

SOMMAIRE DES BRÈVES

- 706 • Hippocratisme digital et PGE₂
- 707 • Ne nous voilons pas la face...
- 707 • Dyskératose congénitale et défaut commun de maintien des télomères
- 708 • Élimination de la dengue par stérilisation du moustique vecteur ?
- 708 • D'où viennent les épidémies de grippe ?
- 709 • Comment *Neisseria meningitidis* peut résister aux anticorps bactéricides
- 709 • Déficit en pyruvate kinase et paludisme
- 710 • Du nouveau dans le traitement des AVC ?
- 710 • Une seconde hormone contrôle l'équilibre de l'eau dans l'organisme
- 711 • Comment ralentir plus efficacement la progression vers l'insuffisance rénale
- 711 • Le polymorphisme GRK5 : un β-bloquant naturel
- 712 • Syndrome de Prader-Willi et ARN C/D HBII-85
- 712 • L'intégrine β1 fait régner l'ordre dans la glande mammaire

Hippocratisme digital et PGE₂

par « le père de la médecine » au siècle de Périclès – est observé dans de nombreuses pathologies. Parfois aussi appelé ostéoarthropathie pulmonaire (car il apparaît en effet dans de nombreuses maladies systémiques avec insuffisance respiratoire), il se caractérise par un épaississement des doigts, surtout de la dernière phalange avec bombement des ongles. Toutefois, bien que cette déformation, importante en sémiologie, soit bien connue des médecins, le mécanisme pathogénique à l'origine de cette ostéopathie hypertrophique (OH) est resté jusqu'alors inconnu. Cet OH apparaît aussi très précocement dans une génopathie rare : l'ostéoarthropathie hypertrophique primitive (OMIM 167100), dont les autres signes sont un retard de fermeture des sutures crâniennes, un épaississement cutané avec transpiration excessive et la persistance d'un canal artériel. Cette maladie congénitale bénigne peut être transmise en dominance ou en récessivité [1]. Récemment, dans trois familles consanguines atteintes d'OH primitive récessive, un dépistage d'autozygotité sur génome entier par SNiP a permis de découvrir le gène muté : il s'agit d'*HPGD*, codant la 15-hydroxyprostaglandine déshydrogénase (15-PGDH), une enzyme catabolisant la PGE₂ [2]. Médiateur ubiquitaire, la prostaglandine E₂ fait partie des nombreux métabolites de l'acide arachidonique générés par l'action séquentielle d'enzymes comme les cyclo-oxygénases COX-1 et COX-2, qui sont, fait intéressant, les cibles pharmacologiques des anti-inflammatoires non stéroïdiens (aspirine, ibuprofène). La PGE₂ a de nombreuses actions biologiques dans divers tissus [3] ; sa production est plus

> L'hippocratisme digital, décrit pour la première fois



élevée dans les régions où existe un processus inflammatoire. La 15-PGDH, fortement exprimée dans les poumons, intervient dans une des voies majeures du métabolisme de PGE₂. Chez les malades de ces trois familles, la mutation d'*HPGD* entraîne une perte de fonction de la 15-PGDH et effectivement, la PGE₂ est nettement augmentée dans les urines des malades homozygotes. Bien que la 15-PGDH ait la capacité de métaboliser d'autres substrats, de nombreux arguments permettent de supposer que les signes de l'OH primitive sont bien la conséquence d'une augmentation de la PGE₂ : (1) le traitement prolongé par prostaglandine induit un hippocratisme digital réversible après arrêt de traitement [4] ; (2) la persistance du canal artériel est souvent observée chez les malades atteints d'OH primitive ; (3) chez le nouveau-né normal, la fermeture du canal artériel est due à la chute rapide de la PGE₂ circulante à la suite de l'élévation importante de 15-PGDH après établissement de la circulation pulmonaire ; (4) les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont capables d'induire la fermeture du canal artériel [5]. Dans ces conditions, pourquoi ne pas pousser le raisonnement plus loin et envisager que la PGE₂ est aussi responsable des nombreux hippocratismes digitaux secondaires ? Ceux-ci avaient été expliqués par le passage de fragments de mégacaryocytes dans le sang qui atteindraient les capillaires des extrémités entraînant une réaction inflammatoire [6]. Effectivement l'histologie des tissus atteints montre des microthrombus plaquettaires. Mais on sait qu'une élévation de la PGE₂ à travers le récepteur EP3 augmente l'activation des plaquettes. Peut-être pourrait-on ainsi concilier les deux hypothèses ? Et imaginer qu'Hippocrate traitait les malades avec des décoctions de feuilles de saule... ♦

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

1. Castori M, et al. *Clin Genet* 2005 ; 68 : 477-86.
2. Ardaillou R. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 1045.
3. Uppal S, et al. *Nat Genet* 2008 ; 40 : 789-93.
4. Ueda K, et al. *J Pediatr* 1980 ; 97 : 834-6.
5. Smith GC. *Pharmacol Rev* 1998 ; 50 : 35-58.
6. Dickinson CJ, Martin JF. *Lancet* 1897 ; 2 : 1434-5.



Ne nous voilons pas la face...

► **La cécité d'origine infectieuse est un problème de santé publique mondial** identifié depuis la plus haute antiquité. Grâce à un programme ambitieux mené par l'OMS, l'onchocercose est en bonne voie d'éradication, mais ce n'est pas encore le cas pour le trachome, infection conjonctivale chronique à *Chlamydia trachomatis*. C'est le constat posé par H.R. Wright *et al.* dans un remarquable article récemment publié dans le *Lancet* [1]. En effet, l'infection reste endémique dans 56 pays d'Afrique, Asie ou Amérique latine, avec 84 millions de sujets infectés dans le monde. Chez ces malades, la cécité survient après plusieurs années d'infections conjonctivales répétées aboutissant à la constitution d'un trichiasis, ou plicature cicatricielle palpébrale qui met en contact les cils et le globe oculaire. À partir de ce stade, l'irritation cornéenne induite par le frottement des cils rend la cécité quasi inéluctable. Sept millions de personnes présentent un trichiasis et un million sont aveugles du fait du trachome. La cécité est pourtant évitable, et fait l'objet d'un programme d'éradication par l'OMS visant à éliminer l'infection d'ici 2020. Ce programme intitulé « SAFE » repose sur 4 piliers simples : chirurgie du trichiasis (S), diagnostic des formes actives grâce à des critères cliniques simples et



prescription d'une antibiothérapie adaptée (A), éducation sur les soins d'hygiène de la face (F), et amélioration des conditions environnementales (E). Les auteurs soulignent les difficultés de la prescription d'antibiotiques (actuellement l'azithromycine en dose unique annuelle) qui est réservée aux enfants de plus de 6 mois, écartant donc une grande partie du réservoir de l'infection. Ils insistent sur l'importance des mesures d'hygiène notamment la toilette soignée du visage (et des sécrétions conjonctivales) qui sont extrêmement efficaces pour limiter la transmission, ainsi que sur celles plus globales de l'amélioration de l'environnement, notamment le contrôle de la prolifération des mouches, et celui de la gestion des ordures. Ils rappellent que le meilleur outil de lutte contre cette « infection de la misère » passe, comme ce fut le cas au début du siècle dans les pays dits du Nord, par l'amélioration globale du niveau socio-économique et sanitaire d'une population. ♦

Caroline Charlier-Woerther

Service des MIT,

Hôpital Necker-Enfants Malades

Caro_charlier@yahoo.fr

► **La dyskératose congénitale (DC) est une maladie orpheline**, potentiellement mortelle. Les premiers symptômes sont le plus souvent une pigmentation anormale de la peau, une atrophie des ongles et des altérations des muqueuses. Plus grave, la majorité des patients développent ensuite une aplasie médullaire, induisant une pancytopenie mettant en jeu le pronostic vital [1]. Les patients DC présentent un défaut cellulaire commun : leurs télomères sont plus courts que ceux des individus sains d'âge équivalent. En revanche, les défauts génétiques à l'origine de la maladie varient selon les patients comme nous l'avons récemment décrit dans *Médecine/Sciences* [1]. Des mutations responsables de la DC ont été identifiées dans les gènes suivants : le gène codant la protéine Dyskérine (forme liée au chromosome X) ; les gènes codant les protéines NHP2 et NOP10 (forme autosomale récessive) et les gènes codant les composants ARN et transcriptase inverse de la télomérase (forme autosomique dominante). Ces gènes présentent néanmoins un point commun : ils codent tous des composants de la télomérase. La DC résulterait-elle uniquement d'un défaut d'activité télomérase ? Deux articles récents montrent que la DC peut aussi avoir pour origine des défauts dans certains composants du complexe « shelterin » - du mot anglais *shelter*, abri. Ce complexe protège les télomères des attaques

Dyskératose congénitale et défaut commun de maintien des télomères

enzymatiques, empêche qu'ils ne fusionnent entre eux et régule le recrutement de la télomérase aux télomères. Le premier article [2] décrit l'identification de mutations dans le gène codant la protéine TIN2, un composant du complexe *shelterin*, causant la forme autosomale dominante de la DC. Le second [3] rapporte que des souris dépourvues de la protéine Pot1b, un autre composant du complexe *shelterin*, et possédant une seule copie du gène codant l'ARN de la télomérase, sont atteintes de certains des symptômes typiques de la DC humaine (dont l'aplasie médullaire). Ces nouvelles découvertes étayent très fortement l'hypothèse selon laquelle la DC résulte avant tout d'un défaut de maintien des télomères. Elles rendent très probable l'identification dans un futur proche chez des patients DC « orphelins » de mutations dans les gènes codant les protéines TRF1, TRF2, RAP1, TPP1 et POT1 du complexe *shelterin*. ♦

Yves Henry

Laboratoire de Biologie Moléculaire Eucaryote du CNRS

Université de Toulouse

31062 Toulouse Cedex 09, France

henry@ibcg.biotoul.fr

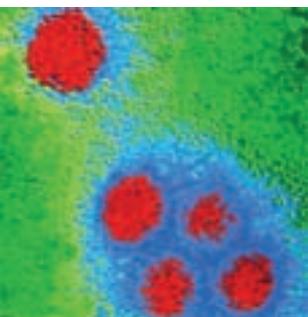
1. Hoareau-Aveilla C, *et al. Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 390-8.

2. Savage SA, *et al. Am J Hum Genet* 2008 ; 82 : 501-9.

3. Hockemeyer D, *et al. Genes Dev* 2008 ; 22 : 1773-85.

> Les maladies transmises par un insecte vecteur nous confrontent à

un défi sanitaire dont l'importance ne fait que croître. On a cherché à combattre ces maladies par stérilisation des vecteurs (SIT) et libération d'insectes stériles. Ces techniques ont été largement appliquées en Amérique en agriculture pour l'élimination de larves de mouches vecteurs de parasites (*drosophile*, *screw worm*), et pour la mouche tsétsé. L'irradiation gamma ne présente, cependant, pas la même facilité d'emploi vis-à-vis des moustiques. Un essai réalisé en Malaisie est présenté par l'équipe de Luke Alphey de l'Université d'Oxford, travaillant en collaboration avec la société Oxitec [1]. *Aedes aegypti* est le vecteur de nombreuses maladies virales graves dont la dengue et la fièvre jaune. C'est une espèce robuste, d'élevage facile, de structure relativement homogène, chez laquelle on n'a pas observé de sous-espèces cryptiques comme chez les anophèles. Mais son action est fonction de la densité de population, ce qui tend à le rendre résistant au SIT, la diminution de population en réduisant aussi la mortalité. La construction d'un modèle mathématique a montré qu'une létalité tardive au cours du développement est plus efficace que la létalité précoce réalisée par les radiations. Les auteurs ont utilisé une méthode déjà décrite par eux en insérant dans le génome un élément de létalité tardive répressible par la tétracycline (RIDL, *release of insects carrying a dominant lethal*) [2]. Cet élément LA513 agit à l'étape de transition larve-pupe. L'élevage en cage, en présence de tétracycline, permet une croissance normale par millions ; dans la nature il y a compétition avec les formes



sauvages, et réduction de 95-97 % de la survie des larves. Le système génétique est donc dominant létal, pénétrant, totalement répressible. L'effet létal retardé par rapport à celui qu'entraînent les rayons gamma accroît l'efficacité du programme. Les auteurs n'ont pas constaté d'effet de position significatif lié au site d'insertion de LA513, seul importe le moment de l'action. La technique serait accessible dans des pays aux ressources limitées, son risque écologique semble, lui aussi, limité, la population ainsi libérée ayant spontanément tendance à s'éliminer si elle n'est pas entretenue par une réintroduction constante. La Malaisie est un centre endémique de dengue, l'OMS estime la fréquence de la maladie dans le monde à 50 millions de cas par an, 2,5 milliards de sujets exposés [3]. Des recherches se poursuivent par ailleurs pour envisager une manipulation génétique comparable du vecteur du paludisme [4, 5]. ♦

Élimination de la dengue par stérilisation du moustique vecteur ?

sauvages, et réduction de 95-97 % de la survie des larves.

Le système génétique est donc dominant létal, pénétrant, totalement répressible. L'effet létal retardé par rapport à celui qu'entraînent les rayons gamma accroît l'efficacité du programme. Les auteurs n'ont pas constaté d'effet de position significatif lié au site d'insertion de LA513, seul importe le moment de l'action. La technique serait accessible dans des pays aux ressources limitées, son risque écologique semble, lui aussi, limité, la population ainsi libérée ayant spontanément tendance à s'éliminer si elle n'est pas entretenue par une réintroduction constante. La Malaisie est un centre endémique de dengue, l'OMS estime la fréquence de la maladie dans le monde à 50 millions de cas par an, 2,5 milliards de sujets exposés [3]. Des recherches se poursuivent par ailleurs pour envisager une manipulation génétique comparable du vecteur du paludisme [4, 5]. ♦

1. Phuc HK, et al. *BMC Biol* 2007 ; 5 : 11.
2. Thomas DD, et al. *Science* 2000 ; 287 : 2474-6.
3. Cyanoski D. *Nature* 2008 ; 453 : 435.
4. Catteruccia F, et al. *Science* 2003 ; 299 : 1225-7.
5. Moreira LA, et al. *Genetics* 2004 ; 166 : 1337-41.

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

D'où viennent les épidémies de grippe ?

> Des épidémies saisonnières

de grippe surviennent sur tous les continents. Les virus de type Influenza A (H3N2)

sont à l'heure actuelle la cause majeure de morbidité et de mortalité (~ 500 000 décès par an). Évaluer la modification antigénique du virus - quand et dans quelle proportion - est fondamental pour prévoir et formuler les vaccins. Une épidémie est-elle due à la persistance du virus de la précédente épidémie ou à une migration venue d'ailleurs ? La combinaison des 8 segments du gène se traduit par des profils phylogénétiques compliqués [1], le segment codant pour l'hémagglutinine (HA) étant la cible majeure de la réaction immune. L'étude antigénique et génétique de segments HA d'origines géographiques multiples a été utilisée par une équipe internationale coordonnée à Cambridge (Royaume-Uni) pour évaluer évolution et épidémiologie du virus H3N2 de 2002 à 2007 [2]. Un travail antérieur comparant les virus des épidémies saisonnières de l'hémisphère Sud (Australie) et de l'hémisphère Nord (New York, États-Unis) n'avait apporté aucune indication [3]. Les auteurs de la récente étude ont élargi la recherche en y incluant l'Asie de l'Est et du Sud-Est, l'Europe, l'Amérique du Sud. L'analyse d'environ 13 000 échantillons a révélé partout une évolution antigénique d'une épidémie saisonnière à la suivante. C'est en Asie E-SE qu'apparaissent de nouveaux variants, retrouvés 6-9 mois plus tard en Amérique du Sud. Cette avance génétique de l'Asie est variable et n'est le fait spécifique d'aucun pays. La diffusion s'est faite d'Asie vers d'autres

zones, mais comment expliquer en Asie la persistance en même temps que l'évolution ? Y a-t-il passage

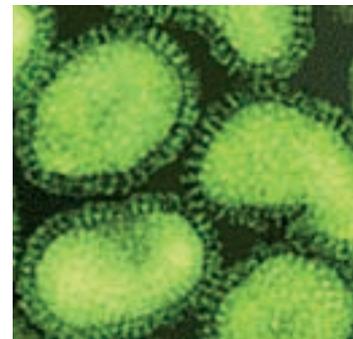
1. Nelson MI, et al. *PLoS Pathog* 2006 ; 2 : e125.
2. Russell CA, et al. *Science* 2008 ; 320 : 340-6.
3. Nelson MI, et al. *PLoS Pathog* 2007 ; 3 : 1220-8.

d'un pays à un autre ? Pour répondre à cette question l'étude génétique a comporté le séquençage du domaine HA1 de 10% des échantillons, la comparaison d'un prélèvement interépidémique avec les souches de l'épidémie précédente devant discriminer entre persistance ou ensemencement. Aucune similitude n'a été observée parmi les souches virales des climats tempérés, une épidémie était donc due à une souche venue d'ailleurs. Toutes les souches ont leur origine en Asie S-SE, en Chine ou dans d'autres pays, une circulation permanente en réseau entre les différents pays expliquant des épidémies saisonnières dues à des inégalités de climat, de température et de saison pluvieuse. Ce réseau de circulation se présente comme fermé à tout réensemencement de l'extérieur, chaque épidémie ayant son origine dans la souche d'un pays voisin. La fréquence des relations avec l'Océanie, l'Europe et l'Amérique du Nord explique une diffusion relativement rapide, celle-ci n'atteignant l'Amérique du Sud que secondairement. Des conclusions pratiques existent : c'est en étudiant les virus asiatiques que l'on pourra prévoir leur arrivée dans nos pays et programmer les vaccins. ♦

Dominique Labie

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr





> **Les infections par *Neisseria meningitidis* restent dans le monde un problème de santé grave, et l'on a cherché à identifier comment la bactérie échappe aux mécanismes immunitaires [1].** On sait que des anticorps bactéricides sériques (SBA) activent la voie du complément, dont le complexe MAC (*membrane attack complex, C5b, C6-9*) s'insère dans la membrane bactérienne et provoque sa lyse. Ce mécanisme a

été utilisé pour la préparation d'un vaccin contre le sérotype C, majoritaire en Europe. La mesure de SBA montre une efficacité du vaccin de l'ordre de 95-98%. Un travail anglais et espagnol présente l'identification de 3 souches de *N. meningitidis* isolées au cours de formes graves de méningite et résistantes aux anticorps bactéricides [2]. Aucun des mécanismes connus de défense des bactéries, modification de la sialylation des lipopolysaccharides, ou de l'acétylation des polysaccharides capsulaires, n'était présent. Pour explorer le rôle de la capsule (*cps*) les auteurs ont transféré la région permettant sa synthèse (*sia*) à une souche sensible, qui est devenue résistante (souche isogénique S3::IR). La séquence de cette zone a révélé l'insertion d'une séquence IS1301 dans la région intergénique (IGR) entre les opérons *sia* et *ctr*, responsable de l'export de la capsule. Cette insertion augmente l'expression de la capsule (x2-3) sans modifier sa structure et s'accompagne d'une réduction d'activité de la voie alterne du complément, tant dans la souche isogénique que dans la souche originale. Le mécanisme de résistance est générique et n'est pas spécifique d'un antigène donné [3]. Une expression accrue de la capsule avec aug-

1. Schneider MC, et al. *Trends Microbiol* 2007 ; 15 : 235-40.
2. Uria MJ, et al. *J Exp Med* 2008 ; 205 : 1423-34.
3. Martin SL, et al. *Vaccine* 2000 ; 18 : 2476-81.
4. Mitchell C, et al. *Infect Immunol* 2003 ; 71 : 5640-9.
5. Welsch JA, Granoff D. *Clin Vaccine Immunol* 2007 ; 14 : 1596-602.

mentation de la quantité d'antigènes à la surface bactérienne n'est pas un mécanisme classique, la capsule est, en effet, non seulement cible, mais protection contre la lyse par le complément. Ce phénomène, inédit chez le méningocoque, a été vu chez *Actinobacillus actinomycetemcomitans* [4]. L'expression accrue des ARNm de *sia* et *ctr* est un processus complexe, impliquant sans doute le déplacement de zones régulatrices, les protéines synthétisées restent localisées en agrégats extracellulaires. Chez les sérotypes autres que C contre lesquels on n'a pas de vaccin, l'IGR *sia-ctr* est constant, une mutation serait-elle possible ? Le dosage SBA, bien que non routinier, serait alors une nécessité. Seules 3/109 souches étaient résistantes, ce que pourrait expliquer un mécanisme tel que l'opsonophagocytose¹ [5]. D'autres causes seraient le caractère récent de cette insertion, son rôle nocif à d'autres étapes ou une inhibition de l'adhérence aux cellules épithéliales. ♦

Dominique Labie
Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

¹ Phagocytose rapide par les polynucléaires, facilitée par la fixation d'anticorps.

Déficit en pyruvate kinase et paludisme

300 à 500 millions de cas par an, un million de décès. La régulation en est, cependant, très complexe, et l'on a signalé de longue date la protection apportée par de nombreuses anomalies érythrocytaires : hémoglobinoopathies, déficits enzymatiques, anomalies des protéines de membrane. L'étude d'un modèle murin avait révélé la protection apportée par un déficit en pyruvate kinase (PK) contre l'infection à *Plasmodium chabaudi* [1]. Un travail récent effectué à Parktown (Afrique du Sud) montre qu'il en est de même du déficit humain [2]. Les globules rouges d'un sujet homozygote pour une mutation entraînant un déficit en pyruvate kinase, d'un parent hétérozygote et d'un témoin ont été mis en culture dans des conditions similaires en présence du parasite, et la parasitémie mesurée régulièrement pendant 6 jours, soit 2 cycles complets du parasite. La résistance à l'invasion observée chez l'homozygote est remarquable, alors que chez l'hétérozygote, l'invasion n'est que légèrement diminuée (non significatif).

> **L'impact pour la santé dans le monde du paludisme est énorme :**



Les auteurs ont contrôlé que l'effet éventuel d'une auto-hémolyse était minime. Ces résultats, obtenus *in vitro* sur

des érythrocytes humains, confirment les observations faites *in vivo* chez la souris, et soulèvent 2 questions. (1) Quel a été le rôle du paludisme dans la fréquence relative du déficit en PK ? (2) Quel a été le mécanisme de cette protection ? En réponse à la première question, outre les données expérimentales humaines et murines, la coïncidence géographique est attestée entre l'endémie palustre et l'existence de déficits en PK [3]. Le mécanisme de la protection n'est en revanche pas identifié, mais il pourrait s'agir d'une déplétion en ATP s'opposant à l'invasion *in vivo* [4]. La conséquence serait une modification de l'interaction des protéines membranaires, spectrine, actine, protéine 4-1 créant une instabilité et limitant la survie intracellulaire du parasite, ainsi qu'un stress oxydatif dû au trouble métabolique [5]. D'autres processus sont possibles : clairance splénique, phagocytose, modification de l'adhérence cellulaire. L'action exacerbante de la température, et donc de la fièvre, sur la déplétion de l'ATP a aussi été mise en évidence par les auteurs. L'étude de cas ultérieurs s'en trouvera-t-elle éclairée ? ♦

Dominique Labie
Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

1. Min-Oo G, et al. *Nat Genet* 2003 ; 35 : 357-62.
2. Durand PM, et al. *Haematologica* 2008 ; 93 : 939-40.
3. Hey SI, et al. *Lancet Infect Dis* 2004 ; 4 : 327-36.
4. Olson JA, Kilejian A. *J Cell Biol* 1982 ; 95 : 757-62.
5. Min-Oo G, Gros P. *Cell Microbiol* 2005 ; 7 : 753-63.

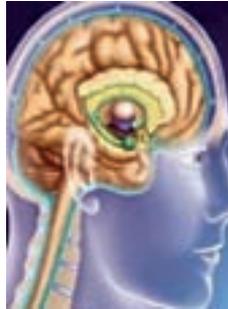


> **Communément appelés « attaques ou congestions cérébrales »**, les accidents vasculaires cérébraux (AVC) représentent la troisième cause de mortalité, mais la première cause d'invalidité lourde acquise et la deuxième cause de démence dans le monde

occidental. En France, chaque année 120 à 130 000 personnes sont victimes d'un AVC et la moitié en gardera de graves séquelles. À l'origine de cette pathologie, on trouve une perturbation de l'irrigation sanguine du cerveau. Dépourvues d'oxygène et autres composés essentiels, certaines cellules du cerveau meurent. Traiter efficacement les accidents vasculaires cérébraux reste aujourd'hui une tâche très difficile. À ce jour, le seul traitement de l'ischémie cérébrale liée à la formation d'un caillot sanguin (thrombus) est l'administration d'un agent thrombolytique : l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA), une sérine protéase qui active le plasminogène en plasmin - enzyme dégradant la fibrine du caillot - et favorise la reperfusion du tissu cérébral. Cependant, en dépit du bénéfice global du traitement thrombolytique des AVC, le tPA semble jouer un rôle complexe au niveau cérébral, augmentant le risque hémorragique, ce qui limite à la fois le bénéfice de la thrombolyse mais surtout le nombre de patients recrutés (< 10 % des patients). En effet, la fenêtre thérapeutique pour le traitement aigu des AVC par thrombolyse est de ce fait très étroite et limitée aux trois heures suivant l'apparition des premiers symptômes. Ces dernières années, le tPA endogène est apparu comme un acteur majeur de l'homéostasie du système nerveux central en conditions physiologiques et pathologiques, bien que ses substrats et cibles cellulaires restent mal connus. Les travaux publiés par le groupe du Pr Dan Lawrence (Ann Arbor, États-Unis) dans la revue *Nature Medicine* [1] iden-

Du nouveau dans le traitement des AVC ?

1. Su EJ, et al. *Nat Med* 2008 ; 14 : 731-7.



tifient la forme latente du facteur de croissance dérivé des plaquettes de type c (PDGF-cc) comme une cible de l'activité protéolytique du tPA (indépendamment de la plasmin) au niveau vasculaire. Ainsi activé par clivage de son extrémité amino-terminale, PDGF-cc devient un agoniste préférentiel de son récepteur, PDGF-R α , exprimé à la surface des cellules astrocytaires périvasculaires et contrôlant la perméabilité cérébrovasculaire, et par conséquent le risque de transformations hémorragiques consécutives à une ischémie cérébrale. Pour contrecarrer cet effet délétère, Dan Lawrence utilise l'Imatinib (Glivec®), utilisé en oncologie pour son rôle d'inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de la protéine de fusion bcr-abl dans les leucémies myéloïdes chroniques, mais aussi de celle de plusieurs récepteurs de cytokines, dont ckit et le récepteur PDGF-R α . L'Imatinib, en bloquant les conséquences en aval de l'action du tPA sur le PDGF-R α , mais pas son activité fibrinolytique, pourrait s'avérer utile pour la prise en charge du risque hémorragique dans le traitement thrombolytique des AVC ischémiques, et un essai clinique est en cours. ♦

Denis Vivien

Inserm Avenir, GIP Cyceron
UFR de Médecine, CHU de Caen
14073 Caen Cedex, France
vivien@cyceron.fr

> On sait depuis environ 50 ans que la sécrétion d'hormone antidiurétique

(ADH) par les neurones magnocellulaires des noyaux hypothalamiques paraoptique et supra-ventriculaire est accrue par l'hyperosmolalité et diminuée par l'hypo-osmolalité du plasma en réponse à la stimulation d'osmorécepteurs. Beaucoup plus récemment, on a identifié un peptide de 36 acides aminés, l'apeline, comme le ligand d'un récepteur orphelin, l'APJ (*putative receptor protein related to the angiotensin receptor AT1*). L'apeline et son récepteur sont présents dans les cellules endothéliales des gros vaisseaux, mais aussi dans les noyaux hypothalamiques qui sécrètent l'ADH. En outre, l'apeline est diurétique chez le rat en diminuant la sécrétion d'ADH et elle diminue la pression artérielle alors que l'ADH l'augmente. D'où la question d'une possible régulation inverse de la sécrétion de ces 2 peptides par l'osmolalité plasmatique. Azizi et al. [1] viennent de confirmer l'hypothèse chez l'homme. Ils ont pour cela étudié 10 volontaires normaux de sexe masculin dont 5 reçurent une perfusion de soluté salé hypertonique (5%) pendant 2 heures et les 5 autres absorbèrent 20 ml d'eau/kg de poids en 30 min. Les concentrations plasmatiques d'apeline et d'ADH mesurées par radioimmunologie en conditions basales était de 477 ± 167 fmol/ml et $1,8 [1,4-3,0]$ fmol/ml, respectivement. La perfusion de soluté salé hypertonique s'accompagna d'une augmentation de l'osmolalité et d'une augmentation parallèle de la concentration d'ADH, les 2 étant fortement corrélées pendant les 2 heures de perfusion. La concentration d'apeline diminua durant les 80 minutes initiales, puis augmenta durant les 40 suivantes, à partir du moment où l'augmentation du volume des liquides extracellulaires dépassa 12-15%. À l'inverse, l'ingestion d'eau diminua l'osmolalité et, de façon asso-

1. Azizi M, et al. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 1015-24.

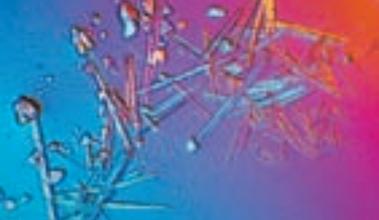
Une seconde hormone contrôle l'équilibre de l'eau dans l'organisme

ciée, la concentration d'ADH. La concentration d'apeline augmenta nettement, puis se stabilisa. Plusieurs conclusions se dégagent de ce travail : (1) sur une base molaire, la concentration d'apeline dans le plasma est 200-250 fois plus élevée que celle d'ADH ; (2) en conditions basales, il existe une faible variabilité de la concentration d'apeline chez un sujet donné, mais une forte variabilité d'un sujet à l'autre ; (3) l'apeline est beaucoup plus sensible que l'ADH à l'augmentation du volume des liquides extracellulaires ; (4) les deux peptides varient en sens inverse en réponse aux modifications de l'osmolalité. On a ainsi la preuve qu'une deuxième hormone, à côté de l'ADH, contrôle l'équilibre de l'eau. Restent à savoir quel est son rôle en pathologie et si d'éventuels agonistes non peptidiques de ses récepteurs complèteraient ou suppléeraient les antagonistes des récepteurs V2 de l'ADH dans le traitement des hyponatrémies. ♦

Raymond Ardailou

raymond.ardailou@
academie-medecine.fr





> L'utilité de bloquer le système rénine-angiotensine-aldostérone à l'étape de la production d'angiotensine II (inhibiteur de l'enzyme de conversion) ou à celle des effets de ce peptide (antagoniste du récepteur AT1) chez les diabétiques est maintenant bien établie parce qu'un tel traitement réduit la protéinurie et ralentit l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique. Faut-il également bloquer le système à l'étape de la rénine pour obtenir un meilleur résultat ? Trois arguments peuvent être avancés en faveur de cette attitude : (1) la prorénine et la rénine ont des effets propres après s'être liées à un récepteur spécifique récemment découvert ; (2) la concentration plasmatique de prorénine est élevée chez le diabétique ; (3) l'aliskirène, un inhibiteur de la rénine, inhibe la progression de la fibrose rénale chez le rat diabétique [1]. Afin de vérifier cette hypothèse, Parving et al. [2] ont étudié 599 malades atteints de diabète de type 2 compliqué d'hypertension artérielle et d'atteinte rénale avec protéinurie. Pendant une première période de 3 mois, ces malades furent traités par le losartan, un antagoniste des récepteurs AT1 associé, si nécessaire, à un traitement anti-hypertenseur supplémentaire. Les six mois suivants, les patients qui continuaient le traitement précédent, furent séparés en 2 groupes, les uns recevant des doses croissantes d'aliskirène, les autres recevant un placebo. À la fin de l'étude, le rapport moyen albumine/créatinine urinaire était significative-

ment diminué (20 % avec un IC 95 % de 9-30 %) chez ceux traités par l'aliskirène par rapport aux témoins. Une réduction de l'albuminurie de 50 % ou plus était observée chez 24,7 % des patients traités par l'aliskirène et chez seulement 12,5 % des témoins. Une diminution non significative de la pression artérielle (systolique et diastolique) chez les traités par rapport aux témoins fut constatée. Les différences constatées pour l'albuminurie étaient peu modifiées après ajustement sur la pression artérielle. Les effets secondaires, en particulier, l'hyperkaliémie, étaient aussi fréquents dans les 2 groupes. Ainsi, bloquer aussi la rénine apporte un plus par rapport au seul blocage de l'angiotensine II. Ce résultat n'est pas dû à un effet antihypertenseur supérieur de l'association, mais très vraisemblablement à l'inhibition des effets propres de la rénine sur la protéinurie et la progression de la maladie rénale. ♦

1. Nguyen G, et al. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 60A.
2. Parving HH, et al. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2433-46.

naire était significative-ment diminué (20 % avec

Comment ralentir plus efficacement la progression vers l'insuffisance rénale

un IC 95 % de 9-30 %) chez ceux traités par l'aliskirène par rapport aux témoins. Une réduction de l'albuminurie de 50 % ou plus était observée chez 24,7 % des patients traités par l'aliskirène et chez seulement 12,5 % des témoins. Une diminution non significative de la pression artérielle (systolique et diastolique) chez les traités par rapport aux témoins fut constatée. Les différences constatées pour l'albuminurie étaient peu modifiées après ajustement sur la pression artérielle. Les effets secondaires, en particulier, l'hyperkaliémie, étaient aussi fréquents dans les 2 groupes. Ainsi, bloquer aussi la rénine apporte un plus par rapport au seul blocage de l'angiotensine II. Ce résultat n'est pas dû à un effet antihypertenseur supérieur de l'association, mais très vraisemblablement à l'inhibition des effets propres de la rénine sur la protéinurie et la progression de la maladie rénale. ♦

Raymond Ardaillou

raymond.ardaillou@academie-medecine.fr

Le polymorphisme GRK5 : un β -bloquant naturel

récepteurs β -adrénergiques, très utilisés chez les malades atteints d'insuffisance cardiaque et d'ischémie du myocarde. Les protéines GRK2 et GRK5 découplent le récepteur activé par son ligand des protéines G, inhibant ainsi la première étape du processus de signalisation, ce qui entraîne une production diminuée d'AMPc et la désensibilisation des cellules du myocarde à l'action des catécholamines. Liggett et al. [1] ont montré que des variants génétiques de GRK2 et GRK5 étaient associés à une désensibilisation accrue des β -récepteurs et constituaient une modalité constitutionnelle de β -blocage. Dans une première étape, ils ont mis en évidence plusieurs polymorphismes de GRK5 dont l'un (GRK5-Q41L) dépassait la fréquence de 2 % dans les groupes ethniques examinés (Américains d'origine européenne, africaine et asiatique). Afin de montrer l'effet de la substitution d'une leucine à une glutamine en position 41, les auteurs ont étudié les effets de l'isoprotérénol, un agoniste β , sur des cellules CHO transfectées avec le récepteur β -adrénergique humain et, soit la forme naturelle 41Q, soit la forme mutée 41L, de GRK5. Ils ont constaté une diminution marquée de la production d'AMPc dans les cellules porteuses de la forme mutée. Ils ont ensuite déterminé à quelle catégorie de variant génétique appartenaient 810 malades atteints d'insuffisance cardiaque, 822 malades atteints d'ischémie cardiaque aiguë et 513 témoins. La fréquence de la forme GRK5-41L était 10 fois plus élevée chez les sujets d'ascendance africaine qu'européenne, mais

> Les médicaments β -bloquants sont des antagonistes des

identique dans les 3 groupes. *In vivo*, la surexpression de GRK5-41L dans le myo-



cardie de souris leur conférait une capacité accrue de désensibilisation des récepteurs β -adrénergiques à l'administration d'isoprotérénol, et les symptômes cardiaques de toxicité des catécholamines étaient atténués ou supprimés chez les souris porteuses de la mutation. Enfin, l'analyse du temps de survie ou pendant une transplantation cardiaque chez 375 afro-américains atteints d'insuffisance cardiaque montrait une survie plus longue chez ceux traités par les β -bloquants ou porteurs de la mutation, le traitement par les β -bloquants étant sans effets supplémentaires chez les sujets porteurs de la mutation. La mutation GRK5-41L atténue donc le processus de signalisation des récepteurs β -adrénergiques de façon similaire à celle obtenue par un traitement par des β -bloquants et, ainsi, protège le cœur et allonge la durée de vie des malades atteints d'insuffisance cardiaque ou d'ischémie coronarienne. Le traitement apparaît donc inutile chez les sujets naturellement protégés. ♦

1. Liggett SB, et al. *Nat Med* 2008 ; 14 : 510-7.

Raymond Ardaillou

raymond.ardaillou@academie-medecine.fr



> Le syndrome de Prader-Willi (P-W) fait partie des microdélétions interstitielles.

La région impliquée, située en 15q11-q13, est soumise à l’empreinte parentale et les malades ont une délétion paternelle dans la plupart des cas. Il s’agit d’une des plus grandes microdélétions connues (environ 2 Mb) et la recherche du gène en cause a donné lieu à de nombreux travaux dont les lecteurs de *Médecine/Sciences* n’ont pas manqué d’être informés [1-3]. Le locus contient les gènes *Mkrn3* (*Makorin ring finger protein 3*), *MAGEL2* (*melanoma-antigen-like 2*), *Ndn* (*Necdin*) et *Snurf-Snrpn* (*small nuclear ribonucleoprotein polypeptide*), soumis à empreinte paternelle, ainsi que deux gènes sous empreinte maternelle : *Ube3A* (*ubiquitin protein ligase E3A isoform 3*) et *ATP10a* (*ATPase, class V, type 10A*). En outre, il se caractérise par de nombreux ARN non-codants (nc), en particulier HBII-85 et HBII-52 qui font partie du groupe des ARN C/D orphelins¹. Aucun des gènes n’est en cause dans le syndrome de P-W, et l’un des deux snoARN (*sno=small nuclear*), HBII-52, a pu aussi être exclu puisque sa perte, isolée, n’entraîne aucune des manifestations de la maladie [4, 5]. Pourtant, une publication états-unienne toute récente semble enfin avoir trouvé la cause, recherchée depuis près de

1. Gilgenkrantz S. *Med Sci (Paris)* 1996 ; 12 : 1441.
2. Gilgenkrantz S. *Med Sci (Paris)* 1997 ; 13 : 721-2
3. Vitali P, Cavaillé J. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 1017-9.
4. Burger J, et al. *Am J Med Genet* 2002 ; 111 : 233-7.
5. Runte MR, et al. *Hum Genet* 2005 ; 116 : 228-30.
6. Sahoo T, et al. *Nat Genet* 2008 ; 40 : 719-21.
7. Cavaillé J, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 ; 97 : 14311-6.

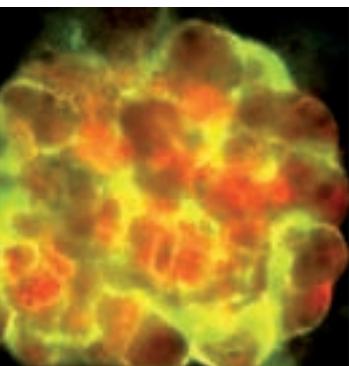
20 ans, du syndrome de P-W [6]. Il s’agirait du dernier candidat possible : HBII-85. En effet, un enfant porteur exclusivement de la délétion de cet ARN C/D présente un syndrome de P-W typique. Cela

¹ Il existe 3 groupes d’ARN C/D : (1) les snoARN qui s’accumulent dans le nucléole où ils modifient l’ARN ribosomique, (2) les scaARN (pour *small Cajal specific*) qui modifient les snARN (*sn = small nuclear*) du spliceosome, et (3) les orphelins qui n’ont pas de complémentarité avec les ARNr ou les snARN.

L’intégrine $\beta 1$ fait régner l’ordre dans la glande mammaire

> Le développement postnatal de la glande mammaire comprend deux étapes majeures de morphogenèse, canalaire durant la puberté, et lobulo-alvéolaire au cours de la gestation et de la lactation [1]. L’épithélium mammaire adulte est composé de cellules luminales sécrétrices et de cellules basales, dites myoépithéliales car elles expriment des protéines contractiles de muscle lisse. Les cellules basales reposent sur une membrane basale et sont enrichies en intégrines, récepteurs majeurs des protéines de la matrice extracellulaire (MEC). Les propriétés de morphogenèse et de régénération postnatale de la glande mammaire suggèrent l’existence de cellules souches (CS) chez l’adulte, probablement au sein de la population basale [1]. Afin d’analyser le rôle des intégrines $\beta 1$ dans le dévelop-

pement de la glande mammaire, nous avons établi par une approche Cre-lox des souris transgéniques *K5Cre-Itgb1^{fl/fl}*. Dans la glande mammaire mutante, seules les cellules basales sont déficientes en intégrines $\beta 1$. En raison d’un phénotype cutané léthal à cinq semaines, le potentiel morphogénétique de l’épithélium mammaire mutant a été analysé après transplantation tissulaire. L’épithélium des souris mutantes est prélevé à 3 semaines et inséré dans le coussin adipeux mammaire de femelles receveuses immunodéficientes. Lorsque l’hôte est une souris vierge, le patron de ramification canalaire est



Syndrome de Prader-Willi et ARN C/D HBII-85

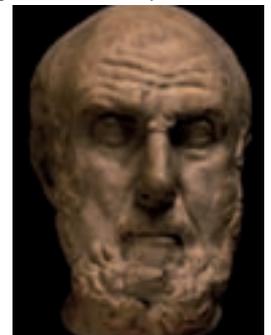
rejoint les hypothèses de l’équipe de Cavaillé [4]. Celle-ci a pu montrer que l’ARN C/D HBII-52 possédait une complémentarité avec un ARN messager spécifique du cerveau et codant pour un récepteur de la sérotonine : le variant 5-HT2c, mais elle n’a pas exclu le rôle d’HBII-85 [6]. Comme les souris délétées pour HBII-85 ne sont pas obèses (mais les souris têtent difficilement, et les adultes sont hyperphagiques) et qu’il s’agit pour l’instant de l’observation d’un seul malade, des confirmations sont nécessaires. Elles ne sauraient tarder et l’élucidation du mécanisme pathogénique (cibles, actions métaboliques ?) de cette première maladie due à un snoARN sera d’un grand intérêt du point de vue génétique et sans doute neurobiologique car HBII-85 est fortement exprimé dans le cerveau. Sans compter les perspectives thérapeutiques que ces découvertes pourront ouvrir... ♦

Simone Gilgenkrantz

médecine/sciences

[sgilgenkrantz@](mailto:sgilgenkrantz@medecinesciences.org)

medecinesciences.org



perturbé, présentant peu de ramifications latérales ; si les souris receveuses sont gestantes, la morphogenèse

des greffons est aberrante et l’expression génique des protéines du lait très diminuée. De façon remarquable, l’absence de $\beta 1$ altère l’orientation de l’axe de division des cellules basales de sorte que leur descendance, identifiée par un marqueur génétique, se trouve dans le compartiment luminal. Toutefois, en seconde partie de gestation, des alvéoles sécrétoires correctement organisées se développent à partir de progéniteurs exprimant $\beta 1$, et ne dérivant pas de cellules basales. Pour déterminer le statut des CS chez ces mutants, des greffes secondaires ont été réalisées à partir des structures produites dans les greffes primaires par l’épithélium mammaire de souris normales et mutantes. Seul l’épithélium normal a produit des canaux ramifiés, indiquant l’absence de cellules souches fonctionnelles dans les glandes mammaires issues des souris *K5Cre-Itgb1^{fl/fl}*. Ces résultats révèlent pour la première fois le rôle essentiel des interactions entre cellules basales et MEC via les intégrines $\beta 1$ dans le maintien de CS mammaires fonctionnelles, la morphogenèse de la glande et la ségrégation des deux lignages mammaires. ♦

Marie-Ange Deugnier

Institut Curie, CNRS UMR144

75248 Paris Cedex 05, France

Marie-Ange.Deugnier@curie.fr