

■■■ **Le long périple des anabaptistes et du syndrome d'Ellis-van Crefeld.** De toutes les maladies récessives autosomiques, le syndrome d'Ellis-van Crefeld (EvC) est sans doute, avec la maladie de Tay-Sachs, la plus exemplaire. Décrit en 1940 par deux pédiatres, il a ensuite fait l'objet d'une étude exhaustive par Victor McKusick en 1964 [1]. Celui-ci avait rassemblé 50 malades d'une même famille au sein de la communauté des Amish, dans le comté de Lancaster (Pennsylvanie, USA). En établissant l'arbre généalogique à partir des archives de cette communauté, il avait pu retrouver le couple fondateur, immigré aux USA en 1744. Les Amish, population de stricte endogamie, sont originaires d'un groupe d'anabaptistes de Rhénanie (ou mennonites, du nom de son guide, Menno Simons, un ancien prêtre catholique de Frise, province des Pays-Bas). Ce mouvement, apparu au XVI^e siècle en Allemagne, est issu de la religion réformée. Souvent persécuté, il se répandit dans le monde rural et diffusa aux Pays-Bas, en Suisse, et en France (pays de Montbéliard, Franche-Comté, Vosges) d'où il a disparu depuis environ un siècle. C'est à partir de familles amish et brésiliennes (car la maladie a été retrouvée dans divers groupes ethniques un peu partout dans le monde) que des chercheurs de plusieurs pays viennent enfin de découvrir le gène impliqué [2], dont le locus n'avait été localisé qu'en 1996, en 4p16 [4]. Dans cette région se trouvent le gène *FGFR3* (impliqué dans l'achondroplasie) et le gène *MSXI* (qui intervient dans le développement crânio-facial) dont la responsabilité dans le syndrome EvC avait été écartée. Le nanisme du syndrome EvC est du reste très différent de l'achondroplasie. Il s'agit d'une dysplasie squelettique atteignant surtout les parties distales des membres (jambes et avant-bras) ainsi que le thorax (côtes courtes). Il s'accompagne de dysplasie des ongles et des dents ainsi que de

post-axiale, cardiopathie (défaut septal, oreillette unique, hypoplasie ventriculaire gauche). Le nouveau gène isolé, *EVC*, doit coder pour une protéine de 992 acides aminés qui n'a pas d'homologie avec les protéines déjà connues si ce n'est un motif de type fermeture à leucine. Diverses mutations ont été observées chez des malades atteints de syndrome EvC : insertions, délétions, mutations devant entraîner une protéine tronquée. Les chercheurs ont obtenu l'autorisation d'effectuer des hybridations *in situ* sur des coupes de collections d'embryons humains afin d'étudier la chronologie et la topologie de l'expression du gène *EVC*. Entre 46 et 50 jours de développement, il est exprimé dans le cœur, les reins, les poumons ainsi que dans les os (côtes, rachis, membres, en particulier dans les parties distales) en accord avec la clinique. L'étude des familles a permis une autre observation intéressante : un des malades, hétérozygote composite, avait un père, hétérozygote simple, atteint de dysostose acrofaciale de Weyers. Des mutations du gène *EVC* furent aussi retrouvées à l'état hétérozygote chez un père et sa fille atteints de cette dysostose. Cette maladie rare, transmise en dominance, présente certaines analogies avec le syndrome EvC et il est donc possible que le syndrome EvC et le syndrome de Weyers soient deux maladies alléliques. Enfin, dans la grande famille rapportée par McKusick chez les Amish, la mutation retrouvée est intronique (5^e nucléotide de l'intron 13). Il sera intéressant de voir si les malades vosgiens actuellement atteints de syndrome EvC sont porteurs de cette même mutation, ce qui laisserait supposer qu'ils sont des descendants des anabaptistes des Vosges [4], dont les communautés se sont progressivement éteintes au cours du XX^e siècle.

[1. McKusick V, *et al. Bull Johns Hopkins Hosp* 1964 ; 115 : 306-36.]

[2. Ruiz-Perez VL, *et al. Nat Genet* 2000 ; 24 : 283-6.]

[3. Polymeropoulos MH, *et al. Genomics* 1996 ; 35 : 1-5.]

[4. Michiels A. Molsheim : Gyss JP, 1980 : 245 p.]

■■■ **Efficacité des inhibiteurs du TNF dans le traitement de la maladie de Still.** L'arthrite chronique juvénile (maladie de Still dans sa forme systémique) est la plus fréquente des maladies inflammatoires articulaires de l'enfant. Les complications sont la déformation articulaire et le retard de croissance. Les traitements par anti-inflammatoires non stéroïdiens ou par le méthotrexate ne sont pas constamment efficaces et leurs effets secondaires à long terme ne sont pas connus. Le TNF (*tumor necrosis factor*) joue vraisemblablement un rôle dans l'inflammation et la destruction des articulations. Le TNF est élevé dans le sérum et dans le liquide synovial des patients, ce qui a justifié l'utilisation thérapeutique d'un inhibiteur du TNF, l'éta nercept, qui est composé de deux chaînes recombinantes de la partie extracellulaire du récepteur du TNF (p75) reliées par la portion Fc de l'IgG1 humaine. Des enfants de 4 à 17 ans ont reçu 0,4 mg/kg de ce produit, par voie sous-cutanée, 2 fois/semaine pendant 3 mois. Après une phase initiale pendant laquelle tous les patients ont reçu l'éta nercept, les patients répondeurs (74 % d'entre eux) ont participé à une étude randomisée en double aveugle contre placebo. Parmi les patients traités par le placebo, 81 % ont eu une évolution inflammatoire alors que cela n'a été le cas que chez 28 % de ceux traités par l'éta nercept. La durée médiane de la période asymptomatique a été de 28 jours dans le groupe placebo et de plus de 100 jours dans le groupe traité. Si les résultats de cet essai sont très en faveur de l'efficacité de l'éta nercept, le nombre de patients

inclus était faible et la durée moyenne de l'essai courte. L'efficacité à long terme devra être contrôlée sur la base de critères plus précis que ceux évalués ici. Il faudra également vérifier sa tolérance à long terme et le rapport qualité/prix de cette thérapeutique devra finalement être comparé à celui du traitement disponible.

[1. Lovell DJ. *N Engl J Med* 2000; 342: 763-9.]

■■■■ **Plus bleu que le bleu de tes yeux.** La plupart des dégénérescences rétiniennes, qui s'accompagnent d'une perte plus ou moins importante de la vision, sont dues à une diminution du nombre de photorécepteurs. Il existe pourtant, une exception: la dégénérescence hyaloïdo-tapéto-rétinienne de Goldmann-Favre lors de laquelle, paradoxalement, le nombre des photorécepteurs semble augmenté. Cette maladie récessive autosomique, encore appelée ESCS (*enhanced S-cone syndrome*), se manifeste par une cécité nocturne précoce, une diminution de l'acuité visuelle et une hypersensibilité à la couleur bleue. L'atteinte est plus ou moins sévère, mais on trouve dans la plupart des cas des modifications kystiques de la fovéa et une dégénérescence du vitrée. On sait que chez l'homme et chez les primates, les photorécepteurs présents dans la rétine se composent de bâtonnets (les plus nombreux) et de trois types de cônes dont dépend la vision colorée. Chaque type de cône est doté d'un pigment visuel spécifique, une opsine, sensible à une couleur en

fonction de la longueur d'onde de son maximum d'absorption: courte (*short* = S à 420 nanomètres ou nm) pour le bleu, longue (560 nm) pour le rouge et moyenne (530 nm) pour le vert. Alors que chez le sujet normal, les cônes « rouges » et « verts » sont majoritaires dans la région centrale, chez les sujets atteints de ESCS, ils sont supplantés par les cônes « bleus » qui seraient prédominants dans l'ensemble de la rétine [1]. La cause de cette anomalie vient d'être découverte: elle est due à des mutations d'un gène codant pour un récepteur nucléaire spécifique des photorécepteurs. D'abord appelé *PNR* [2], puis *NR2E3*, il s'exprime dans la couche nucléaire externe de la rétine adulte [3]. Apparenté au gène *tailless* de la drosophile (*tll*) dont il existe un homologue chez les vertébrés (*TLX*), il code pour un récepteur nucléaire ligand-dépendant qui comporte donc certainement des séquences de reconnaissance de l'ADN et un domaine de liaison au ligand. Chez trente-cinq malades (dont neuf appartenant à de grandes familles consanguines), douze mutations ont été observées: mutation sur site d'épissage, mutations non-sens, délétions. Elles devraient affecter des acides aminés très conservés dans ce type de récepteurs nucléaires chez l'homme et dans d'autres espèces. Mais par quel mécanisme ce gène agit-il sur la répartition des cônes « bleus » dans la rétine? On connaît encore assez mal le développement et la différenciation des photorécepteurs. Il semble toutefois qu'il existe un délai entre la différenciation des photorécepteurs et le début de la synthèse des opsines (un mois environ chez les primates). Certaines expériences (transplantation de cellules rétiniennes immatures chez le

lapin, entre autres) semblent montrer que l'opsine « bleue » serait produite « par défaut » et qu'il faudrait des étapes supplémentaires pour produire les opsines vertes et rouges. Comme chez la drosophile, chez laquelle le gène *tll* détermine le devenir de certaines cellules, le gène *NR2E3* pourrait intervenir dans la différenciation des photorécepteurs. Pour l'instant rien n'est moins sûr car il pourrait aussi agir en amont, sur les cellules de l'épithélium pigmentaire avant l'apparition des photorécepteurs, ou bien sur les cellules gliales qui apparaissent à peu près en même temps et contribuent peut-être à leur maintien. Le produit du gène *NR2E3* peut en effet se fixer sur une protéine se liant au rétinaldéhyde qui s'exprime dans ces deux types de cellules. L'an passé, des chercheurs ont mis au point un ingénieux système optique (dérivé des télescopes) pour examiner la rétine *in vivo* [4]. Ils ont pu obtenir les premières images distinguant la répartition des trois types de cônes dans la rétine humaine: ceux-ci forment une mosaïque mais il semble que leur mélange soit très différent d'un sujet à l'autre! En attendant l'examen de nombreux témoins et de sujets atteints de ESCS, on peut toujours imaginer que ces derniers ont, comme l'indique le nom de leur maladie, une rétine monochrome, tapissée de cônes bleus [5].

[1. Hood DC, *et al. Vision Res* 1995; 35: 1473-81.]

[2. Kobayashi M, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 4814-9.]

[3. Haider NB, *et al. Nat Genet* 2000; 24: 127-31.]

[4. Roorda A, Williams DR. *Nature* 1999; 397: 520-2.]

[5. Cepko C. *Nat Genet* 2000; 24: 99-100.]