

■■■■ **Infirmières, risque cardiovasculaire et hormones sexuelles.**

L'étude *Nurse's Health* a commencé en 1976 et continue d'apporter des informations épidémiologiques sur l'utilisation des hormones sexuelles et les maladies cardiovasculaires. L'étude rapportée par L. Chasan-Taber *et al.* (Boston, MA, USA) a trait à l'hypertension artérielle (HTA) induite par les pilules contraceptives œstroprogestatives. Elle a porté sur 68 300 infirmières âgées de 25 ans à 42 ans, interrogées par questionnaire. Dans une analyse transversale, après divers ajustements pour l'âge, la parité, la consommation d'alcool, l'index de poids corporel, le tabagisme, l'activité physique, l'ethnie et les antécédents familiaux d'HTA, il apparaît que la pression artérielle systolique est 0,7 mmHg plus élevée chez les utilisatrices de la pilule que chez celles qui ne l'ont jamais utilisée. Il en est de même pour la pression diastolique. Dans la partie prospective de l'étude, menée sur 4 ans, le risque relatif d'HTA chez les utilisatrices de pilule est de 1,8 par rapport aux non-utilisatrices; chez les utilisatrices qui ont interrompu l'usage de la pilule, le risque s'abaisse à 1,2. Les utilisatrices de pilule ont donc un risque modérément élevé d'HTA, risque vite et presque complètement réversible à l'arrêt. Contrairement à d'autres études, le risque d'HTA n'est pas accru par l'âge, la surcharge pondérale ou les antécédents familiaux d'HTA. On admet généralement que les œstrogènes contenus dans la pilule sont en cause. Dans cette étude, comme dans d'autres, le risque d'HTA est à peu près identique que les pilules contiennent des doses faibles ou fortes d'œstrogènes; en revanche, il semble plus fort quand la dose de progestatif est plus élevée [1]. Dans une autre étude plus prolongée, Francine Grodstein *et al.* dans le même groupe [2], ont analysé les effets du traitement hormonal substitutif de la ménopause sur le risque cardiovasculaire, chez 59 337 infirmières

âgées de 30 ans à 55 ans à l'inclusion, suivies pendant 16 ans. Le risque de maladie coronaire est nettement diminué chez les femmes qui prennent un œstrogène et un progestatif: risque relatif ajusté à 0,39 par rapport à celles qui ne prennent aucun traitement hormonal. L'ajout d'un progestatif à l'œstrogène n'atténue donc pas l'effet cardioprotecteur de celui-ci. Il n'y a pas de diminution significative du risque d'un accident vasculaire cérébral. Chez les utilisatrices d'un traitement hormonal, le risque d'accident cérébral ischémique est même légèrement augmenté. Il est à noter que les œstrogènes utilisés étaient des œstrogènes conjugués administrés par voie orale. La *Nurse's Health study* continue...

[1. Chasan-Taber L, *et al.* *Circulation* 1996; 94: 483-9.]

[2. Grodstein F, *et al.* *N Engl J Med* 1996; 335: 453-61.]

■■■■ **Une nouvelle modification post-traductionnelle: Met → Asp.**

Des mécanismes de régulation de la biosynthèse des protéines peuvent s'exercer après l'étape de traduction des ARN messagers. Parmi ces mécanismes, la modification de certains acides aminés est un processus courant. C'est le cas, par exemple, de la proline et de la lysine du collagène qui sont hydroxylés en hydroxyproline et hydroxylysine. Certaines protéines peuvent fixer de nouveaux radicaux (phosphorylation, acétylation, méthylation, etc.). Ces modifications post-traductionnelles sont physiologiques. Un certain nombre de mutations peuvent modifier cet aspect de la maturation finale d'une protéine ou induire une nouvelle modification dont la conséquence sera l'altération d'une ou de plusieurs propriétés de la protéine. De telles modifications ont souvent été découvertes à l'occasion de l'étude structurale des hémoglobines instables. Ainsi a-t-on décrit assez fréquemment des désamidations de

résidus asparagine en résidu aspartate, des hydroxylations de résidus leucine en hydroxyleucyl ainsi que l'acétylation de la valine aminotermine de la chaîne β globine. C'est en comparant la séquence d'un gène β globine à la structure de la chaîne β correspondante d'une hémoglobine instable (Hémoglobine Bristol-Alesha) que le groupe de J.B. Clegg à Oxford (GB) a décrit une nouvelle modification post-traductionnelle: Met → Asp, et qu'un mécanisme réactionnel a été proposé pour en rendre compte [1]. Chez plusieurs patients d'origine ethnique différente, atteints d'anémie hémolytique sévère (concentration d'hémoglobine comprise entre 5 et 8 g/dl) due à une instabilité de l'hémoglobine, la séquence d'un gène β globine a montré une substitution du codon 67 GTG → ATG (Val → Met) alors que la séparation des chaînes β globine par chromatographie échangeuse d'ions révélait une différence de charge incompatible avec une telle substitution. L'analyse d'acides aminés du peptide muté (β T9) révélait la disparition d'une valine au profit d'un acide aspartique sans qu'on puisse mettre clairement en évidence une méthionine supplémentaire. Pour une telle mutation Val → Asp le codon GTG aurait dû subir la substitution de 2 bases. Il fallait donc interpréter ces résultats comme la conséquence des événements: Val → Met → Asp. Après traduction des ARNm de β globine et incorporation, à des temps d'incubation variables, d'acides aminés radioactifs, l'analyse par spectrométrie de masse des chaînes β ainsi néosynthétisées a révélé la présence de 2 chaînes β globine, l'une possédant une méthionine en position 67 et l'autre dont l'acide aminé à cette position était, sans ambiguïté, un acide aspartique. L'oxydation d'un résidu méthionine est assez bien documentée [2] et engendre habituellement, soit une sulfone, soit un sulfoxyde. Cependant l'analyse par spectrométrie de masse ne permettait pas de mettre ici en évidence de composé de masse moléculaire en

rapport avec ces deux molécules. Si ces composés sont présents, ils ne sont que des intermédiaires instables. Le mécanisme proposé pour la conversion du résidu méthionine en résidu aspartate est le suivant: la poche de l'hème est déstabilisée par la méthionine apparue en position β 67, le dioxygène de l'hème réagit alors avec le groupement -SCH₃ de l'acide aminé pour donner un thioester dont l'hydrolyse ultérieure est théoriquement compatible avec la formation d'un résidu aspartate. L'interprétation que l'on peut faire d'une mutation détectée dans l'ADN en ce qui concerne la structure réelle de la protéine correspondante peut être erronée. C'est une chose que nous savons tous mais il n'est pas superflu que de temps à autre une observation de ce genre nous le rappelle.

[1. Rees DC, *et al. Blood* 1996; 88: 341-8.]

[2. Han KK, *et al. Int J Biochem* 1988; 25: 957-66.]

■■■ **Transfert du gène de la NOSe dans le poumon.** Le lit vasculaire pulmonaire est un réseau à débit sanguin élevé et basses pressions, dont débit et résistances sont finement réglés par l'endothélium pulmonaire *via* la libération de substances vasoactives. Parmi celles-ci, le monoxyde d'azote (NO), vasodilatateur artériel et anti-agrégant plaquettaire, joue un rôle majeur; il est synthétisé principalement par une enzyme constitutive de l'endothélium, la NO synthase endothéliale (NOSe) (*m/s n° 12, vol. 11, p. 1743*). Lors de la vasoconstriction pulmonaire hypoxique physiologique, ainsi qu'au cours de nombreuses formes d'hypertension artérielle pulmonaire pathologiques (*m/s n° 5, vol. 12, p. 527*), la production de NO par la NOSe est diminuée, déséquilibrant ainsi l'équilibre fragile entre vasoconstricteurs et vasodilatateurs pulmonaires. L'inhalation de NO est capable de corriger cette vasocons-

triction de manière sélective, sans effets sur la circulation systémique, compte tenu de la demi-vie courte de ce gaz (3 secondes); ces propriétés sont déjà utilisées pour la prise en charge des hypertensions artérielles pulmonaires du nouveau-né, en chirurgie cardiaque, ou dans les syndromes de détresse respiratoire de l'adulte. Le transfert de gènes dans le poumon étant accessible par aérosolisation de solution adénovirale recombinante [1], il était séduisant d'imaginer qu'on pourrait faire produire le NO par la NOSe après transfert de son gène, plutôt que faire directement inhaler du NO. C'est ce que vient de tenter une équipe belge [2] avec des rats traités par un aérosol d'adéno-NOSe humain, mettant en évidence la synthèse et l'activité de l'enzyme dans le parenchyme pulmonaire profond (alvéoles et vaisseaux); le NO produit corrige partiellement la vasoconstriction pulmonaire induite par la respiration d'un mélange hypoxique (FiO₂ 10%). Ce travail, limité pour l'instant par l'absence d'étude à moyen et à long terme, en particulier après réadministration d'aérosol adénoviral (dont on connaît le caractère transitoire de l'expression et la forte immunogénicité), ouvre néanmoins des perspectives de nouveaux traitements de l'hypertension artérielle pulmonaire.

[1. Pavirani A, *et al. médecine/sciences* 1996; 12: 25-33.]

[2. Janssens SP, *et al. J Clin Invest* 1996; 98: 317-24.]

m/s

**Vient de paraître
Numéro spécial**

**30 ANS DE RECHERCHE
AU DÉPARTEMENT
DES SCIENCES
DE LA VIE DU CNRS**