



## SOMMAIRE DES BRÈVES

- 829 • Le condor de Californie est-il menacé de disparition par intoxication au plomb ?
- 830 • Harcèlement sexuel chez la souris
- 830 • Automédication chez les moustiques vecteurs de paludisme
- 831 • Une mutation de la dynactine 4 aggrave la mucoviscidose
- 831 • L'envol des biosimilaires
- 832 • Le FGF23 dans l'insuffisance rénale : un Janus à double visage
- 832 • Les pathogènes pris au piège des filets tissés par les défensives intestinales
- 833 • Nanoparticules thrombolytiques activées par le taux de cisaillement
- 833 • À propos de quelques termites kamikases...
- 834 • Le génome du Yak en altitude
- 834 • Comment les cornes viennent aux mâles
- 835 • Antiagrégants plaquettaires et prévention du cancer du foie induit par une infection VHB
- 835 • Un protecteur du tissu intestinal lors de la réaction du greffon contre l'hôte : l'IL-22

> Comprendre ce qui menace une espèce fait naître l'espoir qu'éliminer l'agent toxique sera suffisant et le déclin de l'espèce temporaire. Il se peut, cependant, que la récupération se fasse mal et nécessite une prise en charge

permanente. Un exemple d'une espèce ainsi menacée est le condor de Californie (*Gymnogyps californianus*) [1]. Sa disparition a été rapide, et en 1982 on n'en dénombrait plus que 22 ; un programme de capture, d'élevage, puis de libération dans la nature a été entrepris. On comptait en 2010 près de 400 oiseaux dont environ la moitié en liberté. La situation n'est, cependant, pas satisfaisante, les oiseaux, positionnés par radio, doivent être capturés à nouveau tous les 6 mois, et leur état de santé contrôlé ; seuls 24 des 160 qui ont été relâchés ont toutes leurs plumes. On a constaté chez eux une intoxication par le plomb, sans doute en cause dans leur déclin au cours des années 1970. L'analyse des causes de cet empoisonnement a fait l'objet du présent travail. Entre 1997 et 2010, 1154 dosages ont été effectués révélant un taux au-delà du seuil de 100 ng/ml de sang (taux en captivité :  $30,3 \pm 9,7$  ng/ml) requérant une thérapie de chélation chez environ 20 % des condors s'il atteint 300-500 ng/ml. Le dosage sanguin sous-estime l'intoxication ; celui des plumes serait plus fidèle car il reflète une accumulation et indique la durée d'intoxication [2]. Il restait à savoir à quelle(s) source(s) de plomb s'exposent les condors. L'enquête a été difficile, car ces oiseaux parcourent des distances pouvant atteindre

### Le condor de Californie est-il menacé de disparition par intoxication au plomb ?



© US Fish and Wildlife Service

encadrés dans les carcasses d'animaux tués par des plombs de chasse. L'hypothèse est confirmée par l'analyse isotopique comparée des fragments de métal et du sang du condor ( $^{207}\text{Pb}/^{206}\text{Pb}$ ) qui révèle de très faibles différences. Quelques cas ont pu être attribués à l'ingestion de peinture au plomb, mais les munitions de chasse semblent bien une cause majeure. Comment

envisager de stabiliser la population des condors ? Plusieurs scénarios démographiques ont été explorés. Perpétuer la méthode actuelle prédit une survie approximative (croissance annuelle 1,0003), l'interrompre prédit un déclin annuel de 2 % à 12 %, et une extinction dans les décennies à venir. Seul un environnement sans plomb permettrait une croissance d'environ 2 % par an. Le condor n'est pas sur la voie d'un repeuplement spontané, ceux d'Arizona et de la Basse Californie sont menacés. L'exemple du condor de Californie

est typique d'une espèce vulnérable aux conditions écologiques. ♦

**Dominique Labie**

Institut Cochin, Paris, France

✉ [dominique.labie@inserm.fr](mailto:dominique.labie@inserm.fr)

1. Finkelstein ME, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012 ; 109 : 11449-54.

2. Finkelstein ME, et al. *Environ Sci Technol* 2010 ; 44 : 2639-47.

200 km. L'origine principale (6 cas au moins) semble l'ingestion de fragments métalliques

## Harcèlement sexuel chez la souris

rubrique *Research highlights* mise en ligne le 15 août [1]. L'article, publié par la revue *Current Biology* [2], s'intitule plus sobrement « Un fondement génétique pour un comportement sexuel altéré chez les souris femelles mutantes ». Il émane d'un excellent laboratoire helvétique et décrit une observation inattendue, effectuée au cours de la construction d'une série de mutants des locus *Hoxd* destinés à des études sur le développement : il s'avère que des femelles présentant à l'état hétérozygote une délétion des locus *Hoxd1* à *Hoxd9*<sup>1</sup> poursuivent agressivement les mâles, et mutilent par morsure leurs organes génitaux. Ces animaux ne manifestent pas d'autre anomalie visible et ont par ailleurs un comportement normal, sans agressivité particulière. Ce phénotype n'est pas retrouvé chez les mutants ayant perdu par délétion les gènes *Hoxd* 4 à 9, ni chez ceux auxquels manquent *Hoxd1* à 10 ou *Hoxd1* à 13. Les auteurs ont fait l'hypothèse que ce phénotype dominant pouvait être lié à une expression anormale du facteur de transcription codé par le gène *Hoxd10*, et

> **Oui, c'est bien ainsi (Genetics of sexual harassment)** qu'est annoncée par *Nature* une étude toute récente qui a l'honneur de figurer dans la

1. Genetics of sexual harassment. *Nature* 2012 ; 488 : 256.
2. Zakany J, Duboule D. *Curr Biol* 2012 ; 15 août (online).

ont effectivement montré une présence ectopique de cette protéine dans le lobe frontal de l'embryon et surtout dans l'hippocampe chez l'adulte, probablement au niveau des neurones GABAergiques. Les gènes *Hoxd* sont normalement réprimés dans le cerveau, l'expression de l'un d'eux semble donc modifier spécifiquement le comportement sexuel femelle (les mâles hétérozygotes n'étant pas affectés). Ces résultats sont intéressants et suggèrent une possible contribution de l'hippocampe à la régulation du comportement sexuel. De là à parler de harcèlement sexuel, comme le font l'item de *Nature* mais aussi (brièvement) les auteurs, il y a toute la distance qui sépare le fait scientifique de l'annonce médiatique. ♦

**Bertrand Jordan**

CoReBio PACA, case 901  
Parc scientifique de Luminy  
Marseille, France

brjordan@club-internet.fr

<sup>1</sup> Les homozygotes sont létaux.

> **Le paludisme reste une cause majeure de létalité : 300 à 500 millions d'infections** chaque année, 1,2 million de décès. L'absence de vaccin, le peu de drogues efficaces, l'émergence de résistances des moustiques aux insecticides, tout pousse à la recherche de nouveaux abords. Un travail du Johns Hopkins (Baltimore, États-Unis) tire partie du développement complexe du *Plasmodium* dans le tube digestif du moustique vecteur [1]. Les gamétocytes ingérés durant un repas sanguin se sont transformés en gamètes mâle et femelle, puis en zygotes dont l'union produite les ookinètes ; ceux-ci gagnent le tube digestif, se différencient en oocystes dont la maturation libère les sporozoïtes qui envahissent les glandes salivaires et sont prêts à infecter un nouvel hôte. Un goulot d'étranglement majeur existe pendant le développement du parasite dans l'intestin du vecteur, et même dans les zones de forte transmission, le moustique ne porte qu'au maximum cinq oocystes. Cette étape est donc une cible privilégiée. On avait cherché à faire exprimer par les cellules intestinales du vecteur une molécule inhibant le développement du parasite, mais l'obstacle presque insurmontable est d'introduire ce transgène dans la population sauvage [2]. Une autre stratégie pour exprimer ces molécules inhibitrices, prônée par les auteurs et décrite par Francis Vavre dans ces colonnes dans un autre contexte [3], est d'utiliser les bactéries symbiontes du microbiote intestinal du vecteur, un processus appelé paratransgénèse. Il y a deux avantages : les bactéries symbiontes et le parasite sont tous deux localisés dans le tube digestif du vecteur, et l'ingestion de sang lors d'une piqûre augmente considérablement le nombre de bactéries intestinales, et donc probablement aussi le taux de molécules antiparasitaires qu'elles expriment. La preuve de concept de l'efficacité de la paratransgénèse a été obtenue expérimentalement chez *Trypanosoma cruzi* dans la maladie de Chagas, et



© Institut Pasteur

1. Wang S, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012 ; 109 : 12734-9.
2. Isaacs AT, et al. *PLoS Pathog* 2011 ; 7 : e1002017.
3. Vavre F, Mavingui P. *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 953-8.
4. Riehle MA, et al. *Int J Parasitol* 2007 ; 37 : 595-603.

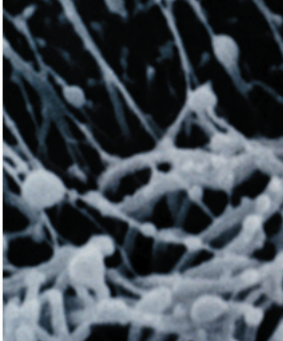
chez le parasite *Plasmodium berghei* et son vecteur *Anopheles stephensi* [4]. Dans ce nouveau travail, les auteurs ont amélioré l'approche en utilisant

## Automédication chez les moustiques vecteurs de paludisme

*Pantoea agglomerans*, une bactérie symbiotique naturelle, dominante dans le microbiome des vecteurs au Kenya et Mali, et dont la source serait des nectars de fleurs, point important pour une utilisation en plein champ. Pour l'étude, les bactéries ont été adaptées aux environnements des moustiques et leur ont été transmises *via* un repas sucré. Les bactéries ont été modifiées de façon à exprimer des taux importants de plusieurs molécules antiparasitaires. Le comptage du nombre d'oocystes (après l'ingestion par le moustique d'un repas de sang parasité) évaluait l'efficacité de cette approche : une diminution de 80 à 90 % du nombre d'oocystes, selon les molécules antiparasitaires testées, témoigne du succès de l'approche pour *P. falciparum* comme *P. berghei*. Qui plus est, la proportion de moustiques infectés chutait de 80 % également. Le procédé semble efficace sur le parasite humain comme murin, utilisant *A. gambiae* (africain) ou *A. stephensi* (asiatique) : la paratransgénèse pourrait donc s'avérer être une stratégie « universelle » quand on saura introduire sur le terrain les bactéries recombinantes dans les moustiques ; des essais préliminaires utilisant des appâts sucrés sont encourageants. Mais il faudra ensuite aborder les problèmes réglementaires et éthiques que ne manquera pas de poser le largage dans la nature de bactéries recombinantes. ♦

**Dominique Labie**

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

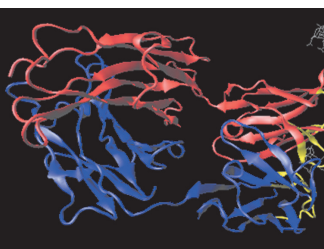


© Inserm - Edith Puchelle

## Une mutation de la dynactine 4 aggrave la mucoviscidose

> On sait qu'une infection des voies respiratoires par *Pseudomonas aeruginosa* représente pour les sujets atteints de mucoviscidose un risque accru de morbidité et de mortalité.

Une étude américaine coordonnée à Seattle, WA, États-Unis, a recherché des facteurs pouvant influencer ce risque par séquençage d'exome [1]. Comme Bertrand Jordan l'a exposé dans ces colonnes, la séquence de tous les éléments codants du génome est un outil souvent efficace [2], parfois plus que les études d'associations. Les auteurs ont procédé à partir d'une série de 1 322 patients classés selon l'âge auquel ils avaient présenté un premier épisode infectieux ou une première culture positive à *P. aeruginosa*, et ils ont sélectionné pour le séquençage 43 patients infectés très tôt et 48 autres âgés de 14 à 20 ans, et n'ayant pas présenté d'infection, donc des patients aux deux extrémités du spectre. Un seul gène, *DCTN4* (codant la dynactine 4), a été trouvé significativement associé à une infection précoce. Une mutation de *DCTN4* a été constatée chez 12 des 43 sujets du premier groupe (en position rs11954652 Phe349Leu chez 9 patients, et rs35772018 Tyr2700Cys chez 3 patients). Aucun des 48 sujets du second groupe ne présentait de mutation de *DCTN4*. L'une ou l'autre des mutations était associée de façon significative ( $P = 0,01$ ) à la précocité de la première culture positive ou de l'épisode infectieux. Aucun rapport n'a été constaté avec le type de mutation primaire du gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane resistance regulator*). Les mutations ont été recherchées et trouvées en étudiant des séries de patients plus importantes, et en particulier comprenant des



> Produire un médicament générique, c'est-à-dire copier une molécule chimique, est un processus maintenant bien établi, et les compagnies qui s'en sont fait la spécialité (Teva, Ranbaxy, etc.) font de si bonnes affaires que les grands groupes pharmaceutiques ont créé leurs propres marques de génériques (par exemple Sandoz pour Novartis). Mais le paysage est tout autre lorsqu'il s'agit de produire un biosimilaire - une hormone humaine ou

un anticorps monoclonal (Acm) humanisé - ayant, selon la définition de l'Organisation mondiale de la santé, les mêmes garanties de qualité, sécurité et efficacité que le bioproduit de référence déjà sur le marché. De fait, comme J. Biot *et al.* et F. Lackner *et al.* le discutaient dans le numéro thématique « Anticorps monoclonaux en thérapeutique » publié par *médecine/sciences* en 2009

[1, 2], les agences sanitaires dont dépendent les autorisations de mise sur le marché sont encore à la recherche d'un corpus réglementaire précis en matière de biosimilaire : quels essais cliniques, quelles exigences de contrôle de qualité ? Le dernier « concept paper » de l'*European medicine agency* lancé en novembre 2011 restant encore en discussion. Le premier biosimilaire approuvé et commercialisé sur le marché européen ne date que de 2006 et portait sur l'hormone de croissance (aujourd'hui commercialisée par plusieurs firmes dont Sandoz et Teva). À ce jour, 14 hormones humaines sont disponibles sous forme de biosimilaires, parmi lesquelles l'érythropoïétine et le *granulocyte colony-stimulating factor* (Sandoz et Teva). Mais le domaine des Acm restait encore vierge même si la veille d'armes était annoncée, par exemple par Merck créant en 2008 Merck Bioventure qui a récemment annoncé avoir sept programmes en cours de développement. C'est

1. Biot J, *et al. Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 1177-82.
2. Lackner F, Behr-Gross E. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 1183-6.
3. Semerano L, Boissier MC. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 1108-12.

sujets d'ascendance européenne, éliminant un facteur ethnique. Les mutations de *DCTN4* auraient aussi un rôle dans l'adaptation de *P. aeruginosa* à l'environnement de l'hôte : l'intervalle entre une première culture positive et l'émergence des souches mucoides de *P. aeruginosa*, traduisant une adaptation de la bactérie à l'environnement et l'apparition de biofilms [3], de mauvais pronostic, est significativement abrégé chez les sujets porteurs de mutation. La dynactine 4 est un composant d'un ensemble moteur qui entraîne les autophagosomes vers les lysosomes avec lesquels ils fusionnent avant la dégradation de leur contenu, en progressant le long des microtubules. On a montré, en effet, l'importance de l'autophagie, contrôle de qualité très conservé, dans la dégradation de protéines endommagées et de microbes, dont un rôle essentiel dans l'élimination de *P. aeruginosa* [4]. La mutation de *DCTN4* réduirait la clairance des bactéries dans les voies respiratoires des patients ou dans les macrophages. L'intérêt de cet article est d'identifier pour la première fois la responsabilité d'un gène modificateur dans une maladie mendélienne. ♦

**Dominique Labie**

Institut Cochin, Paris, France

[dominique.labie@inserm.fr](mailto:dominique.labie@inserm.fr)

dans ce  
contexte  
que la

## L'envol des biosimilaires

décision du 23 juillet 2012 de la *Food and drug administration* (FDA) de Corée du Sud apparaît comme une première. Elle a autorisé la firme sud-coréenne Celltrion à mettre sur le marché coréen le Remsima ou CT-P13, un Acm biosimilaire du Remicade® (infliximab) de Johnson & Johnson's dont le brevet arrive à échéance en 2014. Nos lecteurs se souviennent que l'infliximab fut le premier Acm anti-TNFalpha (*tumor necrosis factor*)

autorisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde au début des années 1990 [3].

Les brevets vont tomber rapidement pour d'autres Acm et le marché des Ac biosimilaires va aiguiser les appétits. D'après l'organisation *Global Data* basée à Londres, le marché des biosimilaires pourrait atteindre 4 milliards de dollars annuels en 2017. En 2011, 36 % du marché des bioproduits étaient tenus par des compagnies basées aux États-Unis, et la FDA américaine ne semble pas très pressée d'adopter des règles en matière de biosimilaires, au contraire des Européens qui détiennent aujourd'hui 22 % du marché des bioproduits. L'Asie pourrait ici encore prendre la tête du groupe. ♦

**Hervé Chneiweiss**

Centre de psychiatrie et neurosciences

U894 Inserm/Université Paris Descartes, Paris, France

[hervé.chneiweiss@inserm.fr](mailto:hervé.chneiweiss@inserm.fr)

## Le FGF23 dans l'insuffisance rénale : un Janus à double visage

> **L'insuffisance rénale chronique (IRC) est compliquée de désordres osseux** associés à une hyperparathyroïdie secondaire et à une élévation du taux de FGF23 (*fibroblast growth factor*). Ce peptide sécrété par les ostéocytes et ostéoblastes augmente la phosphaturie, diminue la phosphatémie et la concentration sérique de 1, 25 (OH)<sub>2</sub> vitamine D<sub>3</sub>. Il agit sur les reins et les parathyroïdes en se fixant sur des récepteurs après association au facteur Klotho. Dans l'IRC, le FGF23 contribue au développement de l'hyperparathyroïdie en abaissant les taux de 1, 25 (OH)<sub>2</sub> vitamine D<sub>3</sub> et de calcium sériques. Le taux de FGF23 est un bon indicateur pronostique chez ces patients. Shaloub *et al.* [1] ont cherché à savoir si le FGF23 est un simple marqueur ou un facteur déterminant des complications cardiaques et de la mortalité. Dans ce but, ils ont produit un anticorps monoclonal (FGF-23 Ab) contre le FGF23 du rat, de forte affinité, qui bloque la fixation du peptide sur ses récepteurs. L'administration unique de FGF-23 Ab à des souris ou des rats normaux accroissait la phosphorémie au bout de 24 h. Administré pendant 6 semaines à des rats atteints d'IRC par réduction néphronique aux 5<sup>e</sup>/6<sup>e</sup> et ingérant un régime riche en phosphates, le FGF-23 Ab accroissait la mortalité : 13 % des animaux traités par faibles doses, et 50 % de ceux ayant reçu de fortes doses sont morts, alors que la mortalité était nulle chez les animaux recevant un Ab contrôle. Le traitement ne modifia pas les symptômes



1. Shaloub V, *et al.* *J Clin Invest* 2012 ; 122 : 2543-53.

d'IRC apparents au début du traitement, ni les lésions histologiques rénales caractéristiques. Les symptômes d'hyperparathyroïdie secondaire étaient également apparents initialement. Le traitement à fortes doses augmenta la phosphorémie par diminution de l'excrétion rénale des phosphates, la calcémie et le 1, 25 (OH)<sub>2</sub> vitamine D<sub>3</sub> sérique, et diminua l'hormone parathyroïdienne (PTH) sérique. Le traitement améliora l'ostéodystrophie osseuse caractéristique de l'IRC en induisant l'augmentation de la surface des ostéoblastes et de la formation osseuse. Il ne modifia pas non plus le degré d'hypertrophie ventriculaire gauche et la pression artérielle. En revanche, on constata chez les rats traités à fortes doses des calcifications de la paroi aortique et des tissus mous absentes chez les témoins. Ce travail montre que l'effet bénéfique de la suppression du FGF23 sur l'hyperparathyroïdie secondaire et l'ostéodystrophie est contrebalancé par l'hyperphosphatémie et l'augmentation des calcifications vasculaires qui l'accompagnent, ce qui explique l'augmentation de la mortalité par accident cardiovasculaire. La neutralisation du FGF23 comme arme thérapeutique contre l'hyperparathyroïdie secondaire dans

l'IRC suppose donc le contrôle simultané de la phosphorémie. ♦

**Raymond Ardaillou**

[raymond.ardaillou@academie-medecine.fr](mailto:raymond.ardaillou@academie-medecine.fr)

## Les pathogènes pris au piège des filets tissés par les défensines intestinales

HD6, mais seul le peptide HD5 a une fonction antimicrobienne avérée. C'est en explorant le rôle de HD6 qu'une équipe californienne a identifié que ce peptide tissait une « toile d'araignée » protéique nanoscopique [1]. Tout commence – comme toujours – par la construction d'une souris transgénique exprimant le gène humain codant HD6 (la souris exprime les défensines cryptdins 2 et 3, mais pas d'orthologue de HD6). Contrairement aux souris contrôles, ces souris HD6 survivent lorsqu'on leur administre une dose importante de *Salmonella typhimurium* en intragastrique,

1. Chu H, *et al.* *Science* 2012 ; 337 : 477-81.

mais, paradoxe, la lumière intestinale contient la même quantité de bactéries que celle des souris dépourvues de HD6. En revanche, les *S. typhimurium* sont quasi absentes des plaques de Peyer et de la rate des souris HD6, comme si les souris avaient été infectées par un mutant de *S. typhimurium* (InvA) incapable d'invasion cellulaire et donc de dissémination. De fait, la préincubation de *S. typhimurium* avec HD6 bloque toute infection *in vitro* des cellules intestinales, humaines ou murines. En revanche, traiter les cellules par HD6 ne les protège en rien. On ne peut qu'être admiratif devant l'ingéniosité du mécanisme que les auteurs ont ensuite décrypté par des techniques sophisti-

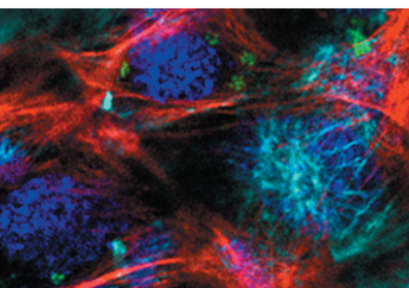
quées de résonance plasmonique de surface et de microscopie électronique : un monomère HD6 qui patrouille dans l'intestin rencontre initialement un pathogène (*S. typhimurium*, mais aussi *Yersinia enterocolitica*, ou même les glycoprotéines du VIH) et se lie à une protéine de ce pathogène – probablement au niveau des flagelles ou des *fimbriae*. À partir de ce point d'ancrage, les monomères HD6 s'assemblent en dimères, puis en un échafaudage de dimères connectés qui forment un filet – ou *nanonet* – dont les mailles emprisonnent le pathogène, bloquant tout accès à la surface cellulaire, et donc toute invasion. Démonstration en a été faite *in vitro* comme *in vivo*.

Un acide aminé, His en position 17 de HD6 est absolument nécessaire à l'établissement des interactions électrostatiques interdimères. Sophistication supplémentaire, HD6 se lie surtout à des protéines non glycosylées ; or la majorité des protéines sécrétées au fond de la crypte intestinale où résident les cellules de Paneth sont très glycosylées, elles n'entreront donc pas en compétition avec les pathogènes, laissant le champ libre à la défense antibactérienne de HD6. L'application médicale n'est pas bien loin, puisque les taux de HD5 et de HD6 sont bas dans la maladie de Crohn, et peut-être faudrait-il les analyser dans d'autres affections inflammatoires de l'intestin. ♦

**Laure Coulombel**

*médecine/sciences*

[laure.coulombel@inserm.fr](mailto:laure.coulombel@inserm.fr)



© Inserm - Frank Lafont



© Inserm - Patrice Latron

► Dans un article récent de *Science* [1], D.E. Ingber et son équipe apportent une éclatante démonstration des bienfaits de l'interdisciplinarité que défendaient Raoul Ranjeva et Jacques Haiech dans une brève récente [2]. Les auteurs

proposent une stratégie très astucieuse de dissolution des thrombus vasculaires par des nanoparticules véhiculant un thrombolytique et libérées *in situ*. Ils exploitent ce que l'on sait du rôle déclenchant de l'interaction des plaquettes avec les cellules endothéliales dans la formation ou la fragmentation d'un thrombus. Dans les petits vaisseaux obstrués, le taux de cisaillement du flux sanguin est très élevé et est un inducteur majeur de l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium, qui déclenche leur agrégation et la formation du caillot de fibrine. Aujourd'hui, en clinique, seule l'administration d'un traitement thrombolytique (tPA) dans les quatre heures qui suivent l'accident ischémique est capable de lyser le caillot et désobstruer le vaisseau, mais elle n'est pas dénuée de dangers, hémorragiques en particulier. Les auteurs ont détourné à des fins thérapeutiques cette synergie délétère de processus rhéologiques et biologiques. Ils ont conçu des microparticules de PLGA<sup>1</sup> thérapeutiques, de la taille de plaquettes (~ 4 µm), chacune faite d'un agrégat de multiples nanoparticules (~ 180 nm/nanoparticule). Or ces agrégats sont conçus pour se désintégrer spontanément sous l'effet de la force de cisaillement présente dans les microvaisseaux obstrués (> 100 dynes/cm<sup>2</sup>, pour 10 à 30 dynes/cm<sup>2</sup> dans un vaisseau normal), supérieure à la force cohésive de l'agrégat, libérant alors les multiples nanoparticules couplées à du tPA (*via* une liaison biotine/streptavidine). Les propriétés physiques et chimiques des particules ont fait l'objet de multiples vérifications *in vitro*; leur efficacité thérapeutique une fois incorporé le tPA a été prouvée *in vitro* dans un système artificiel microfluidique obstrué par des embols de fibrine, mais

1. Karin N, et al. *Science* 2012; 337 : 738-42
2. Ranjeva R, Haiech J. *Med Sci (Paris)* 2012; 28 : 720.

<sup>1</sup> Poly(lactic co-glycolic acid), composé biocompatible et biodégradable.

### ► Les animaux sociaux n'ont pas encore fini de nous étonner. Comme les Japonais

au cours de la Seconde Guerre mondiale et les martyrs d'Allah aujourd'hui, certaines espèces de termites ont leurs kamikazes. C'est ce que vient de démontrer un groupe de chercheurs tchèques et belges dans une intéressante étude sur *Neocapritermes taracua* [1]. Ces termites, répandus en Guyane, se nourrissent de bois en décomposition. Certains des ouvriers ont deux taches bleues sur le dos à la jonction du thorax et de l'abdomen. D'autres en sont dépourvus : on distingue ainsi les ouvriers bleus des ouvriers blancs. Quand ils rencontrent des termites étrangers, en l'occurrence des *Labiotermes labralis*, les bleus deviennent agressifs, ils mordent (15 fois en 5 minutes contre 2 fois pour les blancs). Mais s'ils sont dépassés par les événements, ils forment des bulles qui explosent en se transformant rapidement en substance incolore, collante et très toxique pour les adversaires (dans l'expérience, sur 40 affrontements, 3 ont survécu, 11 furent paralysés et 26 furent tués). Une vidéo montre cette explosion spectaculaire [2]. Elle se produit en quelques secondes et coûte aussi la vie au termite. Les soldats aux énormes mandibules qui sont présents aux alentours restent indifférents au déroulement du drame. Et on en sait plus : l'examen des ouvriers bleus et blancs montrent que les mandibules des bleus sont bien plus érodées que celles des blancs. Ceci est dû

1. Sobotnik J, et al. *Science* 2012; 337 : 436.
2. Cormier Z. *Nature News* 2012 (31 juillet) doi:10.1038/nature.2012.11074.
3. Amore V, et al. *J Insect Sci* 2011; 11 : 153.
4. Bordereau C, et al. *Insectes Sociaux* 1997; 44 : 289-97.
5. Jones TH, et al. *J Chem Ecol* 2004; 30 : 1479-92.

à l'usure qui se produit avec le temps. Ce sont donc les ouvriers les plus âgés qui assurent en partie la défense

## Nanoparticules thrombolytiques activées par le taux de cisaillement

aussi dans plusieurs modèles chez la souris : un modèle de thrombose mésentérique *in vivo* et plusieurs modèles de thromboses pulmonaires par injection de microcaillots de fibrine fluorescents, soit *ex vivo* dans un système de poumon perfusé, soit *in vivo* chez l'animal par voie jugulaire. Dans ce cas, les caillots migrent dans les poumons dont ils obstruent les vaisseaux, mimant le tableau d'une embolie pulmonaire humaine. Dans tous les modèles, les microparticules se désagrègent localement en nanoparticules et l'activité thrombolytique associée induit la dissolution du caillot en quelques minutes, et rétablit la perméabilité et un flux vasculaire normal. En revanche, il n'y a aucune désintégration de microparticules dans le reste de la circulation où le taux de cisaillement est normal. En se désagrégeant exclusivement au niveau de la thrombose, les particules thérapeutiques y concentrent donc aussi le tPA, permettant d'utiliser des doses très inférieures à celles qui sont classiquement utilisées en clinique et donc de minimiser les effets systémiques indésirables. C'est certainement de ces associations fructueuses entre physiciens, biologistes et médecins que naîtront les innovations médicales de demain. ♦

Laure Coulombel

médecine/sciences

laure.coulombel@inserm.fr

## À propos de quelques termites kamikases...

de la colonie : ayant plus de difficulté à se nourrir, ils accumulent dans des poches situées près des glandes salivaires des cristaux bleus qui transparaissent sous l'épiderme. Ceux-ci contiennent une protéine de 76 kDa, contenant du cuivre et dont l'analyse chimique laisse supposer qu'elle appartient à la famille des métalloprotéines (de la famille des hémocyanines présentes chez des arthropodes, des mollusques, et quelques insectes [3]). En même temps que les poches, les glandes salivaires éclatent également et c'est le mélange entre les deux liquides qui produit le poison mortel. Ce genre d'attentat-suicide existe chez d'autres espèces de termites, mais il s'agit généralement de soldats, comme chez *Globitermes sulphureus* [4]. On peut aussi l'observer chez des fourmis comme *Camponotus saundersi* [5]. Mais dans aucun cas jusqu'à présent, le raffinement n'avait été poussé jusqu'à préparer extemporanément le cocktail exterminateur. ♦



Simone Gilgenkrantz

médecine/sciences

simsimone.gilgenkrantz@gmail.com





© <http://www.expeditionnepal.com/>

## > Le Tibet compte plus de trois millions de Tibétains et environ

14 millions de Yaks domestiques. Tout est bon dans le yak ! Mort, sa peau sert à fabriquer des tentes et sa chair est délicieuse ; vivant, il fournit de la laine, sert de monture, donne du lait à ses

propriétaires et ses excréments sont utilisés comme combustible ! Mais ce n'est pas pour cette dernière particularité que les yaks sont préférés aux bovins dans les chaînes himalayennes ! Mettez une vache sur le toit du monde, elle risque fort de mourir d'hypertension pulmonaire. Le yak, en revanche, est taillé pour l'altitude. Cet équipement de montagne comprend deux poumons plus larges, un cœur plus volumineux, une absence de vasoconstriction pulmonaire en hypoxie et un métabolisme énergétique plus élevé que celui de notre bœuf traditionnel. En revanche, leur caryotype est similaire comprenant 30 chromosomes. Pour décrypter les bases génétiques de cette adaptation à l'altitude, une équipe majoritairement chinoise a comparé le génome d'une femelle yak domestique à celui d'une vache [1]. D'un point de vue divergence globale du génome, le yak est à la vache ce que le chimpanzé est à l'homme. D'ailleurs, la distance phylogénétique qui nous

1. Qiu Q, et al. *Nat Genet* 2012 ; 44 : 946-9.

sépare du chimpanzé est équivalente à celle qui sépare le yak de la vache puisqu'on estime que les deux animaux ont divergé il y a environ 4,9 millions d'années, ce qui ne les empêche pas de pouvoir s'accoupler pour engendrer des *dzo* (mâles) ou des *dzomo* (femelles). Les auteurs ont identifié 170 gènes spécifiques du yak, correspondant à 100 familles différentes de gènes. Deux catégories fonctionnelles majoritaires y sont représentées : l'olfaction et la défense immunitaire. Néanmoins, les modifications génétiques induites par l'adaptation à des conditions extrêmes relèvent plus souvent de l'amplification de gènes ou de domaines protéiques que de l'apparition de gènes spécifiques. Ainsi, 596 familles de gènes sont en expansion chez le yak par rapport aux espèces bovine, canidée et humaine. La perception sensorielle (olfaction et goût) et le métabolisme énergétique font leur apparition parmi celles-ci. Quant aux domaines spécifiques augmentés, on note les régions transmembranaires de récepteurs de type RCPG, plus nombreuses chez le yak que chez le bovin, ainsi que des domaines fortement exprimés en condition de stress hypoxique comme *Hig-1-n* pour

## > Dans *La descendance de l'Homme et*

*la sélection sexuelle* [1], au chapitre des insectes, Charles Darwin commente longuement les attributs observés chez cer-

tains coléoptères que l'on appelait alors les Lamellicornes : « *Les grandes cornes, qui s'élèvent sur la tête, sur le thorax ou sur l'écusson des mâles, et qui, dans quelques autres cas hérissent la surface inférieure du corps, constituent une distinction très remarquable entre les individus de sexe différent chez les coléoptères. Ces cornes, dans la grande famille des Lamellicornes, ressemblent à celles de divers mammifères, tels que le cerf, le rhinocéros, etc., et sont fort curieuses, tant par leurs dimensions que par les formes diverses qu'elles affectent.* » Il s'interroge sur leur utilité : « *la supposition la plus naturelle est qu'elles servent aux mâles dans leurs combats ; mais on n'a jamais observé un seul de leur combat.* » Il ajoute qu'on n'a jamais vu de mutilations ou de fractures témoignant que ces organes aient servi à pareil usage. Après avoir analysé et réfuté les divers rôles possibles de ces cornes, il en conclut qu'elles servent d'ornements sexuels. La variabilité de leur taille est extrême dans une même espèce. Pourtant le choix des femelles va dépendre de la taille de ces étranges appendices, qu'il s'agisse de lucanes à cornes de cerf,

d'oryctes à cornes de rhinocéros, ou d'autres genres de *Scarabaeidae*. Font-elles le bon choix, en préférant les mâles les mieux ornés ? Depuis Darwin, de nombreux généticiens se sont interrogés sur ces structures majestueuses et sur la validité de leur signification dans la sélection sexuelle (un des piliers de la théorie de l'évolution). Un travail récent vient non seulement nous éclairer sur le mécanisme de la croissance des cornes, mais aussi justifier le choix des femelles et le bien-fondé de ce type de sélection sexuelle [2]. En étudiant la taille du corps, des ailes, et des cornes de différents spécimens



Lucane (© Wikimedia commons)

## Comment les cornes viennent aux mâles

## Le génome du Yak en altitude

*hypoxia induced protein conserved region*, que l'on retrouve à l'extrémité amino-terminale de protéines induites par l'hypoxie et dont le yak porte 13 copies contre seulement 9 chez la vache. Enfin, des gènes impliqués dans la régulation de la taille des vaisseaux, l'angiogenèse, la liaison à l'hème et la biosynthèse des glycérolipides sont également enrichis chez le yak. Parmi les gènes positivement sélectionnés on note des régulateurs (*Adam17* et *Arg2*) ou des cibles (*Mmp3*) du facteur de transcription clé de la réponse à l'hypoxie, *Hif1α*, qui est également impliqué dans l'angiogenèse et le métabolisme énergétique. *Adam 17* pourrait être un gène candidat intéressant pour l'adaptation aux sommets puisque des allèles de ce gène ont été trouvés à des fréquences très différentes entre hommes des altitudes et hommes des

plaines. Cinq gènes du métabolisme des polysaccharides, des acides gras et des acides aminés ont également été sélectionnés chez le yak pouvant expliquer l'optimisation de l'assimilation nutritionnelle de l'animal lorsque les ressources alimentaires viennent à manquer en raison des conditions climatiques. Parmi ceux-ci, *Glul*, qui joue un rôle important dans le métabolisme des acides aminés, pourrait expliquer le haut niveau d'utilisation du nitrogène chez le yak. Voici donc quelques pistes lancées pour la prévention du mal des montagnes ou de certaines affections induites par l'altitude ! Et si vous vous demandez si Yak ne prendrait pas un c, sachez que l'académie accepte les deux orthographes ! ♦

Hélène Gilgenkrantz

Institut Cochin, Paris, France

helene.gilgenkrantz@inserm.fr

de *Trichoxylus*

*dichotomus*, un groupe d'ento-

mologistes étatsuniens a constaté que le développement des cornes ramifiées ne s'était pas fait au détriment du corps, et que les ailes étaient un peu plus grandes chez les sujets qui avaient de très grandes cornes. Leur croissance devait donc dépendre d'un facteur particulier, dont le récepteur est variable selon les individus. Or, des travaux antérieurs avaient montré (en particulier chez la drosophile) que les différentes parties du corps répondent de façon très différente à la voie de signalisation insuline/IGF (*insulin growth factor*) [3]. Pour vérifier cette hypothèse, ils ont injecté des fragments d'ARN capables de perturber la transcription du gène codant pour le récepteur de l'insuline de *T. dichotomus* (*InR*) dans des larves en développement, juste au moment de la transition du stade larvaire au début de la période prépuvale. En comparant les individus ayant reçu l'ARN et les individus témoins, ils ont constaté que les sujets traités avec l'ARN avaient des gonades identiques, que leur ailes étaient 2 % plus courtes et que leurs cornes étaient 16 % plus petites. La taille des cornes est donc sous la dépendance de la voie de signalisation de l'insuline, mais comme celle ci joue un rôle anabolique majeur, les cornes attestent du bon développement de l'individu qui les porte : les femelles ont donc bien raison de les choisir. ♦

Simone Gilgenkrantz

médecine/sciences

simosimone.gilgenkrantz@gmail.com

## Antiagrégants plaquettaires et prévention du cancer du foie induit par une infection VHB

est un facteur de risque de développement d'un carcinome hépatocellulaire (CHC). Parmi les mécanismes impliqués, on distingue les facteurs d'origine virale et ceux d'origine intrinsèque, en particulier une réponse cellulaire T CD8<sup>+</sup> inefficace. Or, les plaquettes sont connues pour induire le recrutement de cellules T CD8<sup>+</sup> spécifiques du virus B au niveau hépatique. L'équipe de L. Guidotti (La Jolla, CA, États-Unis) avait déjà montré, dans un modèle d'hépatite aiguë virale, que la déplétion en plaquettes réduisait la sévérité de l'atteinte hépatique en diminuant la réponse T CD8<sup>+</sup> spécifique [1]. Cette même

équipe a donc testé l'efficacité d'un traitement antiagrégant plaquettaire sur l'apparition de CHC induits par une infection virale B chronique chez la souris [2]. Plus de 500 souris transgéniques ont ainsi reçu soit un placebo, soit de l'aspirine - antiagrégant plaquettaire présentant également d'autres effets notamment anti-inflammatoires -, soit du clopidogrel - dont le métabolite se fixe de manière irréversible sur les récepteurs à l'adénosine diphosphate P2Y<sub>12</sub> des plaquettes inhibant spécifiquement leur agrégation, ou enfin une association des deux molécules. Les traitements ont été débutés après l'induction de l'hépatite chronique et ont été poursuivis jusqu'à l'analyse du foie des animaux. Dès 90 jours, un abondant infiltrat inflammatoire est détecté autour des espaces portes chez les animaux contrôles, qui est nettement minoré chez les animaux traités par les agents antiplaquettaires. La fibrose hépatique est également diminuée. Cette amélioration histologique est corrélée à une diminution du recrutement des cellules T CD8<sup>+</sup>. Cependant, la fonction tueuse de ces cellules est identique dans les différents groupes. L'effet des deux drogues étant synergique, les conséquences au long cours sur le développement tumoral ont été étudiées uniquement chez les animaux doublement traités. Après 510 jours, seul un quart des souris contrôles a survécu, toutes

> **L'infection chronique** par le virus de l'hépatite B (VHB)

1. Iannacone M, et al. *Nat Med* 2005 ; 11 : 1167-9.
2. Sitia G, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012 ; 109 : 2165-72.

les souris mortes présentant des CHC à l'autopsie. En revanche, 80 % des souris traitées par l'association aspirine-clopidogrel ont survécu.

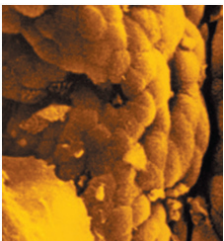
Au moment du sacrifice (600 jours), les 2/3 d'entre elles ne présentaient pas de CHC. Ainsi, le traitement antiagrégant plaquettaire prévient ou retarde très significativement l'apparition des CHC en cas d'hépatite chronique B. Pour confirmer que ces impressionnants effets antitumoraux étaient bien dus à l'impact du traitement sur les CD8<sup>+</sup> spécifiques, les auteurs ont reproduit l'expérience dans un modèle de CHC chimiquement induit. Aucun effet n'a été observé au bout de

10 mois de traitement. Les deux drogues étant administrées à des doses thérapeutiques classiques (1 mg/kg chacune), il était important de vérifier l'absence d'effet secondaire et notamment de saignements anormaux. Les animaux traités par l'association aspirine/clopidogrel ont un hémocrite et un taux de plaquettes normaux et ne présentent aucun signe d'hémostase perturbée. Il faut néanmoins rappeler que la cirrhose peut s'accompagner d'un hypersplénisme et donc d'une thrombopénie, limitant probablement ce traitement préventif aux patients dont la cirrhose n'est pas trop avancée. Ces résultats sont encourageants dans un contexte où une seule molécule pharmacologique, le Sorafenib - un inhibiteur de protéine-kinases -, est actuellement indiquée dans le traitement du CHC inopérable car elle augmente discrètement la survie des patients. Ils replacent également les plaquettes au centre de la pathogénie du cancer du foie induit par le virus de l'hépatite B. ♦

**Hélène Gilgenkrantz**

Institut Cochin, Paris, France

[helene.gilgenkrantz@inserm.fr](mailto:helene.gilgenkrantz@inserm.fr)



© Inserm - Katy Haffen

> **La réaction du greffon contre l'hôte (RGCH) se produit à la suite d'une greffe de cellules hématopoïétiques allogéniques à des patients dont les cellules immunitaires ont été détruites par irradiation pour prévenir le rejet du greffon.** La RGCH est une réaction des cellules immunocompétentes du donneur contre les tissus du receveur, notamment ceux du tractus gastro-intestinal. Dans un article publié dans *Immunity* [1], van den Brink et son équipe du *Memorial Sloan-Kettering* (New York, États-Unis) ont démontré que l'interleukine 22 (IL-22) protège l'épithélium intestinal des effets délétères de la RGCH. Une RGCH sévère a été déclenchée en

greffant de la moelle de souris C57Bl/6 (H-2<sup>b</sup>) à des souris BALB/c (H-2<sup>d</sup>) irradiées, ou de la moelle de souris LP (H-2<sup>b</sup>) à des souris C57Bl/6 irradiées (dans ce dernier cas, la RGCH est limitée et plus rarement létale). L'utilisation de souris receveuses IL-22<sup>-/-</sup> a alors permis de montrer que l'absence d'IL-22 provoque une RGCH plus sévère et une mort plus précoce des souris receveuses dans les deux modèles. De plus, l'irradiation des souris receveuses avant la greffe de moelle induit une production locale accrue d'IL-22 et d'IL-23. Par ailleurs, la production d'IL-22 au cours de la RGCH est augmentée lorsque la moelle greffée est purgée de ses lymphocytes T. Ces expériences suggèrent donc que l'IL-22 est fortement impliquée dans le contrôle de la RGCH au niveau du tissu intestinal. L'équipe new-yorkaise a alors montré que les cellules lymphoïdes innées (CLI) CD45<sup>+</sup> CD3<sup>-</sup> RORγt<sup>+</sup>, présentes dans l'épithélium intestinal des souris receveuses, produisent de l'IL-22 en réponse à l'IL-23. Ces cellules sont résistantes à l'irradiation précédant la

1. Hanash AM, et al. *Immunity* 2012 ; 37 : 339-50. greffe de moelle et persistent à long terme

## Un protecteur du tissu intestinal lors de la réaction du greffon contre l'hôte : l'IL-22

après la reconstitution hématopoïétique. Cependant, elles ne sont présentes que lorsque les cellules de moelle greffées sont purgées de leurs lymphocytes T. Les chercheurs ont alors montré que les cellules souches intestinales (CSI) expriment le récepteur de l'IL-22 (IL-22R) et sont détruites lors de la RGCH, particulièrement chez les animaux IL-22<sup>-/-</sup>. La perte de ces cellules s'accompagne d'une apoptose accrue des cellules de l'épithélium intestinal et d'une altération de l'intégrité de la barrière épithéliale. L'IL-22 protège donc au moins en partie les CSI des dommages dus à la RGCH. La mise en évidence du rôle de l'IL-22 dans la protection de l'épithélium gastro-intestinal contre les lésions dues à la RGCH pourrait conduire à de nouvelles approches cliniques manipulant l'axe IL-22R/IL-22/IL-23 lors de la RGCH et pouvant s'appliquer à d'autres pathologies inflammatoires intestinales. ♦

**Claire Deligne**

Centre de Recherche des Cordeliers  
Inserm UMR-S 872, Paris, France

[claire.deligne@gmail.com](mailto:claire.deligne@gmail.com)

