

## Un rôle physiologique des plasmalogènes : la protection contre le stress oxydatif et l'excès d'iode

Jean-Marie Boeynaems  
Valérie Panneels  
Jacqueline Van Sande  
Jean-Claude Braekman

Les plasmalogènes constituent une classe particulière de glycérophospholipides membranaires particulièrement abondants dans le cerveau et le cœur. Leurs fonctions seraient liées à la réactivité chimique particulière de leur fonction éther vinylique ; ils semblent jouer un rôle important dans la lutte contre les oxydants puisque les cellules qui en sont dépourvues par mutation génétique montrent une hypersensibilité vis-à-vis des oxydants. Ce sont, en outre, des intermédiaires dans la synthèse du 2-iodohexadécane dans les thyrocytes, composé qui relayerait l'autorégulation des fonctions thyroïdiennes devant un excès d'iodure. L'étude des plasmalogènes pourrait ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques dans la lutte contre les oxydations cellulaires ou comme médicaments antithyroïdiens.

### ADRESSES

J.M. Boeynaems : chargé de cours à l'université libre de Bruxelles. V. Panneels : boursière de l'Ir-sia. J. Van Sande : chef de travaux à l'université libre de Bruxelles. Institut de recherche interdisciplinaire, faculté de médecine, 808, route de Lennik, 1070 Bruxelles, Belgique. J.C. Braekman : professeur à l'université libre de Bruxelles. Laboratoire de chimie bio-organique, faculté des sciences, 50, avenue F.D. Roosevelt, 1050 Bruxelles, Belgique.

Les plasmalogènes constituent une classe particulière de glycérophospholipides membranaires, présentant une caractéristique structurale unique : un groupe éther vinylique,  $-O-CH=CH-$ , sur la position *sn*-1 du glycérol au lieu de la fonction ester habituelle. Minoritaires dans des organes comme le foie ou le rein, les plasmalogènes sont, en revanche, abondants dans le myocarde et le cerveau, où ils représentent de l'ordre de 30 % des phospholipides totaux, ainsi que dans les polynucléaires neutrophiles, les macrophages et la glande thyroïde. Le principal plasmalogène est la plasményléthanolamine (1-alk-1-ényl-2-acyl-glycérophospho-

éthanolamine) qui, dans le myocarde, représente jusqu'aux deux tiers des éthanolamine glycérophospholipides [1]. La plasménylcholine est en général moins abondante, sauf dans le cœur. Bien que plusieurs hypothèses aient été émises, le rôle physiologique spécifique des plasmalogènes est longtemps resté un mystère. Deux lignes de recherche complètement différentes ont abouti au cours des dernières années à proposer des rôles originaux, en relation directe avec la présence du groupement éther vinylique. Après un rappel de la biosynthèse des plasmalogènes et de différentes hypothèses sur leur rôle, cet article présentera les nouvelles données qui montrent

l'importance des plasmalogènes dans la protection contre le stress oxydatif et l'excès d'iode.

## Structure et biosynthèse des plasmalogènes

La biosynthèse *de novo* de la plasményléthanolamine et de la plasménylcholine se fait à partir du dihydroxy-acétone phosphate (figure 1) (pour revue, voir [2]). Les enzymes qui catalysent les deux premières étapes sont localisées dans les peroxysomes, les étapes ultérieures se passant dans le réticulum endoplasmique. Les peroxysomes sont des organites cellulaires ubiquitaires, dans lesquels se déroulent des processus métaboliques très diversifiés :  $\beta$ -oxydation des acides gras à longue chaîne, catabolisme des prostaglandines, biosynthèse des acides biliaires, dégradation de l'eau oxygénée par la catalase... (pour revue, voir [3]). Du fait de cette localisation particulière, les taux de plasmalogènes sont fortement abaissés dans des maladies génétiques affectant les peroxysomes : le syndrome de Zellweger (*m/s* n°6, vol. 4, p. 391) [4], dans lequel les peroxysomes ne sont pas formés, ou la chondrodysplasie rhizomélique punctiforme [5], dans laquelle certaines de leurs fonctions métaboliques sont déficientes. Comme le déficit en plasmalogènes n'est qu'une des nombreuses anomalies biochimiques présentes dans ces maladies, il n'est pas possible de tirer des conclusions sur le rôle physiologique des plasmalogènes à partir des phénotypes observés. Alternativement à la biogenèse *de novo*, les plasmalogènes peuvent être formés dans le réticulum endoplasmique *via* la récupération de résidus 1-O-alkyl-*sn*-glycérol (figure 1). La plasmánylcholine, un intermédiaire dans la biosynthèse de plasménylcholine, est également le précurseur d'un important médiateur des réactions inflammatoires et allergiques : le PAF-acéther (figure 1) [6, 7].

## Hypothèses sur le rôle des plasmalogènes

Au vu de l'abondance des plasmalogènes dans les tissus excitables, myocarde et cerveau, il a été proposé qu'ils interviendraient dans les flux

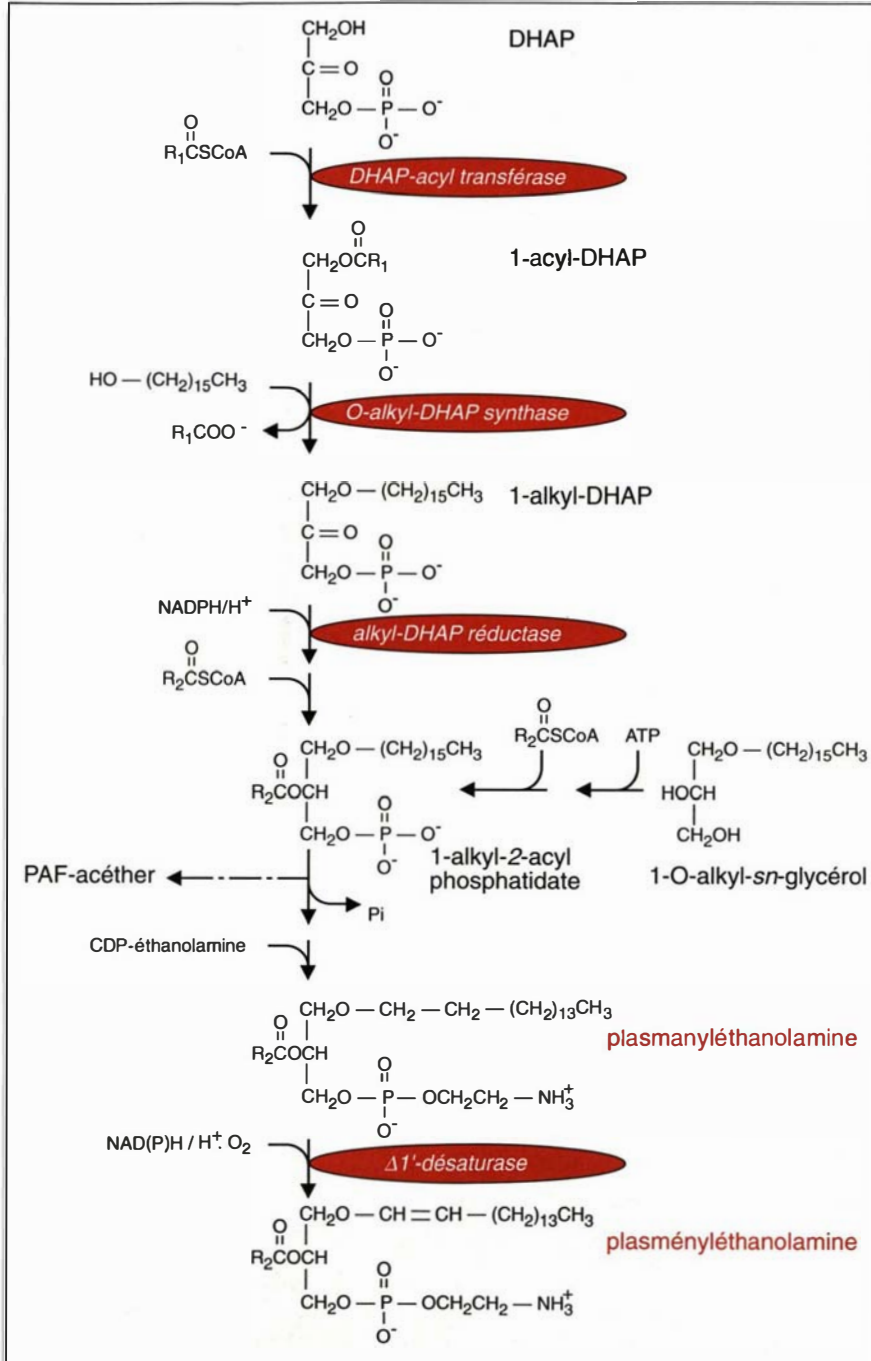


Figure 1. Étapes de la biosynthèse de la plasményléthanolamine. La figure montre que les plasmalogènes (plasményléthanolamine ou plasménylcholine) sont formés, soit *de novo* au départ de dihydroxy-acétone phosphate, soit par la récupération de résidus 1-O-alkyl-*sn*-glycérol. Une bifurcation de cette voie de biosynthèse aboutit au PAF-acéther. DHAP : dihydroxyacétone phosphate.

## RÉFÉRENCES

1. Gross RW. High plasmalogen and arachidonic acid content of canine myocardial sarcolemma : a fast atom bombardment mass spectroscopic and gas chromatography-mass spectroscopic characterization. *Biochemistry* 1984 ; 23 : 158-65.
2. Hajra AK, Bishop JE. Glycerolipid biosynthesis in peroxisomes via the acyl dihydroxyacetone phosphate pathway. *Ann NY Acad Sci* 1982 ; 386 : 170-82.
3. Latruffe N. Les peroxysomes et la prolifération cellulaire ou la prise en compte d'un organite méconnu. *médecine/sciences* 1992 ; 8 : 239-48.
4. Heymans HSA, Schutgens RBH, Tan R, van den Bosch H, Borst P. Severe plasmalogen deficiency in tissues of infants without peroxisomes (Zellweger syndrome). *Nature* 1983 ; 306 : 69-70.
5. Hoeffler GS, Hoeffler PA, Watkins WW, Chen A, Moser V, Baldwin B, McGillivray J, Charrow JM, Friedman L, et al. Biochemical abnormalities in rhizomelic chondrodysplasia punctata. *J Pediatrics* 1988 ; 112 : 726-33.
6. Pretolani M, Vargaftig B. Rôle du PAF-acéther dans les réactions inflammatoires et allergiques. *médecine/sciences* 1987 ; 3 : 508-14.
7. Braquet P, Touqui L, Shen TY, Vargaftig BB. Perspectives in platelet-activating factor research. *Pharmacol Rev* 1987 ; 39 : 97-145.
8. Ford DA, Gross RW. Plasmalogen is the major storage depot for arachidonic acid in rabbit vascular smooth muscle and is rapidly hydrolyzed after angiotensin II stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 3479-83.
9. Loeb LA, Gross RW. Identification and purification of sheep platelet phospholipase A<sub>2</sub> isoforms. *J Biol Chem* 1986 ; 261 : 10467-70.
10. Goldfine H, Johnston NC, Mattai J, Shipley GG. Regulation of bilayer stability in *Clostridium butyricum*: studies on the polymorphic phase behavior of the ether lipids. *Biochemistry* 1987 ; 26 : 2814-22.
11. Pak JH, Bork VP, Norberg RE, Creer MH, Wolf RA, Gross RW. Disparate molecular dynamics of plasmalogen and phosphatidylcholine bilayers. *Biochemistry* 1987 ; 26 : 4824-30.
12. Yavin E, Gatt S. Oxygen-dependent cleavage of the vinyl ether linkage of plasmalogens. *Eur J Biochem* 1972 ; 25 : 431-6.
13. Jones R, Mann FRS. Lipid peroxides in spermatozoa: formation, role of plasmalogen, and physiological significance. *Proc R Soc Lond* 1976 ; 193 : 317-33.
14. Barker MO, Brin M. Mechanisms of lipid peroxidation in erythrocytes of vitamin E-deficient rats and in phospholipid model systems. *Arch Biochem Biophys* 1975 ; 166 : 32-40.
15. Demediuk P, Saunders RD, Anderson DK, Means ED, Horrocks LA. Membrane lipid changes in laminectomized and traumatized cat spinal cord. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985 ; 82 : 7071-5.
16. Morand OH, Zoeller RA, Raetz CRH. Disappearance of plasmalogens from membranes of animal cells subjected to photosensitized oxidation. *J Biol Chem* 1988 ; 263 : 11597-606.
17. Morand OH. Reactivity of plasmalogens to singlet oxygen and radicals. *Meth Enzymol* 1994 ; 234 : 603-20.
18. Zoeller RA, Raetz CRH. Isolation of animal cell mutants deficient in plasmalogen biosynthesis and peroxisome assembly. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986 ; 83 : 5170-4.
19. Zoeller RA, Morand OH, Raetz CRH. A possible role for plasmalogens in protecting animal cells against photosensitized killing. *J Biol Chem* 1988 ; 263 : 11590-6.
20. Hoeffler G, Paschke E, Hoeffler S, Moser AB, Moser HW. Photosensitized killing of cultured fibroblasts from patients with peroxisomal disorders due to pyrene fatty acid-mediated ultraviolet damage. *J Clin Invest* 1991 ; 88 : 1873-9.

ioniques transmembranaires, soit directement comme ionophores, soit indirectement en modulant l'activité des canaux ioniques [1]. Cette hypothèse hautement spéculative n'a jamais été étayée par des faits. Selon une autre hypothèse, les plasmalogènes joueraient un rôle dominant dans le stockage de l'acide arachidonique et sa mobilisation. En effet, dans certains types cellulaires, la plasményléthanolamine constitue le principal réservoir d'acide arachidonique estérifié [8] et certaines phospholipases présenteraient une sélectivité pour les plasmalogènes [9]. Cependant, un tel rôle n'est pas spécifique aux plasmalogènes, puisque d'autres classes de phospholipides contiennent de l'acide arachidonique, et son lien avec la présence du groupe éther vinylique n'est pas évident. Une troisième théorie repose sur des études physico-chimiques de membranes artificielles [10, 11]. Celles-ci ont démontré que la plasményléthanolamine est moins mobile que la phosphatidyléthanolamine et qu'elle augmente l'ordre et la stabilité de la bicouche lipidique : ces propriétés sont une conséquence directe de la présence du groupe éther vinylique.

## Fonction antioxydante des plasmalogènes

Il est bien connu des chimistes que l'oxygène singulet peut attaquer la double liaison d'un groupe éther vinylique. Ce concept est à la base de quelques études préliminaires dans lesquelles a été explorée la possibilité que les plasmalogènes exercent une fonction d'antioxydant. L'oxydation spontanée des plasmalogènes en système acellulaire s'accompagne du clivage du groupe éther vinylique avec formation d'aldéhydes [12]. L'incubation aérobie des spermatozoïdes [13], l'exposition d'érythrocytes à l'eau oxygénée [14] et la compression de la moelle épinière du chat [15] entraînent une diminution du contenu cellulaire en plasmalogènes. Cependant, comme les produits de cette dégradation n'ont pas été caractérisés, il n'est pas certain que cette réduction résulte d'une oxydation de la fonction éther vinylique et la possibilité de l'attaque par une phospholipase ne peut être exclue. Cette ligne de recherches a été



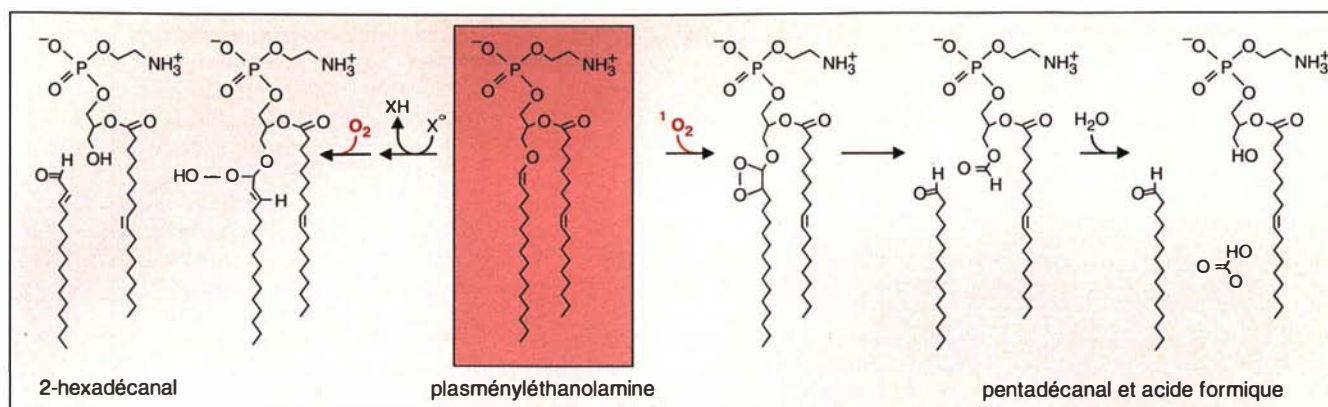


Figure 2. **Mécanismes de clivage des plasmalogènes lors d'un stress oxydatif.** La figure illustre l'existence de plusieurs possibilités. La première, qui est étayée par des données expérimentales, est une réaction avec l'oxygène singulet entraînant la formation d'un intermédiaire dioxétane qui se décompose ultérieurement en lysophosphatidyléthanolamine, pentadécanal et acide formique (partie droite du schéma). Par ailleurs, une réaction radicalaire pourrait conduire à la formation de 2-hexadécanal (partie gauche du schéma) : à ce jour, cette dernière hypothèse n'a pas été démontrée de manière concluante.

alors développée par Morand, Raetz et Zoeller qui ont utilisé une double approche, génétique et biochimique. D'une part, des cellules CHO (*Chinese hamster ovary*) ont été chargées en un agent photosensibilisateur, l'acide 12-(1'-pyrène)dodécanoïque (P12), et irradiées avec de la lumière UV afin de déclencher la production d'oxygène singulet [16, 17]. Ce stress oxydatif s'est accompagné d'une réduction du contenu cellulaire en plasményléthanolamine, avec formation de lysophosphatidyléthanolamine, de pentadécanal et d'un aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé, le 2-hexadécanal (figure 2). Par ailleurs, des cellules CHO ont été soumises à l'action d'un agent mutagène et des clones déficients en dihydroxy-acétone phosphate acyltransférase, l'enzyme catalysant la première étape de la biosynthèse des plasmalogènes, ont été sélectionnés : ces cellules sont dépourvues de peroxyosomes et ont une teneur en plasmalogènes réduite de 90 % par rapport aux cellules sauvages [18]. Le traitement par P12 et la lumière UV produit la mort des cellules CHO d'une manière dépendante de la concentration. Les cellules mutées déficientes en plasmalogènes présentent une sensibilité accrue à l'action cytotoxique de la combinaison P12/UV [19]. L'ajout au milieu de culture de 1-O-hexadécyl-*sn*-glycérol, un précurseur des plasmalogènes qui court-circuite les

étapes peroxysomales de leur biosynthèse, restaure le contenu en plasményléthanolamine des cellules CHO mutées et rétablit leur résistance à la combinaison P12/UV. Ces dernières données démontrent que l'hypermotivité au stress oxydatif des cellules mutées résulte bien de la déficience en plasmalogènes et pas d'une autre conséquence biochimique de la perte des peroxyosomes. Ces résultats obtenus sur cellules CHO sont confirmés par l'observation que des fibroblastes de malades atteints du syndrome de Zellweger ou de chondrodysplasie rhizomélque punctiforme présentent également une hypersensibilité au stress oxydatif induit par la combinaison P12/UV [20].

### Formation et action d'iodoaldéhydes dans la glande thyroïde

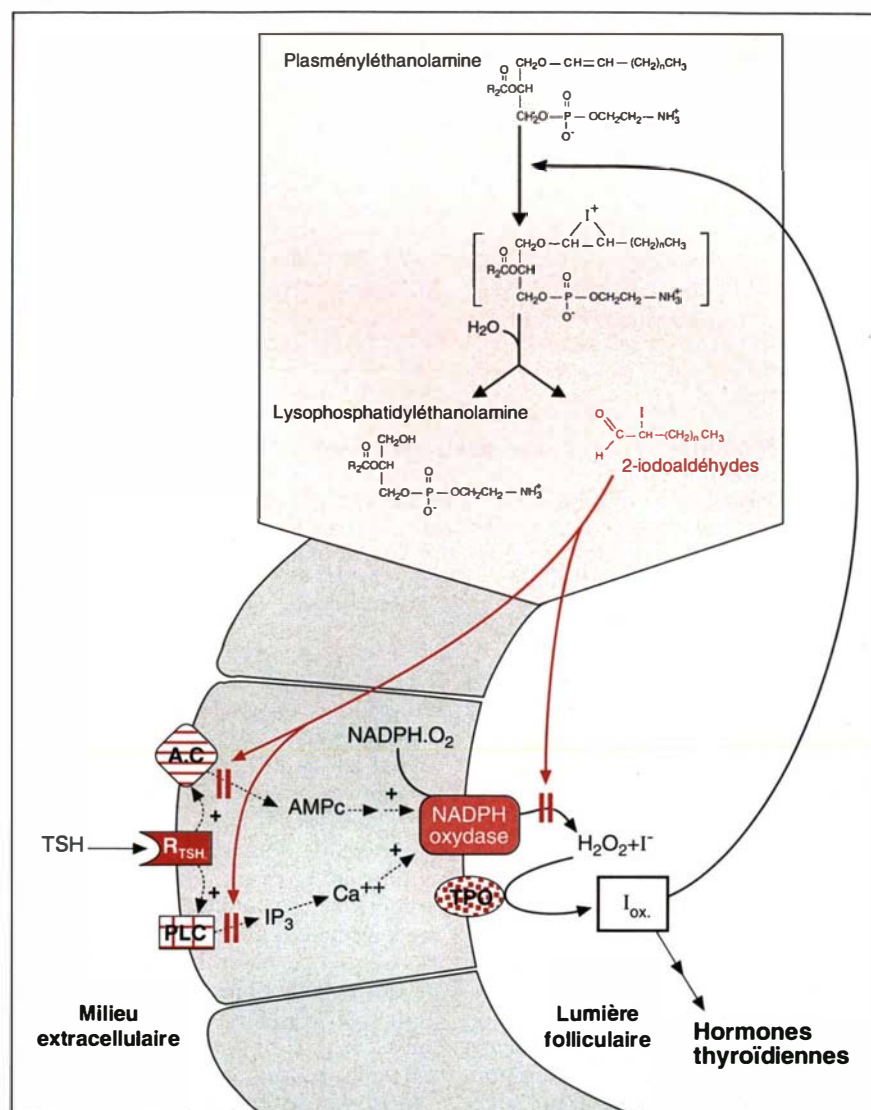
Une étape clé de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes est l'iodation de résidus tyrosyl dans la thyroglobuline, catalysée par la peroxydase thyroïdienne. Celle-ci utilise deux substrats : l'iodure, avidement capté par les cellules thyroïdiennes, et l'eau oxygénée, produite par une NADPH oxydase membranaire, enzyme ou complexe enzymatique non encore isolé [21]. Il est connu de longue date que d'autres substrats que des résidus tyrosyl de la thyroglobuline sont iodés dans la glande thy-

roïde, en particulier des lipides [22]. La structure de ces iodoalipides est restée complètement inconnue jusqu'à ce que notre laboratoire démontre que les principaux d'entre eux sont des 2-iodoaldéhydes : 2-iodohexadécanal et 2-iodooctadécanal [23] (figure 3). Ces iodo-aldéhydes peuvent être obtenus en incubant des plasmalogènes avec la lactoperoxydase, en présence d'iodure et d'eau oxygénée [23]. La biosynthèse des 2-iodoaldéhydes résulte donc de la liaison d'une forme réactive d'iode ( $I^\circ$  ou  $I^+$ ) à la fonction éther vinylique des plasmalogènes, immédiatement suivie de son clivage (figure 3). Ce type de réaction rappelle évidemment l'attaque de la plasményléthanolamine par des formes réactives d'oxygène, décrite précédemment. Par analogie, l'iodation des plasmalogènes dans la thyroïde pourrait constituer un mécanisme de détoxification des formes réactives d'iode, susceptibles de réagir avec des protéines cellulaires et de les inactiver.

Mais il y a plus : les iodoaldéhydes formés par cette réaction de détoxification exercent des effets régulateurs sur la glande thyroïde. Il faut rappeler ici que l'iodure est à la fois un précurseur des hormones thyroïdiennes et un modulateur de l'activité thyroïdienne. Étant donné la rareté de l'iodure dans la nature et la variabilité de son apport alimentaire,

## RÉFÉRENCES

21. Michot JL, Dème D, Virion A, Pomier J. Relation between thyroid peroxidase,  $H_2O_2$  generating system and NADPH-dependent reductase activities in thyroid particulate fraction. *Mol Cell Endocrinol* 1985; 41 : 211-21.
22. Wolff J. Excess iodide inhibits the thyroid by multiple mechanisms. In: Ekholm R, Kohn LD, Wollman SH eds. *Control of the thyroid gland. Regulation of its normal function and growth*. New York : Plenum Press, 1989 : 211-24.
23. Pereira A, Braekman JC, Dumont JE, Boeynaems JM. Identification of a major iodolipid from the horse thyroid gland as 2-iodohexadecanal. *J Biol Chem* 1990; 265 : 17018-25.
24. Wolff J, Chaikoff IL. Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of thyroid function. *J Biol Chem* 1948; 174 : 555-64.
25. Van Sande J, Grenier G, Willems C, Dumont JE. Inhibition by iodide of the activation of the thyroid 3',5' cyclic AMP system. *Endocrinology* 1975; 96 : 781-6.
26. Corvilain B, Van Sande J, Dumont JE. Inhibition by iodide of iodide binding to proteins: the « Wolff-Chaikoff » effect is caused by inhibition of  $H_2O_2$  generation. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 154 : 1287-92.
27. Ohayon R, Boeynaems JM, Braekman JC, Van de Bergen H, Gorin Y, Virion A. Inhibition of thyroid NADPH-oxidase by 2-iodohexadecanal in a cell-free system. *Mol Cell Endocrinol* 1994; 99 : 133-41.
28. Panneels V, Van den Bergen H, Jacoby C, Braekman JC, Van Sande J, Dumont JE, Boeynaems JM. Inhibition of  $H_2O_2$  production by iodoaldehydes in cultured dog thyroid cells. *Mol Cell Endocrinol* 1994; 102 : 167-76.
29. Panneels V, Van Sande J, Van den Bergen H, Jacoby C, Braekman JC, Dumont JE, Boeynaems JM. Inhibition of human thyroid adenyl cyclase by 2-iodoaldehydes. *Mol Cell Endocrinol* 1995 (sous presse).



**Figure 3. Production et action des 2-iodoaldéhydes dans la glande thyroïde.** Dans les cellules folliculaires thyroïdiennes, le récepteur de l'hormone thyroïdienne (TSH) est couplé à deux mécanismes effecteurs : l'adényl cyclase (AC) et la phospholipase C (PLC). Les messagers engendrés par ces deux enzymes sont, d'une part, l'AMPc et, d'autre part, l'inositol(1,4,5)-trisphosphate (IP3), qui produit une augmentation de la concentration cytoplasmique de calcium libre. Ces voies de signalisation activent toutes deux une NADPH oxydase productrice d' $H_2O_2$ , localisée à la membrane apicale des cellules folliculaires. En présence d' $H_2O_2$ , la peroxydase thyroïdienne (TPO) convertit l'iodure en une forme réactive ( $I_{ox}$  :  $I^+$  ou  $I^0$ ), qui est incorporée dans des résidus tyrosyl de la thyroglobuline : le couplage des résidus iodotyrosyl ainsi formés engendre les hormones thyroïdiennes. Alternativement, la réaction d' $I_{ox}$  avec le groupe éther vinylique des plasmalogènes membranaires engendre des 2-iodoaldéhydes, via un intermédiaire instable (entre crochets). Les 2-iodoaldéhydes inhibent la NADPH oxydase elle-même, ainsi que la formation des deux signaux impliqués dans sa stimulation par la TSH : il en résulte une réduction de la production d' $H_2O_2$  qui entraîne une inhibition de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes.



la cellule thyroïdienne est équipée de mécanismes efficaces de capture et de stockage destinés à optimiser son utilisation. Cette efficacité même recèle un danger potentiel : l'exposition soudaine à un excès d'iodure pourrait entraîner une production excessive d'hormones thyroïdiennes induisant un état de thyrotoxicose. On comprend dès lors l'émergence de plusieurs mécanismes de régulation par lesquels l'iodure inhibe sa propre capture par la thyroïde, la biosynthèse des hormones thyroïdiennes et leur sécrétion [22]. Ces actions inhibitrices sont d'ailleurs à la base de l'utilisation clinique de l'iode comme agent antithyroïdien. Parmi cette constellation d'effets inhibiteurs, deux actions de l'iodure émergent : l'inhibition par l'iodure de sa propre oxydation, classiquement appelée effet Wolff-Chaikoff [24], et l'inhibition de l'adénylyl cyclase [25]. Dès 1948, Wolff et Chaikoff ont montré que l'administration d'iodure au rat induit une réduction rapide de l'oxydation de l'iodure par la peroxydase thyroïdienne et de son incorporation dans la thyroglobuline [24]. Cette inhibition de l'iodation résulte d'une diminution de la production d'eau oxygénée [26]. Par ailleurs, l'iodure inhibe l'adénylyl cyclase, le principal mécanisme effecteur auquel est couplé le récepteur de la thyrotropine, activateur physiologique de la thyroïde : une inhibition de tous les effets stimulants de la thyrotropine sur la thyroïde en résulte [25]. Cet effet de l'iodure requiert sa capture dans la glande et son oxydation, suggérant le rôle d'un médiateur iodé, dont l'identité est longtemps restée mystérieuse. Des résultats récents suggèrent que les 2-iodoaldéhydes seraient les médiateurs de ces effets régulateurs de l'iodure (figure 3). En effet, le 2-iodohexadécanal inhibe la production d'eau oxygénée par la NADPH oxydase thyroïdienne [27, 28] et l'activité de l'adénylyl cyclase [28]. Une étude de la relation structure-activité a montré que la fonction aldéhyde et l'iode en  $\alpha$  de celle-ci sont tous deux indispensables à l'inhibition de l'adénylyl cyclase par le 2-iodohexadécanal, qui par ailleurs partage toutes les caractéristiques connues de l'inhibition de la cyclase par l'iode [29].

## Conclusion

Deux lignes de recherche complètement indépendantes aboutissent donc à la même conclusion : un rôle physiologique spécifique des plasmalogènes est lié à la réactivité chimique particulière de leur fonction éther vinylique qui leur permet de neutraliser des formes réactives d'oxygène d'une part, d'iode d'autre part. Outre son rôle immédiat de protection contre l'action cytotoxique de ces espèces réactives, le clivage des plasmalogènes produit des aldéhydes à longue chaîne dont certains – c'est le cas des 2-iodoaldéhydes – peuvent jouer un rôle dans la régulation cellulaire. De nombreuses questions attendent encore une réponse. Le mécanisme biochimique de l'action des 2-iodoaldéhydes reste à déterminer. La fonction antioxydante des plasmalogènes a été démontrée dans un modèle très particulier de photosensibilisation, dont la pertinence physiopathologique est limitée à l'œil et à la peau. Jouent-ils un rôle dans d'autres formes de stress oxydatif et quelle est leur importance par rapport à d'autres antioxydants naturels, comme la vitamine E par exemple ? Enfin, ces études débouchent sur une perspective thérapeutique : certains composés contenant une fonction éther vinylique pourraient constituer de nouvelles classes d'agents antioxydants ou de médicaments antithyroïdiens ■

## TIRÉS À PART

J.M. Boeynaems.

## Summary

### A physiological role of plasmalogens: the protection against oxidative stress and iodine excess

Plasmalogens constitute a peculiar class of glycerophospholipids characterized by a unique structural feature: a vinyl ether group on the *sn*-1 position of glycerol instead of the usual ester function. The specific role of plasmalogens, which are especially abundant in brain and heart, has remained elusive for a long time. The ability of reactive oxygen species such as singlet oxygen to attack vinyl ether groups led to the hypothesis that plasmalogens have an antioxidant function. This is supported by the cleavage of plasmalogens during some forms of oxidative stress and by the hypersensitivity to oxidants of mutant cells deficient in plasmalogen synthesis. In a completely different research area, the main iodolipid of the thyroid gland was identified as 2-iodohexadecanal. This compound is formed *via* the addition of a peroxidase-generated reactive form of iodine to the vinyl ether group of plasmalogens, followed by cleavage of this group. As 2-iodohexadecanal mimicks the inhibitory effects of iodine on adénylyl cyclase and  $H_2O_2$  production in the thyroid, it is likely to represent the mediator of these well-known autoregulatory actions which prevent the development of thyrotoxicosis following exposure to excess iodine.

## XIII<sup>e</sup> CONGRÈS BIOLOGIE ET PATHOLOGIE DU CŒUR ET DES VAISSEAUX

Le Groupe de Réflexion sur la Recherche Cardiovasculaire (GRRC) organise son XII<sup>e</sup> congrès à Marseille les **25 et 26 Avril 1995**. Sont prévues au programme :

- Trois conférences plénières
- Neuf tables rondes

Des communications affichées sur tous les thèmes du cardiovasculaire clinique et fondamental.

Secrétariat scientifique : Gilles Nalbone CJF INSERM 93-12, Laboratoire d'Hématologie, Faculté de Médecine, 13385 Marseille Cedex 5, France.

Date limite d'envoi des résumés : **15 janvier 1995**

Tél. : 91.83.45.07 – Télécopie : 91.25.43.36

Renseignements et inscription : Chairman-GRRC 95, Le Parthéna 1, Place de Thessalie, 34000 Montpellier.

Date limite d'inscription : **15 mars 1995**

Tél. : 67.13.41.10 – Télécopie : 67.13.41.11