

■■■■ **Variations régionales de l'incidence du variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob en Grande-Bretagne.** Dans un rapport publié début 2000, le comité de surveillance épidémiologique du variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vCJD) due à l'agent de transmission de l'ESB notait déjà un excès de cas dans le Nord du pays, qui comprend quatre régions, Écosse, Angleterre du Nord, Angleterre du Nord-Ouest, et Yorkshire/Humbershire. Le Sud associe les six autres régions (Pays de Galles, West et East Midlands, Southwest et Southeast England, et East Anglia). Cette distribution inégale se vérifie en novembre 2000, alors que 51 nouveaux cas étaient analysés portant le nombre total de cas repertoriés à 85 cas, dont 68 confirmés par examen histologique du cerveau *post-mortem* (75 malades sont décédés). Un patient vivant en Irlande du Nord a été exclu de l'analyse. Si l'on considère le lieu de résidence des malades au 1 janvier 1991, l'incidence cumulative par million d'habitants varie de 2,38 à 2,98 dans les régions du Nord et de 0,45 à 2,03 dans celles du Sud, ce qui correspond à un nombre de 43 cas dans le Nord et 41 dans le Sud. La distribution des malades atteints de la forme classique de la maladie de Creutzfeldt-Jakob ne révèle aucune différence dans la répartition géographique ce qui exclut l'intervention, dans l'excès de cas de vCJD dans le Nord, de biais tels qu'une surveillance accrue (c'est à Édimbourg qu'est localisé le comité national de surveillance), un accès différent aux soins, une différence de comportement médical, ou des facteurs socio-économiques. L'âge de début de la maladie était un peu plus élevé dans le Nord (moyenne de 27 ans, limites de 12 à 74) que dans le Sud (moyenne de 24 ans, limites de 14 à 52), et 25 des 43 patients du Nord étaient des hommes contre 17 des 41 du Sud. Les auteurs soulignent l'existence d'un *cluster* de malades dans le Leicestershire, région du

sud, où 5 personnes atteintes de la maladie vivaient depuis toujours dans un rayon de 10 km, dont 4 dans un district de 140 000 habitants. Dans ce cas, l'hypothèse d'une contamination lors du découpage des carcasses a été émise. Aucun lien net entre la distribution de la vCJD et les habitudes alimentaires, en particulier la consommation de produits carnés susceptibles d'être contaminés par l'agent de l'ESB, n'a pu être mis en évidence, et il n'y a pas d'excès de maladie bovine dans les régions du Nord. Une difficulté à noter de l'enquête alimentaire dans cette maladie est qu'elle ne peut être faite qu'auprès de la famille, compte tenu du décès d'un grand nombre de patients.

[1. Cousens S, *et al. Lancet* 2001; 357 : 1002-7.]

■■■■ **Vous vous croyez neurologue, nenni, vous êtes immunologiste, ou plutôt « migrationniste » !** La nature a décidément horreur des spécialités. Voilà que Slit, une protéine sécrétée dans le système nerveux et responsable de la répulsion des axones et des neurones après fixation à son récepteur Roundabout (dit Robo) (*m/s* 1999, n° 6/7, p. 882; n° 12, p. 1441), se mêle d'interférer avec la migration des leucocytes [1] ! Si cette protéine s'avère fonctionnelle *in vivo*, ce que ne nous dit pas encore l'équipe du *Baylor Institute*, elle serait le premier inhibiteur endogène connu de la migration leucocytaire. Des trois isoformes de *slit*, seule l'expression de *Slit 1* est restreinte au système nerveux : les transcrits de *slit2* et *slit3* sont détectés (protection à la RNase) dans le rein, le cœur et le poumon, et dans des lignées de cellules endothéliales et mésangiales. *In vitro*, l'addition d'une protéine Slit (100 pM, puri-

fiée à partir du milieu conditionné de lignées exprimant Slit2 humaine ou de xénope) dans une chambre de migration (que ce soit dans le compartiment inférieur ou supérieur) inhibe la migration de lymphocytes de rat ou de cellules granuleuses induite à travers une membrane par la chimiokine SDF-1, le prototype des chimiokines leucocytaires, qui se lie à CXCR4 [2]. Slit inhibe aussi la migration spontanée de polynucléaires stimulés par fMLP, mais n'affecte aucune autre fonction de ces polynucléaires. Le récepteur Robo est impliqué : un récepteur Robo soluble, tronqué de sa partie intracellulaire, abolit l'effet de Slit ; les deux gènes *Robo 1* et *2* sont transcrits dans le thymus, les ganglions, la rate, le foie et le cœur, et la protéine est détectable en immunohistochimie. La réponse migratoire à SDF-1, et son inhibition par Slit peuvent être mimées dans des cellules HEK transfectées avec les cDNA codant pour CXCR4 et Robo, confirmant l'implication de Robo. Or, tous les récepteurs de chimiokines connus jusqu'à présent à la surface des leucocytes (dont CXCR4) sont des récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés aux protéines-G, et il sera intéressant de comprendre comment le signal transmis par CXCR4 est inhibé par celui de Robo. L'intérêt thérapeutique peut être réel, par exemple dans l'infection HIV (CCR5 serait aussi inhibé par Slit), ou dans la migration de cellules tumorales que stimule SDF-1, nous y faisons allusion récemment (*m/s* 2001, n° 5, p. 675). Gageons que beaucoup de projets transversaux vont naître de ces résultats, et que les autres protéines de la migration neuronale, éphrines, sémaphorines et autres vont être testées activement dans d'autres systèmes cellulaires.

[1. Wu JY, *et al. Nature* 2001; 410: 948-52.]

[2. Foussat A, *et al. Med Sci* 2000; 16: 757-66.]