

■■■ BRÈVES ■■■

progressif. Les radiographies montraient la persistance de cartilages de conjugaison. Il n'avait pas d'antécédent médical notable en dehors d'une apophysite tibiale antérieure (ostéochondrose de croissance) traitée par le repos à l'âge de 20 ans : il avait grandi régulièrement, ne se rappelant pas de poussée de croissance, était devenu pubère à un âge normal. Fait surprenant : ses membres inférieurs et ses pieds n'avaient jamais cessé de grandir doucement depuis l'adolescence et le rapport des tailles de la moitié supérieure du corps et de la moitié inférieure était un peu bas. L'examen radiographique de son squelette révélait un âge osseux de 15 ans et l'examen rétrospectif des radiographies montrait une quasi-absence de maturation osseuse au cours des dix années précédentes. La densité osseuse était très diminuée. Le premier bilan endocrinien montrait deux choses : un test de tolérance au glucose légèrement perturbé et des concentrations d'œstrogènes, de FSH et de LH élevées alors que les concentrations d'androgènes étaient normales. Le premier diagnostic de résistance aux œstrogènes fit instaurer un traitement par de fortes doses d'éthinyl-œstradiol sans aucun résultat, ni sur le débit de renouvellement osseux et la déminéralisation, ni sur les concentrations de gonadotropines, ce qui fit rechercher une anomalie génique du récepteur des œstrogènes. On mit alors en évidence la substitution d'une base dans le codon 157 de l'exon 2 du gène, entraînant le remplacement d'un codon arginine par un codon stop [3]. La mutation était présente à l'état homozygote, les parents étaient cousins issus de germains.

Ce cas clinique montre que les manifestations phénotypiques majeures de l'absence d'effet des œstrogènes concernent l'os : croissance ininterrompue, défaut de maturation du squelette, ostéoporose. Les œstrogènes jouent donc un rôle de premier plan dans le développement osseux tant chez les filles que chez les garçons. On considère généralement que la poussée de croissance pubertaire et la maturation des épiphyses dépendent des œstrogènes chez les filles et des androgènes chez les gar-

çons ; l'association étroite entre les hormones sexuelles et l'avancement de l'âge osseux dans les pubertés précoces vient à l'appui de cette hypothèse. Mais ce qui ressort de l'étude présentée ici, c'est que les œstrogènes jouent un rôle dans la croissance pubertaire et la maturation osseuse dans les deux sexes ; les androgènes seuls ne permettent pas la maturation osseuse et le maintien de la minéralisation ; les œstrogènes ont un rôle crucial dans la minéralisation osseuse chez les hommes comme chez les femmes. Une conclusion identique a été obtenue chez les souris dont le gène du récepteur a été inactivé.

La concentration élevée d'œstrogènes chez ce malade suggère une augmentation de l'activité aromatasase, ce qui permet, malgré la production exagérée de FSH et LH, à la concentration d'androgènes de ne pas dépasser la normale ; elle montre aussi que, même chez l'homme, la régulation de la sécrétion des hormones gonadotropes est sous le contrôle de la transmission du signal des œstrogènes et qu'elle est ici dérégulée en l'absence de récepteur fonctionnel des œstrogènes.

Enfin, il est à noter que la mère du malade a eu trois fausses-couches spontanées. L'état d'hétérozygote pour la mutation du récepteur des œstrogènes altère-t-il la fertilité ?

E.B.

1. Dreyfus JC. Déficit en aromatasase placentaire et pseudo-hermaphroditisme féminin. *médecine/sciences* 1994 ; 10 : 342-3.

2. Lubahn DB, Moyer JS, Golding TS, Couse JF, Korach KS, Smithies O. Alteration of reproductive function but not prenatal sexual development after insertional disruption of the mouse estrogen receptor gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; 90 : 1162-6.

3. Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen R, Specker B, Williams TC, Lubahn DB, Korach KS. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 1056-61.

■■■ L'ADN/vaccin par voie intradermique. L'un des plus grands espoirs d'une utilisation à court terme de l'ADN à des fins thérapeutiques est ce que l'on appelle l'ADN/vaccin. Initialement, il avait été démontré que l'injection directe par voie intramusculaire d'ADN « nu » permettait un transfert dans un certain pourcentage de cellules musculaires et, le cas échéant, une réponse immunitaire contre la protéine codée par cet ADN (*m/s n° 4, vol. 9, p. 482*). Depuis, de nombreux travaux ont été menés sur l'utilisation de cette forme de vaccination dont les avantages théoriques sont évidents : l'ADN est une molécule peu onéreuse et stable ; le transfert d'ADN dans une cellule doit provoquer une réponse immunitaire mettant en jeu une réaction cellulaire puisque l'antigène est synthétisé par les cellules de l'hôte, comme dans le cas des infections virales. Raz *et al.*, de La Jolla (CA, USA), en collaboration avec la firme Vical qui a déposé une demande de brevet pour l'utilisation thérapeutique de l'ADN nu, viennent maintenant de montrer que la voie intradermique semblait encore plus efficace que la voie intramusculaire. Un plasmide contenant une insertion codant pour la nucléoprotéine du virus influenza peut, injecté par voie ID, entraîner une réponse immunitaire de très bonne qualité et prolongée, sans aucun effet secondaire [1]. L'efficacité de cette méthode permet même de suggérer qu'une immunisation contre des protéines codées par de l'ADN provenant d'agents infectieux et pénétrant dans les cellules de la peau pourrait être un phénomène physiologique. Quoi qu'il en soit, ces résultats augmentent encore les perspectives de la vaccination génétique, la réponse immune étant ici obtenue avec une concentration d'ADN considérablement inférieure à celle nécessaire lorsqu'elle est administrée par voie intramusculaire.

[1. Raz E, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; 91 : 9519-23.]