

## Alcool et neurorécepteurs : une voie intéressante pour les cliniciens

Les actions de l'alcool sur le système nerveux impliquent, entre autre, des modifications de la fluidité (et de la composition chimique) des membranes neuronales, et des modifications du nombre (ou de la fonction) des récepteurs cellulaires [1,2]. Un récent travail fait progresser notre connaissance sur les mécanismes d'action de l'alcool sur les neurorécepteurs, précisément ceux de l'adénosine et de la prostaglandine E1 [3]. La liaison du récepteur membranaire et de la molécule active entraîne une synthèse intracellulaire d'AMP cyclique (AMPC); le système physicochimique opérant comprend: (a) le récepteur proprement dit; (b) une G-protéine (Gs); (c) une enzyme, l'adénylate cyclase. Des neurones en culture, mis en présence d'alcool pendant 48 heures, puis séparés de l'alcool et stimulés par l'adénosine ou par la prostaglandine E1 ont une production d'AMPC diminuée de 25%. Les auteurs ont montré que l'action cellulaire de cette alcoolisation était liée à une diminution de concentration (et de fonction) de la sous-unité de la G-protéine, elle-même liée à une diminution de l'ARN messager pour cette molécule. Reste à savoir si l'alcool agit aux niveaux transcriptionnels ou post-transcriptionnels.

Ce travail pourrait intéresser le clinicien, car les mêmes récepteurs existent sur les lymphocytes T [4] et sur les plaquettes [5], des cellules d'accès plus aisé que les neurones! Pour ces deux types de cellules, on a montré, après stimulation par adénosine ou prostaglandine E1, une diminution de la synthèse d'AMPC. Si ces perturbations sont acquises, elles pour-

raient déboucher sur une mesure de la dépendance physique [6]; si elles sont congénitales, elles permettraient éventuellement de repérer des personnes ayant une alcoolodépendance psychologique [6]. Le travail sur les plaquettes [5] suggère que le phénomène pourrait être de nature génétique. Démontrer définitivement une anomalie génétique propre à certaines personnes alcooliques serait un grand progrès car cela permettrait: (a) d'isoler un sous-groupe précis de malades au sein du groupe hétéroclite des alcoolodépendants psychologiques; (b) d'espérer repérer ces personnes, grâce à une sonde moléculaire. L'isolement de sous-groupes précis rendrait plus efficace les tentatives d'évaluation des traitements des « alcooliques ».

B. R.

1. Ledig M, Mandel P. Alcool et neurochimie. *médecine/sciences* 1988; 4: 352-7.
2. Bannister P, Losowsky MS. Cell receptors and ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 1986; 10 (suppl): 50S-4S.
3. Mochly-Rosen D, Fu-Hsuing C, Cheever L, Kim M, Diamond I, Gordon AS. Chronic ethanol causes heterologous desensitization by reducing  $\alpha_s$  messenger RNA. *Nature* 1988; 333: 848-9.
4. Diamond I, Wrubel B, Estrin W, Gordon A. Basal and adenosine receptor-stimulated level of cAMP are reduced in lymphocytes from alcoholic patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 1413-6.
5. Tabakof B, Hoffman Pl, Lee JL, Saito T, Willard B, De Leon-Jones F. Differences in platelet enzyme activity between alcoholics and non-alcoholics. *N Engl J Med* 1988; 318: 134-9.
6. Rueff B. L'alcool, les médecins et les neurobiologistes. *médecine/sciences* 1988; 4: 334-5.

■■■ Des insulines monomériques à action rapide. En solution prête à être utilisée, l'insuline est habituellement sous forme d'un hexamère stabilisé par du zinc. Pour faciliter l'absorption et offrir une chance d'une action plus rapide, il pourrait être souhaitable de maintenir l'hormone à l'état monomérique. Comme les interactions les plus fortes entre les sous-unités sont au niveau de la formation de dimères, c'est à empêcher la dimérisation que l'on s'est attaché. Un laboratoire danois [1] est parvenu à modifier, par mutations dirigées par l'ADN, les acides aminés susceptibles d'intervenir dans les interactions, en épargnant les régions impliquées dans l'activité biologique. La stratégie principale fut d'introduire des charges répulsives à l'interface entre les monomères: ce résultat fut obtenu en insérant des charges négatives (aspartate, glutamate) à des positions situées au contact d'autres charges négatives existant naturellement sur l'autre sous-unité. Accessoirement on eut recours à l'empêchement stérique par introduction d'un groupe méthyle (val → ile). Six mutations différentes furent essayées; toutes ont diminué l'interaction à des degrés variables; plusieurs de ces mutants se sont montrés pleinement actifs *in vivo* et *in vitro*. La vitesse d'absorption après injection sous-cutanée chez le porc était trois fois plus rapide qu'avec l'insuline ordinaire, le pic d'insulinémie et le retour à la normale étaient également plus précoces. En revanche, les tentatives d'empêchement stérique se sont montrés peu efficaces. Ces expériences démontrent à la fois qu'il est possible de maintenir l'insuline à doses pharmacologiques sous forme monomérique, et que la taille de la protéine intervient dans la vitesse d'absorption de l'hormone. L'objectif initial de l'étude était à visée thérapeutique. Il a été atteint, puisque les insulines monomériques provoquent une élévation rapide d'insuline libre au moment des repas; leur emploi aurait déjà permis des progrès dans le contrôle du glucose chez des diabétiques. Elles sont donc de

► nouveaux candidats à une amélioration du traitement par distribution plus rapide de l'insuline. Reste à vérifier que des effets secondaires indésirables, en particulier immunologiques, ne viendront pas ternir l'image de ces insulines nouvelles.

[1. Brange J, *et al. Nature* 1988 ; 333 : 679-82.]

■■■ **Une souche de souris sans myéline peut être viable.** Les axones des neurones centraux et périphériques sont entourés d'une gaine de myéline, sans laquelle la vitesse de conduction nerveuse diminue considérablement. Les maladies démyélinisantes comme la sclérose en plaques sont d'une haute gravité. Chez la souris, les mutants *jimpy*, qui ont un déficit en myéline au niveau du système nerveux central, et *Trembler-J*, dont le déficit atteint les nerfs périphériques, ne vivent pas au-delà d'un mois. C'est dire la surprise que provoque l'observation d'une souche de souris sans myéline périphérique et capable d'une survie prolongée. Il s'agit de la souche *Trembler* (Tr) originale (dont dérive la mutation *Trembler-J*) dans laquelle il est difficile de distinguer homo- et hétérozygotes. Henry et Sidman [1], à Boston, ont utilisé des souris porteuses à la fois de deux mutations, Tr et vt (queue vestigiale), un marqueur étroitement lié à Tr sur le chromosome 11. Seuls les homozygotes Tr/Tr, qui sont aussi vt/vt, ont une queue courte. Cliniquement, homo- comme hétérozygotes présentent une quadriparésie modérée et un tremblement à l'action. Les deux groupes sont capables de survivre pendant plus d'un an. Les femelles sont fertiles, les mâles beaucoup moins. La constatation fondamentale est, à tous les âges étudiés, l'absence de myéline des nerfs périphériques (moins de 1 pour 1 000 de la normale) chez les homozygotes, alors que les hétérozygotes conservent environ 25 % de la normale. Les axones sont engainés par des cellules de Schwann, mais l'ensemble reste bloqué au stade « prémyélinique ». Ce travail pose la question fondamentale du rôle de la myéline dans le système nerveux péri-

phérique, du moins chez la souris, dont les distances de conduction nerveuse sont évidemment plus courtes que chez l'homme. Les différentes hypothèses que les auteurs passent en revue ne parviennent pas à expliquer pourquoi les homozygotes Tr mènent une vie presque normale, alors que la souche Tr--J qui en dérive par une mutation supplémentaire ne survit pas au-delà de trois semaines, avec des lésions anatomiques qui paraissent être les mêmes.

[1. Henry EW, Sidman RL. *Science* 1988 ; 241 : 344-6.]

■■■ **Des dendrites qui fonctionnent indépendamment du soma neuronal auquel ils sont attachés.** C'est ce qu'ont observé Nedergaard *et al.* [1] dans la substance noire « compacte ». Les cellules de cette région sont bien connues car elles produisent la dopamine nécessaire au fonctionnement du striatum, en un mot leur défaillance est à l'origine de la maladie de Parkinson. Mais ces neurones ont de plus une particularité anatomique car ils possèdent des dendrites qui au lieu de recevoir des contacts synaptiques, en forment au contraire sur d'autres dendrites dans la substance noire « réticulée » voisine. Ces dendrites sont donc présynaptiques. On connaissait cette particularité depuis fort longtemps, mais on ne savait pas comment fonctionnait la libération de la dopamine au niveau des contacts dendro-dendritiques. Nedergaard *et al.* ont observé un phénomène dont l'importance dépasse le cadre de la substance noire : les régions de ces dendrites présynaptiques impliquées dans des synapses sont, en fait, fonctionnellement indépendantes du reste du neurone, et notamment de son soma. On enregistre ainsi à leur niveau des modifications de potentiels de membrane qui n'ont pas de lien avec ceux enregistrés dans les autres parties du neurone. Les dendrites présynaptiques agiraient donc isolément comme des distributeurs de neurotransmetteurs sous des contrôles, et avec des effets, strictement locaux. L'existence de « dendrites présynaptiques » a été

démontrée anatomiquement dans un certain nombre de noyaux (notamment dans les relais sensoriels du thalamus) et quelques travaux présentés récemment dans des congrès suggéreraient qu'il pourrait s'agir d'éléments fonctionnellement indépendants. Les travaux de Nedergaard *et al.* donnent une assise électrophysiologique à cette hypothèse d'anatomistes. Par leur indépendance fonctionnelle par rapport au fonctionnement global du neurone auquel elles sont liées, les synapses dendrodendritiques sont une forme de neurotransmission très originale par rapport tant à la neurotransmission axo-dendritique ou axo-somatique classique, qu'aux systèmes neuromodulateurs libérant des neurotransmetteurs au niveau de zones non-synaptiques. Le raffinement dans la modulation des transmissions nerveuses qu'elles peuvent apporter reste cependant à déterminer.

[1. Nedergaard S, *et al. Nature* 1988 ; 333 : 174-7.]

■■■ **Transplantation cœur-poumons dans la mucoviscidose.** Une équipe de Cambridge (Royaume-Uni) a envisagé une transplantation cœur-poumon chez 13 malades dans un état critique. Un donneur approprié n'a pu être trouvé que pour six d'entre eux : cinq survivaient 3 à 29 mois après l'opération, ils sont en bon état pulmonaire et deux ont repris leur travail ; sur les sept qui n'ont pu être opérés faute de donneurs, trois sont morts dans les 3 mois. Les auteurs ont de plus calculé que le coût total, incluant préparatifs, intervention et une année de soins post-opératoires ne dépassait pas celui d'un an de traitement médical d'une mucoviscidose en phase préterminale. On peut donc conclure à l'intérêt d'effectuer une transplantation cœur-poumons dans la mucoviscidose avec troubles pulmonaires sévères. La principale contre-indication semble être l'existence d'une cirrhose, ce qui fut la cause de la mort du sixième opéré. [Scott J, *et al. Lancet* 1988 ; ii : 192-4.]