

L ***La paraoxonase, un nouveau facteur de risque cardiovasculaire dans le diabète non insulino-dépendant***

Une étude récente a révélé une association entre la maladie coronarienne et le polymorphisme 192 de la paraoxonase (ou apoprotéine K) chez des diabétiques non insulino-dépendants (DNID) [1]. Cette enzyme, connue depuis plus de trente ans, a été localisée au niveau des *cholesterol high density lipoproteins* (HDL-cholestérol) [2]. Elle tient son nom de sa capacité de détoxifier un organo-phosphoré extrêmement toxique: le paraoxon, utilisé pour quantifier l'activité enzymatique de la paraoxonase.

Sa liaison exclusive au HDL-cholestérol a fait rechercher une relation entre la paraoxonase et l'athérosclérose. L'effet cardio-protecteur du HDL-cholestérol est bien connu et la concentration de HDL-cholestérol est un bon marqueur prédictif d'atteinte cardiovasculaire chez les sujets d'âge moyen. Le mécanisme en cause n'est cependant pas clairement élucidé. Il est généralement attribué à sa capacité d'extraire l'excès de cholestérol du tissu périphérique pour le transporter au niveau du foie. Mais d'autres hypothèses ont été avancées: en particulier, le HDL-cholestérol pourrait protéger les *low density lipoproteins* ou LDL contre les processus oxydatifs [3]. Les LDL oxydées sont en effet captées par les macrophages qui possèdent des récepteurs spécifiques et qui se transforment en cellules spumeuses, participant ainsi à la formation des stries lipidiques, la première étape dans la genèse de la plaque d'athérosclérose. En outre, l'effet protecteur du HDL ne se limiterait pas à un simple transfert de lipides peroxydés à partir des LDL: la quantité de lipides oxydés produite à partir des LDL est en effet clairement diminuée en présence de HDL. Ces

observations suggèrent la présence de mécanismes enzymatiques capables d'éliminer les lipides oxydés. Ce pourrait être le rôle de la paraoxonase liée au HDL-cholestérol d'hydrolyser les lipides peroxydés.

L'étude de l'action enzymatique de la paraoxonase vis-à-vis de divers substrats exogènes a permis de définir trois phénotypes pour la paraoxonase: à activité faible (phénotype A), intermédiaire (AB) et forte (B). La modulation de l'activité enzymatique de la paraoxonase a été attribuée à deux allèles d'un seul gène autosomique, situé sur le chromosome 7 près du gène responsable de la mucoviscidose. Récemment, deux polymorphismes génétiques de la paraoxonase ont été identifiés [4, 5]: parmi ces deux polymorphismes, seul celui situé en position 192 dû à la substitution de la glutamine (A) par de l'arginine (B) semble associé à des variations de l'activité enzymatique. Il n'est cependant pas clairement démontré que la présence des deux isoformes module réellement l'activité catalytique.

Le diabète sucré augmente le risque de maladie coronarienne d'un ordre de 3 à 5 fois par rapport à la population générale [6] et plus de 50 % de la mortalité est due à la cardiopathie ischémique chez les patients diabétiques. Les raisons évoquées sont multiples: association à d'autres facteurs de risque cardiovasculaire classiques tels que l'hypertension artérielle ou les dyslipidémies, hyperinsulinisme, production de produits avancés de la glycation sensibles à l'oxydation. Le diabète est considéré comme un bon modèle d'athérosclérose d'origine multifactorielle, avec des facteurs liés à l'environnement, comme l'hyperglycémie, qui exacerbent l'effet des

gènes délétères [7]. L'hyperglycémie chronique et les produits de glycation favorisent, en effet, la formation de lipides oxydés [8]. Ces phénomènes d'oxydation pourraient donc contribuer au développement des complications du diabète sucré à type de micro et macroangiopathie, ce qui a nous conduit à étudier l'effet du polymorphisme 192 de la paraoxonase dans une population de diabétiques.

Une étude cas-témoins a été effectuée chez 434 DNID non apparentés [1]. Parmi les sujets, 171 avaient une maladie coronarienne (infarctus du myocarde ou coronarographie avec sténoses significatives) et 263 sujets n'avaient pas d'angine de poitrine et un ECG de repos normal. Les paramètres cliniques et biologiques classiques ont été étudiés ainsi que le polymorphisme 192 de la paraoxonase [4]. La prévalence des génotypes BB et AB de la paraoxonase était significativement augmentée chez les coronariens par rapport aux témoins diabétiques non coronariens ($p=0,003$) (figure 1). L'activité enzymatique de la paraoxonase était augmentée vis-à-vis du paraoxon alors qu'elle n'était pas modifiée vis-à-vis d'un autre substrat, le phénylacétate. Par ailleurs, la concentration plasmatique de l'enzyme dosée par méthode ELISA [9] était significativement plus élevée chez les porteurs de l'allèle B. L'analyse multivariée par régression logistique confirmait que les porteurs de l'isoforme B avaient un risque augmenté d'atteinte coronarienne (*odds ratio*, OR 1,94, voir Tableau I). Cette étude est la première à avoir relevé l'association entre le polymorphisme 192 de la paraoxonase et la maladie coronarienne dans une population à haut risque vasculaire comme les diabé-

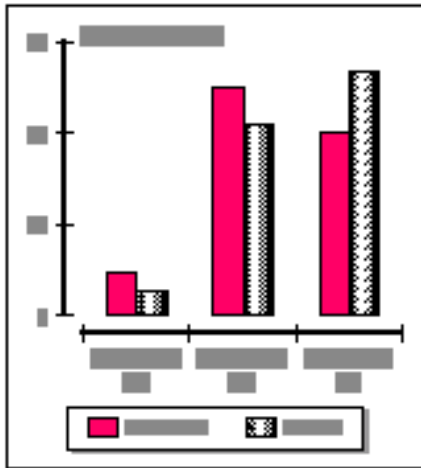


Figure 1. **Polymorphisme 192 de la paraoxonase et maladie coronarienne dans le diabète non insulino-dépendant.** Le polymorphisme 192 de la paraoxonase apparaît comme un nouveau facteur de risque de la maladie coronarienne chez les diabétiques non insulino-dépendants.

tiques. Le risque attribuable à ce polymorphisme était de 30 %.

Le lien physiopathologique entre ce polymorphisme et la maladie coronarienne n'est pas actuellement résolu. Deux hypothèses s'opposent. La première suggère que la paraoxonase est impliquée dans la synthèse des lipides plasmatiques [10]. Mais seulement 1 % de la variance des lipides plasmatiques pourrait être expliqué par cette enzyme. La deuxième hypothèse suggère que la paraoxonase aurait des effets protecteurs sur les lipides oxydés, mais le rôle joué par cette enzyme dans la population générale reste à préciser. Les études actuelles portent essentiellement sur les mécanismes favorisant l'athérosclérose. L'étude des facteurs protecteurs et de leur polymorphisme éventuel ouvre de nouvelles voies de recherche, tant dans l'exploration des mécanismes de l'athérosclérose que dans le développement de nouvelles thérapeutiques. En ce qui concerne la paraoxonase, d'autres mécanismes sont possibles, puisque ni son substrat naturel ni sa fonction ne sont connus

	OR	IC 95 %	p
Age (ans)	1,07	1,03-1,012	0,0005
Sexe (M/F)	1,27	0,87-1,86	0,21
BMI (kg/m ²)	1,09	1,01-1,17	0,03
Rapport T/H (pathol/norm)	2,46	1,67-3,64	0,0001
Tabac (oui/non)	1,33	0,97-1,83	0,08
PA systolique (mm Hg)	1,00	0,98-1,02	0,90
PA diastolique (mm Hg)	1,03	0,99-1,07	0,06
Cholestérol total (mmol/l)	1,25	0,79-1,99	0,33
HDL-cholestérol (mmol/l)	0,65	0,23-1,84	0,42
Triglycérides (mmol/l)	1,04	0,77-1,42	0,77
Apo A1 (g/l)	0,12	0,03-0,46	0,002
Apo B (g/l)	0,71	0,11-4,35	0,71
paraoxonase (BB + AB/AA)	1,94	1,08-3,50	0,03

BMI : body mass index. Rapport T/H : rapport des mensurations du thorax et des hanches. La valeur normale est < 0,95 chez les hommes et < 0,85 chez les femmes. OR : odds ratio (risque relatif d'être identique au témoin pour la grandeur considérée). IC 95 % : intervalle de confiance comprenant 95 % des valeurs de OR.

- Ruiz J, Blanché H, James RW, Blatter-Garrin MC, Vaisse C, Charpentier G, Cohen N, Morabia A, Passa Ph, Froguel P. Gln-Arg 192 polymorphism of paraoxonase and coronary heart disease in type 2 diabetes. *Lancet* 1995; 346: 869-72.
- Uriel A. Caractérisation des cholinestérases et d'autres estérases carboxyliques après électrophorèse et immunoélectrophorèse en gelose. I: application à l'étude des estérases du serum humain normal. *Ann Institut Pasteur* 1961; 101: 104.
- Parthasarathy S, Barnett J, Fong LG. High-density lipoprotein inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta* 1990; 1044: 275-83.
- Humbert R, Adler DA, Distèche CM, Hassett C, Omiecinski CJ, Furlong CE. The molecular basis of human serum paraoxonase activity polymorphism. *Nature Genet* 1993; 3: 73-6.
- Adkins S, Gan KN, Mody M, La Du BN. Molecular basis for polymorphic forms of human serum paraoxonase/arylesterase: Glutamine or Arginine at position 191, for the respective A or B allozymes. *Am J Hum Genet* 1993; 52: 598-608.
- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-44.
- Ruiz J, Blanché H, Cohen N, Velho G, Cambien F, Cohen D, Passa Ph, Froguel Ph. Insertion/Deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme gene is strongly associated with coronary heart disease in non insulin-dependant diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 3662-5.
- Bucula R, Makita Z, Koschinsky T, Cerami A, Vlassara H. Lipid advanced glycosylation: pathway for lipid oxidation *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 6434-8.
- Blatter-Garin MC, Abbott C, Messmer S, Mackness M, Durrington P, Pometta D, James RW. Quantification of human serum paraoxonase by enzyme-linked immunoassay: population differences in protein concentrations. *Biochem J* 1994; 304: 549-54.
- Hegele RA, Brunt JH, Connelly PW. A polymorphism of the paraoxonase gene associated with variation in plasma lipoproteins in a genetic isolate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 89-95.

Accès à la base de données internationale en Immunogénétique : IMGT/LIGM-DB

La base de données IMGT/LIGM-DB (Immunoglobulines et Récepteurs T) qui, avec HLA-DB (Julia Bodmer, ICFR, Londres), appartient à la base de données internationale ImMunoGeneTics IMGT, est accessible, depuis le 10 juillet 1995, sur le serveur WWW du CNUSC (<http://imgt.cnusc.fr:8104>). IMGT/LIGM-DB contient à ce jour plus de 9 000 séquences (6 860 séquences d'immunoglobulines et 2 410 de récepteurs T) de 61 espèces différentes. Les fichiers à plat des séquences annotées (900) sont accessibles sur les serveurs ftp anonyme (<ftp.ebi.ac.uk/pub/databases/imgt>) et WWW (<ftp://ftp.ebi.ac.uk/pub/databases/imgt>) d'EMBL-EBI, depuis le 24 juin 1995.

Contact :

Pr. Marie-Paule Lefranc, Coordinatrice de IMGT, Tél. : 67.61.36.34. Fax : 67.04.02.31/45. E-mail : lefranc@ligm.crbm.cnrs-mop.fr

J.R.
P.F.