

Le vin améliore-t-il la circulation ?

Les interactions entre consommation de boissons alcoolisées et maladies cardiovasculaires sont connues depuis longtemps mais restent éminemment complexes. Le sujet est redevenu brûlant avec la mise en évidence du « paradoxe français » : alors que la consommation de graisses saturées, facteur de risque majeur de maladie cardiovasculaire (MCV), est forte en France et égale à celle des pays d'Europe du Nord, la mortalité par MCV y est bien inférieure à celle de ces pays ; cette situation paradoxale pourrait être due à la forte consommation d'alcool et plus particulièrement de vin [1]. Cette notion a été récemment renforcée par une étude cas-témoins confirmant l'effet protecteur d'une consommation modérée d'alcool par augmentation de la concentration plasmatique des HDL2 et HDL3 (*high density lipoproteins*) [2]. Ces études sont une véritable aubaine pour les producteurs de vin, à une époque où leur produit est malmené par la loi Evin. Avant de présenter le vin comme un produit « bénéfique » pour la santé, une analyse critique des résultats s'impose.

Certains des facteurs de risque de MCV sont quantifiables, tels que l'hypertension et le surpoids ; d'autres font appel à la mémoire « médicale » des sujets, tels les antécédents personnels de prise d'aspirine ou les antécédents familiaux de diabète ou de MCV, notions qui sont souvent floues ou mal interprétées ; enfin, des facteurs nutritionnels comme la consommation d'alcool et de graisses sont reconstitués à partir de grilles dont la fiabilité peut être mise en doute dès

lors que la période à examiner est longue.

La plupart des enquêtes épidémiologiques, qu'elles soient prospectives ou rétrospectives, démontrent que deux facteurs nutritionnels sont corrélés au risque de MCV : les consommations de graisses saturées et d'alcool qui, respectivement, augmentent, et diminuent le risque [3, 4] ; toutefois, certains auteurs suggèrent que l'alcool ne serait bénéfique qu'en cas de déséquilibre alimentaire, l'alcool ne faisant alors que compenser un apport trop important de graisses ou trop faible de légumes [1, 5]. Ce point apparaît nettement dans le travail de Renaud et de Lorgeril [1] : la mortalité par MCV en France se rapproche de celle attendue par le calcul lorsqu'on combine le risque, positif, inhérent à la consommation de graisse et celui, négatif, de la consommation de vin. Cet effet s'observe aussi pour les pays à forte consommation de lipides. En revanche, dans des pays où la consommation de graisses est moindre qu'en France mais dont la consommation de vin est égale, voire supérieure, comme l'Italie, la combinaison des deux facteurs, graisse et vin, ne modifie en rien le risque de MCV. Cela démontre les limites de l'action de l'alcool et conduit à rappeler que la réduction du risque de MCV passe d'abord par un régime alimentaire équilibré.

Le mécanisme de l'effet protecteur n'est pas encore identifié. Certes, l'absorption de boissons alcoolisées élève la concentration sérique d'HDL2 et HDL3 [2] et il est suggéré que 50 % de la réduction du risque de MCV serait due aux modi-

fications des HDL, mais ce point de vue n'est pas partagé par tous [6]. Un autre mécanisme possible passerait par la réduction de l'agrégabilité plaquettaire [7]. Enfin, le vin pourrait avoir des propriétés particulièrement bénéfiques : il est riche, d'une part, en antioxydants dont l'action inhibitrice sur l'oxydation des LDL est bien établie [8], d'autre part, en glycérol doté de propriétés anti-athéromateuses. La variabilité de la teneur en ces deux constituants d'un cru à l'autre pourrait conduire à classer les vins en « plus ou moins fortement anti-athérogènes » !

Au total, ces résultats conduisent déjà certains à prôner une consommation modérée d'alcool, ou plutôt de vin, dans une optique d'amélioration de la santé publique. Le minimum d'honnêteté en la matière serait de rappeler que d'autres moyens que la consommation régulière d'alcool peuvent réduire le risque de MCV, comme un régime nutritionnel équilibré et/ou la pratique régulière d'un sport. Il importe aussi de définir parfaitement la dose efficace, ce qui devient complexe. En effet, le maximum de réduction du risque est obtenu pour une consommation supérieure à 40 g [2] ou 50 g/j [4] sans qu'une limite maximale ne soit conseillée ; or il est désormais classiquement admis que le « risque alcool », c'est-à-dire la survenue de complications, au sens médical, familial, professionnel, etc., croît de manière nette à partir d'une consommation de 40 g/j chez les hommes et 20 g/j chez les femmes. La fourchette thérapeutique est donc particulièrement étroite.

B.N.

1. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992 ; 339 : 1523-6.
2. Gaziano JM, Buring JE, Breslow JL, Goldhaber SZ, Rosner B, VanDenburgh M, Willett W, Hennekens CH. Moderate alcohol intake, increased levels of high-density lipoprotein and its subfractions, and decreased risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1829-34.
3. Suh II, Shaten BJ, Cutler JA, Kuller LH. Alcohol use and mortality from coronary heart disease : the role of high-density lipoprotein cholesterol. *Ann Intern Med* 1992 ; 116 : 881-7.
4. Rimm EB, Giovannucci EL, Willett WC, Colditz GA, Ascherio A, Rosner B, Stampfer MJ. Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet* 1991 ; 338 : 464-8.
5. Artaud-Wild SM, Connor SL, Sexton G, Connor WE. Differences in coronary mortality can be explained by differences in cholesterol and saturated fat intakes in 40 countries but not in France and Finland. *Circulation* 1993 ; 88 : 2771-9.
6. Ghalim N, Hugot-Puchois A, Puchois P, Parra HJ, Fruchart JC. Influence de l'alcool sur les lipides plasmatiques et l'athérogenèse. *Presse Med* 1991 ; 20 : 507-12.
7. Renaud S, Beswick AD, Fehily AM, Sharp DS, Elwood PC. Alcohol and platelet aggregation : the Caerphilly prospective heart disease study. *Am J Clin Nutr* 1992 ; 55 : 1012-7.
8. Jialal I, Grundy SM. Effect of combined supplementation with α -tocopherol, ascorbate, and beta carotene on low-density lipoprotein oxidation. *Circulation* 1993 ; 88 : 2780-6.

■■■ BRÈVE ■■■

■■■ **Le traitement solvant/détergent des produits antihémophiliques n'élimine pas le parvovirus B19.** Le parvovirus B19 est, on le sait, responsable d'une érythroblastopénie aiguë due à la lyse des précurseurs érythroïdes de la moelle osseuse. Ce phénomène est transitoire, compensé chez l'individu normal par la durée de vie des érythrocytes circulants. Deux catégories de sujets peuvent présenter une symptomatologie sévère, ceux qui souffrent d'une anémie hémolytique chronique, et ceux qui, du fait d'un déficit immunitaire, sont incapables de produire les anticorps neutralisants et d'éliminer le B19 [1]. Des cas d'insuffisance médullaire chronique et d'aplasie durable ont été décrits chez des sujets infectés par le VIH.

La fréquence du B19 dans les dons de sang oscillerait entre 1/3 000 et 1/50 000. Les facteurs de coagulation, sous leur forme commerciale, pouvant grouper jusqu'à 5 000 dons de sang, il était légitime d'y rechercher la présence de parvovirus B19. Pour la neutralisation des virus tels que le VIH, ou les hépatites, ces produits sont traités par les solvants/détergents et/ou la chaleur. Or le B19 est thermostable et ne comporte pas d'enveloppe lipidique. Un travail a été

mené dans le cadre de l'Institut national de transfusion sanguine, hôpital Saint-Antoine, sur trente lots concentrés en divers facteurs de coagulation, essentiellement les facteurs VIII et IX [2]. La technique employée a été une technique de PCR, par comparaison à des témoins négatifs et à des témoins positifs de dilutions successives. La présence de B19 a été mise en évidence dans six de ces échantillons, soit 20 % des cas, ce qui correspond bien à ce que laissent prévoir les données épidémiologiques. Cette constatation pose un problème immédiat ; on sait, en effet, le nombre d'hémophiles contaminés par le VIH, qui présentent donc un déficit immunitaire. L'injection de produits contaminés par le B19 peut déclencher chez eux une anémie aplasique chronique grave. La question logistique est alors celle du stade où doit être fait le criblage, au moment du don, sur les plasmas avant la préparation des facteurs, ou sur les produits finis eux-mêmes quand ils doivent être injectés à des sujets fragilisés.

- [1. Morinet F, Tchernia G. *médecine/sciences* 1991 ; 7 : 127-37.]
 [2. Lefrère JJ, et al. *Lancet* 1994 ; 343 : 211-2.]

■■■ **L'activation du promoteur de *c-fos* par la surcharge cardiaque étudiée dans des cœurs battants.**

Après le développement fœtal qui induit la prolifération des myocytes, la réponse cardiaque à la surcharge chez l'adulte est de deux ordres : un changement qualitatif des protéines contractiles avec transition de l'isoforme de la chaîne lourde de la myosine adulte à l'isoforme fœtale, qui se traduit par une augmentation de la contractilité, et une réponse de croissance sans division des myocytes, commune à toutes les cellules, l'induction des proto-oncogènes *c-fos* et *c-myc* [1]. Celle-ci est immédiate. Commutateur central (*master switch*) de la transmission du signal, *c-fos* est un gène de réponse précoce et code pour une protéine qui participe aux complexes de régulation de la transcription [2]. Le muscle, squelettique ou cardiaque, a la particularité d'exprimer de manière très efficace et durable les gènes que l'on y transfère ; Izumo et son équipe (Boston MA, USA) ont utilisé cette technique pour étudier, *in vivo*, sur cœur battant, la régulation du promoteur de *c-fos* par la surcharge cardiaque [3]. Ils ont injecté dans le muscle cardiaque de rats des plasmides recombinants contenant un élément régulateur de *c-fos* murin composé des 356 paires de bases en amont de la coiffe du promoteur de *c-fos*, fusionné avec un gène indicateur (CAT). Deux jours après l'injection, les cœurs sont excisés et montés sur un système de cœur isolé perfusé à pression constante (Langendorff), et une surcharge cardiaque appliquée pendant deux heures, sous forme d'un ballonnet gonflé à l'intérieur du ventricule gauche. La surcharge de pression augmente l'activité du gène indicateur de trois à huit fois. L'analyse de l'élément actif *in cis* qui relie la réponse à la surcharge cardiaque à la nécessité des constructions supplémentaires. La délétion ou des mutations du SRE (*serum responsive element*) du promoteur de *c-fos*

inhibe l'expression du gène indicateur montrant que le SRE est nécessaire à la réponse à la pression. Le SRE seul est suffisant pour permettre la réponse à la pression du promoteur minimal. Une construction comportant une mutation ponctuelle au site de liaison de p62^{TCF} (protéine qui appartient à la famille Ets, probablement similaire à Elk-1, participant à la formation du complexe activateur sur SRE) ne répond pas à la surcharge ou à l'activation de la protéine kinase C mais reste sensible au Ca²⁺ qui l'active donc par d'autres voies que la PKC. Une construction ne comportant que 71 pb, contenant le CRE proximal, n'a qu'une très faible activité de base et ne répond pas à la surcharge. La technique d'injection d'ADN *in vivo* a déjà été utilisée pour cartographier les éléments de réponse aux hormones [4]. Le transfert de gène *in vivo* est certainement une méthode utile pour étudier la physiologie intégrée d'un organe à l'échelle moléculaire, elle n'évitera peut-être pas, cependant, de vérifier les résultats à l'aide de souris transgéniques, car la régulation d'un gène épisomique n'est pas forcément identique à celle d'un gène intégré dans un chromosome.

[1. Izumo S, *et al. Proc Natl Acad Sci* 1988 ; 85 : 339-43.]

[2. Blanchard J. *médecine/sciences* 1992 ; 8 : 455-70.]

[3. Aoyagi T, Izumo S. *J Biol Chem* 1993 ; 268 : 27176-9.]

[4. Kitsis RN, *et al. Proc Natl Acad Sci* 1991 ; 88 : 4139-42.]

■■■ **Deux cibles pour la fixation de *Helicobacter pylori*, la bactérie de l'ulcère gastrique.**

Maintenant qu'il est bien établi dans l'esprit des chercheurs que la bactérie *Helicobacter pylori* est responsable de gastrite, d'ulcère et de lymphomes gastriques (*m/s* n° 12, vol. 9, p. 1422), la compréhension des mécanismes par lesquels ce patho-

gène est capable de s'implanter dans l'environnement fortement hostile de l'estomac est devenue essentielle [1]. Deux groupes viennent d'apporter des éléments de réponse. Evans *et al.* (Houston, USA) ont cloné un gène d'*H. pylori* qui code pour une protéine (HpaA) se fixant spécifiquement à l'acide sialique (acide N-acétylneuraminique) présent sur les glycoprotéines de la surface des cellules épithéliales gastriques [2]. HpaA contient un court motif d'acides aminés (KRTIQK)*, retrouvé dans d'autres adhésines bactériennes liant l'acide sialique, telles que les adhésines fimbriales K99 et SfaS d'*Escherichia coli*, le facteur de colonisation CFA/I des *E. coli* entérotoxigènes et dans la sous-unité B de la toxine cholérique qui se fixe sur l'acide sialique du ganglioside Gm1. Boren *et al.* (Saint Louis, USA) ont montré, quant à eux, que *H. pylori* se fixe préférentiellement à l'antigène Lewis^b (Le^b) présent à la surface des cellules épithéliales de l'estomac [3]. L'antigène Le^b est l'antigène des groupes sanguins le plus exprimé à la surface de l'épithélium des cellules gastriques chez les individus sécréteurs (Se). Toutefois, la fixation d'*H. pylori* ne se fait sur le fucose (α1-4) spécifique de l'antigène Le^b que lorsque celui-ci est au bout de la chaîne glucidique caractéristique de l'antigène H (groupe O), et non quand il se trouve branché sur le déterminant A (groupe A) ou B (groupe B). Cette découverte pourrait apporter une explication à une donnée épidémiologique ancienne, mystérieuse jusqu'à ce jour. Il a en effet été constaté que les personnes de groupe sanguin O avaient 1,5 à 2 fois plus de risque de développer un ulcère ou un cancer de l'estomac que les sujets des groupes A et B. La découverte de deux mécanismes différents d'adhérence ne va pas déclencher de polémique pour savoir quel est le bon, car il est bien connu que la redondance est la clef de l'adhérence bacté-

rienne. En outre, la présence du récepteur de l'acide sialique pourrait expliquer les ulcères observés chez les sujets de groupe sanguin non O. La découverte de deux sites de fixation pour *H. pylori* ouvre la voie à des agents thérapeutiques de type glucidique qui entreraient en compétition avec les sites de fixation naturels de la bactérie, la détacheraient de l'épithélium gastrique, permettant ainsi son élimination hors de l'estomac. Mais de telles drogues auront à franchir l'épaisse couche de mucus qui protège l'épithélium et *H. pylori* de l'acidité gastrique [1].

[1. Alper J. *Science* 1993; 262: 1818.]

[2. Evans DG *et al. J Bacteriol* 1993; 175: 674-83.]

[3. Boren T *et al. Science* 1993; 263: 1892-5.]

* Code à une lettre des acides aminés : I: Ile; K: Lys; Q: Gln; T: Thr.

■■■ **La hiérarchie des facteurs de différenciation myogéniques.** Quatre facteurs de différenciation myogénique, qui sont également des régulateurs transcriptionnels de gènes exprimés dans les muscles squelettiques, ont été particulièrement bien décrits: Myo-D, Myf-5, MRF4 et myogénine [1]. Le rôle respectif de ces facteurs était resté jusqu'à récemment fort ambigu. En effet, les gènes de chacune de ces protéines, hyper-exprimés dans des cellules fibroblastiques, s'étaient révélés capables d'en stimuler la différenciation myogénique, accompagnée de la stimulation de l'expression de plusieurs des gènes endogènes codant pour les protéines de la famille Myo-D. Des études utilisant des lignées cellulaires myogéniques en culture [2], ou l'hybridation *in situ* au cours du développement embryonnaire et fœtal [3] avaient déterminé que Myf-5, suivie de près par Myo-D,

semblaient les premiers facteurs à intervenir chez la souris, l'expression de la myogénine étant un peu plus tardive alors que celle de MRF-4 caractérisait plutôt la différenciation ultime des muscles striés squelettiques. Pourtant, l'inactivation par recombinaison homologue des gènes Myo-D ou myogénine n'empêche pas la formation de muscles striés (*m/s* n° 7, vol. 8, p. 653). Les animaux homozygotes pour ces inactivations géniques ne sont cependant pas normaux: les souris Myo-D^{-/-} ont une survie diminuée, sans anomalies phénotypiques, alors que les animaux Myf-5^{-/-} ne possèdent pas de côtes. En revanche, les souris ayant les deux allèles du gène de la myogénine inactivés sont caractérisées par une absence presque complète de différenciation musculaire et meurent à la naissance. Les loges musculaires contiennent des myoblastes synthétisant les protéines Myo-D et Myf-5, mais pratiquement pas de myotubes [4, 5]. Enfin, les doubles mutants Myo-D^{-/-} — Myf-5^{-/-} sont complètement dépourvus de muscles et, en outre, possèdent des loges musculaires vides, ce qui signifie que la différenciation et la migration des myoblastes n'ont pas eu lieu [6]. Ces résultats suggèrent à Weintraub (Seattle, WA, USA) que Myo-D et Myf-5 assurent des fonctions partiellement redondantes, nécessaires à la différenciation en myoblastes capables de migrer vers les sites de différenciation musculaire. Dans des conditions *in vivo*, cependant, la différenciation myogénique ne va pas au-delà, probablement du fait de stimulations inhibitrices. L'activation du gène de la myogénine par Myf-5 et (ou) Myo-D, est indispensable pour surmonter ces influences inhibitrices, et pour progresser ainsi vers la différenciation myogénique terminale, c'est-à-dire vers la fusion des myoblastes en myotubes et la maturation de ces derniers. Le rôle de MRF-4 n'est pas encore bien précisé; il pourrait être partiellement chevauchant

avec celui de la myogénine, intervenant, cependant, à une phase peut-être plus tardive.

[1. Alonzo S. *médecine/sciences* 1990; 6: 635-44.]

[2. Gros F, *et al. médecine/sciences* 1990; 6: 245-51.]

[3. Ott MO, *et al. médecine/sciences* 1990; 6: 653-63.]

[4. Hasty P, *et al. Nature* 1993; 364: 501.]

[5. Nabeshima Y, *et al. Nature* 1993; 364: 532-5.]

[6. Rudnicki MA, *et al. Cell* 1993; 75: 1351-9.]

[7. Weintraub H. *Cell* 1993; 75: 1241-4.]

■■■ **Le récepteur de forte affinité pour l'IgE exprimé par les éosinophiles humains est impliqué dans la défense anti-parasitaire.**

L'expression exclusive du récepteur de haute affinité pour l'IgE (FcεRI) à la membrane des mastocytes et des basophiles est classiquement associée aux mécanismes d'activation cellulaire responsables des manifestations pathologiques de l'hypersensibilité immédiate. Les travaux entrepris depuis plusieurs années à l'Inserm U. 167 (Institut Pasteur de Lille, France) ont conduit à l'identification de récepteurs de faible affinité pour l'IgE à la surface des cellules inflammatoires, et notamment des éosinophiles qui expriment les lectines CD23 et Mac2/εBP [1, 2]. Une étude, réalisée par l'équipe de Capron (Inserm U. 167), récemment publiée dans *Nature* [3], démontre pour la première fois que les éosinophiles humains expriment le récepteur de forte affinité de l'IgE. Grâce à l'utilisation d'anticorps monoclonaux, la chaîne α du récepteur FcεRI, qui constitue le domaine de liaison de l'IgE, est détectée, de manière variable selon les patients, sur la membrane d'éosinophiles humains périphériques ou tissulaires. Par *Northern blot* et amplification de l'ADNc par

PCR, il est montré que les éosinophiles possèdent les ARN messagers correspondant aux trois chaînes du récepteur, de formule $\alpha\beta\gamma 2$. Les études fonctionnelles démontrent que la chaîne α du Fc ϵ RI est impliquée dans la liaison de l'IgE à l'éosinophile, ainsi que dans le mécanisme de cytotoxicité, dépendant des éosinophiles, dirigé contre les formes larvaires de schistosomes. La mobilisation des récepteurs Fc ϵ RI membranaires, après activation par l'anticorps monoclonal anti-récepteur en présence d'un second anticorps, induit la libération de médiateurs granulaires tels l'*eosinophil peroxidase*. Ces données suggèrent que ce récepteur pourrait jouer un rôle essentiel dans la participation des éosinophiles, non seulement au cours des manifestations allergiques, mais également dans les mécanismes de défense anti-parasitaire. Outre la mise en évidence de la diversité des structures de liaison de l'IgE à la surface de l'éosinophile, ce travail s'inscrit dans le contexte plus général de la dualité fonctionnelle des anticorps IgE et de leurs récepteurs.

[1. Capron M, *et al. Eur J Immunol* 1991 ; 21 : 2423-9.]

[2. Truong MJ, *et al. Eur J Immunol* 1993 ; 23 : 3230-5.]

[3. Soussi-Gouni A, *et al. Nature* 1994 ; 367 : 183-6.]

■■■ **Le déficit en fumarylacétacétate hydrolase rend compte de la tyrosinémie de type 1 et du phénotype léthal de la mutation *albinos*.**

La tyrosinémie de type 1 est une maladie héréditaire du métabolisme hépatique aboutissant, dans l'espèce humaine, à la cirrhose, souvent compliquée d'hépatocarcinome. Le gène de cette enzyme se trouve également dans la région du chromosome 7 de souris, délétée chez les mutants *albinos*. La mutation *albinos* associe un albinisme par déficit de la mélanogénèse et une mortalité néonatale

avec anomalies hépatiques prédominantes : absence de synthèse d'enzymes de la néoglucogénèse, du cycle de l'urée et d'autres voies métaboliques essentielles. La responsabilité du déficit en fumarylacétacétate hydrolase dans ce phénotype vient d'être démontrée par deux approches complémentaires. Grompe *et al.*, de Portland (OR), Houston (TX), et Seattle (WA) aux USA ont réalisé une invalidation des deux gènes de la fumarylacétacétate hydrolase par recombinaison homologue [1]. Les animaux homozygotes pour le déficit ont des anomalies hépatiques mimant celles de souris *albinos*, avec une mortalité néonatale par hypoglycémie. Kelsey *et al.*, de Heidelberg (Allemagne) et Québec (Canada) ont, quant à eux, transféré un transgène de fumarylacétacétate hydrolase dans des mutants *albinos* dont les anomalies hépatiques ont été corrigées, d'autant plus complètement que le transgène était exprimé à un haut niveau [2]. Ces résultats démontrent que la carence en fumarylacétacétate hydrolase, s'accompagnant d'un blocage dans la voie de dégradation de la tyrosine et de l'accumulation de métabolites toxiques se comportant comme des oxydants puissants (*m/s n° 10, vol. 8, p. 1111*), a des conséquences très différentes chez l'homme (tableau de la tyrosinémie de type 1) et chez la souris (mortalité néonatale par blocage de voies métaboliques hépatiques essentielles).

[1. Grompe M, *et al. Genes Dev* 1993 ; 7 : 2298-307.]

[2. Kelsey G, *et al. Genes Dev* 1993 ; 7 : 2285-97.]

■■■ **Un deuxième site fragile sur le chromosome X dû à une expansion de nucléotides, FRAXE.**

On sait que le site principal de fragilité sur le chromosome X siège en Xq27.3 (FRAXA). Son fonctionnement est aujourd'hui connu, c'est l'amplification d'une répétition

normale du trinucléotide CGG, proche d'un îlot CpG à l'extrémité 5' d'un gène dit FMR1. Les individus normaux portent de 2 à 50 répétitions, les malades plus de 200. On sait qu'il existe des sites fragiles en d'autres points du chromosome X (*m/s n° 2 vol. 8, p. 180*). Un groupe britannique a identifié le support moléculaire d'un site fragile, FRAXE, localisé en Xq28. Knight *et al.* [1] ont cloné ce site, et montré que les porteurs de la fragilité ont une amplification d'un trinucléotide GCC répété, adjacent à un îlot CpG. Les sujets normaux ont de 6 à 25 GCC, les retardés mentaux plus de 200, et leur îlot CpG est méthylé. C'est donc une situation semblable à celle de FRAXA. Une différence cependant est que, d'une génération à la suivante, la taille de l'expansion peut diminuer aussi bien qu'augmenter, et que le sexe du parent transmetteur n'exerce pas d'influence. Cliniquement, le site fragile FRAXE donne en règle des retards intellectuels modérés. Il est vraisemblable que l'on trouvera sur le chromosome X d'autres répétitions de trinucléotides, susceptibles de provoquer un phénotype clinique s'ils sont proches d'un îlot CpG.

[1. Knight SJJ, *et al. Cell* 1993 ; 74 : 127-34.]

■■■ **Hémoglobinurie paroxystique nocturne, suite et fin ?**

Depuis que des chercheurs japonais de Nagoya et d'Osaka ont cloné un gène défectueux dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (*m/s n° 10, vol. 9, p. 1130*), plusieurs équipes dans le monde ont cherché si le même gène était en cause chez leurs malades. Rappelons que ce gène, *PIG-A*, code pour une enzyme nécessaire à la synthèse de l'ancre glycosaminyl-phosphatidylinositol (GPI), l'enzyme de complémentation de classe A pour le phosphatidyl inositol glycane. La voie de biosynthèse de l'ancre GPI

semble unique : les vingt-six malades explorés à ce jour (dix-sept japonais, quatre anglais, quatre allemands et un malade de la République dominicaine) ont tous un défaut dans le gène *PIG-A* [1, 2]. En revanche, la nature de la mutation semble très variable, entraînant la synthèse de transcrits de taille normale, de taille diminuée, ou absents. La moitié environ des mutations a été caractérisée, au moins partiellement. Les transcrits raccourcis correspondent à des délétions d'exons ou à des décalages du cadre de lecture faisant apparaître un codon stop, les transcrits de taille normale ont une mutation ponctuelle faux-sens ou non-sens faisant perdre sa fonction à la protéine. Le gène *PIG-A* est localisé en p22.1 sur le chromosome X, il est donc unique dans les cellules somatiques des hommes comme des femmes, du fait de l'inactivation de l'X.

[1. Bessler M, *et al.* *EMBO J* 1994 ; 13 : 110-7.]

[2. Miyata T, *et al.* *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 249-55.]

■■■ **Les lymphocytes T $\gamma\delta$ maîtres d'œuvre d'une immunité cellulaire sans restriction.** Les antigènes, présentés au système immunitaire sous forme de fragments peptidiques associés aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), sont reconnus par les récepteurs $\alpha\beta$ exprimés par les lymphocytes T auxiliaires et cytotoxiques. Il existe une autre population lymphocytaire T qui se caractérise par la présence d'un récepteur de l'antigène particulier appelé récepteur $\gamma\delta$. Le réarrangement des gènes de ce récepteur conduit à une extrême diversité mais sa fonction et sa place au sein du système immunitaire n'ont pas encore été élucidées. Grâce à une collaboration de chercheurs australiens et américains, des éclaircissements riches de conséquences viennent d'être apportés sur la

manière dont le récepteur $\gamma\delta$ reconnaît le CMH. Alors que la spécificité de reconnaissance du CMH par le récepteur $\alpha\beta$ est strictement dépendante des peptides antigéniques, il n'en est pas de même pour le récepteur $\gamma\delta$. En effet, contrairement à ce qui est admis pour le récepteur $\alpha\beta$, le sillon contenant le peptide ne semble pas participer aux interactions moléculaires entre le récepteur $\gamma\delta$ et le CMH. Cette absence de restriction antigénique, associée aux caractéristiques structurales du récepteur $\gamma\delta$, laissent penser que la reconnaissance du CMH par ce récepteur pourrait être le fruit d'une réaction croisée avec d'autres structures qui seraient les véritables ligands physiologiques. Ces structures (protéines de stress, carbohydrates d'agents pathogènes...) seraient directement reconnues par le récepteur $\gamma\delta$. Ce type d'immunité cellulaire, soutenue par les lymphocytes T $\gamma\delta$, serait intermédiaire entre la reconnaissance directe des antigènes par les anticorps et l'immunité cellulaire classique, apportée par les lymphocytes T $\alpha\beta$, qui est restreinte par le CMH des cellules présentatrices d'antigènes.

[Schild, *et al.* *Cell* 1994 ; 76 : 29-37.]

■■■ **Thérapie génique des glioblastomes par blocage de l'angiogenèse.** C'est ce que proposent Ullrich et une équipe germano-américaine (Martinsried et Bad Nauheim, Allemagne et Redwood City, USA) [1]. Les glioblastomes sont des tumeurs du cerveau très rapidement létales (médiane de survie à neuf mois), liées à la prolifération maligne de cellules gliales. L'absence de thérapeutique efficace stimule aujourd'hui fortement la recherche de nouvelles voies offertes par la thérapie génique (voir *m/s* n° 7, vol. 8, p. 728), et les premiers essais cliniques d'introduction de gènes tueurs dans ces tumeurs ont déjà eu lieu

aux États-Unis, avec des résultats partiels. Ullrich *et al.* proposent, cette fois, de s'attaquer non pas directement mais indirectement au développement tumoral en bloquant l'angiogenèse réactive qui lui est indispensable. L'angiogenèse est induite et stimulée par l'activité mitogène sur les cellules endothéliales d'un facteur, le VEGF (*vascular endothelial growth factor*), qui est synthétisé notamment par les cellules tumorales. Ce facteur agit sur des récepteurs appelés Flk-1 (pour *fetal liver kinase*), spécifiquement portés par la membrane des cellules endothéliales [2]. La stratégie utilisée repose sur l'introduction dans la tumeur de rétrovirus, incapables de réplication, contenant un gène codant pour une forme mutante, inactive, de Flk-1. La synthèse de la protéine mutante dans les cellules endothéliales entraîne la formation de dimères inactifs avec la protéine Flk-1 endogène. Le traitement s'est révélé efficace mais son applicabilité à la clinique n'est malheureusement pas établie car les tumeurs traitées ont effectivement renoncé à croître mais dans des conditions expérimentales encore peu satisfaisantes. Ainsi, cet arrêt de la croissance est apparu seulement lorsque les cellules productrices de virus étaient implantées dans un rapport de 20 pour 1 cellule tumorale (!) ou, de façon transitoire, après l'injection de 100 μ l d'un surnageant contenant 10⁵ virus pour une tumeur produite par l'implantation, cinq jours auparavant, de seulement 10⁶ cellules tumorales. Il reste donc encore bien du chemin à parcourir mais l'existence d'un effet net sur la croissance tumorale justifie l'intérêt d'un protocole visant à priver les cellules gliales de leur apport vasculaire en utilisant des gènes aptes à interférer sélectivement avec la prolifération endothéliale.

[1. Millauer B, *et al.* *Nature* 1994 ; 367 : 576-9.]

[2. Millauer B, *et al.* *Cell* 1993 ; 72 : 835-46.]

■■■ **La surexpression de prions provoque une maladie neurologique.** *médecine/sciences* a relaté l'absence d'effet de l'inactivation expérimentale du gène des prions chez la souris (n° 6, vol. 8, p. 604) et la résistance de ces souris à l'infection exogène par des prions (n° 8-9, vol. 9, p. 989) (cf. aussi n° 12, vol. 9, p. 1404 et 1409). C'est aujourd'hui l'effet de la surcharge en prions que publie l'équipe de Prusiner (San Francisco, CA et Great Falls, Montana, USA) [1]. Des souris relativement âgées (plus de 220 jours, en général plus de 400 jours), portant un nombre élevé de copies du transgène (30 à 120) PrP de hamster, de mouton et de souris, ont présenté une myopathie nécosante, une polyneuropathie démyélinisante, et des foyers de vacuolisation dans le système nerveux central. Les symptômes cliniques incluaient ataxie, paralysie des membres portérieurs, et tremblements. La précocité et la gravité de la maladie étaient fonction du niveau d'expression de transgène. Ce nouveau syndrome neurologique montre que l'hyperexpression des prions normaux est pathogène, et élargit le spectre des possibles maladies à prions.

[1. Westaway D, *et al. Cell* 1994; 76: 117-29.]

■■■ **La recherche de cellules maternelles dans le sang de cordon: démarche nécessaire avant une utilisation pour greffe de moelle.** La greffe de moelle est actuellement un traitement de choix dans certaines anémies aplasiques, leucémies ou maladies congénitales du globule rouge. Cependant, quand un donneur familial n'est pas disponible, il peut être difficile de trouver un donneur HLA-compatible pour une allogreffe. Malgré la constitution de registres internationaux, seulement 20 % des demandes semblent pou-

voir être satisfaites. C'est dans cette perspective qu'a été proposée l'utilisation de sang de cordon, qui contient suffisamment de cellules souches pour une greffe, et qui, en outre, présente l'avantage de pouvoir être stocké et donc disponible rapidement. Au moins trois banques sont actuellement en cours de constitution dans le monde, dont les sangs de cordon ont subi les différents contrôles nécessaires. Une question a cependant été soulevée qui concerne la contamination possible du sang de nouveau-né par les cellules maternelles et le rôle que pourraient jouer ces cellules dans la maladie du greffon contre l'hôte.

Un travail récent a exploré cette possibilité par les méthodes de la biologie moléculaire [1]. La technique employée a été l'amplification par PCR de microsatellites polymorphes; la recherche a été effectuée sur le sang total ainsi que sur des populations cellulaires séparées par cytométrie de flux, et des dilutions successives ont aussi permis une appréciation semi-quantitative. Dans ces conditions, une contamination par des cellules maternelles est très rare (1/47 sangs) et son taux est faible (<1 %). Cependant, une telle contamination est possible et ses conséquences sur un rejet éventuel de la greffe pourraient être graves. Une recherche de cellules maternelles est sans doute un contrôle qu'il faudrait ajouter systématiquement au bilan des sangs de cordon dans la constitution d'une banque.

[1. Socié G, *et al. Blood* 1994; 83: 340-4.]

■■■ **Le développement embryonnaire, image par image,** c'est ce que semble annoncer une nouvelle technique de visualisation par résonance magnétique nucléaire, mise au point par Jacobs et Fraser

(Beckman Institute, Californie, USA), dont les premiers résultats sont proprement superbes [1]. Au cours de ces dernières années, l'amélioration des anneaux d'IRM, capables aujourd'hui d'assurer un champ (utilisé ici) de 7 Teslas (unité de champ magnétique), et celle du traitement des signaux ont fait progresser considérablement le pouvoir de résolution de la technique. Les auteurs ont ainsi obtenu, en trois dimensions, des pixels (point élémentaire de résolution) de 12 µm de côté sur des tranches de 36 ou 72 µm d'épaisseur! Une telle résolution permet, de fait, une imagerie cellulaire. Les auteurs ont ainsi pu suivre le développement d'un embryon de grenouille, tout au long de la gastrulation et de la neurulation. Au stade blastomère, ils ont injecté dans quelques cellules un marqueur paramagnétique (gadolinium, Gd³⁺), conjugué à un chélateur réduisant sa toxicité et à du dextran pour éviter le passage transmembranaire. Ils ont pu ensuite suivre, jour après jour, le déplacement des cellules marquées et de leur progénie contenant le Gd³⁺ et définir *in vivo* son extension et son rythme. Outre la remarquable réalisation technique que représente cette étude, et les perspectives qu'elle ouvre pour l'analyse des premiers stades du développement, les résultats obtenus sont particulièrement intéressants. Il semble en effet que, contrairement à une hypothèse largement admise, l'ectoderme et le mésoderme s'étendent à des rythmes sensiblement différents, ce qui suggère que l'induction mésodermique de l'ectoderme pourrait être un phénomène hétérogène. L'imagerie par résonance magnétique nucléaire deviendra-t-elle demain un outil indispensable dans les laboratoires de biologie du développement?

[1. Jacobs RE, Fraser SE. *Science* 1994; 263: 681-4.]

■■■ **Le syndrome de l'odeur de poisson.** Ce syndrome est dû à l'excrétion de triméthylamine, amine tertiaire aliphatique, volatile et malodorante. Elle peut se retrouver dans la respiration, la sueur, l'urine. L'odorat humain peut détecter cette odeur à de très faibles concentrations (1 ppm). Cette amine dérive de la dégradation bactérienne d'aliments contenant de la carnitine et de la choline. Elle est normalement oxydée en N-oxyde inodore, qui est éliminé dans l'urine, par une monooxygénase à flavine. La capacité d'oxydation a une distribution polymorphique dans la population, et certains sujets sont homozygotes pour un allèle défectueux. L'incidence de cet allèle à l'état hétérozygote est de l'ordre de 1%. Des auteurs londoniens en ont entrepris l'étude à la suite d'un article de vulgarisation qui leur avait valu 187 lettres de sujets s'inquiétant de leur odeur corporelle. Ces correspondants ont subi un test urinaire, mesurant le pourcentage de triméthylamine libre et oxydée, avant et après une surcharge avec 600 mg d'amine. Sur cet échantillon, onze sujets ont rempli la condition biologique, la proportion de forme oxydée allant de 11% à 54%, au lieu d'une

normale de 80%. Dans les familles étudiées (six familles), les parents avaient un niveau de base normal, mais une baisse de l'oxydation lors du test de surcharge, qui permet donc de reconnaître les hétérozygotes. Ce syndrome, dont une trentaine de cas étaient connus, possède une transmission autosomique récessive. L'odeur n'est perceptible au sujet lui-même que dans environ la moitié des cas; bien que ne semblant s'accompagner d'aucun autre trouble, le syndrome rend la vie difficile à ceux qui en sont atteints; on peut l'atténuer par le régime, en réduisant l'ingestion d'aliments contenant carnitine et choline, ou en supprimant temporairement la production de triméthylamine par des cures de néomycine et de métronidazole. Il se pourrait que d'autres troubles métaboliques, non encore identifiés, soient induits par la réduction d'activité de ces monooxygénases. Il en existe chez l'homme au moins quatre isozymes, dont les ADNc devraient être bientôt clonés et dont l'étude permettra peut-être d'identifier l'anomalie moléculaire responsable.

[1. Ayesch R, *et al. Br Med J* 1993; 307: 655-7.]

■■■ **L'un des gènes du syndrome de Bardet-Biedl est localisé sur le chromosome 16q.** Le syndrome de Bardet-Biedl est une maladie autosomique récessive, caractérisée par un retard mental, une obésité, une rétinite pigmentaire, un hypogonadisme et une polydactylie; l'atteinte rénale y est fréquente. Il se distingue du syndrome de Laurence-Moon qui comporte en outre une paraplégie spasmodique et qui ne comporte pas de polydactylie. Deux autres syndromes sont également proches, les syndromes de Biemond et d'Alstrom qui, outre les anomalies précédentes, se caractérisent l'un par un colobome irien*, l'autre par une surdité et un diabète sucré. Dans une grande famille d'origine bédouine, Kwitek-Black *et al.* (Iowa City, IO; Beer-Sheva, Israël; Boston, MA et Philadelphie, PA, USA) [1] ont montré une liaison avec des marqueurs localisés en 16q21. Tous les sujets atteints étaient homozygotes pour le même allèle du marqueur D16 S408. Dans une deuxième famille, toute liaison à ce locus a été écartée. Il existe donc une hétérogénéité génétique non allélique dans le syndrome de Bardet-Biedl.

[1. Kwitek-Black, *et al. Nature Genet* 1993; 5: 392-6.]

* Colobome: fissure congénitale due à un défaut de confluence des bourgeons maxillaire supérieur et nasal externe.