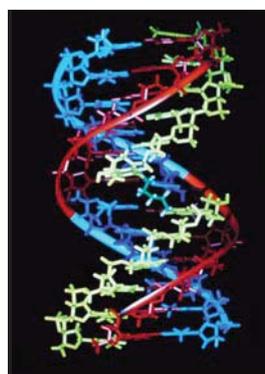




## SOMMAIRE DES BRÈVES

- |     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 155 | • Le temps des gitans  | 160 | • Pas d'exocyste sans Ral(et)Sec   |
| 156 | • Un nouvel effet du glutamate sur les neurones                            | 160 | • Neurohématopoïèse ou hématoneuropoïèse ?                                   |
| 156 | • Le transgène anti-falciformation   | 161 | • Un essai de vaccination contre le paludisme à <i>Plasmodium falciparum</i> |
| 157 | • Bace, préséniline 1 et APP voyagent dans le même compartiment            | 161 | • Obésité et syndrome métabolique  |
| 158 | • De la difficulté d'être une petite bête                                  | 162 | • La trace urinaire ... carte d'identité infalsifiable !                     |
| 158 | • De la difficulté d'être une grosse bête                                  | 162 | • Un nouvel acteur contrôlant l'ostéogenèse et la masse osseuse              |
| 159 | • Enfin des marqueurs fiables pour le pronostic du cancer de la prostate ? | 163 | • Predisposition génétique au cancer du foie                                 |
| 159 | • Les statines, encore les statines  | 163 | • La barttine responsable d'un syndrome de Bartter                           |
|     |  | 164 | • La moelle osseuse, une vraie caverne d'Ali-Baba !                          |
|     |  | 164 | • Le registre sans fin des interleukines                                     |



### Le temps des gitans

Simone Gilgenkrantz

> **Un des trois groupes de Tsiganes, les Rom, ont progressivement migré vers l'Europe de l'Ouest, par vagues successives, liées aux persécutions dont les Tsiganes furent victimes au cours des siècles. Leur langue, de même que leur organisation sociale en petits groupes endogames, ressemblent beaucoup aux *jati* de l'Inde dont ils seraient originaires.**

(→) m/s  
1997, n°1,  
p. 130

En raison de leur endogamie, on trouve chez eux des maladies récessives autosomiques rares (→). L'étude de celles-ci permet parfois d'en retrouver l'origine, comme ce fut le cas pour une dystrophie musculaire liée à la  $\gamma$ -sarcoglycane, dont la mutation fondatrice est originaire des Indes (→→). Un groupe international vient d'entreprendre une étude génétique afin de rechercher l'origine et le degré d'appartenance de groupes (ou lignages) vivant dans différents pays d'Europe (Bulgarie, Lituanie, Espagne) [1]. Ceux-ci sont commerçants, fer-

blantiers, vanniers, chaudronniers ou potiers et de plusieurs religions chrétiennes ou musulmanes. L'étude a porté sur 275 sujets appartenant à 14 groupes distincts. À partir de polymorphismes de l'Y ou de ceux de régions codantes de l'ARN mitochondrial, des haplogroupes ont été définis. Les résultats montrent que, dans tous les lignages, on retrouve l'haplogroupe IV-68 du chromosome Y qui est d'origine asiatique, présent dans le sous-continent indien et absent dans les populations européennes. Il est présent dans 44,8 % des chromosomes Y des Rom. Quant à l'ADN mitochondrial, l'haplogroupe M (sur 12 haplogroupes définis) est retrouvé dans les 14 groupes de Rom et correspond à 26,5 % des sujets étudiés. Ces résultats sont compatibles avec une origine unique à partir d'un petit groupe de fondateurs originaire du sous-continent indien. Quant aux corrélations existant entre les divers groupes, elles ne correspondent ni à la religion, ni au métier ou à l'organisation au sein du groupe, ni aux critères géographiques, même dans le cas où ces deux groupes vivent très proches l'un de l'autre dans une même ville de moyenne importance. Elles reflètent une « dérive génétique » correspondant surtout à l'histoire des migrations et à des mélanges différentiels, comme ce fut le cas lors de la persécution d'une grande partie des Rom sous le nazisme au cours de la Seconde Guerre mondiale. ♦

1. Gresham D, et al. *Am J Hum Genet* 2001 ; 69 : 1314-31.

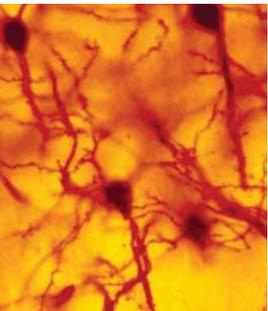
(→→) m/s  
1997, n°3,  
p. 416

> **Trois études récentes mettent en lumière** une nouvelle fonction de la transmission glutamatergique dans la motilité des prolongements des neurones et dans la distribution des éléments pré-

**Un nouvel effet du glutamate sur les neurones**

Thierry Galli

et post-synaptiques. Au cours de la croissance des prolongements qui constitueront l'axone et les dendrites, des extensions membranaires courtes et minces, appelées filopodes, apparaissent le long des dendrites et de l'axone. Un traitement localisé avec du glutamate inhibe la motilité dépendante de l'actine des filopodes des dendrites et de l'axone. Cet effet est dû à une action du glutamate sur les récepteurs de type AMPA et kainate, mais pas NMDA, et à une entrée de calcium par les canaux calciques dépendants du voltage. Sous l'effet du glutamate, les filopodes axonaux se figent comme s'ils percevaient qu'ils avaient trouvé leur cible post-synaptique [1]. L'actine pré-synaptique se redistribue dans des nouvelles zones pré-synaptiques, alors que l'actine post-synaptique forme des projections vers les



1. Chang N, et al. *Nat Neurosci* 2001 ; 4 : 787-3.  
 2. Colicos MA, et al. *Cell* 2001 ; 107 : 605-16.  
 3. Antonova L, et al. *Science* 2001 ; 294 : 1547-50.  
 4. Galli T. *Med Sci* 2001 ; 18 : 31.

zones pré-synaptiques sous l'effet d'une stimulation électrique induite par photoconduction de neurones en culture. Le glutamate libéré, le calcium intracellulaire et l'AMPc jouent un rôle dans ces

remodelages pré- et post-synaptiques coordonnés [2]. Le glutamate, en agissant sur des récepteurs de type NMDA, stimule l'apparition de zones pré-synaptiques, où s'accumulent les vésicules synaptiques, et de zones post-synaptiques, où s'accumulent les récepteurs AMPA, qui se font face. L'actine joue un rôle dans ce phénomène car sa dépolymérisation bloque l'effet du glutamate [3]. Ces résultats, obtenus dans des cultures de neurones, suggèrent un rôle de la transmission glutamatergique dans l'établissement de la forme neuronale, dans la synaptogenèse et dans la plasticité neuronale. On attend de savoir ce qui se passe *in vivo*, avec d'autant plus d'impatience que le cerveau semble se développer normalement jusqu'à la naissance en l'absence de libération de neurotransmetteurs [4]... à moins que, chez l'animal, les effets du glutamate décrits ici se révèlent essentiellement au cours du développement post-natal ? ♦

> **La substitution d'une valine par un acide glutamique,**

dans la chaîne  $\beta^A$  de la globine adulte chez l'homme, lui confère une propriété très nocive : elle se polymérise lorsque la pression partielle en oxygène diminue. C'est l'hémoglobine S [ $\alpha_2\beta^S_2$ ] (S pour *sickle*), caractéristique de la drépanocytose. La polymérisation de l'HbS provoque, chez les patients homozygotes, une déformation (falciformation) des globules rouges, rigides, et donc enclins à s'agréger et à entraîner l'occlusion de petits vaisseaux, source de manifestations cliniques souvent graves de cette maladie. La correction du défaut génétique par transfert de gènes est très problématique : contrairement à la thalassémie, le transfert du gène  $\beta^A$ -globine normal n'abolira pas la falciformation de l'HbS résiduelle, car l'HbA n'inhibe pas la polymérisation de l'HbS sauf à de très fortes concentrations qui ne sont pas atteintes dans les protocoles classiques de transduction. En revanche, l'hémoglobine fœtale (chaîne  $\gamma$ ) est un puissant inhibiteur de la polymérisation de l'HbS, à des concentrations plus faibles, observation qui a été à la base des nombreuses approches thérapeutiques tentant de réduire les conséquences néfastes des occlusions vasculaires. Qui plus

**Le transgène anti-falciformation**

Laure Coulombel

est, le codon (87) du gène  $\gamma$ , et l'acide aminé responsable de l'inhibition de la polymérisation de la chaîne  $\beta^S$  sont identifiés. L'équipe de Philippe LeBoulch tire parti de toutes ces informations et propose dans *Science* une stratégie de thérapie génique fort astucieuse puisqu'elle consiste à exprimer, à partir d'un transgène, de fortes concentrations d'une chaîne de globine  $\beta^A$  substituée par le codon (87) de la globine  $\gamma$  responsable de l'effet anti-falciformation,  $\beta^{A-T87Q}$ . Cette hémoglobine s'est avérée fonctionnelle chez des souris transgéniques pour les chaînes  $\alpha$  et  $\beta^{A-T87Q}$  y compris pour ses caractéristiques en termes d'affinité pour l'oxygène. Le transgène codant pour  $\beta^{A-T87Q}$  a ensuite été inséré dans un lentivirus dont l'expression a été restreinte à la lignée érythroïde. Le vecteur a aussi été modifié de façon à assurer la transduction de multiples copies du transgène dans les cellules, de façon à produire des quantités suffisantes de la globine « inhibitrice » dans les globules rouges. Des cellules souches médullaires de souris ont ensuite été transduites par le lentivirus et l'efficacité de la reconstitution hématopoïétique de receveurs syn- géniques normaux, irradiés et greffés avec la moelle



transduite a été vérifiée et ce sur plusieurs générations. Deux modèles de souris « drépanocytaires » ont ensuite été utilisés comme receveurs : l'un, SAD,

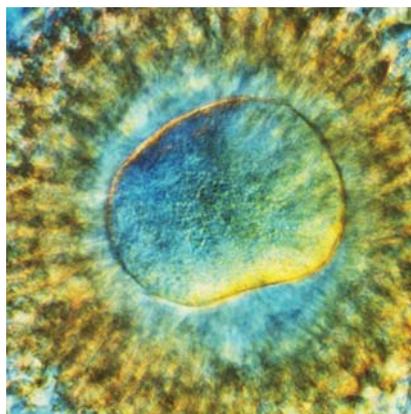
exprime des chaînes de globine humaines  $\alpha$  et  $\beta$  « super S » (super en raison de l'inclusion de deux mutations dans la chaîne  $\beta$ ), l'autre, BERK (*Berkeley*) est transgénique pour l'hémoglobine humaine mutée  $\alpha\beta^S$ , mais n'exprime aucune hémoglobine murine, les gènes codant pour les globines  $\alpha$  et  $\beta$  murines ayant été délétés. Aucun de ces deux modèles ne mime réellement la sévérité de la drépanocytose homozygote chez l'homme, mais ils permettent de tester l'efficacité des transgènes sur la correction des anomalies hématologiques, et notamment l'inhibition de la falciformation induite par l'hypoxie. Les résultats sont assez remarquables : il y a reconstitution à long terme de l'hématopoïèse par les cellules transduites, ce qui n'est pas étonnant chez la souris, et surtout on observe une correction des anomalies hématologiques (réticulocytose excessive, anémie, anomalies morphologiques des globules rouges) des souris BERK où ils sont affectés, et l'Hb  $\beta^{A-T87Q}$  représente 52% de l'Hb totale dans ce modèle. Notamment, la polymérisation de l'HbS induite par l'hypoxie était nettement diminuée, attestant de l'inhibi-

1. Pawliuk R, et al. *Science* 2001 ; 294 : 2368-71.

2. Cavazzana-Calvo M, et al. *Science* 2000 ; 288 : 669-72.

tion par l'Hb  $\beta^{A-T87Q}$  de la polymérisation de l'HbS. Un écueil demeure avant de songer à une application humaine et il est de taille. La prise de greffe de cellules souches hématopoïétiques est minimale en

l'absence d'un conditionnement par chimiothérapie ou irradiation détruisant l'hématopoïèse endogène du receveur, sauf s'il existe un avantage prolifératif des cellules greffées, comme c'était le cas dans la correction du déficit immunitaire XSCID [2]. Ce n'est pas le cas dans la drépanocytose, où la moelle est très riche, et la production de cellules érythroïdes hyperactive. Défi à relever. ♦



**> Dans les formes génétiques de la maladie d'Alzheimer,** dues à une mutation du gène des présénilines ou du précurseur du peptide  $\beta$ -amyloïde (APP), comme dans les formes sporadiques, la formation du peptide  $\beta$ -amyloïde (A $\beta$ ), auquel on attribue un rôle pathogène, est toujours augmentée. On attribue un rôle à la  $\beta$ -sécrétase (Bace) et à la  $\gamma$ -sécrétase/préséniline (enzyme ou cofacteur nécessaire) dans la voie de clivage de l'APP. Mais ces résultats posaient problème car la Ps1 et l'A $\beta$  sont localisés dans des compartiments subcellulaires différents : la majeure partie de la Ps1 est localisée

### Bace, préséniline 1 et APP voyagent dans le même compartiment

Jacques Epelbaum

dans le réticulum endoplasmique, et l'A $\beta$  est produit principalement dans les endosomes et le réseau transgolgien. Ce problème est maintenant résolu : Kamal et al. viennent d'identifier un compartiment vésiculaire axonal qui contient à la fois l'APP, Bace et la Ps1 [1]. Ces auteurs avaient précédemment montré que le transport axonal de l'APP nécessitait sa liaison à la chaîne légère de la kinésine-I, un moteur moléculaire

impliqué dans le transport axonal [2]. La localisation membranaire de la kinésine-I suggérait qu'elle puisse servir de récepteur pour l'APP. C'est effectivement le cas puisque le transport axonal de Bace, Ps1 et d'autres protéines cargos dépendantes de la kinésine-I comme TrkA, un récepteur du NGF (*nerve growth factor*), ou des protéines présynaptiques neuronales comme GAP 43 et la synapsine-1 est réduit dans le nerf sciatique et le corps calleux des souris *APP<sup>-/-</sup>*. L'existence d'une fraction vésiculaire axonale contenant Bace, APP et Ps1 a été confirmée directement par immunofluorescence chez des souris sauvages. Cette fraction a été isolée par fractionnement subcellulaire, et la formation de A $\beta$  mise en évidence à partir de cette fraction vésiculaire purifiée, *in vitro* ainsi qu'*in vivo*. La kinésine-I est donc bien un récepteur pour l'APP, rôle nécessaire au transport de Bace et de Ps1 dans un compartiment vésiculaire contenant des protéines destinées à la synapse. Il reste à déterminer si la formation du peptide A $\beta$ , qui a lieu dans ce compartiment, est impliquée ou non dans le transport axonal normal et sa dysrégulation qui caractérise la maladie d'Alzheimer. ♦

1. Kamal A, et al. *Nature* 2001 ; 414: 643-8.

2. Kamal A, et al. *Neuron* 2000 ; 28: 449-59.

> **Les îles sont de véritables laboratoires où les espèces** ont longtemps évolué en paix, avant que l'homme ne modifie ces isolats de nombreuses façons. On sait que plus une île est petite, et plus les animaux qui y vivent deviennent nains [1]. Tandis que l'île Flores, dans l'archipel de la Sonde, abrite le plus gros des lézards connus actuellement, le dragon de Komodo (*varanus komodoensis*), un varan géant qui peut dépasser 3 mètres de long et qui est capable d'attaquer un cheval sauvage ou un buffle, on vient de découvrir le lézard le plus petit du monde. Le Jaguara (*Sphaerodactylus ariasae*) mesure 16 mm et vit dans l'île Beata, une

### De la difficulté d'être une petite bête

Simone Gilgenkrantz



> **L'évolution de la taille des vertébrés** varie énormément en fonction du temps et des lieux géographiques, mais une loi générale a pu être dégagée : plus les étendues dont ils disposent sont grandes, plus les animaux sont gros. Inversement, plus une île est petite, et plus les animaux deviennent nains [1]. La quantité de nourriture dépend de la superficie du territoire, mais il faut aussi tenir compte des besoins énergétiques. C'est pourquoi : (1) il est plus facile pour les herbivores que pour les carnivores d'atteindre la taille maximale ; (2) il est plus facile pour les animaux à sang froid que pour les animaux à sang chaud de devenir très gros car leurs besoins énergétiques sont moindres. En se fondant sur ces principes généraux, et en étudiant, dans les classifications taxonomiques, les espèces les plus volumineuses que nous appellerons « maxi » (*top species* des Anglo-Saxons), des chercheurs ont tiré de nouvelles lois : (1) la masse corporelle de la maxi-espèce doit augmenter selon la surface du territoire ; (2) pour un territoire donné, la maxi-espèce herbivore est plus volumineuse que la maxi-espèce carnivore car elle dispose de nourriture en plus grande quantité ; (3) pour un territoire donné, la maxi-espèce à sang froid est plus grosse que la maxi-espèce à sang chaud [2]. A partir de ces postulats, et en calculant la masse corporelle d'une quarantaine de maxi-espèces de l'ère holocène, ces auteurs ont établi l'ordre suivant pour les maxi-espèces existant à cette époque : herbivores pœcilothermes > herbivores homéothermes > carnivores pœcilothermes > carnivores homéothermes, qui confirment les trois principes sus-mentionnés. La masse corporelle des animaux fossiles est calculée en fonction de la masse des animaux actuels de l'espèce la plus voisine. L'ère holocène

### De la difficulté d'être une grosse bête

Simone Gilgenkrantz

(65 000 ans) est choisie parce qu'elle coïncide avec l'émergence de l'homme, responsable ultérieurement de la disparition de nombreuses maxi-espèces (→). Pour les continents (Eurasie, Afrique, Amérique) et les 27 îles étudiées, compte a été tenu de l'abaissement du niveau de la mer au cours du pléistocène. Les îles trop proches d'un continent n'ont pas été retenues dans l'étude, de même que les espèces de crocodiles marins ou vivant dans les estuaires (*C. porosus*, *C. acerlatus*) capables de se disperser dans les îles. Indépendamment du recensement des maxi-espèces de cette ère géologique, l'intérêt de cette étude réside dans l'analyse des exceptions observées. La taille d'une espèce provenant d'un continent et évoluant dans une petite île va diminuer. Ainsi, le *Mammuthus exilis* de l'île de Santa Rosa avec son poids très variable (de 200 à 2 000 kg) est devenu nain par rapport au *Mammuthus colombi* (6 000 kg) dont il provient et qui existait sur les côtes californiennes (distances de 8 km). Inversement, dans une grande île, un pigeon peut devenir un gros oiseau, comme le dodo (*Raphus cucullatus*) dans l'île Maurice avec ses 19 kg. Quant aux espèces plus anciennes, comme les dinosaures, les plus grands vertébrés terrestres ayant existé, il semble d'après la masse corporelle comparée des maxi-espèces herbivores (*Sauroposeidon proteles* : 55 000 kg) et carnivores (*Tyrannosaurus rex* : 6 250 kg) qu'ils étaient des animaux à sang froid. Mais comment expliquer leur taille énorme si ce n'est pas la plus grande quantité de CO<sub>2</sub> dans l'atmosphère qui favorisait la croissance d'espèces végétales géantes. Peut-on appliquer ces lois aux poissons d'eau douce ? Effectivement, il semble que les plus grosses espèces se trouvent dans les plus grands fleuves. Que les lecteurs de *médecine/sciences* qui sont aussi pêcheurs se le disent... ♦

petite île des Caraïbes qui est, par bonheur, couverte de forêts [2].

En effet, il faut à ce plus petit des vertébrés une atmosphère humide car, avec sa surface corporelle proportionnellement beaucoup plus grande, il craint la sécheresse et la déshydratation. Il se nourrit de petits insectes, mais doit sans cesse être sur ses gardes pour n'être pas dévoré par les scolopendres et les scorpions. Mais il a toutefois de la chance, car l'île Beata est en partie un parc national gardé jalousement par les habitants, très conscients du caractère exceptionnel de leur faune. ♦

1. Marquet PA, Taper ML. *Evol Ecol* 1998 ; 12 : 127-39.

2. Hedges SB, et al. *Caribbean J Sci* 2001 ; 37 : 168-73.

(→) m/s 2001 n°1, p. 63



> On pouvait espérer que les techniques des puces à ARN permettraient d'identifier de nouveaux marqueurs pour un des cancers les plus fréquemment décelés chez l'homme, le cancer de la prostate. En effet, un des antigènes spécifiques de la prostate, PSA, a comme inconvénient majeur d'être peu spécifique d'une atteinte tumorale maligne puisqu'il est également élevé dans des hyperplasies bénignes. En couplant méthode analytique et statistique pour exploiter les résultats de leurs puces, une équipe du département de pathologie de l'Université du Michigan [1] a effectivement sélectionné plusieurs gènes dont les variations d'expression entre tissu normal et tissu cancéreux sont importantes. On y trouve, et ce n'est guère une surprise, le gène suppresseur de tumeur *PTEN*, *cadhérine-E* qui sont sous-exprimés, et le proto-oncogène *Myc* et *FAS* (*fatty acid synthase*) [2] qui sont, eux, sur-exprimés. Les variations d'expression de tels gènes sont confirmés par

### Enfin des marqueurs fiables pour le pronostic du cancer de la prostate ?

Gilles L'Allemain

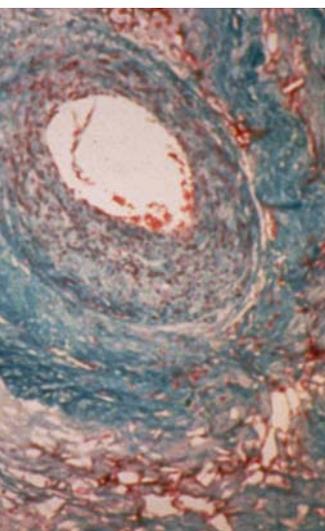
1. Dhanasekaran SM, et al. *Nature* 2001; 412: 822-6
2. Shurbaji MS, et al. *Hum Pathol* 1996; 27: 917-21.
3. Kazama Y, et al. *J Biol Chem* 1995; 270: 66-72.
4. Weston K, et al. *Oncogene* 1999; 18: 3034-8.

*Northern blot*. Les auteurs ont ensuite déterminé les quantités correspondantes de protéines en étant capables de déposer plus de 730 échantillons tissulaires sur 3 filtres membranaires à haute densité. Deux candidats se sont alors nettement dégagés : il s'agit de l'hepsine, une protéase transmembranaire à sérine qui active le facteur VII au cours de la cascade de coagulation [3], et de PIM-1, une protéine kinase à sérine et thréonine qui active le facteur de transcription Myb [4].

Toutes deux sont très faiblement présentes, ou indétectables, dans les affections bénignes de la prostate, mais sont présentes à des taux très élevés dans les cancers. Les taux d'hepsine sont déjà anormalement élevés dans les lésions pré-néoplasiques, ce qui n'est pas le cas de ceux de PIM-1.

Enfin, ces deux marqueurs disparaissent chez les patients ayant subi une prostatectomie mais dont les taux de PSA restent élevés, indicateur d'un mauvais pronostic, malgré la résection de l'organe. Ainsi, ces variations très caractéristiques de l'expression de PIM-1, et surtout de l'hepsine, semblent pouvoir en faire des marqueurs pronostiques de choix pour distinguer tumeur bénigne et maligne prostatique. ♦

\*\*\*\*\*



> Il est bien connu qu'à côté de son caractère adaptatif - à l'hypertension artérielle (HTA) par exemple - l'hypertrophie du ventricule gauche est un facteur de risque de mortalité indépendant. Sa physiopathologie est complexe, elle implique un grand nombre de facteurs mécaniques et de médiateurs, agissant eux-mêmes par l'intermédiaire de l'activation de nombreuses voies de signalisation intracellulaires.

Les plus connues sont celles des MAP-kinases et de la calcineurine. En amont, l'activation des protéines G hétérotrimériques, en particulier  $G_q$ , joue un rôle de point de contrôle majeur. De connaissance plus récente est le rôle des petites protéines G de type Ras et Rho. En particulier, Rac1 - mais pas RhoA - paraît nécessaire à l'activation des voies intracellulaires conduisant à l'hypertrophie des

1. Pracyk JB, et al. *J Clin Invest* 1998; 102: 929-36.
2. Takemoto M, et al. *J Clin Invest* 2001; 108: 1429-33.

myocytes [1], au moins en partie par l'intermédiaire de la production d'espèces réactives de l'oxygène et en particulier l'anion superoxyde ( $O_2^-$ ).

A côté de leur effet inhibiteur de la synthèse de cholestérol, les statines inhibent la synthèse d'isoprénoïdes impliqués dans la localisation subcellulaire et la fonction de nombreuses protéines dont celles de la famille Rho. Takemoto et al. [2] montrent que les statines préviennent le développement de l'hypertrophie de myocytes isolés de ventricules de rats nouveau-nés induite par l'angiotensine II (AII) par un mécanisme indépendant de la synthèse du cholestérol qui fait intervenir l'inhibition de la synthèse d'isoprénoïdes, de la géranyl-géranylation de Rho et de la production d' $O_2^-$  induite par Rac1. L'effet est également retrouvé *in vivo* chez le rat dans un modèle d'HTA induite par l'injection d'AII et dans un modèle d'hypertrophie ventriculaire sans HTA. Si l'importance de ce mécanisme est confirmée, ces résultats pourraient ouvrir de nouvelles perspectives de traitement de l'hypertrophie cardiaque et appeler, bien entendu, les essais cliniques appropriés. ♦

\*\*\*\*\*

### Les statines, encore les statines

Jean-Jacques Mercadier

> De nombreux types de cellules eucaryotes sont morphologiquement dissymétriques, polarité cellulaire qui se traduit par l'organisation de domaines membranaires

### Pas d'exocyste sans Ral(et)Sec

Thierry Galli

fonctionnellement différents. Chez la levure de boulanger, le bourgeon est un site d'exocytose polarisée et de croissance cellulaire, et son apparition précède la division cellulaire. Or on trouve, dans le bourgeon, un complexe appelé « exocyste » qui constituerait un signal pour le ciblage des vésicules d'exocytose. Ce complexe associe au moins huit protéines, dont certaines correspondent aux produits de gènes affectés dans des mutants de sécrétion (Sec3, Sec5, Sec6, Sec8, Sec 10, Sec 15). La petite GTPase Sec4 joue un rôle important dans l'exocytose chez la levure, au moins en partie avec les protéines de l'exocyste. Or, dans les organismes pluricellulaires, l'exocyste joue aussi un rôle dans l'organisation spatiale et le transport membranaire polarisé des cellules épithéliales et les neurones, deux exemples de cellules polarisées. Dans

deux articles de *Nature Cell Biology*, les équipes de J. Camonis, M. White d'une part et Y. Ohta d'autre part nous en apprennent un peu plus sur la formation de l'exocyste. Il démontrent l'implication du couple Sec5p-Ral, Sec5p étant une protéine effectrice de la petite GTPase Ral. Ral a été impliquée dans la transformation oncogénique, l'endocytose et la régulation du cytosquelette d'actine, et s'associe avec différents types de vésicules de sécrétion. La forme active de Ral (liée au GTP) interagit avec Sec5p et Ral permet l'assemblage de l'exocyste [1,2]. Ral et Sec5p contrôlent le trafic polarisé dans les cellules épithéliales, la sécrétion dans les cellules neuroendocrines [1] et la formation de filopodes induite par des cytokines dans les fibroblastes [2]. Quant on sait que Ral est activée par des sécrétagogues ou des activateurs mitogéniques, on entrevoit le lien entre des voies de signalisation importantes et le trafic membranaire polarisé. ♦

1. Moskalenko S, et al. *Nat Cell Biol* 2002 ; 4 : 66-72.
2. Sugihara K, et al. *Nat Cell Biol* 2002 ; 4 : 73-8.

> En janvier 1998, le groupe de A. Vescovi étonnait la communauté scientifique en démontrant dans *Science*

(→) m/s  
1999, n°2,  
p. 299

qu'une neurosphère pouvait reconstituer l'ensemble des lignées hématopoïétiques d'une souris irradiée [1](→). Les neurosphères, issues

### Neurohématopoïèse ou hématoneuropoïèse ?

Laure Coulombel

de la prolifération de cellules souches isolées du SNC, sont des agrégats sphériques comprenant 90 % de neurones et de cellules gliales et 10 % de cellules souches neurales, capables à leur tour de donner des neurosphères secondaires, et ainsi de suite pendant des mois. Que ces neurosphères aient un potentiel hématopoïétique était pour le moins inattendu à l'époque, et ce phénomène très rare, difficilement reproductible, avait été interprété comme une dérive de rares neurosphères cultivées longtemps *in vitro*. Or, une équipe américaine confirme le potentiel hématopoïétique de neurosphères, mais cette fois dérivées de cerveaux de fœtus humains [2]. Lorsque ces neurosphères sont micro-injectées dans des fragments osseux de moelle fœtale humaine, eux-mêmes greffés chez une souris immunodéficiente SCID, il y a différenciation des cellules de neurosphères en lymphocytes B et cellules myéloïdes humains. En présence de thymus humain, des lympho-

cytes T sont détectés, à condition que les neurosphères aient eu un premier contact avec la moelle humaine fœtale. En revanche, tous les

essais de différenciation *in vitro* des neurosphères en cellules hématopoïétiques dans les systèmes classiques de co-culture sur cellules stromales murines ont échoué. Il est difficile de se faire une idée sur le nombre de cellules

ayant ce potentiel, mais la proportion d'expériences positives n'est pas négligeable. Le mystère reste entier quant aux signaux de l'environnement médullaire fœtal responsables de l'induction de ce potentiel. Même s'il s'agit d'un événement rare, il est maintenant acquis que certaines parmi les cellules souches neurales (neurosphères) sont capables

d'emprunter des voies de spécification très différentes de leur tissu d'origine, myogénique par exemple [3], ou encore multi-tissulaire si elles sont incubées au contact de cellules embryonnaires du blastocyste [4]. Il est intéressant de remarquer que l'origine fœtale ou embryonnaire des signaux environnementaux est probablement un paramètre important. Peut-être certaines de ces cellules souches chez l'adulte ont-elles un potentiel proche de celui qui caractérise les cellules embryonnaires, mais qui serait éteint dans un environnement adulte ? ♦



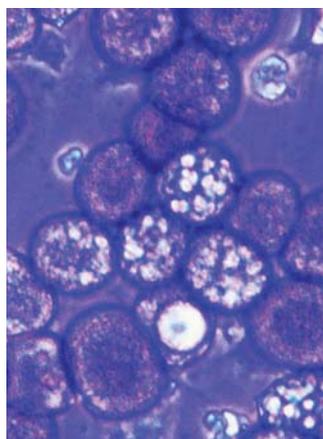
> **Le paludisme reste, avec la tuberculose et le Sida, une cause majeure de mortalité au niveau mondial. On sait aussi la rapidité avec laquelle se développe la résistance aux thérapeutiques actuellement disponibles. C'est dire l'intérêt d'une approche vaccinale. Un essai récent a été fait en Gambie auquel ont collaboré des laboratoires anglais de Banjul (MRC), de Londres et de Cambridge et la Compagnie GlaxoSmithKline [1]. Le vaccin, dirigé contre la phase pré-érythrocytaire du paludisme, a utilisé une protéine de fusion entre la partie C-terminale d'une protéine de surface circumsporozoïte du *Plasmodium falciparum*, porteuse d'épitopes spécifiques, et la totalité de l'antigène de surface de l'hépatite B, AgHbs. Un nouvel adjuvant, AS02 (GlaxoSmithKline**

### Un essai de vaccination contre le paludisme à *Plasmodium falciparum*

Dominique Labie

1. Bojang KA, et al. *Lancet* 2001 ; 358 : 1927-34.

Biologicals) était adjoint à cette protéine de fusion. Le vaccin RTS,S/AS02 a été utilisé en double aveugle chez des hommes de 18 à 45 ans, à demi-immunisés et sous surveillance. Le contrôle était un vaccin antirabique Mériex HDCV, utile en lui-même dans cette population. En prenant comme indication le premier épisode de paludisme clinique, cet épisode était nettement plus précoce chez les sujets témoins n'ayant pas reçu le vaccin antipaludéen ( $p=0,018$ ). Le vaccin s'est avéré efficace, immunogénique, bien toléré, son efficacité ne se limitant pas à la souche utilisée pour sa fabrication, la protection fournie s'atténuant cependant progressivement. Des essais ultérieurs devraient affiner ces premiers résultats. ♦



> **L'obésité s'accompagne** fréquemment d'un ensemble d'anomalies cardiovasculaires et métaboliques (dyslipidémie, diabète non insulino-dépendant), regroupées sous le terme de

cette enzyme amplifie l'action cellulaire des glucocorticoïdes dans ces deux tissus. Une série d'observations récentes révèle l'importance de la  $11\beta$ -HSD-1 : (1) son

### Obésité et syndrome métabolique

Michèle Guerre-Millo

« syndrome métabolique ».

Les études épidémiologiques ont établi que l'accumulation de tissu adipeux viscéral est le meilleur indicateur de risque dans ce domaine. Très tôt, il est apparu que

l'excès de glucocorticoïdes devait participer au développement de l'obésité viscérale et de ses complications, puisque les patients atteints du syndrome de Cushing présentent typiquement ce phénotype. Plus que les niveaux circulants, ce sont les concentrations cellulaires de glucocorticoïdes qui pourraient être déterminantes. Celles-ci sont contrôlées par la  $11\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 ( $11\beta$ -HSD-1) qui catalyse la régénération de formes actives (cortisol) à partir de formes inactives (corticostérone), principalement dans le foie et le tissu adipeux. On estime donc que

1. Rask E, et al *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1418-21.
2. Morton NM, et al *J Biol Chem* 2001; 276: 41293-300.
3. Masuzaki H, et al *Science* 2001; 294: 2166-70.
4. Berger J, et al *J Biol Chem* 2001; 276: 12629-35.

expression est augmentée dans le tissu adipeux chez l'obèse [1]; (2) sa délétion chez la souris améliore le métabolisme glucido-lipidique [2]; (3) le phénotype des souris sur-exprimant la  $11\beta$ -HSD-1 spécifiquement dans le tissu adipeux associe obésité viscérale, hyperlipidémie et résistance à l'insuline, ce qui récapitu-

le le syndrome métabolique [3]. Dans ce dernier modèle, l'enzyme est sur-exprimée dans tous les dépôts adipeux et c'est l'existence d'un plus grand nombre de récepteurs qui augmente l'effet des glucocorticoïdes dans les dépôts mésentériques. De plus, bien que les mécanismes mis en jeu restent à décrypter, cette manipulation génétique prouve que la seule augmentation de la  $11\beta$ -HSD-1 dans le tissu adipeux compromet l'homéostasie pondérale et métabolique de l'animal entier. Ce qui, bien sûr, ouvre la voie à la recherche de drogues capables de réduire l'activité de cette enzyme, ce que font précisément les thiazolidinediones utilisées actuellement dans le traitement du diabète non-insulino-dépendant [4]! ♦



> **Si les humains se reconnaissent par le regard, ou l'effluve d'un « parfum », les rongeurs - beaucoup plus prosaïquement - le font par leur odeur, et celle de leur urine en particulier.** En témoigne le degré de sophistication du système des MUP (*major urinary proteins*). Ces protéines, identifiées depuis longtemps, sont capables de lier des phéromones volatiles, qui attirent mâles et femelles, mais contrôlent aussi l'ovulation chez la femelle et l'attitude agressive des mâles. La famille de gènes qui codent pour les MUP est très complexe, multigénique, et chaque locus porte de multiples allèles. L'élément nouveau que décrit une équipe

anglaise dans *Nature* [1] est que le profil biochimique des MUP représente une carte d'identité odorante, spécifique de chaque souris, combinant environ 7-12 MUP

### La trace urinaire ... carte d'identité infalsifiable !

Laure Coulombel

par souris, chaque combinaison dégageant une odeur propre, et ce indépendamment des composés volatiles qui peuvent s'y lier. Le travail expérimental est fondé sur une analyse comportementale qui utilise deux critères : le temps pendant lequel une souris « hume » une trace urinaire définie par les auteurs, et également le nombre de traces urinaires qu'elle laisse en réponse à son investigation. Le mâle repère vite (50 secondes) la marque MUP de congénères de son espèce, mais s'attarde (100 secondes) sur celle laissée par un mâle d'une

espèce différente, et dépose au-dessus ses propres marques urinaires (>50-100 dépôts). Il est intéressant de

noter que la souris ne s'attarde pas sur une trace dont le profil des MUP est identique au sien, même si elle provient

d'une souris génétiquement différente par ailleurs; en revanche, une urine de la même fratrie mais de profil MUP différent est reconnue comme « étrangère » et induit en réaction le dépôt d'une marque urinaire. Frère ou pas, compagnon de cage ou pas, aucune importance, seul le profil MUP est important. Le mécanisme par lequel agissent les MUP est encore bien obscur : on ne sait pas si ce sont les composés adsorbés sur les MUP qui sont détectés ou si ceux-ci ne servent qu'à attirer les souris de loin, et qu'ensuite, une fois qu'elles sont au contact des récepteurs de l'organe voméronasal des rongeurs, ce sont les MUP elles-mêmes qui déclenchent leur réaction. Le polymorphisme de ces protéines se traduit essentiellement par des différences des domaines en surface de la protéine, mais on ne peut pas exclure que la poche de liaison du corps volatile, plus enfouie, soit aussi sujet à une variation de structure, entraînant une différence de liaison des composés qui serait détectée. On a aussi décrit la fixation de certains composés chimiques volatiles sur des antigènes du CMH, autre famille très polymorphe, située sur un chromosome différent de celui des MUP (→) m/s 2002, n°1, p. 38

MUP et CMH. ♦

> **Le numéro de décembre 2001 de médecine/sciences** vient d'être consacré au métabolisme osseux, et il nous faut déjà le mettre à jour ! En effet, un groupe de chercheurs vient d'identifier un membre de la famille des récepteurs des LDL, le LRP5, comme un protagoniste important dans le contrôle de l'ostéogenèse et de l'acquisition de la masse osseuse [1]. Des mutations de LRP5 ont été identifiées chez des sujets atteints du syndrome ostéoporotique-pseudogliomal, caractérisé par une perte osseuse importante et des fractures, et des anomalies de développement de l'œil. La similitude du phénotype observé chez les sujets atteints suggère un mécanisme par perte de fonction de LRP5. Un certain nombre d'arguments suggèrent que LRP5 pourrait altérer la prolifération et/ou la différenciation des ostéoblastes. En effet, les ostéoblastes différenciés expriment LRP5 *in vivo*, et son expression est augmentée par la *bone morphogenetic protein-2* (BMP-2), un activateur de la différenciation ostéoblas-

1. Gong Y, et al. *Cell* 2001 ; 107 : 513-23.

tique. LRP5 est impliquée dans la voie de signalisation de Wnt dans les cellules mésenchymateuses avant qu'elles ne s'engagent dans la voie de différenciation ostéoblastique, et interagit avec les membres de la famille Wnt3a et Wnt1 dans la signalisation Wnt/ $\beta$ -caténine. Des études fonctionnelles ont de plus montré que la perte de fonction de LRP5, induite par des formes mutantes de LRP5 agissant comme des dominants négatifs, réduit l'expression d'un marqueur ostéoblastique précoce induite par Wnt3a et la BMP-2, et inhibe la formation osseuse *in vitro*. Ces nouvelles données placent LRP5 comme un nouvel acteur de régulation de l'ostéogenèse et de l'acquisition de la masse osseuse par un mécanisme impliquant la voie de signalisation Wnt. ♦

### Un nouvel acteur contrôlant l'ostéogenèse et la masse osseuse

Pierre Marie



## Prédisposition génétique au cancer du foie

Robert Barouki

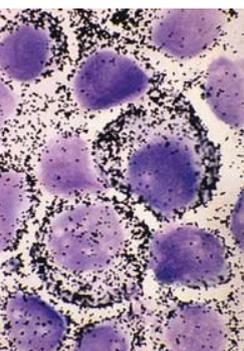
> **La carcinogénèse hépatique** est une maladie multifactorielle ; outre l'infection par les virus de l'hépatite B et C, la consommation d'alcool, l'exposition à des xénobiotiques toxiques comme

l'aflatoxine et certaines maladies génétiques, constituent des facteurs de risque bien établis. Cette diversité étiologique ainsi que la synergie probable entre la prédisposition génétique et les causes environnementales ont amené certains chercheurs à s'intéresser aux polymorphismes des gènes des enzymes du métabolisme des xénobiotiques. Dans un travail récent, une équipe allemande a mis en évidence une association entre le risque de carcinome hépatocellulaire et certains polymorphismes du gène de l'uridine 5'phosphate-glucuronosyltransférase 1A7 (UGT1A7) [1]. Les UGT sont des enzymes de phase II capables de transférer le glucuronate sur des molécules endogènes comme la bilirubine et sur des xénobiotiques. En rendant ces molécules plus hydrophiles, ces enzymes contribuent à leur élimination

et donc à leur détoxification. Il s'agit en réalité d'une famille de protéines ayant des modes d'expression dif-

férents. L'UGT1A7 est exprimée dans les tissus en contact avec l'extérieur comme l'épithélium oro-pharyngé et le revêtement des alvéoles pulmonaires, et elle jouerait un rôle dans la détoxification des carcinogènes inhalés ou ingérés. Elle n'est pas exprimée dans le foie. Un des variants du gène de l'UGT1A7 (l'allèle *UGT1A7\*3*) est retrouvé chez 75 % des patients ayant un cancer hépatique alors qu'il n'est retrouvé que chez 22 % des témoins (facteur de risque de 10). A l'inverse, l'allèle sauvage présent chez 42 % des témoins n'est retrouvé que chez 6 % des patients. Or, l'activité enzymatique de la protéine codée par l'allèle variant est déficiente. Cette forte association illustre le rôle important que jouent les déficits des systèmes de détoxification (y compris ceux qui ne sont pas exprimés dans le foie) dans la pathogénie du cancer hépatique. Il s'agit là d'un bel exemple d'interaction entre gènes et environnement. ♦

1. Vogel A, et al. *Gastroenterology* 2001 ; 121 : 1136-44



## > Le syndrome de Bartter, une tubulopathie rénale

transmise sur un mode autosomique récessif, résulte d'un défaut d'absorption de NaCl dans un segment du tubule rénal, la portion large de la branche ascendante de l'anse de Henle. Le transport de NaCl dans ce segment implique, sur la membrane apicale, un cotransport  $\text{Na}^+, \text{K}^+ - \text{Cl}^-$

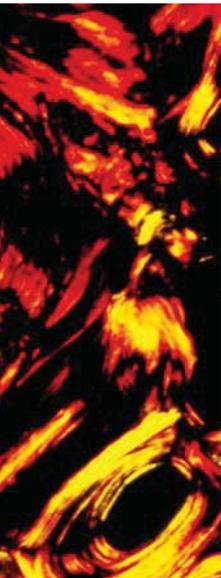
associé à un canal potassique (ROMK) et, sur la membrane basolatérale, la  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$  et des canaux chlore CIC-Kb. Des mutations dans les gènes codant pour ces entités (à l'exception de la  $\text{Na}^+, \text{K}^+ - \text{ATPase}$ ) sont responsables de diverses formes du syndrome de Bartter. Birkenhäger et al. [1] viennent d'identifier un gène, *BSND*, responsable d'une quatrième variante du syndrome de Bartter qui, à la différence des autres, est associée à une surdité neurosensorielle. Le laboratoire de T.J. Jentsch, qui a découvert la famille des canaux Cl-CIC, a exploré la fonction de la barttine par expression hétérologue [2]. Il démontre que cette protéine n'a pas d'activité canal par elle-même mais s'associe spécifiquement à deux canaux chlore CIC (CIC-Ka et -Kb) pour

1. Estévez R, et al., *Nature* 2001 ; 414 : 558-61.  
2. Birkenhäger J, et al. *Nat Genet* 2001 ; 29 : 310-4.

favoriser leur insertion dans la membrane plasmique. Ceci explique *a posteriori* pourquoi ces canaux CIC chez l'homme et leurs orthologues murins (CIC-K1 et -K2) ne produisent pas de courants  $\text{Cl}^-$  (ou des courants très faibles) lorsqu'ils sont exprimés seuls dans l'ovocyte de xénope. En accord avec le phénotype observé chez les sujets analysés, des marquages immunohistochimiques chez la souris localisent la barttine sur la membrane basolatérale des parties du tube rénal qui expriment CIC-K2 (et aussi CIC-K1) et dans les cellules marginales de la strie vasculaire de l'oreille interne (où elle est également co-localisée avec ces deux canaux). La découverte de la barttine est importante à plus d'un titre : physiopathologique, mais également fondamentale, puisque c'est la première sous-unité régulatrice des canaux CIC qui soit identifiée. Comme cette dernière ne fonctionne qu'avec les canaux CIC-K et que la famille CIC comprend 9 membres au total chez le mammifère, il faut s'attendre à l'identification d'autres « barttines ». ♦

## La barttine responsable d'un syndrome de Bartter

Jacques Teulon



> Par une approche de greffe de moelle à des receveurs irradiés, deux équipes démontrent que

ce tissu est source de précurseurs de cellules mésangiales. Dans l'étude de Imasawa *et al.* [1], les cellules médullaires greffées provenaient d'une souris transgénique pour la GFP (*green fluorescent protein*). Des cellules GFP+ étaient visibles dans les glomérules du receveur dès 4 semaines après la greffe, et leur nombre augmenta jusqu'à la 24<sup>e</sup> semaine, date de la fin de l'étude. Ces cellules furent identifiées comme mésangiales après culture des glomérules isolés parce qu'elles se contractaient en présence d'angiotensine II et étaient positives pour la desmine en immunofluorescence. Cornacchia *et al.* [2] ont franchi une étape supplémentaire en montrant que des lésions de sclérose glomérulaire pouvaient être transmises par greffe de moelle osseuse. Des souris ROP ont reçu de la moelle osseuse de souris *ROP<sup>Os/+</sup>*. La mutation (*Os*) sur le chromosome 8 est associée à une hypertrophie glomérulaire et à des lésions de sclérose glomérulaire lorsqu'elle survient sur un fond génétique approprié. Les génotypes *+/+* et *Os/+* peuvent être aisément distingués par PCR. Or, dans 9 cas sur 10, les glomérules des souris ROP greffées avec la moelle osseuse *ROP<sup>Os/+</sup>* exprimaient le génotype

### La moelle osseuse, une vraie caverne d'Ali-Baba !

Raymond Ardaillou

*Os/+* du donneur. Chez 9 de ces souris, les glomérules étaient hypertrophiés avec des

lésions de sclérose. Le génotype des cellules mésangiales et endothéliales obtenues à partir de cultures de glomérules du receveur était *Os/+*. Des cellules musculaires lisses dérivées de la crosse de l'aorte avaient également ce même génotype. Or, les cellules mésangiales provenant des cellules médullaires *Os/+* greffées conservaient une propriété caractéristique, une synthèse diminuée de la MMP2, métalloprotéase jouant un rôle clé dans la dégradation du collagène. Cette moindre expression de la MMP2 pourrait être à l'origine du développement de la sclérose glomérulaire. Ces deux articles n'ont pas détecté de macrophages dans les glomérules des receveurs, observation qui infirme ainsi la notion communément admise que les cellules dérivées de la moelle osseuse observées dans les glomérules sont exclusivement des macrophages. D'un point de vue thérapeutique, ces observations sont à double tranchant : une greffe de cellules médullaires à partir d'un donneur normal histocompatible pourrait améliorer les lésions glomérulaires de sclérose, mais attention à ne pas perpétuer, voire aggraver des lésions par la greffe de précurseurs exprimant un phénotype pathologique. ♦

1. Imasawa T, *et al.* *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12 : 1401-9.
2. Cornacchia F, *et al.* *J Clin Invest* 2001 ; 108 : 1649-56.

> L'interleukine -25 (IL-25) est arrivée dans *Immunity* de décembre 2001 [1]. C'est une cytokine pro-inflammatoire proche par sa structure de l'IL-17 (vous souvenez-vous ?). Administrée à forte dose à la souris, l'IL-25 induit une démargination des éosinophiles, une augmentation des IgE, IgG1 et IgA, et une altération des muqueuses gastriques et pulmonaires sous forme d'une hyperplasie épithéliale et d'une hypersecrétion de mucus. Tous ces symptômes sont la conséquence de l'induction, par l'IL-25, d'une synthèse accrue de cytokines de type Th2 :  
l'IL-5 induit l'éosinophilie,

1. Fort MM, *et al.* *Immunity* 2001 ; 15 : 985-95.

l'IL-4 est responsable de la synthèse accrue des Ig, et

l'IL-13 des altérations muqueuses. Si l'IL-25 est produite par les lymphocytes T activés, en revanche ses cibles cellulaires ne sont pas identifiées, probablement s'agit-il de cellules accessoires. Rappelons pour mémoire que l'IL-17, elle, induit une réaction de type polynucléose, par le biais de l'induction d'IL-1, d'IL-6 et de TNF-α. À suivre... ♦

### Le registre sans fin des interleukines

Laure Coulombel

Les brèves de ce numéro ont été préparées par **Raymond Ardaillou** Inserm U.489, Hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75970 Paris Cedex 20, France. **Robert Barouki** Inserm U.490, Toxicologie moléculaire, Faculté de médecine, 45, rue des Saints-Pères, 75270 Paris Cedex 06, France. **Laure Coulombel** Inserm U.421, Faculté de médecine, 8, rue du Général Sarrail, 94010 Créteil, France. **Jacques Epelbaum** Dynamique des systèmes neuro-endocriniens, Centre Paul Broca, 2ter, rue d'Alésia, 75014 Paris, France. **Thierry Galli** Inserm U.536, Centre de recherche Inserm, 17, rue du Fer à Moulin, 75005 Paris, France. **Simone Gilgenkrantz** 9, rue Basse, 54330 Clerey-sur-Brenon, France. **Michèle Guerre-Millo** Inserm U.465, Institut biomédical des Cordeliers, 15, rue de l'École de Médecine, 75006 Paris, France. **Gilles L'Allemain** Centre de biochimie Cnrs/Inserm, Faculté des Sciences, Parc Valrose, 06108 Nice Cedex 02, France. **Dominique Labie** Inserm U.129, ICGM, CHU Cochin, 24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France. **Pierre Marie** Inserm U.349, Hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise Paré, 75475 Paris Cedex 10, France. **Jean-Jacques Mercadier** Inserm U.460, Faculté Xavier Bichat, 16, rue Henri Huchard, BP 416, 75870 Paris Cedex 18, France. **Jacques Teulon** Inserm U.426, Faculté Xavier Bichat, 16, rue Henri Huchard, BP 416, 75870 Paris Cedex 18, France.



## > Vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales



- > Des articles rédigés par des médecins et des chercheurs reconnus sur la scène internationale qui posent avec rigueur les bases des débats scientifiques.
- > Des synthèses, éditoriaux, dossiers techniques et analyses toujours replacés dans leur contexte pour que l'information soit la plus exacte, intelligible et objective.
- > La dimension humaine privilégiée, avec l'analyse des retombées diagnostiques, thérapeutiques, la prévention et l'éthique liées aux nouvelles avancées.

- > Un panorama clair et concis de l'actualité scientifique : des nouvelles, des brèves, des données chiffrées, des repères et perspectives pour qu'aucun fait significatif ne vous échappe.

Chaque mois,  
avec les articles de référence de M/S

Chaque jour,  
sur [www.medecine-sciences.org](http://www.medecine-sciences.org)

M/S, c'est l'essentiel du savoir biomédical

10 numéros par an,  
indexé dans  
Current Contents/Life Sciences  
EMBASE (Excerpta Medica)  
Pascal (INITS/CNRS),  
Cabs, Biosis

### Tarifs d'abonnement pour M/S - 2002

	France	UE et Suisse	Canada	USA/Mexique	Autres pays
<b>Particuliers</b>	<input type="checkbox"/> 115 €	<input type="checkbox"/> 115 €	<input type="checkbox"/> 95 \$ CAN	<input type="checkbox"/> 95 \$ US	<input type="checkbox"/> 115 €
<b>Institutions</b>	<input type="checkbox"/> 263 €	<input type="checkbox"/> 305 €	<input type="checkbox"/> 190 \$ CAN	<input type="checkbox"/> 190 \$ US	<input type="checkbox"/> 321 €
<b>Étudiants</b>	<input type="checkbox"/> 58 €	<input type="checkbox"/> 58 €	<input type="checkbox"/> 55 \$ CAN	<input type="checkbox"/> 55 \$ US	<input type="checkbox"/> 58 €

sur présentation de photocopie R°/V° de la carte d'étudiant

#### MES COORDONNÉES

NOM ..... PRÉNOM .....

ADRESSE .....

.....

CODE POSTAL ..... VILLE .....

PAYS ..... TEL / .....

#### MON RÈGLEMENT

- Par chèque à l'ordre de EDK (France, UE et Suisse)
- Par chèque à l'ordre de Médecine/Sciences (Canada, USA et Mexique)
- Par carte de crédit  Visa  Eurocard Mastercard  Amex

Carte n°

Date d'expiration       Signature

Pour recevoir une facture, cochez cette case

À découper et à renvoyer à :

#### ATEI

3, avenue Pierre Kerautret,  
93230 Romainville,  
France.

#### Médecine/Sciences

500, rue Sherbrooke Ouest,  
bureau 800,  
Montréal  
Québec H3A 3C6  
Canada.

Conformément à la loi Informatique et Libertés du 6 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification des données personnelles vous concernant.