

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Grefe de moelle et drépanocytose : bénéfiques et risques?** Les succès de la greffe de moelle comme traitement des hémopathies malignes, puis au cours de syndromes dysplasiques ou aplasiques et de thalassémies majeures, ont incité à y recourir dans certains cas de drépanocytose. Ces essais ont eu lieu d'abord en Europe, en Belgique puis en France, plus récemment aux États-Unis. Les premières séries ont affiché un taux de survie de 86 %. Bien que les indications en soient encore mal définies, on s'accorde en général sur la nécessité que la forme soit grave, compliquée de troubles thromboemboliques, de crises douloureuses à répétition, d'ostéonécrose, d'infarctus pulmonaire et surtout d'accidents vasculaires cérébraux. Il faudrait idéalement intervenir avant l'installation de lésions organiques irréversibles. Un travail récent, portant sur une série de 21 enfants ou adolescents drépanocytaires, greffés en France ou aux États-Unis, incite cependant à une vigilance accrue dans les indications et le suivi de l'intervention [1]. Des complications neurologiques sévères ont été, en effet, observées pendant une période pouvant varier de 5 à 243 jours chez sept de ces malades. Cette incidence est très supérieure à celle notée quand la greffe est pratiquée pour d'autres indications (2-3 % sur les très grandes séries de Seattle). Les troubles observés sont en majorité des crises convulsives, cédant à un traitement spécifique, mais aussi des hémorragies intracérébrales, dont l'issue a deux fois été fatale. Notons que l'hypertension artérielle est fréquente, ainsi que la chute du nombre des plaquettes. Ces troubles semblent plus fréquents quand existaient des antécédents neurologiques (4/8, soit 50 %) qu'en leur absence (3/13, soit 23 %), sans que cependant la différence soit significative. L'explication de ces accidents secondaires n'est pas évidente. Deux aspects méritent, cependant, d'être envisagés et justifient une surveillance particulière.

Ils pourraient survenir sur des lésions vasculaires préexistantes à type d'infarctus, dont on sait qu'elles évoluent souvent à long terme vers des phénomènes hémorragiques. L'hypothèse serait d'une accélération de cette évolution par le traitement. Une accélération similaire a été décrite chez un sujet SS traité par l'hydroxyurée avec une augmentation spectaculaire de l'hémoglobine fœtale, de 3 % à 30% [2]. Une autre hypothèse met en cause le rôle de la ciclosporine au cours du traitement immunosuppresseur, susceptible d'abaisser le seuil d'apparition des convulsions. L'hypertension artérielle et certains troubles ioniques pourraient aussi être impliqués. Aucune conclusion n'est actuellement possible. Ce type d'observation incite à peser bénéfices et risques, ainsi qu'à une surveillance particulière des lésions cérébrales, actuellement possible par imagerie.

[1. Walters MC, *et al. Blood* 1995; 85: 879-84.]

[2. Vichinsky EP, *et al. Blood* 1994; 83: 1124-8.]

■■■ **En l'absence de *Lim1*, les souris perdent la tête.** Grâce à notre lexique « Embryologie » et à de nombreux articles, les lecteurs de *médecine/sciences* connaissent probablement parfaitement l'organisateur de Spemann, localisé au niveau de laèvre dorsale de la région de l'embryon de xénope où débute l'invagination de la gastrulation [1]. Cet organisateur émet une série de signaux capables de commander la formation de l'axe embryonnaire. Lorsque laèvre dorsale est transplantée du côté ventral, un embryon double est formé. Lorsque la transplantation a lieu tardivement, la duplication est incomplète et n'intéresse pas la tête. Ces résultats lais-

saient déjà penser que devait exister un organisateur des structures de la tête, apparaissant postérieurement au début de fonctionnement de l'organisateur de Spemann. Plusieurs gènes homéotiques sont précocement activés au niveau de l'organisateur de Spemann chez le xénope: *gooseoid*, *lim1*, *xnot* et un homologue de HNF3 β (*m/s* n° 1, vol. 11, p. 134). L'injection ectopique de messagers *gooseoid* et *lim1* permet de reproduire, en partie, l'effet de la transposition de l'organisateur, montrant que les produits de ces gènes sont situés à un niveau élevé de la hiérarchie d'événements aboutissant au développement d'un axe embryonnaire. Les batraciens constituent des outils extrêmement utiles pour les recherches embryologiques mais leur génétique est très difficile et on ne sait pas réaliser d'expériences de recombinaison homologue, ce qui constitue des désavantages évidents par rapport au modèle murin. Shawlot et Behringer, de Houston (TX, USA) [2] ont désiré étudier l'influence propre du gène *lim1* en l'invalant de façon homozygote par recombinaison homologue. Le phénotype des animaux *lim1*^{-/-} est spectaculaire: ils sont presque totalement dépourvus de tête, plus particulièrement des régions antérieures et moyennes du cerveau. En revanche, le tronc et les membres ont un développement sensiblement normal; parfois même existe une ébauche de duplication de l'axe embryonnaire. Ces résultats suggèrent qu'existe bien un organisateur du développement des structures céphaliques dont *lim1* est un régulateur essentiel. Par ailleurs, les rares animaux qui poursuivent un développement embryonnaire jusqu'à la période de la naissance sont dépourvus de gonades et de reins, tissus exprimant *lim1* chez l'embryon normal.

[1. Boucaut J, *et al. médecine/sciences* 1994; 10: 854-67.]

[2. Shawlot W, Behringer RR. *Nature* 1995; 374: 425-30.]

■■■ **Les transports d'une StAR et la synthèse des hormones stéroïdes.**

La première étape de la synthèse des hormones stéroïdes à partir du cholestérol est le clivage de la chaîne latérale par une enzyme de type cytochrome (P450_{sc}, pour P450 *side chain cleavage*). Cette enzyme est située à la face interne de la membrane mitochondriale interne alors que le cholestérol est situé dans des micelles lipidiques cytoplasmiques. Une première étape de la synthèse des stéroïdes sera donc le transport du cholestérol. Ce dernier est stimulé par les inducteurs de la sécrétion hormonale, par exemple l'ACTH au niveau de la cortico-surrénale. En présence de cycloheximide, un inhibiteur de la synthèse protéique, le transport s'arrête au niveau de la membrane mitochondriale externe et de l'espace intermembranaire. Parmi les candidats au rôle d'auxiliaire du transport du cholestérol vers la membrane interne et le P450_{sc} figure la protéine

StAR (*steroidogenic acute regulatory protein*), une protéine mitochondriale labile en présence de cycloheximide, capable d'activer la stéroïdogenèse dans des systèmes hétérologues. Lin *et al.* [1], de divers laboratoires éparpillés de la côte est à la côte ouest des États-Unis, démontrent maintenant que cette StAR est très probablement une étape limitante essentielle du transport du cholestérol. En effet, le gène *StAR* est muté chez des enfants atteints d'hyperplasie congénitale lipoïde des surrénales, une maladie caractérisée par une insuffisance cortico-surrénalienne et gonadique. Les enfants mâles atteints de cette affection naissent avec des organes génitaux externes de type féminin du fait de l'absence de sécrétion de testostérone. En l'absence d'un traitement par des gluco- et minéralocorticoïdes, ils décèdent d'un syndrome de perte de sel avec acidose hyperkaliémique. Deux mutations stop ont été détectées dans trois

familles différentes. Le messenger *StAR* code pour une protéine de 285 acides aminés avec une séquence de ciblage vers la mitochondrie. La durée de vie du précurseur et de la forme mûre dont la séquence de ciblage a été clivée est très brève, expliquant la sensibilité du processus de transport aux inhibiteurs de synthèse protéique. On ne connaît pas encore les détails de la voie de signalisation couplant les récepteurs hormonaux (récepteurs de l'ACTH, récepteurs de la LH dans les cellules de Leydig) à l'activation du système de transport dépendant de StAR. Il faut noter que cette forme d'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit de StAR contraste avec les autres mécanismes d'hyperplasie congénitale des surrénales où des déficits des enzymes de la stéroïdogenèse sont en cause.

[1. Lin D, *et al Science* 1995; 267: 1828-31.]