

■■■ **Un paludisme spécifique de la grossesse.** Une susceptibilité particulière à l'infestation paludéenne est fréquente au cours des première et seconde grossesses, même chez des femmes ayant développé leur immunité par un long séjour en zone endémique. Ce paludisme de la grossesse est une entité clinique spécifique, grave, potentiellement mortelle pour l'enfant et la mère. Cette susceptibilité disparaît chez les multipares, l'explication ne peut donc pas être simplement l'immunosuppression due à la grossesse elle-même. Le phénomène en cause vient d'être mis en évidence par une équipe de recherche de l'armée américaine au Kenya [1]. Partant du fait que le placenta est connu comme un site préférentiel de séquestration des globules rouges infectés, les auteurs ont isolé des érythrocytes à partir de placentas et les ont comparés à des cellules de la circulation périphérique. Ces dernières sont connues pour adhérer à de nombreux récepteurs de la surface endothéliale: thrombospondine, CD36, molécules d'adhérence intercellulaire ou vasculaire (ICAM-1, VCAM-1), E-sélectine. Une glycosamine, la chondroïtine sulfate A (CSA) a été donnée comme récepteur potentiel. Des expériences d'adhérence et de compétition *in vitro* ont montré que les érythrocytes placentaires adhèrent très spécifiquement à la CSA, et pratiquement à aucune des autres protéines testées, pas plus qu'à la chondroïtine sulfate B (CSB). Le même phénomène peut être démontré au niveau des tissus, trophoblastes et ponts syncytiaux, coïncidant avec la localisation des infections spontanées. Ces observations évoquent fortement l'existence d'une sous-population de *P. falciparum*, recrutée chez les primipares par sa fixation au CSA, le placenta étant alors un substrat spécifique présent pour la première fois. L'infestation, encore possible au cours d'une seconde grossesse, s'atténue ultérieurement par développement normal d'une immunité. Il est tentant de rappo-

cher ce phénomène du polymorphisme génétique connu du *Plasmodium*, l'expression de centaines de variants du gène *var* se traduisant par une dérive phénotypique elle-même responsable d'une variabilité de l'adhérence à l'endothélium vasculaire (*m/s n° 8/9, vol. 12, p. 1032*); une adhérence spécifique au CSA d'apparition nouvelle au cours de la première grossesse sera éliminée au cours des grossesses ultérieures par l'installation d'une immunité; l'identification de ce gène *var* spécifique peut faire espérer une thérapie ciblée sur le gène ou le récepteur.

[1. Fried M, Duffy PE. *Science* 1996; 272: 1502-4.]

■■■ **La virulence est transmise aux vibrions cholériques par infection phagique.** *Vibrio cholerae*, l'agent responsable du choléra, possède deux facteurs de virulence essentiels dont la régulation est coordonnée: la toxine cholérique et des *pili* (TCP, *toxin-coregulated pili*) indispensables à la colonisation intestinale. Cependant, l'énorme majorité des vibrions cholériques sont des contaminants avirulents des eaux polluées et les mécanismes de l'acquisition brutale de la virulence, responsables de dramatiques épidémies de choléra, étaient jusqu'à présents inconnus. Deux chercheurs de Boston (MA, USA) travaillant sur la mise au point d'un vaccin anticholérique amélioré viennent de faire faire un pas de géant à la compréhension des mécanismes biologiques d'acquisition de la virulence par *Vibrio cholerae*. Waldor et Mekalanos ont en effet démontré que le gène de la toxine cholérique, ou cholératoxine (CT) était transporté par un phage filamenteux appelé CTX ϕ [1]. Les auteurs ont tout d'abord remplacé le gène CT d'une souche virulente par un gène de résistance à un antibiotique et ont cocultivé cette bactérie avec des *Vibrios cholerae* non virulents. Ils ont pu observer un faible

pourcentage d'acquisition de la résistance à l'antibiotique par les souches initialement non virulentes. Ce phénomène se produit beaucoup plus fréquemment dans les conditions d'une lumière intestinale de souris qu'*in vitro*, indiquant que des facteurs intestinaux pourraient faciliter le transfert. Ce transfert est lié à un phage filamenteux CTX ϕ dont le récepteur est le *pilus* TCP qui est ainsi un facteur de virulence à un double titre: indispensable à la colonisation entérocytaire, il l'est également à l'acquisition du gène de cholératoxine. Dans ce contexte, la co-régulation de l'expression des gènes TCP et CT est un intéressant exemple de coévolution entre une cellule et l'un de ses parasites. Ce transfert du gène de cholératoxine par infection phagique indique qu'il faut être extrêmement prudent dans l'utilisation des vaccins vivants atténués contre le choléra, pourtant très souhaitables pour tenter de conférer une immunité durable. En effet, l'infection de ces souches avirulentes par un phage CTX ϕ est théoriquement possible. Pour éviter cela, l'utilisation de souches vaccinales dépourvues de *pili* pourrait être la plus grande sécurité, à condition naturellement que le pouvoir vaccinant de ces bactéries le permette.

[1. Waldor MK, Mekalanos J. *Science* 1996; 272: 1910-4.]

M/S ANNIVERSAIRE EN VIDÉO-CASSETTES

Les conférences de la journée du 10^e anniversaire de médecine/sciences du 16 mars 1995 sont disponibles sur vidéo-cassettes auprès de :

ASSOCIATION DIFFUSION DES CONNAISSANCES
2, avenue Léon-Bernard,
35043 Rennes Cedex, France.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Le lysosome reconnaît ses « proies » avant de les dégrader : identification d'un récepteur sélectif.** La dégradation de certaines protéines cytosoliques est une fonction importante du lysosome qui implique la formation de vésicules dans les processus d'autophagie ou bien la mise en jeu de molécules chaperons facilitant la capture et la dégradation de la protéine concernée. Un aspect important de ce processus lysosomal vient d'être révélé par la découverte, au niveau de la membrane du lysosome, de récepteurs sélectifs qui reconnaissent les substrats condamnés à la protéolyse lysosomale [1]. C'est à partir de membranes lysosomales de foie de rat qu'a été identifiée et purifiée une protéine de 96 kDa capable d'interagir avec la RNase A ou la GAPDH (glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase), deux substrats sélectifs des lysosomes. Après séquençage, la protéine est apparue correspondre en fait à la protéine membranaire lysosomale LGP96, identifiée dès 1989 et sans fonction connue à ce jour [2]. Plusieurs observations confirment la fonction « réceptrice » de la protéine lysosomale identifiée : (1) un peptide de 12 acides aminés correspondant à la région cytosolique de la protéine, ou bien un anticorps polyclonal dirigé contre ce peptide, abolit la liaison de la RNase A ou de la GAPDH aux membranes lysosomales ; (2) une molécule chaperon, la protéine HSC73, qui facilite le transport sélectif de certaines protéines cytosoliques vers le lysosome,

stimule la liaison de la RNase A et de la GAPDH à la LPG96 ; (3) *in vivo*, dans des cellules CHO transfectées avec un vecteur d'expression de la LPG96 humaine, plus de 80 % de la protéine recombinante est retrouvée dans la fraction lysosomale des cellules, et l'activité protéolytique lysosomale basale ou stimulée (lors du retrait de sérum du milieu de culture) est fortement augmentée ; (4) l'activation du processus de protéolyse lysosomale est directement liée à la quantité de protéine LPG96 surexprimée dans les cellules transfectées, celle-ci apparaissant ainsi comme une composante limitante dans la machinerie de dégradation protéolytique. Enfin, alors que la surexpression de LPG96 ne s'accompagne d'aucune augmentation du nombre de lysosomes, ni de variation dans la croissance cellulaire et la synthèse protéique, on observe, en revanche, une plus grande efficacité des lysosomes isolés dans le transport et la dégradation de GAPDH *in vitro*. La reconnaissance sélective des substrats au niveau de la membrane lysosomale est donc probablement une fonction essentielle de LPG96. En outre, dans ce nouveau champ d'investigation, déterminer si cette protéine intervient aussi directement sur la « capture » des protéines par le lysosome est une des nombreuses questions à élucider.

[1. Cuervo AM, Dice JF. *Science* 1996 ; 273 : 501-3.]

[2. Noguchy Y, *et al.* *Biochem Biophys Res Commun* 1989 ; 164 : 1113-20.]

DIU DE PHARMACOLOGIE CLINIQUE PÉDIATRIQUE Recherche biomédicale et médicaments en Pédiatrie Session 1996-1997

Organisé par les Facultés de Médecine de
Tours – Cochin – Saint-Antoine – Lariboisière-Saint-Louis – Nancy – Bordeaux – Rouen.

Objectif : Acquisition d'une meilleure connaissance du médicament et de son évaluation chez l'enfant.

Enseignement : 5 modules de 2,5 jours (jeudi et vendredi toute la journée et samedi matin).

Programme : Méthodologie • Aspects législatifs, éthiques et réglementaires • Principes de Pharmacologie en Pédiatrie (maturation des récepteurs pharmacocinétique, pharmacovigilance, pharmaco-épidémiologie, médicaments, grossesses et allaitement) • Applications à l'évaluation et à l'utilisation des médicaments en pédiatrie (antipyrétiques, antalgiques, anticancéreux, antibiotiques, anesthésiques, anti-épileptiques, anti-asthmatiques, médicaments du SIDA, etc.).

Les cours auront lieu à Paris (Faculté de Médecine de Saint-Antoine) et débuteront en décembre 1996.

Informations Pr E. Autret et Mlle V. Laurent (secrétariat)

Pharmacologie Clinique, CHU Bretonneau, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours Cedex, France.

Tél. : 47.47.80.29 – Fax : 47.47.38.26. **Pré-Inscriptions avant le 15 octobre 1996**