



tuellement l'élimination des hépatocytes infectés. En conséquence, une modulation de l'immunosuppression pourrait faciliter l'élimination du virus.

Conclusion

L'hépatite E est donc devenue aujourd'hui une préoccupation importante dans les pays industrialisés. Le potentiel zoonotique de ce virus dans les pays industrialisés pourrait être à l'origine d'un nouvel exemple d'émergence virale. Les approches expérimentales couplées aux données d'épidémiologie moléculaire permettront d'évaluer les risques de transmission et les conséquences liées à l'exposition au virus afin d'en limiter la diffusion. La description de formes chroniques chez l'immunodéprimé constitue également un modèle inattendu pour étudier les mécanismes de persistance virale. ♦

Hépatite E: from zoonotic transmission to chronic infection in immunosuppressed patients

RÉFÉRENCES

1. Lu L, Li C, Hagedorn CH. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis. *Rev Med Virol* 2006; 16 : 5-36.
2. Banks M, Bendall R, Grierson S, et al. Human and porcine hepatitis E virus strains, United Kingdom. *Emerg Infect Dis* 2004; 10 : 953-5.
3. Nishizawa T, Takahashi M, Mizuo H, et al. Characterization of Japanese swine and human hepatitis E virus isolates of genotype IV with 99 % identity over the entire genome. *J Gen Virol* 2003; 84 : 1245-51.
4. Zheng Y, Ge S, Zhang J, et al. Swine as a principal reservoir of hepatitis E virus that infects humans in eastern China. *J Infect Dis* 2006; 193 : 1643-9.
5. van Cuyck H, Fan J, Robertson DL, Roques P. Evidence of recombination between divergent hepatitis E viruses. *J Virol* 2005; 79 : 9306-14.
6. Boutrouille A, Bakkali-Kassimi L, Cruciere C, Pavio N. Prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies in French blood donors. *J Clin Microbiol* 2007; 45 : 2009-10.
7. Mansuy JM, Abravanel F, Calot J, et al. High anti-hepatitis E IgG antibody prevalence in volunteer blood donors in south west France. *J Med Virol* 2008; 80 : 289-93.
8. Renou C, Cadranet J, Bourlière M, et al. Possible zoonotic transmission of hepatitis E from pet pig to its owner. *Emerg Infect Dis* 2007; 13 : 1094-6.
9. Colson P, Coze C, Gallian P, et al. Transfusion-associated hepatitis E, France. *Emerg Infect Dis* 2007; 13 : 648-9.
10. Peron JM, Mansuy JM, Recher C, et al. Prolonged hepatitis E in an immunocompromised patient. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21 : 1223-4.
11. Tamura A, Shimizu YK, Tanaka T, et al. Persistent infection of hepatitis E virus transmitted by blood transfusion in a patient with T-cell lymphoma. *Hepatal Res* 2007; 37 : 113-20.
12. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 2008; 358 : 811-7.
13. Haagsma EB, van den Berg AP, Porte RJ, et al. Chronic hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2008; 14 : 547-53.
14. Kamar N, Mansuy JM, Cointault O, et al. Hepatitis E virus-related cirrhosis in kidney and kidney-pancreas-transplant recipients. *Am J Transplant* 2008; 8 : 1744-8.
15. Gerolami R, Moal V, Colson P. Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient. *N Engl J Med* 2008; 358 : 859-60.
16. Abravanel F, Mansuy JM, Dubois M, et al. Hepatitis E virus genotype 3 diversity, France. *Emerg Infect Dis* 2009 (sous presse).

NOUVELLE

Rôle de la cadhérine Celsr3 dans la connectivité du cortex cérébral

Libing Zhou, Andre M. Goffinet, Fadel Tissir

Université catholique de Louvain,
Faculté de Médecine, Institut des Neurosciences,
Unité de Développement et Neurobiologie,
Avenue Mounier 73, boîte 82, 1200 Bruxelles, Belgique.
Fadel.Tissir@uclouvain.be
Libing.Zhou@uclouvain.be

► La formation des voies axonales précoces est une étape essentielle du câblage cérébral [1]; elle requiert des interactions entre les cônes de croissance et l'environnement et plusieurs facteurs guident les axones dans leur progression, comme des molécules extracellulaires, des cellules jalons [2], ou des interactions de fibre à fibre [3]. Un des carrefours les plus importants, étudié depuis des décennies, est la capsule interne (CI) qui relie le cortex aux autres structures cérébrales, et par laquelle cheminent les fibres originaires du thalamus et destinées au cortex, et les efférences qui quittent le cortex pour gagner diverses cibles sous-corticales dont le thalamus, le tectum, le pont, le bulbe et la moelle.

La CI et plusieurs autres grandes voies sont absentes chez les souris mutantes *Celsr3* (*Cadherin*, *EGF-like*, *LAG-like seven pass receptor*) [4]. Comme *Celsr1* et *Celsr2*, *Celsr3* est une cadhérine à sept segments transmembranaires, exprimée durant le développement du cerveau par les neurones post-mitotiques. Pour mieux comprendre le rôle de *Celsr3* dans le développement de la CI, nous avons développé un allèle conditionnel qui nous a permis d'inactiver le gène spécifiquement dans différents territoires du cerveau, par croisement avec des souris qui expriment la recombinase Cre dans le cerveau antérieur (Cre sous le contrôle de *foxg1*) [5], dans le cortex (*Emx1*) [6] et dans divers secteurs du télencéphale ventral sous

l'action des éléments de régulation de *Nkx2.1*, *Gsh2* [7], et *Dlx5/6* [8]. Chez les souris *Celsr3/Foxg1*, *Celsr3* est inactivé dans le télencéphale mais pas dans le thalamus dorsal. Pourtant, toutes les composantes de la CI sont entièrement défectueuses (Figure 1B) indiquant que l'expression de *Celsr3* dans les neurones du thalamus dorsal ne suffit pas au guidage de leurs axones vers le cortex. Le rôle de *Celsr3* dans le télencéphale ventral a été étudié chez des souris *Celsr3/Dlx5/6-Cre*, où Cre est exprimée dans tout le cerveau antérieur ventral. La CI est aussi complètement absente chez ces animaux (Figure 1C). Lorsque *Celsr3* est inactivé dans le cortex, les fibres corticothalamiques

et thalamocorticales se développent normalement, indiquant que les axones corticothalamiques sont aidés dans leur progression par des mécanismes indépendants de *Celsr3*, par exemple une interaction avec les afférences thalamiques [9]. Les fibres corticothalamiques et thalamocorticales franchissent les limites entre pallium et sous-pallium, et entre diencephale et télencéphale, respectivement. Cependant, ces fibres sont incapables de s'engager dans le « corridor » [10]. Cette expérience démontre l'importance de *Celsr3* dans les cellules jalons du télencéphale et du diencephale ventraux. Pour mieux définir l'identité de ces cellules jalons, nous avons produit des souris *Celsr3/Gsh2*-et *Nkx2.1* qui expriment Cre dans des secteurs des éminences ganglionnaires. Chez ces souris, toutes les composantes de la CI sont normales, suggérant que ces cellules sont engendrées à partir de précurseurs qui n'expriment pas *Gsh2* ou *Nkx2.1*.

L'inactivation de *Celsr3* dans le cortex a été réalisée chez des souris *Celsr3/Emx1* (Figure 1D). Chez ces mutants, la voie cor-

ticospinale est défectueuse. Par contre, les connexions thalamocorticales réciproques sont normales. Les axones thalamiques atteignent leur destination dans le cortex somatosensoriel et y induisent la formation des barils¹, caractéristiques des aires somatosensitives primaires. Ces résultats montrent que *Celsr3* est nécessaire au développement de la voie corticospinale, mais facultatif pour le guidage des axones des neurones de la couche 6 qui projettent vers le thalamus dorsal. En l'absence de *Celsr3*, ces axones utiliseraient des mécanismes alternatifs. Une possibilité serait que, chez les souris *Celsr3/Emx1*, la présence de *Celsr3* dans le thalamus dorsal et le télencéphale basal permet une progression normale des axones thalamiques qui pourraient rencontrer leurs homologues en provenance du cortex et les aider dans leur progression vers le thalamus, comme proposé par l'hypothèse dite du « handshake » [2]. Il serait très

¹ On désigne sous ce terme de barils la compartimentation importante des neurones qui reçoivent des efférences thalamiques. Ces structures forment des unités fonctionnelles qui peuvent être activées indépendamment.

utile de procéder à l'expérience réciproque, c'est-à-dire d'inactiver *Celsr3* dans le thalamus. Si l'hypothèse du *handshake* est correcte, cette inactivation ne devrait pas affecter les projections thalamocorticales réciproques ; en revanche, l'inactivation de *Celsr3* à la fois dans le cortex et dans le thalamus devrait empêcher le développement de ces projections. Malheureusement, il n'existe pas de lignée Cre qui permet de recombinaison suffisamment tôt dans tout le thalamus dorsal. Une autre possibilité serait que les axones corticothalamiques interagissent non pas avec les fibres thalamiques, mais plutôt avec les cellules jalons tout au long de leur parcours du cortex vers le thalamus. Dans les deux cas, cette interaction doit impliquer d'autres molécules que *Celsr3*. Un bon candidat est la protéine *Celsr2* qui est exprimée de manière redondante avec *Celsr3* dans les neurones de la couche 6 du cortex. L'utilisation des doubles mutants *Celsr2/Celsr3* permettrait de tester cette hypothèse. ♦

Role of the cadherin *Celsr3* in the connectivity of the cerebral cortex

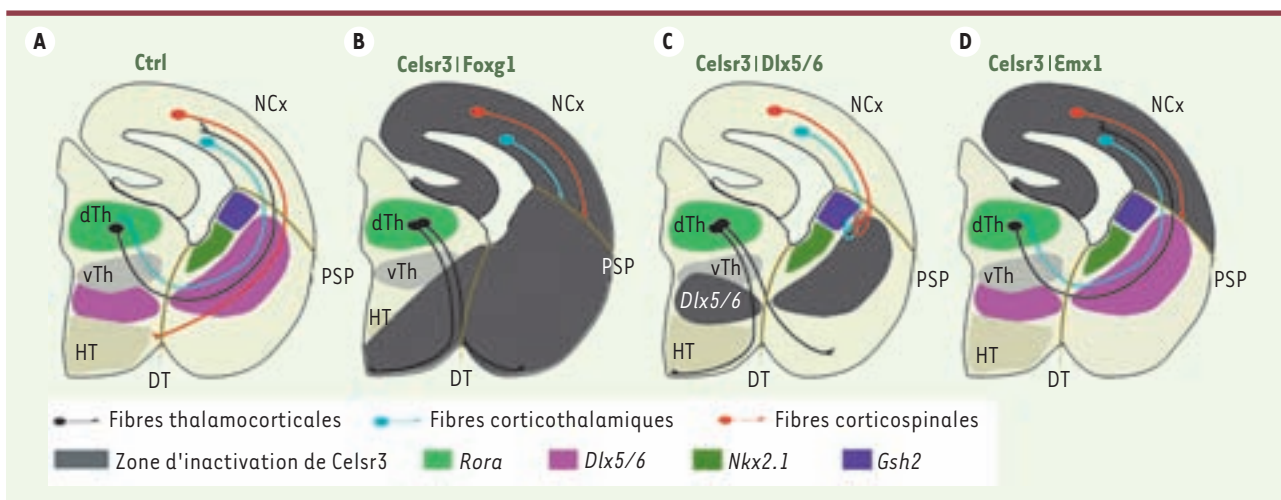


Figure 1. Rôle de *Celsr3* dans le développement de la CI. A. La CI est composée de fibres cortico-sous-corticales comme les fibres corticothalamiques (bleu) et corticospinales (rouges) ainsi que les fibres thalamocorticales (noir). B. L'inactivation de *Celsr3* dans le cortex, le télencéphale ventral et le diencephale ventral sous l'action de *Foxg1*-Cre (gris) empêche le développement de toutes les composantes de la CI. C. Lorsque *Celsr3* est inactivé dans des secteurs du télencéphale ventral et du diencephale ventral sous l'action de *Dlx5/6*-Cre (gris), les fibres corticofuges et thalamocorticales traversent les frontières entre le pallium et le sous-pallium et entre le diencephale et le télencéphale respectivement mais ne peuvent pas s'engager dans le corridor. D. L'inactivation de *Celsr3* dans le cortex cérébral par croisement avec des souris *Emx1*-Cre n'affecte pas les connexions thalamocorticales mais empêche le développement du faisceau corticospinal. Ctrl : contrôle ; DT : frontière entre le diencephale et le télencéphale ; dTh : thalamus dorsal ; HT : hypothalamus ; NCx : néocortex ; PSP : frontière entre le pallium et le sous-pallium ; vTh : thalamus ventral.



REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient les organismes qui ont financé ce travail de recherche : Actions de recherches concertées (ARC-186), FRFC 2.4504.01, FRSM 3.4501.07, Pôles d'Attraction Interuniversitaires (SSTC, PAI p6/20), Fondation médicale Reine Elisabeth, Programme DIANE de la Région Wallonne. F.T. est chercheur qualifié du FNRS.

RÉFÉRENCES

1. Tessier-Lavigne M. Wiring the brain: the logic and molecular mechanisms of axon guidance and regeneration. *Harvey Lect* 2002 ; 98 : 103-43.
2. Bentley D, Caudy M. Pioneer axons lose directed growth after selective killing of guidepost cells. *Nature* 1983 ; 304 : 62-5.
3. Molnar Z, Blakemore C. How do thalamic axons find their way to the cortex? *Trends Neurosci* 1995 ; 18 : 389-97.
4. Tissir F, Bar I, Jossin Y, Goffinet AM. Protocadherin Celsr3 is crucial in axonal tract development. *Nat Neurosci* 2005 ; 8 : 451-7.
5. Hebert JM, McConnell SK. Targeting of cre to the Foxg1 (BF-1) locus mediates loxP recombination in the telencephalon and other developing head structures. *Dev Biol* 2000 ; 222 : 296-306.
6. Gorski JA, Talley T, Qiu M, et al. Cortical excitatory neurons and glia, but not GABAergic neurons, are produced in the Emx1-expressing lineage. *J Neurosci* 2002 ; 22 : 6309-14.
7. Kessar N, Fogarty M, Lannarelli P, et al. Competing waves of oligodendrocytes in the forebrain and postnatal elimination of an embryonic lineage. *Nat Neurosci* 2006 ; 9 : 173-9.
8. Stenman J, Toresson H, Campbell K. Identification of two distinct progenitor populations in the lateral ganglionic eminence: implications for striatal and olfactory bulb neurogenesis. *J Neurosci* 2003 ; 23 : 167-74.
9. Zhou L, Bar I, Achouri Y, et al. Early forebrain wiring: genetic dissection using conditional Celsr3 mutant mice. *Science* 2008 ; 320 : 946-9.
10. Lopez-Bendito G, Cautinat A, Sanchez JA, et al., Tangential neuronal migration controls axon guidance: a role for neuregulin-1 in thalamocortical axon navigation. *Cell* 2006 ; 125 : 127-42.

NOUVELLE

Un nouveau mécanisme par lequel la récompense et les drogues modifient la chromatine dans les neurones

Denis Hervé, Miriam Matamales, Alexandre Stipanovich, Emmanuel Valjent, Jean-Antoine Girault

Inserm UMR-S 839, Université Pierre et Marie Curie (UPMC Paris 6), Institut du Fer à Moulin, 17, rue du Fer à Moulin, 75005 Paris, France. denis.herve@inserm.fr

Dopamine et apprentissage par renforcement

Les récompenses ou les stimulus annonceurs d'une récompense activent les neurones dopaminergiques lorsqu'ils surviennent de manière inattendue [1]. La dopamine ainsi libérée faciliterait l'apprentissage du comportement qui a précédé, fournissant un mécanisme central de l'apprentissage par renforcement. Les drogues « addictives »

ont la capacité de mimer ces réponses physiologiques en provoquant, par des mécanismes variés, une augmentation de dopamine extracellulaire dans le cerveau antérieur et plus particulièrement le noyau accumbens (ou striatum ventral, *Figure 1*) [2, 3]. On pense actuellement que les renforcements dépendants de la dopamine, induits par les récompenses naturelles ou par les drogues, résultent d'une modification à

long terme des synapses dans le striatum, et de nombreux résultats indiquent que cette plasticité synaptique nécessite l'expression d'un programme génétique dans les cellules striatales [4]. Cependant, on sait encore mal comment la dopamine, agissant au niveau de la membrane des neurones, peut agir sur l'expression génique dans le noyau. Récemment, nous avons mis en évidence une nouvelle voie de signalisation

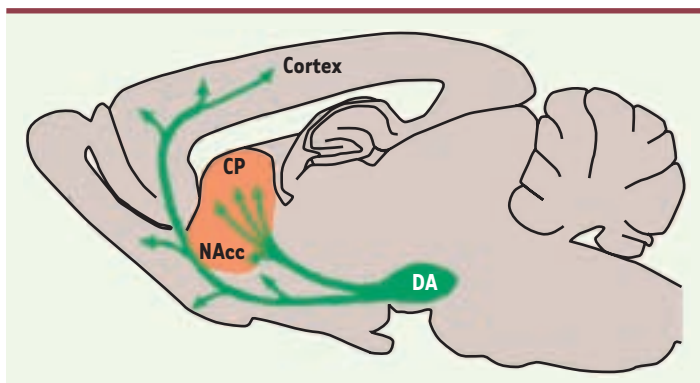


Figure 1. Innervation dopaminergique du cerveau antérieur. Les neurones qui libèrent la dopamine (DA) ont leurs corps cellulaires dans la substance noire compacte et l'aire tegmentale ventrale, situées dans la partie supérieure du tronc cérébral (mésencéphale). Ces neurones innervent de nombreuses régions du cerveau antérieur. Le striatum comprend une région dorsale ou caudé-putamen (CP) particulièrement impliquée dans le contrôle des mouvements, et une région ventrale ou noyau accumbens (NAcc), qui joue un rôle dans l'orientation des comportements et la motivation. Les drogues addictives ont toutes la propriété d'augmenter la dopamine extracellulaire dans le noyau accumbens.