

Diagnostic génétique de l'hémophilie A par sonde moléculaire

Le diagnostic prénatal de l'hémophilie A dans sa forme grave (moins de 1 % de l'activité normale) est actuellement réalisable par des méthodes biologiques fiables. Il est d'ailleurs reconnu en France par une convention passée récemment avec la Caisse nationale de l'Assurance maladie des travailleurs salariés. Effectué sur du plasma prélevé vers la vingtième semaine de grossesse, il est malheureusement tardif ce qui est d'autant moins bien accepté qu'un diagnostic de sexe peut être assuré dès la dixième semaine sur un prélèvement de villosités chorales. Récemment (*cf.* Médecine-Sciences N° 1), le facteur antihémophilique A a été cloné et l'on peut espérer voir ces sondes d'ADN être adaptées à la réalisation d'un diagnostic précoce. En attendant qu'elles soient utilisables*, une équipe française, sous l'impulsion de Jean-Louis Mandel, a mis au point une sonde localisée sur la région q28 du chromosome X, sonde qui, sans faire directement partie du locus du facteur VIII, lui est étroitement liée. Dans 12 familles à risque étudiées en détail, aucune recombinaison n'a été observée entre cette sonde appelée St 14 et l'hémophilie A. Cette sonde est en outre remarquablement polymorphe vis-à-vis de l'enzyme de restriction Taq I, de sorte que plus de 90 % des familles à risque se sont montrées informatives. On doit certes considérer actuellement qu'il reste plus prudent de confirmer les résultats de l'analyse de l'ADN par les méthodes biologiques; mais dans un avenir proche le diagnostic pré-

natal de l'hémophilie A devrait pouvoir être réalisé au premier trimestre de la grossesse, ce qui constituera un progrès considérable. D'ores et déjà, cette sonde découverte à Strasbourg est à l'essai dans au moins deux laboratoires parisiens. Pour donner une idée de l'intérêt pratique de ces découvertes, nous rappellerons qu'il naît en France environ 80 hémophiles A par an, dont 50 à 60 à forme grave, et que l'on peut prévoir un nombre annuel d'examen prénatals de l'ordre d'une centaine.

J-C D.

*Un polymorphisme de restriction vient d'être découvert dans le gène lui-même; il est utilisable actuellement dans 42 % des familles. J. Gitschier *et al.* *Nature* 1985; 314 : 738-40.

Oberle I, Camerino G, Heilig, R *et al.* Genetic screening for hemophilia A with a polymorphic DNA probe. *New Engl J Med*, 1985; 312: 682-6.

Vers la dissolution minute des calculs biliaires

Deux moyens sont actuellement disponibles pour traiter les calculs biliaires: d'une part l'ablation chirurgicale de la vésicule biliaire, d'autre part la dissolution médicamenteuse par l'acide chénodésoxycholique ou l'acide ursodésoxycholique. La dissolution médicamenteuse est indiquée, en général, chez des personnes ayant une contre-indication à l'intervention chirurgicale ou refusant l'intervention. Cette dissolution a cependant des inconvénients, notamment sa durée: il faut en moyenne 1 an à 18 mois pour dissoudre des calculs d'environ 1 cm et environ 2 ans pour des calculs

de plus de 1 cm. En pratique, on ne tente pas de dissoudre des calculs de plus de 1,5 cm. Cette durée est astreignante et, pendant ce temps, le patient n'est pas à l'abri des complications des calculs. Une méthode très séduisante et n'ayant pas ces inconvénients, vient d'être proposée par les gastroentérologues de la Mayo Clinic [1]. Elle consiste à introduire un cathéter dans la vésicule biliaire (ou dans la voie biliaire principale) pour y injecter directement un solvant des calculs. Le cathéter est placé sous anesthésie locale et sous contrôle radioscopique. Le produit utilisé est du méthyl tert-butyl ether qui est un excellent solvant du cholestérol. Il est peu absorbé par la vésicule. Il est injecté puis aspiré de façon continue, au moyen d'une seringue, par cycles injection-aspiration de 1 à 5 ml de produit pendant 1 minute. Des opacifications de la vésicule biliaire sont effectuées régulièrement (2, 4 et 6 heures après le début du traitement) pour contrôler la dissolution des calculs. Ainsi, des calculs d'environ 3 cm de diamètre ont été dissous en 7 heures. Leur disparition complète peut être ensuite vérifiée par échotomographie.

Cette méthode, expérimentée avec succès chez le chien, a été appliquée à trois malades (dont un avait un calcul intrahépatique). Aucun effet secondaire clinique n'a été noté, à l'exception d'une douleur rapidement calmée par un antalgique après l'ablation du cathéter. Une hyperleucocytose et une élévation modérée des amino-transférases sériques ont été notées après l'ablation du cathéter, tout rentrant dans l'ordre en 3 jours. La toxicité du produit paraît donc très faible: au moins 90 % du produit sont excrétés par voie respiratoire, une petite proportion étant métabolisée en méthanol et formate. Les quantités du produit détectées dans l'air expiré étaient faibles ou nulles. Cependant, le méthyl tert-butyl ether est un puissant solvant des lipides, et le passage dans la circulation ou dans le foie pourrait théoriquement entraîner une hémolyse ou une nécrose hépatique. Les inconvénients possibles du cathétérisme transcutané des voies biliaires sont une fuite biliaire, un

hémopéritoine ou une fuite du produit lui-même dans le péritoine ou dans le foie. L'insertion du cathéter par le lit vésiculaire, région où vésicule et foie sont accolés, devrait réduire ces risques. L'accès direct à la vésicule a l'avantage, outre la rapidité de la dissolution, de pouvoir rincer la vésicule et ôter les débris qui pourraient servir à la nucléation de nouveaux calculs.

Bien entendu, seuls des calculs cholestéroliques peuvent être dissous. Les calculs pigmentaires et les calculs calcifiés ne peuvent être dissous. Comme il n'existe actuellement aucun moyen radiologique ou échographique d'avoir la certitude qu'un calcul est cholestérolique, les auteurs se sont assurés, avant le traitement, par une analyse microscopique de la bile vésiculaire obtenue par intubation duodénale, que celle-ci contenait bien des cristaux de cholestérol.

L'expérience actuelle étant très limitée, il est difficile d'indiquer à qui s'adresse le traitement. Il faut d'abord confirmer son innocuité chez un plus grand nombre de patients. On peut cependant imaginer que le traitement s'applique aux calculs cholestéroliques non calcifiés et symptomatiques chez des personnes ayant une contre-indication à la chirurgie ou refusant l'intervention, c'est-à-dire, schématiquement, aux mêmes candidats que le traitement dissolvant per os (acide chénodésoxycholique ou acide ursodésoxycholique), avec un résultat beaucoup plus rapide. En outre, le traitement pourrait s'appliquer aussi aux calculs de la voie biliaire principale, ou intrahépatiques. Les études initiales menées dans ce sens, sont très encourageantes et suggèrent que le méthyl tert-butyl éther pourrait avoir une place de choix comme alternative à la chirurgie dans des cas bien sélectionnés si ces résultats préliminaires sont confirmés.

S.E.

1. Allen MJ, Borody TJ, Bugliosi TF, May GR, LaRusso NF, Thistle JL. Rapid dissolution of gallstones by methyl tert-butyl ether. Preliminary observations. N Engl J Med 1985; 312: 217-20.

Structure du récepteur de l'insuline, ses relations avec les oncogènes

Le récepteur de l'insuline est composé des sous unités α et β liées par des ponts disulfures, la molécule native ayant la structure $(\alpha-\beta)_2$, dans laquelle les dimères $\alpha-\beta$ sont également liés par des ponts disulfures entre leurs sous unités α (voir schéma).

L'insuline se fixe sur la sous unité α alors que la sous unité β est une protéine kinase capable de se phosphoryler elle-même sur un résidu tyrosine. Cette propriété de « tyrosine kinase » rapproche le récepteur de l'insuline de celui du facteur de croissance EGF (Epidermal Growth Factor) et du produit de nombreux oncogènes comme celui du virus de Rous, la p60^{src}.

A. Ullrich *et al.* [1] ont récemment cloné l'ADN complémentaire codant pour le récepteur de l'insuline par la méthode maintenant bien classique des oligonucléotides de synthèse: des sondes d'ADN sont

synthétisées sur la base de la séquence protéique partielle et utilisées pour cribler une banque d'ADN.

La séquence nucléotidique complète des clones a permis de déduire la séquence en acides aminés de la protéine. Les sous unités α et β sont codées par le même gène; elles proviennent du clivage protéolytique d'un précurseur de grande taille séparant la partie NH₂ terminale α de la partie carboxyterminale β de la protéine (voir schéma).

Il existe des homologies de séquence entre une région intra cellulaire de la sous unité β , les produits des oncogènes qui ont également une activité de tyrosine kinase et le récepteur d'EGF: cette région d'homologie correspond probablement au site autophosphorylable conservé des tyrosines kinases de cette famille. Alors même que le rôle de l'activité protéine kinase de la sous unité β du récepteur de l'insuline reste controversé, ces analogies

