

Article original

## Recherche d'association entre les polymorphismes du gène codant l'Ornithine Transcarbamylase (OTC) et l'Infarctus du Myocarde dans la population Ouest-Algérienne

Characterization of Ornithine TransCarbamylase (OTC) gene polymorphisms in the West Algerian population and association with myocardial infarction

Djabaria Naima Meroufel<sup>1</sup>, Sounnia Médiène-Benchekor<sup>1,2</sup>, Julie Dumont<sup>3</sup>,  
Philippe Amouyel<sup>3</sup>, Thierry Brousseau<sup>4</sup>, Soraya Benhammamouch<sup>2</sup>

<sup>1</sup>- Laboratoire de Génétique Moléculaire et Cellulaire, Université des Sciences et Technologie d'Oran Mohammed Bou-diaf, Oran, Algérie.

<sup>2</sup>- Département de Biotechnologie, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université d'Oran1, Oran, Algérie.

<sup>3</sup>- Inserm, U744, Lille, France; Institut Pasteur de Lille, Lille, France; Université de Lille 2, UMR-S744, Lille, France.

<sup>4</sup>- UF8832 - Biochimie Automatisée, Pôle de Biologie Pathologie Génétique, CHU de Lille, Lille, 59000, France.

### MOTS CLÉS

Epidémiologie-gé-nétique, population Ouest-algérienne, polymorphismes gé-nétiques, gène candidat OTC, Infarctus du myocarde

### Résumé

**Objectif** - Il a été démontré que le polymorphisme rs5963409 du gène codant l'Ornithine TransCarbamylase (OTC) est associé à l'hypertension et à la vasomotricité coronaire dans les populations caucasiennes. Sur la base de ces résultats, nous avons choisi d'étudier l'association de deux polymorphismes rs5963409, localisé au niveau de la région 5' du promoteur et rs1800321, localisé au niveau de l'exon 2, du gène OTC avec le risque de survenue d'infarctus du myocarde (IDM) et les valeurs de pressions artérielles systolique et diastolique.

**Population étudiée et Méthodes** - Cette étude a été réalisée dans la population de l'étude ECTOR (Etude Cas Témoins sur l'Infarctus du myocarde en ORanie). La population étudiée est composée de deux groupes : 68 cas ayant survécu à un Infarctus Du Myocarde (IDM) et 67 sujets témoins ne souffrant d'aucune maladie apparente. La caractérisation génétique des deux polymorphismes a été réalisée par la technique PCR (Polymerase Chain Reaction) suivie d'une digestion enzymatique.

**Résultats** - Les polymorphismes rs5963409 et rs1800321 ne sont pas associés ni à l'IDM ni aux variations des valeurs de pressions artérielles systolique et diastolique. Cependant, nous avons observé une interaction significative entre le polymorphisme rs5963409 et l'Indice de Masse Corporelle (IMC) sur le risque de survenue d'IDM.

**Conclusion** - Nos résultats indiquent que les deux polymorphismes du gène de l'OTC ne sont pas associés à l'IDM dans la population Ouest-Algérienne.

## KEY WORDS

Epidemiology-genetics, West-Algerian population, genetic polymorphisms, OTC candidate gene, Myocardial infarction.

## Abstract

**Objective** - The polymorphism rs5963409 of the gene coding for Ornithine Transcarbamylase (OTC) has been shown to be associated with hypertension and coronary vasomotricity in Caucasian populations. On the basis of these results, we chose to study the association of two polymorphisms rs5963409, located at the 5' region of the promoter and rs1800321, located at exon 2, of the OTC gene with the risk of The occurrence of myocardial infarction (MI) and the systolic and diastolic blood pressure values.

**Patients and methods**- the SNPs were characterised in a case control study (70 cases vs 68 controls) based on the male population originating from Oran, Algeria ECTOR study. Genetic characterization of both polymorphisms was carried out using the Polymerase Chain Reaction (PCR) technique followed by enzymatic digestion.

**Results** -The rs5963409 and rs1800321 polymorphisms are not associated with MI or changes in systolic and diastolic blood pressure values. However, we observed a significant interaction between the polymorphism rs5963409 and the Body Mass Index (BMI) on the risk of the occurrence of MI.

**Conclusion:** Our results indicate that both polymorphisms of the OTC gene are not associated with MI in the West-Algerian population.

## Introduction

L'infarctus du myocarde (IDM), maladie multifactorielle, fait intervenir dans ses mécanismes, des facteurs de risque génétiques et environnementaux. L'étude épidémiologique génétique a permis d'identifier plusieurs gènes candidats impliqués dans la physiopathologie de la maladie chez des populations aux origines ethniques différentes [1 ; 2]. Afin d'évaluer l'implication de ces gènes sur le risque de survenue d'IDM dans la population ouest-algérienne, nous avons entrepris une étude rétrospective de l'infarctus du myocarde nommée ECTOR (Etude Cas Témoins sur l'infarctus du myocarde en Oranie). Les premiers résultats de cette étude ont permis d'une part de déterminer le profil du bilan lipidique et lipoprotéinique de la population oranaise [3], et d'autre part de caractériser des polymorphismes des gènes candidats impliqués dans le métabolisme des lipides [4]. Nous nous sommes également intéressés à évaluer l'impact des polymorphismes de gènes candidats impliqués dans le métabolisme de la L-arginine sur le risque de la survenue de l'infarctus du myocarde et les valeurs de pressions artérielles, tels que les gènes codant la Nosynthase endothéliale (eNOS) [5], l'arginase 1 (ARG1) [6], l'angiotensinogène et l'enzyme de la conversion de l'angiotensine [7].

Récemment, il a été rapporté dans la population française une association significative entre le polymorphisme rs5963409 du gène codant l'ornithine transcarbamylase (OTC) et l'hypertension artérielle et la vasomotricité coro-

naire [8]. Dans le foie, au niveau des mitochondries, l'OTC est une enzyme du cycle de l'urée. Elle permet la formation de citrulline à partir de l'ornithine et du carbamyl phosphate. A ce titre, l'OTC joue ainsi un rôle important dans la formation de l'urée mais aussi dans le recyclage de l'arginine, précurseur du monoxyde d'azote (NO).

Le gène codant l'OTC est localisé sur le bras court du chromosome X dans la région Xp21.1. Il s'étend sur 73 kpb et contient 10 exons et 9 introns [9]. La variabilité du gène de l'OTC est l'objet d'une attention soutenue en raison de son implication directe dans les syndromes d'hyperammoniémie d'origine génétique (transmission liée à l'X) à l'origine d'encéphalopathies létales. De ce fait, et actuellement, plus de 340 mutations fonctionnelles, plus ou moins confidentielles, ont été décrites dans des familles touchées par des déficits génétiques en OTC, auxquels il est possible d'ajouter 29 sites polymorphes fréquents en population [10 ; 11]. L'objectif de la présente étude est de caractériser deux polymorphismes parmi ces sites afin de rechercher une éventuelle association entre ces marqueurs génétiques, les valeurs des pressions artérielles et le risque d'infarctus du myocarde dans la population de l'étude ECTOR. Le premier site est le polymorphisme rs5963409 et qui correspond à une substitution par transition de G vers A à la position -389 de la région promotrice 5' du gène de l'OTC [12]. Le second est le polymorphisme rs1800321 correspondant à une substitution par transition de A vers G à la position +725 dans l'exon 2. Cette transition est responsable du remplacement d'une

lysine par une arginine à la position 46 de la séquence de la protéine [13].

## Population étudiée et méthodes

### Population étudiée

La présente étude a été réalisée sur un ensemble de 67 sujets cas et 68 sujets témoins de la population de l'étude ECTOR. L'ensemble de ces sujets est de sexe masculin, âgés entre 25 et 65 ans, résidant à Oran, nés dans l'ouest algérien et dont les parents et les grands-parents sont nés en Algérie. Les sujets ont été contactés à domicile pour obtenir l'accord de participation à l'étude, puis un questionnaire a été rempli concernant l'histoire personnelle et familiale d'exposition aux risques cardiovasculaires. Différentes mesures anthropométriques ont été réalisées, ainsi que la mesure de la pression artérielle. Chaque sujet a rempli un questionnaire concernant l'histoire personnelle et familiale d'exposition aux risques cardiovasculaires et les principales variables anthropométriques ont été recueillies (taille, poids). La pression artérielle a également été mesurée dans les conditions suivantes : deux mesures de pression artérielle ont été notées pour chaque individu. La première mesure a été prise au début de la phase de réponse au questionnaire, c'est-à-dire après 10 minutes de repos en position assise, et la deuxième mesure a été prise à la fin cette phase, toujours en position assise. L'échantillon de cas est constitué de patients ayant survécu au moins trois mois à un infarctus du myocarde (IDM) classé certain selon les critères de l'étude WHO-MONICA (Multinational mONitoring of trends and determinants of Cardiovascular diseases) [14].

Ce recrutement a principalement été réalisé dans le service de cardiologie du CHU d'Oran, mais aussi auprès d'une clinique et de cabinets privés.

Pour l'ensemble des sujets, cas et témoins, inclus dans l'étude, les prélèvements sanguins ont permis de réaliser le bilan lipidique ainsi que l'extraction de l'ADN pour les études génétiques.

### Méthodes

La caractérisation génétique du polymorphisme 5963409 du gène de l'OTC, qui modifie un site de restriction pour l'enzyme AlwNI, a été réalisée par PCR suivie de digestion enzymatique. Les séquences des oligonucléotides utilisées comme amorce sont les suivantes : amorce sens 5' CTCC-TGAGGTGGCCATAGTTG 3' et amorce antisens 5'CCAACATG-GTGAATCCCGTC 3'. Les ADN amplifiés ont ensuite été digérés par l'enzyme de restriction AlwNI. L'électrophorèse des produits de digestion par électrophorèse en gel d'agarose à 2% a permis la distinction des deux seuls génotypes possibles (G/O et A/O) chez les sujets masculins, hémizygotés puisque le gène est situé sur le chromosome X.

L'amplification de la région encadrant le site polymorphe 1800321 a été réalisée à l'aide des amorces suivantes : sens 5'TGTTACATACCTCTCCTTC 3' et antisens 5' GTGTG-GACAACCTACAAA 3'. La mutation, qui affecte un site de restriction Ddel, a été mise en évidence après digestion des ADN amplifiés par l'enzyme de restriction correspondante. Après digestion, la migration des ADN en gel d'agarose à

**Tableau 1** : Comparaison des valeurs de pressions artérielles systoliques et diastoliques entre groupes de génotypes des polymorphismes OTC 5963409 et 1800321 chez les sujets témoins oranais.

| Moyenne (ET), mmHg          |     |    | Rs5963409   |            |  |     | rs1800321 |             |            |
|-----------------------------|-----|----|-------------|------------|--|-----|-----------|-------------|------------|
|                             | N   |    | PAS         | PAD        |  | N   | PAS       | PAD         |            |
|                             | G/O | 87 | 128.1(15.7) | 82.2(10.6) |  | A/O | 71        | 130.0(14.5) | 83.7(10.6) |
|                             | A/O | 28 |             |            |  | G/O | 44        | 124.8(16.1) | 80.1(10.6) |
| <b>P</b>                    |     |    | 0.909       | 0.900      |  |     |           | 0.078       | 0.082      |
| <b>P ajusté<sup>a</sup></b> |     |    | 0.679       | 0.986      |  |     |           | 0.078       | 0.697      |
|                             | G/A | 4  | 131.5(14.7) | 84.4(10.2) |  |     |           |             |            |
|                             | G/G | 44 | 124.8(16.1) | 80.1(10.6) |  |     |           |             |            |
|                             |     |    | 127.7(14.2) | 82.5(11.1) |  |     |           |             |            |
| <b>P</b>                    |     |    | 0.128       | 0.169      |  |     |           |             |            |
| <b>P ajusté<sup>a</sup></b> |     |    | 0.424       | 0.597      |  |     |           |             |            |
| <b>G/G vs G/Ap</b>          |     |    | 0.048       | 0.057      |  |     |           |             |            |
| <b>p ajusté<sup>a</sup></b> |     |    | 0.269       | 0.383      |  |     |           |             |            |
| <b>A/A vs G/Ap</b>          |     |    | 0.292       | 0.465      |  |     |           |             |            |
| <b>p ajusté<sup>a</sup></b> |     |    | 0.281       | 0.570      |  |     |           |             |            |

<sup>a</sup> Ajustement sur l'âge, l'IMC, le diabète, la consommation d'alcool et de tabac. <sup>b</sup> Ordre des polymorphismes rs5963409 et rs1800321 sur l'haplotype.

**Tableau 2** : Distribution des fréquences génotypiques et haplotypiques des polymorphismes rs 5963409 et rs1800321 du gène de l'OTC entre cas d'infarctus du myocarde et témoins de la population oranaise.

| N (%)                              | rs5963409             |           |           | rs1800321             |           |           |
|------------------------------------|-----------------------|-----------|-----------|-----------------------|-----------|-----------|
|                                    |                       |           |           |                       | CAS       | TEMOINS   |
|                                    |                       |           |           |                       | 68        | 67        |
|                                    | G/O                   | 47 (69.1) | 50 (74.6) | A/O                   | 47 (69.1) | 45 (67.2) |
|                                    | A/O                   | 21 (30.9) | 17(25.4)  | G/O                   | 21 (30.9) | 22 (32.8) |
| P                                  | 0.470                 |           |           | 0.808                 |           |           |
| OR [IC95%] ; p                     | 1.3 [0.6;2.8] ; 0.477 |           |           | 0.9 [0.4;1.9] ; 0.808 |           |           |
| OR [IC95%] ajusté ; p <sup>a</sup> | 1.6 [0.7;3.8] ; 0.245 |           |           | 1.0 [0.4;2.2] ; 0.941 |           |           |
| Haplotypes <sup>b</sup>            | rs5963409 x rs1800321 |           |           |                       |           |           |
|                                    | G/A                   | 27 (40.2) | 8 (41.8)  |                       |           |           |
|                                    | G/G                   | 20 (29.9) | 2(32.8)   |                       |           |           |
|                                    | A/A                   | 20 (29.9) | 17(25.4)  |                       |           |           |
| P                                  | 0.837                 |           |           |                       |           |           |
| G/G vs G/A                         |                       |           |           |                       |           |           |
| OR [IC95%] ; p                     | 0.9 [0.4;2.1] ; 0.886 |           |           |                       |           |           |
| OR [IC95%] ajusté ; p <sup>a</sup> | 1.1 [0.4;2.7] ; 0.778 |           |           |                       |           |           |
| A/A vs G/A                         |                       |           |           |                       |           |           |
| OR [IC95%] ; p                     | 1.2 [0.5;2.8] ; 0.641 |           |           |                       |           |           |
| OR [IC95%] ajusté ; p <sup>a</sup> | 1.6 [0.6;4.0] ; 0.295 |           |           |                       |           |           |

<sup>a</sup> Ajustement sur l'âge, l'IMC, le diabète, la consommation d'alcool et de tabac. <sup>b</sup> Ordre des polymorphismes rs5963409 et rs1800321 sur l'haplotype.

4% a permis la caractérisation des génotypes hémizygotés A/O et G/O.

## Analyses statistiques

L'étude de l'association entre les deux polymorphismes étudiés et les pressions artérielles a été réalisée chez 117 sujets témoins oranais. Les valeurs de pressions artérielle systolique (PAS) et diastolique (PAD) ont été comparées entre groupes de génotype par l'analyse de covariance, en utilisant un modèle linéaire général. Les covariables d'ajustements sont l'âge, la consommation d'alcool et du tabac et l'indice de la masse corporelle (IMC). L'interaction entre les deux polymorphismes et les covariantes liées à la dysfonction endothéliale a été vérifiée. Concernant l'IMC, les sujets ont été répartis en deux groupes en fonction de la valeur médiane d'IMC de 23 Kg/m<sup>2</sup>. La comparaison entre cas et témoins a été réalisée entre 67 sujets témoins, sélectionnés à partir de 117 sujets témoins, dont l'âge moyen a été apparié à l'âge des cas (54.1±8.0 ans), et 68 sujets cas d'IDM. L'association des deux polymorphismes avec le risque d'IDM a été évaluée par l'analyse de la régression logistique. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS version 8.2.

L'analyse des haplotypes a été réalisée par le logiciel Thesias (disponible sur le site [http : www.genACEnvas.org](http://www.genACEnvas.org)).

## Résultats et discussion

### *Impact des polymorphismes OTC rs5963409 et rs1800321 sur les valeurs des pressions artérielles systolique et diastolique*

La comparaison des valeurs des pressions artérielles systolique et diastolique entre groupes de génotype, réalisée chez 116 sujets témoins, est présentée dans le tableau 1.

Les résultats indiquent que les polymorphismes rs5963409 et rs1800321 ne présentent aucun effet statistiquement significatif sur les valeurs des pressions artérielles systoliques et diastoliques. Cependant, nous pouvons noter une légère diminution de la PAS (-5,2 mmHg) et de la PAD (3,6 mmHg) chez les sujets porteurs du génotype G/O du polymorphisme rs1800321, diminution qui n'atteint pas la limite de la significativité avant ajustement (p= 0,078 et p=0,082, respectivement). L'ajustement modifie très fortement la valeur de p (p=0,778), suggérant un possible facteur d'interaction.

Compte-tenu de la proximité physique entre les deux polymorphismes étudiés du gène de l'OTC, nous avons mesuré le déséquilibre de liaison entre ces deux mutations et évalué l'impact des haplotypes définis par ces deux mutations sur les variations des valeurs de PAS et PAD (tableau 1). Seul l'haplotype GG est significativement associé à une diminution de PAS comparé à l'haplotype de référence GA (0,048).

**Tableau 3 :** Comparaison des fréquences génotypiques du polymorphisme *OTC* 5963409 entre cas d'infarctus du myocarde et témoins après stratification sur la valeur médiane de l'IMC

| N(%)                             | IMC < médiane |                        | IMC > médiane |                      |
|----------------------------------|---------------|------------------------|---------------|----------------------|
|                                  | Cas           | Témoins                | Cas           | Témoins              |
| N                                | 20            | 27                     | 48            | 40                   |
| G/O                              | 11(55.0)      | 22(81.5)               | 36(75.0)      | 28(70.0)             |
| A/O                              | 9(45.0)       | 5(18.5)                | 12(25.0)      | 112(30.0)            |
| pMentel Haenzel                  |               | 0.056                  |               | 0.602                |
| OR[ IC95%] ;p                    |               | 3.6[1.0 ;13.4 ] ;0.056 |               | 0.8[0.3 ;2.0 ] ;0600 |
| OR[ IC95%]ajusté ;p <sup>a</sup> |               | 7.6[1.2 ; 48.0] ;0.031 |               | 0.7[0.3 ;2.0] ;0.526 |

<sup>a</sup> Ajustement sur l'âge, l'IMC, le diabète, la consommation d'alcool et de tabac.

L'effet sur la PAD n'atteint pas la limite de la signification (0,057). Les deux tests deviennent non significatifs après ajustement sur les covariables, probablement en raison de la puissance statistique limitée de notre étude.

#### **Impact des polymorphismes *OTC* rs5963409 et rs1800321 sur le risque de la survenue de l'IDM**

Le tableau 2 compare la distribution des fréquences génotypiques des polymorphismes *OTC*rs5963409 et rs1800321 entre 68 cas d'IDM et 67 sujets témoins de l'étude ECTOR. La fréquence de l'allèle G est plus élevée que celle de l'allèle A du polymorphisme rs5963409 (74,6% vs 25,4%). La différence de distribution des allèles de ce polymorphisme entre cas et témoins est statistiquement non significative. Ce résultat nous permet de suggérer que l'allèle A du polymorphisme rs5963409 du gène de l'*OTC* ne présente aucun effet significatif sur le risque d'infarctus du myocarde. De même, la fréquence de l'allèle G du polymorphisme rs1800321 dans le groupe des cas est similaire à celle trouvée dans le groupe des témoins (30,9% vs 32,8%). Ceci nous permet de suggérer que l'allèle G de ce polymorphisme du gène de l'*OTC* ne soit pas associé au risque d'infarctus dans notre population.

Afin de rechercher un impact possible des haplotypes du gène de l'*OTC* sur le risque de la survenue de l'IDM, nous avons comparé la contribution de ces haplotypes chez 68 cas et 67 témoins (tableau 2). Sur les quatre haplotypes théoriquement définis par les deux polymorphismes, seuls trois haplotypes peuvent être observés dans la population oranaise. Parmi ces trois haplotypes définis, l'haplotype GA est le plus fréquent (41,8%). Les résultats indiquent que la différence de distribution des fréquences haplotypiques entre cas et témoins n'est pas statistiquement significative.

#### **Interaction des polymorphismes *OTC* 5963409 et rs1800321 avec l'IMC sur le risque d'IDM**

Nous avons recherché d'éventuelles interactions entre les

polymorphismes étudiés du gène de l'*OTC* et les facteurs de risque environnementaux majeurs mesurés dans l'étude: consommation d'alcool, consommation de tabac, ou l'IMC. Afin de gagner en puissance statistique, cette interaction a été testée après avoir réparti l'échantillon témoin en deux groupes d'effectifs équilibrés définis par la valeur médiane d'IMC, ici égale à 23,1 Kg/m<sup>2</sup>. Nous avons ainsi relevé une interaction significative entre l'IMC et le polymorphisme rs5963409 sur le risque d'infarctus (p=0,020). Les résultats obtenus après stratification sur la valeur médiane de l'IMC sont rapportés dans le tableau 3.

Chez les sujets ayant un IMC inférieur à la médiane, la différence de la distribution des fréquences alléliques du polymorphisme *OTC* 5963409 est à la limite de la significativité avant ajustement (p=0,056) et devient significative après ajustement (p=0,031). Si les valeurs de l'Odds Ratio sont probablement surestimées compte-tenu du faible effectif, on observe toutefois une augmentation du risque d'infarctus du myocarde qui n'est pas retrouvée chez les sujets ayant un IMC supérieur à la médiane.

## **Discussion**

Dans le présent travail, la prévalence de l'allèle A du polymorphisme rs5963409 est de 25,4% dans la population témoin. Cette fréquence est similaire à celle trouvée dans la population lilloise (25,5%) [8]. Dans les populations tchèques, portugaises et mozambicaines, la fréquence de l'allèle A est respectivement de 38%, 23% et 24% [12]. Les fréquences alléliques du polymorphisme rs1800321 mesurées dans notre population et dans d'autres populations indiquent que les fréquences de l'allèle G sont de 26.4% en France [8], 28% au Portugal [12], 32% dans la péninsule ibérique [15], 32,8% en Algérie et 46% au Mozambique [16], suivant ainsi un gradient croissant Nord-Sud.

Dans la présente étude, le polymorphisme rs5963409 n'est pas associé aux valeurs des PAS et PAD. En revanche, les

sujets porteurs de l'allèle G du polymorphisme rs1800321 semblent présenter des PAS et PAD plus basses que les sujets porteurs de l'allèle A, qui reste non significative. Cependant, il est intéressant de noter qu'après ajustement sur les covariables (âge, IMC, consommation d'alcool et de tabac), cette tendance disparaît complètement. Ce résultat nous a permis de suggérer que le polymorphisme rs1800321 semble interagir avec l'un des covariables d'ajustement. Par ailleurs, le polymorphisme rs5963409 est associé à l'hypertension artérielle dans la population française [8]. En revanche, ce polymorphisme ne possède aucun effet significatif sur les valeurs de pressions artérielles systoliques et diastoliques [8].

Dans la population oranaise, les deux polymorphismes étudiés du gène de l'OTC ne sont pas en déséquilibre de liaison ( $r^2=0,198$ ,  $D'=0,200$ ). Le même équilibre de liaison est rapporté dans la population française [8]. En ce qui concerne l'impact des haplotypes sur les valeurs des pressions artérielles, les résultats semblent confirmer l'indépendance des effets observés en analyse individuelle. En effet, comparé à l'haplotype G/A, seul l'haplotype G/G est associé à une diminution significative des pressions artérielles systolique et diastolique. A partir de ces observations, nous pouvons proposer que l'effet des haplotypes sur la diminution des pressions artérielles soit probablement lié à la présence de l'allèle G du polymorphisme de l'exon 2 du gène de l'OTC.

Le mécanisme par lequel l'OTC pourrait être impliqué dans la régulation de la pression artérielle reste à élucider. Cependant, plusieurs travaux ont souligné la possibilité de l'implication de la production de l'urée dans le contrôle de la pression artérielle, indépendamment de son interaction avec la production du NO [17]. La capacité des reins de maintenir et d'ajuster le gradient osmotique, afin de contrebalancer les changements de l'environnement, est essentielle à la régulation de la pression artérielle à long terme [18]. Puisque l'OTC joue un rôle important dans la synthèse de l'urée, une variation de l'expression ou de l'activité de l'OTC pourrait influencer la régulation de la pression artérielle par la modulation de la production de l'urée. D'autres études, réalisées chez l'Homme et l'animal, ont associé l'activité d'enzymes du cycle de l'urée avec la production du monoxyde d'azote (NO) et la vasomotricité [19]. En effet, Summer et al (2004) ont rapporté l'association d'un polymorphisme du gène codant la carbamyl-phosphate synthétase 1, avec la production du NO et l'activation des cellules musculaires lisses [20].

Concernant l'impact de ces deux polymorphismes sur le risque cardiovasculaire, nous avons seulement noté une interaction significative entre le polymorphisme rs5963409 et l'IMC sur le risque de l'infarctus. En effet, l'allèle A du polymorphisme rs5963409 est significativement associé au

risque d'infarctus du myocarde uniquement chez les sujets ayant un IMC inférieur à la médiane de 23,1Kg/m<sup>2</sup>.

Le mécanisme par lequel le polymorphisme rs5963409 pourrait être impliqué dans la survenue de l'infarctus du myocarde reste à démontrer. Cependant, il existe deux processus dans l'athérogenèse, dans lesquels l'OTC pourrait intervenir : la dysfonction endothéliale et la prolifération des cellules musculaires lisses. En effet, dans le cycle de l'urée, l'OTC permet le recyclage de la L-ornithine vers la synthèse de la L-arginine, précurseur du NO. De ce point de vue, l'OTC consomme de l'ornithine, précurseur des polyamines, impliquées dans la prolifération des cellules musculaires lisses, et de la proline, composante des collagènes de la matrice extracellulaire. En ce sens, une forte activité OTC devrait favoriser la synthèse de NO et diminuer la synthèse de polyamines et de proline, deux événements susceptibles de modérer le risque cardiovasculaire. Dans la mesure où l'allèle A de ce polymorphisme est associé à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde, nous pourrions suggérer que cet allèle puisse être associé à une diminution de l'expression ou de l'activité de l'OTC. Ceci pourrait provoquer d'une part, l'accumulation de l'ornithine favorisant la formation des polyamines et de la proline et, d'autre part, la diminution de la L-arginine, et par conséquent de la production du NO. Par ailleurs, la mutation A du polymorphisme rs5963409 a été détectée dans le cas de déficience de l'OTC. Les sujets porteurs de cette mutation souffrent d'hyperammoniémie [21] mais aussi des problèmes cardiovasculaires.

Les sujets en surcharge pondérale ou obèses présentent un taux élevé de cytokines inflammatoires et de molécules d'adhésion cellulaires (CAM) [22 ; 23]. La perte de poids chez ces personnes est associée à une diminution significative des molécules pro-inflammatoires et améliore la fonction endothéliale [24]. L'absence de l'effet du polymorphisme rs5963409 chez les personnes ayant un IMC élevé pourrait être dû à l'altération de la fonction endothéliale chez ces sujets, altérant la fonctionnalité de la NOS et masquant le niveau de biodisponibilité de l'arginine.

## Conclusion

L'ensemble des résultats obtenus, nous permet de souligner l'importance de l'activité de l'OTC dans le cycle de l'urée et indirectement dans la synthèse du NO. Ces travaux sur l'enzyme OTC, en sus des études réalisées sur les autres enzymes impliquées dans le cycle de l'urée comme l'arginase 1, contribueraient à éclairer l'impact de l'arginine par le biais de son métabolisme sur les mécanismes de régulation de la PA et sa physiopathologie artérielle de façon générale.

## Conflits d'intérêt

Les auteurs déclarent qu'ils n'ont aucun conflit d'intérêt.

## Remerciements

L'étude ECTOR a bénéficié d'un projet de collaboration entre la Direction de la Recherche Scientifique (DRS) en Algérie et l'Institut National de la Santé et la Recherche Médicale (Inserm) en France. Meroufel DN a été financièrement soutenue par le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique (Algérie) et le Centre National des Œuvres Universitaires et Scolaires (CNOUS) (France).

## Références bibliographiques

[1] Gonzales TK, Yonker JA, Chang V et al. Myocardial infarction in the Wisconsin Longitudinal Study: the interaction among environmental, health, social, behavioural and genetic factors. *BMJ Open* 2017; 7(1):e011529.

[2] Webb TR, Erdmann J, Stirrups KE et al. Systematic Evaluation of Pleiotropy Identifies 6 Further Loci Associated With Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(7):823-836.

[3] Médiène-Benchechor S, Brousseau T, Richard F et al. Blood lipid concentrations and risk of myocardial infarction. *Lancet* 2001; 358(9287):1064-5.

[4] Médiène-Benchechor S. Caractérisation du profil lipidique dans la population algérienne dans la perspective d'une prévention des maladies cardiovasculaires.-Etude de l'impact des facteurs de risque environnementaux et génétiques- [thèse]. : Université Ahmed Benbella 1; 2007. P. 1-350.

[5] Meroufel D, Médiène-Benchechor S, Dumont J et al. Relationship between enos gene polymorphisms, Myocardial infarction, and blood pressure in the algerian population. *EJMG.* 2009; 30: 1-10.

[6] Meroufel D, Dumont J, Médiène-Benchechor S et al. Characterisation of arginase 1 gene polymorphisms in the Algerian population and association with blood pressure. *Clin Biochem.* 2009; 42(10-11):1178-82.

[7] Meroufel D, Médiène-Benchechor S, Dumont J et al. A study on the polymorphisms of the renin-angiotensin system pathway genes for their effect on blood pressure levels in males from Algeria. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2014; 15(1):1-6.

[8] Dumont J, Meroufel DJ, Bauters C et al. Association of Ornithine Transcarbamylase Gene Polymorphisms with Hypertension and Coronary Artery Vasomotion. *AJH* 2009; 22(9):993-1000.

[9] Hata A, Suzuki T, Shimada K et al. Structural organization of the human ornithine transcarbamylase gene. *J Inherit Metab Dis* 1988; 11: 337-340.

[10] Yamaguchi S1, Brailey LL, Morizono H et al. Mutations and polymorphisms in the human ornithine transcarbamylase (OTC) gene. *Hum Mutat.* 2006; (7):626-32.

[11] Ljubica Caldovic, Iman Abdikarim, Sahas Narain et al. Genotype-Phenotype Correlations in Ornithine Transcarbamylase Deficiency: A Mutation Update. *J Genet Genomics.* 2015; 42(5): 181-194.

[12] Azevedo L, Stolnaja L, Tietzeova E et al. New polymorphic sites

within ornithine transcarbamylase gene: population genetics studies and implications for diagnosis. *MolGenet Metab* 2003; 78:152-157.

[13] Tuchman M, Jaleel N, Morizono H et al. Mutations and polymorphisms in the human ornithine transcarbamylase gene. *Hum Mutat* 2002; 19: 93-107.

[14] Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P et al. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994; 90: 583-612.

[15] Climent C, Rubio V. Identification of seven novel missense mutations, two splice-site mutations, two microdeletions, and a polymorphic amino acid substitution in the OTC gene in patients with ornithine transcarbamylase deficiency. *Hum Mutat* 2002; 19:185-186.

[16] Azevedo L, Vilarinho L, Teles EL, Amorim A. Ornithine transcarbamylase deficiency: a novel splice site mutation in a family with meiotic recombination and a new useful SNP for diagnosis. *Mol Genet Metab* 2002; 76: 68-70.

[17] Luiking YC, Poeze M, Deutz NE. Arginine infusion in patients with septic shock increases nitric oxide production without haemodynamic instability. *Clin Sci (Lond)* 2015;128(1):57-67.

[18] Guyton AC. Blood pressure control: special role of the kidneys and body fluids. *Science* 1991 ; 252: 1813-1816.

[19] Morris SM. Regulation of enzymes of the urea cycle and arginine metabolism. *Annu Rev Nutr* 2002; 22:87-105.

[20] Summer ML, Gainer JV, Pretorius M et al. Relationship between Carbamoyl-Phosphate Synthetase Genotype and Systemic Vascular Function. *Hypertension* 2004; 43:186-191.

[21] Morris SM Jr, Kepka-Lenhart D, Chen LC. Differential regulation of arginases and inducible nitric oxide synthase in murine macrophage cells. *Am J Physiol* 1998; 275: E740-E747.

[22] Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, D'Andrea F, Molinari AM, Giugliano D. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 2002; 105(7): 804-9.

[23] Hansen NW, Hansen AJ, Sams A. The endothelial border to health: Mechanistic evidence of the hyperglycemic culprit of inflammatory disease acceleration. *IUBMB Life* 2017 ;69(3):148-161.

[24] Plat J, Jellema A, Ramakers J, Mensink RP. Weight Loss, but Not Fish Oil Consumption, Improves Fasting and Postprandial Serum Lipids, Markers of Endothelial Function, and Inflammatory Signatures in Moderately Obese Men. *J Nutr* 2007; 137: 2635-2640.

