

■■■■ **Diagnostic de l'incompatibilité Rh fœtale sur plasma maternel.**

L'incompatibilité Rh et l'érythro-poïèse extramédullaire qu'elle entraîne sont, depuis toujours, une cause importante de mort intra-utérine ou périnatale, sinon de séquelles neurologiques majeures. Le besoin d'un diagnostic précoce s'accompagne du désir que ce diagnostic prénatal ne soit pas invasif. Un travail coopératif entre les hôpitaux de Hong Kong et une équipe d'Oxford vient de montrer que ce diagnostic est possible sur plasma maternel durant la grossesse [1]. L'étude a porté sur 57 femmes enceintes RhD-négatives et leurs fœtus uniques, en utilisant une PCR à révélation fluorescente, dont la sensibilité était telle qu'elle pouvait détecter le gène *RhD* dans une seule cellule. Cette première série a été contrôlée par l'analyse sérologique du liquide amniotique ou du sang de cordon. Les prélèvements ont été classés selon qu'ils étaient faits durant le 1^{er}, le 2^e ou le 3^e trimestre de la grossesse (12/30/15). Parmi les fœtus, 39 étaient RhD-positifs, et 18 RhD-négatifs. L'examen des résultats montre une concordance absolue entre les deux méthodes dans les examens faits aux 2^e et 3^e trimestres. Dans 2 cas sur 12, au premier trimestre, on n'a pas détecté l'ADN *RhD* de fœtus RhD-positifs. La méthode, non invasive et fiable dès le 2^e trimestre, peut-elle encore être améliorée ? Cette application confirme, en tous cas, la présence d'ADN fœtal dans le plasma de la mère (*m/s* 1998, n° 8/9, p. 978). On sait actuellement que, dans les pays où le diagnostic Rh est systématiquement posé, on a remarquablement réduit l'incidence des incompatibilités par vaccination de la mère après une première grossesse; la destruction des cellules fœtales résiduelles doit éviter qu'elle ne s'immunise (90-100 morts par an il y a 40 ans à l'université de Manitoba, une mort tous les deux ans aujourd'hui) [2]. Il reste cependant quelques cas dont le traitement peut être délicat, on peut espérer que ce nouvel abord

diagnostique en permette la prise en charge en toute sécurité.

[1. Lo YMD, *et al. N Engl J Med* 1998; 339: 1734-8.]

[2. Bowman JM. *N Engl J Med* 1998; 339: 1775-7.]

■■■■ **La longue traque d'un modèle animal de drépanocytose.**

Le contraste entre la somme des connaissances accumulées concernant la drépanocytose et la pauvreté de l'arsenal thérapeutique disponible reste pour les chercheurs un défi permanent. La greffe de moelle ne touche qu'une infime minorité de malades et n'est pas sans danger (*m/s* 1995, n° 5, p. 783); l'hydroxyurée est un outil encore incomplètement contrôlé, dont on ignore les effets secondaires potentiels à long terme. Pour des essais thérapeutiques, le modèle animal indispensable, reproduisant la génétique et la physiopathologie de la maladie, se fait toujours désirer. Depuis 1990, les essais ont évolué avec la découverte progressive des limitations de chaque approche. La persistance, même en quantité mineure, des chaînes de globine murine inhibe la polymérisation. Les hémoglobines modifiées par l'introduction d'une ou deux mutations complémentaires ne reproduisent qu'imparfaitement le phénotype de la maladie de l'homme. Deux essais récents, combinant invalidation des gènes murins et expression transgénique de gènes humains, ont marqué un progrès incontestable et obtenu des animaux n'exprimant plus que l'hémoglobine humaine S ($\alpha_2\beta_2^S$) (*m/s* 1997, n° 10, p. 1225; 1998, n° 2, p. 205). Ces animaux étaient-ils des modèles suffisants pour une recherche thérapeutique dont un des axes principaux est actuellement la réactivation de l'hémoglobine fœtale? Des travaux récents ont, en effet, montré l'importance, pour la régulation des gènes de globine, de leur localisation dans leur organisation spatiale et leur ordre normal. Seule, l'expression du

locus β -globine entier dans un YAC permet une expression appropriée au cours du développement. C'est ce type de modèle murin, préservant la structure normale du locus, en même temps que n'exprimant que les hémoglobines humaines que viennent de réaliser plusieurs équipes de l'UCSF à San Francisco [1]. Récapituler ainsi à la fois le phénotype et le contexte génétique existant chez les malades drépanocytaires a nécessité les croisements de quatre lignées transgéniques différentes. Ces différentes lignées comportaient: 1. la délétion ciblée des gènes $\alpha 1$ et $\alpha 2$ murins; 2. la délétion ciblée des gènes β -globine adultes murins; 3. un gène α -globine transgénique humain; 4. un YAC β^S humain transgénique. Les animaux issus de ces croisements successifs présentent bien les signes de la maladie humaine: anémie hémolytique, réticulocytose, présence de drépanocytes irréversibles dans le sang périphérique. Un calcul théorique fait à partir des différents croisements suggérerait qu'un souriceau sur 64 ne devrait exprimer que de l'HbS; or la proportion observée est d'environ 1/500. Quelles pourraient être les causes de cette discordance? Une première différence est le mode d'expression de l'HbF chez l'homme où elle ne disparaît que dans les mois suivant la naissance et dans un YAC chez la souris transgénique où la décroissance s'amorce vers le 12^e jour de la gestation et est presque complète à la naissance (1% à 5%), d'où un taux élevé de mortalité périnatale. Sans doute peut-on évoquer également l'existence de facteurs régulateurs portés par d'autres chromosomes ou épigénétiques. Pour l'étude de ces facteurs encore mal définis, mais dont la cible finale sera toujours le gène β -globine, il semble cependant important que ce gène muté se présente dans son contexte normal, incluant les gènes fœtaux. L'avenir dira si la traque a enfin atteint son but.

[1. Chang JC, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 14886-90.]