

■■■ **Le monoxyde d'azote endogène prévient les thromboses glomérulaires induites par l'endotoxine.**

Le syndrome de choc septique est induit par les endotoxines bactériennes ; les lésions rénales y sont fréquentes, comportant au maximum des thromboses vasculaires disséminées et une nécrose du cortex rénal. Le monoxyde d'azote (NO) pourrait être un des médiateurs des effets de l'endotoxine : néfaste en abaissant la pression artérielle et en entraînant l'état de choc (voir *m/s* n° 8, vol. 8, p. 843), ou bénéfique en produisant une vasodilatation, en s'opposant à l'adhérence et à l'agrégation des plaquettes, et ainsi en évitant les thromboses glomérulaires, comme le suggère le travail de Shultz et Raij (Université de Minneapolis, USA) [1]. Ces auteurs ont injecté de l'endotoxine d'*Escherichia coli* (LPS) par voie intrapéritonéale à des rats. Une seule injection de LPS induit peu de thromboses glomérulaires (2,2 % des glomérules) alors qu'avec l'adjonction de L-NAME, un inhibiteur de la synthèse de NO, 55 % des glomérules environ contiennent des thromboses. Cet effet est supprimé par l'administration conjointe de L-arginine (mais non de D-arginine). L'excrétion urinaire de nitrates et de nitrites (comme celle de cGMP), est accrue par le LPS mais ramenée à l'état basal par l'adjonction de L-NAME. La production de nitrates et de nitrites par l'aorte et les glomérules est augmentée chez les rats ayant reçu du LPS ; cet effet est atténué par L-NAME. On conçoit combien les manipulations pharmacologiques du système du NO doivent être considérées avec précautions dans le traitement du choc septique. Il reste également à mieux définir les sites où se localise la NO synthase dans le rein. Cette enzyme est présente dans les cellules endothéliales, vasculaires et glomérulaires, et dans les cellules mésangiales glomérulaires. Fait remarquable, Bachmann *et al.* (Heidelberg, Allemagne) [2] ont également détecté une forte activité NO synthase dans les cellules de la *macula densa*, partie du tube rénal qui vient

au contact du glomérule et forme l'appareil juxtaglomérulaire.

[1. Shultz PJ, Raij L. *J Clin Invest* 1992 ; 90 : 1718-25.]

[2. Bachmann S, *et al.* *J Am Soc Nephrol* 1992 ; 3 : 540.]

■■■ **L'encéphalopathie par hyponatrémie post-opératoire est plus grave chez la femme.**

La baisse rapide et profonde de la concentration sérique de sodium produit un déséquilibre osmotique entre les cellules cérébrales et le plasma. Il en résulte un afflux d'eau dans les cellules cérébrales, ce qui conduit à l'œdème cérébral avec, comme conséquence, une encéphalopathie et le risque d'engagement du cervelet (c'est-à-dire la « hernie » du cervelet hors de son espace habituel, venant comprimer le tronc cérébral et entraînant la mort par arrêt respiratoire). La période postopératoire expose à l'hyponatrémie (environ 0,9 % des cas) : en effet cette période s'accompagne de taux plasmatiques élevés d'hormone antidiurétique ou vasopressine (qui facilite le développement de l'hyponatrémie et de l'œdème cérébral). Par ailleurs, les malades opérés peuvent être soumis, par erreur, à des perfusions de solutés hypotoniques, par voie intraveineuse ou par voie urétrale lors d'une résection de la prostate. Ainsi Ayus *et al.* (Houston et San Francisco, TX et CA, USA) [1] ont collecté 65 observations d'encéphalopathie par hyponatrémie postopératoire. Ils ont comparé ces cas avec un groupe dit témoin de 680 malades ayant développé une hyponatrémie postopératoire, sans encéphalopathie (extrait d'un groupe de 76 678 malades ayant subi une opération chirurgicale pendant la même période et représentatif de l'ensemble des sujets opérés aux USA). Parmi les 25 hommes avec encéphalopathie, deux ont eu un arrêt respiratoire ; un seul est décédé ; la natrémie moyenne était de 111 mmol/l. Au contraire, parmi les 40 femmes avec encéphalopathie, 36 ont eu un arrêt respiratoire

brutal, une heure à 9 jours après l'opération, et la natrémie moyenne était à cette date de 113 mmol/l ; 25 d'entre elles sont décédées. Parmi tous les sujets qui, soit sont décédés, soit ont gardé des séquelles neurologiques, 97 % étaient des femmes. Parmi celles-ci, 76 % étaient normalement réglées et étaient âgées de moins de 50 ans alors que les femmes ayant les mêmes caractéristiques ne représentaient que 11 % du groupe témoin. La mortalité globale a été de 33 % chez les femmes ménopausées, et de 82 % chez les femmes normalement réglées ayant une encéphalopathie par hyponatrémie. Chez les rongeurs rendus hyponatrémiques, on retrouve également une plus grande gravité chez les femelles : l'adaptation à l'hyponatrémie comporte notamment l'expulsion des cations intracellulaires vers le secteur extracellulaire et ce mécanisme est probablement contrôlé en partie par les hormones sexuelles. Le retard apporté au diagnostic d'hyponatrémie chez les femmes est un facteur additionnel qui concourt à la gravité du pronostic. Enfin, Ayus *et al.* ont démontré la présence de l'œdème cérébral grâce à l'imagerie ou lors de l'autopsie : le contenu en eau du cerveau est augmenté d'environ 8 % ; les autres lésions cérébrales sont probablement les conséquences de l'hyponatrémie, notamment lésions de myélinolyse ou d'infarctus hypophysaire (entraînant un diabète sucré et un diabète insipide). Ainsi les femmes et les hommes ont le même risque de développer une hyponatrémie et une encéphalopathie hyponatrémique postopératoire. Mais quand une encéphalopathie apparaît, les femmes les plus jeunes ont un risque 25 fois plus élevé de mourir de cette complication ou de garder des séquelles cérébrales définitives que les femmes de plus de 50 ans ou les hommes. Les conséquences sont évidentes : prévenir, reconnaître et traiter tôt l'hyponatrémie.

[1. Ayus J.C., *et al.* *Ann Intern Med* 1992 ; 117 : 981-7.]

■■■ **Pit-1 et expression du gène codant pour le récepteur du GRF.**

Le facteur de régulation Pit-1 appartient à la famille des facteurs à homéo-domaine et à la sous-famille des protéines POU. Les protéines POU (*m/s n° 3, vol. 5, p. 172*) comprennent, outre Pit-1, les protéines Oct-1 et Oct-2 se fixant sur l'élément d'ADN appelé octamère, notamment actif dans les *enhancers* et promoteurs de gènes d'immunoglobulines. D'autres gènes impliqués dans le développement du cerveau et d'autres structures, chez les mammifères aussi bien que chez les nématodes et la drosophile, appartiennent à cette même famille. Les souris naines *dw/dw* ont des mutations au niveau du gène codant pour Pit-1. Chez ces souris, il n'existe, au niveau de l'hypophyse, ni cellule somatotrope (sécrétant de l'hormone de croissance), ni cellule lactotrope (sécrétant de la prolactine), ni cellule thyroïdienne (sécrétant de la TSH) (*m/s n° 10, vol. 6, p. 1025*). Par ailleurs, les gènes d'hormones de croissance et de prolactine possèdent des éléments de réponse à Pit-1 qui en est l'un des régulateurs transcriptionnels les plus importants. L'équipe de MG Rosenfeld, La Jolla (CA, USA) [1], vient maintenant de cloner l'ADNc pour le récepteur du GRF (*growth hormone releasing factor*). Ce récepteur, localisé à la membrane des cellules somatotropes, fixe le GRF hypothalamique, ce qui induit une synthèse d'AMP cyclique et provoque la prolifération cellulaire (*m/s n° 8, vol. 6, p. 817*). Chez les souris naines *dw/dw*, il n'existe pas d'expression du gène GRF. Ces résultats suggèrent que ce gène est lui-même sous le contrôle transcriptionnel du facteur Pit-1 et, du fait de la mutation de ce dernier, ne peut être activé, expliquant la non-prolifération des cellules somatotropes et, par conséquent, leur absence de l'hypophyse adulte. Reste à déterminer si le même phénomène peut expliquer l'absence des cellules thyroïdiennes et lactotropes. Cela indiquerait que les gènes pour les récepteurs du TRF (*thyrotropin releasing factor*) dans les cellules thyroïdiennes et

de leur équivalent dans les cellules lactotropes sont, eux aussi, sous le contrôle de Pit-1. Alternativement, il se pourrait que des interactions intercellulaires fussent impliquées dans le développement coordonné de ces trois populations de cellules de l'antéhypophyse. Dans ce cas, l'absence totale d'une de ces populations pourrait perturber le développement des autres. [1. Lin C, *et al. Nature* 1992 ; 360 : 765-8.]

■■■ **Résistance à la mutagenèse chimique chez des souris transgéniques.**

De nombreux carcinogènes chimiques agissent par l'intermédiaire de modifications spécifiques de l'ADN. Par exemple, les nitroso-urées entraînent la formation de résidus O⁶-alkylguanine dans l'ADN, ce qui provoque la transition de résidus guanosyl en adénosyl. Par cet intermédiaire, des oncogènes de la famille *ras* sont mutés et activés et des souris ainsi traitées développent très fréquemment des lymphomes thymiques. L'enzyme de réparation de l'ADN O⁶-alkylguanine-ADN alkyl transférase est susceptible d'exciser le radical O⁶-alkylguanine et donc de réparer l'ADN ainsi muté. Un transgène d'origine humaine codant pour cette enzyme a été introduit dans des souris transgéniques par des chercheurs de Cleveland (OH, USA) [1] qui ont observé que les animaux ainsi obtenus résistaient à l'effet cancérogène d'une nitroso-urée (la N-méthyl-N-nitroso-urée). Ce gène de réparation pourrait être efficace pour protéger des cellules contre l'effet mutagène d'autres substances, par exemple l'éthyl-nitroso-urée, cancérogène pour le cerveau ou la nitrosamine, cancérogène pour le poumon et le foie. Les animaux transgéniques ici décrits sont donc de bons modèles pour étudier les mécanismes en cause dans la carcinogenèse chimique par différentes substances. L'on peut aussi imaginer, dans le futur, le transfert d'un tel gène dans des cellules hématopoïétiques d'un sujet traité pour un cancer solide, par une

chimiothérapie à base de nitroso-urée, afin de protéger le malade contre l'effet myélotoxique de cette drogue. [1. Dumemco LL, *et al. Science* 1993 ; 259 : 219-22.]

■■■ **Signalisation par le glucose chez la levure : une dissociation entre Ras et Cdc25.**

Chez la levure, l'induction du métabolisme glucidique lorsque du glucose est ajouté aux cultures emprunte la voie de protéines Ras qui sont positivement couplées à l'adénylate-cyclase. L'augmentation de l'AMP cyclique intracellulaire qui s'ensuit entraîne une cascade de phosphorylations et des modifications métaboliques coordonnées. Dans ce micro-organisme, Cdc25 est un facteur d'échanges pour Ras, catalysant le remplacement du GDP par du GTP, c'est-à-dire permettant l'activation de la protéine Ras [1, 2]. Des chercheurs israéliens de Jérusalem, ont publié, dans le dernier numéro de 1992 de la revue *Nature* que l'addition de glucose à des levures carencées provoquaient, en quelques secondes, une phosphorylation de Cdc25 par une protéine kinase répondant à l'AMP cyclique. Ainsi modifiée, Cdc25 se dissocie de Ras en quittant la membrane pour une localisation cytoplasmique. Ainsi cesse l'activation de Ras et s'interrompt le signal induit par le glucose. Le mécanisme d'ensemble de ces réactions peut être résumé ainsi : le glucose, associé à son transporteur spécifique, active un complexe fonctionnel formé de Ras, Cdc25 et l'adénylate-cyclase. Cela aboutit à une activation de cette dernière enzyme et, en retour, la synthèse d'AMP cyclique provoque une cascade de phosphorylations, parmi lesquelles celle de Cdc25 elle-même. Cela provoque un rétrocontrôle, Cdc25 phosphorylée se dissociant de Ras et interrompant son activation par échange du GDP par du GTP.

[1. Gross E, *et al. Nature* 1992 ; 360 : 762-5.]

[2. Galland F, Birnbaum D. *médecine/sciences* 1992 ; 8 : 819-26.]