

Mourir de rire

Lorsque l'on rit aux éclats, la sensation de faiblesse serait due à l'inhibition du tonus musculaire.

Le réflexe H, découvert en 1918, ressemble au réflexe de la contraction du mollet que l'on obtient en percutant le tendon d'Achille avec un marteau à réflexe. Toutefois, pour stimuler le réflexe H, on n'utilise pas un marteau à réflexe, mais une impulsion électrique appliquée sur le nerf sciatique, à travers la peau de la face arrière du genou : cette stimulation entraîne une contraction réflexe du mollet. Une équipe néerlandaise a montré que ce réflexe, qui est un indicateur du tonus musculaire, est inhibé lors des fous rires, ce qui expliquerait la faiblesse ressentie alors, et justifierait l'expression «mourir de rire».

Un coup de marteau sur le tendon d'Achille exerce une pression qui étire le mollet et stimule les mécanorécepteurs, très sensibles aux variations de la longueur

des muscles qui les contiennent. Après le coup de marteau, le muscle se contracte en raison de l'existence d'un circuit réflexe. La stimulation électrique du nerf sciatique excite directement les fibres sensorielles qui proviennent de ces récepteurs sensoriels situés dans le mollet. Les impulsions envoyées sur ces fibres activent directement les neurones moteurs de la moelle épinière, qui commandent le muscle : la stimulation électrique équivaut à un étirement du muscle. Comme le choc mécanique, la stimulation électrique entraîne une contraction du mollet après excitation.

Pour étudier plus en détail le réflexe H, l'équipe de S. Overeem et de G. Lammers, à l'Université de Leiden, aux Pays-Bas, a étudié des volontaires sains, qu'ils ont confortablement installés dans un fauteuil, les jambes maintenues pour éviter les mouvements parasites. Des électrodes de stimulation et d'enregistrement ont été fixées sur la peau. Au cours de l'expérience, on déclenche des contractions réflexes H par des stimulations électriques répétées du nerf sciatique. On enregistre l'électromyogramme grâce à des électrodes placées au-dessus du muscle soleus, au tiers inférieur de la jambe.



M. JACOT/RAPO

Le tonus musculaire des quatre volontaires a été évalué pendant qu'on leur projetait des diapositives tristes, neutres ou très drôles. L'équipe hollandaise a montré que les contractions musculaires réflexes, normalement déclenchées par la stimulation électrique du nerf sciatique, disparaissent quand les personnes observées rient à gorge déployée. À chaque fois que les spectateurs éclatent de rire, le réflexe H est inhibé, ce qui prouve que le tonus musculaire diminue. La diminution de l'amplitude du réflexe H expliquerait la sensation de faiblesse ressentie lorsque l'on rit à gorge déployée. Reste à comprendre quelle est la fonction de ce relâchement général du tonus musculaire.

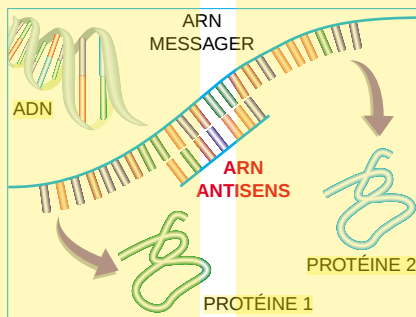
Manque d'expression

Gâce au programme international de séquençage du génome humain, on identifie tous les jours de nouveaux gènes. Toutefois, lorsque l'on connaît la séquence d'un gène, il reste à trouver – tâche immense – la fonction de ce gène. Le génome humain contient quelque 150 000 gènes, mais on a élucidé la fonction d'un millier seulement d'entre eux. Les méthodes d'étude des gènes étaient jusqu'à présent longues et fastidieuses. L'utilisation d'oligonucléotides antisens, des substances qui, à volonté, interdisent la production de protéines ciblées, accélère notablement l'étude des gènes.

Aujourd'hui, deux ans séparent souvent le clonage d'un gène et l'obtention d'une lignée stable d'animaux où ce gène a été inhibé. Dans la méthode, dite de *knockout*, on supprime définitivement l'expression du gène étudié, ce qui empêche de suivre sa fonction au cours de la vie de l'animal, voire même dans les stades précoces du développement si son inactivation est létale. On sait aussi museler l'expression d'un gène à un moment voulu et dans des tissus particuliers, mais l'obtention de tels animaux transgéniques est encore plus difficile. Avec la méthode des oligonucléotides antisens, on muselle les gènes comme on le souhaite. Ces antisens sont des assemblages de «briques» complémentaires des éléments constitutifs des ARN messagers : ils se fixent sur leurs séquences complémentaires, empêchant ainsi la traduction des ARN en protéines.

L'équipe de Samuel Driver, à Boston, a modifié chimiquement des oligonucléotides antisens de sorte qu'ils résistent aux enzymes qui abondent dans l'organisme et qu'ils diffusent, après injection intraveineuse, dans tout l'organisme. Ces antisens, injectés à des souris en gestation, traversent la barrière placentaire et, en s'appariant à leur ARN complémentaire, ils inhibent des gènes spécifiques à différents moments du développement embryonnaire. Les généticiens ont d'abord injecté des oligonucléotides antisens dont on savait qu'ils se fixent sur les ARN messagers du gène VEGF (le gène du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire). Le facteur VEGF déclenche, *in vitro*, la prolifération et la migration des cellules endothéliales et, *in vivo*, joue un rôle essentiel dans la vascularisation des tissus. Ils ont obtenu des souris dont le système vasculaire était plus ou moins perturbé : la gravité de la pathologie provoquée dépend de la séquence injectée, du moment de l'injection et de la dose administrée.

La méthode devrait faciliter l'étude de la fonction des nouveaux gènes séquencés, mais il reste quelques difficultés techniques à résoudre : les séquences antisens doivent réellement empêcher la traduction de la protéine ciblée ; ils doivent diffuser dans tout l'organisme pour y inhiber la production de la protéine étudiée ; or ils ne traversent pas tous la barrière hémato-encéphalique, de sorte que l'on ne bâillonne pas toujours les gènes qui s'expriment dans le cerveau.



L'ADN est transcrit en ARN, lequel est normalement traduit en protéine. Un ARN antisens se lie à l'ARN qui lui est complémentaire, ce qui empêche toute production de la protéine correspondante, tandis que les autres protéines continuent à être synthétisées.