

L'activité « acide phénylvalérique hydroxylase » lymphocytaire (L-PVH), un nouveau marqueur de neurotoxicité périphérique

Lionel E. FOURNIER, Arlette LECORSIER, Jean-Marie BOURRE et Étienne FOURNIER

Résumé – Une baisse de l'activité enzymatique d'une hydrolase lymphocytaire (L-PVH) admettant comme substrat l'acide phénylvalérique a été observée chez des patients présentant une neuropathie d'origine toxique (alcool, bismétilate d'almitrine) et métabolique (diabète). La notion d'un niveau seuil corrélié à une neurodéficience clinique (moins de 30 % d'activité restante) est retrouvée comme elle l'avait été lors de l'étude des organophosphates neurotoxiques avec un autre marqueur prédictif de neurotoxicité périphérique, l'estérase active sur le valérate de phényle, connue comme neuropathy target esterase (NTE).

La différence de substrat et de mécanisme d'action, l'absence de spécificité de la PVH pour un seul groupe toxique et son évolution parallèle au déficit neurologique la distingue de la NTE et permet d'envisager son utilisation en clinique humaine, en particulier pour l'évolution du potentiel neurotoxique des médicaments.

Lymphocyte phenylvaleric acid hydroxylase, a new marker for PNS neurotoxicology

Abstract – A reduction in the level of a new enzymatic assay—a phenyl valerate hydrolase (PVH)—has been found during the clinical evolution of toxic neuropathies (as almitrine-bismetilate ones) as well as alcoholic or diabetic neuropathies.

The substrate and the enzymatic function are different from those used by M. K. Johnson for NTE.

The method follows procedures comparable to NTE (differential determination after inhibition by paraoxon and by paraoxon plus mipafox or DFP).

It may be useful to test possible neurotoxicity of drugs and chemicals.

L'étude biologique des phénomènes neurotoxiques chroniques est limitée chez l'homme par d'évidentes difficultés de prélèvement. Afin de pallier cet inconvénient, les recherches ont été orientées depuis une vingtaine d'années vers l'utilisation de marqueurs biologiques d'accès plus facile, notamment les lymphocytes circulants qui présentent une parenté enzymatique et fonctionnelle avec les cellules nerveuses [1]. Cette parenté fonctionnelle a été initialement décrite pour certaines estérases [2] et il a semblé utile, en raison de la proximité des estérases et des hydroxylases dans le réticulum endoplasmique, d'évaluer ce dernier groupe d'enzymes.

LE CHOIX DE L'HYDROXYLASE DE L'ACIDE PHÉNYLVALÉRIQUE (PVH). – Le marqueur biologique est un enzyme décrit sous le terme de neuropathy target esterase (NTE), qui est identifié comme une estérase active sur le valérate de phényle [4]. Cet enzyme dont le rôle métabolique n'est pas encore connu, hydrolyse différents esters. Le substrat proposé par M. K. Johnson [3] présente une conformation stérique optimale pour l'activité estérasique de l'enzyme NTE [3] dont un groupe aryl et une chaîne en C4.

Par analogie, nous avons choisi un substrat formé d'un aryl porteur d'une chaîne alkylée assez longue, l'acide phénylvalérique. Il permet d'identifier une réaction mettant en jeu une aryl-hydroxylase sans risque de confusion avec les substrats biologiques naturels de ce groupe enzymatique. L'acide phénylvalérique est apparu comme un substrat

Note présentée par René TRUHAUT.