

■■■ **Aspirine et mortalité par cancer du côlon.** Trois études épidémiologiques récentes [1-3], de type cas-témoins, ont concerné l'effet protecteur éventuel de la consommation chronique d'aspirine ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens sur les cancers colo-rectaux : deux d'entre elles [1, 2], menées aux USA et en Australie, ont conclu à ce que la prise chronique d'aspirine s'associait à une réduction — jusqu'à 50 % — du risque de cancer colique, sinon rectal, le troisième [3] trouvant au contraire une incidence légèrement augmentée. Thun *et al.* (département d'épidémiologie et de statistiques, Société Américaine du Cancer, Atlanta, USA) [4] rapportent les résultats d'une étude cohorte de la mortalité par cancer du côlon, menée, de 1982 à 1988, sur environ 662 000 adultes, dont la fréquence et la durée de consommation d'aspirine et d'acétaminophène ont pu être précisés. Le taux de mortalité par cancer colique diminue significativement — jusqu'à près de 50 % —, chez l'homme comme chez la femme, parallèlement à la prise régulière d'aspirine et à l'augmentation de fréquence de celle-ci : chez les sujets en consommant 16 fois ou plus par mois pendant au moins 1 an, le risque relatif est de 0,60 (intervalle de confiance à 95 % : 0,40-0,49) chez l'homme, et de 0,58 (0,37-0,90) chez la femme. Aucune association significative n'a été trouvée pour l'acétaminophène. Ce travail paraît donc confirmer, sur une grande échelle de population nord-américaine, deux travaux antérieurs. Plusieurs restrictions peuvent lui être apportées : il s'agit d'une étude de mortalité et non pas d'incidence, et on pourrait imaginer que l'aspirine améliore la survie par cancer du côlon, sans en modifier l'incidence, par exemple de façon indirecte à la faveur d'une détection plus précoce (induction d'un saignement macroscopique ou microscopique révélateur) ; il ne concerne que le cancer colique : des conclusions similaires sur le cancer du rectum auraient singulièrement affermi les

conclusions ; enfin, il est fort possible que, parmi les sujets étudiés, les groupes consommant et ne consommant pas d'aspirine ne soient pas vraiment comparables et qu'en particulier les adultes ayant des symptômes précoces de cancer colique non encore diagnostiqué aient évité (en raison de nausées ou de rectorragies) de prendre de l'aspirine, ce qui pourrait faire conclure, à tort, à un effet protecteur de celle-ci. Malgré ces restrictions, la dimension de ce travail lui confère un très grand intérêt, et rend opportunes des études cliniques ultérieures, portant notamment sur le possible effet préventif de l'aspirine sur les polypes adénomateux communs du rectum et du côlon.

[1. Rosenberg L, *et al. J Natl Cancer Inst* 1991 ; 83 : 355-8.]

[2. Kune GA, *et al. Cancer* 1988 ; 48 : 4399-404.]

[3. Paganini-Hill A, *et al. J Natl Cancer Inst* 1991 ; 83 : 1182-3.]

[4. Thun MJ, *et al. N Engl J Med* 1991 ; 325 : 1593-6.]

■■■ **Efficacité partielle, à long terme, d'une thérapie génique dans un modèle animal d'hypercholestérolémie.** Le lapin *Watanabe* possède une mutation du gène codant pour le récepteur des LDL, et constitue par conséquent un excellent modèle animal de l'hypercholestérolémie familiale. Chez cet animal, la concentration en LDL est extrêmement élevée, de même que celle du cholestérol circulant. Alors que des expériences antérieures de correction partielle de ce déficit en récepteur des LDL *via* l'utilisation de virus recombinants avaient échoué, l'équipe de J.M. Wilson (Ann Harbor, MI, USA), en collaboration avec des chercheurs de New York et une autre équipe de Ann Harbor, rapporte maintenant une correction partielle à long terme

par transfert d'hépatocytes génétiquement modifiés *ex vivo* [1]. L'ADN complémentaire du récepteur des LDL a été placé sous le contrôle du promoteur très efficace du gène de la  $\beta$ -actine, le tout intégré dans un vecteur rétroviral. Les lapins *Watanabe* ont alors subi une hépatectomie partielle et les hépatocytes du lobe hépatique prélevés ont été dissociés, mis en culture et infectés par le rétrovirus recombinant. Le pourcentage d'hépatocytes infectés oscille entre 10 et 30 %.  $2 \times 10^8$  hépatocytes cultivés ont alors été réimplantés par injection directe dans la rate. Ces cellules semblent s'implanter, en majorité, dans le foie où ils sont transportés par la circulation portale. Certains pourraient néanmoins rester dans la rate et conserver un certain niveau de différenciation. Quoiqu'une fraction seulement des hépatocytes injectés ait effectivement été infectée par le rétrovirus recombinant (10 % à 30 %), ceux-ci synthétisent nettement plus de récepteurs des LDL que les hépatocytes normaux, si bien que la quantité totale du récepteur dans les hépatocytes réinjectés est au moins similaire à celle trouvée dans des hépatocytes d'un lapin normal. Les lapins *Watanabe* ainsi traités possèdent donc entre 2 % et 4 % de la quantité de récepteurs des LDL normalement présente dans un foie normal. Malgré cette correction très partielle, une très significative amélioration métabolique est observée, puisque, à long terme (jusqu'à 122 jours), on observe une diminution, de 30 % en moyenne, de la concentration du cholestérol total sérique. Ces résultats confirment l'observation que, chez l'homme, l'existence d'une très faible quantité résiduelle de récepteurs des LDL suffit à améliorer significativement le pronostic des malades par comparaison à celui de sujets n'en possédant pas du tout. C'est sur la base de ces résultats récents que les autorités compétentes américaines ont autorisé les expériences de thérapie génique de patients atteints de cette maladie.

[1. Chowdhuri JR, *et al. Science* 1991 ; 254 : 1802-5.]