

1. Banchereau J. Interleukine 4. *médecine/sciences* 1990 ; 6 : 946-53.
 2. Banchereau J, Bazan F, Blanchard D, et al. The CD40 antigen and its ligand. *Annu Rev Immunol* 1994 ; 12 : 881-922.
 3. Nishioka Y, Lipsky PE. The role of CD40-CD40 ligand interaction in human T cell-B cell collaboration. *J Immunol* 1994 ; 153 : 1027-36.
 4. Di Santo J, de Saint-Basile G. Une anomalie du gène codant pour le ligand de CD40 est responsable du déficit immunitaire caractérisé par une hyper-IgM liée à l'X chez l'homme. *médecine/sciences* 1993 ; 9 : 456-9.

5. Gray D, Dullforce P, Jainandunsing S. Memory B cell development but not germinal center formation is impaired by *in vivo* blockade of CD4-CD40 ligand interaction. *J Exp Med* 1994 ; 180 : 141-55.
 6. Foy TM, Laman JD, Ledbetter JA, Aruffo A, Claassen E, Noelle RJ. gp39-CD40 interactions are essential for germinal center formation and the development of B cell memory. *J Exp Med* 1994 ; 180 : 157-63.
 7. Liu YJ, Joshua DE, Williams GT, Smith CA, Gordon J, MacLennan ICM. Mechanisms of antigen-driven selection in germinal centers. *Nature* 1989 ; 342 : 929.

8. Watanabe-Fukunaga R, Brannan CI, Copeland NG, Jenkins NA, Nagata S. Lymphoproliferation disorder in mice explained by defects in Fas antigen that mediates apoptosis. *Nature* 1992 ; 356 : 314-7.
 9. Galy AMM, Spits H. CD40 is functionally expressed on human thymic epithelial cells. *J Immunol* 1992 ; 149 : 775-82.
 10. Alderson MR, Armitage RJ, Tough TW, Strockbine, Fanslow WC, Spriggs MK. CD40 expression by human monocytes : regulation by cytokines and activation of monocytes by ligand for CD40. *J Exp Med* 1993 ; 178 : 669-74.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Essai clinique d'une nouvelle classe d'hypolipémiants, les inhibiteurs de la (HMG) CoA réductase : l'essai 4S.** L'(HMG) CoA réductase catalyse la formation de mévalonate, intermédiaire engageant de façon irréversible la synthèse du cholestérol à partir de dérivés du cycle de Krebs. C'est donc l'enzyme clé de la synthèse du cholestérol contre laquelle a été développée une série d'inhibiteurs ; ils permettent d'abaisser la concentration de LDL-cholestérol dans des proportions qui n'avaient jamais été atteintes. On a pu, grâce à ces médicaments, poser enfin la question de la nocivité du cholestérol avec une chance importante de pouvoir y répondre. Un essai clinique a été réalisé dans les pays scandinaves dans le but d'évaluer l'effet d'une réduction du cholestérol sur la mortalité et la morbidité de sujets ayant une maladie cardiovasculaire (antécédents d'infarctus ou d'angine de poitrine) et une hypercholestérolémie (> 5,5 mM). Dans cet essai contrôlé, 4 444 sujets ont été enrôlés, la moitié avec un traitement par simvastatin permettant le maintien de la cholestérolémie entre 3 et 5 mM, l'autre moitié recevant un placebo ; les patients des deux groupes étaient suivis au point de vue diététique. L'essai a été organisé de manière à pouvoir détecter une baisse de mortalité de 30 %, avec un risque de 5 % et a duré en moyenne cinq ans. Une réduction de la mort d'origine cardiovasculaire de 42 % a été trouvée rendant compte de la baisse de mortalité toutes causes confondues de 30 %. Il faut noter qu'aucune surmortalité pour

une cause non vasculaire n'a été notée pour aucun des deux groupes, en particulier pas de différence dans l'occurrence de cancers digestifs ; ce qui indique que cet hypocholestérolémiant n'est pas toxique à long terme, et qu'il ne protège pas d'une autre maladie. On observe aussi une réduction de 35 % des accidents cardiovasculaires non mortels chez les sujets traités qui, de plus, ont beaucoup moins recours à la revascularisation myocardique par pontage (- 37 %, $p < 0,00001$). L'effet du traitement devient apparent après un an : les lésions athéromateuses coronaires progressent moins vite, on note moins de nouvelles lésions ; la diminution du risque de rupture d'une plaque athéromateuse joue sans doute un rôle important dans la baisse de la mortalité. Enfin, les femmes, bien que peu nombreuses dans cette étude, bénéficient des mêmes améliorations que les hommes.

[Scandinavian Simvastatin Survival Study group. *Lancet* 1994 ; 344 : 1383-9.]

■■■ **Le récepteur détecteur du Ca^{2+} est impliqué dans certaines hypocalcémies familiales autosomiques dominantes.** Le récepteur détecteur du Ca^{2+} , couplé à une protéine G, a été récemment identifié par E. M. Brown *et al.* (Boston, MA, USA) ; des mutations avec perte de fonction du gène codant pour ce récepteur ont été reconnues dans des familles atteintes d'hypercalcémie avec hypocalciurie et d'hyperparathyroïdie néonatale sévère (*m/s* n° 4, vol. 10, p. 475). Dans

ces cas, l'hypersécrétion de l'hormone parathyroïdienne (PTH) est due à la pente du contrôle physiologique négatif par le Ca^{2+} . Le même groupe a étudié deux familles atteintes d'hypocalcémie autosomique dominante. Souvent l'hypocalcémie est discrète et n'entraîne pas de symptôme. Le taux d'hormone parathyroïdienne (PTH) circulante est normal (alors qu'on s'attendrait à une augmentation). En revanche, la réponse à l'administration de PTH exogène est normale. L'administration d'EDTA abaisse la calcémie et stimule la PTH. En utilisant comme méthode principale une digestion à la RNase, les auteurs ont mis en évidence, dans l'une des familles, une mutation faux-sens (Glu128→Ala) dans l'exon 2 du gène. Des études d'expression dans des ovocytes de *Xenopus* ont été effectuées avec l'ARN normal et l'ARN mutant. L'activation du récepteur produit une activation de la voie des inositol-phosphates. Ainsi, de plus grandes quantités d'inositol 1,4,5-triphosphate ont été détectées dans les ovocytes ayant reçu une injection d'ARN mutant que dans ceux ayant reçu l'ARN normal, exposés à une concentration basse ou élevée de calcium. Cette mutation (mutation avec gain de fonction) qui touche le domaine extracellulaire du récepteur, augmente l'activité du récepteur aux faibles concentrations de Ca^{2+} , expliquant l'hypocalcémie chez les malades hétérozygotes. Néanmoins, une telle mutation n'a pas été retrouvée dans la seconde famille étudiée [1].

[1. Pollak MR, *et al.* *Nature Genet* 1994 ; 8 : 303-7.]