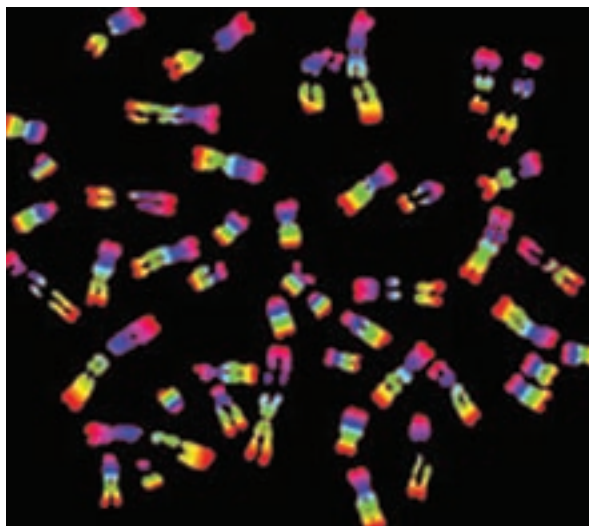
Bébé (peinture de Girardet, musée de Lunéville)

telligence sensiblement normale, il « grandit » à la cour de Lunéville où il atteignit 89 cm et où il était fameux par ses colères. À sa mort, à 22 ans, il fut autopsié et son squelette fut légué au Cabinet du Roy et examiné par Buffon [3]. Cette hypothèse de MOPD peut donc à présent être vérifiée, de même qu'il serait utile, comme le proposent les auteurs, d'analyser le gène *PCNT* de la « dame de Florès » ou *Homo floriensis*, cet être miniature retrouvé dans l'île de Florès pour lequel il subsiste toujours une controverse [4]. ♦

Simone Gilgenkrantz

médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org



Autisme et recherches génétiques

dans la région critique. Par ailleurs, dans le spectre autistique, trois gènes ont été récemment impliqués : (a) *SHANK3* (*SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3*), situé en 22q13.3, qui code une protéine adaptatrice interagissant avec des protéines de structure et des récepteurs situés dans la membrane post-synaptique [2]; (b) *NLGN3*, en Xq13, codant la neuroligine 3, protéine agissant sur le potentiel post synaptique inhibiteur. L'étude d'une souris transgénique, porteuse de la mutation R451C (observée chez plusieurs patients), vient de révéler que, contrairement à ce qu'on aurait pu attendre, la mutation entraîne un gain de fonction avec augmentation de la transmission synaptique inhibitrice accompagnant les troubles du comportement

[3, 4]; (c) *CNTNAP2*, codant une protéine-like 2 associée à la contactine (molécule intervenant dans la poussée neuritique et la synaptogénèse) [5]. Le rôle de *CNTNAP2* vient d'être confirmé dans trois publications récentes. La première a découvert chez un enfant autiste une cassure de *CNTNAP2* due à une inversion *de novo* du chromosome 7 dans la région où se situe le gène [6]. Après avoir reséquencé les 24 exons du gène, 635 enfants atteints d'autisme ont été réanalysés et chez 13 d'entre eux, des variants rares ont été trouvés, dont 8 pourraient avoir des conséquences négatives sur la fonction du gène car ils sont situés dans des régions très conservées [6]. La seconde a

trouvé un Snip (rs2710102) associé à la maladie dans deux populations d'autistes (172 trios parents-enfant, puis 304 familles d'autistes) [7]. La troisième montre un autre variant commun (rs7794745) lié à une augmentation du risque d'autisme, celui-ci étant plus important quand le variant est reçu de la mère [8]. Ces deux Snip semblent agir indépendamment l'un de l'autre. On le voit, après une longue stagnation, grâce à une plus large utilisation des puces à ADN, les recherches génétiques dans l'autisme commencent à porter leurs fruits [8]. ♦

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

> L'autisme, cliniquement très hétérogène, même si l'on s'en tient à la forme correspondant à la description de Kanner, comporte une composante génétique certaine, mais qui est également très hétérogène. D'innombrables travaux ont été entrepris au cours de ces dernières années pour trouver des facteurs génétiques à l'origine de cette maladie, si éprouvante pour les parents des enfants qui en sont atteints. Une publication récente du *N Engl J Med* [1] vient de signaler un point chaud d'instabilité génétique en 16q11.2. L'hypothèse de microdélétions à l'origine de certains autismes a depuis longtemps été envisagée, sans résultats convaincants. Dans ce travail, qui a porté sur l'ensemble du génome (par puces *Affymetrix*) de 512 enfants répertoriés comme autistes, puis sur des sujets appartenant à la population islandaise déjà analysés par la firme islandaise *De CODE Genetics*, quelques microdélétions et quelques microduplications ont été trouvées. Toutefois, la structure même du chromosome 16, avec la présence de nombreux segments dupliqués répartis le long du chromosome et favorisant des *crossing-over* inégaux durant la méiose explique son instabilité et la fréquence de petits remaniements. Pour que cette étude entraîne

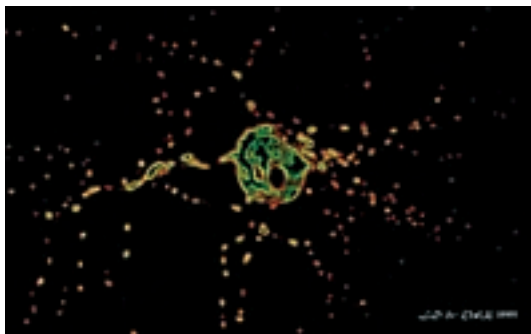


un début de conviction, il faudra analyser les 25 gènes se trouvant

1. Weiss LA, et al. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 9 janvier online.
2. Durand OM, et al. *Nat Genet* 2007 ; 39 : 25-7.
3. Takashi K, et al. *Science* 2007 ; 318 : 71-6.
4. Durand CM. *Med Sci Paris* 2008 ; 24 : 25-8.
5. Strauss KA, et al. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 1370-7.
6. Bakkaloglu B, et al. *Am J Hum Genet* 2008 ; 82 : 165-73.
7. Alarcon M, et al. *Am J Hum Genet* 2008 ; 82 : 150-9.
8. Arking DE, et al. *Am J Hum Genet* 2008 ; 82 : 160-4.

> Dans la maladie de l'X fragile, on commence aujourd'hui à comprendre comment l'absence de transcription de FMR1 (codant la protéine FMRP) provoque l'atteinte cérébrale qui conduit, dans ce syndrome, à un retard mental avec troubles du comportement. La FMRP intervient dans la synaptogenèse, la plasticité synaptique et les états fonctionnels des synapses comportant, entre autres, la PLT (potentiation synaptique à long terme) et la DLT (dépression synaptique à long terme) (voir l'excellent article de J.P. Bourgeois [1]). Au cours de ces dernières années, la théorie du récepteur métabotrope (mGluR5) a été proposée, mais sans remporter l'unanimité. Pour l'expliquer, il faut brièvement rappeler des travaux successifs qui ont conduit à cette hypothèse : (1) la FMRP agit comme répresseur de la traduction d'ARNm ; (2) la synthèse des protéines synaptiques est puissamment stimulée par le groupe 1 des récepteurs mGlu (en particulier par mGluR5) ; (3) les conséquences durables de l'activation des Gp1mGluR dépendent de la traduction d'ARNm ; (4) en l'absence de FMRP, l'action de l'activation des mGluR est exagérée [2]. Il y aurait donc antagonisme fonctionnel entre FMRP et les Gp1mGluR : l'absence de FMRP permettrait la synthèse incontrôlée de protéines mGluR-dépendantes et celles-ci seraient responsables du dysfonctionnement synaptique et des troubles neurologiques observés dans la maladie de l'X fragile. Effectivement, chez la souris X fragile, l'administration de MPEP (2-méthyl-6-[phényléthynyl]-pyridine), un antagoniste de mGluR5, supprime - de façon réversible - l'épilep-

Enfin une « thérapie génique » pour les sujets X fragile ?



sie d'origine acoustique de ce modèle animal [3]. Mais MPEP étant aussi un anti-convulsivant, l'interprétation

des résultats restait délicate. Un nouveau pas vient d'être franchi qui semble confirmer définitivement l'hypothèse du mGluR [4]. L'étude porte sur une lignée de souris obtenue par croisement de souris où *Fmr1* a été invalidé [5], avec des souris *Grm5* où le récepteur glutamate métabotrope est diminué de 50 %. Ce croisement permet d'obtenir trois phénotypes : [*Fmr1*(-/-) *Grm5* (+/+)] comme l'X fra, [*Fmr1* (+/-) *Grm5* (+/-)] hétérozygote avec diminution de 50 % de *Grm5*, et [*Fmr1* (-/-) *Grm5* (+/-)] avec à la fois invalidation *Fmr1* et hétérozygote *Grm5*. Il s'agissait de savoir si

la réduction de *Gmr5* peut corriger l'absence de *Fmr1* et ses conséquences chez la souris X fra. L'étude des autres phénotypes et des souris sauvages [*Fmr1*(+/-) *Grm5* (+/+)] permettant de fournir les éléments de comparaison, les auteurs ont analysé les manifestations cliniques et biologiques observées chez les souris X fra, c'est-à-dire : (1) l'altération des colonnes de dominance oculaire (mesurée par les potentiels évoqués [6]), (2) la diminution de la densité des épines dendritiques des neurones pyramidaux, (3) l'augmentation de la synthèse protéique sur coupes d'hippocampe, (4) la mauvaise réponse aux tests comportementaux (mémoire et apprentissage), (5) l'augmentation de la croissance corporelle, (6) et enfin la macro-orchidie. Les résultats montrent que la diminution de l'expression de mGluR5 supprime les troubles présents chez les souris X fra [*(Fmr1*(-/-) *Grm5* (+/+)] ; ils sont corrigés chez les souris [*(Fmr1* (-/-) *Grm5* (+/-)], sauf en ce qui concerne la macroorchidie qui reste inchangée. La théorie du mGluR5 se trouve donc renforcée et désormais les applications thérapeutiques sont impatientement attendues. ♦

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

1. Bourgeois JP. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 428-33.
2. Huber KM, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 7746-50.
3. Chuang SC, et al. *J Neurosci* 2005 ; 25 : 8048-55.
4. Dölen G, et al. *Neuron* 2007 ; 56 : 955-62.
5. The Dutch-Belgian fragile X consortium. *Cell* 1994 ; 78 : 23-33.
6. Frenkel MY, Bear MF. *Neuron* 2004 ; 44 : 917-23.