Document généré le 16 avr. 2024 18:28

M/S : médecine sciences

Les biotechnologies, acteur de santé des pays en développement
A role in health for biotechnologies in developing countries

Dominique Labie

Volume 19, numéro 2, février 2003

URI : https://id.erudit.org/iderudit/000678ar

Aller au sommaire du numéro

Éditeur(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (imprimé)
1958-5381 (numérique)

Découvrir la revue

Citer cet article

Labie, D. (2003). Les biotechnologies, acteur de santé des pays en développement. *M/S : médecine sciences*, *19*(2), 137–139.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2003

Ce document est protégé par la loi sur le droit d'auteur. L'utilisation des services d'Érudit (y compris la reproduction) est assujettie à sa politique d'utilisation que vous pouvez consulter en ligne.

https://apropos.erudit.org/fr/usagers/politique-dutilisation/

Cet article est diffusé et préservé par Érudit.

Érudit est un consortium interuniversitaire sans but lucratif composé de l'Université de Montréal, l'Université Laval et l'Université du Québec à Montréal. Il a pour mission la promotion et la valorisation de la recherche.

https://www.erudit.org/fr/

Conclusions

Les phénotypes observés chez les souris *STOP*$^{-/-}$ apportent tout d'abord la preuve que les protéines STOP sont bien les effecteurs principaux de l'étonnante stabilité des microtubules neuronaux. Ils indiquent également un rôle important de ces protéines dans la plasticité synaptique. Celle-ci étant dépendante d'événements morphogénétiques au niveau des boutons axonaux et des épines dendritiques, un tel rôle des microtubules et de leurs effecteurs était suspecté depuis longtemps [8]. Nos observations apportent un élément de preuve tangible à l'appui de ces hypothèses. La diminution du nombre de vésicules synaptiques que nous observons dans le compartiment pré-synaptique des souris *STOP*$^{-/-}$ est une cause plausible des troubles de certaines formes de plasticité à court terme. D'autres anomalies affectant la plasticité synaptique à long terme de ces souris suggèrent un rôle des protéines STOP dans le compartiment post-synaptique.

Les neuroleptiques sont de puissants antipsychotiques, principalement utilisés dans le traitement de la schizophrénie. L'origine de la schizophrénie reste mal connue, mais des modèles récents proposent d'en faire une « maladie de la synapse » [9]. Les souris déficientes en protéines STOP constituent un modèle de troubles multiples du comportement liés à une maladie synaptique et sensibles aux neuroleptiques. La disponibilité de telles souris ouvre de nouvelles perspectives de test de l'effet des neuroleptiques sur les fonctions synaptiques et le comportement.

Le gène *STOP* est-il impliqué dans des maladies humaines ? Ce gène est situé dans la région 11q14 du génome humain, région associée à des désordres schizoïdes chez l'homme [10]. Des études sont en cours pour déterminer s'il s'agit d'une coïncidence ou d'une association causale. ◊

A role for the cytoskeleton in mental diseases

RÉFÉRENCES

1. Bruce Alberts R, Bray D, Lewis J, *et al*. *Molecular biology of the Cell*, 3rd ed. New York: Garland publishing, 1994.
2. Mitchison T, Kirschner M. Dynamic instability of microtubule growth. *Nature* 1984; 312: 237-42.
3. Tabony J, Job D. Spatial structures in microtubular solutions requiring a sustained energy source. *Nature* 1990; 346: 448-51.
4. Karsenti E, Vernos I. The mitotic spindle: a self-made machine. *Science* 2001; 294: 543-7.
5. Baas PW, Pienkowski TP, Cimbalnik KA, *et al*. Tau confers drug stability but not cold stability to microtubules in living cells. *J Cell Sci* 1994; 107: 135-43.
6. Guillaud L, Bosc C, Fourest-Lieuvin A, *et al*. STOP proteins are responsible for the high degree of microtubule stabilization observed in neuronal cells. *J Cell Biol* 1998; 142: 167-79.
7. Andrieux A, Salin PA, Vernet M, *et al*. The suppression of brain cold-stable microtubules in mice induces synaptic defects associated with neuroleptic-sensitive behavioral disorders. *Genes Dev* 2002; 16: 2350-64.
8. Van Rossum D, Hanisch UK. Cytoskeletal dynamics in dendritic spines: direct modulation by glutamate receptors? *Trends Neurosci* 1999; 22: 290-5.
9. Mirnics K, Middleton FA, Lewis DA, Levitt P. Analysis of complex brain disorders with gene expression microarrays: schizophrenia as a disease of the synapse. *Trends Neurosci* 2001; 24: 479-86.
10. Brzustowicz LM, Hodgkinson KA, Chow EW, Honer WG, Bassett AS. Location of a major susceptibility locus for familial schizophrenia on chromosome 1q21-q22. *Science* 2000; 288: 678-82.

NOUVELLE

Les biotechnologies, acteur de santé des pays en développement

Dominique Labie

Institut Cochin, Département de génétique, développement et pathologie moléculaires, Inserm U.567, 24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France.
labie@cochin.inserm.fr

> La recherche en génomique et les biotechnologies qui en découlent ont connu ces dernières années un développement extrêmement important. Cette recherche a cependant été largement orientée vers les besoins des pays industrialisés. C'est ce qu'on a appelé le *10/90 gap*, pour signifier que 90 % des dépenses de santé répondent aux besoins de 10 % de la population mondiale [1]. Les efforts isolés pour sortir de ce cercle n'ont encore fourni que peu de résultats. Un rapport récent de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) insiste cependant sur l'urgence qu'il y a à évaluer, en termes d'efficacité, les applications possibles de la génomique par comparaison avec les techniques de routine dans les pays en développement, puis à appliquer aux problèmes de santé publique les biotechnologies les plus prometteuses [2]. Un inventaire s'imposait donc, réalisé de la façon la plus large et objective possible; il a été confié à vingt-huit experts, tous scientifiques, de disciplines variées et implantés

dans les pays en développement impliqués dans les problèmes de santé de ces pays. La consultation a comporté plusieurs étapes. Les experts ont d'abord identifié les biotechnologies susceptibles d'avoir un retentissement en santé publique dans les cinq années à venir. Ils en ont ainsi défini cinquante et une qui ont été revues afin d'éviter duplication ou contradiction. Dans un second temps, chaque expert a réalisé un classement personnel des dix projets qui lui semblaient les plus importants en évaluant plusieurs facteurs : l'impact probable, l'acceptabilité sociale et culturelle, la réponse aux problèmes de santé les plus urgents, la faisabilité, les progrès de la connaissance qui devraient en résulter et les bénéfices indirects qu'on pouvait en attendre. L'attribution, dans ces listes, de coefficients chiffrés et leur comparaison a permis l'étape finale et le classement des dix biotechnologies jugées prioritaires [3]. Le consensus a été important concernant les trois domaines classés en tête, dont l'un au moins était présent dans tous les classements individuels.

Premier de ce classement, et de façon consensuelle, se situe l'emploi de méthodes moléculaires pour le diagnostic de maladies infectieuses. Un diagnostic précoce et précis doit, en effet, à la fois permettre un traitement rapide de la maladie et limiter la diffusion de l'agent infectieux. On doit pouvoir simplifier et rendre abordables les techniques de PCR, par exemple pour le diagnostic du VIH chez le nouveau-né, à partir d'un échantillon fixé sur un papier filtre et stable pendant plusieurs mois [4]. Il est également sûrement possible d'adapter, en l'absence d'eau courante, de chaîne du froid ou d'électricité, l'usage d'anticorps monoclonaux ou d'antigènes recombinants au diagnostic d'une infection. Un diagnostic rapide (10 minutes) et spécifique d'infection par *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax* peut être obtenu par l'utilisation d'anticorps monoclonaux contre la lactico-déshydrogénase (LDH). Ceux-ci sont présentés, enrobant un bâtonnet qui est mis en contact avec une goutte de sang prise au bout du doigt. Un anneau sombre, spécifique de chaque LDH apparaît en quelques minutes et est comparé à un anneau témoin. Cette méthode, explorée dans des pays d'Amérique Centrale, peut encore être améliorée mais fournit déjà des résultats très proches de ceux qui sont obtenus par les techniques classiques [5].

La seconde indication largement retenue est le développement de vaccins contre les maladies infectieuses. Le besoin en est évident et le développement de vaccins recombinants est un champ de recherche actuel très actif. Certains font déjà l'objet d'essais cliniques comme le vaccin antipaludéen RTS, S/A502, en cours d'essai en Gambie et au Mozambique [6, 7]. D'autres recherches sont en cours concernant un vaccin recombinant contre l'hépatite B. Le développement d'une production locale dans les pays en développement devrait permettre de réduire considérablement les coûts de fabrication. On notera avec intérêt que, dans une perspective strictement humanitaire, des arrangements ont pu être consentis concernant les droits de propriété intellectuelle.

La troisième indication ayant fait l'objet d'un consensus est le développement de technologies pour améliorer l'administration des médicaments et des vaccins. Beaucoup des techniques actuelles requièrent le maintien d'une chaîne du froid dont on sait combien elle peut être difficile à mettre en place dans les pays en développement. On sait aussi que des injections faites dans de mauvaises conditions d'hygiène sont susceptibles de transmettre des agents infectieux, en particulier le VIH et le virus de l'hépatite B. Ces exigences techniques peuvent représenter jusqu'à 80 % du coût d'une campagne de vaccination. Le bénéfice de vaccins en poudre ou administrables par voie orale devrait permettre de sauver des vies par millions.

Le classement des autres biotechnologies est, par ordre d'importance pour les experts consultés : l'amélioration de l'environnement et l'accès à l'eau potable ; les études de génomes pour l'identification de nouveaux agents antimicrobiens ; la recherche d'une protection des femmes contre les maladies sexuellement transmissibles ; les études de bio-informatique dans l'examen des interactions pathogène-hôte ; la modification génétique de denrées alimentaires dans une lutte contre des déficits spécifiques ; la fabrication recombinante de molécules thérapeutiques (insuline, interféron...) ; enfin, les études chimiques de recherche de nouveaux médicaments.

Si certaines de ces applications ne semblent pas envisageables dans l'immédiat, cette expertise montre qu'il faut revenir sur certains dogmes trop facilement admis. Les biotechnologies ont une signification actuelle dans une perspective de santé. Qu'il s'agisse de maladies infectieuses, de maladies non transmissibles, de besoins d'hygiène et de nutrition, les biotechnologies peuvent largement contribuer à une promotion de santé publique. Il est sûrement possible d'en développer l'usage dans des pays en développement grâce à l'aide de laboratoires de référence et par l'acceptation, par les organismes de pays industrialisés, de concessions à but humanitaire. Sur le plan économique, enfin, les bénéfices en termes de santé et d'activité devraient contrebalancer les frais investis. Il ne saurait être question d'abandonner les méthodes traditionnelles qui ont fait leurs preuves, mais de trouver un juste équilibre entre les deux abords, les techniques nouvelles de biotechnologie se présentant comme un plus dans les stratégies de santé publique. ◊

A role in health for biotechnologies in developing countries

RÉFÉRENCES

1. Global Forum for Health Research. *The 10/90 Report on Health Research 2000.* Geneve: Global Forum for Health Research, 2000.
2. World Health Organization. *Genomics and World Health.* Report of the Advisory Committee on Health Research. Geneve: OMS, 2002.
3. Daar AS, Thorsteindottir H, Martin DK, Smith AC, Nast S, Singer PA. Top ten biotechnologies for improving health in developing countries. *Nat Genet* 2002; 32: 229-32.
4. Panteleeff DD, John G, Nduati R, *et al.* Rapid method for screening dried blood samples on filter paper for human immunodeficiency virus type 1 DNA. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 350-3.
5. Palmer CJ, Lindo JF, Klaskala WI, *et al.* Evaluation of the OptiMAL test for rapid diagnosis of *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* malaria. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 203-6.
6. Bojang KA, Milligan PJ, Pinder M, *et al.* Efficacy of RTS, S/A202 malaria vaccine against *Plasmodium falciparum* infection in semi-immune adult men in the Gambia: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 1927-34.
7. Lee EA, Palmer DR, Flanagan KL, *et al.* Induction of T helper type 1 and 2 responses to 19-kilodalton merozoite surface protein 1 in vaccinated healthy volunteers and adults naturally exposed to malaria. *Infect Immun* 2002; 70: 1417-21.

NOUVELLE

Deux ans après, l'*activation-induced cytidine deaminase* n'a pas livré tous ses secrets

Nadia Catalan, Kohsuke Imai, Patrick Revy, Alain Fischer, Anne Durandy

Inserm U.429, Pavillon Kirmisson, Hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, France.
durandy@necker.fr

> Voilà deux ans qu'une nouvelle molécule, *l'activation-induced cytidine deaminase* (AID) était décrite et son rôle dans la maturation du répertoire des anticorps clairement démontré. En effet, AID est indispensable, aussi bien chez l'homme que chez la souris, aux deux événements majeurs qui surviennent au cours de la différenciation terminale des lymphocytes B, dans les centres germinatifs des organes lymphoïdes secondaires: la commutation isotypique et la création des mutations somatiques.

Les immunoglobulines M (IgM) qui portent une chaîne lourde μ, représentent la première classe d'anticorps synthétisée par les lymphocytes B quand ils se différencient en plasmocytes. Dans le gène codant pour les immunoglobulines, les régions constantes (définissant les différents isotypes) sont organisées de telle façon que l'exon μ est le premier en 5', suivi de l'exon δ, puis γ, ε, et finalement α. La commutation isotypique consiste en la substitution de la chaîne lourde (H) de l'IgM par celle d'un autre isotype (IgG, IgA, IgE) sans que la spécificité antigénique (portée par la région variable [V] des immunoglobulines) soit modifiée. Cet événement nécessite la recombinaison somatique entre deux régions S (*switch*) situées en amont de chaque région constante C_H (*constant heavy*) des chaînes lourdes des immunoglobulines.

Le second événement, l'introduction de mutations somatiques dans la région V, est un préalable nécessaire à la sélection positive des cellules B présentant un récepteur de l'antigène (BCR) de forte affinité. Les cellules B exprimant un récepteur de faible affinité, ou bien reconnaissant un auto-antigène, sont sélectionnées négativement et meurent par apoptose.

Des mutations du gène codant pour AID sont responsables chez l'homme d'un syndrome d'hyper-IgM (HIGM2) caractérisé par un défaut de commutation isotypique des immunoglobulines et une absence de production des mutations somatiques [1] (→). Ce phénotype est retrouvé chez les souris dont le gène *AID* a été inactivé par recombinaison homologue [2].

Pour la première fois, on mettait en évidence un mécanisme commun, dépendant de AID, aux deux processus que représentent la commutation isotypique et la création de mutations somatiques. L'observation, dans les régions de *switch* S, de mutations somatiques comparables à celles que portent les régions V suggérait elle aussi qu'une voie commune était utilisée dans ces deux événements de la maturation terminale des lymphocytes B [3].

(→) **m/s 2000, n° 10, p. 1142**

À quel niveau agit AID?

AID agit probablement lors d'un événement moléculaire commun à la commutation isotypique et à la création des mutations somatiques. Au cours de la commutation isotypique, on sait qu'une première étape d'activité transcriptionnelle a lieu dans la région I-CH (*intronic-constant heavy chain*) aboutissant à la formation de transcrits stériles; cette première étape de transcription est également requise lors de la production des mutations somatiques. Cette activité n'est pas altérée en l'absence de AID comme en témoigne la détection de transcrits stériles [1, 2].

La formation de cassures double-brins de l'ADN est nécessaire à la commutation isotypique afin que la recombinaison entre deux régions S puisse survenir [4]. Cette cassure double-brins est soit « primitive », soit la résultante de cassures « simple-brin » situées sur les deux brins de l'ADN. Plusieurs groupes ont récemment décrit la formation de cassures double-brins de l'ADN dans les