

■■■ **Fatigué de nature? Vérifiez votre cytochrome b mitochondrial!**

Les myopathies mitochondriales sont des maladies multisystémiques souvent très sévères lors desquelles l'atteinte musculaire est associée à d'autres troubles (*m/s* 1992, n° 6, p. 599 et n° 9, p. 1001) [1]. Elles sont, soit d'hérédité maternelle, soit sporadiques, comme le syndrome de Kearns-Sayre [2]. La découverte récente de mutations dans le gène mitochondrial (mt) codant pour le cytochrome *b* chez neuf personnes n'ayant qu'une simple intolérance à l'effort physique vient remettre en question le caractère multisystémique des cytopathies mitochondriales. A la suite de deux observations de malades associant intolérance à l'exercice et déficience du complexe III de la chaîne respiratoire, une équipe internationale a sélectionné des sujets ayant une fatigabilité anormale [3]. Parmi ceux-ci sept avaient des mutations dans le gène *mt* du cytochrome *b*. La symptomatologie est toujours la même: extrême fatigabilité à l'effort (même par simple mastication des aliments), essoufflement, crampes et courbatures, avec acidose lactique, et éventuellement crises de myoglobulinurie. Les biopsies musculaires montrent de nombreuses fibres anormales – *ragged red fibers* (colorées par la succinate déshydrogénase) – qui se colorent intensément avec la cytochrome *c* oxydase, une enzyme qui contient trois sous-unités codées par des gènes de l'ADNmt. En revanche, chez les malades ayant des myopathies mitochondriales dues à des réarrangements de l'ADNmt ou à des mutations dans des gènes de l'ARNt, les fibres *ragged red* ne révèlent pas de cytochrome *c* oxydase. Il y a tout lieu de penser que les mutations observées dans le gène du cytochrome *b*, bien que toutes différentes, sont des mutations pathogènes. Pour chacun des sujets, les mutations ne sont décelées, en culture, que dans un nombre limité de myoblastes. Il est donc probable que ces mutations sont somatiques, limitées au muscle squelettique, ce qui explique le caractère sporadique de cette maladie mineure qui a toute chance d'être sous-éva-

luée. A présent, lorsqu'un patient se plaint d'être fatigué de nature, avant de l'envoyer chez le psychologue, il faudra penser à lui faire une biopsie musculaire!

- [1. Rötig A, et al. *Med Sci* 1997; 13: 18-27.]
- [2. Nelson I, et al. *Med Sci* 1989; 5: 472-9.]
- [3. Andreu A, et al. *N Eng J Med* 1999; 341: 1037-44.]

■■■ **Gène *NDN* et syndrome de Prader-Willi.**

La caractérisation moléculaire du syndrome de Prader-Willi (PWS) se présente comme une histoire à rebondissements qui dure depuis plus d'une décennie: délétion de la région 15q11, empreinte parentale (*m/s* 1991, n° 9, p. 974), présence dans la région délétée de plusieurs gènes exprimés seulement sur le chromosome paternel: *SNRPN-SNURF* (*m/s* 1996, n° 6, p. 835), *ZFP127*, *UBE3* (*m/s* 1997, n° 5, p. 721) et *NDN* entre autres. L'empreinte est régie par un centre localisé dans la région 5' du gène *SNRPN*. La riche symptomatologie du PWS relève-t-elle de l'atteinte d'un seul de ces gènes ou sont-ils chacun partiellement en cause? Jusqu'à présent, les modèles de souris avec délétion de la région synténique sur le chromosome 7 murin ne permettaient aucune conclusion. Le gène *NDN*, à un seul exon, devient actuellement le candidat favori. Il s'exprime surtout dans le cerveau et dans le placenta. Il code pour la necline, un suppresseur de croissance localisé dans les noyaux des neurones et présent dans presque tous les neurones postmitotiques du SNC dès le début de la différenciation neurale jusqu'à l'âge adulte [1]. Deux équipes ont pu créer des modèles de souris déficientes pour le gène *NDN*. L'une d'elles vient d'obtenir des résultats semblant démontrer le rôle de la necline, car le phénotype des souris présente des analogies avec celui du PWS chez l'homme: si l'allèle muté est d'origine paternelle, la plupart des souriceaux meurent dans les 30 heures qui suivent la naissance

dans un tableau associant détresse respiratoire, cyanose, hypotonie et impossibilité de téter. Comme on pouvait s'y attendre du fait de l'empreinte parentale, les souris hétérozygotes dont l'allèle déficient est d'origine maternelle n'ont aucun trouble [2]. Les souriceaux ayant réussi à survivre à cette phase critique ne présentent ultérieurement aucune des manifestations observées chez les enfants atteints de PWS, comme l'hypogonadisme et l'obésité, ce qui laisserait supposer que d'autres gènes interviennent pour les troubles ultérieurs. De plus, ces résultats dépendent beaucoup du choix des lignées de souris: la lignée C57BL/6 est particulièrement sensible alors que d'autres, comme CBA et FVB, le sont beaucoup moins, d'où peut-être l'absence d'anomalies après invalidation de *NDN* constatée par une autre équipe [3]. Voici qui ne simplifie pas la tâche, d'autant que d'autres gènes interviennent dans les troubles néonataux. Une délétion du chromosome paternel de *Snrp* à *Ube3a* provoque aussi chez les souriceaux une importante mortalité néonatale (80% environ). Or, *NDN* n'est pas inclus dans cette région et il a été vérifié que ses profils d'expression et de méthylation sont normaux [4]. Les gènes récemment découverts *ZNF127* et *ZNF127AS* (transcription par le brin antisens avec taille et profil d'expression différents) soumis à empreinte et codant pour une protéine à doigt de zinc pourraient eux aussi jouer un rôle [5]. On le voit, dans cette traque des gènes responsables du PWS, il subsiste pour l'instant plus de présumés coupables que d'innocents [6].

- [1. McDonald HR, Wevrick R. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1873-8.]
- [2. Gérard M, et al. *Nat Genet* 1999; 23: 199-202.]
- [3. Tsai TF, et al. *Nat Genet* 1999; 22: 15-6.]
- [4. Tsai TF, et al. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1357-64.]
- [5. Jong MT, et al. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 783-93.]
- [6. Nicholls RD. *Nat Genet* 1999; 23: 132-4.]