

■■■ **Relations entre le poids de naissance et la pression artérielle à l'âge adulte.** Le groupe de Barker *et al.* à Southampton (Grande Bretagne) a établi, sur des bases épidémiologiques, qu'il existait une relation inverse entre le poids de naissance et le niveau de la pression artérielle à l'âge adulte. Zureik *et al.*, dans un travail coopératif entre l'Unité 258 de l'Inserm et le Centre de Médecine Préventive de Vandœuvre-lès-Nancy, le confirment par l'étude d'une cohorte de 210 sujets âgés de 8 à 24 ans, pour lesquels des informations précises étaient disponibles [1]. La pression artérielle systolique, ajustée pour le sexe et la taille, est la plus élevée chez les sujets aux poids de naissance les plus faibles. Aucune association n'est mise en évidence avec les poids à 9 mois ou à 2 ans. La masse ventriculaire gauche mesurée par échographie est inversement corrélée au poids à 9 mois ou 2 ans, indépendamment de la pression systolique. L'augmentation de la masse ventriculaire gauche est concentrique, portant à la fois sur la paroi postérieure et le septum interventriculaire, et elle n'est pas corrélée au poids de naissance. Toutes ces observations sont faites dans les deux sexes, à tous les âges et sont indépendants des facteurs de risque vasculaire présents chez les parents. Comment la pression artérielle systolique et la masse ventriculaire gauche sont-elles programmées pendant la vie foetale ?

[1. Zureik M, *et al. Hypertension* 1996 ; 27 : 339-45.]

■■■ **Une nouvelle forme d'hypertension génétique: excès apparent de minéralocorticoïdes par mutation de la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase.** Le récepteur des minéralocorticoïdes (MR) fixe aussi bien le cortisol que l'adolutérone.

La spécificité pour cette dernière hormone du récepteur MR n'est, en fait, expliquée que par l'existence, dans les cellules cibles des minéralocorticoïdes, d'une enzyme, la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase, qui transforme le cortisol en une molécule inactive, la cortisone. Ne restent donc comme ligands fonctionnels du récepteur que les minéralocorticoïdes (*m/s n° 2, vol. 5, p. 124*). Il existe deux isoformes de 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase, l'une utilisant comme coenzyme le NADP⁺, de faible affinité pour le cortisol et synthétisée dans des tissus qui ne sont pas cibles des minéralocorticoïdes ; l'autre, de forte affinité et synthétisée par les tissus cibles, utilise le coenzyme NAD⁺. La déficience en l'activité de la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase est à l'origine d'un syndrome d'excès apparent de minéralocorticoïdes : en l'absence d'inactivation du cortisol dans le rein et le colon... c'est cette hormone qui se comporte comme le ligand principal du récepteur, ce qui s'accompagne d'un excès de stimulation de voies habituellement dépendantes des minéralocorticoïdes : rétention hydrosodique avec hypertension artérielle et hypokaliémie. Stuart *et al.*, une équipe associant des chercheurs britanniques et australiens, montrent maintenant, dans une famille atteinte de ce syndrome, une mutation du gène de l'isoforme à NAD⁺ de la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (gène *11 β -HSD2*) [1]. Dans cette famille, une mutation C \rightarrow T aboutit à l'apparition prématurée d'un codon stop TGA en position 374, c'est-à-dire à la synthèse d'une protéine dont les 32 derniers acides aminés sont absents. Or, l'extrémité carboxyterminale de l'enzyme est très conservée au cours de l'évolution et semble donc fonctionnellement essentielle.

[1. Stuart TM, *et al. Lancet* 1996 ; 347 : 88-91.]

■■■ **Le NO terrasse le mal des montagnes.** L'œdème pulmonaire d'altitude, ou mal des montagnes, est un accident redoutable, souvent mortel, caractérisé par une vasoconstriction pulmonaire intense. On n'en connaît pas l'origine mais l'hypertension pulmonaire y joue un rôle certain. Son hétérogénéité à l'intérieur du poumon a pour conséquence l'existence de zones très perfusées (et œdémateuses) et de zones peu perfusées. Réduire la pression pulmonaire devrait permettre, d'une part, de réduire la pression capillaire dans les zones surperfusées, diminuant ainsi le risque d'œdème et, d'autre part, d'augmenter la perfusion dans les zones bien ventilées mais peu perfusées, ce qui améliorerait l'oxygénation. L'hypothèse d'un défaut de relaxation vasculaire relayée par le NO valait la peine d'être testée car on a montré que l'inhalation de NO atténue la vasoconstriction pulmonaire produite par l'hypoxie aiguë [1]. L'effet de l'inhalation de NO sur le mal des montagnes a été étudié au laboratoire suisse de haute altitude de Campana Regina Margherita (Suisse, 4559 m) ; les sujets étaient des montagnards qui avaient fait des œdèmes pulmonaires d'altitude documentés au cours des quatre années précédentes [2]. Chez ces sujets, la baisse de pression systolique pulmonaire lors de l'inhalation d'un mélange contenant 40 ppm de NO (*parts per million*) a été spectaculaire : 26 mmHg, comparée à une baisse de 9 mmHg chez les montagnards non sujets à l'œdème pulmonaire ; cette diminution était, en outre, directement corrélée à la sévérité de l'hypertension pulmonaire initiale. La redistribution du flux sanguin vers les zones non œdémateuses a permis de remonter la pression partielle et la saturation en oxygène du sang artériel (PaO₂ et SaO₂) d'une manière très significative ($p < 0,005$). La moitié des sujets susceptibles au mal des montagnes n'a pas eu, au laboratoire, d'œdème pulmonaire. Ces sujets ont, cependant, développé une hypertension pulmo-

naire identique à celle des sujets avec œdème et, en outre, ont réagi au NO par la même baisse de pression pulmonaire. Ils ont amélioré leur perfusion pulmonaire, ce qui a permis de maintenir inchangées PaO₂ et SaO₂. Les sujets témoins ont, au contraire, abaissé SaO₂ et PaO₂ (car le NO, se liant à l'hème de l'hémoglobine, diminue la liaison de l'oxygène, tout étant égal par ailleurs). L'hypoxie et l'altitude entraînent, par un mécanisme mal connu, une vasoconstriction pulmonaire qui est contrebalancée par une vasodilatation relayée par le NO produit localement. Chez les sujets susceptibles au mal des montagnes, c'est cette dernière qui serait déficiente par manque de synthèse de NO. L'inhalation de NO permet la redistribution du sang des zones œdémateuses vers les zones non œdémateuses, améliorant ainsi le rapport ventilation/perfusion. Cette vasodilatation augmentée dans les zones non œdémateuses peut avoir deux origines : soit l'accessibilité de ces zones au NO est meilleure, soit ces zones étaient le siège d'une vasoconstriction plus importante. Cette dernière hypothèse est confortée par l'observation que la perfusion est plus importante au départ dans les zones œdémateuses, et est faible dans le reste du poumon. Elle est confortée aussi par l'amélioration par le NO de l'oxygénation des sujets susceptibles au mal des montagnes, mais n'ayant pas de signe d'œdème : eux aussi souffrent donc d'une anomalie du rapport ventilation/perfusion, les zones bien ventilées n'étant pas bien perfusées. Le NO améliore la distribution du flux sanguin. En revanche, l'inhalation de NO ne modifie pas le rapport ventilation/perfusion chez les témoins ; la pression systolique pulmonaire baisse un peu mais l'oxygénation artérielle est un peu diminuée par la présence de NO comme on doit s'y attendre. Les montagnards transporteront-ils bientôt leur petit mélange respiratoire ?

[1. Frostell CG, *et al. Anesthesiology* 1993 ; 78 : 427-35.]

[2. Scherrer U, *et al. N Engl J Med* 1996 ; 334 : 624-9.]

■■■■ NO et la sténose du pylore.

Dans le numéro de décembre de *médecine/sciences*, dans lequel le monoxyde d'azote (NO) et les enzymes qui le synthétisent furent à l'honneur [1-3], on relatait les effets de l'invalidation (*knock-out*) du gène de la NO synthase neuronale (NOS1) sur les muscles du pylore chez les souris *NOS1-/-* (*m/s n°12, vol. 11, p.1743*): hypertrophie avec dilatation gastrique, analogue aux signes observés dans la sténose du pylore du nourrisson [4]. Cette maladie, qui apparaît quelques semaines après la naissance, et dont l'incidence se situe entre 1 et 5 pour mille naissances dans les populations européennes, est beaucoup plus fréquente chez les garçons, avec un risque de récurrence élevé dans les fratries d'enfants atteints: 10 % pour les garçons, 2 % pour les filles. Faut-il y voir une relation avec le fait que seules, les souris mâles *NOS1-/-* ont un comportement anormal? Quoi qu'il en soit, il existe une composante familiale mais le mode de transmission n'est pas clair et plusieurs modèles d'hérédité multifactorielle furent proposés, en particulier une interaction de plusieurs *loci* [5]. *NOS1* méritait évidemment d'être étudié en priorité, d'autant plus que la NADPH-diaphorase (activité enzymatique sous la dépendance de la NO synthase) est absente dans les neurones innervant le muscle pylorique des nourrissons atteints de sténose du pylore. Le gène *NOS1* ayant été localisé en 12q24, cloné et caractérisé [6], un groupe anglo-canadien a recherché s'il existait une liaison entre *NOS1* et sténose du pylore dans 27 familles multiplex en analysant deux polymorphismes intragéniques, *NOS1a* et *NOS1b* [7]. Aucune recombinaison fut observée. De plus, l'étude des allèles (neuf pour *NOS1a* et neuf pour *NOS1b*, numérotés de 1 à 9 en fonction de leur longueur) révèle un déséquilibre de liaison en faveur de l'allèle 7 de *NOS1a*, compte tenu de la fréquence de l'ensemble des allèles dans une population témoin. *NOS1* est donc très probablement

un des gènes de susceptibilité pour la sténose du pylore du nourrisson. Mais bien des incertitudes subsistent encore dans cette maladie, et en particulier la raison pour laquelle les garçons sont plus fréquemment touchés que les filles.

[1. Crepel F, Lemaire G. *médecine/sciences* 1995 ; 11, 1639-42]

[2. Thiemermann C. *médecine/sciences* 1995 ; 11, 1643-52]

[3. Paul-Eugène/Dugas N, *et al. médecine/sciences* 1995 ; 11, 1653-60]

[4. Mitchell LE, *et al. Am J Dis Child* 1993 ; 147 : 1203-11.]

[5. Huang PL, *et al. Cell* 1993 ; 75 : 1273-86.]

[6. Hall AV, *et al. J Biol Chem* 1994 ; 269 : 33083-90.]

[7. Chung E, *et al. Am J Hum Genet* 1996 ; 58 : 363-70.]

■■■■ Les neuroandrogènes, une nouvelle classe de neurostéroïdes.

Depuis que l'équipe de E.E. Baulieu et P. Robel a découvert la présence dans le cerveau du cytochrome P450sc, une enzyme-clé de la biosynthèse de toutes les hormones stéroïdes (*m/s n°1, vol. 4, p. 59*) [1], plusieurs enzymes de la stéroïdogénèse ont été identifiées dans le système nerveux central (*m/s n°10, vol. 11, p. 1495*). En particulier, une équipe franco-québécoise (Inserm U. 413 et Laboratoire d'Endocrinologie Moléculaire du CHU Laval) avait montré l'existence d'une 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase, enzyme qui permet la conversion de la prégnénolone en progestérone, dans des neurones de l'hypothalamus [2]. Cette même équipe vient de démontrer la présence d'une autre enzyme-clé de la stéroïdogénèse nécessaire à la biosynthèse de tous les stéroïdes sexuels, la 17 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (17 β -HSD), dans le cerveau d'un amphibien, la grenouille verte *Rana ridibunda* [3]. En utilisant un anticorps dirigé contre la 17 β -HSD de type I purifiée à partir du placenta humain, les chercheurs ont montré

qu'une petite population de cellules gliales localisées en bordure du ventricule du télencéphale synthétise une protéine apparentée à la 17 β -HSD. En combinant l'analyse par chromatographie liquide à haute performance à un dosage radio-immunologique, ils ont caractérisé la présence de testostérone et de 5 α -dihydrotestostérone dans le télencéphale de la grenouille femelle. Ils ont montré que, chez le mâle, la castration ne modifie pas les concentrations de testostérone dans le télencéphale, alors qu'elle réduit considérablement les concentrations de testostérone dans le plasma et dans le rhomben-

céphale (une région du cerveau qui ne contient pas de 17 β -HSD) [4]. La testostérone a été formellement identifiée dans le cerveau des mâles et des femelles par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. Enfin, en utilisant la prégnénolone radioactive comme précurseur, les chercheurs ont montré que des explants de cerveau sont capables de synthétiser *in vitro* plusieurs stéroïdes dont la déhydroépiandrostérone (DHEA), l'androstènedione, la testostérone et la 5 α -dihydrotestostérone. Ces résultats montrent pour la première fois que des cellules nerveuses sont capables de

synthétiser la testostérone. La découverte récente d'une immunoréactivité de type 17 β -HSD dans le cerveau du rat [5] suggère que les grenouilles n'ont pas l'apanage de la biosynthèse de la testostérone dans le cerveau mais que cette propriété pourrait aussi concerner les mammifères.

[1. Le Goascogne C, *et al. Science* 1987; 237: 1212-5.]

[2. Mensah-Nyagan AG, *et al. J Neurosci* 1994; 14: 7306-18.]

[3. Mensah-Nyagan AG, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 1423-8.]

[4. Mensah-Nyagan AG, *et al. J Neurochem* 1996 (sous presse).]