

légers. Ne valait-il pas mieux attendre de vérifier la synergie au long cours entre BDNF et CNTF, et l'absence de toxicité, avant de lancer une expérience sur 700 patients avec CNTF seul ? Certainement pas, en revanche, pour le champ de recherche thérapeutique ouvert depuis des années par la démonstration de l'action neuroprotectrice de certains facteurs trophiques. Mitsumoto *et al.*, par leur analyse fonctionnelle notamment, et par l'utilisation de la souris *wobbler*, placent CNTF et BDNF au premier rang des facteurs protecteurs des motoneurons. L'expérimentation clinique de Regeneron, vue sous un angle positif, nous indique seulement que le CNTF n'est pas utilisable lui-même en administration systémique. On peut encore envisager de modifier la forme d'administration, ou celle de la molécule.

M.P.

1. Mitsumoto H, Ikeda K, Holmlund T, Greene T, Cedarbaum JM, Wong V, Lindsay RM. The effects of ciliary neurotrophic factor on motor dysfunction in *wobbler* mouse motor neuron disease. *Ann Neurol* 1994 ; 36 : 142-8.
2. Mitsumoto H, Ikeda K, Klinkosz B, Cedarbaum JM, Wong V, Lindsay RM. Arrest of motor neuron disease in *wobbler* mice cotreated with CNTF and BDNF. *Science* 1994 ; 265 : 1107-10.
3. Verral M. Lay-offs follow suspension of clinical trials of protein. *Nature* 1994 ; 370 : 6.
4. Sendtner M, Schmalbruch H, Stockli KA, Carroll P, Kreuzberg GW, Thoenen H. Ciliary neurotrophic factor prevents degeneration of motor neurons in mouse mutant progressive motor neuropathy. *Nature* 1992 ; 358 : 502-4.
5. Duchon LW, Strich SJ. An hereditary motor neuron disease with progressive denervation of muscle in the mouse: the mutant «wobbler». *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1968 ; 31 : 535-42.
6. Junier MP, Couplier M, LeForestier N, Cadusseau J, Suzuki F, Peschanski M, Dreyfus P. Transforming growth factor α expression in degenerating motoneurons of the murine mutant *wobbler*: a neuronal signal for astrogliosis? *J Neurosci* 1994 ; 14 : 4206-15.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Les mutations de l'adheline sont responsables d'une myopathie autosomique récessive.** A côté de la myopathie de Duchenne, récessive liée à l'X et due à des mutations dans le gène de la dystrophine, on décrit une myopathie cliniquement proche mais de transmission autosomique, dont le ou les gènes en cause sont inconnus. Le premier *locus* a été localisé sur le chromosome 13 dans deux grandes familles tunisiennes [1]. Dans des familles d'origine algérienne, on a trouvé un déficit en une protéine, 50DAG ou adhaline, puis confirmé, dans certaines de ces familles, la liaison de la maladie aux marqueurs situés en 13q12. Cette protéine appartient au complexe des glycoprotéines de la membrane musculaire associées à la dystrophine (protéine déficiente dans la myopathie de Duchenne). L'équipe de K. Campbell ayant cloné l'adheline humaine et constaté sa localisation sur le chromosome 17, il devenait évident que le déficit observé dans les formes tunisiennes et algériennes était secondaire. Se posait alors la question de l'existence d'un déficit primaire en adhaline. Une séquence CA_n a été observée dans un intron de ce gène et a pu être utilisée pour placer l'adheline sur la carte du chromosome 17, par rapport aux autres marqueurs génétiques disponibles. Plusieurs équipes associées dont celle de K. Campbell Iowa City, USA), J.C. Kaplan et M. Fardeau (Inserm, Paris, France) ont établi une liaison génétique entre la maladie et ce gène dans une famille d'origine française et non consanguine comportant une fratrie de huit enfants dont quatre sont atteints et pour laquelle il avait été montré que la maladie n'était pas liée au chromosome 13 [2]. La symptomatologie est moins sévère que pour les formes algériennes et tunisiennes. Connaissant les séquences des exons et des régions génomiques adjacentes, les gènes de l'adheline de plusieurs malades ont été analysés et deux mutations faux-sens (Arg → His et Val → Ala) ont

été observées chez les malades de la grande fratrie mentionnée précédemment. Ces mutations ont été confirmées à l'aide d'enzymes de restriction et par ASO et n'ont pas été retrouvées chez plus de cent personnes non atteintes. Les conséquences de ces mutations ne pourront être étudiées qu'après isolement des autres gènes codant pour les glycoprotéines de la membrane musculaire, et en particulier le gène situé sur le chromosome 13, encore inconnu.

[1. Azibi K, *et al. Hum Mol Genet* 1993 ; 2 : 1423-8.]

[2. Roberds SL, *et al. Cell* 1994 ; 78 : 625-33.]

■■■ **Réversion de mutations dans la tyrosinémie de type I.** La tyrosinémie de type I est une affection autosomique récessive redoutable, qui provoque une dysfonction tubulaire rénale et une atteinte progressive du foie avec régénération. Elle peut conduire à des carcinomes hépatiques. Le traitement le plus efficace est la transplantation du foie, lorsqu'elle est réalisable. Elle résulte de l'absence d'activité de la dernière enzyme dans la voie de la dégradation de la tyrosine, la fumaryl-acétoacétase, qui scinde le fumaryl-acétoacétate (*m/s n° 10, vol. 8, p. 1111*). Dans cette maladie, aucune protéine n'est détectée par les méthodes immunologiques. Une équipe d'Oslo, Norvège, et Utrecht, Pays-Bas, a étudié, sur des foies prélevés au cours de transplantation chez dix-huit sujets d'origine ethnique variée, la nature des anomalies. L'immunoréaction a montré, chez quinze de ces sujets, une image en mosaïque, avec des plages négatives et d'autres positives. Certaines sections de biopsie montraient également des zones possédant l'activité enzymatique. Chez quatre malades, les auteurs ont effectué une recherche moléculaire, mettant en jeu à la fois un criblage

par des enzymes de restriction spécifiques et, le cas échéant, un séquençage direct. La conclusion fut que dans les régions immunopositives, la mutation avait disparu, et qu'on assistait à une réversion vers la séquence normale. Cette réversion ne portait que sur un des deux allèles mutés ; chez un sujet hétérozygote composite, c'est toujours le même allèle qui était normalisé dans plusieurs nodules examinés. Il semble donc que certaines mutations soient plus facilement réversibles que d'autres. Dans chaque cas, plusieurs nodules étaient analysés et montraient les mêmes résultats. En l'absence de données expérimentales, il est difficile d'expliquer la cause et le mécanisme de telles réversions, qui ne s'observent pas dans les fibroblastes en culture. La réaction observée ne parvient pas à enrayer l'évolution des lésions. Il n'en reste pas moins qu'une telle réversion, apparemment fréquente, et portant sur des mutations différentes, est d'un très grand intérêt.

[1. Kvittingen EA, *et al. J Clin Invest* 1994 ; 94 : 1657-61.]

■■■ **Traitement de la polyarthrite rhumatoïde par des anticorps dirigés contre le TNF α .** Les résultats d'une immunothérapie spécifique, dirigée contre le TNF α , chef d'orchestre du processus pathogène destructeur dans la polyarthrite rhumatoïde, sont rapportés dans le *Lancet* du 22 octobre. Il s'agit de deux essais thérapeutiques avec le même anticorps monoclonal anti-TNF α appelé cA2 ; c'est un anticorps de type IgG1 κ , chimère homme-souris, produit par Centrocort, une firme de Pennsylvanie (USA). Le premier essai thérapeutique est un vaste essai randomisé multicentrique, effectué en double aveugle ; il comportait 73 malades, tous en poussée rhumatismale, ayant au moins six articulations gonflées et douloureuses, divisés en trois groupes, l'un recevant un placebo, le deuxième, le médica-

ment à la dose de 1 mg/kg et, le troisième, le médicament à la dose de 10 mg/kg. L'anticorps était administré en une seule perfusion et l'effet jugé selon l'indice de Paulus, un indice reposant sur des données cliniques et biologiques. Quatre semaines après le traitement, seuls deux malades du groupe placebo avaient une amélioration de leur état (+20% à l'indice de Paulus), 11/25 du deuxième groupe et 19/24 du troisième groupe. Une amélioration de 50% fut constatée chez quatorze des malades du groupe 3. Les deux groupes traités régissaient donc favorablement au traitement, mais les malades ayant reçu la forte dose eurent un bénéfice beaucoup plus durable. Ce qui conduit au second essai thérapeutique dont l'objet était d'étudier les résultats de traitements répétés lors des rechutes de malades ayant répondu favorablement à un premier essai (à la dose de 20 mg/kg). Il s'agit d'un essai ouvert, portant sur sept malades. Chacun des malades a eu une bonne réponse aux cycles successifs de traitement (1 à 4 cycles, dose : 10 mg/kg) ; en particulier, les articulations dégonflent et la *C reactive protein* retrouve toujours des valeurs normales, mais on constate un raccourcissement du délai avant rechute au cours du traitement : 12 semaines entre les cycles 1 et 2, et 8 semaines entre les cycles 3 et 4. L'efficacité du traitement semble pouvoir être rapportée à la suppression des effets de TNF α ; en effet, le TNF α , très élevé dans cette maladie, est un puissant inhibiteur de l'hématopoïèse et on a constaté, au cours du traitement, une élévation de la concentration d'hémoglobine chez tous les malades traités, à l'exception de ceux recevant un placebo. Les effets secondaires semblent peu marqués : une crise d'urticaire, une sinusite, une pneumonie. Des anticorps dirigés contre la partie murine de l'anticorps monoclonal sont apparus chez quatre malades, sans incidence évidente chez ces malades sur l'efficacité des cycles successifs

du traitement. Un malade a développé des anticorps anti-ADN. Ces résultats montrent pour la première fois qu'un blocage spécifique des cytokines peut être efficace dans une maladie inflammatoire ; il reste maintenant à maîtriser la réponse immunologique provoquée par ce genre de traitement.

[1. Elliott MJ, *et al. Lancet* 1994 ; 344 : 1105-10.]

[2. Elliott MJ, *et al. Lancet* 1994 ; 344 : 1125-7.]

■■■ **La lésion moléculaire de la fructosurie bénigne.** La fructosurie bénigne est une maladie rare due à un déficit en fructokinase. Le fructose, ne pouvant être phosphorylé en fructose-1-phosphate, est éliminé dans l'urine. Le risque principal est que le sujet soit pris pour un diabétique et traité en conséquence. Le seul travail de recherche consacré jusqu'à présent à cette affection était celui de F. Schapira *et al.* [1], montrant le déficit par dosage enzymatique sur une biopsie de foie. Une équipe britannique et suisse [2] vient d'en établir la base moléculaire. La séquence des acides aminés, dérivée de celle de l'ADNc, en compte 298. L'expression est limitée au foie, au rein et à l'intestin. L'analyse a porté sur une famille suisse, dont trois enfants sur huit étaient atteints. Bien que les parents soient consanguins, les 3 malades examinés étaient des hétérozygotes composites pour deux mutations, Gly 40 \rightarrow Arg et Ala 43 \rightarrow Tyr. Cette observation conduit à rappeler que l'existence d'une consanguinité n'implique pas nécessairement que le malade, dans une affection récessive, soit un homozygote vrai (*m/s n° 4, vol. 7, p. 385*).

[1. Schapira F, *et al. Enzymol Biol Clin* 1961-1962 ; 1 : 170-5.]

[2. Bonthron DT, *et al. Hum Mol Genet* 1994 ; 3 : 1627-31.]