



> **L'étude épidémiologique des hémoglobi-**  
nopathies, drépanocytose et thalassémies,  
remonte aux années de l'immédiat après  
guerre. Leur fréquence est élevée en Afrique,

## La polyglobulie thalassémique protège du paludisme

dans le bassin méditerranéen, en Asie du Sud et du Sud-Est. Dès 1948, Haldane expliquait la fréquence des allèles porteurs de la mutation par une protection des hétérozygotes contre les formes létales du paludisme à *Plasmodium falciparum* [1]. Dans les années suivantes était mise en évidence la coïncidence entre les zones d'endémie palustre et les zones de concentration d'hémoglobinopathies [2]. Le phénomène a reçu une explication moléculaire en ce qui concerne la drépanocytose, le parasite trouvant dans l'hémoglobine (Hb) S du globule rouge un milieu défavorable à sa croissance. Concernant les thalassémies, des hypothèses avaient été formulées dont celle d'un stress oxydatif, l'Hb elle-même est normale, donc difficile à mettre en cause. Un travail coopératif entre des équipes de l'Université de New York et de l'Université d'Oxford, publié dans *PLoS Medicine*, apporte une explication imprévue en même temps qu'étonnamment simple [3]. Une polyglobulie

1. Haldane JBS. *Proceedings 8<sup>th</sup> International Congress of Genetics. Heredity* 1948 ; 35 (suppl) : 267-71.
2. Lehmann H, Huntsman RG. *Man's haemoglobins*, 2<sup>nd</sup> ed. Amsterdam : North Holland Publishing Company, 1974.
3. Day KP, et al. *PLoS Med* 2008 online.

microcytaire est sans doute le signe le plus caractéristique d'une thalassémie,  $\alpha$ - ou  $\beta$ -thalassémie. Les globules rouges (GR) sont plus nombreux et plus petits que la normale. Une évaluation a été faite sur 800 enfants

en Nouvelle Guinée Papouasie, où la fréquence de l'allèle  $\alpha$ -thalassémique atteint 68%, au cours d'épisodes de paludisme sévère, endémique dans la région. Pendant le stade d'invasion sanguine par le *Plasmodium*, il y a chez les sujets témoins destruction de 1/3 à 1/2 des GR. Le risque d'anémie sévère est important, celle-ci peut être létale si le taux d'Hb s'abaisse à 5 g/dl de sang. La polyglobulie des hétérozygotes thalassémiques les protège contre une destruction aussi massive, il leur reste en fin de crise un nombre supérieur de GR ainsi qu'un taux plus élevé d'Hb, leur anémie est moins sévère. Ce mécanisme est plus simple que les diverses hypothèses formulées, ni interaction moléculaire ni stress oxydatif. L'avantage hématologique d'un nombre supérieur de GR explique les observations faites depuis 60 ans. ♦

**Dominique Labie**

Institut Cochin

[labie@cochin.inserm.fr](mailto:labie@cochin.inserm.fr)

## Le récepteur de l'urokinase favorise la perméabilité glomérulaire

> **Le récepteur de l'urokinase (uPAR) est exprimé dans les podocytes glomérulaires.**

En plus de ses fonctions de récepteur d'une protéinase activatrice du plasminogène, il se lie à d'autres protéines transmembranaires comme les intégrines qui interviennent dans l'attachement des pieds des podocytes à la membrane basale glomérulaire et agissent sur la motilité cellulaire. Les protéinuries sont souvent associées à l'effacement des pieds des podocytes et à des altérations du cytosquelette de ces cellules. C'est pourquoi Wei et al. [1] ont étudié le rôle de uPAR dans la perméabilité glomérulaire aux protéines. Ils ont montré par amplification en chaîne avec rétro-transcription (RT-PCR) que le gène d'uPAR (*Plaur*) était exprimé faiblement dans les glomérules isolés de biopsies rénales obtenues chez des patients indemnes de maladies glomérulaires alors qu'il était fortement exprimé dans les glomérules provenant de malades atteints de néphropathie diabétique ou de glomérulosclérose segmentaire et focale qui s'accompagnent de protéinurie avec effacement des pieds des podocytes. De même, uPAR détecté par immunofluorescence est faiblement exprimé dans les podocytes de rats et de souris normaux et fortement exprimé dans ceux de modèles expérimentaux de glomérulonéphrites protéinuriques comme l'intoxication par l'aminonucléoside de puromycine (ANP), l'administration de lipopolysaccharide (LPS) ou la néphropathie lupique. *In vitro*, l'expression de uPAR était aussi accrue après traitement de podocytes en culture par l'ANP ou le LPS. Pour montrer le rôle de uPAR dans la motilité et l'effacement des pieds des podocytes, les auteurs ont étudié la migration, en présence de LPS ou d'ANP, de podocytes normaux ou dans



1. Wei C, et al. *Nat Med* 2008 ; 14 : 55-63.

lesquels l'expression de *Plaur* était inhibée

par un petit ARN interférent, et constaté que la migration était fortement diminuée dans le 2<sup>e</sup> cas. Les auteurs ont comparé, ensuite, la morphologie des pieds des podocytes et la protéinurie chez des souris sauvages ou invalidées pour *Plaur* (*Plaur*<sup>-/-</sup>) avant et après administration de LPS. Ils ont observé l'effacement des pieds des podocytes et l'apparition d'une protéinurie chez les souris sauvages alors que les souris invalidées étaient protégées. De plus, l'effet nocif du LPS était restauré lorsque les souris *Plaur*<sup>-/-</sup> recevaient l'ADNc du gène manquant. Le mécanisme d'action d'uPAR sur la motilité des podocytes fait intervenir l'intégrine  $\alpha$ v $\beta$ 3 et la vitronectine avec lesquelles il forme un complexe nécessaire à son action. En effet, les souris n'exprimant pas l'une ou l'autre de ces protéines (*Itgb3*<sup>-/-</sup> et *Vtn*<sup>-/-</sup>) ne deviennent

pas protéinuriques après injection de LPS. L'intégrine  $\alpha$ v $\beta$ 3 agit sous sa forme active. Le LPS induit cette forme active chez les souris sauvages, mais non chez les souris *Plaur*<sup>-/-</sup>. De même, le LPS augmente l'activité des GTPases Cdc42 et Rac1 qui dépend de l'intégrine  $\alpha$ v $\beta$ 3, uniquement chez les souris sauvages.

Ainsi, cette étude décrit-elle une nouvelle voie métabolique conduisant à la protéinurie qui inclut l'uPAR, l'intégrine  $\alpha$ v $\beta$ 3 et la vitronectine. L'inhibition pharmacologique de cette voie, déjà étudiée dans des essais de traitement de cancers, pourrait constituer une nouvelle piste pour celui des glomérulonéphrites avec protéinurie. ♦

**Raymond Ardaillou**

[raymond.ardaillou@academie-medecine.fr](mailto:raymond.ardaillou@academie-medecine.fr)



## L'hibernation du myocarde peut-elle être réversible ?

majeure de mortalité; leur gravité est variable, des formes inapparentes à l'infarctus mortel en passant par la réduction transitoire de la fonction myocardique. Le nom « d'hibernation myocardique » désigne un dysfonctionnement ventriculaire, réversible après revascularisation, survenant chez les patients atteints de maladie coronaire chronique [1]. Le mécanisme permettant l'adaptation prolongée du myocarde à l'hypoxie chronique et la récupération d'une fonction contractile est mal compris, en partie en raison de l'absence de modèles animaux appropriés. Quels paramètres font que l'ischémie entraîne tantôt l'apoptose des cardiomyocytes ou la réversibilité de leur fonction ? Autant de questions qu'explore une équipe de chercheurs israéliens dans un nouveau modèle d'induction d'une « hibernation myocardique », via le blocage de l'action du VEGF - que l'on pense nécessaire au développement d'une angiogenèse compensatrice en réponse à l'ischémie chronique [2]. Ce blocage est induit de façon inductible et réversible chez des souris transgéniques exprimant un récepteur soluble (sVEGF-R1) liant les isoformes VEGF-A, VEGF-B, mais aussi PlGF, sélectivement dans le muscle lisse cardiaque. Les auteurs ont montré que le VEGF est indispensable pour l'adaptation des vaisseaux coronaires aux modifications de la pression en O<sub>2</sub> et étudié les réactions du cœur en hypoperfusion. Le degré d'ischémie provoquée peut être modulé selon que l'expression du sVEGF-R1 est induite chez le nouveau-né ou l'adulte, et il a été choisi pour provoquer l'hibernation prolongée (jusqu'à 3 mois) d'un

> **Les ischémies** du myocarde, par défaut de perfusion, sont une cause



revascularisation est rapide et complète dès que cesse le blocage du VEGF et le remodelage du ventricule est totalement réversible. De même, les variations du transcriptome induites par l'hibernation sont réversibles. Celles-ci concernent 202 gènes (94 dont l'expression était diminuée, et 108 augmentée) contrôlant de multiples voies métaboliques et de signalisation (dont celles contrôlant le taux de HIF [*hypoxia inducible factor*], notamment la prolyl-hydroxylase-3, et les gènes cibles de HIF, sans repérer un gène maître). La détection

dans les cardiomyocytes en hibernation d'images d'autophagosome et l'induction de gènes associés au processus d'autophagie suggèrent que ce mécanisme de survie est à l'œuvre [3]. Il est certain que la proportion de cellules en hibernation est un déterminant majeur et qu'il existe un seuil critique (30 %-40 %) pour que la récupération puisse subvenir. Il sera important d'identifier les biomarqueurs sériques évaluant l'extension des zones d'hibernation, traduisant

l'activation de gènes cités ci-dessus, par exemple BNP ou ANP. Ce modèle animal pourrait être exploité pour évaluer le bénéfice d'approches thérapeutiques facilitant la réversion du processus d'hibernation, et peut-être bénéfique chez les sujets ayant une ischémie myocardique chronique. ♦

**Dominique Labie**

Institut Cochin

labie@cochin.inserm.fr

1. Heusch G, et al. *Am J Physiol* 2005 ; 288 : H984-99.

2. May D, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 282-7.

3. Puyat J, et al. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 19-21.

nombre important de cardiomyocytes (30-50 %) sans qu'il y ait mort cellulaire. Dans ce cas, la

> **La survie après un infarctus du myocarde** s'allonge chaque année avec les progrès de la thérapeutique. Il est essentiel d'analyser les facteurs de risque à long terme de la maladie pour pouvoir mieux les contrôler. On sait déjà qu'une maladie des reins est prédictive d'une mortalité accrue par accident cardiaque, la probabilité de décès de cette cause étant plus grande que celle d'insuffisance

## Avoir une maladie des reins aggrave le pronostic à long terme de l'infarctus du myocarde

rénale terminale avec passage en dialyse; mais, on sait moins bien si l'existence d'une maladie rénale aggrave le pronostic à long terme d'un accident cardiaque constitué. Pour répondre à la question, Smith et al. [1] ont examiné une cohorte de 118753 malades âgés de 65 ans ou plus hospitalisés aux États-Unis pour infarctus du myocarde de janvier 1994 à février 1996. Cette cohorte incluait 51 % d'hommes, 91 % de sujets de race blanche et l'âge moyen était de 76 ± 7 ans. La créatinine plasmatique au moment de l'accident atteignait 13 ± 7 mg/l et la filtration glomérulaire estimée par la formule MDRD (*modification of diet in renal disease*) 57 ± 21 ml/min par 1,73 m<sup>2</sup>. Soixant-huit pour cent des malades sont morts dans les 10 premières années. Lorsqu'on compare la fraction de malades à fonction rénale normale à celle à fonction rénale faiblement diminuée, on constate déjà, dans le second groupe, une augmentation de 10 % de la mortalité à 10 ans. Une diminution marquée de la fonction rénale multiplie par 2 le risque léthal à 1,

que « insuffisance rénale » avec les autres facteurs connus de gravité fait apparaître l'importance du premier. Il égale l'hypertension artérielle systolique pour les décès à 1 an et dépasse, à part l'âge, les autres facteurs (fraction d'éjection ventriculaire systolique, pression artérielle systolique) pour les décès à 10 ans. Le risque léthal augmente proportionnellement à la diminution de la fonction rénale, et cela de façon constante au cours de l'évolution de la maladie. Le facteur de risque « insuffisance rénale » garde la même amplitude et la même importance relative après ajustement sur les traitements reçus. L'intérêt de cette étude est de montrer que toute diminution, même minime, de la fonction rénale est un facteur de gravité dans les suites d'un infarctus du myocarde et qu'à côté des biomarqueurs pronostiques de la phase aiguë de l'infarctus, il convient de faire leur place aux facteurs de pronostic à long terme. ♦

**Raymond Ardaillou**

raymond.ardaillou@academie-medecine.fr

1. Smith GL, et al. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 141-50.

5 et 10 ans. La comparaison du facteur de ris-