

■■■ **Comment se comporte la séquence instable de l'X fragile dans un tissu tumoral?** Si la question valait d'être posée, on va voir que les résultats, fort intéressants, méritent réflexion. Chez un sujet atteint de maladie de l'X fragile et décédé d'un cancer bronchique, l'étude de l'expansion de la séquence CGG, de sa méthylation et de l'expression du gène *FMRI* a été réalisée à partir de l'ADN de différents tissus, y compris de la tumeur [1]. On sait que, dans la maladie de l'X fragile, la présence d'une mutation complète, avec expansion des répétitions CGG aux alentours de 200 ou plus, s'accompagne d'une hyperméthylation, responsable de l'absence de synthèse de la protéine FRMP. On sait aussi que les mosaïques sont très fréquentes chez les malades: des cellules porteuses d'une prémutation (sans méthylation et donc avec expression de *FMRP*) accompagnent, parfois en petit nombre, les cellules ayant la mutation complète. De plus, l'expérience a montré que la lignée germinale des sujets «X fragile» ne porte jamais la mutation complète mais seulement une prémutation. Il faut donc tenir compte de toutes ces données pour interpréter les résultats observés dans les ADN du malade étudié. Son phénotype était caractéristique de la maladie de l'X fragile et la plupart des tissus, étudiés en *Southern blot*, montraient une mutation complète avec méthylation. Dans le tissu testiculaire, on trouve la mutation complète ainsi qu'une prémutation qui correspond, comme on pouvait s'y attendre, à la lignée germinale. Quelques tissus révèlent, en outre, l'existence d'une mosaïque (mutation complète et prémutation dont l'expansion est différente de celle de la lignée germinale) confirmée par l'observation en immunohistochimie des coupes de tissu cérébral, 1% des neurones du cortex exprimant *FMRP*. Dans la tumeur, *FMRP* est présente dans 30% à 40% des cel-

lules, sans mutation complète mais avec seulement une prémutation. La tumeur doit donc provenir d'une des rares cellules somatiques préexistantes avec prémutation. Mais, fait surprenant, la région prémutée est cependant méthylée, y compris les îlots CpG. Dans ces conditions, comment *FMRP* a-t-il pu être exprimé et existe-t-il des mécanismes de régulation encore inconnus? De telles observations démontrent une fois de plus la labilité de la séquence instable (*m/s n°6-7, vol. 10, p. 747*) et permettent d'explorer le fonctionnement du gène *FMRI* dans différentes conditions *in vivo*.

[1. De Graaf E, *et al. Am J Hum Genet* 1995; 57: 609-18.]

■■■ **Oreille pâle ou œil rubis ? Un albinisme oculo-cutané particulier.**

Le syndrome d'Hermansky-Pudlak (HPS) est une maladie assez étonnante, le trouble de la pigmentation étant associé à des anomalies de la fonction plaquettaire et surtout à l'accumulation d'une substance fluorescente composée de lipofuscine et de céroïde dans les cellules endothéliales. De transmission récessive autosomique, cette maladie de surcharge peut être extrêmement sévère avec fibrose pulmonaire et colite granulomateuse. Elle est fréquente dans la population portoricaine (1/1800), et une équipe de Minneapolis est partie de l'hypothèse d'une homogénéité génétique, avec un effet fondateur dans l'île de Porto Rico [1]. Comme un certain nombre de gènes intervenant dans la pigmentation sont déjà localisés chez la souris, les analyses de liaison ont porté prioritairement sur les chromosomes humains correspondant aux chromosomes de souris portant ces *loci*. Une localisation a été trouvée assez rapidement sur le chromosome 10 en 10q23. Dans toutes les familles étudiées, le gène

est situé dans une région de 0,6 cM entre les marqueurs polymorphiques *D10S577* et *D10S198* [2]. Un net déséquilibre de liaison est en outre observé. Dans un isolat suisse, on retrouve la même localisation ainsi qu'un déséquilibre de liaison [3]. Mais la forme suisse est beaucoup moins sévère, l'espérance de vie n'est pas compromise comme dans les cas portoricains et il n'existe aucun accumulation de cérofuscine dans les cellules endothéliales. On peut invoquer une hétérogénéité allélique mais tant que le gène ne sera pas isolé, il serait prématuré de conclure car, chez la souris, il n'y a pas moins de treize gènes dont les mutations entraînent des troubles analogues à cette maladie [3]. Parmi ceux-ci, deux mutations, *ruby eye* (ru) et *pale ears* (ep) étroitement liées sont localisées dans une région du chromosome 19 de la souris, correspondant à la région 10q23 chez l'homme. L'exploration de cette région 10q23 à la recherche d'un ou de plusieurs gènes candidats vaut donc la peine d'être entreprise. Une fois le gène humain connu, il serait facile d'étudier le gène murin analogue. Mélanosomes, thrombocytes et lysosomes n'ayant pas d'origine commune, le gène de HPS touche peut-être un organe intra-cellulaire, ce qui ne manque pas d'intérêt. Beaucoup reste à comprendre dans les troubles de la pigmentation.

[1. Wildenberg SC, *et al. Am J Hum Genet* 1995; 57: 755-65.]

[2. Fukai K, *et al. Hum Mol Genet* 1995; 4: 1665-70.]

[3. Schallreuter KU, *et al. Dermatology* 1993; 187: 248-56.]

■■■ **Fréquence du gène de l'hémochromatose.** L'hémochromatose est une maladie génétique autosomique récessive, dont le gène est lié au *locus HLA*, et qui a été considérée comme rare. Des études épidémiologiques limitées sont habituel-

lement parties de la prévalence des homozygotes pour conclure à une fréquence génique de 0,02 à 0,10. Une étude génétique préalable, portant sur 232 malades hémochromatosiques et leurs familles, avait permis l'évaluation de la saturation de la transferrine chez les sujets normaux, hétérozygotes et homozygotes pour l'hémochromatose. Un travail récent, reposant sur cette hypothèse que l'état hétérozygote affecte la distribution de la saturation de la transferrine, a utilisé les données d'une enquête américaine (NHANES II, pour *Second National Health and Nutrition Examination Survey*) portant sur 21 000 sujets de race blanche pour évaluer les proportions respectives de sujets hétérozygotes et non affectés [1]. L'analyse statistique divise clairement deux groupes : 85 % de la population peut être considérée comme homozygote normale, 15 % comme hétérozygote pour l'hémochromatose. Cette fréquence génique de 0,08 coexiste avec une légère prédominance masculine (15 % contre 13 %) ; les valeurs observées dans les deux groupes, normaux et hétérozygotes, se chevauchent très peu (28 ou 29 % ± 3 % contre 47 ou 45 % ± 8 %). L'état hétérozygote étant en lui-même dénué de manifestations pathologiques, il n'est pas question de suggérer une exploration systématique. Des valeurs anormales de la saturation de la transferrine doivent cependant constituer un signe d'appel quand elles coexistent avec certains états hémolytiques chroniques, tels qu'une anémie sidérolastique, une sphérocytose héréditaire, un déficit en pyruvate kinase par exemple. On a aussi impliqué le gène de l'hémochromatose dans les manifestations d'une porphyrie cutanée tardive. Un diagnostic précoce et un traitement approprié peuvent alors prévenir efficacement les manifestations pathologiques d'une surcharge en fer.

[1. McLaren CE, *et al. Blood* 1995; 86: 2021-7.]



Le Premier ministre du Québec, monsieur Jacques Parizeau (à gauche) s'entretient avec le rédacteur en chef (Amérique) de la revue *médecine/sciences*, Michel Bergeron (à droite) et l'éditeur de la revue, monsieur Gilles Cahn (au centre) peu après la remise du prix « 3 juillet 1608 ».