



## De nouveaux gènes de susceptibilité dans les cancers colorectaux

groupe avec oligopolyse et âge de survenue précoce. Elle inclut le locus *HMP5/CRAC1* impliqué dans le syndrome des polyposes héréditaires mixtes (variante de la polypose juvénile colique), décrite jusqu'ici dans des familles d'origine ashkénaze [6], alors que, dans l'étude actuelle, il s'agit - selon toute probabilité - de sujets d'origine européenne non juive. Enfin, dans la région 17q13.3, un nouveau gène a été identifié, *HIC1*, décrit avec *HIC2* comme suppresseur de tumeur [7], et dont des mutations à l'état hétérozygote entraînent chez la souris l'apparition de tumeurs malignes [8]. Il est présent dans le groupe des familles porteuses à la fois de CCR et de cancer du sein. Ce travail laborieux, bien conduit sur le plan clinique et statistique, a donc permis de localiser de nouveaux gènes de susceptibilité. Certes la méthode peut être critiquée, elle n'apporte pas d'aide diagnostique ou prophylactique. Mais, malgré son coût, elle continuera d'être utilisée car elle contribue à une meilleure compréhension des processus cancéreux. ♦

Simone Gilgenkrantz  
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

> **Les cancers colorectaux (CCR) sont fréquents** (36 000 nouveaux cas en France chaque année) et leur pronostic est sévère (taux de survie à 5 ans de 50 %). Ils

peuvent se développer à partir de polypes mais seulement 5% des CCR (polypose familiale, ou syndrome HNPCC, *hereditary non polyposis colorectal cancer*) sont dus à des gènes connus, alors que les études par paires de germains montrent qu'il existe une composante génétique dans 35% des cas. Des analyses génome-entier ont donc été entreprises sur des familles comportant plusieurs sujets atteints. Un groupe de chercheurs canadiens et états-uniens en utilisant la méthode des paires de germains a précédemment découvert la présence d'un gène de susceptibilité en 9q22-31 [1], ultérieurement confirmée par deux autres équipes sur des populations du Royaume-Uni et de Suède [2, 3]. Dans un travail récemment publié, ce même groupe vient de trouver de nouveaux gènes de susceptibilité en travaillant sur 194 familles [4]. Celles-ci ont été classées en fonction du type histologique, de la présence et du nombre des polypes, et de l'âge d'apparition du cancer. Les familles ayant d'autres cancers (sein, mélanome) ont fait l'objet de groupes à part. L'analyse a comporté non seulement des germains atteints mais aussi des germains discordants et des témoins appariés. En combinant plusieurs méthodes statistiques (*sib pairs* et analyse de régression de Haseman-Elston [5]), plusieurs locus ont été identifiés. Outre la région 9q22-31, retrouvée surtout dans les cas avec histopathologie

sévère, les régions 1p31.1, 15q14-q22, et 17p13.3 ont été retenues. Les cancers multiples sont associés à la région 1p31.1. La région 15q14-q22 est associée au

1. Elston RC, et al. *Am J Hum Genet* 2005 ; 76 : 152-6.
2. Skoglund J, et al. *J Med Genet* 2006 ; 43 : e7.
3. Kemp ZE, et al. *Cancer Res* 2006 ; 66 : 5003-6.
4. Daley D, et al. *Am J Hum Genet* 2008 ; 82 : 723-36.
5. Ziegler A. *Biom J* 2001 ; 43 : 697-702.
6. Tomlinson I, et al. *Gastroenterology* 1999 ; 116 : 789-95.
7. Deltour S, et al. *Biochem Biophys Res Commun* 2001 ; 287 : 427-34.
8. Chen WY, et al. *Nat Genet* 2003 ; 33 : 197-202.

## TEX11 : la revanche du chromosome X !

calement assistées, et en particulier le recours à l'ICSI (*intracytoplasmic sperm injection*). Cette méthode, très efficace, apporte une solution non seulement aux azoospermies sécrétoires, mais aussi aux oligospermies sévères. On ignore, en cas de réussite, si un garçon ainsi conçu, peut lui aussi être porteur de l'infertilité paternelle. Jusqu'à présent, en effet, les causes génétiques de l'infertilité masculine étaient restées pour la plupart inconnues. La découverte toute récente du rôle du gène *TEX11* dans le déroulement de la méiose vient, pour la première fois, montrer qu'un gène porté par l'X est essentiel dans cette division des cellules germinales et que sa déficience entraîne l'apoptose des spermatoctes [1]. L'équipe de chercheurs qui vient de présenter ce travail dans *Genes and Development* n'en est pas à son coup d'essai. Car P.J. Wang et son groupe avaient déjà, en 2001, mis en évidence 19 gènes ne s'exprimant que dans les cellules germinales, dont 10 étaient portés par le chromosome X [2]. Cette implication du chromosome X avait surpris : les chromosomes sexuels étant inactifs durant la méiose (du fait de la MSCI, *meiotic sex chromosome inactivation*), on avait initialement supposé que les gènes spécifiques de la méiose devaient se trouver n'importe où, sauf sur les chromosomes sexuels. Mais cette même équipe de Wang avait montré en 2005 que si les gènes spécifiques des cellules germinales portés par l'X subissaient la MSCI, celle-ci survenait dans les gamètes masculins au stade pachytène et qu'ils avaient tout loisir de s'exprimer plus tôt dans les premiers stades de la méiose [3]. Effectivement, le gène *TEXT11* fait partie des gènes portés par l'X et s'exprime au cours de la prophase, au stade zygotène et au début du pachytène. L'analyse des

> **L'existence de 15 % environ de couples infertiles** a eu pour conséquence le développement des techniques de procréation médi-

calment assistées, et en particulier le recours à l'ICSI (*intracytoplasmic sperm injection*). Cette méthode, très efficace, apporte une solution non seulement aux azoospermies sécrétoires, mais aussi aux oligospermies sévères. On ignore, en cas de réussite, si un garçon ainsi conçu, peut lui aussi être porteur de l'infertilité paternelle. Jusqu'à présent, en effet, les causes génétiques de l'infertilité masculine étaient restées pour la plupart inconnues. La découverte toute récente du rôle du gène *TEX11* dans le déroulement de la méiose vient, pour la première fois, montrer qu'un gène porté par l'X est essentiel dans cette division des cellules germinales et que sa déficience entraîne l'apoptose des spermatoctes [1]. L'équipe de chercheurs qui vient de présenter ce travail dans *Genes and Development* n'en est pas à son coup d'essai. Car P.J. Wang et son groupe avaient déjà, en 2001, mis en évidence 19 gènes ne s'exprimant que dans les cellules germinales, dont 10 étaient portés par le chromosome X [2]. Cette implication du chromosome X avait surpris : les chromosomes sexuels étant inactifs durant la méiose (du fait de la MSCI, *meiotic sex chromosome inactivation*), on avait initialement supposé que les gènes spécifiques de la méiose devaient se trouver n'importe où, sauf sur les chromosomes sexuels. Mais cette même équipe de Wang avait montré en 2005 que si les gènes spécifiques des cellules germinales portés par l'X subissaient la MSCI, celle-ci survenait dans les gamètes masculins au stade pachytène et qu'ils avaient tout loisir de s'exprimer plus tôt dans les premiers stades de la méiose [3]. Effectivement, le gène *TEXT11* fait partie des gènes portés par l'X et s'exprime au cours de la prophase, au stade zygotène et au début du pachytène. L'analyse des

spermatoctes murins en division le démontre très clairement en fluorescence. Après obtention de souris déficientes en *Tex11*, on constate que chez les souris mâles *Tex11<sup>-/-</sup>*, les spermatoctes sont



La souris de Tex... Avery !

incapables d'assurer une méiose normale et entrent en apoptose au stade pachytène. *Tex11* interagit avec *Sycp2* pour former le complexe synaptonémal et promeut l'initiation et la maintenance de la synapse. Il participe à la formation des nodules de recombinaison et intervient dans la formation des *crossing-over*. Chez les souris femelles *Tex11<sup>-/-</sup>*, on observe une diminution des foyers de protéine MLH1 (*MutL homolog*), essentiels aux recombinaisons méiotiques [4] ainsi qu'au nombre de *crossing over*. Ces souris sont hypofertiles : le nombre de foyers de MLH1 n'est pas très éloigné de 20 par cellule, ce qui permet une fertilité, néanmoins réduite du fait de la diminution des synapses. Il reste à présent à rechercher les mutations de *TEX11* chez les hommes infertiles, mais préférentiellement chez les sujets ayant une hypotrophie testiculaire puisque celle-ci est patente chez les souris *Tex11<sup>-/-</sup>*. ♦

Simone Gilgenkrantz  
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

1. Yang F, et al. *Genes Dev* 2008 ; 22 : 682-91.
2. Wang PJ, et al. *Nat Genet* 2001 ; 27 : 422-6.
3. Wang PJ, et al. *Hum Mol Genet* 2005 ; 14 : 2911-8.
4. Santucci-Darmanin S, Paquis-Flucklinger V. *Med Sci (Paris)* 2003 ; 19 : 85-91.



### > Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou SSRI (fluoxétine, venlafaxine, paroxétine,

entre autres), antidépresseurs de la dernière génération, sont prescrits par millions dans les pays occidentaux. Ils étaient jusqu'à présent considérés comme efficaces dans le traitement des dépressions, en association avec un accompagnement psychologique. Depuis leur mise sur le marché, des méta-analyses ont été effectuées, en particulier aux États-Unis par la FDA (*Food and Drug Administration*) et au Royaume-Uni par le NICE (*National Institute for Clinical Excellence*) [1, 2]. L'amélioration clinique des sujets traités apparaissait légèrement supérieure (score de 1,80 mesuré en utilisant l'Échelle d'Hamilton ou HRDS pour *Hamilton rating scale of depression*) à celle des sujets ayant reçu un placebo. Ces résultats quelque peu évasifs avaient laissé subsister des doutes sur leur efficacité réelle, en particulier chez les personnes atteintes de dépression mineure, d'autant plus qu'ils semblaient avoir été biaisés (sélection des travaux avec résultats positifs et/ou sponsorisés par des compagnies pharmaceutiques). C'est pourquoi une nouvelle étude conjointe (États-Unis, Canada, Royaume-Uni) qui a réuni les résultats de 47 essais cliniques réalisés entre janvier 1985 et mai 2007 (et rassemblé des données publiées et non publiées) a tenté d'analyser l'efficacité des SSRI en fonction de la sévérité initiale des cas [3]. Ses conclusions sont assez percutantes car elles remettent en cause l'utilité des SSRI dans les dépressions mineures. Qui plus est, l'effet observé dans les dépressions sévères serait à mettre plus sur le compte de la diminution de l'effet placebo que sur l'efficacité des produits eux-mêmes. Les répercussions de ces conclusions n'ont pas fini de se faire sentir car elles feraient douter des effets positifs observés cliniquement par les médecins et les malades. On ne connaît pas encore les prises de position de la FDA. Au Royaume-Uni, où se trouvent les principaux auteurs de ce travail (Université de Hull), il semble que le ministère de la

## Nous avons perdu la pilule du bonheur

Santé s'apprête à substituer à ces médicaments des psychothérapies qui nécessiteront

la formation d'un plus grand nombre de psychologues. Les SSRI ont été mis sur le marché depuis 1986. En Europe, l'Agence européenne du médicament (EMA) avait même donné une autorisation de mise sur le marché en août 2006 pour la fluoxétine (Prozac®) dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) d'intensité modérée à sévère, en association à un traitement psychothérapeutique, chez les enfants de 8 ans ou plus n'ayant pas répondu

à 4 à 6 séances de psychothérapie seule. En France, où l'Afssaps venait d'autoriser la prescription du Prozac® chez les enfants de plus de 8 ans, les responsables semblent plutôt minorer ces résultats. Pour l'instant, les patients sont priés de ne pas interrompre leur traitement sans avis médical. Toutefois, la diffusion par la grande presse de ces conclusions – qui risquent ultérieurement d'être révisées – peut encore diminuer l'effet placebo de ces antidépresseurs... s'ils n'agissent que de cette manière, ce qui reste à confirmer. ♦

**Simone Gilgenkrantz**  
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

### > Depuis leur découverte dans la grotte de Liang Bua en Indonésie, les ossements de la

Dame de Florès et des autres *Homo floresiensis* ont été interprétés comme les vestiges d'une espèce d'hominiés miniatures ayant vécu il y a environ 18 000 ans, sans que cette interprétation ait jamais entièrement emporté la conviction de la communauté des paléanthropologues (→) [1]. Ces fossiles énigmatiques, surnommés les *Hobbits*<sup>1</sup> dans la littérature anglo-saxonne, seraient-ils le résultat d'un phénomène de nanisme insulaire, observé chez les animaux (comme le mammoth nain de l'île Wrangel au nord est de la Sibérie) ? Ou n'auraient-ils pas été simplement des *Homo sapiens* pathologiques ? Le crâne de l'un de ces *H. floresiensis*, LB1, qui avait été retrouvé presque intact, a fait à Jakarta l'objet d'une étude comparée à ceux de Pygmées, d'Australopithèques et de microcéphales. Une tentative de reconstitution de son volume cérébral fut réalisée et l'hypothèse d'une microcéphalie a été rejetée (→) [2]. De même, d'autres diagnostics de nanisme (hypophysaire ou dus à des déficiences en IGF, *insulin growth factors*), avaient été

(→) m/s 2004,  
n° 12, p. 1161

(→) m/s 2005,  
n° 5, p. 482

éliminés. Mais une publication récente émanant de chercheurs australiens [3] va peut-être définitivement anéantir la théorie de l'espèce *Homo floresiensis*. Les auteurs n'ont pas eu accès aux squelettes LB1 et LB6, mais ils ont soigneusement répertorié toutes les particularités anatomiques de ceux-ci. Ils considèrent qu'elles sont compatibles avec les anomalies observées dans le « crétinisme endémique » : ensellure nasale profonde, petit menton, anomalies des prémolaires (à double racine), des os du poignet et surtout de la selle turcique, nettement élargie (en raison de l'augmentation de volume de l'hypophyse). Cette pathologie a pratiquement disparu des pays développés, mais elle est encore observée en Afrique chez des enfants

## Fin de la légende de la Dame de Florès ?

dont la mère est carencée en iode pendant la grossesse, dans des populations souvent atteintes de goitre endémique. En Indonésie, l'introduction du sel iodé (depuis 1927) a grandement fait diminuer les goitres endémiques. Autrefois, leur fréquence était très élevée dans l'archipel indonésien, aggravée peut-être par l'alimentation des chasseurs cueilleurs, pauvre en protéine, en sélénium mais riche en plantes cyanogènes (amandes, noyaux, graines d'acacia, sorgho). Enfin, dans la tradition orale des aborigènes de l'île de Florès se transmettent des récits des *ebu gogo*, ces petits êtres cachés dans les grottes, incapables de cuisiner et de parler. Est-ce un argument de plus ? Farfadets, elfes, gnomes, trolls, gremlins ou kobolds ont bercé les enfances dans tous les pays du monde. ♦



**Simone Gilgenkrantz**  
médecine/sciences

sgilgenkrantz@medecinesciences.org

1. Gilgenkrantz S. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 1161-2.

2. Gilgenkrantz S. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 482.

3. Obendorf PJ, et al. *Proc R Soc B* 2008 online.

<sup>1</sup> Par référence aux petits personnages du « *Seigneur des Anneaux* » de J.R.R. Tolkien.