

1. Lazzaro D, Price M, De Felice M, Di Lauro R. The transcription factor TTF-1 is expressed at the onset of thyroid and lung morphogenesis and in restricted regions of the fetal brain. *Development* 1991; 113: 1093-104.

2. Kimura S, Hara Y, Pineau T, Fernandez-Salguero P, Fox CH, Ward JM, Gonzalez FJ. The *T/ebp* null mouse: thyroid-specific enhancer-binding protein is essential for the organogenesis of the thyroid, lung, ventral forebrain, and pituitary. *Genes Dev* 1996; 10: 60-9.

3. Zannini M, Avataggiato V, Biffali E, Arnone MI, Sato K, Pischetola M, Taylor BA, Phillips SJ, Simeone A, Di Lauro R. TTF-2, a new forkhead protein, shows a temporal expression in the developing thyroid which is consistent with a role in controlling the onset of differentiation. *EMBO J* 1997; 16: 3185-97.

4. Poleev A, Fickensher H, Mundlos S, Winterpacht A, Zabel B, Fidler A, Gruss P, Plachov D. *PAX8*, a human paired box gene: isolation and expression in developing thyroid, kidney and Wilms' tumors. *Development* 1992; 116: 611-23.

5. Desplan C. Fonction des gènes *PAX*: synergie de liaison à l'ADN entre le domaine paired et l'homéodomaine. *Med Sci* 1997; 13: 147-55.

6. Tassabehji M, Read AP, Newton VE, Harris R, Balling R, Gruss P, Strachan T. Waardenburg's syndrome patients have mutations in the human homologue of the *Pax-3* paired box gene. *Nature* 1992; 355: 635-6.

7. Ton CCT, Hirvonen H, Miwa H, Weil MM, Monaghan P, et al. Positional cloning and characterization of a paired box-and homeobox-containing gene from the aniridia region. *Cell* 1991; 67: 1059-74.

8. Macchia PE, Lapi P, Krude H, Pirro MT, Mis-

sero C, et al. *PAX8* mutations associated with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *Nat Genet* 1998; 19: 83-6.

9. Mansouri A, Chowdhury K, Gruss P. Follicular cells of the thyroid gland require *Pax8* gene function. *Nat Genet* 1998; 19: 87-90.

10. Sosa-Pineda M, Chowdhury K, Torres M, Oliver G, Gruss P. The *Pax-4* gene is essential for differentiation of insulin-producing  $\beta$  cells in the mammalian pancreas. *Nature* 1997; 386: 399-402.

11. St-Onge L, Sosa-Pineda B, Chowdhury K, Mansouri A, Gruss P. Pax-6 is required for differentiation of glucagon-producing  $\alpha$ -cells in mouse pancreas. *Nature* 1997; 387: 406-9.

12. Devriendt K, Vanhole C, Matthijs G, De Zegher F. Deletion of thyroid transcription factor-1 gene in an infant with neonatal thyroid dysfunction and respiratory failure. *N Engl J Med* 1998; 338: 1317-8.

## ■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Sélection positive des espoirs sportifs?** Ce ne serait plus pure science-fiction depuis la publication par *Nature* d'une étude montrant que l'allèle *I* du gène codant pour l'enzyme de conversion de l'angiotensine (*ACE*) est sur-représenté chez les sportifs de l'extrême, en particulier les alpinistes du club des 8 000 m [1]. C'est l'allèle *D* qui avait attiré l'attention le premier; on avait mis en évidence une plus grande susceptibilité aux accidents cardiovasculaires chez les homozygotes pour l'allèle *D* (*m/s* n° 10, 1995, p. 1488). Le système rénine-angiotensine joue un rôle important dans le contrôle de la circulation: l'*ACE* dégrade les kinines vasodilatatrices, transforme l'angiotensine I en angiotensine II vasoconstrictrice et les systèmes rénine-angiotensine locaux semblent impliqués dans la croissance tissulaire. C'est l'allèle *D* qui confère une plus grande activité au système et on supposait qu'il serait associé à de meilleures performances; il n'en est rien, une endurance hors du commun est très significativement corrélée à la présence de l'allèle *I*. L'étude anglaise a porté, d'une part, sur les montagnards de très haute altitude, d'autre part, sur des recrues de l'armée soumises à un régime d'entraînement physique; dans les deux cas, l'allèle *I* était sur-représenté chez les sujets les plus

performants par rapport à sa fréquence dans la population générale. Plus, les sujets *DD* soumis à l'entraînement n'amélioraient pas leurs performances! Mais... sur le plan statistique, les observations ont été faites sur de petits échantillons. Le nombre important de mesures effectuées chez ces sujets (augmentant donc la probabilité de trouver une relation mais aussi le risque alpha de se tromper), la fixation arbitraire de limites (7 000 ou 8 000 mètres et pourquoi pas 6 000?) pour définir des sous-groupes permettent parfois de trouver des relations. En fait, aucune autre mesure ne vient conforter la relation trouvée entre l'augmentation de la durée de l'effort et le polymorphisme *ACE* chez les recrues... Sur le plan biologique, aucun argument expérimental sérieux ne vient soutenir le fait qu'une diminution modeste de la concentration d'enzyme de conversion de l'angiotensine I dans le plasma ou les tissus puissent suffire à donner ce résultat. Les mécanismes sous-tendant potentiellement cette observation ne sont qu'évoqués: augmentation du débit cardiaque, meilleure oxydation des acides gras, meilleure utilisation des substrats énergétiques par la fibre musculaire altérée par l'effort, meilleure mobilisation hormonale (catécholamines, hormone de crois-

sance, cortisol)? Bien plus, ces résultats sont en potentielle contradiction avec une étude précédente publiée par les mêmes auteurs dans *Circulation* en 1997 [2]. Dans cet article, c'est une augmentation plus forte de la masse cardiaque qui avait été trouvée chez les sujets porteurs d'un ou de deux allèles du génotype *D* de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. On pourrait rétorquer que c'est parce que la masse cardiaque augmente que la performance musculaire n'augmente pas. Mais on peut trouver un peu «tiré par les cheveux» que certains muscles s'hypertrophient avec le génotype *D* (les cardiomyocytes) alors que d'autres (les muscles squelettiques) amélioreraient leurs performances avec le génotype *I*. Dans ce même article, les auteurs soulignaient qu'ils n'avaient trouvé aucune différence dans la performance ou l'amélioration de la performance sur bicyclette ergométrique en fonction du génotype! En conclusion, tant que ces résultats ne seront pas reproduits par une autre équipe sur un échantillon indépendant, il faut rester extrêmement prudent, même si ces résultats sont très séduisants... et provocateurs.

[1. Montgomery HE, et al. *Nature* 1998; 393: 221-2.]

[2. Montgomery HE, et al. *Circulation* 1997; 96: 741-7.]