

Dans un numéro suivant de la même revue, S. J. Starkie (de Cambridge) n'a pas de peine à lui répondre que le déterminisme n'implique pas que les pensées soient « convergentes » ou « divergentes », mais seulement qu'il y ait un enchaînement de causes à effets. Starkie reprend (sans la citer d'ailleurs) la célèbre affirmation de Laplace selon laquelle, pour un observateur connaissant tous les faits, passés ou présents, cachés ou non, à un moment donné, l'avenir se dévoilerait entièrement à ses yeux. Starkie rappelle que lorsque l'entropie diminue dans une région de l'Univers, elle augmente dans une autre.

Dans le numéro du 30 Janvier, J. H. Fremlin (de Birmingham) lui rétorque qu'il « sent » qu'il est libre. Il pense aussi que le libre arbitre a pu constituer un avantage sélectif, mais conclut prudemment que nous ne connaissons pas assez le fonctionnement des neurones pour discuter sérieusement de la question.

Quand à J. D. Robinson, il avance, dans le même numéro, qu'un des aspects les plus déterminés du fonctionnement du système nerveux est justement la propension à soutenir la thèse du libre-arbitre! Nos volitions déterminent nos actions, dit-il; mais d'où viennent-elles? ne sont-elles pas elles-mêmes déterminées?

La discussion étonne un peu le lecteur français qui a le sentiment de connaître depuis la « terminale » du lycée les arguments pour et contre le libre arbitre, y compris celui de la conscience que chacun prend, ou croit prendre, de sa liberté. Et les auteurs identifient trop rapidement causalité et prévisibilité. On peut regretter aussi que les arguments en faveur de l'indéterminisme apportés, apparemment tout au moins, par la physique quantique soient trop rapidement évoqués. Le mot final est-il apporté par le charmant poème de Dixon qui conclut : « Si vous voyez qu'Entropie et Ordre ne font qu'un... alors vous serez un dieu, mon fils! » (car bien entendu, pour un homme, l'entropie s'apparente au désordre...).

En tous cas, on se félicite qu'une revue de la haute tenue scientifique de Nature ouvre ses colonnes à une discussion philosophique.

F. S.

Ondes de choc contre calculs biliaires

Les techniques non chirurgicales de traitement de la lithiase biliaire sont actuellement étudiées avec beaucoup d'enthousiasme. Il faut reconnaître cependant que, jusqu'à présent, malgré quelques succès spectaculaires, les résultats globaux ont été assez décevants. La dissolution par les acides biliaires (acide chénodésoxycholique et acide ursodésoxycholique) ne s'adresse qu'à un petit nombre de malades; elle n'est obtenue qu'en six mois à deux ans et plus, selon la taille des calculs. La dissolution rapide par instillation locale de méthyl tert-butyl éther (voir médecine/sciences n° 3, vol. 1, p. 161) a été proposée plus récemment, mais n'a été appliquée jusqu'à présent qu'à une vingtaine de malades.

Le traitement extra-corporel par ondes de choc de haute énergie a été proposé il y a quatre ans pour fragmenter les calculs urinaires et faciliter leur élimination. Très rapidement, ce moyen thérapeutique a connu un succès considérable et pourrait maintenant être appliqué, aux États-Unis, à la très grande majorité des calculs urinaires qui jusqu'alors étaient justiciables d'un traitement chirurgical ou instrumental. Près de 50 000 malades ont ainsi déjà été traités. Il était séduisant, malgré d'assez grandes contraintes techniques, de tenter d'appliquer la méthode aux calculs biliaires. C'est chose faite. Sauerbruch et coll., de Munich, [1] ont ainsi traité neuf malades atteints de calculs vésiculaires et cinq malades atteints de calculs cholécystiens. Tous les malades étaient symptomatiques. Les calculs vésiculaires étaient au nombre de 1 à 3, d'un diamètre maximal de 25 mm, non calcifiés, dans une vésicule opacifiée par cholécystographie orale. Les calculs cholécystiens n'avaient pu être évacués par sphinctérotomie

endoscopique. Les malades étaient immergés dans un bain d'eau. Les ondes de choc d'une pression d'au plus 1 000 bar et d'une durée de 1 µsec ont été dirigées en un point localisé sur le (ou les) calcul(s) repéré(s) par échotomographie en permanence. Six cents à 1 500 ondes de choc ont été administrées pendant 60 à 125 minutes (jusqu'à obtention d'une fragmentation considérée comme satisfaisante). Les malades ayant une lithiase vésiculaire avaient préalablement reçu un traitement de dissolution avec l'association acide chénodésoxycholique (7 ou 8 mg/kg/jour) et acide ursodésoxycholique (même dose), pendant une semaine, traitement poursuivi ultérieurement pendant six mois.

Sur 152 malades ayant une lithiase vésiculaire, et 49 ayant une lithiase du cholédoque, respectivement neuf et cinq ont pu être sélectionnés. Tous les calculs vésiculaires ont pu être désintégrés en débris ou fragments de moins de 8 mm. Chez six des neuf malades ayant des calculs vésiculaires, les fragments ont complètement disparu en une à 25 semaines. Chez quatre des cinq malades ayant une lithiase cholécystienne, on a obtenu une fragmentation suffisante pour une évacuation spontanée ou une extraction endoscopique. Chez le cinquième malade, qui avait deux calculs, un seul a pu être fragmenté. Aucun incident sérieux n'a été observé, à l'exception d'une douleur biliaire transitoire chez deux malades, d'une pancréatite modérée chez un malade et d'une hématurie transitoire chez deux malades.

Ce travail démontre donc la possibilité d'appliquer la fragmentation par ondes de choc extracorporelles aux calculs biliaires sans effets secondaires importants. Certes, le nombre de malades est petit. Les

inconvenients potentiels de la méthode sont nombreux : la méthode est douloureuse et une anesthésie générale (ou au moins régionale) est nécessaire. Les ondes de choc sont très bruyantes. Elles peuvent causer des lésions tissulaires, notamment aux organes contenant de l'air (poumon et tube digestif) en raison de la différence d'impédance acoustique. Elles peuvent déterminer des troubles du rythme cardiaque si elles ne sont pas synchronisées avec l'électrocardiogramme. Enfin, le coût de la machine est élevé (elle a été qualifiée de baignoire la plus chère du monde). Malgré ces inconvenients potentiels de la méthode et la prudence qui est encore, à l'évidence, nécessaire pour avoir une idée de ses possibilités et de ses indications, le très beau travail de l'équipe allemande ne va pas manquer de stimuler des études similaires ailleurs. Beaucoup de malades et de médecins en attendent déjà les résultats. **S. E.**

1. Sauerbruch T, Delius M, Paumgartner G, et al. Fragmentation of gallstones by extracorporeal shock waves. *N Engl J Med* 1986; 314: 818-22.

Une fourmi avec une seule paire de chromosomes !

Une fourmi australienne, *Mirmecia pilosula*, ne possède qu'une paire de chromosomes [1]. Les deux chromosomes des ouvrières sont homologues. Le mâle est haploïde et n'a qu'un chromosome. La seule autre espèce eucaryote connue jusqu'à présent pour n'être dotée que d'une paire de chromosomes est un nématode, *Parascaris equorum univalens*, et cela seulement dans la lignée germinale [2]. **J.-C. D.**

1. Crosland MWJ, Crozier RH. *Mirmecia pilosula*, an ant with only one pair of chromosomes. *Science* 1986; 231: 1278.

2. White WJD. *Animal Cytology and Evolution*. Cambridge: University Press, 1973.

Le GRF

Une mise au point sur le Facteur de libération de l'hormone de croissance (Growth hormone releasing factor, GRF) a été récemment publiée par Jean Rossier [1] à la suite d'un Symposium qui s'est tenu à Toulouse, intitulé « GRF : Quo Vadis? ». Au cours de ce Symposium, Roger Guillemin a rappelé l'histoire de la découverte du GRF. Il avait prédit qu'on trouverait ce peptide dans des tumeurs non hypophysaires accompagnées d'acromégalie et sécrétant des taux élevés d'hormone de croissance. C'est à la suite de l'observation à Lyon par Geneviève Sassolas d'une tumeur pancréatique répondant à ces critères que le peptide put être isolé et sa séquence déterminée dans le laboratoire de R. Guillemin (elle le fut en même temps dans celui de Vale à partir d'une autre tumeur du pancréas). On connaît aujourd'hui la séquence du GRF de six espèces de mammifères. Elle compte le plus souvent 44 acides aminés, à l'exception de celle du rat qui a perdu l'acide aminé C-terminal. La partie indispensable à l'activité est le fragment GRF₃₋₂₁. On pense qu'une substitution appropriée portant sur un seul acide aminé pourrait conduire à un antagoniste susceptible d'être utilisé dans le diabète en raison des propriétés anti-insuliniques de l'hormone de croissance. Grâce au clonage, on a pu montrer que le produit primaire est un prépro GRF de 107 acides aminés, conduisant, à la suite de la coupure d'un peptide signal de 20 acides aminés, à un pro GRF de 87 acides aminés, précurseur du GRF définitif. A l'aide d'anticorps spécifiques contre le GRF, Bertrand Bloch [2] a pu localiser le site de sécrétion du GRF, chez le singe écureuil et chez l'homme, dans les noyaux arqués et latéraux du tuber, dont les fibres se projettent sur l'hypothalamus. Les neurones à GRF sont distincts de ceux qui sécrètent d'autres peptides actifs de l'hypothalamus. Un élément important de la sécrétion

de l'hormone de croissance est qu'elle est pulsatile, atteignant ses pics les plus élevés durant le sommeil et surtout les périodes de REM (mouvements oculaires rapides). Cette pulsativité n'est pas supprimée par une perfusion continue de GRF. Elle semble résulter d'un balancement entre le GRF, qui stimule la sécrétion de l'hormone de croissance et la somatostatine, qui l'inhibe [3].

Un problème capital pour l'avenir est celui de l'importance pathologique et éventuellement thérapeutique du GRF : le nanisme hypophysaire est-il dû à un défaut primitif en hormone de croissance ou en GRF? Un grand nombre de « nains hypophysaires » pourraient être en fait des « nains hypothalamiques ». Un élément décisif réside dans la réponse de l'hormone de croissance au GRF de synthèse. Celle-ci semble très bonne, à condition de ne pas se laisser décourager par l'absence d'effet d'une dose unique de GRF; l'existence d'une période de latence est la règle dans les déficits anciens en hormone de croissance, et la réponse s'améliore progressivement lorsqu'on poursuit les injections de GRF. De grands espoirs peuvent donc être nourris pour l'avenir.

Dans ses conclusions, J. Rossier estime enfin que la quête des facteurs hypophysiotropes, déclenchée il y a 20 ans par l'isolement du facteur de libération de l'hormone thyrotrope (TRH), puis de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) et de la somatostatine, devrait être désormais considérée comme close. **J.-C. D.**

1. Rossier J. GRF update: is this the last hypothalamic hypophysiotropic factor? *Trends Neurosci* 1986; 9: 95-6.

2. Bloch B, Barzeau P, Ling N, et al. Immunohistochemical detection of growth hormone releasing factor in brain. *Nature* 1983; 301: 607-8.

3. Vance ML, Kaiser DL, Evans WS, et al. Pulsatile growth hormone secretion in normal man during a continuous 24-hour infusion of human growth hormone releasing factor. *J Clin Invest* 1985; 75: 1584-90.

Note de dernière minute. Un défaut de fonctionnement du récepteur au GRF pourrait être une cause de nanisme; cela semble le cas des souris naines de la souche « little » dont la sécrétion d'hormone de croissance ne répond pas au GRF, mais répond à l'AMP cyclique.

Jansson JO, Downs TR, Beamer W, Frohman LA. Receptor-associated resistance to growth-hormone releasing factor in dwarf "little" mice. *Science* 1986, 232: 511-2.