

M/S : médecine sciences

Brèves

Jean-Claude Ameisen, Raymond Ardaillou, Marie-Claude Babron, Armand Bensussan, Pascale Borensztein, Hervé Chneiweiss, Alain Ehrenberg, Jacques Epelbaum, évelyne Ferrary, Pascal Ferré, Gérard Friedlander, Thierry Galli, Michel Garbarz, Hélène Gilgenkrantz, Simone Gilgenkrantz, Richard Hamelin, Stéphane Hatem, Dominique Labie, Anne-Marie Moulin et Rachid Salmi

Volume 21, numéro 1, janvier 2005

URI : id.erudit.org/iderudit/009987ar

[Aller au sommaire du numéro](#)

Éditeur(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences et Éditions EDK

ISSN 0767-0974 (imprimé)

1958-5381 (numérique)

[Découvrir la revue](#)

Citer cet article

Ameisen, J., Ardaillou, R., Babron, M., Bensussan, A., Borensztein, P., Chneiweiss, H., Ehrenberg, A., Epelbaum, J., Ferré, P., Friedlander, G., Galli, T., Garbarz, M., Gilgenkrantz, H., Gilgenkrantz, S., Hamelin, R., Hatem, S., Labie, D., Moulin, A. & Salmi, R. (2005). Brèves. *M/S : médecine sciences*, 21 (1), 30–36. <https://apropos.erudit.org/fr/usagers/politique-d-utilisation/>

érudit

Cet article est diffusé et préservé par Érudit.

Érudit est un consortium interuniversitaire sans but lucratif composé de l'Université de Montréal, l'Université Laval et l'Université du Québec à Montréal. Il a pour mission la promotion et la valorisation de la recherche. www.erudit.org

SOMMAIRE DES BRÈVES

- 30 • Pour un seul papillon, dix espèces différentes
- 31 • Les premières drosophiles clonées
- 31 • Les lymphocytes T suppresseurs à l'origine de l'échappement tumoral
- 32 • Une fusion pour expliquer la division des cardiomyocytes adultes ?
- 32 • Comment le facteur SDF entraîne la domiciliation de cellules progénitrices dans les tissus ischémiques !
- 33 • Inhibition expérimentale de la liaison du facteur SF/HGF à son récepteur comme traitement de la dissémination métastatique...
- 33 • Un facteur de prédisposition sur le chromosome 5 à la sclérose en plaques
- 34 • Immunocontraception expérimentale réversible chez le singe
- 34 • Marchez et votre cerveau restera jeune
- 35 • Vioxx® : les raisons d'un retrait très précipité
- 35 • Ces bactéries qui nous font grossir
- 36 • Le déclin de l'empire des amphibiens

> Dans la région qui va du sud des États-

Unis au nord de l'Argentine, dans les plaines sèches ou les forêts humides, dans les terres vierges ou les jardins urbains, il n'est pas rare de voir voler l'*Astraptes ful-*

generator. Ce papillon de la famille des *Hesperiidae* est très répandu dans cette zone subtropicale. Décrit pour la première fois en 1775, il est observé et élevé depuis 25 ans dans la réserve naturelle de Guanacaste au nord-ouest du Costa Rica. Des entomologistes ont examiné des milliers de chenilles et des centaines d'adultes et les ont répertoriées sur le site <http://janzen.sas.upenn.edu> où l'on peut admirer de très nombreuses photos.

Bien que la dissection de 67 mâles et femelles adultes n'ait révélé aucune différence morphologique, quelques petites différences (l'intensité de la couleur bleue du corps entre autres) conduisaient à se demander si, sous cet *Astraptes fulgenerator*, ne se cachaient pas plusieurs espèces. Grâce à l'étude de l'ADN de 484 adultes, en comparant la séquence du gène codant pour la cytochrome oxydase I, on s'aperçut qu'on avait affaire à dix espèces différentes au moins ! Celles-ci sont désormais classées sur un site qui attribue à chacune un code barre, et qui a pour ambition de faire l'inventaire de la biodiversité de toutes les espèces vivantes (<http://www.barcodinglife.com>). *A posteriori*, une fois déterminés les dix haplotypes, il devint clair que chaque espèce avait des particularités morphologiques ou écologiques qui auraient pu permettre de la reconnaître : couleurs de la chenille, plante sur laquelle elle se développe, couleurs des ailes ou de l'abdomen des adultes. Les 10 espèces ont reçu un nom. Pour 7 d'entre elles, il se rattache au nom de la plante qu'elles consomment préféren-

Pour un seul papillon, dix espèces différentes



tiellement ou exclusivement : par exemple TRIGO pour celle qui ne se nourrit que de *Trigonía*, une herbe à feuilles trifoliées, ou BYTTNER, beaucoup plus rare, pour celle qui se nourrit uniquement de *Byttneria catalaefolia* (de la même famille des *Sterculiaceae* que le cacaoyer ou le cola). Pour les trois autres espèces, il comporte en plus une indication de la couleur : citons SENNOV pour l'espèce

qui se nourrit d'une variété de fèves (*Senna hayesiana*) et dont le ventre est orange (OV). Ce travail est intéressant à plus d'un titre [1]. Il prouve une fois de plus que l'analyse de l'ADN est un outil puissant et rapide d'identification des êtres. Il incite à étudier de la sorte d'autres variétés d'arthropodes dans les régions des

tropiques où d'autres espèces cryptiques ont déjà été observées (en particulier dans la famille des Scorpionidés). Il justifie l'effort en cours pour attribuer un code barre, ou à « barcoder » animaux et végétaux. Ainsi, tandis que les modifications des écosystèmes font disparaître sous nos yeux de nombreuses espèces vivantes, nous en découvrons d'autres, jusque là ignorées (mais souvent très fragiles car liées à la présence de certaines plantes) qui vont nous obliger à redéfinir dans le détail l'évolution du vivant. ♦

1. Hebert PDN, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 14812-7.



Les premières drosophiles clonées

1. Haigh AJ, et al. *Genetics* 2004 online (sous presse).

née avec succès par une équipe canadienne [1]. Pour y parvenir - car jusqu'à présent les tentatives avaient échoué -, V. Lloyd et son équipe ont utilisé des noyaux d'embryons (et non pas des noyaux provenant d'adultes) marqués par la GFP (*green fluorescent protein*). Ils les ont injectés dans des œufs provenant de femelles *W1118* fécondées par des spermatozoïdes de mâles homozygotes *ms(3)K81* connus pour leur incapacité à accomplir la fusion des pronucléus, ce qui interdit tout développement embryonnaire. Mais le travail fut laborieux: sur plus de 800 tentatives,

> **Après le clonage des** amphibiens (1966), des poissons et des mammifères (2002), voici que *Drosophila melanogaster* vient d'être clo-

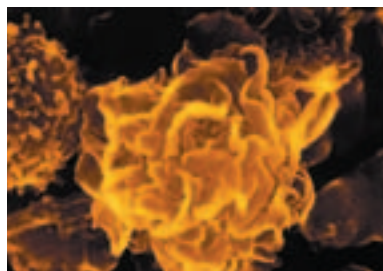


14 larves (1,7%) et seulement 5 mouches adultes (0,6%) furent obtenues. D'après les expériences témoins, il semble que les lésions mécaniques soient responsables de 80% des échecs. Mais les recherches se poursuivent pour comprendre les 20% d'échecs restant et étudier les anomalies de reprogrammation. Alors que,

dans de nombreux pays, les mouches font partie des nuisances, quel est l'intérêt de vouloir en cloner? Depuis T.H. Morgan, *D. melanogaster* constitue un excellent modèle animal, peu coûteux, à reproduction rapide. Son génome est connu. Il est possible d'invalider des gènes, de rechercher ceux qui interviennent

dans la reprogrammation des noyaux donneurs, et d'étudier le rôle des mitochondries de la cellule receveuse. Aucun doute que ces ancestrales et dociles servantes de la génétique ne finissent par fournir encore de précieux renseignements sur les mécanismes de reproduction. ♦

> **Après une disgrâce de plus d'une vingtaine d'années, les lymphocytes suppresseurs** sont de nouveau à la mode en immunologie. À l'époque, pour parfaire l'immunologie de la transplantation, il s'agissait d'identifier des lymphocytes T, encore peu caractérisés et les facteurs qu'ils sécrétaient, capables d'inhiber une réponse allogénique [1]. Aujourd'hui, ces cellules T suppressives sont caractérisées phénotypiquement, CD4⁺CD25⁺, et les facteurs qu'ils sécrètent sont les cytokines IL-10 et TGF-β. Ces lymphocytes suppresseurs peuvent agir par contact cellulaire. Ils portent alors le nom de Treg, ils expriment le facteur de transcription FoxP3 [2] et inhibent la prolifération lymphocytaire T CD4⁺ autologue et la production d'IFN-γ de lymphocytes T CD8⁺. On les appelle Tr1 ou Th3 lorsqu'ils suppriment l'activation lymphocytaire réactionnelle de type Th1 en sécrétant les cytokines IL-10 et/ou TGF-β. La manipulation du système immunitaire en vue de stimuler un tel mécanisme pouvant conduire à une tolérance serait bénéfique, non seulement en transplantation pour éviter le rejet du greffon allogénique, mais aussi dans les maladies inflammatoires auto-immunes. Un excès de tolérance pour contrôler un processus inflammatoire serait-il responsable de l'échappement tumoral? Récemment, une équipe française de l'Institut Pasteur conduite par Manuelle Viguiet, et en collaboration avec le service de dermatologie de l'hôpital Saint-Louis à Paris, vient de proposer un mécanisme original susceptible de provoquer un échappe-



Les lymphocytes T suppresseurs à l'origine de l'échappement tumoral

ment tumoral dans les mélanomes métastasés [3]. Elle met en évidence, dans des ganglions de mélanomes envahis de métastases, une augmentation significative de lymphocytes T CD4⁺CD25⁺ qui expriment FoxP3. Cette population lymphocytaire, qui est polyclonale, se comporte fonctionnellement comme les cellules T suppressives puisqu'elle inhibe la prolifération allogénique et la production de cytokines de type Th1, de lymphocytes T autologues isolés du même ganglion. S'agit-il de lymphocytes Treg ou Tr1/Th3? En d'autres termes, leur mode d'action passe-t-il par un contact cellulaire qui impliquerait principalement CTLA-4, ou par des médiateurs solubles? La réponse semble indiquer que les deux mécanismes sont responsables de la suppression. Bien sûr, dans les ganglions réactionnels non envahis par des tumeurs, il y a moins de cellules suppressives CD4⁺CD25⁺, mais elles sont présentes et fonctionnelles, comme d'ailleurs dans le sang de donneurs apparemment sains. De plus, ce que montre leur étude, c'est que même les lymphocytes CD4⁺CD25⁻, donc *a priori* non suppressifs, se comportent comme des Tr1/Th3 en produisant de l'IL-10 et du TGF-β. Ces résultats sont intéressants mais nécessitent des études complémentaires, notamment pour démontrer que ces cellules, même si leur nombre est augmenté dans les ganglions métastatiques, sont bien à l'origine de l'échappement tumoral. ♦

1. Sasportes M, et al. *J Exp Med* 1980; 152: 270-83.

2. Hori S, et al. *Science* 2003; 299: 1057-61.

3. Viguiet M, et al. *J Immunol* 2004; 173:1444-53.

Une fusion pour expliquer la division des cardiomyocytes adultes ?

1. Matsuura K, et al. *J Cell Biol* 2004; 167: 351-8.

> La capacité des cardiomyocytes adultes de se diviser, notamment après infarctus du myocarde, est actuellement sujette à une controverse animée. Différentes publications avaient démontré la capacité de cellules d'origine médullaire de fusionner avec des cardiomyocytes *in vivo* en cas de lésion cardiaque et d'adopter un phénotype cardiomyocytaire. Une équipe japonaise a alors émis l'hypothèse selon laquelle la fusion pouvait être à l'origine de la réentrée du cardiomyocyte dans le cycle cellulaire [1]. Elle a tout d'abord démontré que la fusion entre cardiomyocytes néonataux de rat était détectable *in vitro* avec des cellules endothéliales de veine ombilicale humaine (HUVEC), des fibroblastes d'origine cardiaque, des cellules progénitrices endothéliales humaines ou des cellules médullaires mésenchyma-

teuses (et non avec des cellules souches hématopoïétiques). Les cellules fusionnées montrent alors une augmentation progressive des marqueurs de différenciation cardiaque et la capacité de se contracter avec un rythme équivalent à celui des cardiomyocytes néonataux d'origine. De façon plus étonnante, alors que les cardiomyocytes néonataux n'expriment jamais les marqueurs des phases G2-M du cycle cellulaire, histone H3 et cycline B1, environ 9% des cellules fusionnées expriment ces marqueurs, suggérant une réentrée possible en mitose après leur fusion avec les cellules endothéliales ou les fibroblastes. Afin de vérifier *in vivo* ces résultats, des cellules HUVEC ou des cellules musculaires squelettiques ont été injectées dans le cœur de souris. Par le truchement de différentes stratégies, dont la désormais classique utilisation de la recombinaison Cre, des cellules fusionnées ont été détectées dans tous les cas 4 à 7 jours après l'injection. En cas de lésion induite dans le cœur des animaux, des cellules fusionnées exprimant le marqueur Ki67 (marqueur qui détecte les cellules en cycle et qui sont absentes du myocarde adulte normal) sont détectées dans la zone bordant la lésion. Ainsi, la capacité des cardiomyocytes de se diviser serait apportée par l'ajout d'un génome différent. Les auteurs ne précisent pas néanmoins si le cycle cellulaire des cellules fusionnées qui se divisent est normal. Voilà en tout cas de quoi continuer d'alimenter la polémique ! ♦

Comment le facteur SDF entraîne la domiciliation de cellules progénitrices dans les tissus ischémiques !

> La chimiokine SDF-1 (dont la signification est non pas « sans domicile fixe » mais *stromal derived factor* !) est responsable de la domiciliation des cellules souches hématopoïétiques (CSH) dans la moelle par l'intermédiaire de son récepteur CXCR-4, exprimé à leur surface. Parallèlement, l'augmentation de l'expression périphérique de SDF-1 entraîne l'extrusion des CSH de la moelle, mécanisme à l'origine de la mobilisation de ces cellules après traitement par le G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor*). Plus récemment, il a été montré que la surexpression de SDF-1 dans les tissus ischémisés augmentait le recrutement de progéniteurs endothéliaux du sang périphérique vers la zone lésée. Deux équipes, l'une italienne [1], l'autre américaine [2], viennent de disséquer les mécanismes impliqués dans ce processus. Dans les deux cas, les auteurs observent une augmentation transcriptionnelle et traductionnelle de l'expression de SDF-1 dans des tissus ischémisés. L'équipe italienne [1] s'est intéressée au devenir des cellules progénitrices de la moelle capables de différenciation endothéliale. Elle a démontré que l'appel de ces cellules se fait par le facteur SDF-1. Cette implication de SDF-1 dans la mobilisation et la différenciation des cellules endothéliales progénitrices (EPC) dépend, d'une part, de leur adhérence relayée par les intégrines $\alpha 2$, $\alpha 4$ et $\alpha 5$ à la matrice extracellulaire et, d'autre part, de l'arrêt du cycle cellulaire. De surcroît, le facteur SDF-1 semble alors augmenter la formation de structures vasculaires tubulaires *in vivo*. L'équipe américaine va encore plus loin en démontrant que l'hypoxie, par l'intermédiaire du facteur HIF-1 (*hypoxia-inducible factor*), est à l'origine de l'augmentation de l'expression de SDF-1 dans les tissus ischémisés. HIF-1, médiateur central de la réponse à l'hypoxie, contrôle l'expression de plus d'une soixantaine de gènes impliqués dans la survie ou le métabolisme en réponse à la privation en oxygène. Parmi eux, on peut désormais compter SDF-1. Les auteurs

démontrent que le blocage par petits ARN interférents de l'expression de HIF bloque également l'augmentation de l'expression de SDF-1 relayée par l'hypoxie. Enfin, le blocage de SDF-1 dans les tissus ischémisés, ou celui du récepteur CXCR4 sur les progéniteurs circulants, empêche le recrutement de ces derniers dans les zones lésées. La modulation de l'expression de HIF-1 pourrait donc devenir un enjeu thérapeutique pour maintenir ou améliorer une réponse régénérative. Cependant, si l'on garde à l'esprit que SDF-1 intervient également dans le développement d'une artériosclérose post-transplantation en mobilisant des CSH capables de différenciation en cellules musculaires lisses [3] ou bien encore que cellules progénitrices et cellules cancéreuses partagent ce même axe CXCR-4/SDF-1, on perçoit déjà le visage de Janus qu'aurait une telle approche ! Il reste néanmoins que la terminologie SDF, pour les francophones que nous sommes, est une abréviation bien paradoxale pour un facteur essentiel de domiciliation ! ♦

1. De Falco E, et al. *Blood* 2004; 104: 3472-82.
2. Ceradini D, et al. *Nat Med* 2004; 10: 858-64.
3. Sakihama H, et al. *Circulation* 2004; 110: 2924-30.



> **Le facteur HGF (hepatocyte growth factor), encore appelé scatter factor (SF), est présent dans la matrice extracellulaire des tissus où il est synthétisé sous une pro-forme inactive. Pour être actif, il doit être clivé par des protéases spécifiques présentes à la surface cellulaire comme uPA (urokinase plasminogen activator) ou HGF activator. Ses principales fonctions, motogène, mitogène et morphogène, sont relayées par sa liaison au récepteur c-met. Lors d'un dommage tissulaire, par exemple lors d'une agression hépatique, l'activation de ces protéases spécifiques catalyse la conversion de pro-SF en SF. Ce dernier participe à la protection des cellules contre l'apoptose et promeut la régénération. Les tumeurs invasives peuvent également surexprimer de telles protéases. L'activation de c-met aboutit à un processus tumoral associé à des métastases, et l'expression inappropriée du couple ligand-récepteur a été décrite dans de nombreux types de tumeurs humaines. L'axe HGF/c-met est donc devenu une cible thérapeutique intéressante. Ainsi, il avait été montré que des anticorps neutralisants dirigés contre HGF avaient une activité anti-tumorale chez l'animal. Une équipe italienne, qui avait déjà démontré le rôle anti-tumoral et anti-métastasant d'un récepteur c-met soluble surexprimé *in vivo* [1], vient de présenter une stratégie un peu différente, visant à empêcher le clivage de SF et donc son activation [2]. Les auteurs ont créé un mutant de SF en substituant un seul de ses acides aminés dans son site protéolytique. Ils ont ensuite vérifié que cette forme**

1. Michieli P, et al. *Cancer Cell* 2004; 6: 61-73.
2. Mazzone M, et al. *J Clin Invest* 2004; 114: 1418-32.

Inhibition expérimentale de la liaison du facteur SF/HGF à son récepteur comme traitement de la dissémination métastatique...

mutante était non clivable par les protéases, capable de se lier au récepteur c-met, mais incapable d'induire la voie de signalisation en aval. Lorsque des cellules tumorales transduites par un lentivirus exprimant ce facteur non clivable sont injectées par voie sous-cutanée chez des souris immunodéprimées, leur développement tumoral, le nombre de tumeurs formées et le poids de celles-ci sont significativement diminués par rapport aux mêmes cellules tumorales transduites avec un lentivirus témoin. Point plus intéressant encore, cette expression du facteur SF muté semble prévenir la formation spontanée des métastases. Ces effets sont dépendants de c-met puisqu'ils ne sont pas retrouvés avec une lignée tumorale ovarienne n'exprimant pas ce récepteur. Enfin, l'injection directe des vecteurs lenti-viraux par voie systémique diminue la progression tumorale et l'invasion micro-métastatique de tumeurs implantées chez la souris 5 semaines après l'injection lentivirale. *A priori*, aucun effet secondaire de cette approche systémique n'a pu être mis en évidence. Devant le nombre d'essais thérapeutiques anti-tumoraux ayant donné des résultats spectaculaires sur le développement de tumeurs artificiellement induites chez le rongeur, mais qui se sont par la suite révélés décevants chez le gros animal ou chez l'homme, on est en droit de rester méfiant ! Néanmoins, le mérite de la stratégie proposée ici est son originalité et son double impact, à la fois sur la progression tumorale et la dissémination métastatique. ♦

.....

> **La sclérose en plaques (SEP) est une affection du système nerveux central. Elle se caractérise par le développement de lésions inflammatoires et démyélinisantes dans le cerveau et la moelle épinière: les plaques. Des facteurs génétiques et environnementaux interviennent dans cette maladie, mais la seule certitude est la présence d'un facteur de risque dans la région HLA impliquée dans l'auto-immunité. Les gènes de prédisposition à la SEP sont probablement nombreux et pris individuellement, ils ne confèrent qu'un petit risque de développer la maladie (pour revue, voir [1]). La localisation puis l'identification de ces facteurs de risque ne pouvaient aboutir que par l'étude d'un nombre important de familles. Récemment [2], le réseau français «Étude génétique de la sclérose en plaques» (coordination B. Fontaine) et son homologue américain, le *Multiple Sclerosis Genetics Group* (coordination S.J. Hauser), ont mis en commun leur échantillon de familles comportant plusieurs membres (essentiellement des frères et sœurs) atteints de SEP. Sur ces 245 familles, un des plus gros échantillons jamais analysés, a été utilisée une approche par criblage systématique du génome: l'identification des facteurs se fait de manière indirecte en se servant de l'information apportée par des marqueurs génétiques dont on connaît la localisation sur le génome. Le résultat le plus important de cette étude est la confirmation de la présence d'un facteur de prédisposition à la SEP dans la**

Un facteur de prédisposition sur le chromosome 5 à la sclérose en plaques

région 5q31-q33. Cette région est particulièrement intéressante, car retrouvée dans de nombreuses maladies auto-immunes et/ou inflammatoires (diabète insulinodépendant, maladie cœliaque, maladie de Crohn, asthme et allergie...). De plus, cette région est en synténie avec une région du chromosome 10 du rat, où a été identifié un facteur de risque pour le modèle animal de la SEP par une équipe membre du réseau français [3]. Les recherches du réseau français se focalisent à présent sur une étude plus fine de cette région. ♦

1. Fontaine B, Clerget-Darpoux F. *Pathol Biol* 2000; 48: 87-92.
2. Kenealy SJ, et al. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 1070-8.
3. Roth MP, et al. *J Immunol* 1999; 162: 1917-22.

.....



Vioxx® : les raisons d'un retrait très précipité

1. Topol EJ. N Engl J Med 2004; 351: 1707-9.
2. Fitzgerald GA. N Engl J Med 2004; 351: 1709-11.

auraient été traités par le rofecoxib depuis son lancement en 1999. Le retrait de ce médicament, qui a représenté 20 % des profits du Laboratoire Merck en 2003, a été motivé par les résultats intermédiaires d'un essai thérapeutique de phase III, l'essai APPROVe. Cet essai multicentrique, débuté en 2000, randomisé, contrôlé contre placebo, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité du rofecoxib en traitement chronique (25 mg par jour pendant 3 ans) dans la prévention des récurrences de polypes colorectaux chez des patients de plus de 40 ans ayant des antécédents d'adénomes colorectaux. L'hypothèse testée répondait à des observations épidémiologiques et pré-cliniques suggérant que l'inhibition de la cyclo-oxygénase 2 était susceptible de réduire la récurrence de polypes coliques. L'analyse intermédiaire de l'essai montre qu'après 18 mois de traitement quotidien continu, il existe une augmentation significative du risque d'événements cardiovasculaires graves (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) chez les patients traités par rofecoxib comparés au groupe placebo (3,5% contre 1,9% respectivement; $p < 0,001$). Ce retrait et ses conséquences soulè-

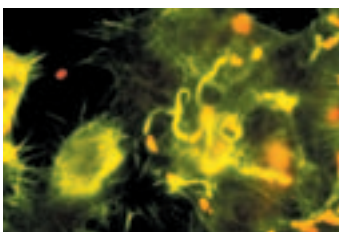
> Le 30 septembre 2004, le laboratoire américain Merck annonçait le retrait volontaire du marché mondial du rofecoxib (Vioxx®). Cet anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), inhibiteur sélectif de la

cyclo-oxygénase 2, s'était imposé, compte tenu d'une toxicité digestive moindre qu'avec les AINS conventionnels, comme l'un des traitements phares dans la prise en charge des symptômes des maladies articulaires (arthrose et polyarthrite rhumatoïde). Plus de 80 millions de patients dans le monde et 2 millions de personnes en France

vent deux points majeurs pour la communauté médicale et scientifique. D'une part, la capacité de déceler précocement (dès le développement) un risque toxique imputable au médicament apparaît cruciale [1]. Ainsi, la tolérance cardiovasculaire d'un médicament développé pour la prise en charge de maladies rhumatismales ne semble pas avoir été anticipé et évalué précisément en dépit de la forte prévalence de maladies artérielles chez les patients présentant des maladies articulaires. Une augmentation du risque d'infarctus du myocarde sous «coxibs» avait pourtant été évoquée au vu des résultats des premiers essais cliniques et de grandes études épidémiologiques. Par ailleurs, le mécanisme impliqué dans le surcroît de risque cardiovasculaire sous rofecoxib reste à déterminer, mais pourrait être lié à la réduction de formation de prostaglandine I₂, vasodilatatrice, inhibant l'agrégation plaquettaire et produite principalement par la cyclo-oxygénase de type 2 [2]. ♦



> En utilisant des souris dépourvues de flore bactérienne intestinale (animaux gnotobiotiques axéniques), il a été montré que la recolonisation par une flore normale entraînait des modifications importantes du métabolisme glucido-lipidique [1] : une élévation de la glycémie et de l'insulinémie et une stimulation de la synthèse de lipides par le foie - ce qui peut s'expliquer par une amélioration de l'absorption intestinale des glucides (un phénomène déjà connu) - et une forte augmentation du poids du tissu adipeux. L'originalité de ce travail tient en la découverte de la production par l'intestin non colonisé d'une protéine déjà identifiée [2], appelée FIAF (*fasting induced adipocyte factor*, ou encore *angiopoietin like protein 4*). Cette protéine circulante inhibe l'activité de la lipoprotéine lipase périphérique [3].



La lipoprotéine lipase est une enzyme chargée de capturer les lipides des lipoprotéines afin de les stocker, essentiellement dans le tissu adipeux. La sécrétion de FIAF est inhibée par la recolonisation bactérienne avec

1. Bäckhed F, et al. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101: 15718-23.
2. Kersten S, et al. J Biol Chem 2000; 275: 28488-93.
3. Yoshida K, et al. J Lipid Res 2002; 43: 1770-2.

Ces bactéries qui nous font grossir

une flore normale, ce qui stimule l'activité de la lipoprotéine lipase et donc - à l'arrivée de nutriments supplémentaires -, le stockage des lipides. Des expériences utilisant des souris dépourvues du gène *FIAF* ont confirmé l'importance de cette protéine comme médiateur des effets de la flore sur le stockage de lipides dans le tissu adipeux. En d'autres termes, la relation symbiotique que nous entretenons avec nos bactéries résidentes (dix fois plus nombreuses que nos propres cellules) et qui est fondée sur le partage des aliments se manifeste également dans l'orientation finale de l'énergie que nous absorbons. Le type de flore que nous hébergeons pourrait alors contribuer plus ou moins à notre prédisposition à l'obésité. À quand les laits fermentés enrichis en *Lactobacillus amincissus*? ♦

