



SOMMAIRE DES BRÈVES

- | | |
|---|--|
| <p>255 • Pourquoi ingérer trop de sel augmente-t-il la pression artérielle ?</p> <p>256 • Comme une tique sur le dos d'un chien...</p> <p>256 • Inhiber la vasopressine prévient la formation des kystes rénaux</p> <p>257 • À l'aube de la détermination sexuelle</p> <p>257 • Nanismes avec microcéphalie et péricentrine</p> | <p>258 • Les liaisons dangereuses de <i>C. elegans</i></p> <p>258 • Comment le vin rouge peut prévenir l'athérosclérose</p> <p>259 • Les origines du tréponème</p> <p>260 • Les Snip des petits et des grands</p> <p>261 • Tenez vos chevaux ! Impulsivité, stimulation cérébrale profonde et médicaments dans la maladie de Parkinson</p> |
|---|--|

Pourquoi ingérer trop de sel augmente-t-il la pression artérielle ?

► Plusieurs études épidémiologiques et expérimentales ont clairement démontré qu'un régime riche en sel favorisait l'apparition d'une hypertension artérielle. L'OMS en a tiré des conclusions en conseillant de ne pas consommer plus de 6 g/j de NaCl. Le mécanisme habituellement admis suggère que l'excès de Na conduit à une augmentation du volume des liquides extracellulaires et à une augmentation des résistances périphériques. Celles-ci résultent de la contraction du muscle lisse artériolaire qui dépend du degré de phosphorylation de la chaîne légère de la myosine (CLM), permettant à celle-ci de réagir avec l'actine. La phosphorylation de la CLM est obtenue soit par stimulation d'une kinase spécifique (KCLM) en présence de Ca^{2+} -calmoduline, soit par inhibition de la myosine phosphatase par activation de la voie Rho/Rho kinase. Ces deux événements dépendent de stimulus variés, nerveux ou hormonaux, qui agissent sur des récepteurs membranaires couplés à des protéines G : G_q et G_{11} pour la voie d'activation de la kinase, G_{12} et G_{13} pour la voie d'inhibition de la phosphatase. Comment ces 2 voies interviennent-elles dans le maintien de la pression artérielle physiologique et le développement de l'hypertension artérielle par excès de sel ? Wirth *et al.* [1] viennent d'éclaircir ce problème en utilisant des souris chez lesquelles il est possible de supprimer de façon aiguë chacune de ces voies par mutagenèse induite utilisant le système Cre/LoxP (suppression d'un gène dit « floxé » situé entre 2 sites LoxP par activation de la recombina-



Cre par le tamoxifène). Ils ont ainsi généré des souris n'exprimant plus, à la demande, dans le muscle lisse vasculaire les sous-unités α de G_q - G_{11} ou de G_{12} - G_{13} ou de l'ensem-

ble. Ils étudièrent ensuite l'effet vasoconstricteur de diverses hormones sur des segments d'aorte provenant de ces souris et également *in vivo*. La phényléphrine était inactive chez les souris n'exprimant plus G_q - G_{11} alors qu'elle restait vasoconstrictrice chez les souris G_{12} - G_{13} . De même, le degré de vasoconstriction induit par la sérotonine, la vasopressine, l'angiotensine II et l'endothéline était réduit chez les souris du premier groupe. Au bout de 3 jours sans expression de G_q - G_{11} , la pression artérielle basale des souris diminuait tandis qu'elle restait normale chez les souris sauvages et celles n'exprimant pas G_{12} - G_{13} . Il fut donc conclu que les voies de signalisation médiées par

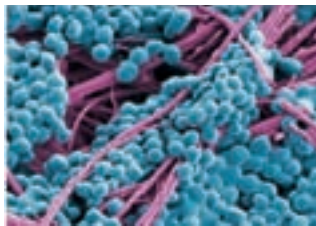
G_q - G_{11} , mais non celles médiées par G_{12} - G_{13} , étaient indispensables au contrôle de la pression artérielle de base. Afin d'examiner quelle voie intervenait dans l'hypertension par excès de sel, les auteurs utilisèrent le modèle DOCA-sel dans lequel les souris sont traitées par l'acétate de désoxycorticostérone et ingèrent un régime riche en sel. Ce traitement fut inactif après induction chez les souris d'un déficit conjoint de G_q - G_{11} et de G_{12} - G_{13} . Lorsqu'une seule série de protéines G fut inactivée, on constata un effet protecteur, mais de moindre ampleur. Sachant que la voie G_{12} - G_{13} active la voie Rho/Rho kinase par interaction avec la protéine LARG, des souris déficientes en LARG furent utilisées pour montrer qu'un tel déficit équivalait à celui en G_{12} - G_{13} . On peut donc conclure que cette voie, sans effet sur le maintien d'une pression artérielle normale, est nécessaire au développement d'une hypertension artérielle sensible au sel. On peut imaginer que des médicaments ciblant la voie G_{12} - G_{13} seraient des antihypertenseurs sans effet délétère sur la pression artérielle basale. ♦

Raymond Ardaillou

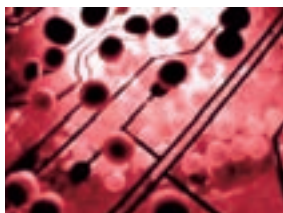
✉ raymond.ardaillou@academie-medecine.fr

Comme une tique sur le dos d'un chien...

► Parmi les bactéries pathogènes, *Staphylococcus aureus* (SA) est associé à l'une des morbi-mortalités les plus élevées. Dans 80 % des cas, les infections sont dites autologues, c'est-à-dire causées par des souches portées par le malade, le plus souvent au niveau des fosses nasales. La moitié de la population adulte est porteuse intermittente ou chronique de SA, donc à risque majoré d'infection. Devant la diffusion de souches résistantes aux antibiotiques, y compris en milieu communautaire, le développement de nouvelles stratégies préventives est particulièrement attendu. Une nouvelle approche consisterait à lutter contre le portage, et une cible potentielle pourrait être le *Clumping Factor B* (ClfB), littéralement « facteur d'encastrement B ». Cette protéine bactérienne de surface, capable de se fixer sur la cytokératine 10 des cellules épithéliales squameuses, a été récemment identifiée comme un facteur majeur de portage chez la souris [1], et maintenant chez l'homme, comme le montre une étude très élégante récemment publiée dans *PLoS Medicine* [2]. Les auteurs ont inoculé dans chaque narine de 16 adultes sains une souche de SA sauvage, une autre déficiente en ClfB ou un mélange de ces deux souches. Cependant, pour des raisons éthiques, la souche sauvage utilisée était déficiente en un facteur SigB la rendant moins susceptible d'induire des colonisations chroniques que les souches isolées typiquement chez des sujets porteurs. Les auteurs ont ensuite analysé la survie et la diffusion à la narine controlatérale des souches sauvage et déficiente identifiées par des techniques de PCR (spécifiques du locus ClfB), d'électrophorèse en champ pulsé et de croissance en milieu sélectif. La souche déficiente était éliminée deux fois plus



Cellules de *Staphylococcus aureus* sur fibre de verre (© Thierry Meylheuc, Inra)



(© Brigitte Murat, CNRS UMR5203, Inserm U661)

► La polykystose rénale est la plus fréquente des maladies génétiques affectant les reins. Il s'agit le plus souvent d'une maladie autosomique dominante due à des mutations sur le gène *PKD1* et, plus rarement, *PKD2* codant respectivement pour la polycystine-1 et la polycystine-2. Il existe aussi une forme autosomique récessive due à des mutations sur le gène *PKHD1* qui code pour la fibrocystine/polyductine. Dès 2003, Gattone *et al.* [1] avaient montré que les antagonistes des récepteurs V2 de l'arginine vasopressine (AVP) inhibaient la formation des kystes rénaux dans des modèles animaux reproduisant la forme récessive de la maladie humaine (rats PCK ou *Pkhd1*^{-/-}). Wang *et al.* [2] viennent de décrire le mécanisme de cet effet. Pour cela, ils ont utilisé des hybrides obtenus par croisement des rats PCK avec des rats Brattleboro qui ne sécrètent pas d'AVP (*AVP*^{-/-}) ou des rats normaux (*AVP*^{+/+}). Les rats PCK *AVP*^{-/-} étaient polyuriques ; le contenu en AMPc de leur rein et le degré de phosphorylation des kinases ERK (*extracellularly regulated kinases*) étaient très bas comme chez les rats *AVP*^{-/-}. Comparés aux rats PCK *AVP*^{+/+} qui avaient un contenu en

AMPc normal, le poids de leurs reins, le volume des kystes et le degré de fibrose étaient bien moindres. Ces différences étaient observées uniquement dans les reins et non dans le foie

vite que la souche sauvage : en 3 jours (±1) contre 7 jours (±3) ($p = 0,006$). À J28, la souche sauvage était toujours présente chez 3 sujets, tandis que la souche déficiente n'était jamais retrouvée. La diffusion d'une narine à l'autre était plus fréquente (6 sujets) avec la souche sauvage qu'avec la souche déficiente (2 sujets). Il avait été antérieurement rapporté que l'expression de ClfB par SA était limitée à la phase de croissance exponentielle

dans des expériences *in vitro* utilisant un milieu riche (TSB), ce qui réduisait en théorie son rôle dans l'adhésion chronique (en phase stationnaire) des SA chez l'homme. Dans une autre partie de ce travail, les auteurs démontrent l'existence d'une expression de ClfB par la souche sauvage durant cette phase stationnaire lorsqu'elle est cultivée dans un milieu nutritif plus pauvre (RPMI), et donc plus proche des conditions physiologiques intranasales. D'ailleurs, dans ces conditions, les cultures bactériennes devenaient capables d'adhérer à la cytokératine 10 sur microplaque. Ces résultats établissent le rôle majeur de ClfB comme facteur d'adhésion et de colonisation du SA chez l'homme, et font de cette protéine une cible idéale pour des stratégies de décolonisation. ♦

Caroline Charlier-Woerther

Service des MIT, Hôpital Necker-Enfants Malades

Caro_charlier@yahoo.fr

Inhiber la vasopressine prévient la formation des kystes rénaux

où le développement des kystes restait identique. Le rôle néfaste de l'AVP fut confirmé en traitant les rats avec un agoniste de cette hormone, la dDAVP (1-désamino-8-D-arginine vasopressine). Les rats PCK *AVP*^{-/-} traités recouvrèrent le phénotype des rats PCK *AVP*^{+/+} avec une concentration rénale en AMPc normale, de nombreux kystes volumineux et des lésions de fibrose. Le même traitement aggravait la polykystose des rats PCK *AVP*^{+/+}. Il est à noter que la maladie polykystique des rats PCK non traités est plus sévère chez les mâles que chez les femelles. En parallèle, on constate que la sécrétion d'AVP en réponse à un stimulus osmotique est plus élevée chez les premiers en

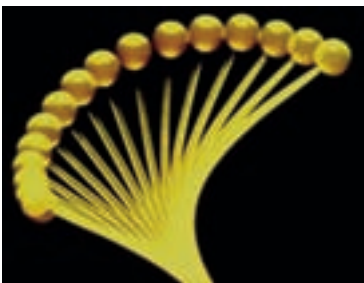
même temps que la production d'AMPc par les canaux collecteurs et l'effet antidiurétique. On peut donc considérer que l'AVP est un facteur puissant de formation des kystes. La polykystose rénale se développe chez l'homme dans la seconde moitié de la vie. Il est logique de penser qu'un traitement par les antagonistes des récepteurs V2 de l'AVP, encore appelés aquarétiques, serait utile pour prévenir l'apparition des kystes ou les faire régresser. Ainsi, à côté de leurs indications dans le traitement des œdèmes avec hyponatrémie, ces molécules pourraient voir leurs indications élargies au traitement de la polykystose rénale. ♦

Raymond Ardaillou

raymond.ardaillou@academie-medecine.fr

1. Gattone VH, *et al.* *Nat Med* 2003 ; 9 : 1323-6.

2. Wang X, *et al.* *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 102-8.



Phycomyces blakesleeanus (burgeff)
(© D.S. Dennison)

> L'identité sexuelle

est régie chez les animaux et les plantes par des chromosomes spécifiques dont l'évolution a été bien étudiée. Les champignons ont un équipement plus modeste : le locus MAT (pour *mating*) pourvu de quelques centaines de paires de bases qui régit la détermination sexuelle. Des études comparatives entre chromosomes sexuels et locus MAT ont conclu à une évolution convergente des

régions déterminant le sexe dans le règne animal comme dans celui des champignons [1]. Mais jusqu'à présent les locus MAT n'avaient été caractérisés que chez les Ascomycètes et les Basidiomycètes [2] et l'état ancestral de ce locus restait encore inconnu. D'autant que la phylogénèse des fungus a été revue récemment à la lumière des données moléculaires. Le clade des Dicyryons (dont les cellules du mycélium secondaire contiennent deux noyaux par absence de fusion des pronucléus sexuels) comportait initialement Ascomycètes et Basidiomycètes. Mais les Gloméromycètes y ont été adjoints [3]. Des chercheurs de Durham (Caroline du Nord, États-Unis) viennent d'analyser le locus sexuel d'un champignon beaucoup plus ancien dans l'évolution appartenant à la classe des Zygomycètes : *Phycomyces blakesleeanus*. Ce dernier n'est pas un inconnu puisqu'il avait été choisi par le lauréat du prix Nobel Max Delbrück, pour étudier la réponse

À l'aube de la détermination sexuelle

à la lumière à partir de 1953. Par une approche combinée génétique et bioinformatique, les chercheurs ont identifié chez *Phycomyces blakesleeanus* la région de détermination sexuelle et isolé le gène unique, d'environ 34 kb, possédant deux allèles codant une protéine à domaine HGM (*high mobility group*) [4]. L'allèle (+) est de 2336 pb plus grand que l'allèle (-) et le séquençage montre qu'il possède des éléments répétés de motifs disposés en tandem. Il se pourrait donc que chez *Phycomyces*, comme chez les mammifères, une région d'ADN contenant un gène de détermination sexuelle à domaine HGM ait entrepris une inversion, bloquant ainsi la possibilité de recombinaison et conduisant à une double spécificité : *Phycomyces* sex-M et sex-P d'une part et mammifère SRY-SOX3 d'autre part. Mais il reste encore beaucoup de travail pour le prouver. ♦

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

Nanismes avec microcéphalie et péricentrine

> Le syndrome de Seckel (SS) (nanisme à tête d'oiseau) est autosomique récessif et cliniquement très caractéristique. Le diagnostic est donc relativement facile. En revanche, il est génétiquement hétérogène, mais la découverte de mutations dans le gène *ATR* (*ataxia telangiectasia and Rad3 related*) a rapidement orienté vers des

troubles de réparation de l'ADN [1]. *ATR* interagit avec *ATM* pour coordonner la réparation des lésions de l'ADN, *ATR* intervenant sur les cassures simple-brin et *ATM* sur les cassures double-brin. Les lignées obtenues à partir de malades atteints de SS révélant des troubles de réparation de la voie *ATR*, la recherche d'autres gènes codant des protéines de réparation de l'ADN a été entreprise. *MCPH1*, le gène codant la microcéphaline – dont des mutations ont été rapportées dans des cas de microcéphalie mais pas dans le SS – intervient aussi dans la voie *ATR* [2]. L'équipe du Royaume-Uni ayant déjà découvert le rôle du gène *ATR* dans le SS vient de mettre en évidence l'implication d'un autre gène [3]. En étudiant des familles consanguines du Moyen Orient et en recherchant les régions d'homozygotie sur génome entier, l'analyse multipoint a révélé un nouveau locus en 21q22.3 où se trouve un autre gène, *PCNT2* (pour *péricentrine*), impliqué dans

(→) m/s 2008, n° 2,
p. 154

des microcéphalies. En séquençant les 47 exons de *PCNT2* chez les malades des deux familles étudiées, deux mutations tronquantes ont été découvertes à l'état homozygote, qui sont probablement la cause du SS dans ces familles. *PCNT2* code la péricentrine B, une protéine présentant plusieurs isoformes localisées dans les centrosomes, plus précisément dans le matériel péricentriolaire où elles interagissent avec plusieurs protéines centrosomiques (gamma tubuline, *PCM1*). La péricentrine joue un rôle important dans l'organisation du fuseau. Les anticorps anti péricentrine montrent qu'elle est indispensable au déroulement normal de la mitose et qu'au centrosome, elle agit aussi comme protéine d'échafaudage et d'assemblage. Récemment, ce gène a été mis en cause dans le nanisme microcéphalique ostéodysplasique primordial [4, 5] (→), nanisme qui pourrait correspondre à celui du nain Bébé [4]. Or, les rares portraits du bouffon du duc de Lorraine, avec un nez recourbé et proéminent dans un visage étroit avec micrognathisme ne permettent pas d'exclure le diagnostic d'un syndrome de Seckel. Une révision des nanismes sévères avec microcéphalie s'avère désormais souhaitable à la lumière des données moléculaires actuelles. ♦

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org



Nicolas Ferry (1742-1764) dit Bébé
(peinture de Girardet, musée de Lunéville)



► **Caenorhabditis elegans est un nématode très étudié** auquel *médecine/sciences* a dédié plusieurs articles de synthèse [1-4]. Premier organisme pluricellulaire à avoir été complètement séquencé, on pouvait croire qu'il n'avait plus rien à nous apprendre. On se trompait. Sa vie sexuelle avait été beaucoup trop négligée, partant du principe que ce ver était hermaphrodite protandre¹ et autofécond. Mais il existe de nombreux isolats sauvages dans le monde, dont celui de Bristol (Royaume-Uni) d'où provient

1. Pujol N, et al. *Med Sci (Paris)* 2003 ; 19 : 1209-17.
2. Ségalat L, et al. *Med Sci (Paris)* 2003 ; 19 : 1218-25
3. Gally C, Bessereau JL. *Med Sci (Paris)* 2003 ; 19 : 725-34.
4. Gonczy P. *Med Sci (Paris)* 2003 ; 19 : 735-42.
5. Barrière A, Félix MA. *Wormbook* 2007. <http://www.wormbook.org>
6. Seidel HS, et al. *Science* 2008 ; 319 : 589-94.

la souche de laboratoire N2, et la souche CB4856, venant de l'isolat de Hawaï, utilisée pour l'étude des Snip et des variations phénotypiques et moléculaires, car elle est une

des plus éloignées de la souche Bristol [5]. Or, des chercheurs de l'Université de Princeton (États-Unis) ont constaté une létalité en croisant les souches Bristol et Hawaï : quand des mâles F₁ sont croisés avec des hermaphrodites Hawaï, on observe 50 % de létalité alors qu'avec des hermaphrodites Bristol, la létalité est quasi nulle [6]. L'analyse moléculaire montre que l'effet létal sur les embryons se produit quand ceux-ci sont porteurs d'une délétion homozygote sur le chromosome I qui existe à l'état naturel dans la souche Hawaï. Les chercheurs ont mis en évidence deux

¹ Modalité d'hermaphroditisme successif où l'organisme passe d'abord par la phase mâle.

Comment le vin rouge peut prévenir l'athérosclérose

morbidity et de mortalité. Et c'est devenu un lieu commun d'insister sur un régime pauvre en graisses et riche en fruits et légumes. On a attribué aux flavonoïdes de ce régime un pouvoir antioxydant [1]. Ce serait la base d'un effet protecteur du régime méditerranéen, et pourrait aider à élucider ce qu'on a appelé le « paradoxe français ». Dans ce dernier cas, on fait aussi intervenir le vin rouge, mais le mécanisme en cause restait cependant mal explicité. Une équipe israélienne de Jérusalem a étudié l'impact des polyphénols du vin rouge sur les produits cytotoxiques issus de la peroxydation postprandiale des lipides [2]. Le plus important de ces produits est le malondialdéhyde (MDA). Le MDA est d'abord formé dans l'estomac, à pH3, où le liquide gastrique accélère la peroxydation [3] avec peut-être l'intervention complémentaire de la salive [4]. Absorbé dans le tube digestif, il passe dans le plasma et exerce une action cytotoxique au niveau des parois artérielles. L'exploration a été menée *in vivo* sur des volontaires auxquels on a donné trois types d'alimentation. Il y avait pour tous 250 g de viande rouge de dinde, qu'accompagnait soit (A) un verre d'eau, soit (B) 200 ml de vin rouge ; (C) outre le verre de vin, le dernier groupe absorbait la viande préalablement trempée dans du vin. Le taux plasmatique de MDA était au départ similaire chez tous (50±20 nM) ; il s'élevait à la cinquième heure pour atteindre 160 nM chez les sujets A ; cette élévation

1. Lotito SB, Frei B. *Free Radic Biol Med* 2006 ; 41 : 1727-46.
2. Gorelik S, et al. *FASEB J* 2008 ; 22 : 41-6.
3. Gorelik S, et al. *J Agric Food Chem* 2005 ; 53 : 3397-402.
4. Gorelik S, et al. *Arch Biochem Biophys* 2007 ; 458 : 236-43.

► **L'athérosclérose** est dans nos pays industrialisés une cause majeure de

était réduite de 75 % dans le groupe B, et était complètement empêchée dans

Les liaisons dangereuses de C. elegans

locus distant de 62 kb : *zeel-1* (pour *zygotic epistatic lethal-1*), et *peel-1* (*paternal effect epistatic embryonic lethal*). Ces locus sont étroitement liés et, dans les deux haplotypes communs, les allèles incompatibles sont en déséquilibre de liaison. L'effet létal de *peel-1* se produit quand les embryons homozygotes pour l'allèle Hawaï (délétés pour *zeel-1*) ont reçu *peel-1* du sperme du parent mâle ou hermaphrodite. Ce phénomène est assez surprenant car, de façon générale, les facteurs contenus dans le sperme agissent sur la fertilisation et les premières divisions cellulaires alors que l'embryogenèse est contrôlée par des facteurs maternels. Tout se passe comme si la protéine ZEEL-1 était un antidote contre la protéine PEEL-1, toxique pendant le développement. Les chercheurs ont ensuite étudié des souches sauvages répertoriées dans le monde : la plupart se comportent comme la souche Bristol et quelques-unes comme la souche Hawaï. Malgré la divergence des deux souches, il semble qu'une pression de sélection se soit exercée pour préserver les deux locus et les rendre ainsi incompatibles l'une à l'autre. ♦

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

le groupe C (p<0,0001). Les résultats des dosages dans les urines étaient comparables. Ces résultats mettent en évidence une nouvelle fonction des polyphénols qui inhibent l'absorption d'un MDA lipotoxique. L'hypothèse la plus probable est celle de la formation d'un adduit entre polyphénols et aldéhydes qui en empêche l'absorption. Les auteurs disent avoir constaté que l'incubation des polyphénols du vin avec le MDA endogène formé par le muscle réduisait de 60-70% la formation d'un complexe thiobarbiturique-MDA. C'est donc dans l'intestin, avant l'absorption, qu'agiraient majoritairement les polyphénols. Il ne reste qu'à en tirer une conclusion pratique pour nos régimes, manger « méditerranéen » et confirmer le « paradoxe français ». ♦



Dominique Labie
Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr



Les origines du tréponème

► La première épidémie de syphilis en Europe date de 1495, faisant suite au siège de Naples par l'armée de Charles VIII et à la dispersion des mercenaires ; elle fut dévastatrice. Elle survenait peu après le retour de Christophe Colomb, d'où l'hypothèse d'une origine américaine de cette maladie vénérienne redoutable. La mise en évidence d'autres variétés de tréponèmes à pathogénicités diverses et situées dans divers lieux du globe a conduit à réétudier la question. La souche *endemicum* a sévi dans des climats chauds et arides, la souche *pertenue* responsable du pian dans des zones humides et chaudes, et la souche *carateum*, très distincte, n'entraîne que la *pinta*, modifications colorées de la peau. Le *T. paraluisaniculi* fut observé pour la première fois en 1913 dans un exsudat provenant d'une lésion du pénis d'un lapin, mais il existe des souches chez des singes en Casamance et en Nouvelle Guinée [1, 2]. Une équipe d'Atlanta (Géorgie, États-Unis) a entrepris une recherche phylogénétique par alignement de séquences [3]. Vingt-six souches différentes, prélevées dans 21 zones géographiques, correspondant à des affections de transmission vénérienne ou non vénérienne, dont le pian, ainsi que des prélèvements chez des singes ont été analysés. L'examen par

1. Baylet R, et al. *Med Afr Noire* 1971 ; 18 : 779.
2. Centurion-Lara A, et al. *J Clin Microbiol* 2006 ; 44 : 3377-80.
3. Harper KN et al. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2008 ; 2 : 1-13.

PCR et séquençage a porté sur 21 régions du génome bactérien où existaient des polymorphismes, *Snip* et insertions-délétions. L'arbre phylogénétique montre un seul clade et des subdivisions. La séparation initiale a lieu entre *T. paraluisaniculi* du singe et le

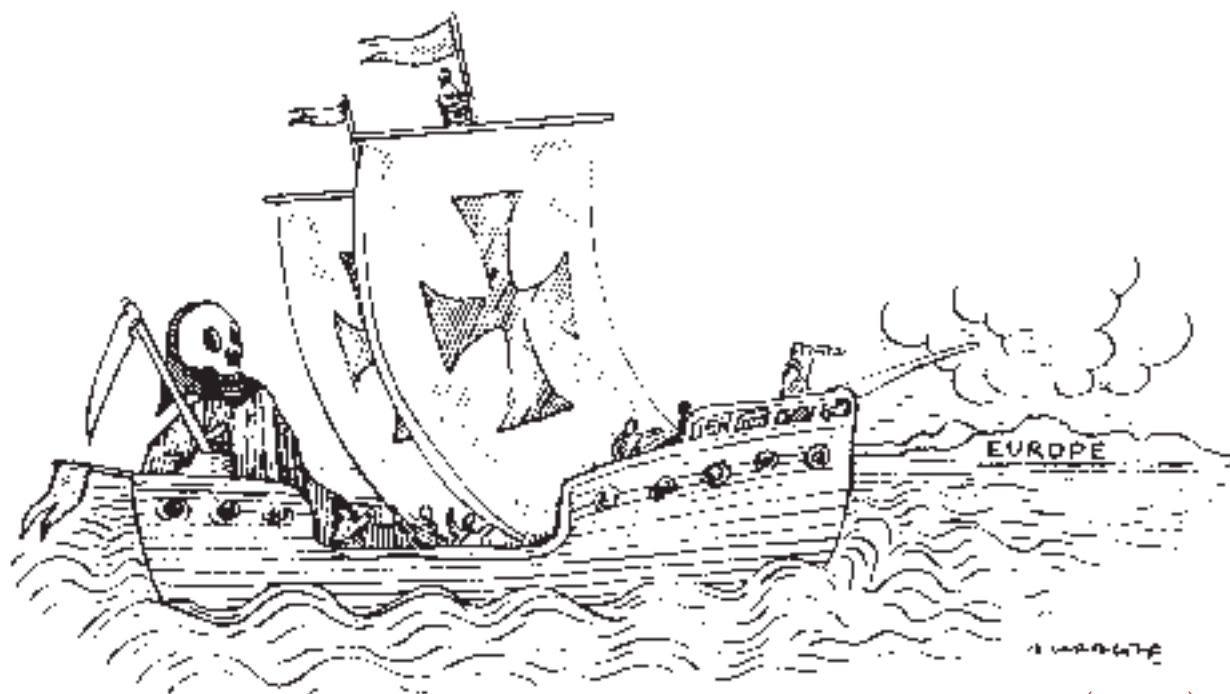
sous-groupe *perenne* ancestral qui en est le plus proche, et duquel dérivent les sous-groupes *pallidum* et *endemicum*. Les méthodes d'alignement et de parcimonie utilisées confortent la validité des résultats. Le rapprochement du phénotype clinique, des données séquentielles et de l'origine géographique permet une interprétation dans le temps. Le pian (sous-groupe *perenne*) existe chez les gorilles et les chimpanzés et serait un héritage ancestral. Les divergences successives de *T. endemicum* et *T. pallidum* sont

plus récentes. On peut faire l'hypothèse d'une trajectoire en deux étapes. (1) Le *T. pallidum* serait originaire de l'Ancien Monde, sous forme non vénérienne. Il aurait alors diffusé vers le Moyen-Orient, l'Europe et les Amériques sous forme de pian. (2) Disséminé dans le monde entier, il aurait présenté des mutations et les compagnons de Christophe Colomb auraient rapporté en Europe une souche ayant subi une dernière mutation qui aurait transformé son pouvoir pathogène et son mode de transmission. La maladie vénérienne due à *T. pallidum* aurait donc bien été réintroduite au retour de l'expédition. Il subsiste encore des interrogations. La forme vénérienne de *T. pallidum* existait-elle dans l'Amérique précolombienne ? Les fouilles de cette époque ne montrent pas ces déformations osseuses caractéristiques du troisième stade de la syphilis. En revanche, elles ont été observées au nord-est de l'Angleterre sur des squelettes inhumés dans un monastère augustinien datant des XIII^e et XIV^e siècles (donc antérieurement au retour de Christophe Colomb). Toutefois, si l'on admet que ces déformations peuvent aussi être observées dans le pian, elles ne viendraient pas contredire les conclusions de l'équipe d'Atlanta. Ainsi appelée jadis « mal de Naples », « mal des Anglais », « mal des Français », la syphilis pourra désormais s'appeler « mal des Amériques ». ♦

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr



Andrzej Krauze (© mars 2008)

Les Snip des petits et des grands

génétiques interviennent pour 80% [1, 2]. Les cartes récentes des variants fréquents et les études d'association génome entier (ou GWAS) qui se multiplient grâce à la mise au point de puces à ADN haute densité [3] sont tout indiquées pour rechercher des variants communs qui influenceraient, entre autres traits, la taille des individus dans diverses populations. Une première étude réalisée en 2007 a montré que des variants communs dans le gène *HMGA2* codant un facteur de transcription (*high mobility group at-hook 2*) étaient associés à des variations de taille dans les populations humaines, mais de façon très minime : environ 0,3% [4]. Une nouvelle étude internationale vient de découvrir de nouveaux variants grâce à une nouvelle GWAS sur deux populations distinctes par la taille : des « Finlandais » et des « Sardes » [5].

Les 2 371 Finlandais inclus dans ce travail ont fait partie de l'étude FUSION (*Finland-United States Investigation of NIDDM Genetics*) et les Sardes de l'étude SardiNIA, initialement réalisée en vue d'analyser les maladies du vieillissement. Bien que les deux études n'aient pas utilisé les mêmes marqueurs, les auteurs estiment pouvoir tirer des conclusions grâce à des méthodes d'imputation facilitant la comparaison entre les deux analyses. L'association des deux variants

> Parmi les nombreux facteurs intervenant dans la taille des êtres humains, il est admis que les facteurs

1. Silventoinen K, et al. *Twin Res* 2003 ; 6 : 399-408.
2. Pilia G, et al. *PLoS Genet* 2006 ; 2 : e132.
3. Jordan B. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 91-4.
4. Weedon MN, et al. *Nat Genet* 2007 ; 39 : 1245-50.
5. Sanna S, et al. *Nat Genet* 2008 ; 40 : 198-203.
6. Miyamoto Y, et al. *Nat Genet* 2007 ; 39 : 529-33.
7. Southam L, et al. *Hum Mol Genet* 2007 ; 16 : 2226-32.

communs dans *HMGA2* (rs1042725 et rs 7968682) déjà décrite a été retrouvée. Mais un autre signal fort a été observé sur le chromosome 20. Il a conduit à explorer une région contenant les gènes *CDF5* (codant un



facteur de différenciation de la taille) et *UQC* (codant une protéine réprimée par FGF2, facteur de croissance fibroblastique) qui est présent dans les chondrocytes. Dans *CDF5*, deux Snip, rs6060369 et rs755908, ayant un fort déséquilibre de liaison, sont associés à la taille. Grâce à une étude complémentaire sur 23 684 sujets d'une population d'origine européenne, il se confirme qu'un des allèles est associé à une augmentation de la taille de 0,2 à 0,6 cm. Ceci n'est pas retrouvé dans les populations

d'origine africaine où, en revanche, un autre Snip, rs143383, est associé à la fois à la taille et également aux ostéoarthrites primaires [6, 7]. De plus, en présence d'un des allèles rs143383, on observe une diminution de l'activité de transcription de *GDF5* dans les cellules chondrogéniques. Ce Snip, étudié dans le groupe des Afro-Américains, semble intervenir uniquement sur la

taille des os longs, contrairement aux deux Snip précités qui sont liés à un accroissement global (os longs et rachis) dans les populations caucasiennes. Il est probable qu'il existe ainsi de très nombreux variants communs intervenant chacun de façon discrète sur la taille et qu'il faudra encore beaucoup de GWAS pour se faire une idée d'ensemble, en tenant compte, de surcroît, de l'origine des populations étudiées. Mais ces études génome entier renseignent sur les mécanismes de développement et de croissance et peuvent établir aussi des liens avec des maladies, comme ici avec l'ostéoarthrite, permettant d'en mieux comprendre la pathogénie. ♦

Simone Gilgenkrantz

médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

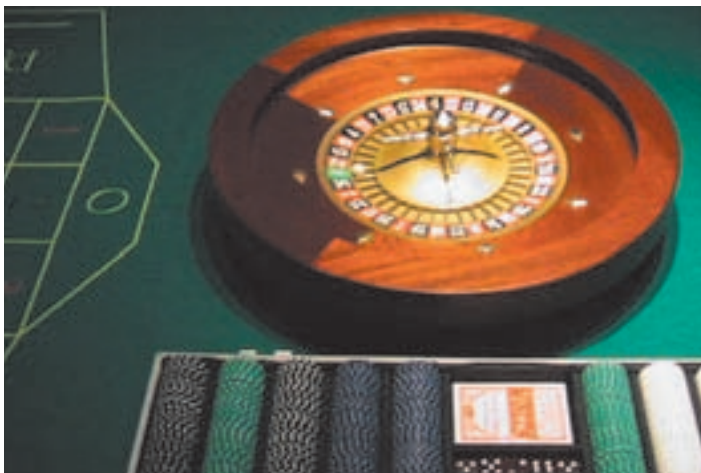


Paysage de Sardaigne



> **Face à une situation « gagnant-gagnant »**, faire un choix n'est pas chose aisée, comme nous avons tous un jour pu l'éprouver personnellement. Cet article montre la

Tenez vos chevaux ! Impulsivité, stimulation cérébrale profonde et médicaments dans la maladie de Parkinson



place du noyau subthalamique (NST) dans la gestion de ce type de situation. Les noyaux gris centraux sont connus pour jouer un rôle dans les processus cognitifs sous-tendant une décision en particulier en sous-pesant le côté positif (ce qui peut potentiellement être gagné) et le côté négatif (ce qui potentiellement être perdu) d'un choix à faire. Dans une situation « gagnant-gagnant », le NST est ici montré comme élément critique pour « freiner » le processus décisionnel avant de faire son choix. Cette démonstration s'est appuyée sur l'opportunité d'étude du NST que permettent les patients atteints de maladie de Parkinson traités par neurostimulation à haute fréquence continue de ce noyau. Face à un choix entre deux situations à forte probabilité de gain, les patients sous stimulation active du NST (ce qui schématiquement en inhibe le fonctionnement) se sont révélés « impulsifs » faisant un choix immédiat contrairement à ce qui était observé lorsque la stimulation était inactive, ou chez des patients parkinsoniens traités médicalement en situation de traitement dopaminergique actif ou inactif, ainsi que chez des sujets témoins. Cette étude montre aussi le rôle que pourrait avoir la correction dopaminergique médical dans une « mauvaise » appréciation du côté négatif d'un choix. Outre l'in-

térêt de ces résultats dans la connaissance des bases physiologiques des processus de décision, ils permettent de comprendre certaines complications du traitement de la maladie de Parkinson : jeux pathologiques et achats compulsifs sous agonistes dopaminergiques, impulsivité sous neurostimulation du NST. ♦

1. Frank MJ, et al. *Science* 2007 ; 318 : 1309-12.

Philippe Damier

Inserm U437, Service de neurologie
CHU de Nantes
philippe.damier@chu-nantes.fr



.....

ILLUSTRATION DES ARTICLES (VIGNETTES) : p. 252 : séquences d'ADN (photo Bertrand Jordan - © Photothèque Inserm) - p. 263 : adultes d'ascidie fixés sur un rocher (© photo Yann Fontana) - p. 270 : cellules nerveuses (photo Pascal Dournaud - © Photothèque Inserm) - p. 277 : réticulum endoplasmique, appareil de Golgi et endosomes (© photo Thierry Galli) - p. 284 : hématies et plaquettes (photo Michel Depardieu - © Photothèque Inserm) - p. 290 : vue transversale d'ADN (photo Jean-Louis Martin - © Photothèque Inserm) - p. 297 : ovocyte humain juste après la fécondation (photo Jean Parinaud - © Photothèque Inserm) - p. 301 : cellules de l'intestin grêle (photo Claudia Haffen - © Photothèque Inserm) - p. 306 : campagne mondiale d'éradication de la poliomyélite, décembre 1998, Freetown, Sierra Leone (© photo Jean-Marc Giboux) - p. 320 : Shri Dhanvantari, seigneur de la médecine ayurvédique.

Ateliers de formation 2008

Renseignements et inscriptions :
Ateliers de formation Inserm
101, rue de Tolbiac
75654 Paris Cedex 13
Tél. : 33 (0)1 44 23 62 04 — Fax : 33 (0)1 44 23 62 93
ateliers@tolbiac.inserm.fr

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

■ Atelier de formation n° 187

Analyse de la réplication et de l'instabilité génétique par peignage moléculaire et autres approches « molécule unique »

Organisateurs : Jean-Sébastien Hoffmann (IPBS, Toulouse), Philippe Pasero (IGH, Montpellier), Etienne Schwob (IGMM, Montpellier)

Phase I • Le point sur... 26-27 juin 2008 • Saint-Raphaël

Objectifs • Le développement récent des techniques permettant de visualiser la réplication au niveau de fibres individuelles d'ADN ouvre de nouvelles perspectives pour la compréhension des liens existant entre les défauts de réplication et l'instabilité génétique, un acteur central dans le processus de cancérisation. Ces nouvelles technologies permettent non seulement d'identifier l'origine des défauts de réplication dans les lésions précancéreuses, mais aussi de définir de nouvelles stratégies thérapeutiques antitumorales afin de potentialiser l'effet des traitements actuels agissant sur les fourches de réplication. L'approche la plus performante, appelée « peignage moléculaire », développée en France est encore peu utilisée, malgré la très forte demande pour l'utilisation de cette technique en France et à l'étranger. L'atelier tentera de décrire aux participants les aspects méthodologiques les plus récents, les avantages et les limites de ces approches, ainsi que les nouvelles avancées conceptuelles sur la régulation et la stabilité de la réplication génomique. L'objectif est d'acquérir la maîtrise de ces techniques pour des projets fondamentaux relatifs au programme de réplication génomique, et pour des applications de recherche en cancérologie.

Public • Chercheurs, ingénieurs, post-doctorants et doctorants travaillant dans le domaine des « 3R » (Réplication, Réparation, Recombinaison de l'ADN) et qui étudient les causes de l'instabilité génétique en pathologie humaine, notamment en cancérologie, ainsi que dans des systèmes modèles (levure, xénope, souris...). Cet atelier est également ouvert à des chercheurs de l'industrie pharmaceutique.

Les conférences seront données en anglais.

Nombre maximum de participants : 80.

Programme •

1. Techniques d'analyse des fibres (peignage moléculaire ; fibres d'ADN étirées ; SMARD ; nouvelles approches en fibres capillaires ; Microscopie électronique ; fibres de chromatine étirées ; Biophysique des molécules uniques),
2. Systèmes modèles (Levures ; Xénope ; Mammifères),
3. Champs d'application pour des projets fondamentaux et des projets de cancérologie.

Phase II • Maîtrise technique 6-10 octobre 2008 • Montpellier/Toulouse

Programme • Ce stage concernera les différentes étapes de la technique de peignage moléculaire et ses applications à l'étude de la réplication chez la levure et l'Homme : marquage des cellules en culture et préparation des blocs d'ADN génomique ; préparation des lamelles silanisées ; peignage moléculaire et crosslinking des fibres d'ADN ; Immunodétection et acquisition des images ; Morphométrie et analyse statistique des résultats.

Sélection • 12 participants par thème sélectionnés parmi les participants de la phase I.

Avec la participation de • Aaron Bensimon (Paris, France), Michelle Debatisse (Paris, France), Olivier Hyrien (Paris, France), Dean Jackson (Manchester, UK), Massimo Lopes (Zurich, Suisse), Raymond Monnat Jr (Seattle, USA), Paolo Norio (New York, USA), Marie-Jeanne Pillaire (Toulouse, France), Christophe Placé (Lyon, France), Yves Pommier (Bethesda, USA), Nick Rhind (Worcester, USA), Jean-Louis Viovy (Paris, France).

Date limite d'inscription : 11 avril 2008