

3. Oppenheim RW. Cell death during development of the nervous system. *Annu Rev Neurosci* 1991; 14: 453-501.

4. Milligan CE, Prevette D, Yaginuma H, Homma S, Cardwell C, *et al.* Peptide inhibitors of the ICE protease family arrest programmed cell death of motoneurons *in vivo* and *in vitro*. *Neuron* 1995; 15: 385-93.

5. Kuida K, Zheng TS, Na S, Kuan C, Yang D, *et al.* Decreased apoptosis in the brain and premature lethality in CPP32-deficient mice. *Nature* 1996; 384: 368-72.

6. Roy N, Mahadevan MS, McLean M, Shutler G, Yaraghi Z, *et al.* The gene for neuronal apoptosis inhibitory protein is partially deleted in individuals with spinal muscular atrophy. *Cell* 1995; 80: 167-78.

7. Xu DG, Korneluk RG, Tamai K, Wigle N, Hakim A, *et al.* Distribution of neuronal apoptosis inhibitory protein-like immunoreactivity in the rat central nervous system. *J Comp Neurol* 1997; 382: 247-59.

8. Yoshiyama Y, Yamada T, Asanuma K, Asahi T. Apoptosis related antigen, Le(Y) and nick-end

labeling are positive in spinal motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol (Berl)* 1994; 88: 207-11.

9. Troost D, Aten J, Morsink F, Dejong JMBV. Apoptosis in amyotrophic lateral sclerosis is not restricted to motor neurons. Bcl-2 expression is increased in unaffected post-central gyrus. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1995; 21: 498-504.

10. Sendtner M, Götz R, Holtmann B, Thoenen H. Endogenous ciliary neurotrophic factor is a lesion factor for axotomized motoneurons in adult mice. *J Neurosci* 1997; 17: 6999-7006.

11. Dubois-Dauphin M, Frankowski H, Tsujimoto Y, Huarte J, Martinou JC. Neonatal motoneurons overexpressing the bcl-2 protooncogene in transgenic mice are protected from axotomy-induced cell death. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 3309-13.

12. Kostic V, Jackson-Lewis V, de Bilbao F, Dubois-Dauphin M, Przedborski S. Bcl-2: prolonging life in a transgenic mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 1997; 277: 559-62.

13. Friedlander RM, Brown RH, Gagliardini V, Wang J, Yuan J. Inhibition of ICE slows ALS in mice. *Nature* 1997; 388: 31.

14. Schmalbruch H, Jensen HS, Bjaerg M, Kamienska Z, Kurlan L. A new mouse mutant with progressive motor neuronopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 1991; 50: 192-204.

15. Sagot Y, Dubois-Dauphin M, Tan SA, Deilbao F, Aebischer P, Martinou JC, *et al.* Bcl-2 overexpression prevents motoneuron cell body loss but not axonal degeneration in a mouse model of a neurodegenerative disease. *J Neurosci* 1995; 15: 7727-33.

16. Couplier M, Junier MP, Peschanski M, Dreyfus PA. Bcl-2 sensitivity differentiates two pathways for motoneuronal death in the wobblers mutant mouse. *J Neurosci* 1996; 16: 5897-904.

17. Haase G, Kennel P, Schmalbruch H. Dernière heure: efficacité de l'administration intramusculaire d'un adénovirus codant pour la neurotrophine-3 sur l'évolution d'une dégénérescence motoneuronale murine. *Med Sci* 1997; 13: 753-6.

18. Haase G, Kennel P, Pettmann B, Vigne E, Akli S, Revah F, *et al.* Gene therapy of a murine motor neuron disease using adenoviral vectors for neurotrophic factors. *Nat Med* 1997; 3: 429-36.

## ■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Synergie antalgique de l'aspirine et de la morphine.** L'association aspirine-opiacés permet d'obtenir des effets analgésiques plus importants que la simple addition des effets des deux substances administrées séparément. Cette intéressante synergie a été mise à profit pour diminuer les doses de chaque agent et éviter ainsi certains effets secondaires, mais son mécanisme restait inconnu. Un groupe australien vient lever aujourd'hui une partie du voile en montrant une synergie entre les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les agonistes de type  $\mu$  de la morphine pour inhiber la libération de GABA [1]. L'étude a porté sur les neurones de la substance grise périaqueducale, un des principaux relais des voies nociceptives. Il existe à ce niveau une libération spontanée de GABA, indépendante de l'arrivée de potentiels d'action, dont résultent des potentiels miniatures postsynaptiques qui peuvent être enregistrés sur des tranches de tissu. Ces potentiels sont fortement réduits par une superfusion de met-enképhaline, et la pharmacologie démontre que cette inhibition résulte de l'action de récepteurs de type  $\mu$ . Les auteurs

démontrent ensuite que ces récepteurs sont présynaptiques, et agissent donc en inhibant la libération de GABA. Ce phénomène met en jeu une conductance potassium dépendante du potentiel. Les récepteurs  $\mu$  sont couplés à des protéines G, inhibant la production d'AMPc et stimulant l'activité de la phospholipase C, mais le blocage de ces deux voies ne modifie pas l'action des morphiniques [2]. Les récepteurs  $\mu$  pourraient aussi stimuler l'activité de la phospholipase A2, et des inhibiteurs de la production d'acide arachidonique inhibent effectivement la libération de GABA sur les tranches. Rappelons que l'acide arachidonique est à l'origine de trois voies métaboliques: (1) la production de prostaglandines par l'action des cyclo-oxygénases (*m/s n° 4, vol. 10, p. 468*); (2) la production des hépoxylinines par l'action de la 12-lipoxygénase; (3) la production des leukotriènes *via* la 5-lipoxygénase. Par différentes combinaisons d'inhibiteurs sélectifs, les auteurs montrent qu'en bloquant la production de prostaglandines, par exemple avec l'aspirine ou l'indométhacine, et en inhibant la voie de la 5-lipoxygénase, par exemple avec

de la caféine, ils peuvent orienter le métabolisme de l'acide arachidonique vers la voie de la 12-lipoxygénase et démontrent que les hépoxylinines sont responsables de l'inhibition de la libération de GABA. En administration intrathécale, il avait déjà été montré chez l'animal éveillé une synergie des effets antalgiques entre les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les agonistes morphiniques de type  $\mu$  ou noradrénergiques de type  $\alpha 2$ , tandis qu'il n'existait pas d'interaction avec les agonistes opiacés  $\kappa$  et purinergiques A1 [3]. Il reste donc à savoir si le mécanisme mis en évidence au niveau de la substance grise périaqueducale existe au niveau des cornes dorsales de la moelle épinière, ce qui ouvrirait d'importantes perspectives pour limiter les effets secondaires souvent majeurs des anesthésies péridurales.

[1. Vaughan CW, *et al.* *Nature* 1997; 390: 611-4.]

[2. Kieffer B, *et al.* *Med Sci* 1997; 13: 232-5.]

[3. Malmberg AB, *et al.* *Anesthesiology* 1993; 79: 211-3.]