

■■■ **Hypertension artérielle: attention à la chymase!** L'enzyme de conversion n'est pas la seule enzyme capable de transformer l'angiotensine I inactive en angiotensine II vasoconstrictrice. Cette propriété est partagée par la chymase, une sérineprotéase produite par les mastocytes, les cellules myocardiques et les cellules musculaires lisses vasculaires. La chymase vasculaire, dont l'expression augmente après un traumatisme de la paroi artérielle, joue probablement un rôle dans le remodelage vasculaire car elle est également capable de dégrader les protéines de la matrice extracellulaire (fibronectine, collagène IV), éventuellement par l'activation de métalloprotéases, et de transformer la pré-endothéline 1 en endothéline-1 active. Enfin, la synthèse de chymase par les cellules musculaires lisses vasculaires est plus élevée chez des rats hypertendus que chez des rats normotendus. De là à formuler l'hypothèse selon laquelle le niveau d'expression de la chymase vasculaire pourrait être un déterminant de la pression artérielle *in vivo*, il n'y avait qu'un pas. Il a été franchi par l'équipe de Marlène Robinovitch [1] qui a démontré son bien-fondé par un abord de transgénèse conditionnelle, dépendant de façon négative de la présence de tétracycline (système *Tet-off*), ciblée dans les cellules musculaires lisses. La surexpression de la chymase dans les vaisseaux entraîne une hypertension artérielle systémique, un épaississement des parois artérielles, et une réponse vasculaire anormale aux agents vasoactifs: la vasoconstriction induite par la phényléphrine est exacerbée tandis que la relaxation induite par la métacholine, qui dépend de la synthèse locale de monoxyde d'azote, est réduite. La chymase est-elle un facteur de risque d'hypertension artérielle chez l'homme? Une nouvelle cible thérapeutique? A suivre...

[1. Ju H, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 7469-74.]

■■■ **La tête et les jambes: importance de la créatine.** L'importance de la créatine dans les capacités du muscle squelettique est bien connue des médecins et des sportifs. Chez l'homme, elle provient d'un apport alimentaire et d'une biosynthèse, se produisant essentiellement dans le foie, grâce à deux enzymes dont la GAMT (guanidinoacétate méthyltransférase) qui convertit la guanidinoacétate en créatine. Le gène *GAMT* a été localisé en 19p13.3 [1] et des mutations ont été observées à l'état homozygote chez certains malades. La déficience en *GAMT* entraîne un retard psychomoteur (troubles du langage, hypotonie, dystonie progressive, troubles extrapyramidaux). En RMN cérébrale, le signal de la créatine est totalement absent et les concentrations de guanidinoacétate (GUAC) sont augmentées dans le sang et les urines. Comme la cellule musculaire ne synthétise pas de créatine, l'apport est assuré par les transporteurs, en particulier par *SLC6A8* (*soluble carrier family 6*). Le gène, localisé en Xq28, dans la région du locus de la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss, fut un temps retenu comme gène candidat pour cette maladie, avant que le gène *EMD* soit découvert (*m/s* 1998, n° 4, p. 520). Une mutation du gène *SLC6A8* vient d'être observée pour la première fois dans une famille [2]. Le garçon, hémizygotte, présente la même symptomatologie que les sujets atteints de déficience en *GAMT*. Toutefois, les concentrations de guanidinoacétate urinaire et plasmatique sont normales, ce qui prouve que les troubles sont dus à l'absence de créatine plutôt qu'à l'élévation des concentrations de guanidinoacétate dans l'organisme. Quant aux femmes vectrices de la famille, hétérozygotes pour la mutation, certaines ont des difficultés scolaires qui reflètent peut-être le statut d'inactivation de l'X porteur de la mutation: si l'X muté est préférentiellement actif, les concentrations en créatine peuvent être abaissées. Contrairement à deux autres

cas de déficience cérébrale en créatine, réversible, rapportés récemment [3], dus sans doute à l'atteinte d'un autre transporteur de créatine, les malades atteints de déficience en *SLC6A8* ne sont malheureusement pas améliorés par un apport en créatine.

[1. Chae YJ, *et al. Genomics* 1998; 49: 162-4.]

[2. Salomons GS, *et al. Am J Hum Genet* 2001; 68: 1497-500.]

[3. Bianchi MC, *et al. Ann Neurol* 2000; 47: 511-3.]

