

COURRIER

Cher Collègue,

Je vous remercie d'avoir publié dans le numéro de novembre 87 (*m/s* n° 9, vol. 3) les trois articles sur l'hyperactivité bronchique, articles largement centrés sur le rôle du paf-acéther. N'ayant pas eu les épreuves en main, je n'ai pu corriger une erreur typographique qui a fait écrire le mot en lettres majuscules (PAF-acéther) dans ce numéro. Il ne s'agit pas simplement d'un problème typographique, mais d'une volonté claire des chercheurs dans ce domaine, et notamment du plus ancien d'entre eux, signataire de ces lignes, de préciser que le paf-acéther n'est plus un facteur ni une activité mais une molécule structurellement bien définie. Le nom trivial « paf-acéther » permet donc de rattacher cette molécule à son activité décrite originellement (l'activation plaquettaire) mais, pas plus que leucotriène ou histamine, ne doit subir un traitement typographique spécial. La terminologie paf-acéther (abréviation : paf) simple, logique et moderne est actuellement en train de gagner très vite l'ensemble de publications internationales.

Par ailleurs, ce numéro essentiellement consacré aux réactions inflammatoires et allergiques a laissé un peu dans l'ombre quatre éléments peut-être importants : (1) L'effet du paf-acéther sur la microvasculature cardiaque et sur la force de contraction du myocarde permet de suspecter un rôle majeur de ce médiateur dans les maladies cardiaques ischémiques. Ce fait est actuellement complètement négligé par les chercheurs en cardiologie. (2) Une équipe australienne a récemment publié un article [1] sur le rôle du paf-acéther dans la nidation de l'œuf, notamment chez la femme en fécondation in vitro. La nidation



est une inflammation locale et elle s'accompagne d'une baisse du nombre systémique de plaquettes. Il est clair que nos spécialistes français de la reproduction qui, comme beaucoup de nos chercheurs, « cèdent à une fascination irraisonnée pour tout ce qui est...anglo-saxon » (fin de mon éditorial de *m/s* de novembre) ont complètement négligé ce médiateur qui a le tort d'être d'origine française. (3) A l'U. 200, nous venons d'obtenir deux résultats sans rapport l'un avec l'autre mais qui nous paraissent intéressants : (a) Le paf-acéther est libéré par les bactéries, notamment *Escherichia coli*. Ceci permet de démontrer que ce médiateur est apparu très tôt dans le développement phylogénique et pourrait même amener à poser la question de son rôle dans le processus de l'évolution lui-même. Surtout, il amène à reconsidérer les relations bactéries-hôtes et, accessoirement, à poser le problème de la contamination de produits d'origine bactérienne par ce puissant autocoïde. (b) Nous publions (*FEBS Lett*, sous presse) la liaison du paf-acéther aux lipoprotéines circulantes. Ceci indique d'une part que le paf-acéther est également un médiateur préformé circulant, comme le phospholipide qu'il est, au milieu du complexe lipoprotéine et d'autre part que cette localisation représentent un réservoir considérable de paf-acéther. En cas de libération brutale, un taux de 1 nM peut être atteint

dans le lit vasculaire. Ce résultat amène enfin à considérer le rôle du paf-acéther dans la pénétration intracellulaire des lipoprotéines.

Finalement, ce qui est implicite dans le numéro de *m/s* mérite d'être précisé. Il ne faut bien sûr jamais exagérer l'importance des découvertes en biologie et j'ai insisté dans mon éditorial sur l'effet-mode. Il reste que le paf-acéther est une des rares découvertes françaises entièrement originale (faite par un chercheur français, soutenue ensuite pendant plusieurs années par une équipe de l'Inserm isolée) qui ait jamais fait l'objet d'un développement scientifique international et d'un débouché pharmacologique. Un tel résultat, s'il avait été obtenu dans les domaines privilégiés de la recherche française, aurait valu aux équipes associées non seulement la reconnaissance internationale qu'elles ont pleinement, mais également une reconnaissance nationale. Or, probablement parce que ce médiateur touche à des domaines considérés comme scientifiquement mineurs comme l'inflammation, l'allergie et, plus généralement d'ailleurs, la maladie, ce succès national n'est pas considéré à hauteur des stars de la recherche française, ceux que, dans mes rares instants de provocation agressive, j'appelle « les éléphants blancs ». Pour n'être qu'un éléphant noir, le paf-acéther et sa kyrielle d'antagonistes en cours de développement ou d'évaluation clinique représentent une aventure unique dont les partis peuvent être légitimement fiers et dont cette lettre me donne encore une fois l'occasion de les remercier.

Je vous prie de croire à l'assurance de mes sentiments les meilleurs.

J. Benveniste
Inserm U. 200
22, rue des Carnets,
93140 Clamart, France

PS. L'excellent article de M. Pretolani et B. Vargaftig laisse cependant un peu dans l'ombre le rôle de l'U.200 et notamment d'Ewa Ninio (CR Cnrs) dans la mise en évidence des séquences de biosynthèse du paf-acéther [2]. En témoigne cette référence d'un article dont le numéro IX indique bien qu'il représente une étape d'une œuvre complète dont est largement le responsable premier auteur de cet article.

[1. Spinks NR, O'Neill C. *Lancet* 1987; i: 107]

[2. Ninio E, Joly F, Hiéblot C, Bessou G, Mencia-Huerta JM, Benveniste J. Biosynthesis of paf-acether. IX. Role for a phosphorylation-dependent activation of acetyltransferase in the biosynthesis of paf-acether in antigen-stimulated mouse mast cells. *J Immunol* 1987; 139: 154-60.]

■ ■ ■ BRÈVES ■ ■ ■

■■■ Localisation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) chez le fœtus et l'adulte. L'ECA est trouvée dans la bordure en brosse et les membranes baso-latérales des cellules tubulaires proximales du rein (comme dans d'autres épithéliums aux fonctions de réabsorption, intestin ou plexus choroïdes). Dans le rein fœtal, en plus de cette localisation, l'ECA est mise en évidence dans les cellules endothéliales glomérulaires; dans le rein adulte, cette dernière localisation disparaît alors que l'ECA est détectée dans les capillaires péri-tubulaires.

[Mounier F, et al. *Kidney Int* 1987; 32: 684-90.]

■■■ Un effet inattendu du chlore sur la tension artérielle! Kurtz et al. montrent que chez cinq hommes ayant une hypertension artérielle essentielle « sensible au sel », l'administration de NaCl pendant sept jours élève la pression artérielle alors qu'une quantité équivalente de Na, sous forme de citrate de sodium, n'augmente pas cette pression. Seul le NaCl augmente la volémie et l'excrétion urinaire du calcium. Comment l'anion Cl intervient-il? Ces résultats ne concernent-ils qu'une population restreinte d'hypertendus?

[Kurtz TW, et al. *N Engl J Med* 1987; 317: 1043-8.]

Des ouvrages fondamentaux pour tous les étudiants, médecins, chercheurs

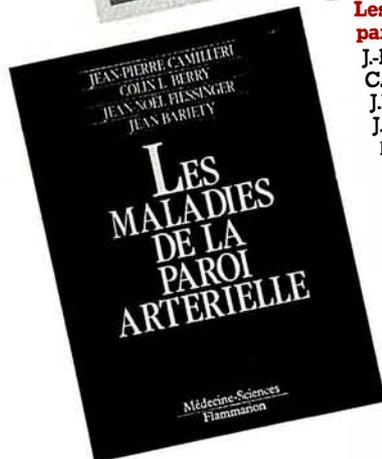


Hirsutisme

F. KUTTIEN, C. BRICAIRE

Le but de cet ouvrage est de permettre au praticien de définir une stratégie diagnostique et thérapeutique à partir d'une meilleure compréhension physiopathologique.

Coll. « Médecine de la Reproduction »
324 pages, 70 figures,
44 tableaux **230,00 FF**
ISBN : 2.257.10229.0



Les maladies de la paroi artérielle

J.-P. CAMILLERI,
C.L. BERRY,
J.N. FIESSINGER,
J. BARIETY

En 40 chapitres principaux, tous les aspects des maladies les plus fréquentes de la paroi artérielle (aspects physiopathologiques, cliniques, biologiques, anatomopathologiques - diagnostic - approche thérapeutique...)

Coll. « Pathologie cardio-vasculaire »
Relié, 700 pages,
340 figures **500,00 FF**
ISBN : 2.257.10483.8



Informatique médicale Introduction à la méthodologie en médecine et santé publique

F. GRÉMY

A l'heure où tout praticien envisage l'informatisation de son cabinet :

un ouvrage indispensable. Tout y est : techniques de base, traitement de l'information médicale, structuration du dossier du malade, aide à la décision médicale, etc.

Coll. « De la biologie à la clinique »
488 pages, 93 figures,
395,00 FF
ISBN : 2.257.10596.6

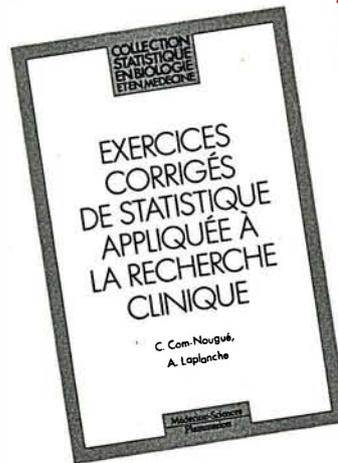


Méthodes statistiques appliquées à la recherche clinique

A. LAPLANCHE,
C. COM-NOUGUÉ,
R. FLAMANT

Un ouvrage de base pour acquérir une méthodologie rigoureuse dans le domaine de la recherche clinique. Concret, simple et clair, ce livre de cours très complet inclut les techniques les plus modernes.

Coll. « Statistiques en biologie et en médecine »
184 pages, nombr. tabl.
128,00 FF
ISBN : 2.257.10479.X



Exercices corrigés de statistique

Appliquée à la recherche clinique

C. COM-NOUGUÉ,
A. LAPLANCHE

Nombreux exercices, regroupés en 12 thèmes correspondant aux 12 chapitres du livre précédent. Exercices tirés de cas concrets et récents ; nombreux sujets d'examen des dernières années avec corrigés détaillés.

240 pages **165,00 FF**
ISBN : 2.257.10496.X

Ouvrages en vente en librairie ou par correspondance à VPC 26 - 26, rue Jacob - 75006 Paris. Joindre le règlement à l'ordre de VPC 26 (majoré des frais de port) et rappeler la référence AM/201.

Frais de port :

de 0 à 250 FF : 25 FF ; de 250 à 500 FF : 30 FF ; de 500 à 800 FF : 35 FF ; plus de 800 FF : franco.

Médecine-Sciences
Flammarion

■ ■ ■ BRÈVES ■ ■ ■

■ ■ ■ Les mécanismes par lesquels fonctionne la barrière hémoméningée sont encore mal connus. Cette barrière réside notamment dans les cellules endothéliales des micro-vaisseaux du cerveau et des nerfs. Les anticorps monoclonaux devraient être des outils particulièrement puissants pour atteindre ces cellules et les composés qu'elles contiennent. C'est ainsi qu'un anticorps monoclonal, tiré d'une batterie d'anticorps dirigés contre des constituants du système nerveux central, réagit spécifiquement avec des protéines de la paroi luminale de cellules endothéliales vasculaires de rat. La réaction est confinée aux micro-vaisseaux du cerveau et des méninges, elle est absente ou très faible dans les autres tissus. Au cours du développement, elle apparaît trois jours après la naissance, et est complète à 20 jours, date à laquelle le réseau vasculaire lui-même est complété. La réaction de l'anticorps se fait avec trois protéines de taille 30 000, 25 000 et 23 500 Da. Par cette méthode, il devient possible d'explorer biochimiquement la barrière qui sépare le sang et le cerveau, et de rechercher si les constituants de cette barrière sont modifiés lors des altérations de celle-ci.

[Sternberger LH, Sternberger LA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987 ; 84 : 8169-73]

■ ■ ■ Des souris transgéniques pour le gène de la superoxyde dismutase (SOD). Le gène de la SOD est localisé chez l'homme sur le chromosome 21, dans la zone 21 q22 dont la duplication est indispensable pour qu'apparaissent les manifestations cliniques de la trisomie 21 (chez la souris le gène est sur le chromosome 16 ; on connaît des trisomies 16, mais elles ne sont pas viables). On a émis l'hypothèse que l'augmentation d'activité de la SOD pourrait intervenir dans le vieillissement prématuré de ces malades (*m/s* n° 5, vol. 3, p. 256).

Pour tester cette hypothèse, il est donc intéressant de posséder un modèle animal doté d'un excès de SOD. Une équipe israélo-américaine vient d'obtenir des souris transgéniques porteuses du gène de la SOD humaine, qui possède la même activité que celle de la souris mais une mobilité électrophorétique différente. Cette SOD humaine s'exprime à des niveaux variables selon les tissus des animaux transgéniques, avec un taux spécialement élevé dans le cerveau (1,6 à 6 fois la normale), et sa présence est stable sur plusieurs générations. Les souris porteuses d'une activité SOD élevée restent apparemment en bonne santé. Mais les travaux n'en sont qu'à leur début. Ils doivent comporter aussi bien la recherche d'effets nocifs, par exemple un excès de peroxydation des lipides, que d'effets éventuellement protecteurs contre les radiations ou certains toxiques. Il sera également possible à l'avenir d'introduire d'autres gènes du chromosome 21 dans ces mêmes souris et de chercher la combinaison pathogène. [Epstein CJ, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987 ; 84 : 8044-8]

■ ■ ■ La perte de l'hétérozygotie pour un chromosome fait partie du tableau biologique de nombreuses tumeurs. On vient de la décrire dans un cas d'une maladie génétique non tumorale, la mucoviscidose. Une femme de petite taille et atteinte de mucoviscidose possédait un caryotype normal à l'examen cytogénétique. En revanche, bien que la paternité ne soit pas mise en doute (moins de 10^{-6} de chances d'exclusion), aucun des 19 polymorphismes de restriction portant sur le chromosome 7 (locus de la mucoviscidose) qui ont été recherchés n'était hétérozygote. Toutes les données s'accordaient pour conclure que le chromosome 7 paternel n'avait pas été transmis, et qu'il existait une disomie maternelle, c'est-à-dire

que la maladie portait deux exemplaires du chromosome 7 maternel, sans doute porteur de l'anomalie génétique. L'interprétation évoque notamment la possibilité d'une monosomie suivie de duplication ou d'une trisomie suivie de la perte du chromosome paternel. Cette découverte doit faire évoquer l'éventualité d'une disomie dans d'autres maladies récessives.

[Beaudet AL, et al. *Am J Hum Genet* 1987 ; 41 : A 46 (abstr 13)].

■ ■ ■ Le gène F du virus HIV-1 code pour une protéine ressemblant à un oncogène. Cette protéine de 206 acides aminés a une extrémité NH_2 terminale « bloquée » par la liaison à une molécule d'acide myristique (acide gras). De semblables « myristylations » des extrémités N terminales se rencontrent notamment au niveau de protéines codées par des oncogènes, tel que la *p60^{src}*, qui sont intracellulaires et liées à la membrane. La protéine F a été produite en grande quantité par génie génétique dans le laboratoire Transgène qui, en association avec l'Institut Pasteur et une unité de l'Inserm montpellieraine, a montré qu'elle avait de nombreuses propriétés potentiellement intéressantes. Comme la protéine p21, produit des oncogènes *ras*, la protéine F est un substrat de la protéine kinase C qui peut la phosphoryler sur une thréonine. Elle peut lier et hydrolyser le GTP, s'autophosphorylant alors sur une sérine, comparable en cela aussi à la *p21^{ras}*. Enfin, des cellules infectées par un virus de la vaccine recombiné avec le gène F répriment l'expression de la molécule CD4 à la surface des lymphocytes, jouant peut-être là un rôle dans la latence de l'infection par HIV au début de son évolution puisque CD4 est un récepteur reconnu du virus.

[Guy B, et al. *Nature* 1987 ; 330 : 266-9]

■ ■ ■ BRÈVES ■ ■ ■

■ ■ ■ **Le gène de la maladie de Huntington a pu être localisé à l'extrémité du bras court du chromosome 4.** En 1983, l'équipe de Gusella à Boston a décrit une sonde d'ADN, premier marqueur lié à la maladie. Mais cette sonde était encore trop loin (4 centimorgans) du locus de la maladie, et pendant trois ans tous les efforts pour en trouver une plus proche avaient échoué. La même équipe vient enfin d'y parvenir. Une sonde, appelée D4S43, n'a présenté aucune recombinaison avec la maladie de Huntington dans trois familles étendues, ce qui la situe de 0 à 1,5 centimorgans du locus pathologique. L'analyse de la région voisine y a détecté deux séquences codantes qui pourraient être des candidats pour le gène en cause. Il est donc désormais possible de s'attaquer à deux problèmes majeurs: les nouvelles sondes peuvent être utilisées en pratique de façon correcte pour dépister les sujets porteurs de cette affection autosomique dominante à la phase pré-clinique, avec les redoutables questions éthiques que pose ce dépistage. Elles permettent d'autre part d'entreprendre l'identification puis l'analyse du gène normal et anormal, ce que l'on peut espérer pour un avenir proche. [Gilliam TC, *et al. Science* 1987; 238: 950-2]

■ ■ ■ **Suspension d'un traitement proposé contre la maladie d'Alzheimer.** De grands espoirs avaient été soulevés, il y a un an, par la publication d'un article [1] annonçant l'amélioration clinique de plusieurs malades par un médicament, la tétrahydroaminoacridine (THA), qui agit comme anticholinestérase. Le travail toutefois n'avait porté que sur 17 sujets, et la toxicité éventuelle de la THA avait été insuffisamment prise en compte. Les essais ont repris sur une plus grande échelle, puisqu'ils devaient englober 300 malades répartis dans 17 centres. L'objectif

était de tester à la fois l'efficacité et la tolérance du médicament, réalisant une combinaison d'essai de phase I et de phase II. L'administration du produit a dû malheureusement être interrompue lorsque, sur les 41 premiers malades, on a observé huit cas d'atteinte hépatique, manifestée par une élévation de l'activité des enzymes sériques d'origine hépatique [2]. Cela ne signifie pas qu'il faille renoncer définitivement à la THA, mais qu'une prudence beaucoup plus grande s'impose dans l'étude toxicologique du médicament avant de songer à l'employer en pratique. [1. Summers WK, *et al. N Engl J Med* 1986; 315: 1241-5] [2. Marx JL. *Science* 1987; 1041-2]

■ ■ ■ **Dissociation entre la production de diacylglycérol et d'inositol-triphosphate dans les cellules transformées par l'oncogène *Ha-ras*.** Le substrat le plus connu de la phospholipase C est le phosphatidylinositol 4,5 bisphosphate qui est hydrolysé en inositol triphosphate (IP₃) et diacylglycérol (DAG). Le premier composé stimule la libération de Ca²⁺ à partir des réserves du réticulum endoplasmique alors que le second active la protéine kinase C. Cette voie est en effet utilisée lors de la stimulation de cellules quiescentes par le sérum ou par des facteurs de croissance comme le PDGF. Dans des cellules transformées par l'oncogène *v-Ha-ras*, la production de DAG est bien augmentée, mais pas celle d'IP₃. L'augmentation dans ces cellules des phosphorylcholine et phosphoryléthanolamine suggère que le DAG provient de l'hydrolyse des phosphatidylcholine et phosphatidyléthanolamine et non de celle du phosphatidylinositol bisphosphate. Une isoenzyme particulière de la phospholipase C est-elle responsable de cette réaction? Cette réaction a-t-elle une signification particulière dans les processus de transformation? Autant

de questions soulevées par cette intéressante observation. [Lacal J.C., *et al. Nature* 1987; 330: 269-72]

■ ■ ■ **L'érythropoïétine est synthétisée dans les cellules péritubulaires.** C'est ce que vient de démontrer une équipe française en utilisant la méthode de l'hybridation in situ sur coupe histologique. Cette approche détecte les ARN messagers, ce qui permet d'affirmer le site de synthèse puisque, contrairement aux protéines ou peptides sécrétés, les messagers restent exclusivement dans les cellules productrices. Les cellules péritubulaires contenant du messageur de l'érythropoïétine chez les souris hypoxiques (l'hypoxie est le stimulant principal de la production de cette hormone) semblent être des cellules endothéliales. [Lacombe C, *et al. J Clin Invest* 1987 (sous presse)]

■ ■ ■ **Des fonctions inattendues pour le fibrogène?** On sait que cette protéine de la coagulation se fixe au récepteur GPIIb-IIIa des plaquettes, participant alors à l'adhésion et à l'agrégation plaquettaires au cours de la formation du caillot sanguin [1]. Jean-Pierre Levesque, dans le laboratoire d'Antoinette et de Jacques Hatzfeld à l'hôpital Paul Brousse (Villejuif), vient de mettre en évidence sur des cellules hématopoïétiques l'existence d'un nouveau type de récepteur du fibrinogène reconnaissant une région différente de la molécule que GPIIb-IIIa. La fixation du fibrinogène sur ce récepteur transmet un signal mitogénique à la cellule [2]. Le fibrinogène, et d'autres protéines plasmatiques pourraient ainsi participer au pouvoir mitogène du plasma sur de nombreuses lignées cellulaires. [1. Marguerie G, *et al. médecine/sciences* 1987; 3: 326-33] [2. Levesque JP, *et al. J Cell Physiol* 1987; 132: 303-10]

■ ■ ■ BRÈVES ■ ■ ■

■ ■ ■ Une nouvelle mutation responsable d'une β -thalassémie: modification du site de *capping*. La méthode, déjà souvent commentée dans *m/s*, d'amplification de séquences génomiques par extensions d'amorces (PCR, *polymerase chain reaction*) (*m/s suppl. au n° 7, vol. 3, p. 12*) représente une avancée essentielle dans l'exploration du génome humain. Il est maintenant possible de déterminer directement, sans clonage, la séquence nucléotidique d'un fragment de gène situé entre les deux oligonucléotides utilisés comme amorces. Appliquée à l'étude de β -thalassémies, cette méthode a permis, entre autres, de détecter une mutation du site d'initiation de la transcription, la première à être décrite à ce jour. Le résultat en est une diminution importante de l'expression du gène muté. [Wong C, et al. *Nature* 1987 ; 330 : 384-6]

■ ■ ■ Pourquoi la fréquence de la mucoviscidose augmente-t-elle? Des arguments génétiques (voir article de A. Kitzis et al., *m/s n° 3, vol. 4, à paraître*) indiquent que la mucoviscidose pourrait dériver essentiellement, en Europe, d'une seule mutation apparue il y a environ 23 générations [1] chez un ancêtre fondateur des malades actuels. Or la fréquence de l'allèle morbide atteint maintenant 1/50 dans la race blanche, ce qui signifie qu'environ un sujet sur 25 est hétérozygote. Une pareille diffusion de cette tare ne peut s'expliquer que si les hétérozygotes sont de quelque manière avantagés par rapport à la population générale. Il était suggéré, il y a une vingtaine d'années [1, 2], que la fécondité était accrue chez les hommes hétérozygotes par rapport aux sujets normaux, et que cette augmentation de fécondité concernait principalement la descendance masculine. Ces données sont confirmées par des études récentes [3]. Les oncles de malades atteints de mucoviscidose ont

légèrement plus d'enfants que leurs tantes, sans que la différence soit cependant significative. Hautement significative est, en revanche, la différence du pourcentage de garçons dans la descendance des oncles (rapport garçon/fille = 1,78) et dans celle des tantes (rapport = 1,00). Selon ces données, la fréquence de l'allèle responsable de la mucoviscidose devrait encore beaucoup augmenter dans les générations futures.

[1. Knudson AG, et al. *Am J Hum Genet* 1967 ; 19 : 388-92]

[2. Danks DM, et al. *Ann Hum Genet (London)* 1965 ; 28 : 323-56]

[3. Pritchard DJ, *Nature* 1987, 330 : 319]

■ ■ ■ Comment préserver les cordons de la bourse... en Inde. Un vaccin à base de BCG, injecté une seule fois dans le testicule de taureau, est capable de provoquer en quatre semaines une stérilité définitive. Il a été mis au point par l'Institut National d'Immunologie à Delhi. Il pourrait résoudre un problème difficile: le programme indien d'amélioration du bétail est basé sur l'insémination artificielle; or ce programme est perturbé par les taureaux locaux, de qualité médiocre, qui fécondent les vaches avant l'intervention de l'inséminateur. La parade des agriculteurs consiste à stériliser leurs taureaux par écrasement du cordon. Cette méthode est cruelle et semble de plus supprimer la libido. Or le taureau surclasse le vétérinaire dans l'art de reconnaître la période de fécondabilité des vaches, qui se situe deux jours avant l'ovulation. Le vaccin ne semble pas avoir d'effet extincteur de la libido. Il cumulerait ainsi tous les avantages: restituer aux taureaux la joie de vivre, et permettre de les utiliser pour mettre à profit le moment favorable pour l'insémination sans compromettre pour autant le succès de celle-ci.

[Jayaraman KS. *Nature* 1987 ; 330 : 98]

■ ■ ■ Contrôles intriqués de l'expression de l'ornithine décarboxylase aux niveaux traductionnels, pré- et post-traductionnels. L'enzyme ornithine décarboxylase (ODC) contrôle la synthèse des polyamines qui joueraient un rôle important dans la stimulation de la synthèse protéique et de la division cellulaire. L'ODC est induite par de très nombreux stimuli de la croissance des cellules, notamment par le glucagon et les acides aminés. Le glucagon, par l'intermédiaire de l'AMP cyclique, augmente trois à quatre fois la concentration du messager, sans modifier la quantité d'enzyme. L'asparagine, au contraire, n'influence pas la concentration du messager mais tout à la fois augmente sa traduction en enzyme et diminue la dégradation de la protéine enzymatique. Voilà donc une belle illustration des niveaux multiples de contrôle de l'expression d'un gène. [Kanamoto R. *J Biol Chem* 1987 ; 262 : 14801-5]

■ ■ ■ Une amélioration des perspectives vaccinales offertes par les virus de la vaccine recombinés. L'utilisation du virus de la vaccine recombiné par l'introduction d'un gène codant pour une protéine d'intérêt vaccinal constitue une voie nouvelle pour la vaccination. Cependant, le risque d'infections graves par le virus de la vaccine, comme elles étaient bien connues lorsque la vaccination antivariolique était obligatoire (encéphalites vaccinales, principalement) pose des problèmes difficiles quant à l'utilisation de cette stratégie chez l'homme. Ce risque infectieux devient considérable si le virus recombiné est administré à des sujets immunodéficients, que le déficit immunitaire soit acquis (SIDA, par exemple) ou congénital. Deux équipes ont démontré que si le virus recombiné contenait, outre le gène codant pour un antigène vaccinal, un gène d'interleukine-2 (IL-2, facteur de croissance des

→ lymphocytes T et stimulant de la réponse immune), l'infection par le virus de la vaccine de souris athymiques (souris *nude*) était considérablement ralentie. De plus, la production d'IL-2 pourrait aussi augmenter la réponse immune à l'antigène. De nombreuses études restent nécessaires, naturellement, pour apprécier le caractère anamnétique de la vaccination et son absence de pathogénicité à long terme.

[Ramshaw IA, *et al. Nature* 1987 ; 329 ; 545-6]

[Flexner C, *et al. Nature* 1987 ; 330 : 259-62]

■■■ **Guérison d'une enzymopathie : le traitement du déficit en dopamine- β -hydroxylase par un précurseur de la noradrénaline.**

Le déficit en dopamine- β -hydroxylase (DBH) entraîne une insuffisance de synthèse de la noradrénaline par absence d'hydroxylation de son précurseur immédiat, la dopamine. Les conséquences cliniques sont dominées par une hypotension orthostatique extrêmement invalidante. Il est possible de « court-circuiter » la réaction enzymatique déficiente en administrant une substance équivalente à la DOPA hydroxylée, la DL-thréo-3,4 dihydroxyl-phénylsérine (DL-DOPS), substrat de la dopa-décarboxylase qui la transforme en noradrénaline. De fait, l'administration *per os* de DL-DOPS augmente la tension des malades et fait pratiquement disparaître l'hypotension orthostatique.

[Biaggioni I, Roberston D. *Lancet* 1987 ; 11 : 1170-2]

[Man in't Veld AJ, *et al. Lancet* 1987 ; 11 : 1172-5]

■■■ **Ne souffrez plus des décalages horaires : courez !** La qualité des réunions internationales est sur le point de subir une amélioration notable. Un groupe canadien vient en effet de démontrer la possibilité d'augmenter considérablement l'adaptation des... hamsters aux décalages horaires.

Des animaux habitués à un rythme nyctéméral donné sont placés dans l'obscurité huit heures avant l'heure normale. Un premier groupe d'animaux est ensuite, au bout d'une heure, soumis à un exercice physique sur des roues d'entraînement et ceci pendant trois heures avant d'être remis dans l'obscurité. Un second groupe est simplement maintenu dans l'obscurité. Ces animaux témoins mettent huit jours à s'habituer au nouveau rythme qui leur est imposé, alors que les hamsters soumis à la « roue » s'adaptent en moins de deux jours. Il reste à savoir si les compagnies d'aviation verront d'un bon œil l'application du « jogging anti-décalage » !

[Mrosovsky N, Salmon AP. *Nature* 1987 ; 330 : 372-3]

■■■ **Mais quelle est donc l'arme du crime dont se servent les lymphocytes T cytotoxiques (CTL), encore appelés cellules tueuses (killer cells) ?** On pensait jusqu'à présent que ces CTL reconnaissant leur cible libéraient des granules contenant des molécules lytiques appelées perforines, cytolysines et différents types de protéases. La perforine crée des pores dans la membrane de la cellule cible et les protéases, pénétrant peut-être dans ces pores, pourraient lyser la cellule. Il existe cependant un moyen de bloquer la libération, par exocytose, du contenu des granules cytolytiques : en l'absence de calcium dans le milieu extracellulaire, il n'y a pas d'exocytose et pas de libération de protéases dans le milieu. La lyse des cibles est cependant efficace, ce qui est d'autant plus significatif, qu'outre son action sur l'exocytose, le calcium est requis pour l'activité de la perforine. L'enquête se poursuit donc pour retrouver l'arme du crime.

[Ostergaard HL, *et al. Nature* 1987 ; 330 ; 71-2]

[Trenn G, *et al. Nature* 1987 ; 330 ; 72-4]

■■■ **Les anticorps anti-idiotypes constituent-ils une stratégie d'avenir dans la vaccination contre le SIDA ?** Des anticorps polyclonaux ont été développés contre un anticorps monoclonal de souris dirigé contre la molécule CD4, récepteur du virus HIV. Cet anticorps monoclonal bloque, par compétition, la fixation du virus sur les cellules CD4⁺. Les anticorps anti-idiotypes obtenus sont censés être des « images internes » du récepteur CD4, et donc se lier au virus, au niveau de sa glycoprotéine d'enveloppe. De fait, ils neutralisent la formation de syncytia sous l'influence de trois isolats d'HIV-1 et d'un isolat d'HIV-2 testés. L'intérêt théorique de cette approche est que, par delà leur grande variabilité génétique, tous les virus HIV se fixent à la molécule CD4 et que des anticorps reproduisant la structure de CD4 reconnue par ces virus pourraient être efficaces sur les différents isolats d'HIV-1 aussi bien que d'HIV-2.

[Dalglish AG, *et al. Lancet* 1987 ; 11 ; 1047-9]

■■■ **Distinguer l'infestation à *Taenia solium*, d'origine porcine, de celle à *Taenia saginata*, d'origine bovine, n'est pas toujours aisé.** Or seule la première peut donner des complications, parfois sérieuses (cysticercose). Des méthodes morphologiques, électrophorétiques, sérologiques ont été proposées. Récemment une sonde génomique a été décrite. Elle est spécifique de l'ADN du *Taenia solium* et ne réagit pas avec *T. saginata*. Il est donc désormais possible d'identifier avec certitude une infestation au *T. solium*. Un avantage supplémentaire de la méthode est qu'elle n'exige pas de matériel frais ou congelé. Les parasites peuvent être fixés et conservés dans l'alcool sans que les résultats soient perturbés.

[Rishi AK, McManus DP. *Lancet* 1987 ii : 1275-6]