

Les nouvelles de ce numéro

ont été préparées par :

Jean-Pierre Bouvet⁽¹⁾

Elisabeth Bursaux

Pierre Castelnau⁽²⁾

Patrick Charnay⁽³⁾

Jean-Paul Concorde⁽⁴⁾

Erick Denamur⁽⁵⁾

Jean-Claude Dreyfus

Daniel Durocher⁽⁶⁾

Thomas Hulsey⁽⁷⁾

Jean-Pierre Julien⁽⁸⁾

Axel Kahn

Vincent Lotteau

Sylvain Meloche⁽⁹⁾

Mona Nemer⁽⁶⁾

Patrice E. Poubelle⁽¹⁰⁾

Pierre-Yves Robillard⁽¹¹⁾

Philippe Sansonetti⁽¹²⁾

Sylvie Schneider-Maunoury⁽³⁾

Piotr Topiko⁽³⁾

Arturo Zychlinsky⁽¹²⁾

(1) Unité d'immunologie microbienne, Institut Pasteur, 28, rue du Docteur-Roux, 75724 Paris Cedex 15, France.

(2) Service de génétique, CHRU Bretonneau, 37000 Tours, France.

(3) Inserm U. 368, École Normale Supérieure, 46, rue d'Ulm, 75230 Paris Cedex 05, France.

(4) Imperial Cancer Research Fund, PO Box 123, 44 Lincoln's Inn Fields, Londres WC2A 3PX, Grande-Bretagne.

(5) Inserm U. 120, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France.

(6) Laboratoire de développement et différenciation cardiaques, Institut de recherches cliniques de Montréal, 110, avenue des Pins, Ouest, Montréal Québec H2W 1R7, Canada.

(7) Medical University of South Carolina, Children's Hospital, Division of Neonatology, 171, Ashley avenue, Charleston, South Carolina 29425, États-Unis.

(8) Centre de recherche en neurosciences, Hôpital Général de Montréal, 1650, avenue Cedar, Montréal Québec H3G 1A4, Canada.

(9) Centre de recherche, Hôtel-Dieu de Montréal, 3850, rue Saint-Urbain, Montréal Québec H2W 1T8, Canada.

(10) Centre de recherche en rhumatologie et immunologie, CHUL, Québec, Canada.

(11) Unité de néonatalogie, Maternité, service du Pr. Janky, CHU, BP 465, 97159 Pointe-à-Pitre Cedex, Guadeloupe, France.

(12) Unité de pathogénie microbienne moléculaire, Inserm U. 389, Institut Pasteur, 28, rue du Docteur-Roux, 75724 Paris Cedex 15, France.

SOMMAIRE DES NOUVELLES BRÈVES

L'ADN/vaccin par voie intradermique (p. 127).

Insuffisance rénale chronique et protéine inhibitrice des fonctions granulocytaires (GIP) ; un facteur de dysrégulation de l'immunité locale sur-synthétisé par les cellules mésangiales (p. 135).

Implication de la famille des MAP kinases dans le contrôle de l'osmolarité cellulaire (p. 136).

La thérapie génique dans le traitement des resténoses artérielles a fait ses preuves chez le porc (p. 136).

Des mutations du gène *NF-H* des neurofilaments qui prédisposent à la sclérose latérale amyotrophique (p. 137).

Thérapie génique des maladies dominantes : l'exemple de la drépanocytose (p. 137).

Découverte d'un nouvel inhibiteur de la croissance des neurones (p. 138).

L'ataxie épisodique est une maladie familiale rare, provoquant des crises d'ataxie généralisée sans manifestation entre les crises (p. 138).

L'immunité systémique intravaginale : un espoir pour l'induction d'une protection locale anti-VIH ? (p. 138).

Absence d'empreinte génomique sur le chromosome 7 masculin (p. 139).

La mort cellulaire dans le thymus enfin démontrée (p. 139).

L'albinisme avec présence de tyrosinase (OCA2) (p. 141).

La cyclophiline A, un chaperon du virus VIH-1 (p. 144).

Les femmes porteuses de la mutation Leyden du facteur V accroissent leur risque de thrombose veineuse lorsqu'elles prennent des contraceptifs oraux (p. 144).

Dernière née des NGF, la neurotrophine 6 (p. 145).

Un TCR pré-T au cours du développement des thymocytes (p. 145).

Oscillator, un mutant létal de la souris-unité α du récepteur du glycolle (p. 146).

Des opérons chez les eucaryotes (p. 146).

Exclusion allélique des récepteurs olfactiques (p. 147).

Épidémie de grossesses extra-utérines dans le monde développé (p. 147).

Protection et réparation des épithéliums, un nouveau rôle des lymphocytes T $\gamma\delta$ (p. 147).

A quoi servent les œstrogènes chez l'homme ?

Les ovaires et les testicules fabriquent les mêmes molécules, la différence n'étant que quantitative ; les androgènes sont des intermédiaires obligés de la fabrication des œstrogènes, tant chez l'homme que chez la femme. La biosynthèse des œstrogènes, à partir de stéroïdes en C19, est catalysée par un complexe enzymatique appelé aromatasé. Des déficits en aromatasé, et donc en œstrogènes, ont été rapportés récemment dans la littérature, provoquant chez des jeunes filles et jeunes femmes un pseudo-hermaphrodisme avec virilisation progressive à la puberté ou au cours d'une grossesse [1] ; on pensait jusqu'à présent qu'un déficit total en activité œstrogénique serait létal, empêchant en particulier l'implantation de l'em-

bryon. Un tel déficit, qui peut être réalisé par une abolition de la transmission du signal œstrogénique, a été obtenu chez la souris par mutation insertionnelle du gène codant pour le récepteur des œstrogènes : en réalité les souris des deux sexes sont viables ; les femelles sont stériles et ont une minéralisation squelettique défectueuse, les mâles ont aussi un défaut de minéralisation squelettique et une oligospermie [2]. Un cas de mutation du gène du récepteur des œstrogènes vient d'être décrit, qui apporte des éléments d'information importants sur l'effet des œstrogènes chez l'homme [3].

Le patient, un homme de 28 ans de très grande taille (2,04 m), consultait en orthopédie pour un *genu valgum*

■■■ BRÈVES ■■■

progressif. Les radiographies montraient la persistance de cartilages de conjugaison. Il n'avait pas d'antécédent médical notable en dehors d'une apophysite tibiale antérieure (ostéochondrose de croissance) traitée par le repos à l'âge de 20 ans : il avait grandi régulièrement, ne se rappelant pas de poussée de croissance, était devenu pubère à un âge normal. Fait surprenant : ses membres inférieurs et ses pieds n'avaient jamais cessé de grandir doucement depuis l'adolescence et le rapport des tailles de la moitié supérieure du corps et de la moitié inférieure était un peu bas. L'examen radiographique de son squelette révélait un âge osseux de 15 ans et l'examen rétrospectif des radiographies montrait une quasi-absence de maturation osseuse au cours des dix années précédentes. La densité osseuse était très diminuée. Le premier bilan endocrinien montrait deux choses : un test de tolérance au glucose légèrement perturbé et des concentrations d'œstrogènes, de FSH et de LH élevées alors que les concentrations d'androgènes étaient normales. Le premier diagnostic de résistance aux œstrogènes fit instaurer un traitement par de fortes doses d'éthinyl-œstradiol sans aucun résultat, ni sur le débit de renouvellement osseux et la déminéralisation, ni sur les concentrations de gonadotropines, ce qui fit rechercher une anomalie génique du récepteur des œstrogènes. On mit alors en évidence la substitution d'une base dans le codon 157 de l'exon 2 du gène, entraînant le remplacement d'un codon arginine par un codon stop [3]. La mutation était présente à l'état homozygote, les parents étaient cousins issus de germains.

Ce cas clinique montre que les manifestations phénotypiques majeures de l'absence d'effet des œstrogènes concernent l'os : croissance ininterrompue, défaut de maturation du squelette, ostéoporose. Les œstrogènes jouent donc un rôle de premier plan dans le développement osseux tant chez les filles que chez les garçons. On considère généralement que la poussée de croissance pubertaire et la maturation des épiphyses dépendent des œstrogènes chez les filles et des androgènes chez les gar-

çons ; l'association étroite entre les hormones sexuelles et l'avancement de l'âge osseux dans les pubertés précoces vient à l'appui de cette hypothèse. Mais ce qui ressort de l'étude présentée ici, c'est que les œstrogènes jouent un rôle dans la croissance pubertaire et la maturation osseuse dans les deux sexes ; les androgènes seuls ne permettent pas la maturation osseuse et le maintien de la minéralisation ; les œstrogènes ont un rôle crucial dans la minéralisation osseuse chez les hommes comme chez les femmes. Une conclusion identique a été obtenue chez les souris dont le gène du récepteur a été inactivé.

La concentration élevée d'œstrogènes chez ce malade suggère une augmentation de l'activité aromatasase, ce qui permet, malgré la production exagérée de FSH et LH, à la concentration d'androgènes de ne pas dépasser la normale ; elle montre aussi que, même chez l'homme, la régulation de la sécrétion des hormones gonadotropes est sous le contrôle de la transmission du signal des œstrogènes et qu'elle est ici dérégulée en l'absence de récepteur fonctionnel des œstrogènes.

Enfin, il est à noter que la mère du malade a eu trois fausses-couches spontanées. L'état d'hétérozygote pour la mutation du récepteur des œstrogènes altère-t-il la fertilité ?

E.B.

1. Dreyfus JC. Déficit en aromatasase placentaire et pseudo-hermaphrodisme féminin. *médecine/sciences* 1994 ; 10 : 342-3.

2. Lubahn DB, Moyer JS, Golding TS, Couse JF, Korach KS, Smithies O. Alteration of reproductive function but not prenatal sexual development after insertional disruption of the mouse estrogen receptor gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; 90 : 1162-6.

3. Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen R, Specker B, Williams TC, Lubahn DB, Korach KS. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 1056-61.

■■■ L'ADN/vaccin par voie intradermique. L'un des plus grands espoirs d'une utilisation à court terme de l'ADN à des fins thérapeutiques est ce que l'on appelle l'ADN/vaccin. Initialement, il avait été démontré que l'injection directe par voie intramusculaire d'ADN « nu » permettait un transfert dans un certain pourcentage de cellules musculaires et, le cas échéant, une réponse immunitaire contre la protéine codée par cet ADN (*m/s* n° 4, vol. 9, p. 482). Depuis, de nombreux travaux ont été menés sur l'utilisation de cette forme de vaccination dont les avantages théoriques sont évidents : l'ADN est une molécule peu onéreuse et stable ; le transfert d'ADN dans une cellule doit provoquer une réponse immunitaire mettant en jeu une réaction cellulaire puisque l'antigène est synthétisé par les cellules de l'hôte, comme dans le cas des infections virales. Raz *et al.*, de La Jolla (CA, USA), en collaboration avec la firme Vical qui a déposé une demande de brevet pour l'utilisation thérapeutique de l'ADN nu, viennent maintenant de montrer que la voie intradermique semblait encore plus efficace que la voie intramusculaire. Un plasmide contenant une insertion codant pour la nucléoprotéine du virus influenza peut, injecté par voie ID, entraîner une réponse immunitaire de très bonne qualité et prolongée, sans aucun effet secondaire [1]. L'efficacité de cette méthode permet même de suggérer qu'une immunisation contre des protéines codées par de l'ADN provenant d'agents infectieux et pénétrant dans les cellules de la peau pourrait être un phénomène physiologique. Quoi qu'il en soit, ces résultats augmentent encore les perspectives de la vaccination génétique, la réponse immune étant ici obtenue avec une concentration d'ADN considérablement inférieure à celle nécessaire lorsqu'elle est administrée par voie intramusculaire.

[1. Raz E, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; 91 : 9519-23.]