



sie des cellules musculaires lisses vasculaires pulmonaires *via* le 5-HTT. Les cellules des patients de génotype L/L ont cependant une activité proliférative plus importante et une expression plus marquée du 5-HTT que celles de sujets témoins de même génotype. Il semble donc que les différences d'expression du 5-HTT entre patients et témoins, à l'origine d'une augmentation de l'activité proliférative des cellules musculaires lisses des patients, ne puissent pas entièrement être expliquées par le polymorphisme du promoteur du gène. L'aide diagnostique apportée par la caractérisation allélique du promoteur du gène du 5-HTT peut être très utile pour la détection de patients à risque dans une population exposée au développement d'une HTAP. En effet, l'association du génotype L/L au développement de l'HTAP pourrait s'appliquer non seulement à l'HTAP primitive mais aussi à toute forme d'HTAP sévère développée au cours de maladies telles que les collagé-

noses, l'hypertension portale, les cardiopathies comportant un *shunt*, l'HTAP persistante du nouveau-né, la maladie thrombo-embolique, l'insuffisance respiratoire chronique, l'exposition à l'altitude, etc. Des études complémentaires pourront être réalisées dans ces affections. Les implications thérapeutiques sont potentiellement considérables. Les résultats obtenus chez l'animal montrent en effet que certains inhibiteurs très sélectifs du 5-HTT atténuent l'HTAP hypoxique. La reconnaissance d'une surexpression du 5-HTT d'origine génétique chez les patients porteurs d'une HTAP incite à évaluer l'action thérapeutique potentielle de tels médicaments. ♦

Polymorphism of the gene coding the serotonin transporter 5-HTT

1. MacLean M, Herve P, Eddahibi S, Adnot S. 5-hydroxytryptamine and the pulmonary circulation: receptors, transporters and relevance to pulmonary hypertension. *Br J Pharmacol* 2000 ; 131 : 161-8.
2. Eddahibi S, Raffestin B, Pham I, et al. Treatment with 5-hydroxytryptamine potentiates development of pulmonary hypertension in chronically hypoxic rats. *Am J Physiol* 1997 ; 272 : H1173-81.
3. Eddahibi S, Raffestin B, Launay JM, Sitbon M, Adnot S. Effect of dexfenfluramine treatment in rats exposed to acute and chronic hypoxia. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 157 : 1111-9.
4. Eddahibi S, Fabre V, Boni C, et al. Induction of serotonin-transporter by hypoxia in pulmonary vascular smooth muscle cells: relationship with the mitogenic action of serotonin. *Circ Res* 1999 ; 84 : 329-36.
5. Eddahibi S, Hanoun N, Frisdal E, et al. Attenuated hypoxic pulmonary hypertension in mice lacking the 5-hydroxytryptamine transporter gene. *J Clin Invest* 2000 ; 105 : 1555-62.
6. Eddahibi S, Humbert M, Fadel E, et al. Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2001 ; 108 : 1141-50.
7. Lesch KP, Bengel D, Heils A, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996 ; 274 : 1527-31.

NOUVELLE

La cécité aux couleurs : du génotype au phénotype

Simone Gilgenkrantz

9, rue Basse, 54330

Clerey-sur-Brenon, France.

> Les troubles de la vision des couleurs sont fréquents chez les sujets masculins dans l'espèce humaine car les gènes codant pour les opsines rouges et vertes sont situés en Xq28. Jean-Claude Dreyfus avait, en son temps, parfaitement décrit les bases moléculaires de la vision des couleurs et du daltonisme (→). Ce terme de daltonisme se perd, mais il est bon de se souvenir que John Dalton avait publié son trouble de la vision en 1794 à la Société philosophique

et littéraire de Manchester, et avait demandé que ses yeux soient disséqués après sa mort. Ce n'est qu'en 1995 que l'on put vérifier enfin, par analyse de son ADN, que John Dalton était deutérope (→).

Rappels que plusieurs gènes *R* (rouge) et *G* (vert), au nombre de trois ou quatre, sont disposés en série, l'un derrière l'autre, mais que seuls les deux premiers gènes de la série sont exprimés

et déterminent la vision des couleurs. En raison d'un degré important d'homologie, et de leur disposition en tandem, ces gènes ont tendance à faire des *crossing-over* inégaux. Il en résulte des gènes hybrides *R/G* ou *G/R* qui affectent la production des pigments localisés dans la membrane plasmique des cellules photoréceptrices (cônes) de la rétine. La perte de fonction du gène *R* (situé en 5' de la série de 3 ou 4 gènes) entraîne une perte de la vision du rouge

(→) *m/s* 1987, 3 (suppl 7) : 20-22

(→) *m/s* 1995, n°5, p. 769

(protanopie) tandis que, dans la protanomalie, la vision du rouge est altérée sans être abolie du fait de la présence d'un gène hybride *R/G*. Dans les troubles de la vision du vert, on distingue également deutéranopie et deutéranomalie : chez les dichromates, une des couleurs n'est pas perçue ; chez les trichromates, elle est perçue mais sa longueur d'onde d'absorption maximale est modifiée.

La détermination du phénotype clinique se fait grâce à un anomaloscope qui permet de distinguer les protanopies des protanomalies, et les deutéranopies des deutéranomalies.

Cet appareil, conçu par Nagel et modifié par Crone, consiste en un tube divisé en deux parties, l'une éclairée avec une certaine intensité par une lumière jaune (589 nm) et l'autre par un mélange de rouge (679 nm) et de vert (544 nm) [1]. Le sujet étudié doit faire correspondre les deux moitiés. Un sujet normal ne peut choisir qu'une seule correspondance entre la lumière jaune et le mélange rouge-vert. Les dichromates,

qui ne possèdent qu'un seul pigment, peuvent faire correspondre la lumière jaune à n'importe quel mélange rouge-vert parce qu'ils ne mesurent que l'intensité lumineuse sans faire la différence dans le rapport rouge-vert. Les trichromates, protanopes ou deutéranopes, se situent entre les sujets normaux et les dichromates.

Un groupe international vient d'étudier 50 hommes (originaires d'Europe Centrale) ayant un trouble de la vision des couleurs : 23 pour la vision du rouge et 27 pour la vision du vert [2]. Ils ont établi une corrélation entre les phénotypes et l'atteinte moléculaire. Les séquences des gènes hybrides furent déterminées par SSCP (*single strand conformation polymorphism*). Chez 92 % des sujets, les gènes hybrides correspondaient aux phénotypes. Toutefois, deux protanopes avaient une série de gènes qui aurait dû corres-

pondre à une protanomalie. Deux sujets deutéranopes avaient des gènes *R* et *G* normaux sans mutation ni délétion (les 6 exons et les jonctions exon-intron de ces gènes non hybrides ont été séquencés). Une mosaïque somatique est donc invoquée ici comme explication. Parmi les deutéranopes, 11 % avaient une mutation C203R sur le gène *G* le plus en amont, suggérant un effet fondateur survenu en Europe Centrale. ♦

Color blindness : from genotype to phenotype

1. Pokorny J, Smith VC, Verriest G. Congenital and acquired color vision defects. New York: Grune and Stratton, 1979.
2. Jagla WM, Jägle H, Hayashi T, Sharpe LT, Deeb SS. The molecular basis of dichromatic color vision in males with multiple red and green visual pigment genes. *Hum Mol Genet* 2002 ; 11 : 23-32.

NOUVELLE

La protéine plasmatique de transfert des phospholipides (PLTP) : un nouveau facteur athérogène

Laurent Lagrost, David Masson

> Il est maintenant clairement établi que la protéine plasmatique de transfert des phospholipides (PLTP) occupe une place essentielle dans le métabolisme intravasculaire des lipoprotéines de haute densité (HDL) dont le rôle bénéfique est de ramener le cholestérol excédentaire des tissus périphériques vers le foie. Ainsi, les premières études chez la souris, espèce à forte activité PLTP, ont révélé

que l'invalidation du gène *PLTP* s'accompagne de modifications drastiques du profil de distribution des HDL. En particulier, chez la souris homozygote *PLTP*^{-/-}, les concentrations circulantes de particules HDL sont fortement abaissées, suggérant un important ralentissement de la voie anti-athérogène des HDL [1]. Contre toute attente, l'équipe des

Docteurs Xian-Cheng Jiang et Alan R. Tall (*Columbia University*, New York, USA) vient de démontrer que l'invalidation du gène de la PLTP chez divers modèles de souris hypercholestérolémiques s'accompagne d'une nette diminution des lésions d'athérosclérose et ceci malgré la persistance d'un effet négatif sur les HDL [2]. En fait, l'explication de ces résultats inattendus serait plutôt à rechercher du côté du métabolisme des lipoprotéines potentiellement athérogènes et contenant l'apolipoprotéine B.

Inserm U.498,
Faculté de Médecine,
7, boulevard Jeanne d'Arc,
BP 87900,
21079 Dijon Cedex, France.
Laurent.Lagrost@u-bourgogne.fr