

COURRIER

Le tabagisme, un enjeu de santé, bafoué au plus haut niveau

Au moment où l'Europe scientifique, culturelle et politique se développe, un éditorial paru le 27 octobre 1990 dans le *Lancet* : « Europe for Cancer » interpelle.

Deux chiffres doivent tout d'abord être délivrés ; la Communauté Européenne consacre 5 millions de livres sterlings par an pour la campagne contre le tabagisme tandis qu'elle aide les planteurs de tabac pour 740 millions de livres sterlings annuels. Ainsi la dépense pour la prévention est-elle de 1 lorsqu'elle est de 150 pour l'extension de la culture du tabac ; n'y a-t-il pas là quelque chose de choquant lorsque l'on sait les risques du tabagisme dans trois des fléaux de l'humanité : le cancer, les maladies vasculaires, les insuffisances respiratoires.

On sait combien l'OMS a proposé l'introduction de mesures fiscales et économiques contre l'industrie du tabac permettant de réduire le tabagisme. Cette vision apparemment contraste avec celle des pays de la



Communauté et de la Communauté elle-même, peut-être en fonction des intérêts politiques et économiques considérés à tort comme plus importants que les coûts de la santé liés au tabagisme.

Qui plus est, les Communautés Européennes aident à la culture de tabac de seconde qualité... utilisés pour intoxiquer des nations pauvres, apportant ainsi une perte de la santé pour les pays les plus défavorisés. Il faut aussi reconnaître que le tabagisme féminin croît et le risque vasculaire des enfants nés de mère tabagique est très important.

On peut considérer que l'Europe devra réduire le cancer [1] et les

maladies vasculaires [2] de 15 % d'ici le début du troisième millénaire. Encore faudrait-il que la Commission adopte des mesures qui puissent réduire le tabagisme et protéger la santé.

L'éditorial du *Lancet* finit ainsi : « Financial support for the growth of tobacco in the European region must be abolished », je m'associe totalement à cette conclusion.

J. Caen

Directeur de l'Institut
des Vaisseaux et du Sang.
Président d'Eurovaisseau

1. WHO EURO. Targets for health for all in the European region. Copenhagen : World health organisation, 1985.

2. Colloque Eurovaisseau, Institut de France 7-8/11/90.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ Clonage du gène et de l'ADNc de groupe A du *xeroderma pigmentosum*. Nous avons très récemment rapporté le clonage du gène correspondant au groupe de complémentation B du *xeroderma pigmentosum*, une réparatose comportant une importante hypersensibilité à la lumière solaire. Ce gène, probablement impliqué aussi dans le syndrome de Cockayne (une autre réparatose), pourrait coder pour une présomptive hélicase (*m/s* n° 9, vol. 6, p. 924). C'est maintenant l'ADNc et le gène impliqués dans une forme beaucoup plus fréquente de la maladie, le groupe de complémentation A, qui vient d'être isolé par une équipe japonaise d'Osaka. La stratégie utilisée, déjà présentée dans notre

précédente nouvelle de *m/s*, a comporté la correction de l'hypersensibilité aux ultraviolets de cellules en culture provenant de malades atteints de *xeroderma pigmentosum*, groupe A, grâce au transfert d'ADN de souris. Le gène responsable de la correction a ensuite permis d'isoler les ADNc correspondants. Ceux-ci peuvent coder pour une protéine de 31 000 daltons, possédant un « doigt à zinc » potentiel, et pouvant donc, présomptivement, se fixer à l'ADN. Cette protéine pourrait participer à l'une des étapes quelconques de la réparation de l'ADN endommagé. Des mutations faux-sens ou d'épissage de ce gène ont été détectées chez des malades, confirmant ainsi sa responsabilité dans cette forme de l'affection.

De plus, des anticorps développés contre la protéine recombinante et reconnaissant des protéines de 40 à 42 kDa de poids moléculaire apparent dans les cellules normales ne détectent aucune protéine dans des cellules de malade. La différence entre le poids moléculaire déduit de la séquence de l'ADNc et celui apprécié par migration de la protéine dénaturée en gel de polyacrylamide pourrait être due à la richesse de cette protéine en prolines et à l'existence d'un domaine acide interne. Le gène, dénommé *XPAC* (*xeroderma pigmentosum group A complementing*), est localisé en 9q34.1.

[1. Tanaka K, et al. *Nature* 1990 ; 348 : 73-6.]

S
E
T
T
E
N
O
M

■■■ Rouge + vert = jaune : hybridation *in situ* du réarrangement *bcr-abl* dans la leucémie myéloïde chronique. La leucémie myéloïde chronique est associée à une translocation chromosomique quasi constante, t(9 ; 22) (q34 ; q11), dont le chromosome Philadelphie (chromosome 22 avec un fragment du chromosome 9) est la traduction cytogénétique. Le point de cassure passe dans le gène *abl* sur le 9 et *bcr* sur le 22, aboutissant à un gène hybride 5' *bcr-abl* 3' transcrit en un messenger *bcr-abl*, lui-même traduit en une protéine chimérique (*m/s* n° 7, vol. 1, p. 390). Il est facile, par PCR, d'amplifier spécifiquement un fragment d'ADN complémentaire hybride, en se servant d'amorces situées l'une dans le deuxième exon du gène *abl* et l'autre dans un exon du gène *bcr* situé en amont du point de cassure [1]. Une amplification ne pourra être obtenue que s'il existe des réarrangements *bcr-abl*. Cette méthode ne permet cependant pas de déterminer, au niveau cellulaire, la présence ou l'absence de la translocation, ce qui peut être important pour identifier la nature des cellules porteuses de ce réarrangement, par exemple après traitement de la maladie.

Plusieurs équipes américaines associées, des côtes est et ouest, viennent de décrire une méthode d'une remarquable ingéniosité permettant de détecter *in situ* le gène de fusion *bcr-abl*. Une hybridation *in situ* est réalisée à l'aide d'oligonucléotides de synthèse marqués par des fluorochromes, l'un émettant dans le rouge (sonde *abl*) et l'autre dans le vert (sonde *bcr*). Dans les cellules normales, on détecte une fluorescence rouge en 9q34 et verte en 22q11, reflétant la position des gènes *abl* et *bcr*. Dans les cellules possédant le gène de fusion, en revanche, les deux sondes hybrident à proximité l'une de l'autre, donnant une émission fluorescente rouge + vert = jaune, ce qu'un microscope à fluorescence

muni des filtres nécessaires détecte aisément.

[1. Delfan MH, *et al. médecine/sciences* 1988 ; 4 : 402-3.]

[2. Tkachuk DC, *et al. Science* 1990 ; 250 : 559-62.]

■■■ La colchicine prévient-elle les rechutes des péricardites aiguës ? Le taux de rechute après une péricardite aiguë est d'environ 20 pour cent. Guindo *et al.* [1], à Barcelone, ont mené une étude prospective chez 9 malades ayant eu au moins 3 épisodes de péricardite aiguë, en moyenne à 3,3 mois d'intervalle, malgré un traitement anti-inflammatoire comportant dans tous les cas un corticoïde, la prednisone. La colchicine a été administrée à la dose de 1 mg par jour ; la prednisone a été interrompue en 2 à 6 semaines. Avec un recul moyen de 24,3 mois, aucune rechute n'a été observée. Comme le rappelle l'éditorial d'Adolph [2], ce résultat est remarquable même s'il n'est pas établi à partir d'une étude contrôlée prospective. Si ce résultat est confirmé dans un essai thérapeutique contrôlé, la colchicine trouvera une nouvelle indication, à côté notamment de l'accès de goutte et des autres arthrites micro-cristallines ainsi que la prévention des accès de fièvre méditerranéenne familiale et probablement de sa complication la plus grave, l'amylose.

[1. Guindo J, *et al. Circulation* 1990 ; 82 : 1117-20.]

[2. Adolph RJ. *Circulation* 1990 ; 82 : 1505-6.]

■■■ L'injection locale d'un facteur neurotrophique prévient la dégénérescence des photorécepteurs dans une rétinite pigmentaire expé-

rimentale d'origine génétique. La présence de cellules photoréceptrices saines dans la rétine de rats atteints d'une dégénérescence rétinienne d'origine génétique — soit par constitution de chimères, soit par transplantation intrarétinienne — prévient la dégénérescence de larges proportions de cellules génétiquement déficientes [1, 2]. Matthew La Vail et ses collaborateurs de la Medical School de l'université de Californie à San Francisco [3] ont envisagé que cet effet thérapeutique à distance pourrait être lié à la diffusion de facteurs neurotrophiques à partir des cellules saines. Afin de vérifier cette hypothèse, ils ont injecté dans la région postérieure de l'œil de rats génétiquement déficients du bFGF (*basic fibroblast growth factor*), au moment où commence normalement la dégénérescence des photorécepteurs. Un mois plus tard, ils ont observé que cette injection isolée avait effectivement permis la survie d'un grand nombre de cellules photoréceptrices. Ce résultat est certes très préliminaire et on ne sait en particulier — comme le soulignent prudemment les auteurs — ni l'état fonctionnel des photorécepteurs ainsi sauvés ni la durée de l'effet de la substance neurotrophique. Il sera par ailleurs important de définir les effets secondaires potentiellement négatifs de telles injections sur l'organisation rétinienne, et notamment sur la vascularisation. En tout état de cause, on peut cependant remarquer qu'il s'agit de la première démonstration de l'effet thérapeutique avéré d'un facteur neurotrophique dans un cas de pathologie nerveuse non traumatique. Un pas de plus vers l'introduction, attendue avec beaucoup d'espoir, de certains de ces facteurs dans la thérapeutique neurologique.

[1. Mullen RJ, La Vail MM. *Science* 1976 ; 192 : 799-801.]

[2. Li L, Turner JE. *Exp Eye Res* 1988 ; 47 : 911-7.]

[3. Faktorovich EG, *et al. Nature* 1990 ; 347 : 83-6.]

■■■ La mutation *dwarf* de la souris, une maladie due à un défaut du facteur transcriptionnel Pit 1. La mutation *dwarf* de la souris est caractérisée par une insuffisance antéhypophysaire avec nanisme, absence d'hormone de croissance, de TSH (*thyroid stimulating hormone*) et de prolactine. Plusieurs équipes californiennes associées viennent de démontrer que la lésion génétique en cause est une mutation du gène *pit 1*, variable selon les types de mutants *dwarf* [1] : les uns ont un réarrangement du gène interrompant sa séquence, les autres une mutation ponctuelle faux sens dans la région de la protéine Pit 1 se liant à l'ADN. Rappelons que Pit 1, aussi dénommé GHF1 (*pituitary factor, growth hormone factor 1*), appartient à une famille de protéines de contrôle de l'expression des gènes possédant un motif homéo et un motif « POU » de liaison à leurs cibles d'ADN (*m/s n° 3, vol. 5, p. 172*). Les souris *dwarf* présentent une hypoplasie marquée des cellules somatotropes, lactotropes et thyrotropes de l'antéhypophyse indiquant que, outre son rôle dans la stimulation de la transcription des gènes de prolactine et de l'hormone de croissance, la protéine Pit 1 intervient aussi dans la différenciation cellulaire, rappelant en cela les facteurs myogéniques de la famille MyoD1 [2]. L'hypoplasie des cellules thyrotropes indique que le rôle « différenciateur » de Pit 1 n'est pas limité aux cellules productrices d'hormone de croissance et de prolactine, comme cela avait d'ailleurs déjà été montré par hybridation *in situ* des ARN messagers *pit 1* au cours du développement de l'hypophyse [3]. Cependant, l'expression du gène *pit 1* dans les cellules thyrotropes semble être postérieure à la production de TSH, ce qui pourrait indiquer que Pit 1 intervient dans la survie de ces cellules, et non dans leur différenciation.

[1. Li S, *et al. Nature* 1990 ; 347 : 528.]

[2. Alonso S. *médecine/sciences* 1990 ; 6 : 635-45.]

[3. Simmons DM, *et al. Genes Dev* 1990 ; 4 : 695-711.]

■■■ Le cortex hippocampique est nécessaire à la mémorisation et à la consolidation d'une trace persistante, mais non au stockage à long terme des événements mémorisés. On sait depuis longtemps que la destruction de l'hippocampe ou son dysfonctionnement — dans la maladie d'Alzheimer, par exemple — sont à l'origine d'importants troubles de la mémoire. L'observation des patients avait permis de souligner l'aspect hétérogène de cette atteinte : la mémorisation est certes gravement touchée, ainsi que le rappel d'événements récents, mais il y a en général une préservation bien meilleure des événements anciens. Zola-Morgan et Squire [1] ont étudié ce phénomène chez des primates chez lesquels une ablation chirurgicale de l'hippocampe a été réalisée à distance (entre 2 et 16 semaines) de séances de mémorisation discriminative de paires d'objets. Deux semaines après la chirurgie, les animaux subissaient un test de mémoire dont les résultats étaient comparés avec ceux de singes témoins non opérés. Comme on pouvait s'y attendre, les résultats étaient d'autant meilleurs, chez les témoins, que les séances d'apprentissage étaient récentes. Chez les animaux opérés, tout au contraire, les résultats étaient bien meilleurs lorsque l'apprentissage était ancien, la rétention maximale apparaissant pour un intervalle de 12 semaines entre l'apprentissage et la chirurgie. L'hippocampe apparaît donc comme une région directement impliquée dans la mémorisation, mais il faut sans doute suivre les auteurs lorsqu'ils suggèrent que, plutôt que dans le stockage à long terme, c'est dans la consolidation d'une trace située ailleurs dans le cortex cérébral qu'il intervient pendant les quelques semaines qui suivent l'apprentissage.

[1. Zola-Morgan SM, Squire L. *Science* 1990 ; 250 : 288-90.]

■■■ Les fœtus sont droitiers pour la succion du pouce. La proportion des droitiers dans la population est d'environ 90 %. Dans quelle mesure ce pourcentage pourrait-il être dû à une pression sociale ? Pour remonter aussi loin que possible, une équipe de Belfast (Royaume-Uni) a étudié par échographie la succion du pouce chez 224 fœtus, depuis 15 semaines d'âge conceptionnel jusqu'au terme, au cours de grossesses normales. Elle n'a trouvé que 12 fœtus préférant le pouce gauche (soit 5,4 %). Il n'y avait pas de différences selon l'âge gestationnel ou la position dans l'utérus. Chez les 17 fœtus examinés à plusieurs reprises, il n'y a pas eu de variations. La préférence droitière existe donc avant la naissance, ce qui est en faveur d'une origine génétique de la prédominance de la main droite. Les auteurs se demandent si, réciproquement, la succion préférentielle d'un pouce stimule de façon différentielle les hémisphères cérébraux droit et gauche et aide ainsi au développement prénatal de la latéralisation cérébrale.

[Hepper PG, *et al. Nature* 1990 ; 247 : 431.]

■■■ La plus petite région du chromosome 21 dont la triplication est nécessaire pour provoquer le phénotype du mongolisme. Le mongolisme (*Down's syndrome* des Anglo-Saxons) s'accompagne d'une trisomie du chromosome 21. Cependant, on sait que la présence du 21 en trois exemplaires complets n'est pas indispensable et que seule une zone étroite du bras long est responsable du syndrome. Les travaux portant sur des duplications partielles [1-3] ont localisé cette zone en 21q22. Les principales difficultés dans ce travail viennent de ce que le tableau clinique est souvent incomplet, et que l'utilisation de sondes de plus en plus nombreuses comme marqueurs rend les comparaisons difficiles entre les auteurs.

Une équipe américano-japonaise a pu étudier une famille japonaise comptant 4 sujets atteints [4]. A l'origine, on trouve un homme porteur d'une translocation équilibrée 4-21. Les points de cassure étaient en 21q22 et 4p35. Les deux filles analysées par Korenberg *et al.* [4] possédaient deux chromosomes 21 normaux et, en plus, un fragment de 4p35, contenant des gènes transloqués du 21 paternel. L'identification des séquences 21 qui sont en trois exemplaires définit la plus petite zone du 21 actuellement connue comme susceptible de provoquer le syndrome. Cette région s'étend sur 21q22.2 et q22.3. Elle exclut le gène de la SOD (superoxyde dismutase) situé en q22.1 et *a fortiori* celui de l'APP (*amyloid precursor protein*), précurseur du peptide A4 de la maladie d'Alzheimer situé en q21.2 (figure 1).

[1. Huret JL, *et al. Hum Genet* 1987 ; 75 : 251-7.]

[2. Rahmani Z, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 5958-62.]

[3. McCormick MK, *et al. Genomics* 1989 ; 5 : 325-31.]

[4. Korenberg J, *et al. Am J Hum Genet* 1990 ; 47 : 236-46.]

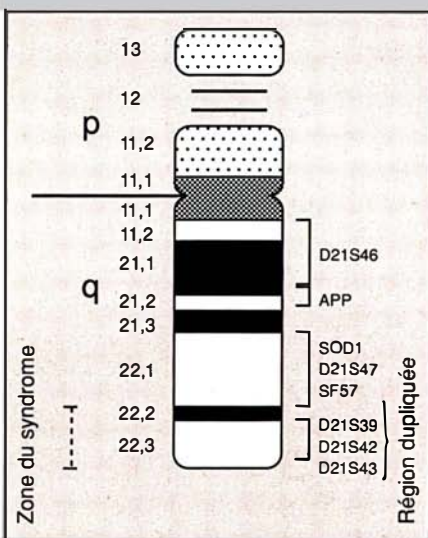


Figure 1. Carte physique du chromosome 21 montrant la région dupliquée, d'après [4.]

■■■■ Cholangite Sclérosante Primitive : 100 % des malades sont HLA-DRw52a. Dans un récent travail, Prochazka *et al.* [1] ajoutent, apparemment, une 4^e affection [la cholangite sclérosante primitive, (CSP)] à la liste des trois maladies (sur les quelques 5 000 étudiées) dans lesquelles un même antigène HLA est présent chez la quasi totalité des malades (B27 dans la spondyl arthrite ankylosante, DR4 dans le pemphigus commun, DR2 dans la narcolepsie). Cent pour cent de 29 malades atteints de cholangite sclérosante primitive étaient DRw52a (contre 35 % de la population témoin et 31 % de 35 malades atteints de cirrhose biliaire primitive). Quinze de ces malades avaient un haplotype commun : A1, B8, CW7, DRw17, DQw2, DRw52a ; 12 de ces 15 malades avaient une colite ulcéreuse, suggérant fortement la liaison de celle-ci, en cas de CSP, à cet haplotype. Dans le groupe de patients atteints de cirrhose biliaire primitive, aucune association significative n'a été trouvée avec un haplotype spécifique ; l'association au DRw8 a été observée dans 18 % des cas (contre 7 % chez les témoins, $P < 0,02$). L'intérêt de ces résultats est, bien sûr, très grand, compte tenu de la présence « constante » de l'antigène DRw52a chez les sujets étudiés ici et atteints de CSP, et de la fréquence d'un haplotype commun en cas de maladie colique inflammatoire associée. Comme toujours, ce travail demande confirmation sur un plus grand nombre de sujets, malgré la rareté de la cholangite sclérosante primitive. Néanmoins (comme le rappelle l'éditorial de M. Segall et FH Bach [2] apparu dans la même livraison du Journal), la découverte d'une association HLA ne doit pas faire identifier trop hâtivement les molécules HLA, notamment certains de leurs peptides ou acides aminés, avec la susceptibilité à la maladie étudiée.

[1. Prochazka EJ, *et al. N Eng J Med* 1990 ; 322 : 1842-4.]

[2. Segall M, Bach FH. *N Engl J Med* 1990 ; 322 : 1879-81.]

■■■■ Désensibilisation du néphron à la vasopressine. La désensibilisation est le phénomène par lequel l'exposition préalable d'une cellule à une hormone diminue la réponse biologique à une stimulation ultérieure. Ce phénomène a été étudié *in vitro* par Dublineau *et al.* [1], au Centre d'études nucléaires de Saclay, sur des branches ascendantes larges médullaires de l'anse de Henle de rein de rat, isolées par microdissection. Une heure après l'injection *in vivo* de dDAVP (un analogue de la vasopressine), la production d'AMP cyclique de ces segments, en réponse à la vasopressine, est réduite de 80 % — témoignant de la désensibilisation aux effets de l'hormone ; au contraire la réponse au glucagon et à la calcitonine qui agissent sur le même « pool » d'adénylate-cyclase, est inchangée. Le même phénomène de désensibilisation est observé *in vitro*, après préincubation des segments tubulaires avec la vasopressine ; cet effet persiste en présence d'indométhacine, montrant qu'il ne dépend pas de la synthèse de prostaglandines. La désensibilisation à la vasopressine est bien homologue puisqu'elle préserve en grande partie la réponse au glucagon. La désensibilisation à la vasopressine n'est observée que pour la branche ascendante large de l'anse, et non pour le canal collecteur cortical. Ce phénomène qui survient pour de faibles concentrations de vasopressine et qui s'installe rapidement, pourrait avoir une signification physiologique. En outre la préservation de la réponse à d'autres hormones souligne bien que l'activité adénylate-cyclase de ce segment tubulaire est contrôlée par plusieurs hormones, de façon indépendante.

[1. Dublineau I, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 7583-7.]