



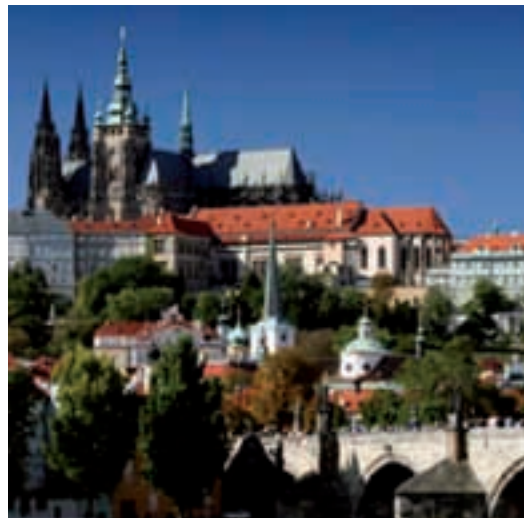
SOMMAIRE DES BRÈVES

- 363 • Continuité de population en Europe centrale ?
- 364 • Le *body-building* détériore les reins
- 364 • Conduction cardiaque et SCN10A
- 365 • Une épidémie qui tue les chauve-souris en Amérique
- 365 • Le GHRH améliore la réparation tissulaire après infarctus du myocarde
- 366 • Les premiers pas de la génomique équine
- 366 • Une autre entourage du staphylocoque pour échapper à la défense immunitaire
- 367 • Préserver les neurones après un accident vasculaire cérébral ischémique
- 367 • Bases génétiques du pelage du chien
- 368 • Le bégaiement en héritage
- 368 • Un lien inattendu entre la flore intestinale et l'immunité innée
- 369 • Inflammation post-traumatique : la faute aux mitochondries !

► La continuité de population en Europe durant les diverses étapes de la préhistoire est un sujet de recherche depuis que la décou-

verte d'ossements datés a permis le séquençage de fragments d'ADN suffisants pour une interprétation phylogénique. On sait que des chasseurs-cueilleurs paléolithiques ont survécu à la dernière glaciation il y a 25 000 ans, se sédentarisant alors en Europe centrale, où leurs descendants mésolithiques étaient fixés vers 9 600 av. J.-C. Par ailleurs, la domestication des animaux et la culture se sont développées au Proche-Orient depuis 11 000 ans, et l'agriculture en Europe centrale il y a 7 500 ans. Savoir s'il y a eu adaptation des descendants de chasseurs-cueilleurs paléolithiques ou migration d'une population neuve, transition connue sous le nom de « révolution néolithique » est sujet de débats depuis plus d'un siècle [1, 2]. Une équipe allemande a abordé ce problème par le séquençage de l'ADN mitochondrial (ADNmt) des deux groupes d'ossements, chasseurs-cueilleurs et agriculteurs ancestraux (environ 20 de chacun), comparés aussi à celui de 484 Européens vivant aujourd'hui dans les mêmes régions [3]. La datation des ossements anciens, en bon état de conservation et portant sur diverses parties du squelette, s'étale de 13 400 av. J.-C à 2 300 av. J.-C. On a identifié des populations très différenciées, l'homme moderne différant des premiers fermiers ($p < 10^{-6}$) comme des chasseurs-cueilleurs ($p < 10^{-5}$). Des études de simulation, basées sur l'importance de la population féminine actuelle et sur les périodes connues d'expansion démographique, ainsi que sur

Continuité de population en Europe centrale ?



continuité. Il est évidemment très difficile d'évaluer la taille d'une population ancestrale par l'archéologie, et on en ignore les facteurs

de structure sociale. On observe cependant que 82 % des populations les plus anciennes appartiennent au clade U (14 U5, 2U4, 2 U non précisés). Or le clade U5 est rare dans l'Europe moderne (1-5 % en pays méditerranéens, 5-7 % en Europe centrale et 10-20 % dans le nord) ; il est rare aussi en dehors de l'Europe, et ni

U5, ni U4 ne sont retrouvés chez les premiers agriculteurs. À l'inverse, les clades de type N1a ou H, présents chez ceux-ci, ne sont pas retrouvés chez les chasseurs-cueilleurs plus anciens. Cette discontinuité génétique contraste avec l'évidence d'une continuité de culture artisanale, telle que la taille de la pierre. La transition néolithique serait donc en rapport avec un influx important de populations nouvelles. Qu'en est-il du rapport entre agriculteurs néolithiques et populations

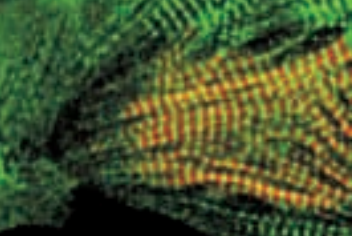
actuelles ? Les clades très divers de celles-ci s'expliquent mal par une descendance directe et évoquent une dilution par migrations. La question de l'origine géographique de ces migrations successives n'est pas résolue, la « phyléogéographie » reste à établir. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin, Paris, France
dominique.labie@inserm.fr

1. Richards M, et al. *Am J Hum Genet* 2000 ; 67 : 1251-76.
2. Currat M, Excoffier L. *Proc Biol Sci* 2005 ; 272 : 679-88.
3. Bramanti B, et al. *Science* 2009 ; 326 : 137-40.

des données archéologiques, ont exclu la possibilité d'une



> **La glomérulosclérose segmentaire et focale (GSSF)** groupe un ensemble de lésions glomérulaires qui s'observent dans des maladies des

podocytes ou en réponse à une modification des conditions de perfusion des glomérules associées, soit à une réduction néphronique (insuffisance rénale), soit à un accroissement de la filtration glomérulaire par néphron. Cette dernière situation est rencontrée dans l'obésité morbide. Herlitz *et al.* [1] ont constaté qu'il en était de même chez les sujets recevant des androgènes anabolisants et ingérant un régime riche en protéines et supplémenté en créatine dans le but d'accroître leur masse musculaire et d'améliorer leurs performances athlétiques. Ils ont étudié 10 sujets d'aspect athlétique, tous de sexe masculin, âgés de 37 ans en moyenne et ayant un index de masse corporelle de 34,7 kg/m² (27-43) dû à une augmentation de la masse maigre. Tous étaient traités par des androgènes (le plus souvent la testostérone) et l'hormone de croissance (GH) depuis plusieurs années. Six d'entre eux étaient hypertendus. On observait une protéinurie élevée (10,1 g/j en moyenne) avec un tableau clinique de syndrome néphrotique dans 3 cas, une hématurie microscopique et une insuffisance rénale avec élévation de la créatinine sérique (30 mg/l en moyenne) et une hypercholestérolémie. La biopsie rénale montrait des signes de GSSF avec augmentation de la taille des glomérules, sclérose segmentaire périhilare, effacement des pieds des podocytes et rétraction de la membrane basale. Dans la plupart des cas, on observait aussi une atrophie tubulaire et une fibrose interstitielle. Huit de ces patients furent suivis pendant environ 2 ans. L'un d'entre eux évolua vers

Le body-building détériore les reins

1. Herlitz LC, *et al.* *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21: 163-72.

l'insuffisance rénale terminale. Les 7 autres furent traités en bloquant le système rénine-angiotensine afin de diminuer la pression de perfusion et le flux sanguin glomérulaire. Tous arrêterent la prise d'androgènes. Il en résulta une diminution du poids, une stabilisation ou une amélioration de la fonction rénale et une diminution de la protéinurie. Un de ces patients reprit des androgènes avec, comme conséquence, une rechute de sa maladie dont témoignait l'augmentation de la protéinurie et de la créatinine du sérum. Ce travail montre l'effet toxique des androgènes sur les reins, soit de façon directe, soit aussi en soumettant un nombre limité de glomérules à une demande accrue. L'adaptation aux nouveaux paramètres hémodynamiques est impossible à long terme et l'évolution se fait vers la GSSF. On doit noter que la concentration de créatinine reflète à la fois la masse musculaire et la fonction rénale ; d'où la difficulté d'interpréter son élévation chez un athlète. ♦

Raymond Ardaillou

raymond.ardaillou@academie-medecine.fr

Conduction cardiaque et SCN10A

1. Jordan B. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 537-9.
2. Chambers JC, *et al.* *Nat Genet* 2010 ; 42 : 149-52.
3. Abrahamsen B, *et al.* *Science* 2008 ; 321 : 702-5.
4. Pfeufer A, *et al.* *Nat Genet* 2010 ; 42 : 153-8.

> **Les publications de GWAS** (*Genome wide association studies*), ces études d'associations

génétiques sur génome entier, sont très nombreuses mais souvent décevantes, comme le soulignait Bertrand Jordan dans une de ses « chroniques génomiques » en mai dernier [1]. Pourtant, quelques-unes atteignent leur but en découvrant des gènes dont le rôle était resté jusqu'alors inconnu dans telle ou telle pathologie humaine. C'est le cas d'une publication anglaise récente qui montre que le gène *SCN10A* (*Sodium channel, voltage gated, type X, alpha subunit*) intervient aussi dans la conduction cardiaque, plus précisément sur l'espace PR¹, le témoin de la conduction atrioventriculaire, alors que jusqu'à présent, il était considéré comme spécifique du système nerveux périphérique [2]. *SCN10A* code Nav1.8, sous-unité alpha d'un canal sodium voltage dépendant résistant à la TTD (tétradoxine), intervenant dans la propagation des potentiels d'action des fibres nerveuses nociceptives [3]. L'étude d'une cohorte de 6 543 sujets originaires d'Inde et de 5 370 Européens participant à l'étude LOLILOP (*London life sciences population*) montre qu'un variant, rs6795970, est associé à un allongement de l'espace PR. Pour en avoir la preuve sur un modèle animal,



© IGF (Montpellier, France)

l'ECG (électrocardiogramme) de 7 souris *Scn10a*^{-/-} a été étudié. Effectivement, sans aucune autre modification des paramètres de l'ECG ou de l'échocardiographie, l'espace PR est plus court chez elles que chez des souris sauvages témoins. *SCN10A* agit donc bien en allongeant l'espace PR et rs6795970, situé dans le gène *SCN10A*, est un variant avec gain de fonction. Dans les populations porteuses de cet allèle, on observe une plus grande fréquence de blocs atrioventriculaires et de blocs de branche. D'après une étude complémentaire sur les 976 participants de la cohorte AGNES, (*arrhythmia genetics in the Netherlands study*), les sujets avec le variant rs6795970 ont une moindre fréquence de survenue de fibrillation ventriculaire au cours d'infarctus du myocarde. On ignore encore comment ce variant, qui cause le changement d'un acide aminé (A1073V) dans une boucle intracellulaire de Nav1.8, peut agir sur la conduction, mais dans d'autres canaux sodiques, on a pu observer des altérations électrophysiologiques accompagnant des changements de ce type. Par ailleurs, une méta-analyse de GWAS, publiée dans le même numéro de *Nature Genetics* [4], relève que cinq locus associés à des modifications de l'espace PR sont proches de gènes codant des canaux ioniques : on pouvait s'y attendre. ♦

Simone Gilgenkrantz

médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

¹ L'espace PR correspond au délai entre la dépolarisation des oreillettes et celle des ventricules. C'est le temps que met l'onde de dépolarisation pour se propager, à travers les oreillettes, le nœud atrioventriculaire, le faisceau de His, le réseau de Purkinje, jusqu'aux cellules myocardiques ventriculaires.



Une épidémie qui tue les chauve-souris en Amérique

1. Buchen L. *Nature* 2010 ; 463 : 144-5.
2. Blehert DS, et al. *Science* 2009 ; 323 : 227.
3. Pumphaille SJ, et al. *Emerg Infect Dis* 2011 ; 16 : 290-3.

> Une épidémie dévastatrice semble s'être installée dans les sites d'hibernation des chauve-souris du Nord-Est des États-Unis [1]. La région comporte au moins 80 sites dont la grotte de Mount Aeolus, le plus grand, qui en hébergeait environ 200 000 jusqu'en 2006. Partout les pertes s'étagent entre 75 et 100 % [2]. Le *white nose syndrome* (WNS) se caractérise par un dépôt blanc sur le museau et/ou les ailes des animaux qui se fait pendant les périodes froides d'hibernation et est dû à un champignon blanc, *Geomyces destructans*. Le mécanisme létal qui fait se réveiller les chauve-souris contaminées est encore mal compris ; elles se mettent à voler, consommant ainsi leur énergie ; elles en arrivent à jeûner à mort, et on les trouve gisant sur le sol par milliers. Cette destruction massive est un risque pour l'espèce, particulièrement grave aussi en raison du rôle important qu'ont les chauve-souris dans les processus de pollinisation. Un travail de recherche se développe pour comprendre le phénomène et chercher à le contrarier. Une symptomatologie de ce type a en effet été décrite en Allemagne lors de l'hiver 1983, mais elle n'aurait entraîné aucune conséquence pathologique. On vient aussi d'observer un cas de WNS de chauve-souris en



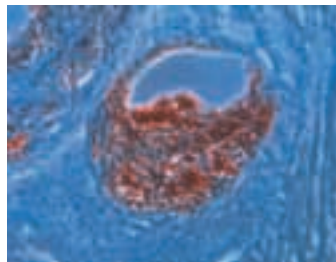
France [3]. Des hypothèses ont été émises pour expliquer les évolutions différentes en Europe et aux États-Unis. En Europe, une coévolution aurait permis le développement d'une résistance immunitaire ; on a aussi invoqué le fait qu'en Europe, l'hibernation des chauve-souris se fait par petits groupes de moins de 100 animaux, alors qu'en Amérique on en observe couramment 10 000 ou 100 000, ce qui facilite la dissémination du pathogène ; une autre hypothèse enfin serait qu'aux États-Unis le WNS serait une infection opportuniste survenant sur un état pathologique préexistant. Pourrait-on dissocier la présence du *Geomyces destructans*, lui-même non pathologique, de la maladie WNS ? Aucune approche thérapeutique ne semble simple : chimique ou biologique, elle pourrait être dangereuse pour d'autres espèces, et une vaccination s'envisage difficilement. Une recherche est engagée, sans doute pour des années, mais la crainte est surtout la diffusion vers d'autres régions des États-Unis, Tennessee ou Kentucky. La chauve-souris ne met pas qu'un petit par an, l'espèce pourrait-elle disparaître ? ♦

Dominique Labie

Institut Cochin, Paris, France

✉ dominique.labie@inserm.fr

> L'axe hormone de croissance (GH)-IGF-1 (*insulin like growth factor-1*) joue un rôle essentiel dans la croissance tissulaire, en particulier celle du cœur. La sécrétion de GH est contrôlée par le facteur GHRH (*growth hormone releasing factor*). Ce peptide a aussi des effets directs sur des myocytes cultivés *in vitro* [1]. Intervient-il dans la réparation tissulaire après infarctus du myocarde ? Pour répondre à cette question, Kanashiro-Takeuchi et al. [2] ont étudié 3 groupes de rats chez lesquels un infarctus fut obtenu par ligature d'une artère coronaire : témoin, traité par un agoniste du GHRH (JI-38), traité par la GH de rat recombinante (rrGH ; 500 µg/kg/j), cela pendant 4 semaines par injections sous-cutanées. Le traitement par JI-38 laissa inchangées les concentrations circulantes de GH et d'IGF-1 alors que celui par rrGH éleva celle de l'IGF-1. L'examen cardiaque par échographie montra initialement les signes habituels de l'infarctus du myocarde : augmentation du ventricule gauche, diminution des fractions d'éjection et de raccourcissement. Le traitement par JI-38, mais non celui par rrGH, atténuait l'allongement du diamètre ventriculaire gauche en fin de systole et améliorait les fractions d'éjection et de raccourcissement. De même, les explorations hémodynamiques directes *in vivo* montrèrent que le traitement par JI-38, mais non celui par rrGH, améliorait le volume d'éjection systolique et le débit cardiaque, et réduisait la post-charge ventriculaire. Elles confirmèrent aussi l'amélioration de la fraction d'éjection. À l'examen du cœur après sacrifice des animaux, on constata une augmentation du poids du cœur



Le GHRH améliore la réparation tissulaire après infarctus du myocarde

1. Granata R, et al. *Cardiovasc Res* 2009 ; 83 : 303-12.
2. Kanashiro-Takeuchi RM, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010 ; 107 : 2604-9.

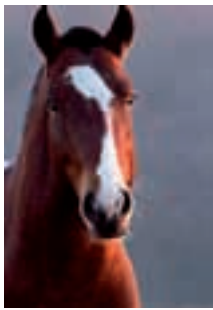
seulement après traitement par la rrGH. Le pourcentage de fibrose ventriculaire était réduit par le JI-38, mais non par la rrGH. Afin d'expliquer le mécanisme des effets bénéfiques du GHRH, les auteurs montrèrent la présence de récepteurs de ce peptide (GHRH-R) dans le tissu cardiaque, à la fois la protéine par immunofluorescence et *Western blot* et l'ARNm par PCR quantitative. La prolifération cellulaire, à la frontière de la zone infarctée, mesurée par l'expression de l'antigène Ki67, était identique après rrGH et JI-38, mais seul le dernier traitement augmentait l'expression des gènes anti-apoptotiques. Ce travail, même s'il ne donne pas d'information sur les voies de signalisation aboutissant à la régression de la fibrose post-infarctus et à l'amélioration de la fonction cardiaque, démontre clairement un effet direct de GHRH sur le cœur, indépendant de l'augmentation de la sécrétion de GH. Il reste à démontrer un éventuel effet bénéfique chez l'homme. ♦

Raymond Ardaillou

✉ raymond.ardaillou@academie-medecine.fr

Les premiers pas de la génomique équine

> Sur la *PlaneteMuscle* (portail de la musculation et du *body-building*), comme chez les éleveurs de bovins, les mutations de la myostatine (MSTN), ainsi que son éventuel blocage par des anticorps, font rêver à un futur prometteur. Car ce membre de la superfamille du TGF- β (*transforming growth factor*) est un régulateur négatif de la masse musculaire squelettique. Les mutations « perte de fonction » dans le gène *MSTN* ont donc pour conséquence un impressionnant phénotype hypermusclé que l'on peut observer chez l'homme, les bovins, les chiens ou les souris (entre autres). Depuis le séquençage de Twilight, la jument choisie pour représenter *equus caballus* (→) [1] et la mise au point de PIGÉ (Programme international de génomique équine), on pouvait s'attendre à ce que des études soient faites chez les chevaux de course. Car, jusqu'à présent, les SNP (*single nucleotide polymorphism*) n'avaient pas été documentés, en particulier dans la plus récente banque de données *EquCab2.0 SNP database*.



C'est chose faite et la première signataire de l'article est Emmeline Hill, chercheuse en génétique, mais aussi petite-fille de Charmian Hill, première femme jockey en Irlande et au Royaume-Uni et propriétaire d'une jument célèbre : *Dawn Run*. Un variant de *MSTN* aurait été décelé qui pourrait prédire les capacités des pur-sang (ou *Thoroughbred*) selon les types de courses [2]. Le pur-sang anglais est une race de chevaux célèbre qui résulte d'un élevage sélectif débuté en Angleterre dès le XVII^e siècle. Sa généalogie à partir d'étalons et de juments fondatrices (*royal mares*)

1. Gilgenkrantz S. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 147.

2. Hill EW, et al. *PLoS One* 2010 ; 5 : e8645.

(→) m/s 2010, n°2, p. 147

est soigneusement suivie. L'étude d'une cohorte de 148 *Thoroughbred* ayant rem-

porté des courses de plat montre que parmi les différents SNP, l'un d'eux, g.66493737C>T, mérite d'être retenu. En séparant les gagnants sur longue distance (> 8 *furlongs*¹) et sur courte distance (\leq 8 *furlongs*), il semble, statistiquement, que les sujets C/C sont doués pour les courses rapides (800 à 1 200 m) et sont donc des *sprinters*. Les sujets T/T ont plus d'endurance et gagnent les courses de fond (3 000 m et plus) : ce sont des *stayers*. Quant aux C/T, ils peuvent être d'excellents *milers* (1 600 m) ou *classiques* (2 400 m). Une évaluation rétrospective sur des chevaux ayant gagné diverses courses semble confirmer cette constatation. Les auteurs espèrent disposer ainsi d'un moyen prédictif pour les croisements, l'élevage et l'orientation des pur-sang dans l'avenir. Et déjà, Equinome, une firme biotech irlandaise, l'a commercialisé comme *Speed Gene test* : le gène de la vitesse et du sens du commerce... ♦

Simone Gilgenkrantz

médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

¹ 1 furlong = 1/8 mile = 201,2 mètres.

Une autre entoureloupe du staphylocoque pour échapper à la défense immunitaire

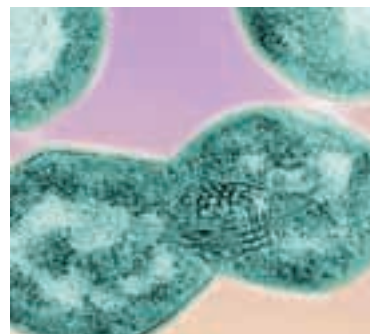
1. Thammavongsa V, et al. *J Exp Med* 2009 ; 206 : 2417-27.

2. Rooijakkers SH, et al. *Trends Microbiol* 2005 ; 13 : 596-601.

3. Németh ZH, et al. *J Immunol* 2006 ; 176 : 5616-26.

hospitalières ou extrahospitalières, préoccupante par l'émergence de souches résistantes à la méthicilline (MRSA). Explorant les mécanismes d'évasion immunitaire de *S aureus* et de ses mutants, une équipe de l'Oregon, États-Unis, a découvert que l'adénosine synthase A (AdsA) bactérienne, qui catalyse la synthèse d'adénosine à partir de 5'-AMP, était nécessaire à la survie de la bactérie dans le sang et, en conséquence, à sa virulence, mesurée par la formation d'abcès au niveau du parenchyme rénal [1]. Ces observations s'appliquent aussi au clone USA300, actuellement responsable de graves infections humaines résistantes à la méthicilline : un mutant *AdsA* de cette souche s'avère beaucoup moins virulent chez la souris. Normalement, la concentration d'AMP dans le milieu extracellulaire est de l'ordre du nanomolaire, mais des taux élevés (100 μ M) sont observés au cours de réactions immunitaires ou de lésions tissulaires, et l'adénosine est un puissant immunosuppresseur. Dans le cas d'une infection par *S. aureus*, le taux sanguin d'adénosine atteint 10 μ M. Or ce nucléotide ne protège le staphylocoque qu'en présence de phagocytes professionnels, et il est inefficace dans un milieu de culture artificiel ou en plasma déleucocyté. Il intervient en s'opposant à la destruction de *S. aureus* une fois phagocyté par les polynucléaires neutrophiles. Les auteurs démon-

> *Staphylococcus aureus* est une cause majeure d'infections,



trent que comme *S. aureus*, d'autres pathogènes extracellulaires, dont *Bacillus anthracis*, expriment l'enzyme AdsA ancrée dans leur membrane et synthétisent de l'adénosine. La puissante fonction immunosuppressive de l'adénosine est bien connue, mais c'est la première description de son exploitation par un pathogène bactérien pour réduire, à un stade précoce de l'infection, la réponse immunitaire innée [2]. À un stade ultérieur de l'infection intervient la sécrétion par *S. aureus* de diverses toxines, α -hémolysine, leucocidine,

moduline phénol-soluble, qui perforent les membranes, accélèrent la lyse cellulaire et entraînent une libération accrue d'AMP. L'action de l'adénosine ne s'exerce pas que sur les polynucléaires ; elle induit aussi une « désactivation » des macrophages, diminuant leur activité phagocytaire et antimicrobienne, ce qui limite la production de superoxydes, de NO et de cytokines pro-inflammatoires, dont le TNF (*tumor necrosis factor*). Une moindre stimulation par ces phagocytes de la réponse

Th1 est également observée. Un processus similaire impliquant le récepteur de l'adénosine A2A dans la clairance bactérienne et l'immunosuppression au cours du choc septique a été décrit chez l'homme [3]. Un ciblage thérapeutique sur AdsA et ses récepteurs pourrait-il faire dans ce cas partie d'un abord thérapeutique ? ♦

Dominique Labie

Institut Cochin, Paris, France

dominique.labie@inserm.fr



> Des chercheurs américains viennent de publier dans *Cell* l'identification d'une nouvelle protéine partenaire d'un récepteur membranaire glutamatergique de type

Préserver les neurones après un accident vasculaire cérébral ischémique

NMDA (N-méthyl-D-aspartate) [1]. Le blocage de leur interaction protège les neurones de la mort neuronale d'origine ischémique, une stratégie encore impossible chez l'homme [1, 2]. Le récepteur NMDA est un tétramère dont les sous-unités constituent un canal pour l'entrée du Ca^{2+} dans les neurones postsynaptiques [3]. Son activité est fortement augmentée lors d'un stress ischémique, conduisant à une surcharge en Ca^{2+} et à la mort des neurones. Or, une protéine connue sous le nom de DAPK1 (*death-associated protein kinase 1*) interagit dans le compartiment cytoplasmique des neurones avec la partie carboxy-terminale de la sous-unité NR2B du NMDA, qu'elle phosphoryle, augmentant ainsi la conductance du récepteur. Pour analyser le rôle de DAPK1 sur la toxicité neuronale due à la suractivation du NMDA, des souris *DAPK1^{-/-}* ont été générées, et, comme attendu, NR2B n'est pas phosphorylé dans leurs neurones privés d'oxygène et de glucose. Les souris ont été d'autre part soumises à deux types d'ischémie transitoire par occlusion, soit de la carotide (20 min) suivie d'une analyse histologique 6 jours après reperfusion, soit de l'artère cérébrale moyenne (60 ou 120 min) suivie de la mesure de l'infarctus après 24 heures de reperfusion. On note trois fois moins de neurones altérés dans les cerveaux des souris *DAPK1^{-/-}* que chez les souris *DAPK1^{+/+}* et le volume de l'infarctus y est diminué d'environ deux fois. Ainsi la suractivation neuronale observée lors d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique et qui, liée au déficit en oxygène et en glucose, est directement dépendante de l'activation de DAPK1 (dont le mécanisme n'est pas démontré dans la publication) et de son interaction avec NR2B. Or, le blocage de cette interaction de DAPK1 avec NR2B par un peptide capable de

1. Tu W, et al. *Cell* 2010 ; 140 : 222-34.
2. Bordet R, et al. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 847-54.
3. Gielen M. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 65-72.
4. Leys D, et al. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 733-8.
5. Vivien D, et al. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 855-7.

pénétrer dans les neurones conduit à une forte diminution du volume de l'infarctus lorsqu'il est administré par injection intraveineuse une heure après l'occlusion de

l'artère cérébrale moyenne. Ce peptide n'a aucun effet délétère sur le fonctionnement des neurones sains. L'interaction DAPK1/NR2B pourrait donc être une cible attractive dans le traitement des AVC, sans risque pour le cerveau sain. Encore faut-il faire pénétrer un peptide dans les neurones, chose peu aisée en clinique, et ce très précocement après la survenue de l'ischémie (1 h dans le cas de cette étude chez la souris). Mais il faut sûrement persévérer dans cette voie sachant qu'à ce jour, le seul traitement des AVC ischémiques est la thrombolyse, qui doit être débutée dans les 4 h 30 après l'apparition des premiers symptômes [4, 5]. Ces contraintes expliquent que moins de 10 % des patients atteints en bénéficient. Gardons espoir, mais le chemin est encore long pour qu'une stratégie fructueuse chez la souris devienne réalité chez l'homme. ♦

Denis Vivien

Inserm U919, UMR-CNRS 6232 CINAPS

Université de Caen Basse-Normandie, GIP Cyceron

Boulevard Henri Becquerel, 14074 Caen, France

✉ vivien@cyceron.fr

Bases génétiques du pelage du chien

> Si l'ADN du chien a été séquencé, c'est parce qu'il fournit, dans 350 espèces de « chiens de race », un modèle exceptionnel d'étude (→) m/s 2007, n°5, p. 556

d'allèles déterminant les caractères phénotypiques [1] (→).

On a identifié la base génétique de la taille, celle de la couleur du pelage [2]. Mais les gènes contrôlant les autres aspects de ce pelage, caractère essentiel des chiens domestiques, sont mal connus. Cette question a fait l'objet d'une recherche coordonnée par le NIH (*National Institutes of Health*) à Bethesda (MD, États-Unis) [3]. L'étude a porté sur plus de 1 000 chiens et sur 3 caractéristiques : (1) l'existence de moustaches et de sourcils associée à des poils durs ; (2) la longueur des poils ; (3) leur caractère plus ou moins bouclé. Utilisant des cartes à puces spécifiques, les auteurs ont étudié 3 variantes de pelage chez 96 teckels, le caractère ondulé de 76 chiens d'eau portugais, puis 903 chiens de 80 races différentes. Dans les 3 séries la recherche d'associations a porté sur l'ensemble du génome (GWAS, *genome wide association studies*). Chez les teckels on a d'abord identifié un locus sur le chromosome 13, puis localisé le gène *RSP02* (*R-spondin-2*), dont le produit agit en synergie avec Wnt pour activer la β -caténine, cible clé dans la constitution des follicules pileux et le développement de tumeurs. Une insertion de 167 pb dans la région 3'UTR de *RSP02* a été identifiée, qui ne modifie pas la structure de la protéine codée, mais sa stabilité. La même stratégie a identifié le



gène *FGF5* (*fibroblast growth factor*) chez des corgis gallois ségrégant un phénotype à poils longs et duveteux

[4], puis une mutation Cys>Phe dans le premier intron. L'analyse de ce gène chez d'autres chiens a révélé un SNP (*single nucleotide polymorphism*) T/G, 91 % des homozygotes TT ayant des poils longs, au contraire de ceux qui ont les séquences GT ou GG. La recherche du gène responsable d'un pelage bouclé par GWAS a identifié un SNP dans le gène *KRT71* (*keratin-71*) codant la kératine 71, et une substitution Arg151Trp dans le second intron ; c'est le génotype TT qui est associé aux pelages bouclés, et CC à ceux qui ne le sont pas. Il est dans l'ensemble remarquable que les diverses combinaisons de 3 gènes expliquent les phénotypes de 95 % des chiens étudiés, représentant 108 races différentes. Aucune des mutations n'existe chez l'ancêtre qu'est le loup gris, la race à poils courts serait donc la forme ancestrale, l'existence d'une ou plusieurs mutations entraînant les divers caractères. Les races de chiens domestiques n'ont été sélectionnées que depuis environ 200 ans ; c'est donc dans ce délai très court qu'une combinaison de gènes a pu créer une grande variété phénotypique ; aucune évolution naturelle n'est aussi rapide, pourrait-on imaginer de modifier le phénotype de certains mammifères par une sélection artificielle ? ♦

Dominique Labie

Institut Cochin, Paris, France

✉ dominique.labie@inserm.fr

1. Gilgenkrantz S. *Med Sci (Paris)* ; 2007 ; 23 : 556-8.
2. Karlsson EK, et al. *Nat Genet* 2007 ; 39 : 1321-8.
3. Cadieu E, et al. *Science* 2009 ; 326 : 150-3.
4. Housley DJ, Venta PJ. *Nat Genet* 2006 ; 37 : 309-15.



Le bégaiement en héritage

1. Kang C, et al. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 677-85.

de moins de 10 ans. Néanmoins, 80 % des bègues recouvrent spontanément une fluence normale de la parole à l'âge adulte. Le bégaiement touche surtout les hommes, il ne dépend pas d'un langage particulier et existe dans toutes les populations. Si l'on sait assez bien traiter le bégaiement par différentes méthodes de contrôle de la parole, on sait peu de choses de son origine. Pour la première fois, une équipe de chercheurs décrit une origine génétique du bégaiement [1]. L'étude d'une grande famille pakistanaise touchée par la maladie a permis d'établir une association entre le bégaiement et une mutation dans le gène *GNPTAB* (codant pour les sous-unités alpha et bêta de la N-acétylglucosamine-1-phosphate transférase ou *GNPT*). Des mutations dans deux autres gènes, *GNPTG* (codant pour la sous-unité bêta de la *GNPT*) et *NAGPA* (codant pour la N-acétylglucosamine-1-phosphodiester alpha-N-acétylglucosaminidase) ont été identifiées cette fois-ci chez des bègues d'origine non pakistanaise. De façon intéressante, ces 3 gènes sont impliqués dans l'adressage des hydrolases aux lysosomes. Les hydrolases permettent au lysosome d'exercer sa fonction de digestion dans la cellule. En effet, ce sont les lysosomes qui sont responsables de l'élimination de bon nombre de déchets de la cellule. La *GNPT* et la *NAGPA* permettent de générer à la surface des hydrolases un mannose-6-phosphate, signal pour la cellule que ces enzymes doivent aller au lysosome. Jusqu'à présent, des mutations dans cette voie

> **Le bégaiement**, ou dyslalie, touche 1,4 % des enfants

avaient été décrites dans des syndromes de mucopolysaccharidose, maladies rares touchant de nombreux organes et provoquant notamment problèmes articulaires, osseux, dysmorphie de la face, retard mental, surdité. Cette découverte inaugure peut-être toute une série de révélations sur les acteurs moléculaires contrôlant la parole. Mais d'autres travaux seront nécessaires afin de comprendre l'enchaînement conduisant d'un défaut de fonctionnement du lysosome au bégaiement d'un être humain. Du gène à la maladie, la compréhension des mécanismes se fait très souvent par l'étude de modèles transgéniques murins mais, dans ce cas, il paraît bien difficile de prime abord d'étudier le bégaiement sur des souris... à moins que l'étude de leur chicotement¹ nous révèle des surprises ? ♦

Lydie Viatte

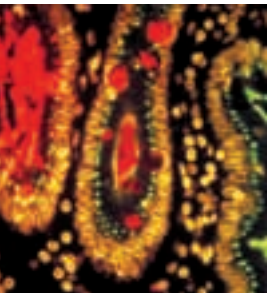
Inserm U567

Université Paris Descartes CNRS UMR-S 8104

Institut Cochin, 75014 Paris, France

lydie.viatte@inserm.fr

¹ Comme un chien aboie et un chat miaule, on dit d'une souris qu'elle chicote.



> Dès la naissance, la muqueuse intestinale

est colonisée par une flore bactérienne massive (environ 1×10^{14}) de plus de 500 espèces, essentielle à la réaction immunitaire intestinale, mais dont il était admis que l'influence restait locale. Un travail récent de l'Université de Pennsylvanie révèle un lien direct entre la flore intestinale et l'efficacité de l'immunité innée. Ce lien

se passe par le biais de la circulation de peptidoglycane issus des bactéries symbiotes, qui, hors de toute infection, sensibilisent (*priming*) les polynucléaires neutrophiles (PN) - efficaces patrouilleurs de l'organisme - et leur permettent de tuer plus rapidement et plus efficacement les pathogènes rencontrés, dont *Streptococcus pneumoniae* et *Staphylococcus aureus* qui servent d'exemples dans cette étude [1, 2]. Ce peptidoglycane (*mesodiaminopimelic acid* ou mesoDAP), relargué par les bactéries à Gram négatif de la flore, est transloqué du pôle luminal des entérocytes vers la circulation, et est détecté par les PRR (*pattern recognition receptors*) de type Nod1 (*nucleotide-binding, oligomerization domain-containing protein-1*), une famille de détecteurs intracellulaires de motifs dits « de danger » exprimés par les neutrophiles de la moelle osseuse. Ce passage dans la circulation générale de DAP a été directement démontré après colonisation de l'intestin des souris par une souche d'*Escherichia coli* contenant un DAP marqué ; la radioactivité était détectée 72 heures plus tard dans la moelle osseuse. Ce *priming* de l'immunité innée par la flore normale a été exploré en détail, *in vitro* (activité des PN) et *in vivo*, chez des souris déficientes en Nod1, ou déplétées de flore intestinale soit depuis la naissance soit en réponse à un traitement antibiotique à large spectre ; les PN de ces dernières ont une moindre capacité de tuer *S. pneumoniae* et *S. aureus* que les PN de souris contrôles. En l'absence de flore, des

Un lien inattendu entre la flore intestinale et l'immunité innée

1. Clarke TB, et al. *Nat Med* 2010 ; 16 : 228-31.

2. Philpot DN, Girardin SE. *Nat Med* 2010 ; 16 : 160-1.

3. Krueger JM, et al. *J Biol Chem* 1984 ; 259 : 12659-62.

fragments de peptidoglycane reconnus par Nod1 et administrés par voie systémique peu-

vent s'y substituer pour activer les PN. L'injection intrapéritonéale de Nod1 peut aussi restaurer la capacité systémique du pouvoir bactéricide des neutrophiles. C'est Nod1 le récepteur PRR essentiel des peptidoglycane et son action passe par une signalisation pro-inflammatoire via NF- κ B. La réaction immunitaire innée systémique des PN n'est pas abolie, mais elle est retardée en l'absence de Nod1 ou du peptidoglycane. Contrairement à l'opinion courante, l'immunité innée fonctionnerait donc à bas bruit même en l'absence de *challenge* pathogène, et c'est le rôle de la flore microbienne de constamment la garder en éveil, facilitant ainsi son immédiate réactivité face au danger et évitant ainsi le débordement des défenses par l'ennemi. Comme toujours, on conclut en soulignant le risque d'une antibiothérapie trop massive qui diminuerait cette stimulation à bas bruit. Extrapolons, la flore intestinale serait-elle aussi la source de ces peptidoglycane connus pour vous emmener dans les bras de Morphée [3] ? ♦

Dominique Labie

Institut Cochin, Paris, France

dominique.labie@inserm.fr



Inflammation post-traumatique : la faute aux mitochondries !

1. Zhang Q, et al. *Nature* 2010 ; 464 : 104-7.

> Les mitochondries, indispensables à la vie, peuvent aussi devenir dangereusement proinflammatoires en dignes héritières de leurs ancêtres bactériens. En effet, une étude publiée dans *Nature* [1] vient de résoudre l'énigme posée par le fait que les chocs traumatiques se traduisent par une réaction inflammatoire du type septicémie, alors qu'il n'existe pas de blessure ouverte à la pénétration de germes infectieux. En effet, pour 15 patients ayant tous subi de forts traumatismes (accidents de la route, chutes violentes...), le taux plasmatique d'ADN mitochondrial (mtADN), quantifié en mesurant par RT-PCR quantitative trois gènes spécifiques, était partout spectaculairement élevé et pouvait atteindre un niveau mille fois supérieur à la normale. La preuve était ainsi faite qu'à la suite de traumatismes, les cellules lésées produisent dans la circulation des éléments mitochondriaux. Ces derniers rappellent ceux mis en jeu dans la pathogénicité proinflammatoire des bactéries, le mtADN ayant la particularité d'être circulaire et de porter les mêmes répétitions CpG que l'ADN bactérien. Ce dernier active les *polynucléaires neutrophiles* (PMN), via un récepteur, le *Toll-like receptor 9*. Le travail présenté démontre en outre que les peptides N-formylés existants dans les lysats (ou MTD, *mitochondrial « damage »-associated*



molecular patterns) des mitochondries ont les mêmes spécificités d'action puissamment proinflammatoire que les peptides N-formylés produits par les bactéries. En effet les MTD, comme les peptides formylés bactériens, exercent une attraction chimiotactique des PMN *in vitro*, et stimulent l'activation de ceux-ci via leur interaction avec un récepteur spécifique, le FPR1 (*formyl-peptide receptor 1*). Le signal induit provoque augmentation du Ca²⁺ intracellulaire, phosphorylation des p38 et p44/42 MAP kinases, sécrétion de la collagénase MMP-8 (*matrix metalloproteinase 8*), et synthèse d'interleukine-8. *In vivo*, l'injection intraveineuse de MTD à des rats provoque en 3 heures une forte inflammation pulmonaire avec infiltration des neutrophiles dans les poumons et le foie. Ainsi, il paraît nécessaire de reconsidérer le mécanisme de la réponse inflammatoire systémique chez les patients traumatisés. Si la libération des MTD dans la circulation s'avère être un paramètre crucial, facile à diagnostiquer en routine, il sera essentiel de mettre au point de nouvelles thérapies différentes de l'administration d'antibiotiques. ♦

Danièle Kerbirou-Nabias

Médecine/Sciences

daniele.kerbirou-nabias@inserm.fr



HÉMODIALYSE QUOTIDIENNE

J. TRAEGER, R. GALLAND ET N.K. MAN

Efficace pour corriger les complications observées chez les patients en hémodialyse conventionnelle, véritable stratégie de sauvetage parfois, l'hémodialyse quotidienne parvient à préserver la qualité de vie des patients et à leur permettre de mener une vie pratiquement normale.

Cet ouvrage tient compte de tous les progrès acquis dans la technique de l'hémodialyse conventionnelle et dans la prise en charge thérapeutique des problèmes cliniques multiples qui se posent dans le suivi à long terme des patients.

Ce manuel, concis et très complet est écrit dans un style simple et clair, illustré de nombreux tableaux, figures et schémas. Il est accompagné d'un CD permettant de calculer facilement les index utiles pour caractériser l'efficacité de l'hémodialyse quotidienne.

1504/2010 - 160 pages
48 figures - 36 tableaux
ISBN : 978-2-257-20401-1
Prix public TTC : 39 €

Médecine-Sciences
Flammarion

Sans oublier
« Hémodialyse de suppléance », 2^e éd.



En vente chez votre librairie spécialisée, par correspondance ou sur notre site www.medecine.lavoisier.fr

Bon de commande à retourner complété à : LAVOISIER SAS - 14, rue de Provigny - 94236 CACHAN Cedex

Hémodialyse quotidienne : 39 € TTC (+ 7 € de participation aux frais de port par exemplaire) soit 46 €.	Quantité	Je joins mon règlement à la commande : Montant total de : _____ €
Hémodialyse de suppléance - 2 ^e éd. : 39 € TTC (+ 7 € de participation aux frais de port par exemplaire) soit 46 €.		
Frais de port offerts* à partir de 60 € si paiement joint à la commande (*France métropolitaine, Suisse, UE. Autres, nous consulter)		
Carte bancaire n° : <input type="text"/>	Date d'expiration : <input type="text"/>	
Les 3 derniers chiffres situés au dos de votre carte bancaire : <input type="text"/> Nom / Prénom : _____		
Fonction / spécialité : _____ Adresse : _____		
Code postal : _____ Ville : _____ Tél. : _____ E-mail : _____		

Ces renseignements pourront figurer sur un fichier informatique. Conformément à la loi Informatique & Libertés du 6 janvier 1978, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux données vous concernant.

Date et signature obligatoire :

Ateliers de formation 2010

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@inserm.fr
www.rh.inserm.fr



■ Atelier de formation n° 208

Avancées dans l'imagerie par microscopie à fluorescence quantitative de l'infection des cellules hôte par les pathogènes

Organisateurs : Jean-Christophe Olivo-Marin (CNRS URA 2582, Institut Pasteur, Paris), Guy Tran Van Nhieu (Inserm U971, Collège de France, Paris).

Phase I • Le point sur...

25-27 octobre 2010 • Saint-Raphaël

Objectifs • Il existe une stimulation réciproque entre les développements de techniques d'imagerie par microscopie à fluorescence et les modèles d'études des interactions entre microorganismes pathogènes-cellules hôtes. Le projet d'atelier que nous proposons dans cette perspective consiste à faire le point sur des modèles d'études de microorganismes pathogènes qui, en utilisant diverses approches de microscopie à fluorescence et d'imagerie quantitative, ont permis des avancées majeures dans la compréhension de processus cellulaires ou infectieux fondamentaux. À la présentation de ces modèles seront combinées la présentation d'approches techniques innovantes de microscopie et d'acquisition de données qui sont susceptibles d'apporter des alternatives et améliorations dans l'analyse déjà avancée de ces modèles infectieux. Les objectifs de l'atelier proposé sont de stimuler l'interface modèles infectieux/imagerie par microscopie à fluorescence afin de favoriser l'émergence de systèmes d'études « paradigmes » de pointe.

Public • Étudiants, chercheurs juniors et seniors dans les disciplines de la microbiologie infectieuse, biologie du cytosquelette et du routage intracellulaire, techniques de microscopie à fluorescence et analyse d'image.

Les conférences seront données en anglais.

Programme • 1) Imagerie des interactions moléculaires et de la réorganisation du cytosquelette durant l'invasion des cellules hôte par les bactéries pathogènes.

2) Imagerie des bactéries invasives et de la réplication intracellulaire.

3) Imagerie de l'infection dans les tissus ou *in vivo*.

4) Méthodes d'analyse d'images quantitatives.

Phase II • Maîtrise technique

Programme • Plusieurs stages seront proposés :

Stage 1 : Méthodes d'analyse d'Image quantitative appliquées au tracking et détection de particules fluorescentes (Nathalie Sauvonnnet, Yannary Meas-Yadid, Jean-Christophe Olivo-Marin, Institut Pasteur, Paris) – Janvier 2011.

Stage 2 : L'utilisation du FRET-FLIM et invasion bactérienne (Marc Tramier, Maïté Coppey, Université Paris-Diderot – Guy Tran Van Nhieu, Collège de France) – Décembre 2010.

Stage 3 : Signalisation et cytosquelette durant l'invasion des cellules par *Listeria* (Serge Mostowy, Pascale Cossart, Institut Pasteur, Paris) – janvier 2011.

Stage 4 : Système de microscopie couplé : TIRF et microscope à force atomique permettant une analyse multiparamétrique : imagerie, force d'interaction et élasticité lors de l'interaction entre agents pathogènes et cellule hôte (Frank Lafont, Institut Pasteur, Lille) – 9/10 novembre 2010.

Sélection • Les stagiaires seront sélectionnés parmi les participants de la phase I :

Stage 1 : 4 personnes/**Stage 2 :** 2 personnes/**Stage 3 :** 2 personnes/**Stage 4 :** 4 personnes.

Avec la participation de • Maïté Coppey (Paris, France), Pascale Cossart (Paris, France), Agneta Dahlfors (Stockholm, Suède), Gaudenz Danuser (Boston, USA), Guillaume Duménil (Paris, France), Gad Frankel (London, UK), David Holcman (Paris, France), Ralph Isberg (Boston, USA), Mark Jepson (Bristol, UK), Frank Lafont (Lille, France), Jean-Christophe Olivo-Marin (Paris, France), Mark J Miller (St. Louis, USA), Amy Palmer (Boulder, USA), Klemens Rottner (Braunschweig, Allemagne), Craig Roy (New Haven, USA), Philippe Sansonetti (Paris, France), Ernst Stelzer (Heidelberg, Allemagne), Guy Tran Van Nhieu (Paris, France), Jeff S Urbach (Washington, USA), Raphael Valdivia (Durham, USA).

Date limite d'inscription : 20 août 2010