

ris, on observe une forte élévation de la neurofibromine vers 12 jours [5] ; enfin, une forme de NF1 humaine, dite « de Watson », comporte une anomalie cardiaque sous forme d'une sténose de la valvule pulmonaire [6]. L'observation d'une malformation cardiaque chez des souris homozygotes pour l'absence de neurofibromine met donc bien en évidence les relations entre crête neurale et développement des vaisseaux cardiaques. Ces résultats posent encore la ques-

tion de savoir si une NF1 humaine homozygote serait viable. Nous n'avons pas connaissance de la description de tels cas.

J.C.D.

1. Brannan CI, Perkins AS, Vogel KS, *et al.* Targeted disruption of the neurofibromatosis type-1 gene leads to developmental abnormalities in heart and various neural crest-derived tissues. *Genes Dev* 1994 ; 8 : 1019-29.
2. Jacks T, Shih TS, Schmitt EM, Bronson RT, Bernards A, Weinberg RA. Tumour predisposition in mice heterozygous for a targeted mutation in *NF1*. *Nature Genet* 1994 ; 7 : 353-61.
3. Hinrichs SH, Nerenberg M, Reynolds RK,

Khoury G, Jay GA. A transgenic mouse model for human neurofibromatosis. *Science* 1987 ; 237 : 1340-3.

4. Kirby ML, Gale TF, Stewart DE. Neural crest cells contribute to aorticopulmonary septation. *Science* 1983 ; 220 : 1059-61.

5. Huynh DP, Nechiporuk T, Pulst SM. Differential expression and tissue distribution of type I and type II neurofibromins during mouse fetal development. *Dev Biol* 1994 ; 161 : 538-51.

6. Tassabehji M, Strachan T, Sharland M, Colley A, Donnai D, Harris R, Thakker N. Tandem duplication within a neurofibromatosis type I (NF1) gene exon in a family with features of Watson syndrome and Noonan syndrome. *Am J Hum Genet* 1993 ; 53 : 90-5.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Quand l'image est malade...** et le malade bien portant, il y a problème ! Le raffinement des techniques d'imagerie, notamment par résonance magnétique nucléaire, permet des avancées considérables dans le diagnostic de nombreuses affections neurologiques. Il existe toutefois, et tous les radiologues le savent, une variabilité biologique et une tolérance individuelle dont l'étendue est souvent surprenante. L'image en elle-même n'est donc qu'un élément qu'il faut dans la plupart des cas confronter soigneusement à la clinique pour tirer des conclusions. Las ! même la plus belle association anatomo-clinique peut être trompeuse comme le suggère une étude coordonnée par Michael Brant-Zawadzki (Newport, Californie USA) sur l'IRM de la colonne vertébrale chez des individus ne présentant pas de lombalgie [1]. Sur 98 sujets, sains cliniquement, 62 présentaient des anomalies radiologiques soit près de deux sur trois ! Sachant que des douleurs lombaires plus ou moins sévères font partie des plaintes de plus d'un adulte sur deux, il est évident que l'on retrouve dans la plupart des cas une remarquable cohérence anatomo-clinique lorsque l'on pratique les examens chez les patients cliniquement atteints... ne serait-ce que dans deux tiers des cas ! Le problème est que cette cohérence peut n'être qu'apparente, associant fortuitement une

image radiologique de lésion chronique parfaitement tolérée et un symptôme clinique peut-être dû à une autre atteinte. Sachant que l'effet d'annonce peut en lui-même être considérable sur les conséquences d'un symptôme douloureux, on ne peut qu'être poussé à la prudence. Il ne faut sûrement pas jeter au feu l'IRM lombaire mais sa prescription devrait probablement être limitée aux cas qui, cliniquement, semblent appeler un traitement chirurgical ou un diagnostic vital [2].

[1. Jensen MC, *et al.* *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 69-73.]

[2. Deyo RA. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 115-6.]

■■■ **Homologie du gène *eyeless* de la drosophile avec les homéogènes *Pax-6* murin et humain, aux mutations responsables des phénotypes *Small eye* de la souris et *Aniridia* de l'homme.** Les gènes *Pax* codent pour des facteurs de transcription qui se lient à des séquences spécifiques de l'ADN et jouent un rôle majeur dans le développement embryonnaire, en particulier du système nerveux [1]. On connaît des mutants de trois des neuf gènes *Pax* identifiés : la mutation *undulated* de *Pax1* chez la souris qui entraîne chez les homozygotes un développement anormal des vertèbres et du sternum (*m/s n° 2, vol. 5, p. 125*), la mutation

de *Pax3*, responsable chez l'homme du syndrome de Waardenburg qui associe une surdité, des troubles de la pigmentation, une hétérochromie de l'iris et une prédisposition au *spina bifida*, syndrome voisin de celui décrit chez la souris sous le nom de *splotch* (*m/s n° 4, vol. 8, p. 393*), la mutation de *Pax6* caractérisée chez la souris par une microphthalmie à l'état hétérozygote et une absence totale d' il et de cavité nasale (létale)   l'état homozygote, et, chez l'homme, par une aniridie (*m/s n° 2, vol. 8, p. 181*). Une équipe suisse de Bâle vient de montrer l'homologie du gène *Pax6* de la drosophile (dont la mutation est connue sous le nom de *eyeless*) avec les gènes *Pax6* déjà décrits dans les autres espèces [2]. Elle montre que le gène *Pax6* est très conservé, l'identité des séquences d'acides aminés des protéines codées étant supérieure à 90 % entre drosophile, souris, rat, poisson-zèbre et homme. *Pax6* est impliqué dans le contrôle génétique de la morphologie de l' il dans toutes ces espèces, des mammifères aux insectes, ce qui conduit à reconsidérer l'idée traditionnelle que les yeux des vertébrés et les yeux très complexes des insectes se seraient développés indépendamment.

[1. Babinet C. *médecine/sciences* 1993 ; 9 : 87-9.]

[2. Quiring R, *et al.* *Science* 1994 ; 265 : 785-9.]

■■■ **Fécondation d'ovocytes murins par des spermatozoïdes.**

Le plus jeune gamète mâle ayant achevé une méiose complète est le spermatozoïde rond qui doit subir de nombreuses modifications pour être transformé en spermatozoïde mobile et fécondant. Cependant, des résultats récents, commentés par le Comité consultatif national d'éthique dans un avis daté du mois de juillet [1], ont montré que, chez les humains, l'ovocyte pouvait être fécondé par injection intracytoplasmique de spermatozoïdes immobiles. Une équipe japonaise (Tokyo) et américaine (Honolulu, Hawaïi)[2] démontre maintenant que, chez la souris, l'électrofusion de spermatozoïdes ronds avec des ovocytes permet, assez fréquemment, d'obtenir une fécondation aboutissant à un embryon se développant normalement. En pathologie humaine, il existe certains cas, quoique relativement rares, où des hommes stériles azoospermiques ont une spermatogénèse bloquée après le stade des spermatozoïdes. L'application de la technique décrite chez la souris à ces cas pourrait permettre de proposer à ces hommes d'être des pères biologiques. Espérons que l'expérimentation préalable sur des modèles animaux, puisqu'elle s'avère ici possible, permettra d'accumuler le maximum de renseignements fondant non seulement l'efficacité mais aussi l'innocuité de cette méthode.

[1. Comité national consultatif d'éthique (France). *médecine/sciences* 1994 ; 10 : 925-7.]

[2. Ogura A, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; 91 : 7460-2.]

■■■ **Association des transporteurs de peptides avec le complexe majeur d'histocompatibilité de classe I.**

Les molécules de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH-I) lient, dans le réticulum endoplasmique (RE), des peptides provenant de la dégradation des protéines cytosoliques et les

présentent aux lymphocytes T CD8 cytotoxiques. Ces peptides, produits dans le cytosol par les protéasomes, sont transloqués dans le RE par des transporteurs membranaires composés de deux sous-unités (TAP-1 et TAP-2) [1]. A moins d'être liés au CMH-I, les ligands peptidiques ne sont pas détectés dans la cellule, et sont probablement rapidement dégradés dans le cytosol et/ou le RE. L'association des peptides avec le CMH doit pourtant être efficace malgré des conditions défavorables telles que la dégradation, la dilution après passage dans le RE, la liaison aux molécules chaperons... En fait, ces problèmes sont minimisés, car, comme le montrent deux rapports récents [2, 3], le CMH-I, vide de peptides, est associé aux transporteurs TAP. Il peut être chargé de peptides *in vitro*, ce qui provoque sa séparation d'avec les complexes TAP. *In vivo*, la formation de dimères CMH-I (chaîne lourde- β 2microglobuline) serait favorisée par la calnexine et suivie de leur association aux transporteurs TAP. Cette association faciliterait la liaison des peptides transloqués par les TAP au CMH-I, peut-être en augmentant localement la concentration des ligands et des récepteurs.

[1. Bahram S. *médecine/sciences* 1993 ; 9 : 1204-13.]

[2. Suh WK, *et al. Science* 1994 ; 264 : 1322-6.]

[3. Ortmann B, *et al. Nature* 1994 ; 368 : 864-7.]

■■■ **Syndrome de Miller-Dieker et PAF-hydrolase.**

Le syndrome de Miller-Dieker est une malformation cérébrale marquée par le caractère lisse de la surface cérébrale (lissencéphalie). Il paraît dû à une insuffisance de migration des neurones cérébraux. On trouve chez les malades une délétion en 17p13.3, incluant le gène d'une protéine LIS1, qui a été rendue responsable de la maladie (*m/s n°11, vol. 9,*

p. 1124). Des auteurs japonais viennent de faire une découverte surprenante : on connaît, depuis que Jacques Benveniste *et al* l'ont décrit en 1972 (*m/s n° 9, vol. 3, p. 506*), un composé appelé PAF-acéther* dont le rôle est important ; il est inactivé par désacétylation, sous l'action d'une enzyme très répandue, la PAF acétylhydrolase. Celle-ci possède trois sous-unités, de 29, 30 et 45 kDa [1]. On sait que la sous-unité 29 K porte l'activité catalytique et on ignore la fonction des autres. Hattori *et al* [2] ont cloné l'ADNc de la 45 K de cerveau de bœuf et ont constaté que, sur 410 acides aminés, 407 étaient identiques à ceux de LIS1 humaine. Il est donc très probable que LIS1 et la 45 K de la PAF acétylhydrolase sont identiques. On sait que LIS1 possède la structure répétitive des β -transducines, mais celles-ci sont loin d'exhiber une homogénéité de fonction. Ce résultat imprévu pose plus de questions qu'il n'en résout. Certes le PAF et son récepteur sont présents dans le système nerveux et le PAF est peut-être un neurotransmetteur ; la sous-unité 45 K possède vraisemblablement un rôle régulateur. Mais on ne voit pas actuellement comment l'absence d'une sous-unité régulatrice suffirait pour empêcher des neurones de migrer correctement. Nous n'avons, par ailleurs, pas trouvé de données concernant la fonction de la PAF acétylhydrolase chez les malades, qui, il est vrai, sont des hétérozygotes.

[1. Hattori M, *et al. J Biol Chem* 1993 ; 268 : 13748-53.]

[2. Hattori M, *et al. Nature* 1994 ; 370 : 216-8.]

[3. Hanahan D. *Annu Rev Biochem* 1986 ; 55 : 483-509.]

* Le PAF-acéther est un dérivé du glycérol, acétylé sur le carbone central (sn2) et portant sur le C3 (sn3) un groupe phosphorylcholine [3].