

■■■ BRÈVES ■■■

tie. Aucun autre exemple de mutant nul de *ROM* ou d'autres cas de mutation 185 n'a été découvert sur plusieurs centaines de malades. Enfin, dans des familles porteuses d'autres mutations de la périphérine, le taux de transmission était voisin de 50 %, marque d'une hérédité dominante. La recherche d'autres exemples a donc été décevante ; les auteurs font toutefois remarquer que dans deux cas, décrits par d'autres équipes [4, 5], de rétinite pigmentaire liée à une mutation de la périphérine, on trouve un modèle comparable à celui de la mutation 185 : par exemple, une famille porteuse d'une mutation Cys 118 del, dans laquelle la maladie n'était transmise qu'à 18 des 65 descendants [5].

L'originalité principale de ce travail est la démonstration que, dans une maladie apparemment monogénique, plus d'un gène peut être impliqué. La rétinite pigmentaire peut ainsi être digénique ; y interviennent deux mutations portant sur des gènes qui ne sont pas liés génétiquement, mais qui produisent des protéines qui ont, entre elles, des interactions fonctionnelles. Cette notion peut compliquer l'abord de certaines maladies récessives ; elle pourrait aussi être une clef pour la compréhension de maladies polygéniques.

J.C.D.

1. Kajiwara K, Berson EL, Dryja TP. Digenic retinitis pigmentosa due to mutations at the unlinked peripherin/*RDS* and *ROM1* loci. *Science* 1994 ; 264 : 1604-8.

2. Bascom RA, Garcia-Heras J, Hsieh CL, et al. Localization of the photoreceptor gene *ROM1* to human chromosome 11 and mouse chromosome 19 : sublocalization to human 11q13 between *PGA* and *PYGM*. *Am J Hum Genet* 1992 ; 51 : 1028-35.

3. Bascom RA, Schappert K, McInnes RR. Cloning of the human and murine *ROM1* genes : genomic organization and sequence conservation. *Hum Mol Genet* 1993 ; 2 : 385-91.

4. Nichols BE, Sheffield VC, Vandenberg K, Drack AV, Kimura AE, Stone EM. Butterfly-shaped pigment dystrophy of the fovea caused by a point mutation in codon 167 of the *RDS* gene. *Nature Genet* 1993 ; 3 : 202-6.

5. Wells J, Wroblewski J, Kern J, et al. Mutations in the human retinal degeneration slow gene can cause either retinitis pigmentosa or macular dystrophy. *Nature Genet* 1993 ; 3 : 213-8.

■■■ La mystérieuse histoire de Phineas Gage. L'histoire se passe au milieu du siècle dernier (1848), en Nouvelle-Angleterre. Le contremaître Phineas Gage, âgé de 25 ans, travaille à la construction de la voie ferrée ; niveler le terrain nécessite de dynamiter le rocher et cette tâche revient à Phineas Gage. Un moment d'inattention, et une barre à mine de 3 cm d'épaisseur et de plus d'un mètre de long, projetée par l'explosif, lui traverse de part en part la face, le cerveau et le crâne. Quelque peu étourdi, Gage reprend rapidement ses esprits et, c'est à pied, en s'appuyant sur ses compagnons, qu'il retourne au campement. Le caractère extraordinaire de l'histoire tient non seulement à ce qu'il ait survécu, sans aucune infirmité physique, mais surtout qu'il ait expérimenté un changement profond de personnalité. Son intelligence, sa mémoire, son habileté, rien ne fut modifié ; en revanche, du jour de l'accident, il devint capricieux, irrévérencieux, irrespectueux de toute contrainte sociale, ayant perdu tout sens de sa responsabilité. Il mourut quinze ans plus tard, n'ayant plus mené une vie normale. Quand John Harlow, le médecin qui l'avait soigné initialement, apprit sa mort, vingt ans s'étaient écoulés depuis l'accident. D'importants progrès dans la connaissance de la spécialisation fonctionnelle des aires du cortex cérébral étaient intervenus, en particulier grâce aux travaux de Broca et de Wernicke. Harlow réalisa que les modifications de la personnalité de Gage pouvaient être dues à la destruction d'une aire du cortex frontal, spécialisée dans le comportement. Il obtint que le corps de Gage fut exhumé, récupéra le crâne et la barre à mine, et les confia au *Warren Anatomical Medical Museum* de l'université de Harvard. Sa publication scientifique passa relativement inaperçue sur le coup,

puis gagna progressivement de l'audience à mesure que des cas similaires furent décrits et interprétés. Des neurologistes américains (Iowa City, IO, et Boston, MA) ont repris l'étude du cas de Phineas Gage, et, grâce à l'étude anatomique précise du trajet des lésions et les cartes stéréotaxiques de Talairach, ont pu déterminer les régions cérébrales probablement lésées [1]. Il s'agit de la région antéro-médiane des deux lobes frontaux, la partie postéro-latérale étant épargnée. Ces résultats anatomiques, confrontés aux modifications de comportement décrites chez Gage, concordent bien avec douze autres observations similaires faites par les auteurs parmi vingt-huit cas de lésions frontales. Les malades sont incapables de prendre des décisions rationnelles dans des champs personnel et social et ont perdu la possibilité de ressentir des émotions. L'émotion, et les structures nerveuses qui la permettent, participent donc au processus de prise de décision dans le domaine social et dépendent de la région frontale antéro-médiane. Cette région est reliée aux noyaux sous-corticaux qui contrôlent les fonctions biologiques de base, le traitement des émotions et la compréhension et le comportement sociaux (amygdale et hypothalamus). Elle est, de plus, riche en récepteurs S2 de la sérotonine chez les chimpanzés bien adaptés socialement, alors que leur concentration est basse chez les animaux agressifs et non coopérants. A l'inverse, les structures postéro-latérales sont impliquées dans les processus de connaissance intellectuelle, tels que la reconnaissance d'objets, le langage, le calcul, qui étaient restés intacts chez Gage.

[1. Damasio H, et al. *Science* 1994 ; 264 : 1102-5.]