



SOMMAIRE DES BRÈVES

- | | |
|---|---|
| <p>145 • Felisa et GFAJ-1 : phosphore contre arsenic</p> <p>146 • Dans ma cervelle se promène... un chat</p> <p>146 • Le staphylocoque doré, un vampire friand d'hémoglobine humaine</p> <p>147 • À l'origine était... Sox9</p> <p>147 • Les sengis et la thérophilie</p> | <p>148 • Adénylate cyclase 6 et diabète insipide néphrogénique</p> <p>148 • Un très vieux géant irlandais</p> <p>149 • L'érythropoïétine, un dangereux exemple d'ignorance immune ?</p> <p>149 • Tuberculose dans les prisons et impact sur la population extracarcérale</p> <p>150 • Sir David Weatherall : un grand médecin récompensé</p> <p>151 • Le génome de la pomme</p> |
|---|---|

Felisa et GFAJ-1 : phosphore contre arsenic

saline, alcaline et en plus, a une teneur très élevée en arsenic. Mais c'était l'endroit idéal selon Felisa Wolfe Simon – géomicrobiologiste du programme *Evolutionary Geochemistry* de la NASA – pour tester une théorie quelque peu extravagante : trouver pour la première fois un organisme capable de remplacer le phosphore par l'arsenic au niveau structural et fonctionnel ; prouver la substitution d'un des six éléments essentiels de la vie promettait d'être fort rentable. En effet, la découverte de GFAJ-1 (acronyme pour *give Felisa a job* selon certains), bactérie de la famille des gammaprotéobactéries, capable paraît-il d'incorporer l'arsenate à la place du phosphate dans des macromolécules aussi diverses que les lipides, les protéines et (roulement de tambours) l'ADN, lui a valu un article dans *Science* [1] suivi d'une vague de contestations massives. Mais revenons un pas en arrière. Même si l'arsenic, situé juste sous le phosphore dans le tableau périodique, partage en conséquence bon nombre de caractéristiques biochimiques avec celui-ci, il est, comme le sait tout bon lecteur de polars, *a priori* toxique en raison de son instabilité, incompatible avec les processus métaboliques. Néanmoins, certaines bactéries ont acquis la possibilité de s'en servir pour respirer [2] et, à partir d'un échantillon de sédiments du lac, Felisa et ses coauteurs ont isolé une souche de bactéries capables de survivre et de croître dans des conditions aérobies dans un milieu contenant 40 mM d'arsenate mais dépourvu de phosphate. De l'arsenate ayant incorporé un traceur radioactif était détecté dans les fractions protéiques, lipidiques et les acides nucléiques. L'analyse de l'ADN purifié de GFAJ-1 par imagerie NanoSIMS (spectrométrie de masse à ionisation secondaire)¹ semble bel et bien confirmer la présence d'arsenate dans la molécule d'ADN et la spectroscopie de structure près du front d'absorption de rayons X (μ XANES) révèle un environnement atomique constitué d'oxygène et de carbone à des distances en accord avec la structure cristallographique de l'ADN. La NASA, désireuse de regagner en crédibilité après quelques faux-pas précédents (l'annonce de microbes fossilisés dans une météorite en 1996 [3]) ne se priva pas de faire la publicité de cette annonce « sensationnelle », prélude à la découverte d'une vie extraterrestre et à la redéfinition même du concept de la vie.

► **Le lac Mono en Californie** n'est pas exactement l'endroit le plus accueillant de la planète : l'eau est fortement

Mais revenons sur terre, au sens littéral du terme. GFAJ-1 pousse beaucoup mieux avec du phosphore qu'avec de l'arsenic et si substitution il y a, elle n'est que partielle. Par conséquent, bon nombre de scientifiques ont été d'emblée très sceptiques. C'est un euphémisme au vu du blog (l'ère de l'informatique oblige) de Rosemary Redfield, spécialiste de l'évolution de l'ADN bactérien, qui se fait un plaisir de démonter l'article expérience par expérience [4], déclenchant une vague de critiques ciblant les chercheurs de la NASA. Curieusement, ce ne sont même pas les outils sophistiqués aux noms exotiques utilisés pour les études des structures atomiques qui sont au centre du débat – même si quelques doutes sont émis quant à l'interprétation des résultats qu'ils donnent – mais les bases fondamentales du travail à la paillasse. Ainsi, les critiques reprochent à Felisa Wolfe-

1. Wolfe-Simon F, et al. *Science* 2011 (sous presse).
2. Oremland RS, et al. *Science* 2003 ; 300 : 939-44.
3. McKay DS, et al. *Science* 1996 ; 273 : 924-30.
4. <http://trresearch.blogspot.com/2010/12/arsenic-associated-bacteria-nasas.html>

Simon *et al.* de ne pas avoir proprement lavé l'ADN avant de l'examiner, l'arsenate trouvé n'étant qu'une contamination par le milieu de culture. Une autre interrogation concerne

la quantité de phosphates résiduels provenant de sels (3 μ M), qui aurait pu être suffisante pour assurer à elle seule la croissance de la bactérie, ou encore le rôle du poly- β -hydroxybutyrate présent dans la bactérie, susceptible de stabiliser les esters d'arsenic facilement hydrolysés et qui auraient d'ailleurs dû casser dans l'eau lors des analyses si l'on en croit les calculs thermodynamiques.

Morale de l'histoire ? Éviter de réclamer la révision des manuels de biologie à la simple constatation d'un éventuel nouvel « extrémophile » et soigner ses protocoles de biologie moléculaire. Bon coup stratégique en revanche de la part de l'équipe de Wolfe-Simon – GFAJ-1 est mise à la libre disposition de qui veut pour vérifier les résultats –, ce qui permettra d'apporter quelques éléments de réponse à la controverse. En attendant, restons sur nos gardes au cas où nous croiserions un organisme basé sur la silice à la place du carbone comme le prédisait Isaac Asimov. ♦

Sophia Häfner

médecine/sciences
sophia.hafner@ens.fr



¹ NanoSIMS : « Les sondes ioniques de type NanoSIMS associent une colonne produisant un faisceau d'ions primaires qui, une fois accéléré et focalisé, est dirigé vers la surface d'un échantillon qu'il bombarde, puis un spectromètre de masse sépare et analyse les ions contenus dans le faisceau secondaire produit par l'interaction du faisceau primaire avec la surface de l'échantillon. Il permet de mesurer la composition chimique élémentaire, isotopique ou moléculaire d'un échantillon » (reproduit de la plate-forme *Microscopy - Rennes Imaging Center [MRic]*).

Dans ma cervelle se promène... un chat

port existant entre la vitesse et la force de pesanteur dans la mécanique des fluides. Le nombre de Froude est utilisé dans l'étude des cours d'eau, des barrages, des navires. Il est probable que cet architecte naval britannique ne pouvait imaginer que sa formule mathématique serait un jour utilisée dans un processus biologique à la fois ténu et légèrement fantaisiste : la façon dont un chat vide son assiette de lait. Pourtant, en 1940, au *Massachusetts Institute of Technology (MIT)*, un ingénieur, Harold Edgerton - à qui l'on doit aussi de superbes instantanés photographiques - s'était déjà intéressé

aux lapements des félins. En observant les clichés qu'il avait réalisés, il avait montré que, contrairement aux chiens qui lampent, c'est-à-dire qui plongent leur langue dans le liquide en s'en servant comme d'une louche, les chats lapent ; du bout de la langue, en repliant légèrement son extrémité dotée de papilles gustatives, sans aller au fond de l'assiette, sans se tremper le menton, imperturbablement, ils avalent leur lait. Le très sérieux magazine *Science* vient tout récemment de publier le travail d'un groupe du MIT qui vient compléter cette ancienne étude [1]. À



> Au XIX^e siècle, William

Froude avait calculé, dans une formule qui porte son nom, le rap-

port existant entre la vitesse et la force de pesanteur dans la mécanique des fluides. Le nombre de Froude est utilisé dans l'étude des cours d'eau, des barrages, des navires. Il est probable que cet architecte naval britannique ne pouvait imaginer que sa formule mathématique serait un jour utilisée dans un processus biologique à la fois ténu et légèrement fantaisiste : la façon dont un chat vide son assiette de lait. Pourtant, en 1940, au *Massachusetts Institute of Technology (MIT)*, un ingénieur, Harold Edgerton - à qui l'on doit aussi de superbes instantanés photographiques - s'était déjà intéressé

1. Reis PM, et al. *Science* 2010 ; 330 : 1231-4.

port existant entre la vitesse et la force de pesanteur dans la mécanique des fluides. Le nombre de Froude est utilisé dans l'étude des cours d'eau, des barrages, des navires. Il est probable que cet architecte naval britannique ne pouvait imaginer que sa formule mathématique serait un jour utilisée dans un processus biologique à la fois ténu et légèrement fantaisiste : la façon dont un chat vide son assiette de lait. Pourtant, en 1940, au *Massachusetts Institute of Technology (MIT)*, un ingénieur, Harold Edgerton - à qui l'on doit aussi de superbes instantanés photographiques - s'était déjà intéressé

Simone Gilgenkrantz

médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

> *Staphylococcus aureus* peut être un commensal sans danger,

mais est aussi cause d'infections graves, souvent mortelles, compte tenu de l'existence de souches multirésistantes. Des nutriments, le fer en particulier, sont indispensables à son développement dans l'organisme. Chez les vertébrés le fer est normalement séquestré dans des protéines intracellulaires ou la transferrine, mais *S. aureus* a trouvé le moyen de contourner cet obstacle et choisi l'hémoglobine (Hb) comme principale source de fer. *S. aureus* fixe l'Hb sur sa paroi externe, puis l'internalise, et en extrait l'hème qu'il dégrade [1]. L'agent de ce processus est le récepteur *Isd* (*iron-regulated surface determinant system*), en particulier la sous-unité *IsdB* [2]. Un article des mêmes chercheurs de l'Université de Nashville (États-Unis) montre que *S. aureus* préfère l'Hb humaine (hHb) à celle d'autres mammifères [3]. En effet, l'affinité pour hHb des staphylocoques carencés en fer est bien supérieure à celle mesurée pour l'Hb murine (mHb). La différence d'affinité disparaît pour des *S. aureus* porteurs d'une mutation isogénique d'*IsdB* (souche $\Delta isdB$). Les auteurs ont ensuite évalué l'efficacité de l'hHb ou de mHb comme source de fer pour la croissance de *S. aureus* en état de déprivation et montré un retard dans l'utilisation de mHb par rapport à hHb ; un effet analogue est retrouvé sur milieu solide mesuré par le diamètre de diffusion des colonies microbiennes quand l'Hb est la source unique de fer. L'étape suivante a comparé *in vivo* les processus infectieux provoqués par *S. aureus* chez des souris transgéniques exprimant les chaînes $\alpha^H\beta^A$ de l'Hb humaine et ceux observés chez des souris sauvages. La colonisation et la virulence du pathogène sont

Le staphylocoque doré, un vampire friand d'hémoglobine humaine

1. Mazmanian SK, et al. *Science* 2003 ; 299 : 906-9.

2. Pishchany G, et al. *Infect Immun* 2009 ; 77 : 2624-34.

3. Pishchany G, et al. *Cell Host & Microbe* 2010 ; 8 : 544-50.

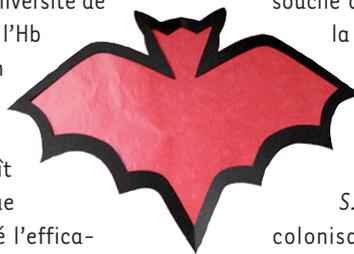
nettement supérieures chez la souris $\alpha^H\beta^A$ qui exprime en quantités

égales hHb et mHb. De plus les souris $\alpha^H\beta^A$ et sauvages manifestent une susceptibilité identique à la souche mutante de *S. aureus* $\Delta isdB$. Ceci indique le rôle essentiel du récepteur *IsdB* dans l'infection des souris $\alpha^H\beta^A$ par la souche de bactéries non mutées. Non seulement la souche Newman jusque-là utilisée, mais aussi toutes les souches de *S. aureus* examinées, expriment une meilleure affinité pour hHb comparé à mHb. Ces résultats suggèrent une évolution de *S. aureus* lui permettant une meilleure colonisation de l'hôte humain. Cependant la plupart des travaux de recherche sont menés sur des modèles murins, et la réactivité différente du pathogène chez l'homme et la souris invite à la prudence quant à une extrapolation. Des souris et des hommes... on n'a pas fini d'en évaluer les différences. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin, Paris, France

dominique.labie@inserm.fr





À l'origine était... Sox9

> L'existence et le maintien d'un pool de cellules progénitrices assurent le contrôle de la taille

et de la composition cellulaire d'un organe. En étudiant le lignage de cellules exprimant le gène Sox 9 (*sex determining region Y-box 9*), une équipe japonaise vient d'identifier des domaines de cellules progénitrices anatomiquement connectées et impliquées dans l'homéostasie intestinale, pancréatique et hépatique [1]. Sox 9 appartient à la famille des facteurs de transcription essentiels au développement embryonnaire de différents tissus dont le cœur, le poumon, l'arbre biliaire, la rétine ou le système nerveux central. Les souris déficientes en Sox 9 meurent à 11,5 jours de vie embryonnaire. L'haplo-insuffisance chez l'homme est responsable d'une dysplasie campomélique et d'une létalité néonatale. Une analyse descriptive a tout d'abord permis de détecter l'expression de Sox 9 dans la crypte intestinale, les canaux pancréatiques, notamment dans les cellules centro-acinaires, ainsi que dans les canaux biliaires intrahépatiques. Les cellules acinaires exocrines ou endocrines pancréatiques, les hépatocytes et les cellules endothéliales hépatiques n'expriment pas Sox9. Pour déterminer si ces cellules

Sox 9+ fonctionnent chez l'adulte comme des progéniteurs dans ces trois tissus, les auteurs ont utilisé une approche d'expression inducible par le tamoxifène de la recombinase Cre placée sous le contrôle du promoteur endogène du gène Sox 9. Dans l'intestin, tissu où l'existence de cellules souches dans les cryptes est bien caractérisée, cette approche permet de montrer que les cellules Sox 9+ sont à l'origine de l'intégralité des cellules de la villosité intestinale. Ces cellules progénitrices sont capables d'autorenouvellement puisqu'elles sont toujours marquées 12 mois après l'induction. Dans le pancréas, les cellules positives pour Sox9 se différencient uniquement en cellules acinaires. Enfin, dans le foie, non seulement les cellules biliaires sont marquées, mais on constate également une augmentation progressive dans le temps de la proportion d'hépatocytes marqués après administration de tamoxifène. Ainsi, les hépatocytes se sont différenciés à partir d'un pool de cellules progénitrices Sox 9+

1. Furuyama K, et al. *Nat Genet* 2011 ; 43 : 34-41.

localisées dans l'arbre biliaire adulte et ont migré de la région périportale vers la région centrolobulaire. Ces cellules progénitrices Sox9+ participent également, et de façon plutôt inattendue, à la régénération du foie dans des modèles d'agression soit toxique (injection de tétrachlorure de carbone) soit cholestatique (ligature de la voie biliaire principale). En revanche, elles ne participent que très peu à la régénération hépatique induite par une hépatectomie des deux-tiers, puisque dans ce cas, ce sont les hépatocytes eux-mêmes qui sortent de leur quiescence pour assurer l'hyperplasie compensatrice. Les auteurs ont alors procédé à des expériences identiques mais cette fois au cours de l'embryogenèse. Les cellules exprimant Sox9 dans le pancréas embryonnaire se différencient dans tous

les types cellulaires mais leur capacité à se différencier en pancréas endocrine diminue très rapidement après la naissance quand les cellules endocrines se détachent pour aller former les îlots de Langerhans. Dans le foie, il semble exister une commutation d'hépatoblastes négatifs pour Sox9 à des cellules précurseurs Sox9+ au moment du développement de l'arbre biliaire intrahépatique. Voici donc une jolie démonstration, qu'à l'origine, existe une zone de cellules exprimant Sox9, commune au foie, à l'intestin et au pancréas, cellules susceptibles d'assurer la maintenance de l'homéostasie physiologique de ces organes. ♦

Hélène Gilgenkrantz

Institut Cochin, Paris, France

helene.gilgenkrantz@inserm.fr

> En Afrique du Sud et en Namibie, dans les régions arides, au fond des anfractuosités de rochers, pousse une plante grasse à deux feuilles étalées entourant une grosse tige à fleur unique, *Whiteheadia bifolia*. Parce qu'elle est verte, la fleur ne retient pas l'attention, mais elle est pourtant courtisée par une musaraigne à trompe, *Elephantulus edwardii*, qui la visite assidûment pour savourer son nectar sirupeux et abondant qu'elle lèche avec sa longue langue rose au creux des bractées. Ce faisant, ce petit mammifère reçoit, sur son museau allongé et pointu, du pollen qu'il s'en va ensuite déposer sur d'autres *W. bifolia*.

C'est ainsi que les « sengis », comme les ont appelés les Bantous, participent à la pollinisation thérophile. Ces musaraignes à trompe méritent effectivement un nom particulier car, bien qu'elles ressemblent énormément aux vraies musaraignes appartenant à l'ordre des Soricidés,



Sengi ou musaraigne à trompe

les sengis font partie de l'ordre des Macroscélidés. Or, certains considèrent que cet ordre procède d'un super ordre africain, Afrotheria, qui contiendrait plusieurs ordres dont les Macroscélidés, les Afrosoricidés (taupes africaines) les Sirénidés (les lamantins) et les Proboscidés (les éléphants) [1, 2]. Mais

1. Edges BS. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 1-2.
2. Van Dijk MAM, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 188-93.
3. Wester P. *Naturwissenschaften* 2010 ; 97 : 1107-12.
4. Kress WJ, Schatz GE. *Am J Bot* 1994 ; 81 : 542-51.
5. Turner V. In : Powell JA, Richards RJ (eds). *Pollination and evolution*. Sydney : Royal Botanic Gardens, 1982 : 55-66.
6. Wester P. *Veld Flora* 2009 ; 95 : 82-5.

Les sengis et la thérophilie

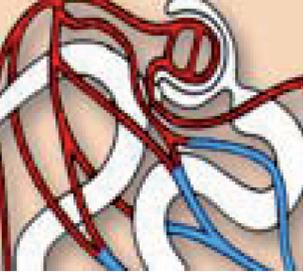
ceci est encore controversé. Quoi qu'il en soit, *E. edwardii* n'est pas insectivore, comme on le supposait. Une étude récente, faite par une botaniste allemande sur des sengis dans un parc d'Afrique du Sud, montre que les *E. edwardii* absorbent

le pollen sans aucunement abîmer les plantes qu'elles pollinisent en passant d'une fleur à l'autre [3]. En captivité, elles préfèrent de beaucoup le nectar aux nourritures qu'on leur présente (beurre de cacahuètes ou flocons d'avoine). Un exemple de plus de pollinisation thérophile, phénomène peu connu, mais assez répandu : certains mammifères contribuent à la fécondation croisée, comme les lémuriers à Madagascar [4], les marsupiaux dans les canopées d'Australie [5] et de nombreux rongeurs en Afrique [6]. ♦

Simone Gilgenkrantz

médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org



> **L'hormone antidiurétique ou arginine-vasopressine (AVP) chez l'homme, augmente la réabsorption de l'eau dans les cellules principales du tube collecteur du rein après s'être**

fixée sur son récepteur V2 (V2-R), ce qui active l'adénylate cyclase (AC), puis la protéine kinase A par l'AMPc produit. Il s'ensuit la phosphorylation du canal à eau, l'aquaporine 2 (AQP2), qui migre vers le pôle apical de la cellule. On sait que des mutations avec déficit de fonction de V2-R ou AQP2 sont à l'origine de la plupart des diabètes insipides néphrogéniques (DIN) chez l'homme. Rieg *et al.* [1] ont recherché si l'élément intermédiaire de la voie de signalisation, l'AC, pouvait également être impliquée. Plusieurs isoformes de l'AC sont exprimées dans le tube collecteur du rat dont essentiellement l'AC6. C'est donc le rôle de cette isoforme que ces auteurs ont évalué. Ils ont d'abord mesuré l'ARNm de AC6 par RT-PCR dans la médullaire rénale interne de souris ayant libre accès à la boisson, ou soumises à une restriction hydrique ou surchargées en eau, et ont observé une relation inverse entre l'expression de cet ARNm et l'apport hydrique. Ils ont ensuite étudié le phénotype de souris invalidées pour le gène de l'AC6 (AC6^{-/-}). Il existe chez ces souris, par comparaison avec les souris sauvages, une diminution de l'AMPc et de l'AQP2 phosphorylée (aux deux résidus sérine 256 et 269) dans la médullaire interne. Les urines sont abondantes et hypo-osmotiques. La restriction hydrique augmente l'expression de l'ARNm de l'AVP dans le cerveau et l'excrétion d'AVP dans les urines alors que l'administration de dDAVP, un analogue de l'AVP actif

1. Rieg T, *et al.* *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 2059-68.

Adénylate cyclase 6 et diabète insipide néphrogénique

sur les récepteurs V2-R, ne corrige qu'imparfaitement le défaut de concentration de l'urine. Ceci prouve bien que ce défaut résulte d'une anomalie dans les effets rénaux de l'AVP et non dans sa sécrétion. La dDAVP administrée à des souris en surcharge hydrique (pour supprimer l'AVP endogène) n'augmente ni la concentration d'AMPc, ni le degré de phosphorylation de l'AQP2 sur les sérines 256 et 269, ni le routage d'AQP2 vers la membrane apicale dans la médullaire interne prélevée après sacrifice des animaux. Enfin, l'expression de l'ARNm des phosphodiésterases 3-5 qui dégradent l'AMPc n'est pas modifiée chez les souris AC6^{-/-}. Ces études, mêmes si elles n'éliminent pas totalement l'existence d'une phosphorylation d'AQP2 indépendante de l'AMPc, démontrent le rôle prédominant, chez la souris, de l'AC6 dans les effets de l'AVP sur la concentration de l'urine et concluent à l'existence d'un nouveau modèle de DIN par déficit en AC6. ♦

Raymond Ardaillou

raymond.ardailou@academie-medecine.fr

Un très vieux géant irlandais

par Pierre Marie en 1886, mais la maladie était connue dès le XVI^e siècle. La croissance disproportionnée du squelette et des organes chez ces patients résulte de l'hypersécrétion autonome de l'hormone de croissance (GH, dont les actions sont relayées par l'IGF1, *insulin growth factor 1*) par les cellules somatotropes de la partie antérieure de l'hypophyse, siège d'un adénome. Selon leur localisation, les adénomes hypophysaires, parfois compressifs, peuvent sécréter en excès diverses hormones, GH, prolactine, ACTH, *thyroid-stimulating hormone*, et les gonadotrophines *follicle-stimulating hormone* (FSH) et *luteinizing hormone* (LH), expliquant la diversité des tableaux cliniques endocriniens associant à des degrés divers acromégalie, symptômes de maladie de Cushing et d'hyperprolactinémie [1]. Les adénomes hypophysaires surviennent presque toujours de manière sporadique, et < 5 % sont familiaux et s'expriment dans l'enfance. Chez les membres atteints de ces familles, on trouve souvent des mutations dans le gène suppresseur de tumeur *aryl hydrocarbon receptor-interacting protein* (AIP). Quatre familles ont ainsi été décrites en Irlande du Nord, porteuses de la même mutation (c.910C/T, p.R304X) dans un « point chaud » du gène, résultant en une protéine tronquée dysfonctionnelle. Une équipe londonienne a joué les Sherlock Holmes et publie dans le *New England Journal of Medicine* [2] la traque génétique de la mutation fondatrice. Sa réussite doit beaucoup à John Hunter, un chirurgien du *St George's Hospital*, membre de la *Royal Society* de Londres, considéré comme le premier « chirurgien scientifique » dans les années 1770. Ce collectionneur passionné a amassé plus de 14 000 spécimens de plantes et d'animaux, dont le squelette d'un patient « géant » mesurant 231 cm, mort à 22 ans en 1783, et immortalisé dans un croquis exposé à la *National Portrait Gallery* de Londres en compagnie de

> **Le tableau clinique de l'acromégalie a été décrit**

1. Melmed S. *J Clin Invest* 2009 ; 119 : 3189-102.
2. Cahal HS, *et al.* *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 43-50.

deux frères jumeaux d'un village voisin, tout aussi géants. Les chercheurs ont eu l'autorisation d'analyser deux dents de ce patient, dont ils ont extrait l'ADN : celui-ci comporte la mutation c.910C/T caractéristique des quatre familles actuelles. L'analyse des microsatellites de la région génomique entourant AIP a confirmé que les quatre familles et cet « ancêtre » partagent un même haplotype. Selon des calculs pour lesquels nous faisons confiance aux auteurs généticiens, on peut estimer que la mutation initiale est apparue au XV^e ou XVI^e siècle chez un ancêtre commun au patient de J. Hunter et aux Irlandais modernes. Cinquante et un membres des 4 familles sont porteurs de la mutation hétérozygote, et 14 ont une expression clinique (gigantisme, acromégalie, hypersécrétion de prolactine) dont 10 un adénome hypophysaire. Mais on peut estimer à plusieurs centaines d'individus de la descendance de cet ancêtre ceux qui sont porteurs de cet haplotype... Cherchez bien, vous avez sûrement un ancêtre irlandais ! ♦



Laure Coulombel
médecine/sciences

laure.coulombel@inserm.fr



L'érythropoïétine, un dangereux exemple d'ignorance immune ?

1. Delluc S, et al. *Blood* 2010 ; 116 : 4542-5.

les cellules de la moelle osseuse responsables du renouvellement des globules rouges. L'érythropoïétine (EPO) est un facteur de croissance nécessaire à la formation des érythroblastes et utilisé en clinique pour compenser les anémies. L'injection d'EPO recombinante peut, dans des cas très rares, déclencher une réponse immune avec fabrication d'anticorps dirigés contre l'hormone elle-même. Cette réponse peut provoquer une érythroblastopénie en neutralisant l'activité thérapeutique de l'EPO recombinante mais aussi celle de l'EPO naturelle produite par le patient. En principe, l'injection de protéines humaines chez l'homme (à condition qu'il n'en soit pas dépourvu, comme c'est le cas dans certaines maladies) ne provoque pas de réponse immunitaire car nous sommes tolérants à nos propres molécules. La question se posait donc de comprendre pourquoi l'EPO humaine peut être immunogène chez l'homme. Comme la réponse immunitaire est en grande partie sous le contrôle des lymphocytes T CD4, la société de biotechnologie Protéus, en collaboration avec notre équipe du CEA, a montré qu'un nombre - qui peut être élevé - de lymphocytes T CD4 spécifiques de l'EPO humaine pouvait circuler dans le

> **L'érythroblastopénie** est une maladie grave, caractérisée par un taux inférieur à la normale d'érythroblastes qui sont

sang d'individus normaux (quatre des neuf donneurs étudiés). Cela témoignerait d'un état « d'ignorance immune » envers l'EPO. À l'état normal, ces cellules autoréactives ne sont pas activées mais les injections répétées de l'hormone peuvent provoquer leur activation et leur permettre de déclencher la fabrication d'anticorps dirigés contre l'EPO. Ces résultats permettent de mieux comprendre la réponse immunitaire non désirée contre l'EPO thérapeutique et illustrent l'intérêt des tests de quantification des lymphocytes T CD4 mis au point par Protéus et le CEA pour prédire les réponses immunitaires déclenchées par les protéines thérapeutiques. ♦

Bernard Maillère

CEA-Institut de biologie et de technologies de Saclay
SIMOPROProtéus
bernard.maillere@cea.fr

Stéphanie Delluc

Gilles Ravot

Protéus

> Chaque année dans le monde, 10 millions de

personnes développent une tuberculose maladie et environ 2 millions en meurent. La tuberculose est une maladie de la précarité favorisée par les déficits immunitaires ; sa diffusion se fait par contamination aéroportée par gouttelettes et la transmission est majorée par la promiscuité. L'infection peut rester latente pendant de nombreuses années ou évoluer vers la forme de tuberculose maladie. Afin de mieux la prévenir, il est important de définir les lieux de transmission privilégiée. La prison en est un en raison de la surpopulation, de la précarité, des difficultés de diagnostic rapide, d'isolement des cas contagieux et des traitements. En outre, elle est un potentiel relais vers la population non carcérale. L'incidence de la tuberculose (latente et maladie) en prison par rapport à la population générale et la proportion de patients dans la population générale dont la contamination est directement attribuable aux cas carcéraux ne sont pas bien connues. Une étude publiée dans *Plos Medecine* [1] analyse 23 études de la littérature évaluant l'incidence des tuberculoses latentes et tuberculoses maladies chez les prisonniers et le personnel carcéral. Les auteurs ont estimé l'incidence de la tuberculose dans la population générale en se fondant sur les données de l'OMS (organisation mondiale de la santé), et ont utilisé les incidences de tuberculose dans les prisons publiées dans les articles. Ils ont ensuite calculé un *ratio* d'incidence (prison/population générale) pour chaque étude. La moyenne des *ratio* d'incidence était de 26,4 et de 23 respective-

Tuberculose dans les prisons et impact sur la population extracarcérale

1. Baussano I, et al. *PLoS Med* 2010 ; 7 : e1000381.

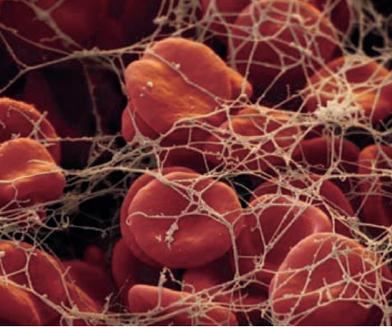
ment pour les tuberculoses latentes et maladies, avec de grosses variations interétudes. La seule étude française estimait le *ratio* d'incidence de la tuberculose maladie à 8,6. La fraction des cas de tuberculose dans la population générale imputable aux transmissions en milieu carcéral a ensuite été calculée : les résultats sont très hétérogènes d'une étude à l'autre avec une moyenne de 8,5 % dans les pays industrialisés et de 6,3 % pour les autres pays. Cette étude souligne plusieurs points : (1) l'absence de données récentes sur la prise en charge de la tuberculose dans les prisons et notamment le peu d'études non américaines (en France la dernière période d'étude se termine en 1995) ; (2) la confirmation d'une incidence forte de la tuberculose en prison ; (3) l'importance de la dissémination à partir de cette population vers la population générale. Dans les pays industrialisés 1/11 cas de tuberculose serait lié à une transmission intracarcérale ; (4) la grande hétérogénéité des résultats interétudes. Il est donc nécessaire d'analyser ces différences afin d'améliorer les stratégies de prévention de dissémination de la tuberculose dans ces contextes. ♦

Blandine Denis

Hôpital Necker-Enfants malades, Paris, France

blandise.denis@nck.aphp.fr





► Pour l'ensemble de ses travaux consacrés aux thalassémies, David Weatherall (né en 1933) vient de recevoir le *Lasker-Koshland special achievement award*, honorant 50 ans de recherche médicale dans ce domaine [1]. Pour ceux qui s'engageaient dans le

champ des hémoglobinopathies dans les décennies qui ont suivi la guerre, quelques noms dominaient le tableau. Il y avait Max Perutz, qui a reçu le prix Nobel pour des travaux de cristallographie, et Hermann Lehman le généticien. Tous deux ont décrypté au niveau moléculaire la physiopathologie de toute une série d'hémoglobines anormales. Et il y avait David Weatherall dont le nom dominait le champ des thalassémies. Ma rencontre personnelle avec lui remonte aux années 1964-65 au cours d'un séjour post-doctoral au Caltech (*California institute of technology*), Pasadena. Un travail non encore publié de la Johns Hopkins University m'avait été communiqué pour que j'en reproduise la technique. Dans cet article, signé de D.J. Weatherall, J.B. Clegg et M.A. Naughton, les auteurs réussissaient la séparation des chaînes α - et β -globine, permettant ainsi l'exploration moléculaire des différentes formes de thalassémies [2]. David Weatherall est ensuite rentré en Angleterre au milieu des années 1960, à Liverpool puis à Oxford où il établira en 1989 l'Institut de médecine moléculaire qui portera son nom à sa retraite en 2000, et y poursuivra l'analyse des mala-

dies de l'hémoglobine toujours en collaboration avec John Clegg. La première édition d'un traité de référence - *The Thalassaemia syndromes* - date de 1965, et a depuis été constamment mis à jour, introduisant au fil des rééditions les données issues de la biologie moléculaire. Les maladies de l'hémoglobine (Hb) sont les maladies génétiques les plus fréquentes au monde (300 000 enfants naissent chaque année porteurs d'une hémoglobinopathie), l'Hb est une protéine abondante et relativement facile d'accès qui a été l'objet de très nombreux travaux.

Le champ des thalassémies en particulier est multiple, et la contribution de David Weatherall majeure dans tous les domaines. La séparation des chaînes de globine, codées par des gènes différents, a permis l'étude de leur synthèse et a fourni de nombreux résultats sur la nature et la physiopathologie de cette maladie d'une extrême diversité phénotypique, en particulier en ce qui concerne les α -thalassémies. Citons la composition en Hb des globules rouges de nouveau-nés présentant un *hydrops fetalis*, les α -thalassémies dues à l'expression d'une chaîne α -globine allongée, l'Hb Constant Spring, les α -thalassémies délétionnelles fixées dans certains groupes ethniques. Des expériences de biosynthèse *in vitro* ont aussi permis de reproduire au cours de l'érythropoïèse les étapes observées au cours du développement *in vivo*. Un chapitre à signaler est l'analyse de la dérégulation de synthèse des Hb au cours de processus malins, qu'il s'agisse de la synthèse d'Hb fœtale $\alpha^2\gamma^2$ [3] ou d'Hb H β^4 [4]. David Weatherall est de ceux qui ont décrit les syndromes d' α -thalassémie avec retard mental [5]. Dans ce chapitre de génétique moléculaire, enfin, il convient de signaler la mise au point de techniques permettant un diagnostic anténatal [6].

Sir David Weatherall : un grand médecin récompensé

David Weatherall a été impliqué dans des travaux d'application médicale : des recherches sur la chélation du fer avec Chaim Hershko [7], celles concernant l'interaction entre hémoglobinopathies et paludisme, la susceptibilité génétique aux maladies infectieuses ou le développement de complications secondaires au cours de l'évolution des hémoglobinopathies.

L'apport de David Weatherall a été majeur dans les domaines d'anthropologie et d'épidémiologie. Confronté dès son service militaire à Singapour, puis en Thaïlande aux conséquences médicales de la thalassémie, il a souvent privilégié les collaborations avec des équipes en Asie. Il a été associé au bilan des hémoglobinopathies du sous-continent indien, et a développé un réseau international avec la Thaïlande et l'Inde et plaide pour le développement de collaborations Nord-Sud, mais aussi Sud-Sud, tout en déplorant la difficulté de leur financement, les grandes organisations inter-

nationales étant surtout focalisées sur les maladies infectieuses. On signalera pour leur importance les travaux concernant l'HbE et les formes hétérozygotes composites E/β^{Thal} . Ces formes moléculaires, d'expression phénotypique variable, seraient à l'heure actuelle les formes de thalassémie majeure les plus fréquentes [8], pour lesquelles une approche thérapeutique doit être recherchée.

Ce tableau rapide ne peut qu'être incomplet, mais il vise seulement à évoquer la

multiplicité des champs d'investigation abordés par David Weatherall. Sans omettre de signaler l'aspect éthique et philosophique de certaines de ses récentes publications : une marche prévue lente vers la thérapie génique [9], la difficulté d'appliquer les connaissances au lit du malade [10], l'enseignement de l'éthique [11], les problèmes de santé globale que posent et poseront de plus en plus les maladies génétiques [12].

Cinquante ans de recherche et d'enseignement, de créativité et d'humanisme, que David Weatherall résume dans *Nature Medicine* [13]. Le bilan de celui qui est l'un des pères fondateurs de la médecine moléculaire est important, et source d'inspiration pour la démarche des nouvelles générations. ♦

Dominique Labie

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



Le génome de la pomme

tire son nom de Pomona, déesse des fruits – méritait bien que son génome soit séquencé, après celui du raisin [1] ou du concombre [2]. Parmi les nombreux cultivars, c'est la « Golden Delicious » (et non pas la « McIntosh ») qui fut choisie pour décrypter la séquence de *Malus x domestica* [3]. Ce travail a été effectué par un consortium international de recherche mené par l'Institut Agrario di San Michele all'Adige (Italie) et regroupant une vingtaine d'équipes dont l'UMR 1259 de l'Inra Angers-Nantes (UMR GenHort). Par une combinaison de techniques traditionnelles (Sanger) et de nouvelle génération, en suivant une démarche itérative déjà utilisée pour le séquençage du génome du raisin, le séquençage et l'assemblage de 603,9 Mb ont été effectués avec 122 146 contigs, dont 103 076 ont produit 1 629 supercontigs. La séquence – riche en gènes – correspond à 71,2 % du génome. La partie restante non séquencée est surtout constituée de séquences répétées. On estime à 743,2 Mb la taille du génome diploïde de la « Golden Delicious ».

Le nombre de gènes est estimé à 57 386. Les chromosomes haploïdes sont au nombre de 17, mais l'analyse de ceux-ci révèle qu'ils résultent de la duplication des 9 chromosomes ancestraux suivie d'une aneuploïdisation. Une recherche des segments remaniés (par pertes, inversions, translocations) des anciens chromosomes a été faite sur les 17 paires actuelles. L'étude des régions chromosomiques met en évidence les réarrangements qui ont suivi la duplication. En se basant sur des études phylogénétiques, cette duplication aurait pu se produire il y a environ 50 à 65 millions d'années, lors de la période de l'extinction de masse du crétacé-tertiaire où d'autres plantes, comme le peuplier, ont aussi dupliqué leur génome. Ceci leur aurait permis de survivre à cette période hostile [4]. Le pommier appartient à la grande famille des *Rosaceae* dont la taxonomie n'est pas encore complètement fixée [5]. Elle contient plus de 3 000 espèces dont la majeure partie des fruits cultivés. Cette famille se subdivise en sous-familles : *Amygdaloidae* (dans laquelle se trouvent les prunes) et *Rosoideae* (dans laquelle se trouvent les fraises). Ces deux sous-familles n'ont pas subi de duplication et ont gardé un nombre haploïde de 9 chromosomes, à la différence des pommes qui appartiennent à la sous-famille des *Maloideae*. L'ancêtre de

> La pomme, fruit du jardin des Hespérides, du jardin d'Éden¹ – qui

la pomme domestique – réétudié ici à partir de similitudes moléculaires entre diverses espèces de *Malus domestica*, *M. Silvestri* et *M. sieversii* – semble bien être *M. sieversii*. Rappelons que l'hypothèse selon laquelle



Pomme McIntosh (Québec, Canada)

M. sieversii serait à l'origine des pommes domestiques avait été faite dès 1930 par Nicolai I. Vavilov² [6]. L'arbre et les fruits de *M. sieversii* ont du reste le même aspect que ceux des pommiers cultivés. On les trouve encore en Asie Centrale et les forêts de pommiers du Kazakhstan ont fait l'objet d'un film cette année [7]. Enfin, on sait que la pomme, de conformation pourtant si simple, est un fruit composite

constitué par l'ensemble – soudé – de l'ovaire, des pièces florales et du réceptacle. L'étude des facteurs de transcription codés par les gènes *MAD box*³, qui s'expriment différemment au cours du développement [8], suggère qu'ils pourraient jouer un rôle dans la

formation si particulière de ce fruit. Enfin, les hydrates de carbone dérivés de la photosynthèse dans la famille des *Rosaceae* sont essentiellement du sorbitol et il est à noter que la pomme contient plus de gènes intervenant dans le métabolisme du sorbitol que les autres espèces analysées (concombre, raisin soja, raisin, riz, etc.). La connaissance du génome de la pomme, outre son intérêt scientifique, sera indubitablement profitable à l'amélioration génétique d'un des fruits les plus consommés dans le monde. ♦

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

² Mort en prison durant la période Lyssenko en URSS.

³ *MAD box* : terme donné à une séquence conservée d'abord identifiée dans les gènes *MCM1* de la levure *Saccharomyces cerevisiae*, *AGAMOUS* d'*Arabidopsis thaliana*, *DEFICIENS* du muflier *Antirrhinum majus*, *SRF* d'*Homo sapiens*.

¹ L'arbre *malus* du Livre de la Genèse n'était pas le pommier mais l'arbre du mal...



Tarifs d'abonnement M/S - 2011

Abonnez-vous

à Médecine/Sciences

> Depuis 20 ans, grâce à m/s, vous vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement page 152 dans ce numéro de m/s





> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Chaque mois, avec les articles de référence de M/S

Chaque jour, sur www.medecinesciences.org



Médecine/Sciences

est indexé dans
PubMed/Medline

Current Contents, série Life Sciences

EMBASE/Excerpta Medica

PASCAL

CABS

BIOSIS

- > Des articles rédigés par des médecins et des chercheurs reconnus sur la scène internationale qui posent avec rigueur les bases des débats scientifiques.
- > Des synthèses, éditoriaux, dossiers techniques et analyses toujours replacés dans leur contexte pour que l'information soit la plus exacte, intelligible et objective.
- > La dimension humaine privilégiée, avec l'analyse des retombées diagnostiques, thérapeutiques, la prévention et l'éthique liées aux nouvelles avancées.

> Un panorama clair et concis de l'actualité scientifique : des nouvelles, des brèves, des données chiffrées, des repères et perspectives pour qu'aucun fait significatif ne vous échappe.



Tarifs d'abonnement M/S - 2011
Mensuel - 10 numéros/an

Abonnez-vous à Médecine/Sciences

Mon règlement :

Par mail edk@edk.fr

Uniquement pour les paiements par carte bancaire

Par fax en envoyant ce bulletin au 01 55 64 13 94

Uniquement pour les paiements par carte bancaire

N°

Date d'expiration Signature :

N° de contrôle au dos de la carte

Par chèque à l'ordre de Médecine/Sciences, en envoyant ce bulletin à :

Éditions EDK - Groupe EDP sciences
17, avenue du Hoggar - P.A. de Courtabœuf
91944 Les Ulis Cedex A, France

Pour recevoir une facture, cochez cette case

Je souhaite m'abonner à M/S :

Nom : Prénom :

Adresse :

Code postal Ville :

Pays :

E-mail-obligatoire :

Je choisis l'abonnement :

	Particuliers		Institutions		Étudiants*		Enseignants*	
	Papier + Électronique	Électronique seul	Papier + Électronique	Électronique seul	Papier + Électronique	Électronique seul	Papier + Électronique	Électronique seul
France	<input type="checkbox"/> 192 €	<input type="checkbox"/> 131 €	<input type="checkbox"/> 440,05 €	<input type="checkbox"/> Sur devis	<input type="checkbox"/> 99 €	<input type="checkbox"/> 78 €	<input type="checkbox"/> 124 €	<input type="checkbox"/> 104 €
UE	<input type="checkbox"/> 254 €	<input type="checkbox"/> 131 €	<input type="checkbox"/> 536,03 €	<input type="checkbox"/> Sur devis	<input type="checkbox"/> 140 €	<input type="checkbox"/> 78 €	<input type="checkbox"/> 214 €	<input type="checkbox"/> 104 €
Reste du monde	<input type="checkbox"/> 254 €	<input type="checkbox"/> 110 €	<input type="checkbox"/> 545 €	<input type="checkbox"/> Sur devis	<input type="checkbox"/> 158 €	<input type="checkbox"/> 66 €	<input type="checkbox"/> 230 €	<input type="checkbox"/> 87 €

* Joindre un justificatif