

## Métabolisme, physiologie, physiopathologie

## Les cliniciens se convertissent aux convertases

**L**es hormones peptidiques comme de nombreuses autres protéines naissent sous forme de précurseurs de haut poids moléculaire. Ces précurseurs, synthétisés dans le réticulum endoplasmique granuleux, cheminent dans les citernes du Golgi puis les vésicules de sécrétion et subissent les modifications biochimiques et clivages protéolytiques nécessaires à l'acquisition de leur activité biologique. Ce processus est appelé « maturation ». Les mécanismes par lesquels les peptides sont sélectivement dirigés d'un organite à l'autre et les enzymes impliquées dans les différentes étapes de leur maturation ont été l'objet de progrès récents.

Les endoprotéases responsables de la protéolyse, ou *proprotein convertases* (PC) ont été caractérisées après que leurs ADNc ont été clonés; sept sont connues jusqu'à présent: la PC1, la PC2, la PC4, la PC5, la PC7, la furine et la PACE4. Leur distribution tissulaire et cellulaire a été établie par immunohistochimie ou par hybridation *in situ*. Leur activité enzymatique et leur spécificité de coupure ont été démontrées après co-expression avec divers substrats à partir de vecteurs d'expression viraux ou plasmidiques dans différents types cellulaires. Il ressort de ces études qu'il existe des recouvrements extensifs dans la distribution et la spécificité de ces enzymes, mais aussi des limitations d'expression tissulaire ainsi que certaines préférences dans les motifs reconnus [1, 2]. Ainsi, bien que la furine, la PC5 et la PC7 se retrouvent dans presque tous les tissus, la première est bien plus abondante dans le foie et les reins, la seconde dans la corticosurrénale et la troisième dans le thymus et les testicules. A coté de ces enzymes plus ou

moins ubiquitaires cohabitent d'autres convertases d'expression plus limitée. PC1 et PC2 sont spécifiques des cellules neuroendocrines. Leur action coordonnée assure, en particulier, la protéolyse de la proopiomélanocortine (POMC), précurseur de l'ACTH (*figure 1*), et de la pro-insuline [3]. PC4 n'est synthétisée que dans les cellules germinales. Les convertases coupent leurs substrats après des paires d'acides aminés basiques (lysine ou arginine)\*, mais la plupart d'entre elles préfèrent la paire Lys-Arg, et la furine requiert, en outre, la présence d'un résidu basique deux positions en amont de la paire (en P4). La protéolyse physiologique est efficace si bien que l'on ne retrouve normalement que peu ou pas de précurseur dans le plasma.

Les premiers défauts de clivage décrits venaient d'anomalies des précurseurs. Une mutation dans la séquence du substrat, en altérant un des sites de reconnaissance spécifique, empêchait l'action de la convertase et donc la protéolyse. L'anomalie était, bien sûr, limitée à une seule hormone. Ont ainsi été décrits des troubles de la glycorégulation par absence de clivage de la pro-insuline (*m/s n° 8, vol. 11, p. 1171*), une sévère résistance à l'insuline par non-séparation des deux chaînes A et B du récepteur de l'insuline, une hypoparathyroïdie familiale par mutation du site de clivage du signal peptide de la prépro-PTH [4]...

Le clonage des gènes codant pour les convertases et la meilleure connaissance des autres protéines impliquées dans le processus de maturation ont ouvert de nouvelles perspectives. Un défaut plus ou moins étendu de la

protéolyse des précurseurs hormonaux a été soupçonné à l'origine de certaines affections endocriniennes. La possibilité de doser facilement les précurseurs susceptibles de s'accumuler dans le plasma (pro-insuline, POMC...) permet de tester facilement chez l'homme l'hypothèse d'un défaut de maturation des prohormones dans une maladie donnée. Ainsi a été diagnostiquée la première « convertopathie » chez une patiente qui se présentait avec des hypoglycémies fonctionnelles, une aménorrhée primaire, une insuffisance corticotrope partielle et une obésité [5]. Un clivage incomplet de la POMC caractérise aussi certaines tumeurs sécrétant de l'ACTH, qu'elles soient d'origine hypophysaire ou non, en corrélation avec leur caractère plus ou moins invasif [6]. Enfin, la maturation seulement partielle d'une ou plusieurs prohormones n'est pas forcément pathologique, comme en témoignent certaines études chez la femme enceinte [7] et des résultats préliminaires chez le nouveau-né. Des souris transgéniques dont une convertase a été inactivée viennent d'être obtenues par recombinaison homologue avec un transgène. Les locus ainsi interrompus sont ceux de PC4, de PC2 et de la furine. Les phénotypes observés confirment à la fois la redondance et la spécificité des fonctions physiologiques des convertases et peuvent suggérer le phénotype d'autres « maturopathies » chez l'homme.

**Un défaut de maturation pathologique et généralisé : « la patiente anglaise » ou « la naissance des convertopathies »**

C'est à Cambridge (Angleterre) qu'une patiente a été explorée en

\* Une arginine seule sert parfois de site de clivage.

1995 pour des hypoglycémies post-prandiales présentes depuis des années, la consultation ayant été motivée à 43 ans par un épisode particulièrement sévère. Elle rapportait, dans son histoire médicale antérieure, une obésité marquée dans l'enfance, plus modérée actuellement (89 kg pour 1,61 m), une aménorrhée primaire après un développement pubertaire normal. La stérilité avait été traitée par induction d'ovulation et la patiente avait donné naissance à des quadruplés bien portants. Les explorations hormonales retrouvaient un hypogonadisme hypogonadotrope, une insuffisance corticotrope partielle et une intolérance au glucose. La pro-insuline était élevée ainsi que la des-65,66 pro-insuline (figure 2). Un défaut de maturation était alors suspecté. La séquence codante de l'insuline étant normale, l'attention des auteurs s'est tournée vers les enzymes de maturation, en particulier PC1 (figure 2), d'autant que la POMC, précurseur de l'ACTH, clivée elle aussi par PC1 (figure 1), était également élevée dans le plasma [5].

Cette hypothèse vient d'être confirmée par la mise en évidence de deux

mutations, une dans chaque allèle, du gène de PC1 (figure 3). La première de ces mutations est située dans le site donneur d'épissage de l'intron 5. Elle est responsable de la production, à partir de cet allèle, d'un ARN messager anormal dépourvu d'exon 5, et d'une protéine tronquée interrompue au milieu du domaine catalytique. L'autre allèle possède une mutation ponctuelle (Gly<sup>483</sup> → Arg) rendant la proPC1 impropre à la maturation et provoquant sa rétention dans le réticulum endoplasmique [8].

La perte de l'activité de PC1 explique la sécrétion de pro-insuline au lieu d'insuline, et donc l'intolérance aux hydrates de carbone associée à des hypoglycémies postprandiales, par la longue demi-vie et l'activité hypoglycémisante du précurseur. Le défaut de clivage de la POMC rend compte de l'insuffisance corticotrope, et l'aménorrhée primaire pourrait être liée à l'absence de maturation de neuro-hormones hypothalamiques réglant l'axe gonadotrope (GnRH?...).

Ce tableau clinique est à rapprocher du phénotype des souris *fat/fat*, obèses, diabétiques, infertiles [9]. Là aussi, il s'agit d'une « maturopathie »

avec accumulation de plusieurs pré-curseurs hormonaux, dont la pro-insuline et la POMC. Le mécanisme en est toutefois différent: chez les souris *fat/fat*, la protéine mutée est la carboxypeptidase E (CPE) dont une des fonctions serait de reconnaître, dans les cellules endocrines, les hormones devant emprunter la voie réglée de sécrétion et de les y diriger (*m/s n° 8, vol. 11, p. 1171*). En son absence, ces hormones emprunteraient par défaut la voie constitutive qui ne contient pas les enzymes nécessaires à leur maturation [10].

La physiopathologie de l'obésité reste dans les deux cas à élucider. Elle implique probablement des neuropeptides contrôlant l'équilibre énergétique, et nécessitant une activation protéolytique dans la voie réglée de sécrétion. Notons que la présence de POMC dans le plasma constitue un marqueur de ces deux formes d'obésité monogénique. Chez les souris *fat/fat* toutefois, sa sécrétion est constitutive, tandis que chez la patiente déficiente en PC1, on retrouve une fluctuation nycthémérale de la POMC circulante et une réponse au CRH, cohérente avec le passage du précurseur par la voie réglée (résultats non publiés).

### Un défaut de maturation, pathologique et localisé: les tumeurs invasives d'origine neuroendocrine

Certaines tumeurs sécrètent des hormones, soit qu'elles dérivent de cellules neuroendocrines ayant conservé leur différenciation sécrétoire, soit qu'elles aient acquis un phénotype particulier les rendant capables de synthétiser de façon dite « ectopique » un peptide biologiquement actif. Les adénomes hypophysaires corticotropes et les tumeurs bronchiques sécrétant de l'ACTH en sont un exemple. Dans les deux cas, l'ACTH, sécrétée en excès, est responsable d'un hypercortisolisme chronique ou syndrome de Cushing [11]. Les tumeurs non hypophysaires produisant de l'ACTH sont réputées sécréter une certaine proportion de précurseur intact, par opposition aux adénomes corticotropes de la maladie de Cushing qui, comme l'hypophyse

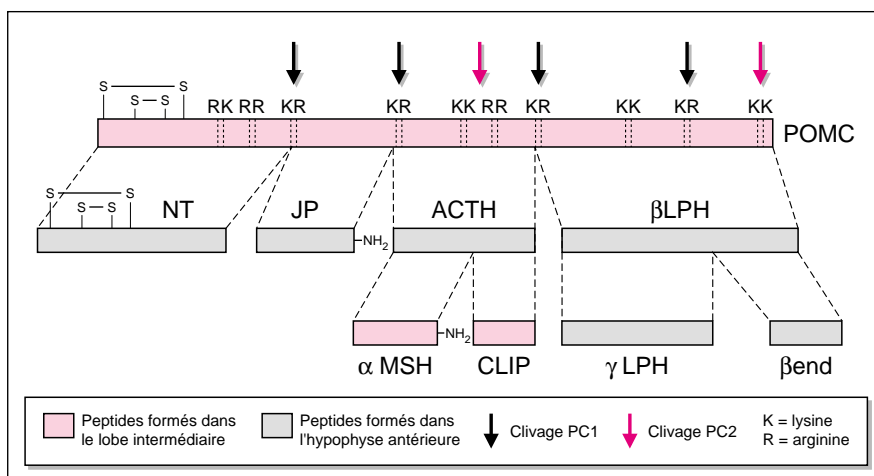


Figure 1. **Protéolyse de la proopiomélanocortine dans l'hypophyse normale.** Les peptides formés dans le lobe antérieur sont indiqués en bistre. Les fragments spécifiques du lobe intermédiaire sont représentés en rose. Les flèches noires indiquent les sites de clivage préférentiel par PC1, les flèches rouges les sites de clivage préférentiel par PC2. POMC: proopiomélanocortine; NT: fragment amino-terminal; JP: peptide de jonction; ACTH: corticotrophine; LPH: lipotrophine; β end: β endorphine; MSH: hormone mélanostimulante; CLIP: peptide du lobe intermédiaire ou ACTH<sub>18-39</sub>.

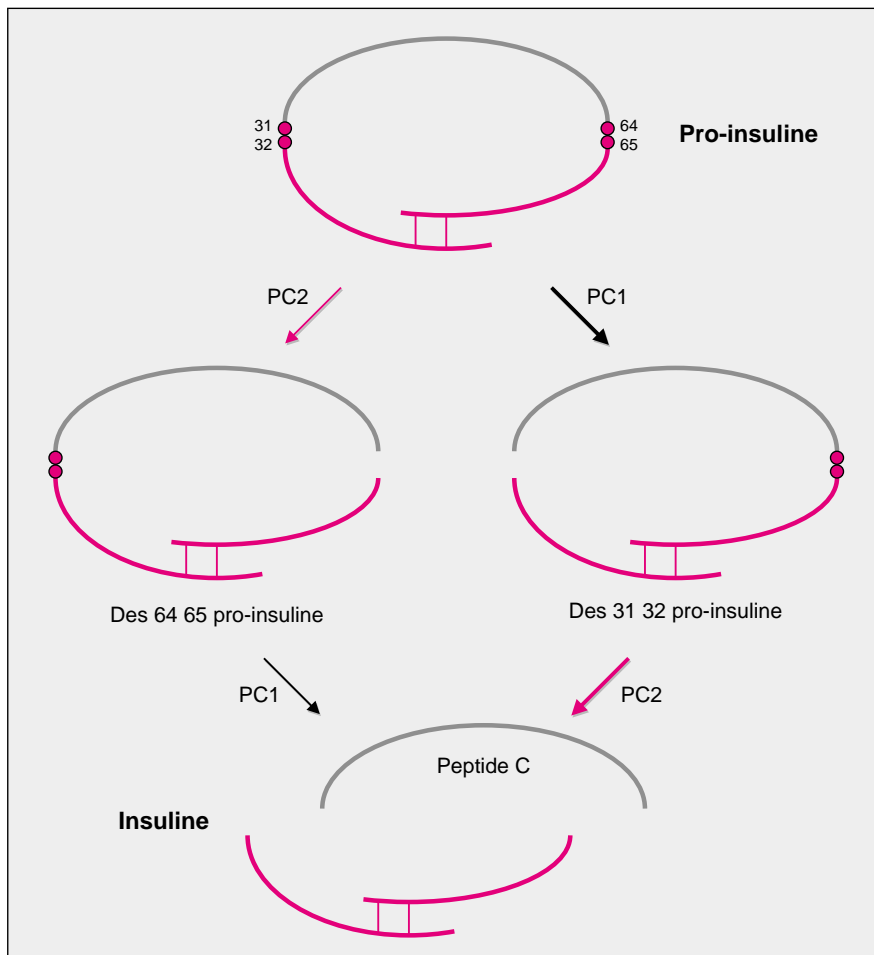


Figure 2. **Maturation de la pro-insuline.** L'insuline et ses fragments intermédiaires de maturation sont représentés. La voie préférentielle de protéolyse est indiquée par des flèches plus épaisses. oo: paire d'acides aminés basiques servant de sites de reconnaissance pour le clivage.

normale, seraient capables de cliver entièrement la POMC, et ne libéreraient que de l'ACTH bioactive. Nous avons pu montrer que la présence de POMC intacte dans le plasma n'était pas spécifique des sécrétions ectopiques, puisqu'elle accompagnait aussi certains macro-adénomes hypophysaires corticotropes particulièrement invasifs. A l'inverse, les carcinomes bronchiques bien différenciés ne sécrètent pas de précurseur. Ainsi, le rapport POMC/ACTH dans le plasma, qui peut être considéré comme un index d'activité de PC1, est en corrélation avec l'agressivité de ces tumeurs dont il constitue un marqueur pronostique [7].

Comment les tumeurs, en se différenciant, perdent-elles leurs capa-

cités de maturation? L'hypothèse la plus immédiate est la perte d'expression de la ou des convertases neuroendocrines assurant la protéolyse de la POMC (PC1 ± PC2). Il semble, en effet, que ces enzymes, présentes dans l'hypophyse normale et les carcinomes bronchiques, ne soient pas ou peu retrouvées dans des tumeurs neuroendocrines très agressives pouvant sécréter aussi de l'ACTH, comme les cancers anaplasiques à petites cellules [12]. Mais d'autres protéines nécessaires à la maturation pourraient aussi manquer. Ainsi, la lignée de cellules corticotropes AtT20 qui, outre l'ACTH, sécrète une grande proportion de POMC intacte malgré la présence

de PC1, voit ses capacités de clivage restaurées par la surexpression de l'ADNc de la chromogranine B [13]. Une autre possibilité serait que certaines de ces tumeurs surexpriment le gène de la furine, ce qui pourrait affecter le degré de différenciation vers un phénotype non endocrine en abaissant l'expression des gènes des enzymes PC1 et/ou PC2 [14].

### Un défaut de maturation, physiologique et localisée: le placenta

La gestation constitue une situation physiologique particulière caractérisée par un nouvel équilibre hormonal. L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, en particulier, est concerné: élévation du cortisol, seulement en partie expliquée par l'augmentation de la protéine porteuse, discrète augmentation de l'ACTH qui conserve toutefois son cycle nyctéméral mais se montre moins sensible à la freination par les glucocorticoïdes et, surtout, très importante élévation de la *corticotrophin releasing hormone* (CRH), avec des concentrations circulantes multipliées par 100 ou 200 près du terme, sans variations circadiennes. Même si la physiologie de ces modifications hormonales est encore mal connue, le rôle du placenta en tant que glande endocrine est certain. Le placenta est capable de synthétiser du CRH ainsi que des peptides dérivés de la POMC, expliquant les concentrations très élevées de CRH dans le sang maternel. La proportion d'ACTH revenant à une éventuelle sécrétion placentaire reste controversée [15].

Une constatation inattendue a été la mise en évidence, chez la femme enceinte, de concentrations élevées de POMC, atteignant jusqu'à 10 fois la limite supérieure de détection du dosage vers la 20<sup>e</sup> semaine, pour rester stables par la suite. Les concentrations sont encore plus fortes dans les grossesses multiples, ne subissent pas les fluctuations nyctémérales observées pour l'ACTH, ne sont pas freinées par la dexaméthasone et reviennent à des concentrations indétectables dans les 24 heures suivant l'accouchement. La POMC circulante est positivement corrélée au CRH et négativement à

l'hCG. En revanche, comme déjà démontré, ACTH et CRH plasmatique varient chez la femme enceinte de façon indépendante [7].

Ces résultats sont en faveur d'une origine placentaire de la POMC circulante, et également d'un effet paracrine du CRH sur la POMC au sein de ce tissu. Ils soulèvent plusieurs questions : la POMC sert-elle seulement de précurseur à des peptides biologiquement actifs (ACTH,  $\beta$ -endorphine...) ou aurait-elle un rôle physiologique pendant la grossesse ? Un effet inhibiteur sur la sécrétion de cellules surrénaliennes fœtales en culture a été démontré. La POMC passe peu dans le sang fœtal à terme, mais qu'en est-il plus tôt dans la gestation ? Les concentrations très élevées de POMC dans l'espace sanguin intervilleux (plus de 20 fois celles du sang maternel), au contact immédiat de l'utérus, rendent également possible une action du précurseur sur la décidua ou le myomètre...

Quelles sont les convertases responsables de la maturation (partielle) de la POMC dans le placenta ? PC1 et PC2 sont absentes de ce tissu. En revanche, la « dernière-née » de la famille, PC7, y est abondamment synthétisée, ainsi que la furine. Il est possible du reste que cette maturation incomplète dans le placenta ne concerne pas que la POMC. Une étude récente combinant chromatographies et dosages immunoradiométriques suggère une sécrétion de pro-CRH durant la gestation [16].

Hasard ou nécessité, la POMC plasmatique constitue un marqueur facilement accessible de la fonction corticotrope placentaire, sans interférence avec les sécrétions hypophysaires maternelles, contrairement à l'ACTH. Son intérêt dans le suivi de grossesses pathologiques reste à évaluer. Enfin, la forte proportion d'ARNm anormaux, plus courts que le messenger hypophysaire, l'absence de freination par les glucocorticoïdes, la sécrétion de précurseur intact, sont autant de caractéristiques que la production placentaire de POMC partage avec les tumeurs neuroendocrines peu différenciées sécrétant de l'ACTH. Le placenta : un modèle physiologique de sécrétion ectopique ?

### Un défaut de maturation physiologique et généralisé ? Le nouveau-né

Les sécrétions des glandes endocrines se mettent en place très tôt au cours de la vie embryonnaire, mais continuent à évoluer jusqu'à la naissance et au-delà. Dans l'hypophyse antérieure du rat nouveau-né, les études chromatographiques révèlent la présence de POMC intacte dans une proportion beaucoup plus importante que chez l'adulte. Paradoxalement, co-existent des fragments de petite taille résultant d'une protéolyse excessive de l'ACTH, comme le CLIP (ou ACTH<sub>18-39</sub>), présent chez l'adulte seulement dans le lobe intermédiaire. L'aspect chromatographique rejoint le profil adulte en un mois environ [17]. Ces données sont concordantes avec la faible expression de PC1 et la prédominance de PC2 dans le lobe antérieur de l'hypophyse pendant la période périnatale [18].

Dans l'espèce humaine aussi, l'axe hypophysio-cortico-surrénalien est immature à la naissance : les concentrations plasmatiques d'ACTH, bien que modérément élevées chez le nouveau-né, sont inadaptées aux faibles concentrations de cortisol observées à cet âge. Si l'ACTH s'élève en cas d'insuffisance surrénale chronique, elle reste peu stimulable lors de *stress* aigus. Il existe donc une relative insuffisance corticotrope. Nos résultats préliminaires chez le jeune enfant mettent en évidence une sécrétion de POMC dans le plasma pendant les premiers mois de la vie, évoquant un défaut transitoire de maturation du précurseur, compatible là aussi avec un retard à l'expression de PC1 dans les cellules corticotropes...

Qu'en est-il de la pro-insuline, autre substrat de PC1 ? Le rapport pro-insuline/insuline chez des nouveau-nés ou dans le sang du cordon est plus élevé que chez l'adulte. La concentration de pro-insuline mesurée par un dosage spécifique dans le sang du cordon est fortement corrélée au poids de naissance, ce qui l'a fait proposer comme marqueur de l'activité des cellules  $\beta$  du pancréas fœtal [19]. Pourtant, PC1 et PC2 sont toutes deux synthétisées dans le pancréas fœtal.

Ces données méritent d'être confirmées et complétées, mais suggèrent que les capacités de maturation des prohormones ne sont acquises que progressivement, et engagent à rechercher une immaturité excessive du système (une « maturopathie » fonctionnelle...) à l'origine de certaines affections néonatales, telles les hypoglycémies du nourrisson.

### Des « maturopathies » hypothétiques : d'après le phénotype des souris nulles

Le gène de la PC4 représentait une cible idéale pour évaluer l'importance relative d'une convertase. Son expression limitée aux cellules germinales des testicules permettait de penser que les souris homozygotes mutantes survivraient et révéleraient un défaut de spermatogenèse ou une infertilité. Cette hypothèse vient d'être confirmée : les souris mâles *PC4<sup>-/-</sup>* [20] sont d'une fertilité sensiblement réduite par rapport aux souris normales, tant en ce qui concerne le pourcentage de croisements fertiles avec des femelles hétérozygotes (25 % contre 100 %) que le nombre moyen de souriceaux par accouplement (0,8 contre 7). Par ailleurs, la souris mâle hétérozygote transmet l'allèle mutant à moins de 50 % de sa descendance, ce qui laisse supposer que les spermatozoïdes mutants seraient moins féconds que les spermatozoïdes normaux. Toutefois, l'analyse histologique des testicules des souris *PC4<sup>-/-</sup>* n'a révélé aucune anomalie de spermatogenèse. Les spermatozoïdes de ces souris mutantes sont d'une motilité comparable à celle des souris normales, sauf qu'ils ne s'hyperactivent pas aussi bien *in vitro*. L'hyperactivation représente un changement dans la motilité du spermatozoïde qui lui serait utile pour pénétrer le cumulus entourant l'ovule. Les expériences de fécondation *in vitro* ont confirmé non seulement la capacité amoindrie du spermatozoïde mutant de féconder l'ovule, mais aussi une incapacité des zygotes issus de cette fécondation de se développer au stade du blastocyste. Ainsi, la PC4, sans être indispensable, semble être importante pour la fécondation et le développement de l'embryon préimplantatoire.



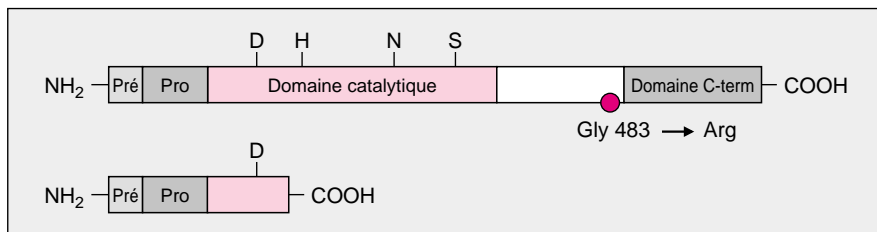


Figure 3. **Formes anormales de PC1 résultant de l'expression de chacun des deux allèles mutés chez la patiente ayant un déficit congénital de cette convertase.** La mutation sur le premier allèle est une mutation faux sens. (Glu 483 → Arg). Sur le deuxième allèle, il s'agit d'une mutation d'un site d'épissage aboutissant à la synthèse d'une protéine tronquée.

L'inactivation du gène de la convertase neuroendocrine PC2 [21] chez la souris n'a pas engendré le phénotype morbide qu'on attendrait de la déficience d'une convertase apparemment impliquée dans la production d'hormones et neuropeptides aussi importants que l'insuline, le glucagon, le GnRH et la cholécystokinine. A part une légère diminution de croissance, la souris *PC2*<sup>-/-</sup> semble normale et se reproduit facilement. Les îlots du pancréas de cette souris montrent une déficience chronique dans la maturation protéolytique des précurseurs du glucagon, de l'insuline et de la somatostatine, accompagnée d'une hyperplasie secondaire des cellules  $\alpha$  et  $\delta$ . Il n'est pas encore clair dans quelle mesure l'autre convertase neuroendocrine, PC1, qui souvent cohabite avec PC2, remplirait certaines des fonctions physiologiques de cette dernière. L'analyse d'une souris déficiente dans les deux enzymes permettra de répondre à cette question.

La souris sans furine n'est pas viable [22]. Elle meurt au cours du développement embryonnaire, porteuse de diverses malformations. Cette létalité embryonnaire s'expliquerait par l'expression généralisée de la furine et son implication dans la maturation de protéines importantes dans la transmission intercellulaire du signal telles les facteurs de croissance (IGF-1, neurotropines, par exemple), les récepteurs de l'insuline et de l'IGF-1, ainsi que les intégrines.

Une analyse plus approfondie de ces souris mutantes permettra d'éclaircir encore davantage la fonction de l'enzyme manquante dans la physiologie normale et pathologique et

d'identifier leurs substrats naturels. Des modèles de déficience en PC1, PC5, PC7 et PACE4 seraient tout aussi utiles. Plus intéressantes encore seront les études sur des souris portant des mutations inactivatrices dans plus d'un locus de convertase. Par analogie avec ces modèles murins, on pourrait être amené à rechercher des anomalies de PC4 dans des troubles de la fertilité: altérations discrètes des fonctions spermatiques, infertilités de couple inexplicables, fausses couches répétées...

Comme souvent en recherche, l'importance d'une découverte se mesure aussi par le caractère inattendu de ses retombées. Pour n'en citer que deux, l'obésité et l'infertilité sont des situations morbides - aussi fréquentes que mal comprises - qui reçoivent un éclairage physiopathologique nouveau au travers des convertases. Pour la première, il faut saluer la remarquable intuition de l'équipe anglaise de Cambridge (O'Rahilly) remontant tous les maillons de la chaîne physiopathologique jusqu'à PC1 pour expliquer l'obésité... d'une patiente. Pour la seconde, c'est, entre autres, le fruit d'une expérience de recombinaison homologue (invalidation du gène de PC4). Une démarche, cette fois purement expérimentale, mais qui semble menée de concert, depuis près de 30 ans, par les deux équipes, québécoise de Montréal (Chrétien, Seidah, Mbikay) et américaine de Chicago (Steiner), puisque après avoir caractérisé, quasi simultanément, à la fin des années 1960, les structures des premiers précurseurs polypeptidiques (pro-insuline, lipotropines), cloné, la

même année en 1990, les premières convertases, elles publient ensemble, dans le même numéro des *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* du 24 juin 1997 (hasard? fête de la Saint-Jean?...), chacune leur première invalidation de gène de convertase... [20, 21]. Que la course continue ! ■

**Marie-Laure Raffin-Sanson**  
**Xavier Bertagna**

*Groupe d'Étude en Physiopathologie Endocrinienne, Institut Cochin de Génétique Moléculaire, Faculté Cochin, 27, rue du Faubourg-St-Jacques, 75014, Paris, France.*

**Majambu Mbikay**  
**Nabil G. Seidah**  
**Michel Chrétien**

*Laboratoires J.A. De Sève de neuroendocrinologie moléculaire et de biochimie neuroendocrinienne, Institut de Recherches Cliniques de Montréal, 110, avenue des Pins-Ouest, Montréal, Québec, H2W1R7 Canada.*

## RÉFÉRENCES

1. Seidah NG, Chrétien M, Day, R. The family of subtilisin/kexin like pro-protein and pro-hormone convertases: divergent or shared functions. *Biochimie* 1994; 76: 197-209.
2. Seidah NG, Hamelin J, Mamarbachi M, Dong W, Tadros H, Mbikay M, Chrétien M, Day R. cDNA structure, tissue distribution, and chromosomal localisation of rat PC7, a novel mammalian proprotein convertase closest to yeast kexin-like proteinases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 3388-93.
3. Marcinkiewicz M, Seidah NG, Chrétien M. Les convertases des prohormones et le système nerveux. *Med Sci* 1993; 9: 553-61.
4. Bertagna X. Les précurseurs hormonaux polypeptidiques: le temps de la maturité. *Med Sci* 1991; 7: 892-4.

## RÉFÉRENCES

5. O'Rahilly S, Gray H, Humphreys PH, Krook A, Polonovsky KS, White A, Gibson S, Taylor K, Carr C. Brief report: impaired processing of prohormones associated with abnormalities of glucose homeostasis and adrenal function. *N Engl J Med* 1995; 333: 1386-90.
6. Raffin-Sanson ML, Massias JF, Dumont Ch, Raux-Demay MC, Proeschel MF, Luton JP, Bertagna X. High plasma proopiomelanocortin in aggressive adrenocorticotropin-secreting tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4272-7.
7. Raffin-Sanson ML, Massias JF, Ankotche A, Coste J, De Keyzer Y, Oliver Ch, Dumont Ch, Cabrol D, Bertagna X. Pregnancy is a physiological situation of ectopic proopiomelanocortin production *J Clin Endocrinol Metab* 1997 (sous presse).
8. Jackson RS, Creemers JWM, Ohagi S, Raffin-Sanson ML, Sanders L, Montague C, Hutton JC, O'Rahilly S. Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase PC1 gene. *Nature Genet* 1997; 16: 303-6.
9. Naggert JK, Fricker LD, Varlamov O, Nishina PM, Rouille Y, Steinert DF, Carroll RJ, Paigen BJ, Leiter EH. Hyperpro-insulinemia in obese fat/fat mice associated with a carboxypeptidase E mutation which reduces enzyme activity. *Nature Genet* 1995; 10: 135-42.
10. Cool D, Normant E, Shen F, Chen H, Pannell L, Zhang Y, Loh. Carboxypeptidase E is a regulated secretory pathway sorting receptor: genetic obliteration leads to endocrine disorders in CpE<sup>fat</sup> mice. *Cell* 1997; 88: 73-83.
11. Bertagna X. Proopiomelanocortin derived peptides. In : Aron DC, Tyrrel JB, eds. *Endocrinology and metabolism clinics of north america: Cushing's syndrome*. 23rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1994: 467-85.
12. Scopsi L, Gullo M, Rilke F, Martin S, Steiner DF. Proprotein convertases PC1/PC3 and PC2 in normal and neoplastic human tissues: their use as marker of neuroendocrine differentiation. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 294-301.
13. Natori S, Huttner WB. Chromogranin B secretogranin I promotes sorting to the regulated secretory pathway of processing intermediates derived from a peptide hormone precursor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 4431-6.
14. Kayo T, Konda Y, Tanaka S, Joizumi A, Takeushi T. Developmental expression of proprotein-processing endoprotease furin in rat pancreatic islets. *Endocrinology* 1996; 137: 5126-34.
15. Petraglia F, Florio P, Nappi C, Genazzani AR. Peptide signaling in human placenta and membranes: autocrine, paracrine, and endocrine mechanism. *Endocrinol Rev* 1996; 17: 156-86.
16. Sanderson TC, Woods RJ, Lowry PJ. Detection of N-terminal procorticotrophin releasing factor products in the plasma of pregnant women and the identification of a second CRF-like peptide in the placenta. *J Endocrinol* 1997; 152 (suppl) : P155.
17. Noel G, Mains RE. Plasticity of peptide biosynthesis in corticotropes: independent regulation of different step in processing. *Endocrinology* 1991; 129: 1317-25.
18. Zheng M, Streck RD, Scott RE, Seidah NG, Pintar JE. The developmental expression in rat of proteases furin, PC1, PC2 and carboxypeptidase E. *J Neurosci* 1994; 14: 4656-73.
19. Dornhorst A, Nichols JS, Ali K, Andres C, Adamson DL, Kelly LF, Nithyananthan R, Beard RW, Gray IP. Fetal proinsulin and birth weight. *Diabet Med* 1994; 11: 177-81.
20. Mbikay M, Tadros H, Ishida N, Lerner CP, de Lamirande E, Chen A, El-Alfy M, Clermont Y, Seidah NG, Chretien M, Gagno C, Simpson EM. Impaired fertility in mice deficient for the testicular germ-cell protease PC4. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 6842-6.
21. Furuta M, Yano H, Zho A, Rouillé Y, Holst JJ, Carroll R, Ravazzola M, Orci L, Furuta H, Steiner DF. Defective prohormone processing and altered pancreatic islet morphology in mice lacking active SPC2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 6646-51.
22. Roebroek AJM, Pauli I, van Leuven F, Van de Ven WJM. Targeted inactivation of the FUR gene in mouse. Keystone symposia on molecular and cellular biology (abstract n° 218). *Processing of peptide hormones, neurotransmitters, growth factors and viral proteins*. Taos, New Mexico, March 3-9, 1997.

## TIRÉS À PART

M.L. Raffin-Sanson.