

l'autre, avec la susceptibilité à l'infection tuberculeuse; combinées, elles présentaient une association encore plus forte ($p < 0,001$), l'allèle de prédisposition à la maladie étant toujours l'allèle dominant. Les auteurs n'ont, actuellement, pas montré si les mutations elles-mêmes étaient pathogènes, ou si elles étaient le marqueur en déséquilibre de liaison d'un autre polymorphisme fonctionnel.

La fonction des gènes *Nrampl* et *NRAMP1* est pour l'instant encore inconnue. On pense que le facteur *Nrampl* pourrait limiter la réplication des pathogènes intracellulaires en modifiant l'environnement phagolysosomal. Une différence majeure est à noter entre la souris et l'homme : l'allèle dominant *Nrampl* murin est le variant entraînant la résistance alors que, chez l'homme, c'est l'allèle de susceptibilité de *NRAMP1* qui est dominant. Il est également intéressant de savoir qu'un de

ces polymorphismes, situé en 3' du gène, est exceptionnel chez les Européens, confortant ainsi l'observation d'une plus grande susceptibilité des Africains à la tuberculose [6].

A propos d'une autre grande maladie infectieuse, on connaît l'importance d'une mutation du récepteur de chimiokine CCR5 dans la résistance à l'infection par le virus VIH. Une étude récente, coordonnée à travers l'Europe par G. Vassart, montre la répartition de cette mutation $\Delta ccr5$ dans 18 régions différentes, et fait plus que suggérer un avantage sélectif vis-à-vis du virus [7]. La localisation géographique, mais aussi dans le temps, des grandes endémies microbiennes, virales, parasitaires, se présente donc de plus en plus souvent comme le résultat d'une interaction complexe avec le terrain génétique comme avec l'environnement. On peut espérer qu'une meilleure connaissance de ce type d'interactions aidera aussi à cibler les

thérapeutiques vers des maladies qu'on ne sait actuellement pas maîtriser.

D.L.

1. O'Brien S. Ghetto legacy. *Curr Biol* 1991; 1: 209-11.
2. Valway SE, Sanchez MPC, Shinnick TF, Orme I, Agerton T, Hoy D, Jones JS, Wesmoreland H, Onorato IM. An outbreak involving extensive transmission of a virulent strain of *Mycobacterium tuberculosis*. *N Engl J Med* 1998; 338: 633-9.
3. Goldfeld AE, Delgado JC, Thim S, Bozon MV, Uglialoro AM, Turbay D, Cohen C, Yunis EJ. Association of an HLA-DQ allele with clinical tuberculosis. *JAMA* 1998; 279: 226-8.
4. Bellamy R, Ruwende C, Corrah T, McAdam KPWJ, Whittle HC, Hill AVS. Variations in the *NRAMP1* gene and susceptibility to tuberculosis in West Africans. *N Engl J Med* 1998; 338: 640-4.
5. Cellier M, Gros P. Le gène *NRAMP1*: résistance aux infections intracellulaires et activité antimicrobienne des phagocytes. *Med Sci* 1997; 13: 501-8.
6. Bloom BR, Small PM. The evolving relation between humans and *Mycobacterium tuberculosis*. *N Engl J Med* 1998; 338: 677-8.
7. Libert F, Cochaux P, Beckman G, Samson M, Akse nova M, et al. The $\Delta ccr5$ mutation conferring protection against HIV-1 in Caucasian populations has a single and recent origin in Northeastern Europe. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 399-406.

■■■ BRÈVE ■■■

■■■ **L'élastase des neutrophiles s'engage dans la lutte contre les bactéries à Gram-.** L'élastase synthétisée par les neutrophiles est une des protéases à sérine qui s'accumulent dans les granules azurophiles. On a impliqué cette protéase dans plusieurs maladies, en partie à cause de son efficacité à détruire la matrice cellulaire. Son rôle physiologique normal n'est pas clair même si l'on sait que cette élastase présente une activité anti-bactérienne *in vitro*. Pour étudier *in vivo* la fonction de l'élastase des neutrophiles dans la lutte contre les infections bactériennes, Bellaouaj *et al.* (Saint-

Louis, MO et Durham, NC, USA) ont créé des souris ayant les gènes de l'élastase inactivés (souris $NE^{-/-}$) [1]. Les souris $NE^{-/-}$ se comportent comme les souris $NE^{+/+}$ face aux infections par des bactéries Gram+ mais elles sont plus susceptibles aux infections par les bactéries Gram-. En fait, les neutrophiles $NE^{-/-}$ migrent normalement vers le site d'infection mais ils sont incapables de lyser efficacement les bactéries intracellulaires. Alors que les neutrophiles $NE^{+/+}$ contiennent, dans leurs phagosomes, des bactéries en cours de dégradation entourées d'élastase, les neutrophiles $NE^{-/-}$ contiennent des bacté-

ries intactes et parfois même en phase de division. En conséquence, l'infection ne peut être contrôlée ni aux sites primaires de l'infection ni aux sites secondaires. Bien que les souris ne soient pas dans un état d'immunosuppression et la fréquence d'infections spontanées ne soit pas augmentée, il ne faudrait pas négliger l'activité bactéricide de l'élastase des neutrophiles, surtout si l'inhibition de cette enzyme est envisagée dans le traitement de maladies comme l'emphysème et la mucoviscidose.

[1. Bellaouaj A, *et al.* *Nat Med* 1998; 4: 615-8.]

3^e Cours d'Otoneurochirurgie - Thème : le Schwannome vestibulaire – 22-26 novembre 1998

Professeur W. Pellet, J.M. Thomassin - Invité d'honneur Professeur A. De La Cruz (Los Angeles)

2^e Cours de Chirurgie Otoendoscopique de l'oreille moyenne – 25-27 novembre 1998

Professeur J.M. Thomassin

Vidéo forum, cours théoriques, 50 postes de dissection équipés pour la chirurgie endoscopique

Renseignements : Secrétariat du professeur Thomassin

CHU - Timone, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille Cedex 5, France

Tél. : (0) (33) 4 91 49 40 15 - Fax : (1) (33) 4 91 50 67