

(protanopie) tandis que, dans la protanomalie, la vision du rouge est altérée sans être abolie du fait de la présence d'un gène hybride *R/G*. Dans les troubles de la vision du vert, on distingue également deutéranopie et deutéranomalie : chez les dichromates, une des couleurs n'est pas perçue ; chez les trichromates, elle est perçue mais sa longueur d'onde d'absorption maximale est modifiée.

La détermination du phénotype clinique se fait grâce à un anomaloscope qui permet de distinguer les protanopies des protanomalies, et les deutéranopies des deutéranomalies.

Cet appareil, conçu par Nagel et modifié par Crone, consiste en un tube divisé en deux parties, l'une éclairée avec une certaine intensité par une lumière jaune (589 nm) et l'autre par un mélange de rouge (679 nm) et de vert (544 nm) [1]. Le sujet étudié doit faire correspondre les deux moitiés. Un sujet normal ne peut choisir qu'une seule correspondance entre la lumière jaune et le mélange rouge-vert. Les dichromates,

qui ne possèdent qu'un seul pigment, peuvent faire correspondre la lumière jaune à n'importe quel mélange rouge-vert parce qu'ils ne mesurent que l'intensité lumineuse sans faire la différence dans le rapport rouge-vert. Les trichromates, protanopes ou deutéranopes, se situent entre les sujets normaux et les dichromates.

Un groupe international vient d'étudier 50 hommes (originaires d'Europe Centrale) ayant un trouble de la vision des couleurs : 23 pour la vision du rouge et 27 pour la vision du vert [2]. Ils ont établi une corrélation entre les phénotypes et l'atteinte moléculaire. Les séquences des gènes hybrides furent déterminées par SSCP (*single strand conformation polymorphism*). Chez 92 % des sujets, les gènes hybrides correspondaient aux phénotypes. Toutefois, deux protanopes avaient une série de gènes qui aurait dû corres-

pondre à une protanomalie. Deux sujets deutéranopes avaient des gènes *R* et *G* normaux sans mutation ni délétion (les 6 exons et les jonctions exon-intron de ces gènes non hybrides ont été séquencés). Une mosaïque somatique est donc invoquée ici comme explication. Parmi les deutéranopes, 11 % avaient une mutation C203R sur le gène *G* le plus en amont, suggérant un effet fondateur survenu en Europe Centrale. ♦

Color blindness : from genotype to phenotype

1. Pokorny J, Smith VC, Verriest G. Congenital and acquired color vision defects. New York: Grune and Stratton, 1979.
2. Jagla WM, Jägle H, Hayashi T, Sharpe LT, Deeb SS. The molecular basis of dichromatic color vision in males with multiple red and green visual pigment genes. *Hum Mol Genet* 2002 ; 11 : 23-32.

NOUVELLE

La protéine plasmatique de transfert des phospholipides (PLTP) : un nouveau facteur athérogène

Laurent Lagrost, David Masson

> Il est maintenant clairement établi que la protéine plasmatique de transfert des phospholipides (PLTP) occupe une place essentielle dans le métabolisme intravasculaire des lipoprotéines de haute densité (HDL) dont le rôle bénéfique est de ramener le cholestérol excédentaire des tissus périphériques vers le foie. Ainsi, les premières études chez la souris, espèce à forte activité PLTP, ont révélé

que l'invalidation du gène *PLTP* s'accompagne de modifications drastiques du profil de distribution des HDL. En particulier, chez la souris homozygote *PLTP*^{-/-}, les concentrations circulantes de particules HDL sont fortement abaissées, suggérant un important ralentissement de la voie anti-athérogène des HDL [1]. Contre toute attente, l'équipe des

Docteurs Xian-Cheng Jiang et Alan R. Tall (*Columbia University, New York, USA*) vient de démontrer que l'invalidation du gène de la PLTP chez divers modèles de souris hypercholestérolémiques s'accompagne d'une nette diminution des lésions d'athérosclérose et ceci malgré la persistance d'un effet négatif sur les HDL [2]. En fait, l'explication de ces résultats inattendus serait plutôt à rechercher du côté du métabolisme des lipoprotéines potentiellement athérogènes et contenant l'apolipoprotéine B.

Inserm U.498,
Faculté de Médecine,
7, boulevard Jeanne d'Arc,
BP 87900,
21079 Dijon Cedex, France.
Laurent.Lagrost@u-bourgogne.fr

Sécrétion hépatique des lipoprotéines à apolipoprotéine B : une nouvelle fonction pour la PLTP

La relation inverse entre la concentration plasmatique des HDL et l'incidence des maladies cardiovasculaires a suscité au cours des vingt dernières années un intérêt considérable pour l'étude de l'origine métabolique des HDL. Alors que c'est dans ce contexte que la PLTP a été initialement étudiée, des données plus récentes ont indiqué qu'elle peut être également impliquée dans le flux sortant du cholestérol cellulaire, les transferts de vitamine E et la sécrétion des VLDL (*very low density lipoproteins*) par le foie (Figure 1). La PLTP est exprimée naturellement à des niveaux élevés chez la souris et, de ce fait, les effets

additifs résultant de l'expression de la PLTP humaine à des concentrations physiologiques ont été relativement modérés chez la souris transgénique [1, 3, 4]. Ils ont néanmoins permis de valider l'hypothèse selon laquelle la PLTP joue un rôle important dans le métabolisme intravasculaire des HDL [1, 3, 4]. L'invalidation du gène de la PLTP chez la souris s'est révélée constituer une stratégie plus adaptée au cas particulier de cette espèce à forte activité et les souris *PLTP*^{-/-} ont achevé de démontrer le rôle clé de la PLTP dans le métabolisme des HDL. Schématiquement, le déficit en activité PLTP conduit à la diminution du HDL-cholestérol, de l'apolipoprotéine AI et des pré β -HDL, accepteurs initiaux du cholestérol cellulaire

dans la première étape de la voie de retour du cholestérol des tissus périphériques vers le foie. Cependant, des travaux récents ont démontré que le rôle de la PLTP ne se limite pas au métabolisme intravasculaire des HDL puisqu'elle peut également intervenir dans la synthèse et dans la sécrétion des lipoprotéines contenant l'apolipoprotéine B [2] (Figure 1). Ainsi, le déficit en PLTP conduit à la diminution significative des concentrations plasmatiques d'apolipoprotéine B et du contenu en cholestérol, phospholipides et triglycérides des lipoprotéines de très basse et basse densité (VLDL et LDL) potentiellement athérogènes. Chez les animaux *apoB*^{Tg}, les études de *turnover*, ainsi que les données obtenues sur hépatocytes en culture primaire ont révélé que le déficit en PLTP est associé à une réduction significative de la sécrétion, mais pas de la synthèse hépatique des apolipoprotéines B100 et B48 [2]. Ces résultats démon-

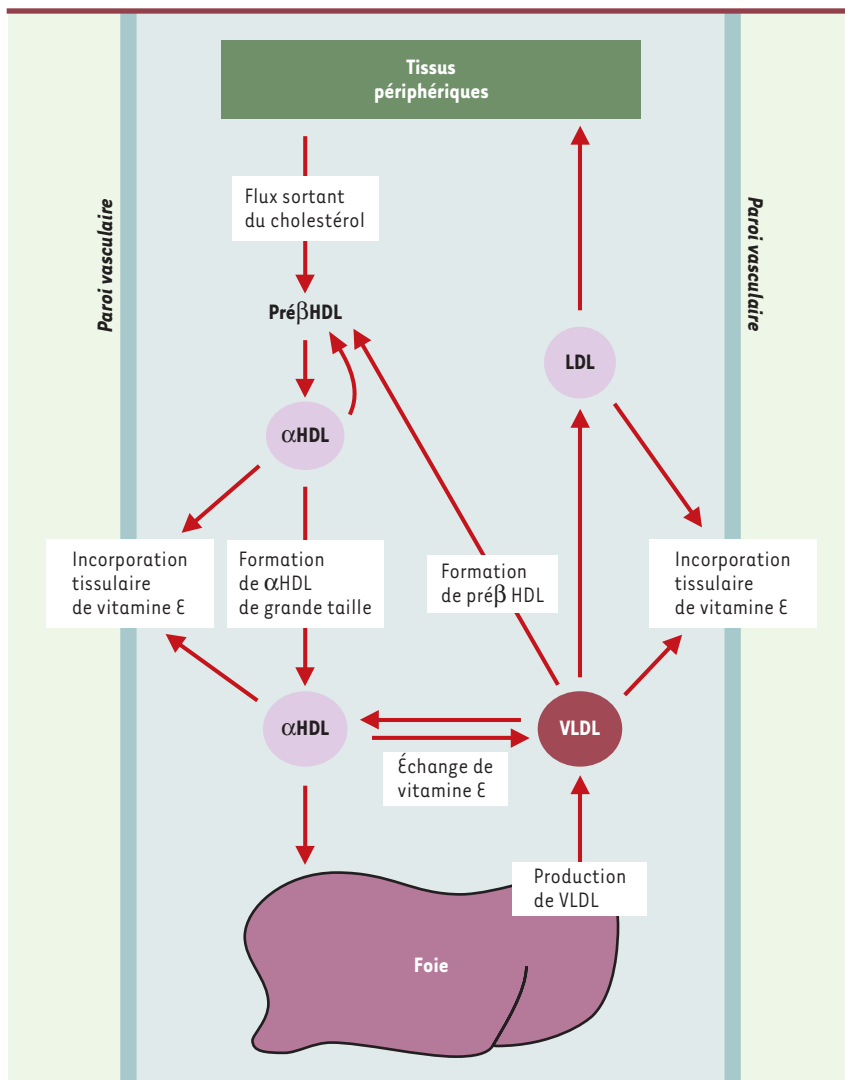


Figure 1. Rôles de la protéine de transfert des phospholipides (PLTP) dans le métabolisme des lipoprotéines.

Alors que les tissus périphériques peuvent acquérir du cholestérol par le biais de l'endocytose et de l'hydrolyse des VLDL/LDL, le cholestérol excédentaire, délétère pour la cellule, peut être ramené au foie, seul organe capable de l'éliminer par voie biliaire. Ce sont les lipoprotéines de haute densité (HDL) qui vont jouer un rôle clé dans cette voie du transport inverse du cholestérol. Au cours de l'étape initiale, les pré β HDL, discoïdales et naissantes, prennent en charge le cholestérol qui est finalement ramené au foie par les α HDL, sphériques et mûres. Au cours de leur transit dans l'espace intravasculaire, les lipoprotéines peuvent subir l'action de la PLTP qui est impliquée dans : (1) l'étape initiale de flux sortant du cholestérol cellulaire ; (2) la formation de particules α HDL mûres ; (3) la production de particules pré β HDL ; (4) l'échange et l'incorporation tissulaire de vitamine E ; et, enfin, (5) l'assemblage et la sécrétion des VLDL hépatiques.

HDL : *high density lipoprotein* ; LDL : *low density lipoprotein* ; VLDL : *very low density lipoprotein*.

trent pour la première fois que la PLTP, destinée à être sécrétée dans l'espace intravasculaire, pourrait également exercer une action intracellulaire en réglant la biosynthèse des lipoprotéines contenant l'apolipoprotéine B au niveau du Golgi ou du réticulum endoplasmique. Si cet effet est avéré chez les souris génétiquement modifiées exprimant l'apolipoprotéine B humaine (souris *apoBTg*) ou dont le gène de l'apolipoprotéine E a été invalidé (souris *apoE^{-/-}*), les concentrations circulantes d'apolipoprotéine B ne sont toutefois pas modifiées du fait de l'absence d'expression de la PLTP chez les souris dont le gène du récepteur cellulaire des LDL a été invalidé (souris *LDLr^{-/-}*).

La PLTP est un facteur athérogène chez la souris hypercholestérolémique

L'effet du déficit en PLTP sur l'athérogenèse a été évalué chez les souris *apoE^{-/-}*, *apoBTg* ou *LDLr^{-/-}* nourries avec un régime hyperlipidique [2]. Chez les souris *apoE^{-/-}* et *apoBTg*, la surface des lésions d'athérosclérose de l'aorte proximale est 5 fois moins élevée lorsque le gène de la PLTP est invalidé. Sur la base des données antérieures qui sont en faveur d'un lien direct entre la concentration circulante des lipoprotéines contenant l'apolipoprotéine B et l'incidence de l'athérosclérose, il est concevable que la diminution de la production et de la concentration des lipoprotéines VLDL et LDL puisse expliquer, au moins partiellement, la plus faible athérogénicité observée chez les animaux *PLTP^{-/-}*. Cependant, la surface des lésions d'athérosclérose est également nettement diminuée, d'un facteur 2, chez la souris *LDLr^{-/-}* en dépit de l'absence d'effet du déficit en PLTP sur les concentrations circulantes de VLDL et LDL dans cette lignée. Ces résultats indiquent donc qu'un autre mécanisme moléculaire pourrait rendre compte (en partie chez les animaux *apoE^{-/-}* et *apoBTg* ou en totalité chez les animaux *LDLr^{-/-}*) de la plus faible athérogénicité liée à un déficit en PLTP.

Transferts de vitamine E : une autre fonction pro-athérogène de la PLTP ?

Au cours des dernières années, le rôle de la PLTP dans le métabolisme intravasculaire des lipoprotéines n'a cessé de devenir plus complexe (Figure 1). Initialement décrite pour sa capacité d'échanger des phospholipides entre les VLDL et les HDL, la PLTP peut également transférer d'autres composés amphipathiques tels les lipopolysaccharides, les diacylglycérides, le cholestérol non estérifié ou la vitamine E. Ce dernier composé est particulièrement important à considérer dans le cadre d'une évaluation des propriétés athérogènes de la PLTP. En effet, la vitamine E, anti-oxydant liposoluble essentiel, est susceptible de bloquer le processus d'athérogenèse dans sa phase initiale. En fait, la PLTP est capable *in vitro* de faciliter le transfert de l' α -tocophérol, principal isomère de la vitamine E, entre les lipoprotéines plasmatiques et également entre les lipoprotéines et la paroi vasculaire [5]. Chez la souris *PLTP^{-/-}*, la vitamine E tend à s'accumuler dans les lipoprotéines VLDL et LDL, renforçant leur potentiel anti-oxydatif et diminuant leur athérogénicité [6]. Ces premières données *in vivo* confirment donc que la PLTP est impliquée dans la distribution plasmatique et tissulaire de la vitamine E. Cette nouvelle fonction de la PLTP, potentiellement délétère, vient s'ajouter à sa capacité de favoriser l'assemblage et la sécrétion des lipoprotéines pro-athérogènes. La PLTP semble donc représenter un nouveau facteur de risque et constitue une cible potentielle dans la prévention et le traitement de l'athérosclérose. ♦

PLTP, plasma lipid transfer protein, can induce atherosclerosis

1. Jiang XC, Bruce C, Mar J, et al. Targeted mutation of plasma phospholipid transfer protein gene markedly reduces high-density lipoprotein levels. *J Clin Invest* 1999 ; 103 : 907-14.
2. Jiang XC, Qin S, Qiao C, et al. Apolipoprotein B secretion and atherosclerosis are decreased in mice with phospholipid-transfer protein deficiency. *Nat Med* 2001 ; 7 : 847-52.
3. Albers JJ, Tu AY, Paigen B, Chen H, Cheung MC, Marcovina SM. Transgenic mice expressing human phospholipid transfer protein have increased HDL/non-HDL cholesterol ratio. *Int J Clin Lab Res* 1996 ; 26 : 262-7.
4. Van Haperen R, van Tol A, Vermeulen P, et al. Human plasma phospholipid transfer protein increases the antiatherogenic potential of high density lipoproteins in transgenic mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000 ; 20 : 1082-8.
5. Desrumaux C, Deckert V, Athias A, et al. Plasma phospholipid transfer protein prevents vascular endothelium dysfunction by delivering alpha-tocopherol to endothelial cells. *FASEB J* 1999 ; 13 : 883-92.
6. Jiang XC, Qin S, Lin M, et al. Phospholipid transfer protein (PLTP) deficiency represents an anti-oxidant state in mice. *Circulation* 2001 ; 104 : II-232.