aminé Arg →Cys, l'un au codon 83, l'autre au codon 295. Certains sous-clones montraient une mutation, d'autres non, permettant de conclure à un hétérozygote composite, ce qui fut confirmé par l'examen des parents. On est donc sûr, d'ores et déjà, de l'hétérogénéité moléculaire de la maladie. L'activité de la G6Pase dans une biopsie de foie du malade était nulle ; les mutations Arg → Cys doivent donc inactiver l'enzyme, ce que confirma la construction de mutants transfectés dans des cellules COS-I. Pour interpréter ces résultats, il faut noter que ces mutants fabriquent une quantité normale d'ARNm, lui-même traduisible en système acellulaire *in vitro*. La taille des produits ainsi obtenus diffère apparemment de celle des produits normaux ; la présence de cystéines supplémentaires dans les mutants pourrait provoquer des changements de conformation de la molécule. Les travaux de Lei *et al.* [2] vont permettre l'analyse détaillée de nombreux mutants de G6Pase. On pourra ainsi vérifier, par exemple, l'attribution au déficit en G6Pase d'un certain nombre de cas de mort subite du nourrisson, envisagée il y a quelques années [1]. On pourra également s'assurer que des déficits apparents en translocase ne sont pas en réalité des mutants de G6Pase à propriétés particulières.

J.C.D.

1. Dreyfus JC. Une glycogénose complexe : le déficit du système glucose-6-phosphatase. *médecine/sciences* 1989 ; 5 : 612-3.
2. Lei KJ, Shelly LL, Pan CJ, Sidbury JB, Chou JY. Mutations in the glucose-6-phosphatase gene that cause glycogen storage disease type Ia. *Science* 1993 ; 262 : 580-3.
3. Gluecksohn-Waelsch S. Genetic control of morphogenetic and biochemical differentiation : lethal albino deletions in the mouse. *Cell* 1979 ; 16 : 225-37.
4. Jackson MR, Nilsson T, Peterson PA. Identification of a consensus motif for retention of transmembrane proteins in the endoplasmic reticulum. *EMBO J* 1990 ; 9 : 3153-62.

Des anticorps monoclonaux anti-interleukine 8 préviennent les troubles de la reperfusion pulmonaire. Le rétablissement du flux sanguin dans des tissus ischémiques entraîne souvent plus de dommages que l'ischémie elle-même. Cela est bien documenté dans les gelures, les infarctus du myocarde, les défaillances organiques multiples après hypovolémie et reperfusion. Les troubles pulmonaires survenant après ischémie-reperfusion ou après hyperoxie sont associés à la présence de polynucléaires neutrophiles activés. L'interleukine 8 (IL8) joue-t-elle un rôle dans ces troubles ? IL8 est une cytokine de découverte récente douée de propriétés chimiotactiques et d'activation des polynucléaires neutrophiles. L'interaction d'IL8 avec son récepteur spécifique sur la membrane des polynucléaires neutrophiles induit l'expression d'intégrines à leur surface et leur migration [1]. IL8 est synthétisée essentiellement par les macrophages, mais peut l'être aussi par des cellules non immunitaires en réponse à une stimulation par le TNF *(tumor necrosis factor)* et l'IL1, tous deux produits par les macrophages. Les macrophages peuvent donc relayer la migration des cellules inflammatoires par leur production directe d'IL8 ou par la stimulation des cellules environnantes non immunes à sécréter IL8. Après cinq heures d'ischémie, les modifications morphologiques du poumon sont minimes. En revanche, la reperfusion est marquée par l'infiltration progressive des alvéoles par les macrophages et surtout les polynucléaires neutrophiles, ainsi qu'un exsudat fibrineux aboutissant à un œdème pulmonaire intense et à la destruction de l'architecture pulmonaire. Les polynucléaires neutrophiles semblent jouer un rôle majeur dans le déroulement de ces troubles car la déplétion en polynucléaires neutrophiles permet de les éviter. L'analyse du liquide de lavage broncho-alvéolaire, ainsi que de l'homogénat de cellules pulmonaires, montre l'enrichissement progressif en IL8 dans les heures qui suivent la reperfusion, alors que sa concentration plasmatique reste stable. Un gradient de concentration d'IL8 est donc formé, qui peut attirer les polynucléaires neutrophiles du courant circulatoire vers les poumons. L'IL8 produite localement à la surface de l'endothélium vasculaire peut aussi induire la migration des neutrophiles adhérents [2]. Empêcher l'action de l'IL8 peut-il prévenir l'infiltration pulmonaire par les polynucléaires neutrophiles et prévenir les troubles de la reperfusion ? C'est l'hypothèse qu'a testée une équipe japonaise sur des lapins, à l'aide de l'anticorps monoclonal anti-IL8, WS4 [2]. Elle montre que l'injection intraveineuse d'anti-IL8 inhibe l'accumulation de leucocytes dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire et diminue de façon considérable l'exsudation fibrineuse dans les alvéoles, la destruction architecturale alvéolaire et l'infiltration leucocytaire. Les radicaux libres, produits en grande quantité par les leucocytes lors de la reperfusion, sont des stimulants de la sécrétion d'IL8 [3]. L'IL8 pourrait donc constituer le lien entre la production de radicaux libres et l'afflux de leucocytes, responsable à son tour de l'augmentation des radicaux libres. Bloquer l'action de l'IL8 constitue un nouveau champ de recherche thérapeutique dans la lutte contre les dommages de la reperfusion, en particulier après infarctus du myocarde.

[1. Metinko AP, *et al. J Clin Invest* 1992 ; 90 : 791-8.]
[2. Sekido N, *et al. Nature* 1993 ; 365 : 655-7.]
[3. DeForge LE, *et al. J Clin Invest* 1992 ; 90 : 2123-9.]

Les cas sporadiques de maladie de Huntington. Les mutations nouvelles à l'origine de maladie de Huntington sont considérées comme extrêmement rares. Pour le vérifier, un ensemble de chercheurs du Canada, de Norvège et d'Allemagne ont pensé que la première raison pouvait être la difficulté de les identifier avec certitude. Ils ont voulu tirer parti de la marque moléculaire que constitue l'expansion de la répétition du triplet CAG dans ce gène appelé IT15. A l'aide de cet outil, ils ont entrepris [1] de rechercher et d'analyser les sujets qui rempliraient les critères, très restrictifs, d'une maladie de Huntington sporadique : il faut que les parents aient dépassé, sans symptômes, l'âge de début habituel ; que la paternité soit, bien entendu, confirmée, et si possible que le cas nouveau ait été transmis à un descendant. A partir d'un échantillon de 116 sujets susceptibles d'entrer dans cette étude, les auteurs n'en ont retenu que 21 qui paraissaient irréprochables. Dans 18 des familles de ces malades, le propositus possédait un de ses allèles dont la taille était celle qu'on trouve dans la maladie de Huntington, c'est-à-dire plus de 38 répétitions. Dans les 8 familles où on a pu faire cette mesure chez les parents, on a trouvé, pour un allèle, une taille de 30 à 38 répétitions, soit moins que chez les malades, mais plus que dans la population générale. Les auteurs leur donnent le nom d'allèles intermédiaires (IA). Ces sujets IA seraient méiotiquement instables. Dans chaque famille, cet allèle a subi une expansion au moins une fois. Il s'agirait d'une « prémutation », prédisposant à la mutation elle-même, qui engendrera la maladie. Dans chacun des sept cas interprétables, c'est le père qui était le transmetteur de l'allèle destiné à s'allonger. De plus, l'âge du père joue probablement un rôle : l'âge moyen des pères transmetteurs de la mutation était de 36,7 ans (29 à 55). Dans trois familles, cependant, aucun allèle ne dépassait 26 répétitions, et le diagnostic clinique ne reposait pas sur une expansion CAG. Enfin, dans deux familles au moins, des malades atteints de formes nouvelles ont transmis eux-mêmes l'affection à des descendants. Des cas nouveaux ont été également décrits dans un article de chercheurs de Cardiff, GB [2] ; mais, comme l'objet de ce travail n'était pas spécifiquement celui-là, la sélection des malades n'a pas été faite aussi rigoureusement. Seuls étaient connus jusqu'ici quelques cas d'apparition *de novo* de maladie de Huntington. Il semble désormais que ce phénomène soit moins rare qu'on ne l'avait dit, et qu'on soit en mesure de dépister et la maladie et son support moléculaire si on en fait une recherche systématique.

[1. Goldberg YP, *et al. Nature Genet* 1993 ; 5 : 174-9.]
[2. Mac Millan JC, *et al. Lancet* 1993 ; 342 : 954-8.]

Un nouveau *locus* pour la polykystose rénale autosomique dominante (ADPKD). En 1985, un premier locus (PKD1) de l'ADPKD a été localisé au bras court du chromosome 16 *(m/s n° 9, vol. 6, p. 904)*. Peu de temps après, des études avaient exclu, dans certaines familles, toute liaison entre la maladie et des marqueurs situés sur le chromosome 16 ; ces cas représentent entre 5 % et 15 % environ de l'ensemble des familles atteintes. D.J.M. Peters *et al.* [1] (Leiden, Pays-Bas ; Melbourne, Australie ; Reykjavik, Islande ; Copenhague, Danemark ; Nicosie, Chypre ; Ontario, Canada) viennent d'établir que ce deuxième *locus* est localisé sur le bras long du chromosome 4. Cette localisation a été établie à partir de l'étude de huit familles pour lesquelles aucune liaison n'avait été trouvée avec le *locus* PKD1. Elle a été confirmée dans une autre grande famille par W.J. Kimberling *et al.* (Omaha, Nebraska, USA). L'évolution de la polykystose PKD2 est plus lente que celle de la maladie liée à PKD1 : les kystes rénaux se développent plus lentement et plus tardivement ; l'insuffisance rénale est d'évolution plus lente, parfois très modérée, même à un âge avancé. Il sera important de déterminer les mécanismes responsables de cette évolution plus lente. Enfin, la porte est ouverte à d'autres maladies polykystiques autosomiques dominantes : une famille a été déjà rapportée où la maladie n'est liée ni à PKD1, ni à PKD2 [2].

[1. Peters DJM, *et al. Nature Genet* 1993 (sous presse).]
[2. Daoust MC, *et al. J Am Soc Nephrol* 1993 ; 4 : 262.]

Le syndrome de Pinocchio. Dans le conte de Carlo Lorenzini, dit Collodi (1826-1890), publié en 1878, Pinocchio connaît des aventures extraordinaires dont on a surtout retenu que son nez s'allongeait lorsqu'il mentait. C'est, transposé, ce qui est arrivé à un homme de 51 ans, dont l'histoire est rapportée par des auteurs strasbourgeois [1] et résumée dans un entrefilet de *Lancet* [2]. Il a été victime de crises avec perte de connaissance et convulsions généralisées, débutant par des signes prémonitoires avec anxiété. Une particularité de cette épilepsie réflexe était d'être, souvent bien que non constamment, déclenchée par des mensonges sans doute générateurs d'émotion. Ces mensonges étaient professionnels, au cours de négociations à la Commission des Communautés Européennes, et leur résultat, en les dénonçant, compromettait sa carrière. A vrai dire, il était porteur d'un méningiome comprimant le lobe temporal droit. Un traitement antiépileptique à la carbamazépine, suivi de l'ablation du méningiome, a guéri complètement le malade qui put reprendre sa situation.

[1. Sallal S, *et al. J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1993 ; 56 : 936.]
[2. Bignall J. *Lancet* 1993 ; 342 : 1106.]