

produiraient alors *in vivo* un lait appauvri en lactose. En effet, une réduction de 50 % à 70 % de la teneur en lactose est suffisante pour éliminer les symptômes cliniques que crée la maldigestion du lactose [9]. Ce travail constitue un des premiers succès dans l'utilisation de la méthode de la transgénèse chez l'animal à des fins d'alimentation humaine. Des tentatives précédentes avaient échoué en raison de la trop faible expression du caractère génétique recherché ou en raison d'effets secondaires indésirables [10]. Le succès de ce travail est lié au fait que la lactase, même si elle est faiblement exprimée dans le lait, est suffisamment active pour réduire la teneur en lactose sans toutefois provoquer les inconvénients liés à l'absence totale de ce disaccharide.

Néanmoins, il est difficile de prévoir quelle sera l'exploitation future de cette approche car plusieurs problèmes restent en suspens. On connaît mal l'accueil qui serait fait par

les consommateurs au lait provenant d'OGM (ce point dépasse le cadre de cet article). Par ailleurs, l'application de la méthode décrite aux bovins soulève des questions spécifiques : (1) l'hydrolyse du lactose sera-t-elle aussi efficace dans le lait de vache (contenant 5 g/100 ml de lactose) qu'elle ne l'est dans celui de la souris (2 g/100 ml) ? (2) Faudra-t-il augmenter le niveau d'expression de la lactase dans la glande mammaire ? (3) Le goût du lait est-il modifié, puisque le lactose est réduit et que le glucose et le galactose sont en partie réabsorbés par les cellules mammaires ? Plusieurs années de recherche seront nécessaires pour répondre à ces questions.

1. Simoons FJ. Geographic patterns of primary adult lactose malabsorption: a further interpretation of evidence for the Old World. In : Paige DM, Bayless TM, eds. *Lactose digestion: clinical and nutritional implications*. Baltimore: John Hopkins University Press, 1981: 23-48.
2. Sahi T. Genetics and epidemiology of adult-type hypolactasia. *Scand J Gastroenterol* 1994 ; 29 (suppl 202) : 7-20.
3. Suarez FL, Savaiano DA, Levitt MD. The treat-

ment of lactose intolerance. *Aliment Pharmacol Ther* 1995 ; 9 : 589-97.

4. National Dairy Council. Nutritional implications of lactose and lactase activity. *Dairy Counc Dig* 1985 ; 56 : 25-30.

5. Stinnakre MG, Vilotte JL, Soulier S, Mercier JC. Creation and phenotypic analysis of α -lactalbumin-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; 91 : 6544-8.

6. L'Huillier PJ, Soulier S, Stinnakre MG, et al. Efficient and specific ribozyme-mediated reduction of bovine α -lactalbumin expression in double transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996 ; 93 : 6698-703.

7. Jost B, Duluc I, Richardson M, Lathe R, Freund JN. Functional diversity and interactions between the repeat domains of rat intestinal lactase. *Biochem J* 1997 ; 327 : 95-103.

8. Jost B, Vilotte JL, Duluc I, Rodeau JL, Freund JN. Production of low-lactose milk by ectopic expression of intestinal lactase in the mouse mammary gland. *Nat Biotech* 1999 ; 17 : 160-4.

9. Vesa TH, Korpela RA, Sahi T. Tolerance to small amounts of lactose in lactose maldigesters. *Am J Clin Nutr* 1996 ; 64 : 197-201.

10. Whitelaw B. Toward designer milk. *Nat Biotech* 1999 ; 17 : 135-6.

Jean-Noël Freund

Inserm U. 381, 3, avenue Molière, 67200 Strasbourg, France.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Hypothyroïdie au cours d'un essai clinique d'un ligand spécifique du récepteur RXR.** La mise au point de nouveaux ligands pour les récepteurs nucléaires de la famille des récepteurs de l'acide rétinoïque est l'un des domaines les plus actifs de la recherche pharmacologique. Ces travaux ont été encouragés par l'efficacité de l'acide rétinoïque dans le traitement de certaines leucémies et en dermatologie. Les rétinoïdes ont deux familles principales de récepteurs, les RAR et les RXR. Ces derniers reconnaissent l'acide 9-*cis* rétinoïque, mais sont aussi capables de former des hétérodimères actifs avec un grand nombre de récepteurs nucléaires (voir *m/s* 1998, n° 11, p. 1211 et 1999, n° 6/7, p. 885-7). Plusieurs molécules liant préférentiellement les isoformes du RXR sont actuellement en développement. Une étude récente décrit certaines observations d'un essai clinique utilisant l'une de ces molécules, le bexa-

rotène, par voie orale, chez des patients souffrant de lymphome à cellules T de localisation cutanée [1]. Les doses ont été ajustées pour éviter l'apparition de leucopénie et d'hypertriglycéridémie. Chez 26 patients sur 27 étudiés, la concentration sérique de TSH a baissé sous traitement pour atteindre des valeurs nettement inférieures aux valeurs normales. Il en est de même de la thyroïdémie et de la concentration de triiodothyronine. Cette diminution était accompagnée chez plusieurs patients de manifestations cliniques d'hypothyroïdie, en particulier d'une intolérance au froid, qui ont nécessité un traitement par la thyroxine. L'ensemble de ces symptômes cliniques et biologiques a régressé à l'arrêt du traitement. Une expérience sur cellules en culture a permis de confirmer qu'un agoniste du récepteur RXR inhibait l'activité du promoteur du gène de la sous-unité TSH β . Cette dernière observa-

tion confirme un travail précédent montrant que les agonistes du récepteur RXR et la triiodothyronine réprimaient le promoteur du gène de la TSH β de manière additive et agissaient par l'intermédiaire de séquences promotrices différentes [2]. Il est donc probable que ces ligands du RXR n'agissent pas par l'intermédiaire de l'hétérodimère TR-RXR, ce qui est d'ailleurs en accord avec l'observation clinique d'hypothyroïdie. Ces observations permettent de mieux connaître les possibilités et les limites de l'utilisation de ces molécules. Il est intéressant, mais sans doute un peu facile après coup, de remarquer que les effets cliniques étaient prévisibles au vu des données expérimentales précédentes.

[1. Sherman SI, et al. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 1075-9.]

[2. Haugen BR, et al. *Mol Endocrinol* 1997 ; 11 : 481-9.]