



désormais le récepteur nucléaire orphelin Rev-erb α au centre de l'oscillateur circadien des mammifères dans lequel il constitue un lien moléculaire entre les facteurs répresseurs et activateurs (Figure 1). Récemment, le récepteur orphelin ROR β , le récepteur des glucocorticoïdes et les récepteurs de l'acide rétinoïque ont également été impliqués dans le contrôle de l'horloge [10-12]. De plus, des cribles d'expression réalisés avec des puces à ADN ont identifié plusieurs autres récepteurs présentant une expression rythmique [13-15]. Les récepteurs nucléaires apparaissent donc de plus en plus comme des régulateurs majeurs du système circadien. ♦

The orphan nuclear receptor Rev-erb α is a major component of the circadian clock

RÉFÉRENCES

1. Panda S, Hogenesh JB, Kay SA. Circadian rhythms from flies to humans. *Nature* 2002; 417: 330-5.
2. Preitner N, Damiola F, Lopez-Molina L, et al. The orphan nuclear receptor REV-ERB α controls circadian transcription within the positive limb of the mammalian circadian oscillator. *Cell* 2002; 110: 251-60.
3. Lee C, Etchegaray JP, Cagampang FRA, Loudon ASI, Reppert SM. Posttranslational mechanisms regulate the mammalian circadian clock. *Cell* 2001; 107: 855-67.
4. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* 2002; 418: 935-41.
5. Yu W, Nomura R, Ikeda M. Interacting feedback loops within the mammalian clock: BMAL1 is negatively autoregulated and upregulated by CRY1, CRY2 and PER2. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 290: 933-41.
6. Chomez P, Neveu I, Mansen A, et al. Increased cell death and delayed development in the cerebellum of mice lacking the rev-erbA(α) orphan receptor. *Development* 2000; 127: 1489-98.
7. Balsalobre A, Damiola F, Schibler U. A serum shock induces circadian gene expression in mammalian tissue culture cells. *Cell* 1998; 93: 929-37.
8. Torra IP, Tsubulsky V, Delaunay F, et al. Circadian and glucocorticoid regulation of Rev-erb α expression in liver. *Endocrinology* 2000; 141: 3799-806.
9. Delaunay F, Thisse C, Marchand O, Laudet V, Thisse B. An inherited functional circadian clock in zebrafish embryos. *Science* 2000; 289: 297-300.
10. André E, Conquet F, Steinmayr M, Stratton SC, Porciatti V, Becker-André M. Disruption of retinoid-related orphan receptor β changes circadian behavior, causes retinal degeneration and leads to *vacillans* phenotype in mice. *EMBO J* 1998; 17: 3867-77.
11. Balsalobre A, Brown SA, Mercacci L, et al. Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling. *Science* 2000; 289: 2344-7.
12. McNamara P, Seo SP, Rudic RD, Seghal A, Chakravarti D, Fitzgerald GA. Regulation CLOCK and MOP4 by nuclear hormone receptors in the vasculature: a humoral mechanism to reset a peripheral clock. *Cell* 2001; 105: 877-89.
13. Panda S, Antoch MP, Miller BH, et al. Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock. *Cell* 2002; 109: 307-20.
14. Storch KF, Lipan O, Viswanathan N, Davis FC, Wong WH, Weitz CJ. Extensive and divergent circadian expression in liver and heart. *Nature* 2002; 417: 78-83.
15. Ueda HR, W. C, Adachi A, Wakamatsu H, et al. A transcription factor response element for gene expression during circadian night. *Nature* 2002; 418: 534-9.

NOUVELLE

Polymorphismes génétiques et risque d'infarctus du myocarde

Raymond Ardaillou

Beaucoup d'études ont déjà examiné les relations entre divers polymorphismes génétiques et l'insuffisance coronarienne ou l'infarctus du myocarde. Leurs conclusions sont souvent contradictoires parce que la taille des échantillons est limitée, et que des facteurs environnementaux et des différences de prévalence selon les ethnies interviennent. Pour tâcher de surmonter ces difficultés, une équipe japonaise [1] a entrepris une étude à grande échelle sur 5061 sujets non apparentés, tous d'origine japonaise, non obèses et choisis dans la

même tranche d'âge (autour de la soixantaine). Afin d'atténuer les différences relatives aux facteurs de risque environnementaux, on ne retint comme témoins (1306 hommes et 936 femmes) que les sujets présentant au moins un de ces risques (tabagisme, hypertension, diabète, hypercholestérolémie, hyperuricémie). Les malades (2003 hommes et 816 femmes) avaient tous eu un infarctus du myocarde confirmé. Les auteurs définirent d'abord 71 gènes candi-

datés incluant 112 polymorphismes en fonction des données de la littérature et de l'implication de ces gènes dans la biologie des vaisseaux, de la coagulation, de la fibrinolyse ou des métabolismes glucidique et lipidique. L'ADN fut isolé à partir des leucocytes, la région porteuse du polymorphisme de chaque gène amplifiée et le polymorphisme identifié avec des sondes appropriées. Un premier tri de ces 112 polymorphismes portant sur 909 sujets choisis au hasard fut effectué par analyse de régression multiple, la notion d'infarctus étant la variable dépendante. Des variables indépendantes incluant l'âge, l'index de masse corporelle et les différents facteurs de risque furent introduites dans l'analyse

Inserm. U.489, Hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75970 Paris Cedex 20, France. raymond.ardaillou@tnn.ap-hop-paris.fr

pour permettre d'ajuster les corrélations aux polymorphismes étudiés. Un degré de probabilité de $p < 0,1$ fut choisi comme seuil discriminant. On retint ainsi 19 polymorphismes chez les hommes et 18 chez les femmes. La deuxième étape de l'étude porta sur les 4152 sujets restants. À ce stade, les seules associations avec l'infarctus du myocarde considérées comme significatives furent celles atteignant le seuil élevé de $p < 0,001$. Un seul polymorphisme (le remplacement d'une cytosine par une thymine en position 1019 du gène de la connexine 37) répondit à ce critère chez les hommes alors que, chez les femmes, deux polymorphismes furent trouvés significatifs: l'adjonction d'une cinquième guanine en position -668 du gène de l'inhibiteur de type 1 de l'activateur du plasminogène (PAI-1) et l'adjonction d'une sixième adénine en position -1171 du gène de la stromélysine 1. En abaissant le seuil de signification à p

$< 0,01$, un polymorphisme supplémentaire fut retenu chez l'homme, le remplacement d'une cytosine par une thymine en position 242 du gène de la $p22^{\text{phox}}$, une sous-unité de la NADPH oxydase. Comment les protéines codées par ces gènes peuvent-elles intervenir dans le mécanisme de l'infarctus? La réponse ne paraît pas évidente même si des hypothèses peuvent être avancées: la connexine 37 est présente dans les jonctions entre cellules endothéliales et pourrait donc intervenir dans les transferts entre le plasma et les myocytes sous-jacents; la $p22^{\text{phox}}$ catalyse la production de formes actives de l'oxygène qui sont des agents de l'inflammation; le PAI-1 joue un rôle dans la fibrinolyse et la stromélysine 1 dans le catabolisme de la matrice extracellulaire. En outre, un problème majeur se pose: aucun des deux polymorphismes associés fortement à un antécédent d'infarctus chez la femme n'est retrouvé chez l'homme avec une pro-

babilité significative alors que les fonctions des deux protéines, le PAI-1 et la stromélysine 1, n'apparaissent pas *a priori* liées au sexe. Ce travail montre que les objectifs recherchés dans ce type d'études – permettre un meilleur dépistage des sujets à risque et apporter un éclairage nouveau sur le mécanisme de la maladie – sont encore loin d'être atteints. ♦

Genetic polymorphisms linked to myocardial ischemia in a Japanese population

RÉFÉRENCE

1. Yamada Y, Izawa H, Ichihara S, et al. Prediction of the risk of myocardial infarction from polymorphisms in candidate genes. *N Engl J Med* 2002; 347: 1916-23.

NOUVELLE

La neuropathie sensitivo-motrice héréditaire avec agénésie du corps calleux

Heidi C. Howard, Nicolas Dupré, Jean Mathieu, Jean-Pierre Bouchard, Guy A. Rouleau

> La neuropathie sensitivomotrice héréditaire avec agénésie du corps calleux (NSMH/ACC) (OMIM 218000), également connue sous le nom d'agénésie du corps calleux avec polyneuropathie (ACCPN) ou syndrome d'Andermann, est une maladie à transmission autosomique récessive de début précoce. Les patients atteints de NSMH/ACC proviennent principalement de deux régions du Nord-Est du Québec, le Saguenay-Lac-Saint-Jean (SLSJ) et le comté de Charlevoix [1]. Un effet fondateur explique cette prédominance régionale.

En reconstruisant la généalogie des familles atteintes, on arrive à la conclusion que des colons venus de France au XVII^e siècle (régions du Poitou et du Perche) sont à l'origine de cet effet fondateur [1], même si aucun cas n'a été à ce jour rapporté en France. Le gène responsable de cette maladie, *SLC12A6*, a été identifié récemment par notre laboratoire [2].

Cliniquement, NSMH/ACC se caractérise par un retard de développement moteur, une atteinte cognitive progressive, un dysmorphisme (palais ogi-

H.C. Howard, N. Dupré,
G.A. Rouleau:
Centre de recherche
en neurosciences,
Hôpital général
de Montréal,
Département de Biologie,
Université McGill, 1650
Cedar, Montréal, Québec,
H3G 1A4 Canada.
J.P. Bouchard:
Hôpital de l'Enfant-Jésus,
Université Laval, Québec,
Canada.
J. Mathieu:
Hôtel-Dieu de Chicoutimi,
Québec, Canada.
guy.rouleau@mcgill.ca

val, syndactylie), une hypotonie, une amyotrophie, une aréflexie tendineuse, une polyneuropathie sensitivo-