

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département des Sciences de la Nature et de la Vie

N° d'ordre.....

N° de série.....

THESE

**En vue de l'obtention du diplôme de Doctorat d'état en génétique
et biologie moléculaire**

THEME

**Etude du polymorphisme de l'apoptotéine E dans la
population Constantinoise et dans les maladies**

Présentée par : M^{er} Khodja Djamel

Directeur de thèse Prof.C.Benlatreche

Devant le jury:

Président :	N. ABADI	Prof. UNIVERSITE DE CONSTANTINE
Rapporteur:	C. BENLATRECHE	Prof. UNIVERSITE DE CONSTANTINE
Examineurs	D. SATTI	Prof. UNIVERSITE DE CONSTANTINE
	S. BENHARKAT	Prof. UNIVERSITE D'ANNABA
	R.MALEK	Prof. UNIVERSITE DE SETIF
	D. BENDJEDDOU	M.C. UNIVERSITE DE GUELMA

Année Universitaire : 2006-2007

Remerciements

Tout d'abord, je remercie particulièrement mon directeur de thèse le Professeur C.Benlatreche pour avoir dirigé mes travaux et m'avoir guidée tout au long de cette période de recherche, j'aimerais souligner le support exceptionnel, Le respect immense qu'elle porte aux étudiants, enseignants et personnels de son service la confiance qu'elle leur voue et la reconnaissance qu'elle n'hésite jamais à leur transmettre créant un milieu privilégié pour poursuivre une formation en recherche. Son dynamisme demeure un exemple remarquable à suivre.

Je tiens à remercier M. le Professeur N.ABADI de m'avoir intégré comme membre actif dans le laboratoire de recherche « Biologie et génétique moléculaire » et de m'avoir soutenue tout au long de ces trois années de travail et aussi d'avoir accepté de présider mon jury de thèse.

Je remercie M^{me} le Professeur D.Satta , M. le Professeur S.Benharkat , M^{me}. le Maitre de conférence D.Bendjeddou et M le Professeur R.MALEK qui m'ont fait l'honneur d'être membres du jury . Je les en remercie très sincèrement, et apprécie l'attention et le temps qu'ils ont portés à l'évaluation de ce travail malgré leurs lourdes obligations.

Je remercie infiniment Dr Sifi Karima qui a contribué, avec beaucoup de compétence et de gentillesse, à l'élaboration technique de ce travail.

Je tiens aussi à remercier tous les membres du laboratoire de biologie et génétique moléculaire ainsi que les membres du laboratoire de Biochimie notamment toutes les personnes ayant été impliquées, de près ou de loin, dans toutes les étapes de cette thèse notamment : Boulekroun Zoheir, Ziada Hadia, Oulджаoui Ahmed, Zobeida, Ahmed Brihmet , Menel, Abla, , Sabrina,

Que ma famille et mes amis trouvent ici le témoignage de ma reconnaissance pour l'ensemble de leur contribution.

ABREVIATIONS

AG :	Acide gras
ARNm :	ARN messenger
AVC :	Accident Vasculaire Cérébral
AOMI:	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
ACAT:	Acyl-CoA Cholesterol acyl Transferase
APP :	Amyloïde Protein Precursor.
ABCA1 :	ATP-binding cassette
Arg:	Arginine
BBP :	Bleu de bromophenol
BET :	Bromure d'etedium
bp:	Paire de base
CAD:	Coronary artery disease
CHD:	Coronary heart disease
CML :	Cellule Musculaire Lisse
CE :	Cholestérol estérifié
CL :	Cholestérol libre
CM :	Chylomicrons
CETP :	Cholesteryl-ester transfer protein
Cys :	Cystéine
DO:	Densité optique
DNID :	Diabete non insulin dependant
DNF :	Dégénérescences neurofibrillaires
DTA :	Démence de type Alzheimer
DMSO:	Dimethyl sulfoxide
EDTA:	Ethylene diamine tetra-acetic acid
E D H F:	Endothelium derived hyperpolarizing factor
EC:	Esters de cholestérol
FHS:	Framangham Heart study
Glu:	Glutamate
GM-CSF:	Granulocyte- macrophage colony -stimulating factor
GP:	Glycerol phosphate
HDL :	Lipoprotéine de haute densité (High-density lipoprotein)
HDL-C :	Cholestérol véhiculé par les HDL
HLP :	Hyperlipoprotéïnémies
HMG-CoA:	Hydroxy-méthylglutaryl-coenzyme A
HTA:	Hypertension artérielle
IL-1 :	Interleukine 1
IFN γ :	Interferon γ
ICAM-1 :	Inter Cellular Adhesion Molecule-1
IDL :	Lipoprotéine de densité intermédiaire (intermediate-density lipoprotein)
IDM :	Infarctus du myocarde
IMC :	Indice de masse corporelle
LDL :	Lipoprotéine de faible densité (low-density lipoprotein)
LDLc :	Cholesterol LDL
LH :	Lipase hépatique
LDLR :	Récepteur des LDL
LCAT:	Lecithin cholesterol-acyl transférase

LPL :	Lipase lipoprotéique
Lp(a) :	Lipoprotéine(a)
Lp :	Lipoprotéine.
LRP:	LDL receptor-related protein
LCR :	Liquide céphalorachidien
MA :	Maladie d'Alzheimer
MCP-1:	Monocyte chemotactic protein-1
M-CSF:	Monocyte-colony stimulating factor
MCV:	Maladie cardiovasculaire
MG:	Monoglyceride
MMP:	Matrix metallo protéinases
NCEP:	National Cholesterol Education Program
NO:	Monoxyde d'azote
PAF-AH:	Platelet Activation Factor acetylhydrolase
PGI ₂ :	Prostaglandine I ₂
PDGF:	Platelet derived growth factor
PLTP :	Protéine de transfert des phospholipides (phospholipid transfer protein)
PL:	Phospholipids
PHF:	Paired helical filaments
RFLP :	Restriction fragment length polymorphism
SR-B1:	Scavenger receptor type B1
SNC :	Système nerveux central
SDS:	Sodium dodecyl sulfate
SMC:	Cellule Musculaire Lisse (smooth muscular cellular)
SFBC :	Société française de biologie clinique.
TE:	Tris EDTA
TBE:	Tris borate EDTA
TNF:	Tumor Necrosing Factor
TGFβ:	Transforming growth factor β
TG:	Triglyceride
VCAM-1:	Vascular Cell Adhesion Molecule-1
VLDL:	Very low density lipoprotein
VLDLR:	Récepteur des VLDL

<u>I. INTRODUCTION</u>	1
<u>II. REVUE DE LA LITTÉRATURE</u>	2
<u>1. ATHEROSCLEROSE ET MALADIES CARDIOVASCULAIRES</u>	3
<u>1.1. Généralité</u>	3
1.1.1. Définition d'Athérosclérose.....	3
1.1.2. Découverte et historique.....	3
1.1.3. Epidémiologie	4
1.1.4. Facteurs de risque.....	4
<u>1.2. Structure de la paroi vasculaire</u>	5
1.2.1. Intima.....	5
1.2.2. Media.....	5
1.2.3. Adventice.....	6
<u>1.3. Pathogénie de l'athérosclérose</u>	6
1.3.1. Théorie d'incrustation.....	6
1.3.2. Théorie lipidique.....	6
1.3.3. Théorie d'une réponse à une lésion endothéliale.....	7
1.3.4. Théorie monoclonale de Beneditt et Beneditt.....	7
<u>1.4. Mécanisme moléculaire athéromateux</u>	8
1.4.1. Oxydation et pénétration des LDL dans l'intima artérielle.....	8
1.4.2. Recrutement des monocytes et leurs transformations en macrophages.....	8
1.4.3. Réaction inflammatoire.....	9
1.4.4. Migration des CML vers la média.....	9
1.4.5. Formation du centre athéromateux et de la chape fibreuse.....	9
1.4.6. Modification de la paroi artérielle.....	9
<u>1.5. Anatomopathologie de la plaque d'athérosclérose</u>	10
1.5.1. Lésions pré-athéroscléreuses	10
1.5.2. Plaque d'athérosclérose simple non compliquée (Stades IV et V).....	11
1.5.3. Plaque d'athérosclérose compliquée (Stade VI)	11
<u>1.6. Principaux troubles cardiovasculaires</u>	14
1.6.1. Accident vasculaire cérébral	14
1.6.2. Angine de poitrine.....	14
1.6.3. L'infarctus du myocarde	14
1.6.4. Artériopathie des membres inférieurs. (AOMI).....	16
<u>2. STRUCTURE ET METABOLISME DES LIPOPROTEINES</u>	17
<u>2.1. Structure générale des lipoprotéines</u>	17
2.1.1. <u>Classification et nomenclature des lipoprotéines</u>	17
2.1.1.1. <u>Classification selon leur mobilité électrophorétique</u>	18
2.1.1.2. <u>Classification selon leur densité</u>	19
2.1.1.2.1. Les chylomicrons.....	19
2.1.1.2.2. Les Lipoprotéines de très basse densité (VLDL).....	19

2.1.1.2.3. Les lipoprotéines de basse densité.....	20
2.1.1.2.4. Les lipoprotéines de haute densité.....	20
2.1.1.2.5. La lipoprotéine (a).....	21
2.1.1.3. <u>Classification selon la taille</u>	21
2.1.1.4. <u>Classification selon le contenu en apolipoprotéine</u>	21
2.2. Les apolipoprotéines	22
2.2.1. <u>Rôles des apolipoprotéines</u>	23
2.2.2. <u>Structure et propriétés des apolipoprotéines</u>	24
2.2.2.1. L'apolipoprotéine A-I	24
2.2.2.2. L'apolipoprotéine A-II.....	24
2.2.2.3. L'apolipoprotéine A-IV	25
2.2.2.4. L'apolipoprotéine B	26
2.2.2.5. L'apolipoprotéine C	27
2.2.2.6. L'apolipoprotéine D	27
2.2.2.7. L'apolipoprotéine E.....	28
2.3. Métabolisme des lipoprotéines	28
2.3.1 <u>Chylomicrons</u>	29
2.3.1.1 Catabolisme intra vasculaire des chylomicrons	30
2.3.1.2 Catabolisme hépatique des remnants de chylomicrons	30
2.3.2. <u>VLDL</u>	31
2.3.2.1. Synthèse hépatique des VLDL.....	31
2.3.2.2. Catabolisme des VLDL	32
2.3.3. <u>LDL</u>	32
2.3.4. <u>HDL</u>	33
2.3.4.1. Origine des HDL	34
2.3.4.2. Métabolisme des HDL et transport inverse du cholestérol	34
2.4. Troubles du métabolisme lipidique (dyslipoprotéinémies)	36
2.4.1. <u>Introduction</u>	36
2.4.2. <u>Les hyperlipidémies</u>	36
2.4.2.1. <u>Les hyperlipoprotéinémies primitives</u>	36
2.4.2.1.1. Les hypertriglycéridémies	37
2.4.2.1.1.1. L'hyperchylomicronémie (type I).....	37
2.4.2.1.1.2. L'hypertriglycéridémie endogène (type IV).....	37
2.4.2.1.1.3. L'hypertriglycéridémie mixte de (type V)	37
2.4.2.2. <u>Les hypercholestérolémies pures</u>	38
2.4.2.2.1 Les hypercholestérolémies pures (type IIa)	38
2.4.2.2.1.1. L'hypercholestérolémie monogénique.....	38
2.4.2.2.1.2. Forme polygénique	38
2.4.2.3 <u>Les hyperlipidémies mixtes</u>	38
2.4.2.3.1 Les hyperlipidémies mixtes type IIb.....	38
2.4.2.3.2 L'hyperlipidémie mixte (type III).....	38
3. ENZYMES ET PROTEINES	40
3.1. Les enzymes impliquées dans le métabolisme des lipoprotéines	40
3.1.1. <u>La lipoprotéine lipase</u>	40

3.1.1.1. Rôle enzymatique de la lipoprotéine lipase.....	40
3.1.1.2. Régulation de la de la lipoprotéine lipase.....	40
3.1.2. <u>La lipase hépatique</u>	41
3.1.3. <u>La lécithine-Cholestérol-Acyl-Transférase (LCAT)</u>	41
<u>3.2. Les protéines de transfert</u>	42
3.2.1. La Cholestérol Ester-Transfer Protein (CETP)	42
3.2.1.1 Structure du CETP.....	42
3.2.1.2 Rôle du CETP.....	42
3.2.1.3 Effet des différents facteurs sur le CETP.....	43
<u>4. LES RECEPTEURS</u>	44
<u>4.1. La famille des récepteurs LDL</u>	44
4.1.1. Le récepteur LDLr (récepteur apoB/E)	44
4.1.1.1. Les défauts génétiques des récepteurs LDL	45
4.1.2. Le récepteur des VLDL.....	45
4.1.3 Le LRP.....	45
4.1.4. Les récepteurs éboueurs.....	46
<u>5. L'APOPROTEINE E</u>	48
<u>5.1. Introduction</u>	48
<u>5.2. Historique</u>	49
<u>5.3. Polymorphisme génétique de l'apo E</u>	49
<u>5.4. Fréquence des allèles de l'apo E dans le monde</u>	50
<u>5.5. Structure de l'apoprotéine E</u>	51
<u>5.6. Distribution tissulaire</u>	53
<u>5.7. Transcription d'apoE</u>	53
<u>5.8. Modifications post-traductionnelles de l'apoE</u>	54
<u>5.9. Rôle de l'apoprotéine E</u>	55
5.9.1 .ApoE et athérosclérose, l'aspect épidémiologique.....	55
5.9.2. ApoE2 et dysbétalipoprotéinémie de type III.....	58
5.9.3. ApoE et récepteurs.....	58
5.9.4. Impact du polymorphisme de l'apoE sur les apolipoprotéines.....	59
5.9.5. Impact du polymorphisme de l'apoE sur les lipides et les lipoprotéines	60
5.9.6. ApoE et Maladie d'Alzheimer	61
5.9.6.1. Facteurs de risque génétique de MA.....	61
5.9.6.2. Rôle de l'apoprotéine E dans la maladie d'Alzheim.....	62
<u>III. MOYENS ET METHODES</u>	64
<u>1. Population de référence</u>	64
1.1. Critères d'inclusion	65
1.2. Critères d'exclusion	65
<u>2. Fréquence de la population témoin et malades :</u>	66
2.1. Les sujets témoins.....	66
2.2. Distribution de la population présentant une maladie cardiovasculaire	67
2.2.1. Maladies ischémiques cardiaques.....	67
2.2.1.1. Diagnostic.....	67

2.2.1.2. Répartition des IDM selon le sexe et l'âge.....	67
2.2.2. Les accidents vasculaires cérébraux.....	68
2.2.2.1. Diagnostic.....	68
2.2.2.2. Répartition des AVC selon le sexe et l'âge.....	69
2.2.3. Les artériopathies des membres inférieurs.....	70
2.2.3.1. Diagnostic.....	70
2.2.3.2. Répartition des AMI selon le sexe et l'âge.....	70
Méthodes	71
1. Méthodes de dosage des paramètres lipidiques	71
1.1. Dosage du cholestérol.....	71
1.2. Dosage des triglycérides.....	72
1.3. Le cholestérol HDL.....	72
1.4. Cholestérol LDL.....	73
2. Contrôle de qualité	73
2.1. Répétabilité.....	73
2.2. Reproductibilité.....	74
3. Extraction de l'ADN	74
3.1. Introduction	74
3.2. Prélèvement du sang.....	75
3.3. Etape d'extraction d'ADN :	75
3.3.1. Préparation des leucocytes.....	75
3.3.2. Extraction de l'ADN.....	76
3.3.3. Dosage des acides nucléiques.....	76
3.4. Amplification d'ADN par réaction de polymérisation (PCR)	77
3.4.1. Introduction.....	77
3.4.2. Principe de la PCR.....	78
3.4.2.1. Etude d'un cycle de PCR.....	78
3.4.2.2. Conditions d'amplification.....	80
3.4.2.3. Contrôle de la taille des fragments amplifiés.....	80
3.5. Génotypage de l'apoE	81
3.5.1. Principe de la méthode.....	81
3.5.2. Clivage des produits de PCR.....	82
3.5.3. Electrophorèse des fragments de restriction.....	83
3.5.4. Révélation du profil électrophorétique.....	84
3.6. Analyse statistique	85
3.6.1. Statistique descriptive.....	85
3.6.2. Tests de comparaison de variances.....	86
3.6.2.1. L'enquête analytique.....	86
3.6.2.1.1. Calcul de l'odds ratio.....	87
3.6.2.1.2. Les intervalles de confiance.....	89
3.7. Le questionnaire	89

3.7.1. L'enregistrement.....	89
3.7.2. Données de l'état civil.....	90
3.7.3. Données biocliniques.....	90
<u>IV. RESULTATS ET DISCUSSION</u>	91
<u>1. Etude des Variations lipidiques dans la population générale</u>	91
1.1. Le cholestérol	91
1.2. Les triglycérides.....	92
1.3. Le cholestérol-HDL.....	93
1.4. Le cholestérol-LDL.....	96
<u>2. Etude des Variations lipidiques dans les malades cardiovasculaires</u>	98
<u>2.1. Le cholestérol</u>	98
2.1.1 Variation du cholestérol dans l'IDM.....	98
2.1.2. Comparaison des moyennes du cholestérol dans les AVC	99
<u>2.2. Les triglycérides</u>	101
2.2.1. Comparaison des Moyennes des triglycérides dans l'IDM.....	101
2.2.2. Comparaison des Moyennes des triglycérides dans les AVC.....	103
<u>2.3. C-HDL</u>	109
2.3.1. Comparaison des Moyennes du C-HDL dans l'IDM.....	109
2.3.2. Comparaison des Moyennes du C-HDL dans les AVC.....	111
<u>2.4. LDL</u>	116
2.4.1. Comparaison des Moyennes du cholestérol-LDL dans l'IDM.....	116
2.4.2. Comparaison des Moyennes du cholestérol-LDL dans les AVC.....	117
<u>3. Les facteurs de risques</u>	119
<u>3.1. Etudes des facteurs de risque dans la population générale</u>	119
<u>3.1.1. Prévalence des différents facteurs de risque dans la population générale</u>	119
L'hypertension artérielle.....	120
Le tabagisme.....	121
Le diabète.....	121
Le cholestérol.....	121
L'obésité.....	121
<u>3.1.2. Les facteurs de risque dans les cardiopathies ischémiques</u>	121
<u>3.1.3. Les facteurs de risque dans les accidents vasculaires cérébraux</u>	123
<u>3.1.4. Les facteurs de risque dans les artériopathies des membres inférieurs</u>	126
<u>3.2. Comparaison des facteurs de risque entre population témoins et malades</u>	127
<u>3.2.1. Le cholestérol</u>	127
3.2.1.1. Dans la population témoin	127
3.2.1.2. Dans les maladies coronariennes	128
3.2.1.3. Dans les accidents vasculaires cérébraux	128
3.2.1.4. Dans les artériopathies des membres inférieurs.....	128

3.2.2. L'hypertension artérielle	128
3.2.2.1. Dans la population témoin	128
3.2.2.2. Dans les maladies coronariennes.....	128
3.2.2.3. Dans les accidents vasculaires cérébraux.....	129
3.2.2.4. Dans les artériopathies des membres inférieurs.....	129
3.2.3. Le diabète	130
3.2.3.1. Dans la population témoin	130
3.2.3.2. Dans les maladies coronariennes.....	130
3.2.3.3. Dans les accidents vasculaires cérébraux.....	131
3.2.3.4. Dans les artériopathies des membres inférieurs.....	131
3.2.4. L'obésité	131
3.2.4.1. Dans la population témoin	131
3.2.4.2. Dans les maladies coronariennes.....	131
3.2.4.3. Dans les accidents vasculaires cérébraux.....	132
3.2.4.4. Dans les artériopathies des membres inférieurs.....	132
3.2.5. Le tabagisme	132
3.2.5.1. Dans la population témoin	132
3.2.5.2. Dans les maladies coronariennes.....	133
3.2.5.3. Dans les accidents vasculaires cérébraux.....	133
3.2.5.4. Dans les artériopathies des membres inférieurs.....	134
4. Fréquences génotypiques et alléliques de l'Apo E	134
4.1. Fréquences génotypiques de l'apoE dans la population générale	134
4.2. Fréquences alléliques de l'apoE dans la population générale	135
4.3. Fréquences alléliques et génotypiques de l'Apo E dans les maladies cardiovasculaires	138
4.3.1. Fréquences alléliques de l'Apo E dans les IDM.....	138
4.3.2. Fréquences génotypiques de l'Apo E dans les IDM.....	139
4.3.3. Fréquences génotypiques de l'ApoE dans les AVC.....	141
4.3.4. Fréquences alléliques de l'Apo E dans les AVC.....	142
4.3.5. Fréquences génotypiques de l'Apo E dans les AVCH et AVCI	143
4.3.6. Fréquences alléliques de l'Apo E dans les AVCH et AVCI.....	144
4.3.7. Fréquences génotypiques de l'Apo E dans les AOMI.....	145
4.3.8. Fréquences alléliques de l'Apo E dans les AOMI.....	146
5. Influence du polymorphisme sur les paramètres lipidiques	147
5.1. Génotype et paramètres lipidiques	147
5.1.1. Le cholestérol et C-LDL.....	147
5.1.2. Les triglycérides.....	149
5.1.3. Le Cholestérol HDL.....	150
5.1.4. Evolution du cholestérol et C-LDL selon les percentiles.....	150
5.2. Effet allélique moyen	151
5.3. Polymorphisme et risque cardio-vasculaire	153
3.3.1. Prévalence de L'odds ratio dans les IDM	153

<u>5.3.2. Prévalence de L'odds ratio dans les AVC</u>	156
<u>Conclusion</u>	159
<u>Bibliographie</u>	162
<u>Annexes</u>	203

1. Introduction

Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont, avec le cancer, les maladies qui touchent le plus les populations des pays industrialisés. Elles sont la cause principale des décès et de morbidité.

Les cardiopathies ischémiques et les accidents vasculaires cérébraux constituent l'une des premières causes de mortalité dans le monde (respectivement 7,2 et 4,6 millions de décès en 1997 sur un total mondial de 52,2 millions de décès selon le rapport de l'OMS de 1998). Alain Tedgui et al 2001.

Les études épidémiologiques ont permis d'identifier certains facteurs de risques de MCV qui sont les plus importants comme :

- § l'hypercholestérolémie
- § le tabac
- § l'hypertension
- § l'obésité
- § Le diabète
- § l'hérédité

L'hérédité joue un grand rôle dans les maladies cardiovasculaires et cela grâce aux études qui ont permis de démontrer que le risque de développer une maladie cardiovasculaire est plus élevé chez les personnes dont l'histoire familiale est positive pour cette maladie (Jorde et al. 1988). Sur cette base afin de mieux comprendre le rôle de l'hérédité dans l'étiologie des maladies cardiovasculaires, des études ont tenté de quantifier la contribution de l'hérédité au sein des principaux facteurs de risque de MCV.

Les études prospectives comme celle de Framingham ont conclu que la cholestérolémie a un pouvoir prédictif de maladie coronarienne future chez les sujets en bonne santé (Anderson K. et al. 1987, Castelli W. et al. 1986). Des recherches ont essayé de déterminer la part de l'hérédité et de l'environnement dans la variation interindividuelle des lipides et des lipoprotéines plasmatiques. Les résultats des recherches ont permis d'établir qu'environ 50% de la variation interindividuelle au niveau du cholestérol est associée à des facteurs génétiques. De plus pour mieux comprendre les causes des MCV, et grâce aux progrès de la technologie et de biologie moléculaire, des études ont été faites pour la compréhension du métabolisme des lipides, plusieurs gènes responsables de la régulation des

lipides sanguins ont été identifiés, parmi eux les gènes codant pour les apolipoprotéines ont été étudiés en raison de leur rôle déterminant dans le métabolisme des lipides (Humphries 1988 ; Mehrabian et Lusic 1992). Parmi ces apo-lipoprotéines, l'apoprotéine a fait l'objet de nombreuses études en raison de son polymorphisme, et son rôle important dans le métabolisme des lipoprotéines et par conséquent, dans le risque d'athérosclérose et de maladie cardiovasculaire (Davignon et al.1988).

Dans la population générale, le polymorphisme de l'Apo E explique environ 10 % de la variance du cholestérol plasmatique (Dallongeville J. et al 1992), ce qui indique son importance dans la prédisposition aux maladies cardiovasculaires (Wilson PWF. et al.1996). Si cette proportion semble faible, il faut se rappeler que les mutations du LDL récepteur entraînant une hypercholestérolémie massive n'expliquent que 1% de la variation du cholestérol au niveau des populations. L'objectif général de cette recherche est :

- ü l'étude du polymorphisme de l'apoprotéine E dans la population Algérienne en prenant comme cible les habitants de Constantine

- ü De comparer les fréquences des différents allèles dans la population d'étude (les sujets atteints par infarctus du myocarde (IDM), Accident vasculaire cérébraux (AVC), Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) et dans la population témoin (habitants de Constantine).

- ü Déterminer la relation entre ce polymorphisme et les taux des fractions lipidiques (cholestérol, triglycérides, HDL et LDL)

- ü Entrevoir la liaison entre les différents génotypes et le risque des maladies cardiovasculaires

1. ATHEROSCLEROSE ET MALADIES CARDIOVASCULAIRES

1.1. Généralité

Les maladies cardiovasculaires sont des pathologies affectant le cœur, et les vaisseaux (artères et veines) de l'organisme. Elles sont classées aux premières places des causes de décès dans le monde et en particulier dans les pays industrialisés (1,2,3,4) en particulier les maladies cardiovasculaires liées à l'athérosclérose qui est l'une des causes les plus fréquentes des MCV, qui se définit comme l'occlusion progressive de la lumière vasculaire due à la formation d'une plaque dite athéromateuse, gênant la circulation du sang et pouvant aller jusqu'à leur obstruction, empêchant ainsi le flux sanguin d'arriver vers un organe ou une partie d'organe (5). Parmi les manifestations cliniques de l'athérome c'est surtout (6) :

- . des cardiopathies ischémiques dues à l'athérosclérose des artères coronaires
- . des accidents vasculaires cérébraux dus à l'athérosclérose des artères à visée encéphalique
- . des artérites dues dans 90% des cas à l'athérosclérose des artères des membres inférieurs.

1.1.1. Définition d'Athérosclérose :

Définition de l'OMS (1957) (7) « L'athérosclérose est une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre consistant en une accumulation locale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôt calcaires ; le tout s'accompagnant de modifications de la media.

Artériosclérose :

Terme générique désignant l'épaississement de l'intima artérielle avec amincissement fibreux de la media (8). Alors que l'athérosclérose ne touche que la media. De plus, l'artériosclérose touche aussi les artères de petit calibre et les artéριοles (9).

Athérome : Portion lipidique des plaques athéroscléroseuses (8).

1.1.2. Découverte et historique

En 1740, le médecin allemand Krell décrit pour la première fois des concrétions calcaïques au niveau de la paroi artérielle, qu'il appelle plaques osseuses. C'est près de deux cent ans plus tard, en 1933, qu'apparaîtra le terme d'athérosclérose, nom donné à ce durcissement de la paroi artérielle par un médecin strasbourgeois Lobstein (10).

1.1.3 Epidémiologie :

L'athérosclérose, principale cause des infarctus du myocarde, des maladies cérébrovasculaires et l'artériopathie des membres inférieurs, est responsable de la majorité des décès des pays industrialisés (4). En plus de ces conséquences, ces accidents - lorsqu'ils ne sont pas fatals, sont aussi à l'origine de: paralysie, troubles sensitifs, troubles du langage dans le cas des AVC ; apparition d'une insuffisance cardiaque, de troubles du rythme dans le cas d'un infarctus du myocarde (IDM)...

1.1.4. Facteurs de risque :

Il existe plusieurs facteurs de risque associés aux maladies coronariennes (cardiovasculaires). Des études cliniques et épidémiologiques ont permis d'identifier : Que les lésions d'athérosclérose apparaissent très précocement et s'aggravent avec l'âge, le sexe masculin (11) , une histoire familiale positive (12), un niveau élevé de cholestérol (13) , un taux bas de cholestérol de haute densité (HDLc), le diabète, l'hypertension (14) , l'obésité (15) , le tabagisme (16) , une alimentation riche en lipides (11) ,ainsi que l'inactivité physique (17). Le tableau (1.1) résume ces facteurs de risque

La combinaison de deux ou plusieurs facteurs de risque chez un individu rend celui-ci plus susceptible de développer la maladie.

Tableau 1.1 Facteurs de risque associés au développement des MCV (45, 46, 47, 48,49).

Facteurs traditionnels	<ul style="list-style-type: none"> - Âge avancé - Sexe masculin - Obésité - Hypertension - Diabète de type 2 - Hypertrophie du ventricule gauche - Inactivité et sédentarité - Tabagisme - Cholestérol-LDL élevé - Cholestérol-HDL bas - Rapport Cholestérol-total/Cholestérol-HDL élevé - TG élevés
Facteurs non traditionnels	<ul style="list-style-type: none"> - Lp(a) élevée - Homocystéine élevée - Apo B élevée - Insuline élevée - CRP élevée - Particules LDL petites et denses

1.2. Structure de la paroi vasculaire

Les artères ont toutes une organisation commune (9,8). Leur paroi est constituée de trois parties qui, de l'intérieur vers l'extérieur, sont : l'intima, la media et l'adventice (Fig.1.1).

1.2.1. Intima

C'est la partie interne, plus fine. C'est à ce niveau que se développe l'athérosclérose Elle est constituée (18) :

ü D'une seule couche de cellules endothéliales, qui possède différentes propriétés

- . Des activités métaboliques: synthèse des substances vasodilatatrices (NO, PGI₂, E D H F) et vasoconstrictrices (endothéline), conversion de l'angiotensine ;
- . s'opposent à la thrombose (thromborésistance) : synthèse de prostaglandine I₂, antithrombine III, α- Macroglobuline, activateur tissulaire du plasminogène ;
- . fonction immunitaire : synthèse d'IL-1.

ü D'une couche de tissu conjonctif fibro-élastique

ü D'une lame de fibre élastique constituée d'élastine, la limitante élastique interne (absente dans de nombreux vaisseaux).

1.2.2 Media :

C'est la partie moyenne, séparée de l'intima par la limitante élastique interne et de l'adventice par la limitante élastique externe; elle est la plus épaisse. C'est le constituant principal de l'artère. Elle est composée :

Essentiellement de cellules musculaires lisses qui synthétisent la matrice extracellulaire (collagène, élastine..), et assurent la vasomotricité et le tonus artériel empilées de façon concentrique en couches appelées unités lamellaires. Chaque unité lamellaire est composée de cellules musculaires lisses entourées d'une matrice extracellulaire constituée des protéines fibreuses et élastiques (collagène et élastine) et de muco-polysaccharides. Selon la proportion relative des constituants de cette matrice, deux grands types d'artères sont ainsi distingués :

- § les artères élastiques (aorte, gros troncs artériels supra-aortiques, artères iliaques) possèdent une média riche en fibres élastiques qui assurent les propriétés de compliance artérielle.
- § les artères musculaires (artères coronaires, fémorales, spléniques, rénales) où l'absence de fibres élastiques est le déterminant principal. Cette couche de cellules musculaires lisses assure les propriétés vasomotrices de ce type artériel.

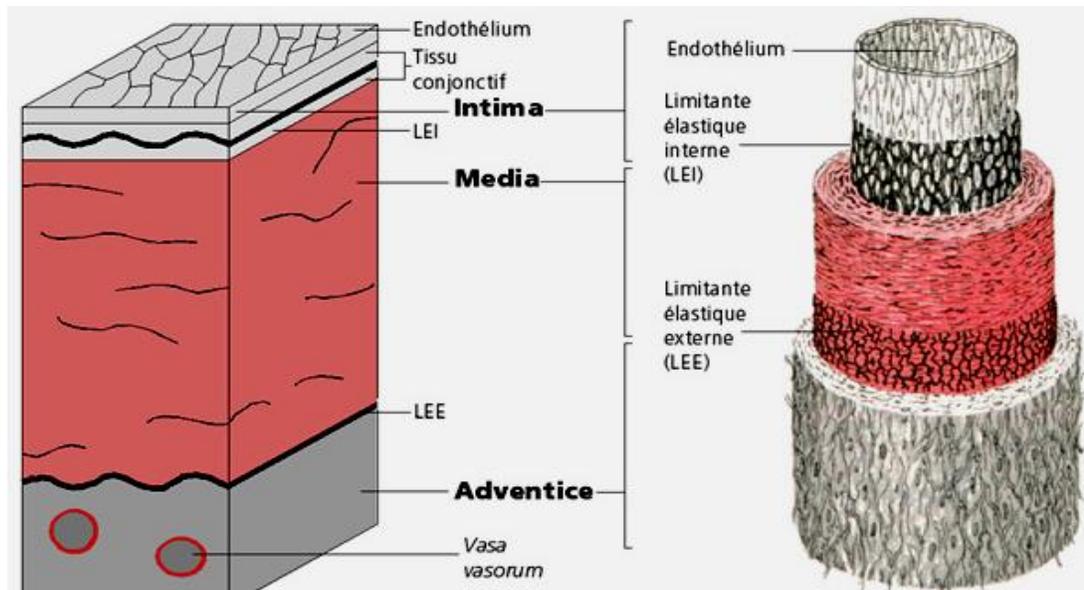


Figure 1.1 : Structure de la paroi artérielle (41,42)

1.2.3 Adventice :

L'adventice c'est la partie externe. Elle est constituée :

- § d'un tissu conjonctif peu organisé, riche en collagène et en fibres élastiques, contenant des fibroblastes et des adipocytes.
- § d'une enveloppe qui assure l'ancrage des artères aux structures avoisinantes.
- § Elle est irriguée par des vasa vasorum qui ont un rôle nourricier pour l'adventice elle-même et pour la partie externe de la media.
- § Un réseau de nerfs vasomoteurs non myélinisés rejoint les fibres musculaires lisses de la media.

1.3. Pathogénie de l'athérosclérose

1.3.1. Théorie d'incrustation

Cette théorie était émise en 1852 par Karl Von Rokitansky (21,22): « la plaque d'athérome » résulterait d'un dépôt excessif d'une membrane vasculaire externe provenant du sang constituée principalement de fibrine et de plaquettes puis se durcissant. (23)

1.3.2. Théorie lipidique

Les théories concernant la pathogénèse et l'étiologie de l'athérosclérose se développaient à partir de Virchow (1856) (24) pour aboutir à la mise en évidence du rôle prépondérant du cholestérol comme facteur déclenchant. Les travaux d'Ignatowski (1908)

réalisés sur le lapin soumis à un régime riche en protéines et de grandes quantités de lipides montraient le lien entre le régime alimentaire et l'apparition de la plaque (22).

En 1910 Stuckey, établi que les modifications athéromateuses n'étaient pas dues aux protéines (23). De ce fait ; le rôle des lipides dans l'athérosclérose prédominait toutes les préoccupations. Et ce n'est qu'en 1913 qu'Anitschow et Chalator ont montré la responsabilité du cholestérol dans la survenue de l'athérosclérose (21,22), émettant l'hypothèse que la formation de l'athérome est le résultat d'une imbibition lipidique de la paroi artérielle (22). Plusieurs travaux (25,21) ont confirmé que l'augmentation des lipides sériques est la cause principale de la formation de la plaque d'athérome. La principale lipoprotéine impliquée dans l'athérosclérose est la LDL. Selon cette théorie, après leur fixation accrue sur la paroi vasculaire, les LDL modifiées sont à l'origine des lésions obtenues par pénétration directe dans l'endothélium artériel, ce qui entraînerait une augmentation de l'accumulation de LDL dans les cellules de la paroi artérielle.

Durant près d'un siècle, la théorie lipidique a largement été mise en avant, occultant un peu les autres théories.

1.3.3. Théorie d'une réponse à une lésion endothéliale :

Russell Ross (1976) a développé la théorie de la « réponse à l'effraction endothéliale » (26). La lésion de l'endothélium provoquée par un agent mécanique, chimique, toxique, viral ou inflammatoire est due à l'agrégation et à l'adhésion du PDGF (platelet derived growth factor), facteur mitogène (27) sécrété par les plaquettes sanguines, macrophages et cellules musculaires lisses (CML).

Cette théorie a été confortée par celle de Duguid (1949) (21) qui suggérait que la formation de microthrombus pourrait être à l'origine de la lésion. La thrombose initiale s'étend et devient susceptible de provoquer un épaississement de la paroi artérielle.

1.3.4. Théorie monoclonale de Beneditt et Beneditt :

Contrairement à la réponse proliférative normale polyclonale des CML des vaisseaux dans l'athérosclérose, les Beneditt (1970) ont montré que la prolifération paraît monoclonale ; une mutation génétique était à l'origine de cette prolifération sélective. Toutes les cellules de la plaque seraient donc issues d'une cellule unique ayant subi une transformation (28) ; la plaque serait ainsi semblable à un néoplasme bénin. Ces caractéristiques des néoplasies monoclonales ont conduit à évoquer une transformation des cellules musculaires lisses artérielles sous l'effet d'agents mutagènes ou l'implication de

quelques virus tel l'herpès simplex, chlamydia pneumoniae et le cytomégalo virus d'où L'hypothèse virale (29).

1.4. Mécanisme moléculaire athéromateux :

Les acteurs qui jouent un rôle prépondérants dans la genèse de la plaque d'athérosclérose sont Les lipoprotéines essentiellement les LDL modifiés et 4 types cellulaires :

- les cellules endothéliales,
- les cellules musculaires lisses, et les lymphocytes
- Les monocytes et macrophages
- Les plaquettes

Plusieurs mécanismes s'associent pour aboutir à la formation de la plaque :

1.4.1. Oxydation et pénétration des LDL dans l'intima artérielle

L'oxydation des LDL in situ semble être liée à la présence de macrophages dans la paroi vasculaire. L'endothélium lésé est traversé par ces LDL plasmatiques qui pénètrent dans l'intima par un phénomène de transcytose (30)

1.4.2. Recrutement des monocytes et leurs transformations en macrophages puis en cellules spumeuses :

Suite à une perte de l'intégrité et/ou de l'activation des cellules endothéliales, due à la cytotoxicité de LDL-oxydées, les cellules endothéliales secrètent des molécules d'adhésion (VCAM-1, ICAM-1). Ces dernières ont la capacité de se lier à des ligands de la famille des intégrines présents sur la membrane des leucocytes (30); ce qui implique l'adhésion des monocytes circulants à la surface de l'endothélium.

Après adhésion, le monocyte pénètre dans l'espace sous-endothélial où il se transforme en macrophage puis en cellule spumeuse. Ces étapes sont sous l'influence de divers facteurs : le MCP-1(monocyte chemotactic protein-1); le M-CSF (monocyte-colony stimulating factor) (30)

La formation de cellules spumeuses est liée à l'augmentation de la captation des LDL oxydés par les macrophages résidents (31) qui expriment le récepteur scavenger B/E .Ce système d'endocytose ne possède pas un mécanisme de rétrocontrôle (32); par ailleurs l'internalisation des LDL oxydées se continue jusqu'à engorgement des cellules par les esters

de cholestérol (8) ce qui est à l'origine des stries lipidiques constituant les lésions précoces de la plaque d'athérome. (31).

1.4.3. Réaction inflammatoire :

Dès l'infiltration de la paroi artérielle par les macrophages, une réaction inflammatoire chronique se produit et serait à l'origine d'un véritable phénomène d'auto amplification et de croissance de la plaque (31). Les macrophages produisent de nombreuses cytokines pro inflammatoires (TNF- α TNF β , IL-1) qui augmentent l'activation endothéliale, et favorisent l'afflux de nouveaux monocytes, ils peuvent aussi induire l'expression par les cellules de la plaque, de MMP (matrix metallo protéinases), des collagénases, élastases et gélatinases qui possèdent toutes une activité de dégradation de la matrice extracellulaire (33)

1.4.4. Migration des CML vers la média :

Les CML provenant de la média migrent à travers la limitante élastique interne vers l'intima où elles prolifèrent sous l'action du facteur mitogène PDGF sécrété par les plaquettes et l'endothélium. Au cours de ce passage, les CML acquièrent le phénotype sécrétoire et une forte activité synthétique de protéines conjonctives (collagène, élastine et protéoglycannes) à forte affinité pour les LDL oxydées

1.4.5. Formation du centre athéromateux et de la chape fibreuse

A ce stade, les LDL oxydées accumulées au sein des cellules résidant dans le sous endothélium sont cytotoxiques ; elles aboutissent à la mort des cellules spumeuses et se regroupent pour former un amas acellulaire appelé : centre athéromateux.

Le centre lipidique constitué de lipides libérés après dégénérescence des cellules spumeuses est entouré par la chape fibromusculaire (CML, protéines conjonctives) : c'est la plaque athéroscléreuse adulte (34). L'intégrité de cette plaque d'athérome est un élément déterminant de sa stabilité.

1.4.6. Modification de la paroi artérielle:

- La formation de la plaque athéroscléreuse entraîne d'autres modifications de la paroi artérielle environnante
- L'irrigation de la paroi est accrue par la formation de néo-vaisseaux provenant de ramifications des vasa vasorum de l'adventice.

- L'organisation structurale générale de la paroi est également perturbée : Le développement de la plaque entraîne un dédoublement et une fragmentation de la limitante élastique interne ; la media s'amincit et dans l'adventice, des infiltrats lymphocytaires et des granulomes sont retrouvés (8).

1.5. Anatomopathologie de la plaque d'athérosclérose :

Selon les plus récentes descriptions anatomopathologiques, la plaque d'athérosclérose apparaît comme une lente métamorphose de l'intima artérielle (35). Stary (36) a proposé en 1994 une séquence des différentes étapes de la genèse de la plaque, en divisant cette évolution en huit stades (fig. 1.2)

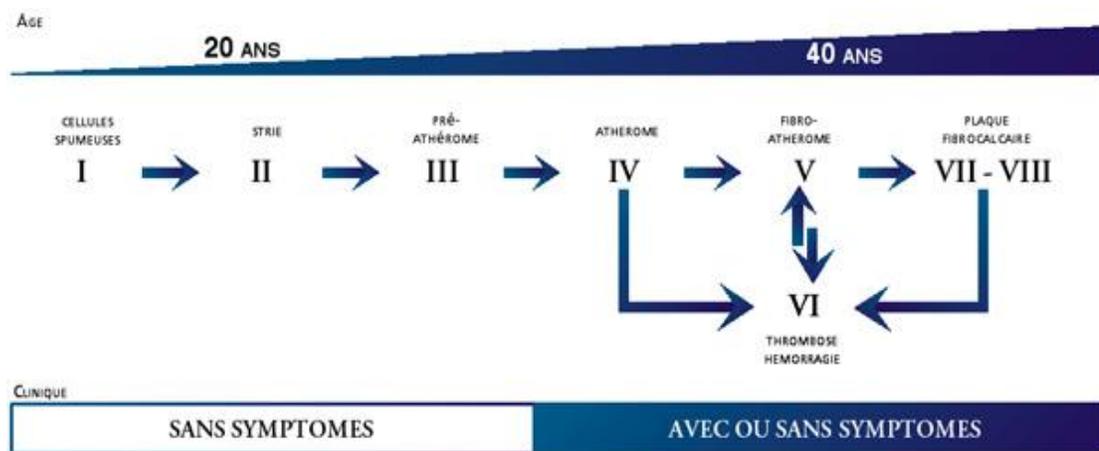


Fig.1.2 : Genèse de la plaque athérosclérose, séquence proposée par H.C. Stary (35,36)

1.5.1. Lésions pré-athéroscléreuses :

- Coussinet intimal (Stade I)

Dès les premières années de la vie, des macrophages s'accumulent au niveau sous endothélial. Certains de ces macrophages se transforment en cellules spumeuses en se chargeant de vésicules lipidiques (37). Il existe aussi à ce stade, un début de prolifération des cellules musculaires lisses, ainsi qu'une activité agrégante plaquettaire normale, (6). Ces trois types cellulaires deviendront les principaux acteurs du développement de l'athérosclérose. L'ensemble de leurs activités (accumulation, prolifération et agrégation) conduira à un épaissement de la paroi qui sera le terrain sur lequel se développera l'athérosclérose.

- Stries lipidiques (Stade II, III)

Les stries lipidiques sont des lésions précoces et fréquentes, rencontrés dès l'enfance. Elles apparaissent comme des surélévations linéaires, parallèles et de couleur jaune beurre qui font légèrement saillie dans la lumière artérielle (Fig.1.3). Elles sont constituées de l'accumulation de cellules spumeuses et de cellules musculaires lisses. Ces stries pourraient régresser ou évoluer vers la formation de la plaque fibreuse (6).

1.5.2. Plaque d'athérosclérose simple non compliquée (Stades IV et V) :

C'est une plaque mûre, simple, non compliquée, une élévation régulière de couleur blanche ou jaune clair, qui fait saillie dans la lumière artérielle qui est observé à ce stade. Elle est

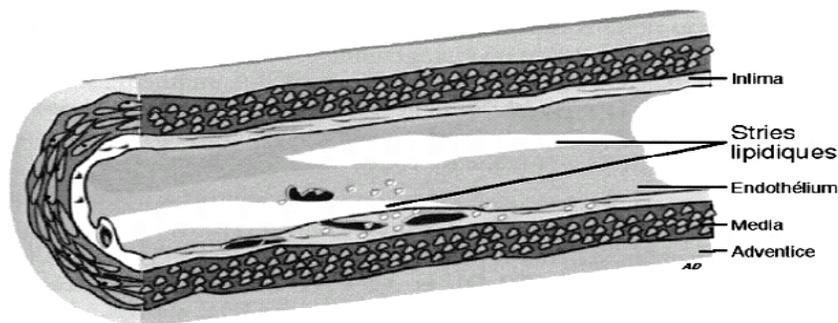


Fig. 1. 3 Strie lipidique sous l'endothélium artériel (55)

recouverte d'une couche endothéliale saine. C'est un épaissement focal (qui n'occupe qu'un secteur de la circonférence) de l'intima formée :

- D'un centre graisseux (ou athérome) : constitué des esters de cholestérol (50 %), du cholestérol. (25 %) et des phospholipides. (25 %) (22)..
- D'une armature fibreuse périphérique (ou sclérose) recouvrant le centre athéromateux; elle sépare le centre athéromateux de la media constituée essentiellement de collagène, de mucopolysaccharides, d'élastine, de fibrine et de CML qui, en l'absence de fibroblastes assurent exclusivement la formation de ce tissu fibreux (22,8) (Fig.1.4, 1.5).

1.5.3. Plaque d'athérosclérose compliquée (Stade VI) :

L'évolution de la plaque d'athérosclérose peut se poursuivre lentement et s'étendre longitudinalement puis sur toute la circonférence du vaisseau. Cette évolution se fait de façon irrégulière et reste longtemps asymptomatique.

L'épaississement de la plaque est lié à des phénomènes qui ont lieu soit dans la plaque elle-même, soit à sa surface : ulcérations, hémorragies, thromboses et calcifications.

- La sténose :

Qui représente un rétrécissement de la lumière artérielle provoqué par la saillie de la plaque. Cette sténose peut être constituée par une plaque seule ou par une plaque à laquelle s'est ajouté un thrombus. (39)

- L'ulcération:

C'est une fracture de la plaque avec une rupture de l'endothélium de la chape fibreuse, due à la nécrose endothéliale. Elle met en contact du sang circulant, les substances pro-coagulantes contenues dans la plaque (39) Les plaquettes sont mobilisées vers le sous endothélium et libèrent des substances vasoconstrictrices. L'ensemble forme un point d'appel à la thrombose. (22)

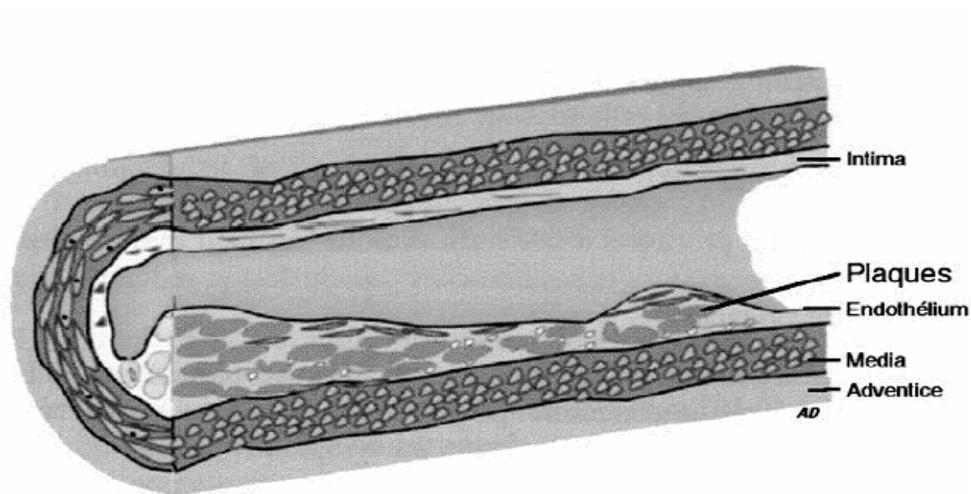


Figure1.4: Plaque d'athérosclérose non compliquée (26)

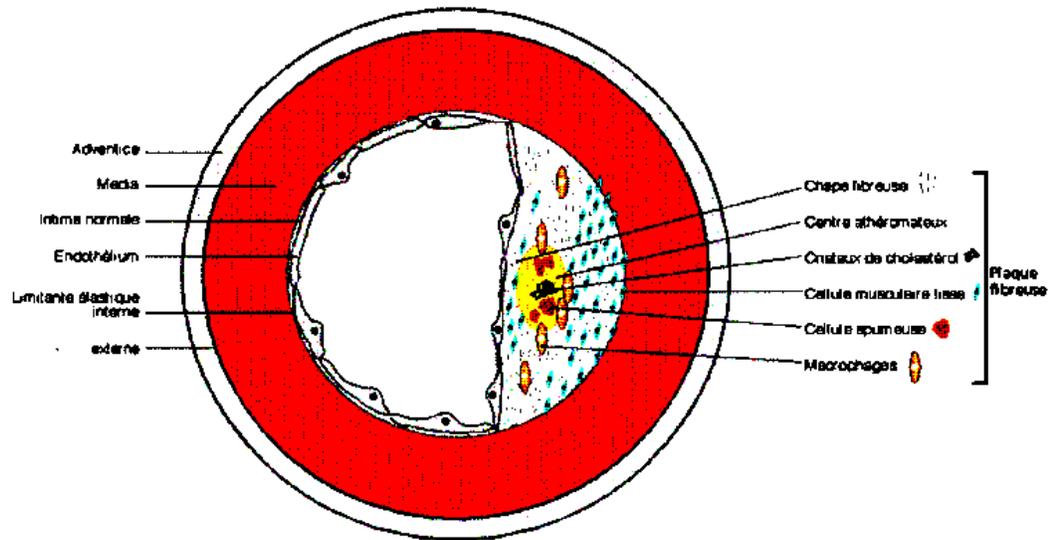


Figure1. 5 : Plaque d'athérosclérose non compliquée (26)

- L'hémorragie :

C'est la formation d'un hématome généralement entre la plaque et la média qui est dû : soit à la richesse vasculaire de la plaque (39), soit à la pénétration de sang venant de la lumière artérielle à travers une ulcération (22). Cet hématome peut distendre la plaque accentuant un effet de sténose, se propager en décollant l'intima du média et réalisant un hématome disséquant (39)

- La thrombose :

La thrombo-résistance est compromise, lorsque l'endothélium est rompu et lésé par une simple fissuration ou une ulcération (39). Le point de départ est l'adhésion plaquettaire, formation d'un thrombus blanc, édification d'un réseau de fibrine dans les mailles aboutissant à la formation d'un néo thrombus mixte ou rouge. Ce qui va obstruer brusquement la lumière artérielle résiduelle (22).

- Les calcifications:

A tous ces processus s'ajoutent des phénomènes de calcifications (22) qui sont un avatar habituel de toute sclérose organique. Il s'agit simplement d'un passage obligatoire, des

ions phosphocalciques fixés sur la trame collagène d'une phase liquide à une phase cristalline solide (39) aboutissant à la formation de plaques fibrocalcaires (stades VII et VIII).

1.6. Principaux troubles cardiovasculaires :

1.6.1. Accident vasculaire cérébral :

L'AVC survient presque toujours brutalement et cause des lésions cérébrales attribuables à un manque d'oxygène dans le cerveau. Dans un tiers des cas, il peut entraîner la mort si le patient n'est pas traité assez rapidement. Par la suite, pour un autre tiers des cas, l'AVC risque de laisser certaines graves séquelles motrices chez ceux qui s'en remettent : paralysie partielle ou complète d'une moitié du corps (hémiplégie), troubles du langage parlé et écrit (aphasie). Dans trois cas sur quatre, ce trouble cardiovasculaire frappe des personnes de 65 ans et plus. Il existe deux types d'AVC :

- **L'accident ischémique :**

Se déclenche à la suite de la formation d'un caillot (thrombose) qui obstrue les vaisseaux alimentant le cerveau. Plusieurs raisons peuvent expliquer ce phénomène qui est à l'origine de 75 % des AVC, mais le plus souvent il s'agit d'athérosclérose.

- **L'hémorragie cérébrale :**

Résulte de la rupture d'un vaisseau sanguin dans le cerveau qui prive celui-ci d'oxygène. Ce problème représente environ 25 % des cas d'AVC et peut découler de l'hypertension, qui exerce une pression accrue sur des parois artérielles déjà endommagées par l'athérosclérose.

1.6.2. Angine de poitrine.

Elle donne lieu à des crises de douleur à la poitrine qui durent en général quelques minutes et qui se produisent souvent lors d'un effort. L'angine s'explique par un rétrécissement d'une ou plusieurs artères coronaires, qui amènent l'oxygène au cœur. Ce rétrécissement est dû à l'athérosclérose.

1.6.3. L'infarctus du myocarde (IDM).

Est une des complications majeures de l'athérosclérose des artères coronaires (30). Il s'agit d'une nécrose ischémique systématisée du muscle cardiaque le plus souvent due à une thrombose occlusive brutale d'une artère coronaire. Cette occlusion coronaire aiguë par un

thrombus survient le plus souvent sur une plaque d'athérome devenue instable à la suite d'une érosion, d'une ulcération, d'une fissuration ou d'une rupture (40) (Figure1. 6). La gravité de l'infarctus tient surtout à son étendue : plus l'artère obstruée irrigue une zone importante, plus l'infarctus est grave (fig.1.7)

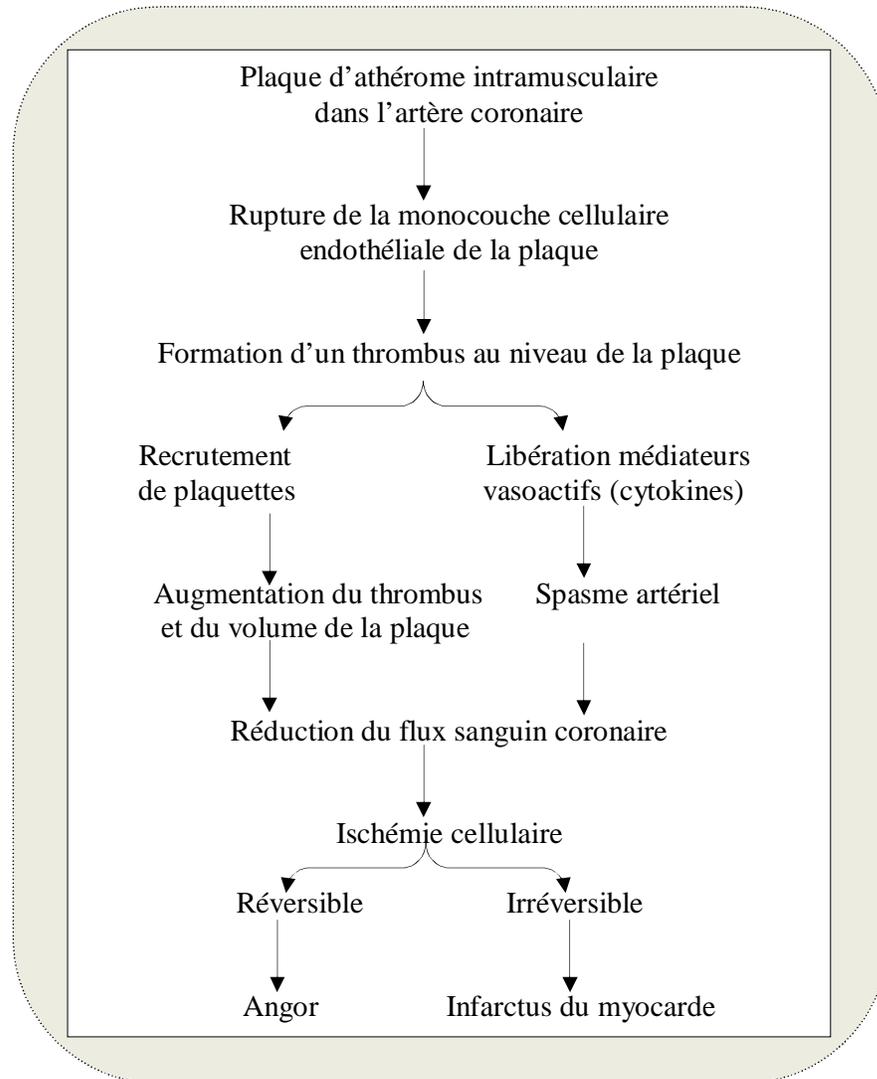


Figure1. 6: Mécanisme de formation de l'infarctus du myocarde (43)

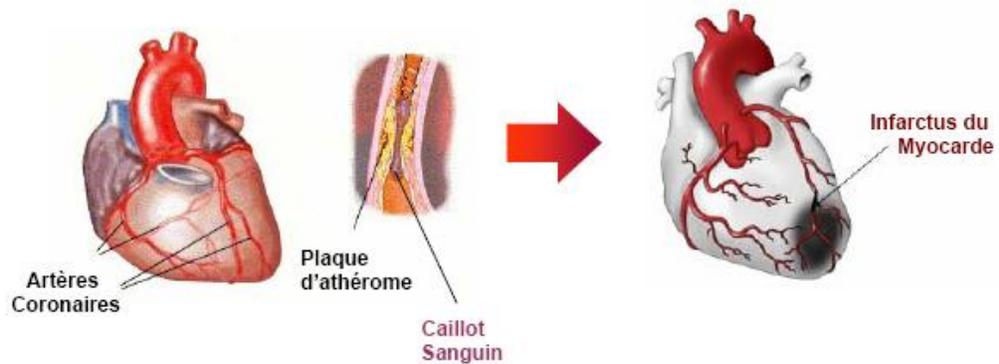


Fig.1.7 complications majeures de l'athérosclérose des artères coronaires (IDM). (44)

1.6.4 Artériopathie des membres inférieurs. (AOMI)

L'artérite (artériopathie) des membres inférieurs est une des expressions de l'athérosclérose lorsqu'elle touche les artères destinées à la vascularisation des membres inférieurs (aorte terminale, iliaques, fémorales, poplitées, artères jambières)

Elle est plus fréquente chez l'homme et se manifeste cliniquement surtout à partir de la 6^{ème} décennie.

Facteurs de risque vasculaire

- . Tabagisme : Il est le facteur de risque le plus fréquemment présent.
- . Dyslipidémie : Elle est retrouvée moins fréquemment qu'au cours de la maladie coronarienne. Outre l'augmentation du LDL cholestérol, le profil dyslipidémique le plus fréquemment retrouvé associe hypertriglycéridémie et HDL cholestérol bas.
- . Diabète : Il aggrave considérablement le pronostic fonctionnel et vital de l'artériopathe. Cette gravité justifie une recherche correcte et systématique de ce trouble métabolique.
- . Hypertension artérielle : L'HTA multiplie par 2 le risque de développer une AOMI ; elle est retrouvée chez près de 50% des artériopathes.
- . L'âge et le sexe : L'AOMI est plus fréquente chez l'homme au delà de 60 ans.

2. STRUCTURE ET METABOLISME DES LIPOPROTEINES :

Les lipides majeurs dans le corps sont les triglycérides (TG), le cholestérol libre (CL), le cholestérol estérifié (CE) et les phospholipides (50,51). Les triglycérides servent comme source d'énergie et sont stockés dans les tissus adipeux, le cholestérol sert comme composant des membranes cellulaires, comme précurseur des hormones stéroïdes et des acides biliaires, les phospholipides sont des composants majeurs des membranes cellulaires et lipoprotéines et transporteurs des lipides. Les lipides, principalement le cholestérol estérifié et les triglycérides (TG), sont des molécules hydrophobes. Elles ne peuvent donc pas circuler librement dans le plasma et doivent être associées à des apolipoprotéines pour être véhiculées dans l'organisme. Cet ensemble lipides-apolipoprotéines forme les lipoprotéines.

2.1 Structure générale des lipoprotéines

Les lipoprotéines circulantes sont des microémulsions, elles ont une structure généralement identique composée d'une enveloppe sphérique de molécules hydrophiles (cholestérol libre, phospholipides et apolipoprotéines) et d'un noyau central constitué de molécules strictement insolubles dans l'eau ou hydrophobes (cholestérol estérifié et triglycérides) (fig. 2.1). Parmi les propriétés des lipoprotéines qui méritent d'être soulignées car elles ont des implications physiologiques importantes il y a :

Les apolipoprotéines peuvent être séparées en deux catégories, les apolipoprotéines structurales intégrées dans la couche périphérique et ne pouvant la quitter, et les apolipoprotéines libres faiblement liées qui font l'objet d'échanges entre lipoprotéines, le type d'apolipoprotéines, la quantité de cholestérol estérifié et de triglycérides varient d'une lipoprotéine à l'autre. On en distingue ainsi différentes classes selon leur densité, leur taille et leur composition chimique et propriétés physiques

2.1.1. Classification et nomenclature des lipoprotéines :

La classification des lipoprotéines utilisée en biologie clinique est basée sur 2 propriétés physiques :

- La charge électrique : Les lipoprotéines ont une charge électrique variable selon leur composition protéique.
- Leurs densité : Les lipoprotéines ont une densité qui varie principalement avec leur richesse relative en lipides. (52.53)

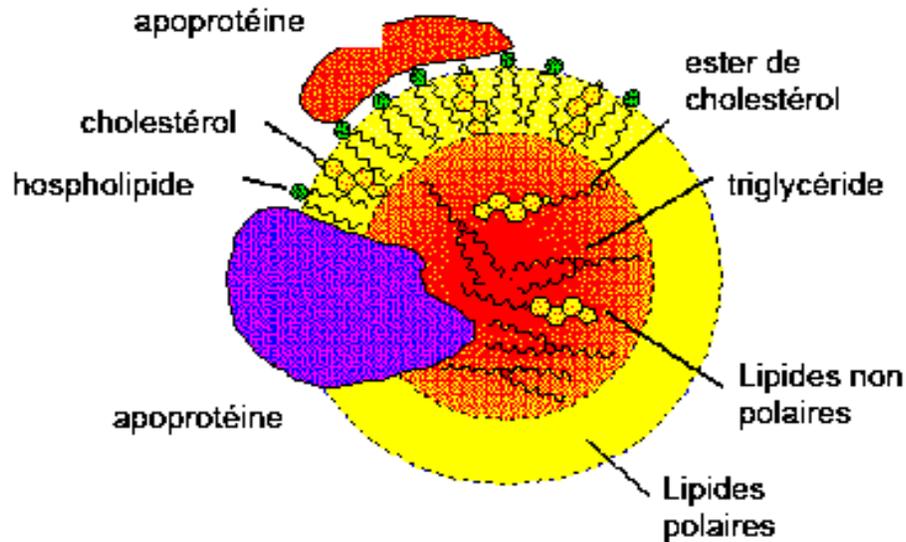


Fig. (2.1) : structure générale d'une lipoprotéine

2.1.1.1. Classification selon leur mobilité électrophorétique :

Les lipides polaires et les apolipoprotéines de la couche périphérique confèrent aux lipoprotéines une charge électrique permettant leur séparation lorsqu'un échantillon de sérum est soumis à l'action d'un champ électrique (54). La première classification des lipoprotéines a été proposée par Blix et al. 1941 (52), qui montrèrent que les lipides d'un plasma normal ont une migration électrophorétique équivalente à celle des α_1 et β globulines sur support de papier (55). Puis l'emploi d'autres supports (papier avec tampon albumineux, gel d'agarose) permit de mettre en évidence la présence de lipoprotéines au niveau du dépôt et en position α_2 (pré- β). L'électrophorèse de zone (fig. 2.2) a été la première technique permettant une classification des lipoprotéines plasmatique en 4 fractions (55):

- Chylomicrons, lipoprotéines ne migrant pas.
- Les alpha 1 lipoprotéines ayant une mobilité électrophorétique comparable à celle des alpha globulines.
- Les alpha 2 lipoprotéines ou pré-béta lipoprotéines ayant une mobilité électrophorétique comparable à celle des alpha 2 globulines.
- Les bêta lipoprotéines ayant une mobilité électrophorétique comparable à celle des bêta globulines.

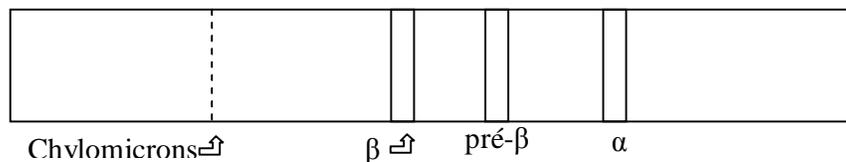


Fig. (2.2) : mobilité électrophorétique sur gel d'agarose des lipoprotéines

2.1.1.2 Classification selon leur densité :

Les lipoprotéines qui ont une densité inférieure à celle des protéines, qui est variable selon les fractions, cette propriété permet de les séparer des protéines et entre elles par ultracentrifugation de flottation.

Dans les années 50, Goffman et al. utilisent le fait que les lipoprotéines se distinguent par des proportions différentes (une partie protéique et une partie lipidique) pour proposer une classification basée sur leur comportement dans un champ gravitationnel. (56). L'ultracentrifugation a donc permis d'isoler différentes classes de lipoprotéines :

- les chylomicrons, densité < 0.94
- les lipoprotéines de très faible densité (VLDL), $0.94 < \text{densité} < 1.006$
- les lipoprotéines de basse densité (LDL), $1.006 < \text{densité} < 1.1.063$
- les lipoprotéines de haute densité (HDL), densité > 1.063

2.1.1.2.1. Les chylomicrons :

Les chylomicrons sont de très grosses particules de densité inférieure à 0,94 composés principalement de triglycérides (85-92%) et de cholestérol estérifié (1-3%) composant le noyau, ainsi que de phospholipides (6-12%) et de protéines (1-2%) composant la surface, ils transportent les graisses d'origine alimentaire. On ne les retrouve dans la circulation qu'après un repas riche en graisses. Les protéines composant les chylomicrons sont essentiellement l'apoB-48 qui est nécessaire à l'assemblage du CM (57,61) synthétisée dans l'anthérocyte, mais aussi des apo AI, AII, AIV, CI, CII, CIII, et E.

2.1.1.2.2. Les Lipoprotéines de très basse densité (VLDL) :

Les VLDL (Very Low Density Lipoprotein) sont pratiquement toutes produites par le foie alors qu'une faible proportion provient de l'intestin, de densité inférieure à 1,006, elles sont abondantes dans la circulation quelques heures après un repas. Elles sont aussi riches en

triglycérides (environ 55%) aussi qu'une faible proportion de cholestérol (12% d'EC, 7% de CL), 18% de PL et des apolipoprotéines qui représentent 10% (L'apo B100, apoC-I, apoC-II, apoC-III et apoE). L'apo B-100 est requise à l'assemblage et à l'intégrité structurelle du VLDL, alors que les autres apo peuvent subir des échanges avec d'autres lipoprotéines (61, 58,59)

2.1.1.2.3. Les lipoprotéines de basse densité :

La densité des LDL (Low Density Lipoprotein) varie entre 1.019 et 1.060g/ml. Les LDL se caractérisent par un contenu relativement élevé en cholestérol comparativement à leur teneur en triglycérides (54), elles sont composées d'environ 6% de TG, 42% d'CE, 8% de CL, 22% de PL et 22% de protéines. Une seule copie de l'apo B-100 est présente dans une LDL et elle est nécessaire au maintien de l'intégrité structurelle de la particule, les apo C1, CII, CIII et E sont retrouvées en faible quantité. Les IDL (Intermediate Density Lipoproteine) ou (LDL1) sont une sous fraction de LDL de densité comprise entre 1,006 et 1,019. Habituellement absentes chez un sujet normal à jeun, elles sont riches en cholestérol en TG et en apo E. Les LDL peuvent être classées soit en phénotype A (grosses LDL) ou en phénotype B (petites LDL). Une autre classification permet de classer les sous populations selon leur taille, de LDL₁ à LDL₇. Les LDL petites et denses sont considérées comme étant la sous population la plus athérogène (61, 58,59)

2.1.1.2.4. Les lipoprotéines de haute densité :

Les HDL (High Density Lipoprotein) sont des particules composées de lipides et de protéines, des particules de faible diamètre (diamètre entre 50 et 150 Å) et de densité élevée (>1.063 g/ml), elles sont très hétérogènes en raison de leur contenu variable en lipides, enzymes et apolipoprotéines. La densité élevée de ces lipoprotéines est attribuable à leur contenu relativement élevé en protéines, dont la plus importante est l'apoA-I (70% du contenu protéique) et, dans une moindre proportion, l'apoA-II (20%). Les HDL peuvent également contenir l'apoE, l'apoCIII, CI, CII, D dans une faible proportion. La classe des HDL est composée des α -HDL et des pré- β -HDL que l'on distingue selon leur distance de migration électrophorétique sur gel d'agarose. La majorité du cholestérol véhiculé par les (HDL-C) est présent dans la fraction α -HDL, composée de HDL relativement gros, de forme globulaire et riche en lipides. A son tour cette sous fraction de HDL peut être séparée en HDL2 et en HDL3, qu'on distingue également selon leur taille et densité, les HDL3 étant plus petits (70 à 90 Å une densité de 1.125 à 1.210 g/ml) et plus denses que les HDL2 (90 à 100 Å,

une densité de 1.063 à 1.125 g/ml) (61,63) .Les pré- β -HDL, quant à eux, peuvent être considérées comme des HDL immatures. Elles sont de formes discoïdes, relativement plus petites que les α - HDL et pratiquement dépourvues de lipides, étant seulement composées d'une ou deux molécules d'apoA-I et de quelques molécules de phospholipides. 5 à 15% de l'apoA-I totale est contenue au niveau des pré- β -HDL, qu'on retrouve principalement dans l'espace extra vasculaire. (64)

2.1.1.2.5. La lipoprotéine (a) :

La Lp (a) est une lipoprotéine de type LDL, riche en cholestérol (CE 36%, CL 9%), il s'agit d'une particule LDL modifiée : une molécule d'apo (a) est fixée par un lien disulfure sur la molécule d'apo B-100, la densité des ces lipoprotéines est intermédiaire entre les LDL et HDL. L'apo (a) serait synthétisée par le foie indépendamment de la synthèse de l'apo B-100 et serait relâchée en circulation, où elle se grefferait à une LDL. (Fig. 2.3).

2.1.1.3. Classification selon la taille :

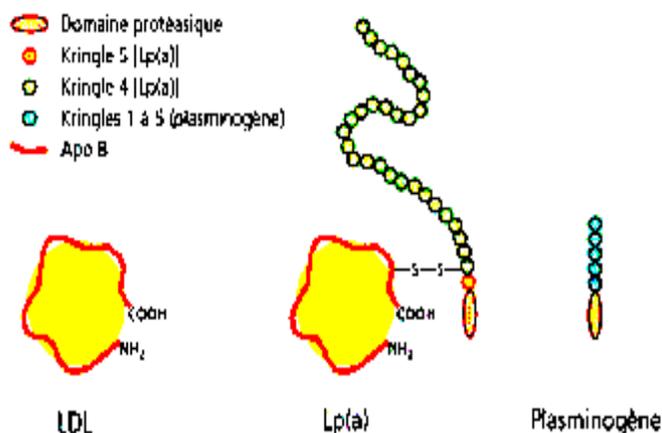
Il existe une relation inverse entre la taille et la densité des lipoprotéines. L'électrophorèse dans un gel réticulé dont la taille des pores diminue depuis le point de dépôt, permet de séparer 4 classes des lipoprotéines en fonction de leur taille qui correspondent approximativement aux classes séparées par ultracentrifugation :

- Une fraction de très grande taille ,100 - 1000 nm correspondant aux chylomicrons
- Entre 30 et 70 nm sont trouvés les VLDL
- Entre 18 et 25 nm sont trouvés les LDL
- Les plus petites lipoprotéines, correspondant aux HDL, peuvent être séparées en 2 sous fractions de caractéristiques voisines : les HDL2 de diamètre 10 à 13 nm et les HDL3de diamètre 7 à 10 nm.
- Dans la zone 25 à 30 nm se trouvent les lipoprotéines mineurs, la lipoprotéine Lp (a) de diamètre voisin de 28 nm, la règle de relation inverse entre taille et densité n'est pas respectée par cette lipoprotéine puisqu'elle se situe dans un domaine de densité entre 1.050 et 1.120.

2.1.1.4. Classification selon le contenu en apolipoprotéine :

Plusieurs auteurs ont proposé l'utilisation des apolipoprotéines comme marqueur spécifique pour la définition et la classification des lipoprotéines plasmatiques .Les

lipoprotéines sont nommées d'après leurs compositions en apolipoprotéines et peuvent être divisées en deux groupes (73,74)



(Fig.2.3) Structures comparées des LDL, de la Lp(a) (65) et du plasminogène (66)

- Les lipoprotéines qui contiennent une seule apolipoprotéine sont appelées lipoprotéines simples ou primaires. Ex : LpAI, LpB ...
- Les lipoprotéines qui contiennent deux ou plusieurs apolipoprotéines sont appelées lipoprotéines complexes. Ex : Une particule contenant les apoB, CIII, et E et sera désignée par LpB:CIII:E.

Les particules HDL peuvent être classées selon la composition en apolipoprotéine (A-I, AII, A-IV, C-I, C-II, C-III, D, E). Deux lipoprotéines contenant des apolipoprotéines A-I et A-II ont été nommées Lp AI et la LpAI : AII.

Chaque famille de lipoprotéine représente en fait un système polydispersé c'est ainsi que les particules contenant l'apoB (Lp-B) ou l'apo AI (Lp-AI) peuvent être retrouvées dans toutes les classes de densité. Des travaux récents ont révélé que l'utilisation de ce concept permet d'améliorer la connaissance du métabolisme des lipoprotéines ainsi que le dépistage du risque cardiovasculaire (71).

2.2. Les apolipoprotéines :

L'apolipoprotéine représente la partie intelligente de la lipoprotéine. Elle est dénommée par une lettre de l'alphabet (A, B, C, D, E, etc..) selon la nomenclature

d'Alaupovic (73). Les apolipoprotéines sont composées de 4 principales classes : les apoA, les apoB, les apoC, et les apoE. Ces apolipoprotéines ont des fonctions de structure, de liaison, de cofacteur et d'activation. Plus d'une dizaine d'apolipoprotéines ont été identifiées. Elles possèdent généralement une structure commune une hélice alpha-amphipathique. Cette hélice a des faces polaires et non polaires qui interagissent avec les solvants et le milieu hydrophobe à la surface de la lipoprotéine (76). Les apolipoprotéines ont un rôle important dans le processus de modulation des triglycérides et du cholestérol dans le transport des lipides ainsi qu'une fonction de structure des lipoprotéines.

Tableau 2.1 : Caractéristiques physiques et chimiques des lipoprotéines plasmatiques humaines (67, 68, 69, 70, 71,72)

Lipoprotéine	Mobilité électrophorétique	Densité	Taille (nm)	Proportion EC/TG	Principale apolipoprotéines
chylomicrons	Pas de migration	0.93	75-1200	1/19	B48, E, C
VLDL	pré- β	0.93-1.008	30-80	1/3.3	B100,E, C
IDL	pré- β lent	1.008-1.019	27- 35	1/3.5	B100,E
LDL	β	1.019-1.063	18- 27	1/0.23	B100
HDL2	α	1.063-1.125	9- 12	1/0.22	A1, AII, C
HDL3	α	1.125-1.210	7- 9	1/0.19	A1, AII, C
pré- β HDL	pré- β	1.210-1.250	< 7(disque)	nd	A1
Lp (a)		1.040-1.115	25		B100- (a)

2.2.1. Rôles des apolipoprotéines :

Les lipoprotéines sont caractérisées par la présence de protéines spécifiques de poids moléculaire variable à leur surface appelées les apolipoprotéines. Elles ont une double fonction de structure et de régulation métabolique :

§ elles assurent la cohésion du complexe lipidique et sa solubilisation ;

§ elles agissent comme cofacteur et / ou activateur de nombreuses enzymes plasmatiques et elles servent de ligands pour les interactions avec les protéoglycanes endothéliaux et des récepteurs cellulaires des lipoprotéines.

Lipoprotéines simples	Lipoprotéines complexes
Lp-AI	Lp-AI : AII
Lp-AII	Lp-AI : E
Lp-B	Lp-AI : CIII : CII : CI
Lp-CIII	Lp-B : E
Lp-E	Lp-B : CIII : CII : CI
	Lp-B: CIII : E :CII : CI
	Lp-B : (a)

Tableau 2.2 : Classification selon le contenu en apolipoprotéines

2.2.2. Structure et propriétés des apolipoprotéines :

2.2.2.1. L'apolipoprotéine A-I :

Apolipoprotéine A-I (apo A-I) est le constituant majeur des protéines HDL plasmatiques et joue un rôle important dans le transport et le métabolisme des lipides. Elle comprend 245 acides aminés et est synthétisée par le foie et l'intestin. Sa synthèse est stimulée par les œstrogènes. L'apoAI peut être séparée en 6 isomorphes, mais c'est l'apoAI₄ qui est la plus importante.

Plusieurs études épidémiologiques ont démontré que la concentration des HDL-C et apo A-I sont inversement corrélés au risque de développer des maladies cardiovasculaire (79,80).

ApoA-I médiate le transport reverse du cholestérol en agissant comme ligand pour l'HDL-recepteur (81) et favorise l'efflux du cholestérol du tissus périphériques au foie (82). En plus, in vivo c'est l'activateur majeur du lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT), l'enzyme qui catalyse l'estérfication du cholestérol dans le plasma (83). Le gène qui code pour l'apo A-I se trouve sur le cluster avec les gènes de l' apo C-III et apo A-IV sur le bras long du chromosome 11 (84,85).

2.2.2.2. L'apolipoprotéine A-II :

L'apoA-II est la deuxième apolipoprotéine des HDL qui approximativement représente 20% de masse protéique de ces HDL. Son poids moléculaire est de 8.5 kDa.

C'est un dimère formé de deux chaînes protéiques de 77 acides aminés reliées par un pont dissulfure (86), sécrété sous forme de pro-apoAII principalement par le foie et l'intestin. ApoAII a plus d'affinité pour les lipides qu'apoAI. L'apoAI dans l' HDL est facilement remplaçable par apoAII (87).

2.2.2.3. L'apolipoprotéine A-IV :

L'apolipoprotéine Humain A-IV (apo A-IV) est une glycoprotéine plasmatique de masse moléculaire 46 kDa, constituée de 376 résidus d'acides aminés (88,89). Apo A-IV est synthétisé dans les entérocytes de l'intestin grêle pendant l'absorption des lipides comme pre- apo A-IV. Le gène apo A-IV est localisé sur le chromosome 11q et lié avec apo A-I et apo C-III gènes (90,91).

La protéine mature est sécrétée dans la lymphe incorporée dans la surface des chylomicrons naissants (92,93). Après entrée dans la circulation sanguine les concentrations moyennes de l'apo A-IV plasmatique varient entre 14 à 37 mg/dl selon les déterminations par des méthodes immunologiques (94, 95,97). Le rôle précis de l'apoA-IV n'est pas encore clair, plusieurs hypothèses ont été proposées :

- Rôle dans le métabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides et HDL. In vitro des études ont démontrés que l'activation de la lipoprotéine lipase par apo-CII peut être médié par l'apoA-IV (98).
- Rôle au niveau du tissu interstitiel dans le transport de retour du cholestérol vers le foie comme activateur pour la lécithine cholestérol- acyl transférase l'enzyme responsable de l'estérification du cholestérol (99,100,101,102,103).

La détermination génétique du polymorphisme de l'apoA-IV est détectée chez l'homme (104,105) et d'autres animaux mammifères (106) grâce aux techniques immunologiques et d'électrolocalisation, plusieurs isoformes de l'apoA-IV ont été détectés .L'isoforme le plus commun dans toutes les populations étudiées est l'apoA-IV-I suivie de l'isoforme apoA-IV-2 . Autres isoformes rare (apo A-IV-0, apo A-IV-3, apo A-IV-7, apo AIV- Tokyo) ont été trouvés (107, 108,109)

2.2.2.4. L'apoprotéine B :

L'apoprotéine B est importante pour le transport du cholestérol et des triglycérides ainsi que pour leur absorption cellulaire, par l'intermédiaire des récepteurs. L'apolipoprotéine B est le principal composant des LDL et des IDL mais aussi un composant important des VLDL et des chylomicrons. Chez l'homme l'apoB existe sous deux formes: apoB-100 et apoB-48,

Tableau 2.3: Identité, expression tissulaire, distribution plasmatique et fonction des principales apolipoprotéines (77,78)

Nom	Poids moléculaire	Tissu	Distribution	Fonction
ApoA1	28000	Foie, intestin	Chylo, HDL	Structurelle : activateur physiologique de la LCAT; efflux de cholestérol
ApoAII	17000	Foie, (intestin)	HDL	Structurelle : activateur inhibiteur de la HL ; efflux de cholestérol
ApoAIV	46000	Foie, intestin	Chylo. HDL	Transport reverse du cholestérol : activateur de la LCAT : métabolisme des lipoprotéines riche en TG
ApoAV		foie		métabolisme des lipoprotéines riche en TG
ApoB100	55000	foie	VLDL, IDL, LDL	Structurelle : synthèse et sécrétion des VLDL ; ligand du récepteur LDLR
ApoB48	275000	intestin	chylomicrons	Structurelle : synthèse et sécrétion des chylomicrons; ligand du récepteur B48R
apoCI	63000	foie	Chylomicrons, VLDL, HDL	Inhibiteur de la CETP activateur de la LCAT, inhibiteur de la liaison aux LDLR, LRP, et VLDLR
apoCII	88000	Foie(intestin)	Chylomicrons, VLDL, HDL	Activateur de la LPL
apoCIII	88000	Foie (intestin)	Chylomicrons, VLDL, HDL	Inhibiteur de la LPL inhibiteur de la captation hépatique des lipoprotéines riche en TG
apoD	33000	Foie, intestin, rate, pancréas, cerveau, surrénale, rein	HDL, LDL, VLDL	Transport reverse du cholestérol (?)
ApoE	38000	Foie, macrophage, cerveau	Chylo, VLDL, IDL, HDL	Ligand des récepteurs LDLR et LRP
Apo(a)	300000 à 800000	Foie	Lp (a)	

attachés aux lipides, apoB48 se trouve à des concentrations très basses dans le plasma à jeun, pour l'apoB100 sa concentration varie entre 60 à 120 mg /dl (110). apoB-100 dans les VLDL et les LDL (90% de l'apoB100 dans la fraction LDL) et apo B-48 dans les chylomicrons. L'apo B-100 est une grosse molécule de 4556 acides aminés synthétisée par le foie, alors que

l'apo B-48 (partie N-terminale de l'apo B-100) est avant tout formée dans l'intestin grêle, elle contient les 2152 premiers acides aminés coté N-terminal de l'apoB100. C'est parce que l'apoB48 ne contient pas la zone reconnue par le récepteur des LDL qu'elle ne peut pas s'y fixer, à l'inverse de l'apoB100 (111). Elle est appelée ainsi à raison de sa taille qui représente 48% de celle de l'apoB100. L'apoB48 et l'apoB100 sont codées par le même gène et l'apoB48 résulte d'une modification post-transcriptionnelle (114)

Le gène apoB de taille de 43kb (cDNA 14121 nucléotides), est composé de 29 exons et 28 introns dont les larges exons sont l'exon 26 (7572 bp) et l'exon 29 (1906 bp), sont exprimé principalement dans les cellules hépatiques et intestinales (épithéliales) (115)

La longueur de la protéine mature de l'apoB-100 composée de 4536 acides aminés de poids moléculaire approximativement égale à 550 (kDa), et 2152 acides aminés pour l' apoB-48 avec un poids moléculaire de 264 kDa (116,117,118,119).

2.2.2.5. Les apolipoprotéines C :

La famille des apolipoprotéines C comprend trois isoprotéines CI, CII, CIII Avec 3 isomorphes (apoCIII₀, CIII₁, CIII₂) de poids moléculaire faible entre 6000 et 9000 avec moins de 100acides aminés. Elles sont facilement échangeables entre les lipoprotéines.

- L'apoC-II est principalement exprimée dans le foie et l'intestin. La partie C-terminale de l'apoC-II est essentielle à l'activation de la LPL. Elle possède trois sites différents, un site de liaison avec les phospholipides (région 43-51), un site de liaison à la lipoprotéine lipase (120,67), et un site d'activation de la lipoprotéine lipase (région 55-à 114).
- § L'apo CI active la lécithine cholestérol acyl transférase in vitro ce qui suggère sa participation à l'estérification du cholestérol des HDL.
- L'apoC-III est exprimée principalement dans le foie et en plus faible concentration dans l'intestin. L'apoC-III est le plus spécifique inhibiteur de la LPL. Il a été démontré que l'apoC-III a une propriété inhibitrice non compétitive face à l'apoC-II, ce qui démontre que l'apoC-III a un effet d'inhibition directe sur la LPL.

2.2.2.6. L'apoprotéine D :

L'apoprotéine D a été originellement identifiée comme une composante des HDL, joue un rôle dans le mécanisme de transport du cholestérol, en faisant partie avec l'apoAI et la lécithine cholestérol acyl transférase d'un complexe (cholesteryl -ester- transfer complex) responsable de l'efflux des esters de cholestérol des HDL des tissus périphériques vers le foie pour son catabolisme (148).

La concentration de l'ApoD est de 6.1 et de 6.8 umoles par litre de plasma respectivement chez l'homme et la femme (122)

2.2.2.7. L'apoprotéine E :

C'est un polypeptide de 299 acides aminés et de poids moléculaire 34kDa (149)

L'apoE joue un rôle dans la reconnaissance des lipoprotéines par les cellules. Deux types de récepteurs reconnaissent des séquences spécifiques sur l'apoE.

- Des récepteurs exclusivement hépatiques, spécifiques de l'apoE, qui captent les lipoprotéines d'origine intestinale concernant l'apoE.
- Des récepteurs qui reconnaissent l'apoB reconnaissent aussi l'apoE on les appelle donc des récepteurs B,E. Ceux-ci sont présents sur la plupart des cellules de l'organisme et sont régulés par le contenu cellulaire en cholestérol.

2.3. Métabolisme des lipoprotéines:

Les lipoprotéines représentent les formes de transport des lipides plasmatiques, fournissant aux organes et tissus les acides gras (par hydrolyse des triglycérides qu'elles véhiculent) et le cholestérol nécessaire à la synthèse membranaire et aux productions d'hormones stéroïdes et de sels biliaires.

Le métabolisme des lipoprotéines est complexe et fait intervenir de nombreuses réactions qui contrôlent la synthèse des lipides et des apolipoprotéines l'assemblage et la sécrétion des lipoprotéines, ainsi que leurs catabolisme total ou partiel dans la circulation et leur utilisation au niveau des tissus (123, 124,125). L'ensemble de ces réactions métaboliques dépend de l'intégrité structurale et fonctionnelle des apoprotéines, des récepteurs cellulaires des lipoprotéines, des enzymes lipolytiques et des protéines de transfert qui agissent dans la régulation d'homéostasie du cholestérol et des triglycérides .Il peut être divisé en trois voies (fig. 2.4) :

- § la voie exogène à partir de l'intestin vers les autres tissus (assurée par les chylomicrons)
- § la voie endogène qui assure le transport du cholestérol et des triglycérides synthétisés par le foie vers les tissus est assuré par les VLDL.et leurs produits de transformation, (IDL et LDL)
- § le transport inverse (reverse) du cholestérol ramenant le cholestérol excédentaire qui est assuré par l'HDL des tissus vers le foie.

Lors du jeun, il existe pratiquement dans le sang que des HDL et LDL, tandis qu'en période poste prandiale apparaît une sécrétion intestinale accrue de chylomicrons suivie d'une sécrétion hépatique de VLDL.

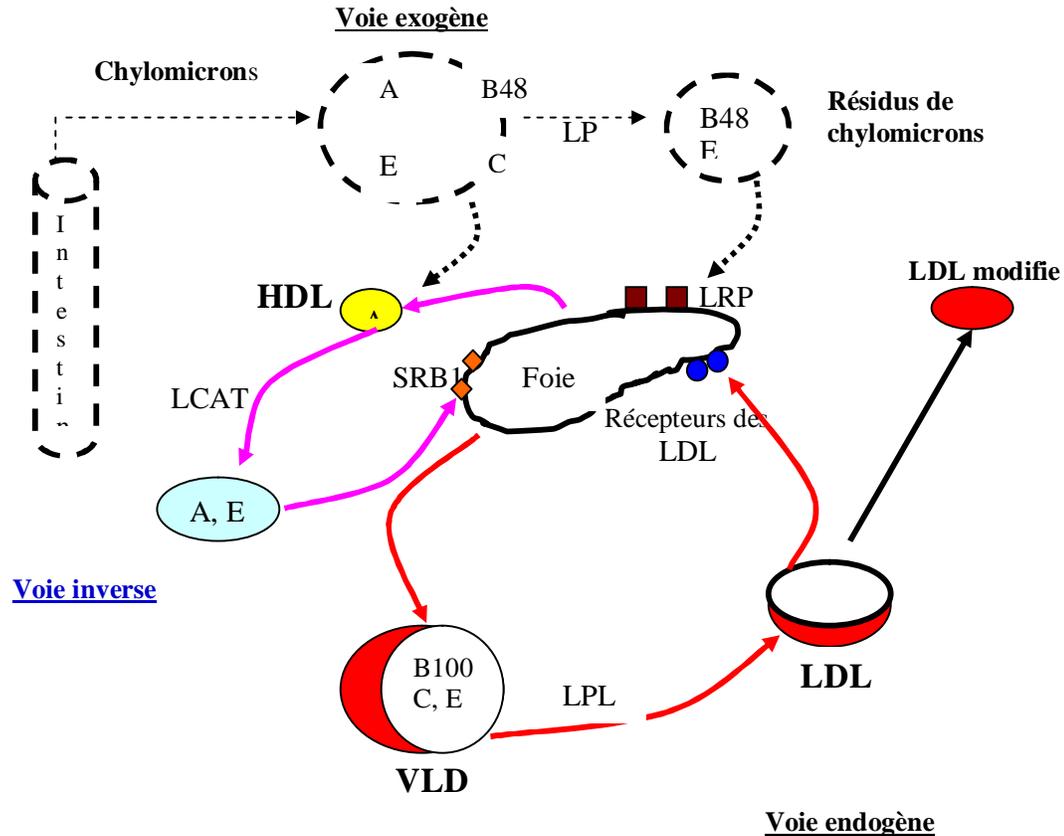


Fig. (2.4) Schéma général du métabolisme des lipoprotéines (23)

2.3.1 Les chylomicrons :

L'origine des chylomicrons est uniquement intestinale (126), Les produits de la digestion lipidique : les acides gras, les mono glycérides, le cholestérol libre, les lysophospholipides sont absorbés par les entérocytes et utilisés pour synthétiser les triglycérides et phospholipides qui seront incorporés dans les chylomicrons ,ces lipoprotéines composés à près de 90 % de triglycérides , spécifiquement synthétisées par les entérocytes en période postprandiale (127). La formation des chylomicrons nécessite la synthèse d'apoprotéine B48, AI , AII, et AIV . Les chylomicrons passent dans la lymphe puis dans le

sang , étapes au cours desquelles ils acquièrent les apoE et l'apoC et du CE aux dépend des HDL. (128)

2.3.1.1 Catabolisme intravasculaire des chylomicrons :

Dans la circulation les chylomicrons sont rapidement épurés de 90% de leurs triglycérides par la lipoprotéine lipase, la présence de l'apoprotéine C-II à la surface des chylomicrons est un activateur de cette enzyme (C-III est un inhibiteur de la LPL). Parallèlement à l'hydrolyse des triglycérides, les chylomicrons perdent d'autres constituants phospholipides, et apolipoprotéines principalement apoprotéines A-I, A-II et C de surface qui rejoignent le pool HDL. Les chylomicrons représentent la principale source de phospholipides et d'apoAI pour les HDL. Des acides gras résultant de l'hydrolyse des triglycérides des chylomicrons sont captés par les tissus musculaire et adipeux et peuvent être utilisés comme source énergétique ou de stockage sous forme de triglycérides.

Une partie de chylomicrons hydrolysés subit des replis de la couche périphérique (du fait de l'hydrolyse des TG) qui vont se détacher sous forme d'éléments discoïdaux , formés d'une double couche de PL, Cholestérol non estérifié et d'apoA , C et E et qui ont une densité HDL (75). Ces HDL naissantes vont subir des transformations dont les plus importantes sont : Estérification du cholestérol par la LCAT et l'échange des constituants avec les HDL, conduisant à la formation de particules sphériques avec du CE au centre et des PL en surface qui leur permettent de se charger de CL au contact des tissus. Le reste des chylomicrons hydrolysés appelé « Remnants de chylomicrons » ou particules résiduelles s'enrichissent en CE, transporté par la CETP en provenance des HDL. En échange les chylomicrons donnent des TG qui n'ont pas subi l'hydrolyse aux HDL. Les remnants de chylomicrons s'enrichissent donc en ester de cholestérol et en apoE. La perte de l'apoCII, réduit l'affinité de la particule, limitant ainsi l'hydrolyse des triglycérides et facilite sa captation hépatique.

2.3.1.2 Catabolisme hépatique des remnants de chylomicrons :

Le foie est responsable de la clairance des remnants de chylomicrons qui sont captés par des récepteurs LRP spécifiques de l'apoE .Les remnants apportent au foie du cholestérol et de triglycérides d'origine alimentaire. L'apoE joue un rôle important dans la clairance hépatique des remnants de chylomicrons elle est retardées chez les sujets homozygotes E2/E2 mais pas chez les hétérozygotes, les sujets atteints d'hyperlipoprotéïnémie de type III sont caractérisés par un ralentissement important de ce catabolisme par défaut de reconnaissance de l'apoprotéine E par le récepteur (129).

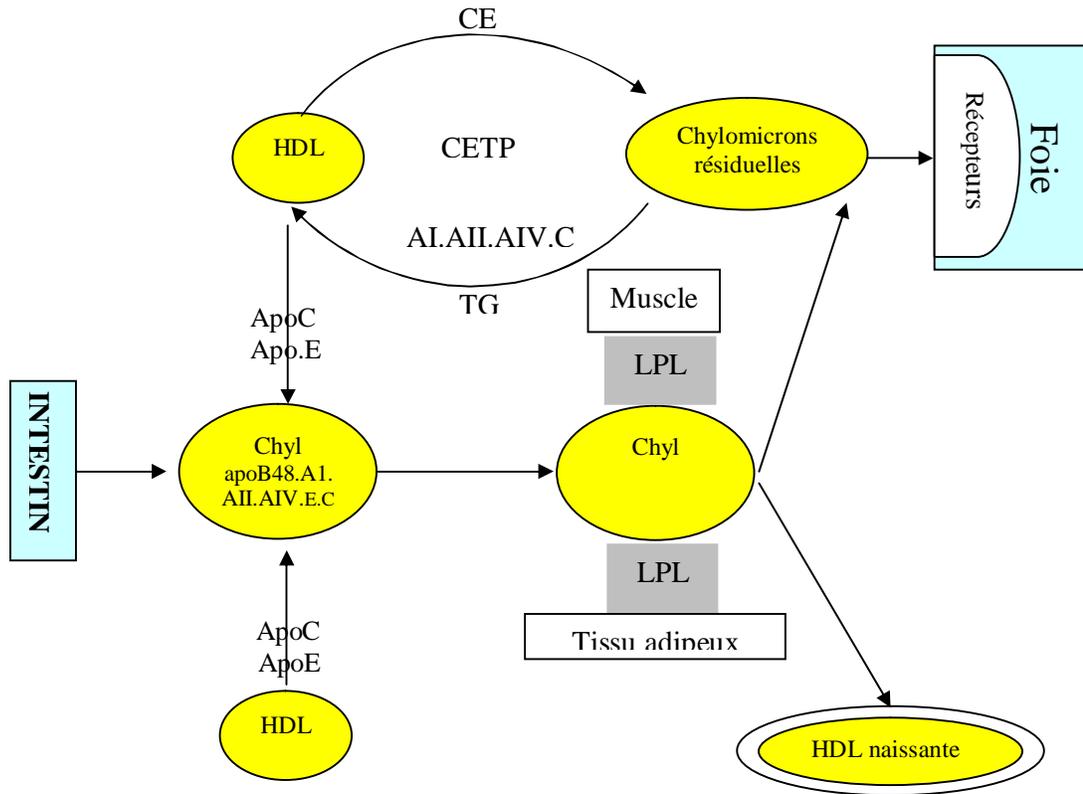


Fig. (2.5) .Transport des chylomicrons et les remnants des chylomicrons (23)

2.3.2. Métabolisme des VLDL :

2.3.2.1. Synthèse hépatique des VLDL :

La synthèse des VLDL se fait au niveau du foie à partir des triglycérides (TG) endogènes synthétisés à partir du glycerol-1-phosphate et d'acide gras (provenant de l'hydrolyse des remnants de chylomicrons ou de la lipolyse du tissu adipeux) qui sont le principal constituant des VLDL, et d'apoprotéines en particulier l' apoB100

Les VLDL naissantes acquièrent dans la circulation des apoprotéines C-II et E venant des HDL qui leur cèdent également du cholestérol. D'autres lipoprotéines ayant une densité proche à celles des VLDL hépatique sont secrétées par l'intestin et sont appelés VLDL intestinale (131) mais elles renferment de l'apoB48 au lieu de l'apoB100

2.3.2.2. Catabolisme des VLDL :

Le catabolisme des VLDL est semblable à celui des chylomicrons mais plus lentement, leurs demi-vie est de 6 à 12 heures.

Comme Les chylomicrons, les VLDL subissent l'action de LPL après s'être enrichis en apoC au contact des HDL .La proportion de CE augmente au cours du temps dans la circulation du fait de transfert à partir des HDL et grâce à la CETP.Ce transfert résulte de deux mécanismes :

- § Un transfert par échange des TG des VLDL et des esters de cholestérol grâce à la CETP.
- § Une estérification du cholestérol par des lécithines grâce à la CETP (présente dans certaines particules de (VLDL) La proportion du CE est de 2 à 10% à celle du cholestérol libre (131,126)

Des édifices plus petits enrichis en apoB et E se restructurent autour des esters de cholestérol et des molécules de TG restantes, et sont appelés IDL ou « remnants de VLDL ».

Les résidus de VLDL (ainsi que des chylomicrons) disposent d'un autre récepteur spécifique des apoE (133).et appelé LRP (low density lipoprotéine récepteur-related protein) présent sur les cellules hépatiques et les fibroblastes.

2.3.3. LDL :

Les LDL sont issues des IDL et constituent la dernière classe de lipoprotéines de la cascade des lipoprotéines contenant l'apo B-100 qui peut être reconnue par tout les récepteurs B, E, présent sur tous les tissus y compris les cellules hépatique (134,135) .. Par l'action des lipases, la particule VLDL originale, dans sa course vers la classe LDL, a perdu la majeure partie de ses TG et s'est ainsi retrouvée enrichie en EC. La taille des LDL est d'environ 220 à 272 Å et leur densité varie entre 1.019 et 1.060g/ml. Elles sont composées d'environ 6% de TG, 42% d'EC, 8% de CL, 22% de PL et 22% de protéines. Une seule copie de l'apo B-100 est présente dans une LDL et elle est nécessaire au maintien de l'intégrité structurelle de la particule. Les LDL sont hétérogènes dans la distribution de leur taille, de leur densité et de certaines de leurs propriétés. Même si toutes les LDL sont athérogènes, les LDL petites et denses sont considérées comme étant la sous-population la plus athérogène.

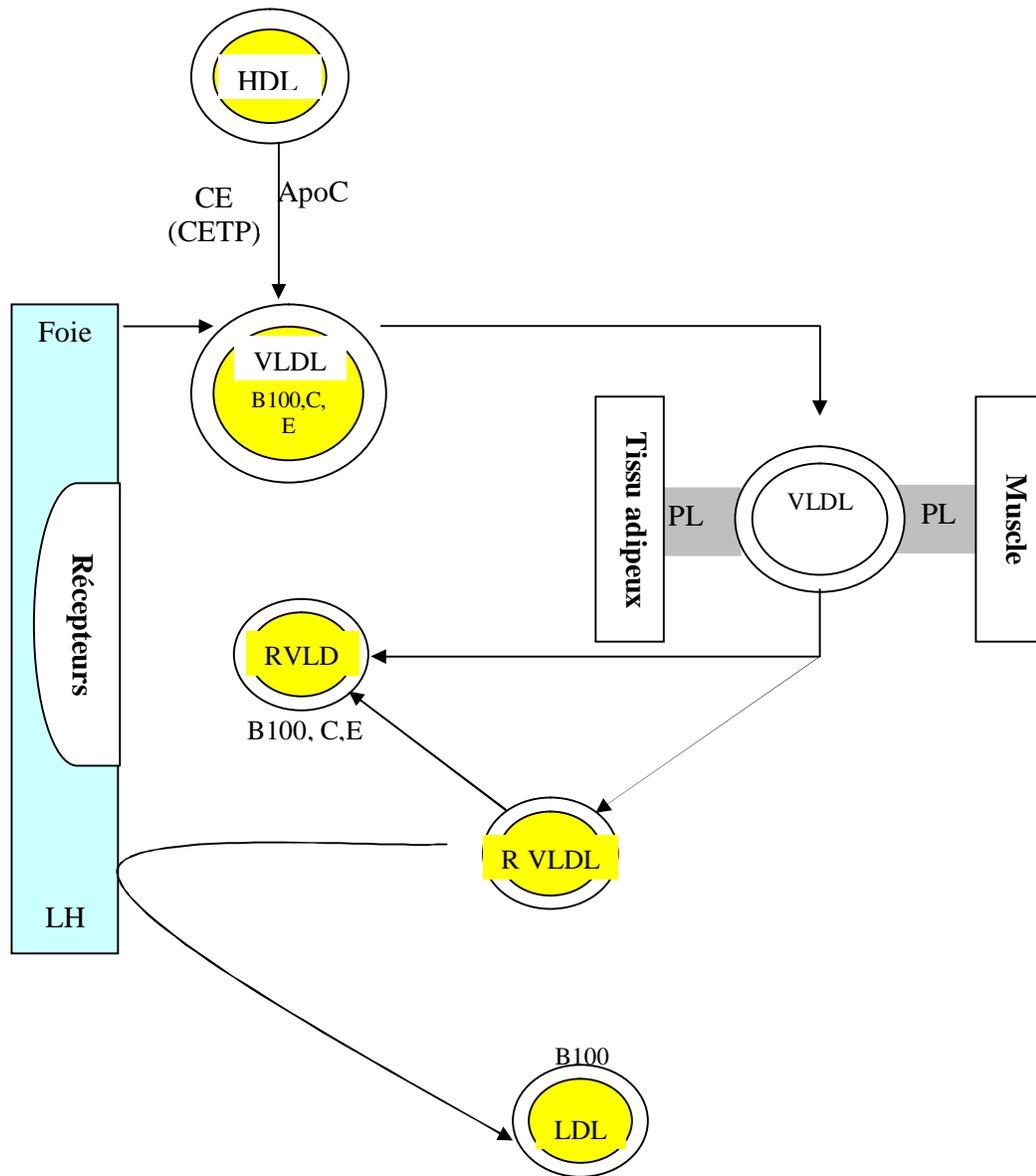


Fig.2.6 : Schéma du métabolisme des VLDL (23)

2.3.4. Les HDL :

La fonction générale des HDL consiste dans le transport du cholestérol des tissus périphériques vers le foie site de son catabolisme. C'est le « transport revers » du cholestérol.

2.3.4.1. Origine des HDL :

L'origine des HDL est triple :

- § Intestinal : l'intestin synthétise les HDL, ils contiennent du CE en leur centre résultant de l'estérification du CL grâce à une enzyme intra érythrocytaire L'ACAT ce qui leur donne une forme sphérique.
- § hépatique : Le foie secrète des HDL discoïdes (75,137) qui contiennent des PL, CL et des apo surtout E (138) et un peu d'apoA1 et apoC (75).
- § fragments de surface libérés lors de la lipolyse des chylomicrons est des VLDL. Ces HDL précurseurs sont des structures discoïdales contenant de l'apoAI, du CL et des PL (139). Leurs maturation ont lieu dans la circulation sous l'action d'enzymes et de protéines de transfert de lipides

2.3.4.2. Métabolisme des HDL et transport inverse du cholestérol :

Le transport inverse du cholestérol est une voie métabolique qui permet l'élimination du cholestérol par le foie à partir des cellules ou des tissus non hépatiques. L'élément clé de cette voie est le HDL.

Le cholestérol libre et des phospholipides sont extraits des cellules via la protéine ABCA1 (efflux de cholestérol) vers les pré- β HDL. Sous l'action de la lécithine cholestérol acyltransférase (LCAT), le cholestérol estérifié pénètre à l'intérieur de la particule. Cette opération, ajoutée à une acquisition probable d'ApoA-I, conduit à la formation de molécules d'HDL sphériques et de petite taille (HDL₃). Sous l'action de la LCAT, les particules grossissent encore pour donner des HDL sphériques de grande taille (HDL₂) (140). Une partie du cholestérol estérifié est échangé avec des triglycérides entre les HDL₂ et des lipoprotéines riches en TG (LDL, IDL, VLDL) sous l'action de la protéine de transfert du cholestérol estérifié (CETP).

Une autre voie consiste en la captation du cholestérol estérifié par le récepteur « scavenger » SR-BI à la surface de tissus producteurs d'hormones stéroïdes (tissus stéroïdogéniques) tels que le foie, les glandes surrénales ou les ovaires. Les esters de cholestérols sont alors transférés vers ces cellules en vue de la synthèse d'hormones stéroïdes ou de leur élimination par la bile. La lipase hépatique (HL) hydrolyse les phospholipides et les TG des HDL₂ riches en TG, dans le plasma, redonnant ainsi des HDL₃ et des pré- β HDL (141, 142, 143, 144,145).

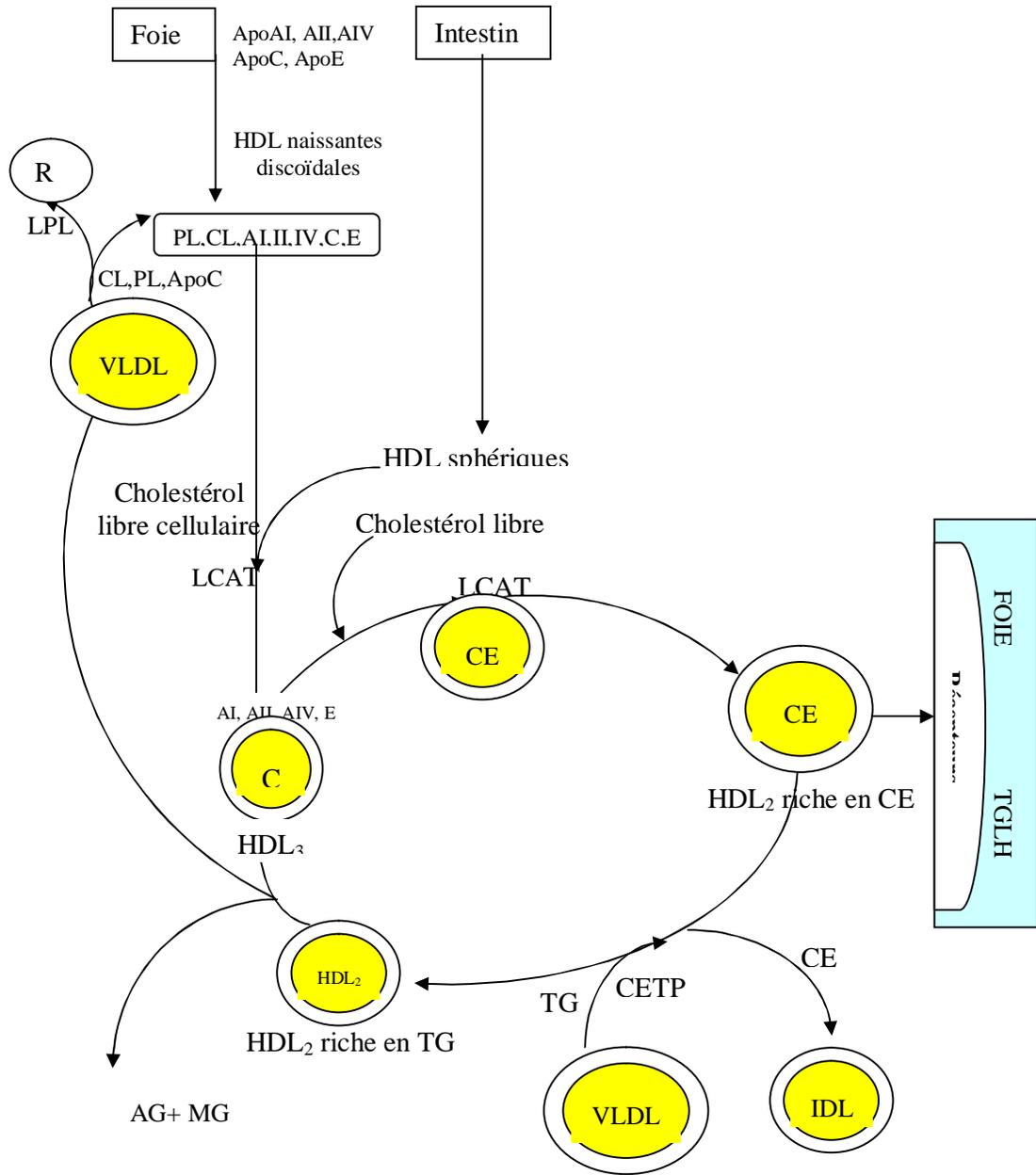


Fig.(2.7) Schéma du métabolisme des HDL (23)

2.4. Troubles du métabolisme lipidique (dyslipoprotéinémies)

2.4.1. Introduction :

Le préfixe (dys) indique une modification de la concentration de certaines lipoprotéines dans le sang. Cette modification s'accompagne le plus souvent d'un trouble de la fonction des lipoprotéines. Les hyperlipoprotéinémies et les hypolipoprotéinémies sont des troubles des métabolismes lipidiques dont lesquels la concentration sanguine des lipoprotéines est augmentée ou diminuée.

2.4.2 Les hyperlipidémies :

Les hyperlipidémies (hyperlipoprotéinémies : HLP) regroupent l'ensemble des augmentations d'une ou de plusieurs classes de lipoprotéines. Les hyperlipoprotéinémies peuvent être d'origine génétique (HLP primitive) ou induites par une maladie ou un agent pharmacologique (HLP secondaire).

2.4.2.1 Les hyperlipoprotéinémies primitives.

Elles correspondent aux HLP liées à une ou des anomalies génétiques favorisées ou non par des facteurs de l'environnement du patient (mode de vie du patient, habitudes alimentaires...). Elles sont liées à l'augmentation d'une ou de deux lipoprotéines, chylomicrons, VLDL, LDL : six phénotypes sont décrits dans la classification de Fredrickson (types I, IIa, IIb, III, IV et V).

Tableau (2.4) : Classification de Fridrickson des hyperlipidémies (159)

Phénotype	Lipoprotéines élevées	[C]plasmatique du cholestérol	[C]plasmatique du TG	Athérogénéité	% des hyperlipidémies
I	Chylomicrons	Normale à ↑	↑↑↑↑	Rarement	<1%
IIa	LDL	↑↑	Normale	+++	10%
IIb	LDL et VLDL	↑↑	↑↑	+++	40%
III	IDL	↑↑	↑↑↑	+++	<1%
IV	VLDL	Normale à ↑	↑↑	+	45%
V	VLDL et chyl	↑ à ↑↑	↑↑↑↑	+	5%

Une autre classement est utilisé aussi très couramment, basé sur les dosages des constituants lipidiques. On distingue trois groupes :

- Les hypertriglycéridémies
- Les hypercholestérolémies pures
- Les hyperlipidémies mixtes

2.4.2.1.1. Les hypertriglycéridémies :

Il sont définies par un taux de triglycérides plasmatiques supérieurs à 10 g/L. On distingue trois catégories : type I, type V, type IV. (18).

2.4.2.1.1.1. L'hyperchylomicronémie (hypertriglycéridémie exogène). (type I) :

Les hypertriglycéridémies majeures qui correspondent à une très forte augmentation des triglycérides liées aux chylomicrons (hypertriglycéridémie dépendante des graisses alimentaires exogène). C'est une affection rare (1/million), il s'agit du type I de la classification de l'OMS, qui survient chez les homozygotes. (147,148,149). Elle est due à une inactivité de la lipoprotéine lipase ou à une diminution de l'action de l'apoCII, à cause d'une mutation du gène de la lipoprotéine lipase ou du gène de l'apoCII.

2.4.2.1.1.2. L'hypertriglycéridémie endogène (Hyperlipidémie de type IV) :

Les hypertriglycéridémies endogènes sont liées aux VLDL (pré bêta lipoprotéines) qui sont augmentées (type IV) par augmentation de synthèse ou diminution de catabolisme. Cette HLP dépendante des glucides et alcool ou d'une obésité, est peu athérogène en partie en relation avec la baisse des HDL qui l'accompagne (150). L'allèle e4 est associé aussi à l'hyperlipoproteinemia type IV (151,152) hypercholestérolémie (hyperlipoproteinemia type IIa et IIb) (153,154) et aussi l'augmentation du cholestérol dans le sang chez les normolipidémiques (155,156) ce qui suggère que tous deux apo E2 et apo E4 sont des indicateurs reliés au développement de l'athérosclérose (157,158).

2.4.2.1.1.3. L'hypertriglycéridémie mixte de type V :

La surcharge d'une association des chylomicrons et des VLDL (hyperpré-bêta-lipoprotéinémie) représente le type V qui est exceptionnel. Ces HLP dues à un déficit

d'épuration des chylomicrons ne sont pas athérogène mais présentent un risque de pancréatite aiguë.

2.4.2.2. Les hypercholestérolémies pures :

2.4.2.2.1. Les hypercholestérolémies pures (type IIa) :

L'hyperbêtalipoprotéïnémie appelée également hyper-LDL-émie, il s'agit d'un défaut de catabolisme ou d'une augmentation des bêta-lipoprotéines (LDL) qui sont riches en cholestérol. (159), Elles peuvent être classées en deux groupes : familiale à transmission autosomique dominante monogénique, ou non familiale polygénique (161,162)

2.4.2.2.1.1. L'hypercholestérolémie monogénique :

L'hypercholestérolémie monogénique familiale à transmission dominante est la plus fréquente des maladies génétiques monozygotes (164,57,60,62). Deux affections sont décrites avec ces caractéristiques : l'une liée à un défaut de récepteur de l'apo B/E, l'autre due à une mutation de l'apo B100 (mutation 3500) induisant une non reconnaissance par le récepteur. La fréquence des formes hétérozygotes est de 2 ‰ et celle de la forme homozygote de 1 pour 1 million.

2.4.2.2.1.2 Forme polygénique :

Probablement liée à l'association de plusieurs petits défauts protéiques d'origine génétique, elle est souvent révélée ou aggravée par un facteur de l'environnement (déviation du régime alimentaire, médicament, ...).

Ces HLP sont très athérogènes directement en relation avec la concentration en cholestérol (LDL cholestérol). Elles s'accompagnent, en fonction de l'hypercholestérolémie, de dépôts extravasculaires de lipides (xanthomes, xanthélasma, arc cornéen).

2.4.2.3 Les hyperlipidémies mixtes :

2.4.2.3.1 Les hyperlipidémies mixtes type IIb.

La surcharge en LDL et en VLDL définit le type IIb. Elles correspondent à des augmentations variables du cholestérol (bêta- lipoprotéines) et des triglycérides (pré-bêta-lipoprotéines) (162). L'hyperlipidémie combinée familiale (type IIb), correspondant à une augmentation des VLDL et des LDL, est fréquente (0,5%), elle associe les caractéristiques des types IIa et IV.

2.4.2.3.2 L'hyperlipidémie mixte (type III) ou Dysbêtalipoprotéïnémie:

l'hyperlipidémie de type III ou dysbêtalipoprotéïnémie est un désordre métabolique associé au phénotype E2/E2 (121,130,136,146), avec une augmentation des particules riches en triglycérides (broad-bêtalipoprotéine ou IDL) dont l'élimination hépatique est réduite par la présence de l'isoforme apoprotéine E2 (104,38), en présence du phénotype E2/E2 entraînant une non reconnaissance de la lipoprotéine par son récepteur hépatique ce qui entraîne une accumulation d'IDL (particules résiduelles du catabolisme des VLDL (160). Cette hyperlipidémie rare (1/10000) (163) est athérogène et présente également des signes caractéristiques (dépôts jaunes orangés des plis palmaires, xanthomes tubéreux...). Elle a été décrite sous le nom de xanthomatose tubéreuse ou " broad beta disease ".

3. ENZYMES ET PROTEINES IMPLIQUEES DANS LE METABOLISME DES LIPOPROTEINES :

3.1. Les enzymes impliquées dans le métabolisme des lipoprotéines :

Trois enzymes jouent un rôle central dans le métabolisme des lipoprotéines

§ la lipoprotéine lipase

§ la lipase hépatique

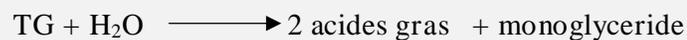
§ la lécithine-cholestérol-acyl-transférase.

3.1.1. La lipoprotéine lipase :

Est synthétisée par les cellules parenchymateuses des tissus extra hépatiques mais plus particulièrement dans le tissu adipeux et les muscles squelettiques et le cœur. (165). Elle se fixe à la surface des cellules endothéliales où elle exerce ces effets métaboliques.

3.1.1.1 Rôle enzymatique de la lipoprotéine lipase :

La principale fonction de la lipoprotéine lipase est d'hydrolyser des triglycérides des VLDL et des chylomicrons. L'action de la lipoprotéine lipase est plus importante pour les chylomicrons que pour les VLDL (139).



Les acides gras libérés au cours de ce processus sont captés par les tissus pour leur besoin métabolique qui vont être oxydés (cellules cardiaques et musculaires) ou stockés sous forme de triglycérides dans les adipocytes. Des mutations ou invalidations du gène sont responsables d'une accumulation massive de chylomicrons dans le compartiment sanguin (dyslipémie de Type I).

3.1.1.2. Régulation de la de la lipoprotéine lipase :

3.1.1.2.1 Apolipoprotéine C

L'apolipoprotéine C_{II} est un cofacteur indispensable à cette réaction. Inversement, l'apolipoprotéine C_{III} aurait une action inhibitrice.

3.1.1.2.2 Les acides gras :

Les acides gras ont un effet modulateur négatif (inhibiteurs) sur l'activité enzymatique de la lipoprotéine lipase par mécanisme de rétrocontrôle.

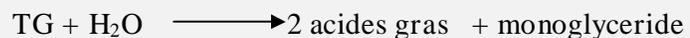
3.1.1.2.3. Etats physiologiques :

La synthèse et la teneur en lipoprotéine lipase dans les différents tissus varient en fonction des conditions physiologiques ainsi que.

- § Sous l'effet d'un apport glucidique, l'activité de l'enzyme lipoprotéine lipase croit dans les tissus adipeux et diminue dans les muscles et le cœur (166). ceci se traduit par une différence d'affinité, un Km bas dans le cœur et élevé dans le tissu adipeux.
- § Le muscle strié est 10 fois plus riche en lipoprotéines lipase, L'activité lipoprotéine lipase des sujets entraînés à l'exercice physique est plus importante
- § Effet des hormones : Dans le tissu adipeux, la synthèse de la lipoprotéine lipase est stimulée par l'insuline (167).

3.1.2. La lipase hépatique :

La structure de la lipase hépatique (triglycéride lipase hépatique TGLH) a une structure proche de celle de la lipoprotéine lipase. Elle est synthétisée par le foie et reste localisée dans cet organe à la surface des cellules endothéliales des capillaires. La lipase hépatique est d'autant plus active que la particule est pauvre en triglycérides, ainsi les IDL sont des meilleurs substrats que les VLDL (168). Après action de la lipoprotéine lipase sur les VLDL, la lipase hépatique assure l'hydrolyse des IDL en LDL et celles HDL₂ en HDL₃ ou pré-β1 de taille plus réduite. Dans les très rares déficits de la lipase hépatique, des IDL et des HDL₂ enrichis en triglycérides s'accumulent dans le compartiment sanguin

3.1.3. La lécithine-Cholestérol-Acyl-Transférase (LCAT) :

C'est une enzyme plasmatique spécifique synthétisée par le foie. Dans le compartiment sanguin, elle s'associe aux HDL où elle catalyse l'estérification du cholestérol libre, capté à la surface des cellules, avec les acides gras de la phosphatidyl choline (lécithine) selon la réaction.



Cette enzyme agit sur les pré-β-HDL discoïdales et les HDL₃ qui ont capté le cholestérol des membranes des cellules périphériques. Les HDL₂ enrichies en ester de cholestérol

sont les produits finaux de l'action de la LCAT et conduisent le cholestérol vers le foie. L'ester du cholestérol formé au cours de cette réaction (totalement apolaire) ce changement de polarité permet au cholestérol estérifié de s'accumuler dans l'intérieur des particules de lipoprotéines et diminue la surface de ces particules donc leur confère une forme sphérique. L'apolipoprotéine A-I, est un activateur de la LCAT (169).

3.2. Les protéines de transfert

Dans le compartiment sanguin, les lipides des lipoprotéines sont échangés entre les différentes lipoprotéines. Parmi les protéines de transfert qui assurent ces échanges il y a :

3.2.1 La Cholestérol Ester-Transfer Protein (CETP) :

Est une protéine de transfert du cholestérol entre les lipoprotéines, elle joue un rôle important dans le métabolisme des lipoprotéines.

3.2.1.1 Structure du CETP.

La CETP est une glycoprotéine hydrophobe de 476 acides aminés et de masse moléculaire d'environ 74kDa (170, 171,172). La synthèse a lieu principalement au niveau hépatique mais également dans l'intestin, le tissu adipeux, le muscle, les reins, les surrénales, le tube digestif et le cœur (174). Elle est codée par un gène contenant 16 exons situés sur le bras long du chromosome 16 (16q13) à proximité gène de la LCAT et de l'aptoglobiline. (173)

3.2.1.2 Rôle du CETP

La CETP catalyse le transfert réciproque des molécules des triglycérides et d'esters de cholestérol entre les HDL et les lipoprotéines contenant l'apo B-100 (VLDL, IDL et LDL). Les esters de cholestérol sont transférés des HDL vers les VLDL et les triglycérides dans le sens inverse.

Elle est surtout associée aux HDL dont elle modifie la composition en réduisant le ratio cholestérol/triglycérides (échange en sens inverse des triglycérides et cholestérol de façon équimoléculaire entre les HDL vers les VLDL et IDL). Au cours de ce processus certaines HDL peuvent être déstabilisées et perdre une molécule d'apo A-I qui forme une HDL naissante. Les HDL appauvris en cholestérol estérifié et riche en triglycérides subissent l'action de la lipase hépatique fixés sur les capillaires sinusoïdale du foie et seront converties en plus petites particules de types HDL3 (175).

3.2.1.3 Effet des différents facteurs sur le CETP

La protéine CETP est sous l'influence de différents facteurs diététique et hormonaux : sa concentration plasmatique augmente lors de régime riche en cholestérol (176).des études faites sur des souris transgéniques (177), ont démontrés que le cholestérol surtout estérifié et à moindre degrés les acides gras saturés stimulent l'expression du gène du CETP. Les glucocorticoïdes réduisent l'expression du gène du CETP., les œstrogènes augmentent les concentrations de la protéine CETP.

4. Les récepteurs :

Plusieurs récepteurs membranaires interviennent dans le métabolisme des lipoprotéines tableau (4.1)

4.1. La famille des récepteurs LDL

Ce sont des récepteurs transmembranaires, situés à la surface de la membrane cellulaire, et qui transfèrent les macromolécules de la surface cellulaire au cytoplasme par un mécanisme d'endocytose. Les récepteurs de la famille des LDL ont une fonction de transport de macromolécules, de corécepteur, et de signalisation cellulaire (178). Le récepteur des LDL, le récepteur des VLDL et le récepteur LRP sont les membres de la famille des récepteurs des LDL qui sont importants dans le métabolisme des lipides,

4.1.1. Le récepteur LDLr (récepteur apoB/E) :

Le récepteur des LDL, découvert par Goldstein et Brown (180), est nécessaire dans le métabolisme des lipides. Il est relié à l'hypercholestérolémie familiale (179). Le récepteur des LDL est synthétisé dans la cellule et après une glycosylation, il migre au niveau membranaire dans des zones spécialisées appelées " puits recouverts ". Le LDL-récepteur (ou récepteur B/E) reconnaît l'apo B et l'apo E des LDL et IDL (181). L'apo B48 n'est pas reconnue par ce récepteur. L'interaction du récepteur avec un lipoprotéine stimule l'internalisation du complexe ainsi formé. Les lipoprotéines captées par le récepteur sont dégradées et leurs différents composants sont recyclés. Les esters de cholestérol ainsi libérés sont hydrolysés en cholestérol libre dont le niveau intracellulaire provoque une série de réaction de régulation :

- Il bloque l'activité de l'HMG-CoA réductase, l'enzyme limitante de la synthèse endogène du cholestérol à partir de l'acétate
- Il active l'ACAT (Acyl-CoA Cholesterol acyl Transferase) permettant ainsi de stocker l'excès de cholestérol libre sous forme d'esters.
- Il réprime l'expression du gène des récepteurs des LDL, bloquant la voie principale d'entrée du cholestérol dans la cellule (182) L'ensemble de ces mécanismes assure l'homéostasie du cholestérol intracellulaire. L'absence du récepteur- LDL, ou d'autres différents types de mutations peuvent exister au niveau du gène du récepteur ce qui entraîne une absence de captage des LDL entraînant donc une augmentation de la concentration en LDL circulant et par suite une hypercholestérolémie familiale.

4.1.1.1. Les défauts génétiques des récepteurs LDL :

Plusieurs mutations différentes ont été identifiées au niveau des différents domaines du récepteur LDL. Elles sont classées en quatre catégories, selon la région du gène qui affecté et en conséquence selon l'effet que la mutation aura sur la synthèse du récepteur LDL lui même ou sur son fonctionnement. Il existe quatre classes de défauts protéiques (183)

- § Classe 1 : Il n'y a pas de synthèse de récepteurs LDL cette classe est la plus fréquente et est responsable de la moitié des mutations identifiées
- § Classe 2 : Défaut de transport des récepteurs vers la surface : Une mutation au niveau du domaine 3 responsable d'une anomalie au niveau de l'acide aminé fixant les sucres entraîne une incapacité pour les récepteurs de migrer depuis le réticulum endoplasmique jusqu'à la membrane plasmique
- § Classe 3 : Défaut de liaison aux lipoprotéines : Une mutation au niveau du domaine 1 : mutation n'entraîne pas le transport intracellulaire, le récepteur LDL est incapable de se lier au LDL.
- § Classe 4 : Défaut d'internalisation des LDL dans la cellule due à des mutations au niveau du domaine 4 qui peut provoquer une délétion qui élimine les exons codant pour la région transmembranaire. Cela aboutit à la synthèse d'un récepteur qui est sécrété hors de la cellule au lieu d'être fixé sur la membrane plasmique.

4.1.2. Le récepteur des VLDL

Le récepteur des VLDL ne diffère du LDLr que par une répétition supplémentaire du domaine de liaison. La distribution dans les tissus est cependant très différente du LDLr. Le VLDLr est majoritairement exprimé dans des tissus extra-hépatiques comme le cœur, les muscles et les tissus adipeux, ce qui laisse supposer que le VLDLr serait probablement impliqué dans la capture de lipoprotéines riches en triglycérides et en apoE dans des tissus ayant un métabolisme des lipides important (184)

4.1.3 Le LRP (LDL-Recepteur related Protein)

Les lipoprotéines résultant du catabolisme des chylomicrons et des VLDL par la lipoprotéine lipase " remnants " sont rapidement captées par le foie par l'intermédiaire de l'apo E et de récepteurs cellulaires spécifiques le LRP (LDL-Receptor Related Protein) qui reconnaît l'apo E mais pas l'apo B100 contribue à cette épuration.

Tableau 4.1 : Différents récepteurs cellulaires des lipoprotéines (171)

Nom	Famille	Principaux tissus	Type de lipoprotéines concernées	Ligand
LDLR LDL-receptor	LDL-receptor	Foie, muscle, cerveau, coeur	LDL, VLDL, VLDL remnants, chylomicron remnants	ApoB100, apoE
LRP LDL-receptor related protein	LDL-receptor	Foie, cerveau, poumon	VLDL, VLDL remnants, chylomicron remnants	apoE
VLDLR VLDL-receptor	LDL-receptor	muscle, cœur, tissu adipeux	VLDL, VLDL remnants, chylomicron remnants	apoE
ER2 ApoE-receptor	LDL-receptor	Cerveau, placenta	VLDL, VLDL remnants, chylomicron remnants	apoE
Mégaline Chylomicrons,	LDL-receptor	Rein, intestin, placenta	HDL, LDL, VLDL	apoE, B100, AI
Cubiline	-	Rein, intestin, placenta	HDL	apoAI
SR-AI/AII Scavenger receptor type AI/AII	Scavenger receptor class A	Macrophages, endothélium	LDLoxydé, LDL acétylées	polyanions
SR-BI Scavenger receptor type BI	Scavenger receptor class B	Foie, tissu stéroïdogènes	HDL, VLDL, LDL	apoAI, B
CD36 Glycoprotein IV	Scavenger receptor class B	Monocytes endothélium, plaquettes, adipocytes, CML	LDL modérément oxydées	-
SREC scavenger receptor expressed by endothelium cells	-	Cellules endothéliales	LDL oxydé, LDL acétylées	-
LOXI lectin-like oxidised LDL receptor	Lectin	Macrophages, cellules endothéliales	LDL oxydé,	-
B48R ApoB48receptor	-	Macrophages, endothelium	Chylomicrons, Chylomicron remnants	ApoB48

4.1.4. Les récepteurs "éboueur" Scavenger "

Les récepteurs "éboueur" ou récepteurs "scavenger" sont essentiellement présents sur les macrophages. Pour se transformer en cellules spumeuses, les macrophages

internalisent de grandes quantités de LDL oxydées par l'intermédiaire de récepteurs dits éboueurs (scavenger) Il en existe différents types (SR-AI, SR-AII, CD36, CD68) qui peuvent capter les LDL essentiellement lorsqu'elles sont modifiées par des phénomènes d'oxydation.

Ces récepteurs présentent la particularité, contrairement aux LDL-récepteurs, de ne pas être régulés par le contenu intracellulaire de cholestérol. (185). Ils sont ainsi toujours présents et fonctionnels à la surface des cellules, ce qui peut conduire à un excès d'accumulation lipidique à l'origine des cellules spumeuses, point de départ de l'athérosclérose

L'importance de ces récepteurs dans l'athérosclérose a été soulignée par des expériences chez les souris apoE^{-/-} déficientes pour les récepteurs SRA (186) ou CD36 (187) qui développent nettement moins de lésions athéroscléreuses que les souris apoE^{-/-} dotées de récepteurs normaux.

5. L'apolipoprotéine E (apoE)

5.1 Introduction :

L'apolipoprotéine E (apoE) est une protéine importante dans la structure et fonctionnement des lipoprotéines, elle joue un rôle important dans le métabolisme des lipides dans le plasma et dans le système nerveux central (188,309), elle fait partie de la famille des apolipoprotéines, comprenant les apoA-I, apoA-II, apoA-IV, apoB, apoC-I, apoC-II, apoC-III, apoD et apoJ (189). L'apo E est une glycoprotéine constituée de 299 acides aminés comportant des résidus d'acide sialique, riche en arginine, de poids moléculaire de 34 kDa .

L'apo E a été identifiée pour la première fois par Schore et al 1973 (192) comme un constituant des VLDL. Elle est présente dans toutes les lipoprotéines (chylomicrons et remnants, VLDL et IDL, HDL) à l'exception des LDL (193, 194, 195,196)

Cette apolipoprotéine est impliquée dans le métabolisme des lipoprotéines comme ligand aux récepteurs présents dans le foie et les autres tissus (188, 183,197). Elle assure la liaison des lipoprotéines qui la contiennent aux récepteurs de l'Apo B/E situés à la surface des cellules du foie et des autres tissus, elle permet ainsi l'internalisation de ces lipoprotéines et la libération de leur contenu en cholestérol à l'intérieur de la cellule .Elle permet aussi la liaison des résidus de chylomicrons et de VLDL à des récepteurs plus spécifiques (récepteurs à apoE) situés exclusivement à la surface des cellules hépatiques afin d'éliminer ces résidus de la circulation plasmatique et les dégrader.

Les concentrations élevées du cholestérol total et des LDL et les niveaux bas du cholestérol HDL prédisposent au développement de l'athérosclérose. , ces paramètres lipidiques sont en partie déterminés par le génotype de l'apolipoprotéine E (apoE).

L'apo E est une protéine polymorphe présentant trois isoformes codées par trois allèles d'un gène présent sur le chromosome 19. Les phénotypes de l'apo E ont été impliqués dans diverses pathologies :

- l'hyperlipoprotéïnémie de type III,
- les maladies cardiaques,
- La maladie d'Alzheimer....

Le gène de l'apoprotéine E se trouve sur le bras long du chromosome 19 (19q13.2) (190,191). La concentration normale d'apoE dans le plasma est de 5mg/dl (0,13mmol/l) (188.)

5.2. Historique :

- **1973** : La découverte de l'Apo E par shore et al. (192) .Utermann puis Marburg ont découvert le polymorphisme génétique stable de l'Apo E (405).
- Zannis et Breslow, ont fait entrevoir un rôle éventuel important en biologie humaine. (198) :
- **1975** Rôle dans la régulation des niveaux du cholestérol plasmatique
- **1978** Rôle dans la génétique des hyperlipoprotéïnémies
- **1985** Rôle athérogène dans les hyperlipidémies
- **1986** Production par le système nerveux central (SNC)
- **1987** Détermination de sa structure et sa fonction.
Rôle dans la réparation nerveuse.
- 1989** Rôle dans le remodelage neuritique.
- **1993** Liée à la maladie d'Alzheimer.

5. 3. Polymorphisme génétique de l'apo E :

Le polymorphisme génétique de l'apo E se trouve dans la partie codante du gène et modifie la fonction de la protéine produite. Le polymorphisme génétique de l'apo E comporte 3 allèles (e2, e3, e4) codant pour 3 formes de l'apo E structurellement et fonctionnellement différentes (E2, E3, E4) (198). Les formes E2 et E4 diffèrent chacune de la forme E3 la forme la plus fréquente, par un seul acide aminé en position 112 et 158, qui peut être occupé soit par une cystéine, soit par une arginine (tableau 5.1)

(Tableau 5.1) Polymorphisme de l'apoE

Isoforme	Allèle	Résidu 112	Résidu 158
ApoE2	Apoε2	Cys (TGC)	Cys (TGC)
ApoE3	Apoε3	Cys (TGC)	Arg (CGC)
ApoE4	Apoε4	Arg (CGC)	Arg (CGC)

L'apo E2 comprend deux cystéines, l'apo E3 comprend une cystéine en position 112 (codon TGC) et une arginine en 158 (codon CGC) et l'apo E4 deux arginines en position 112 et 158 (199). Ces mutations (Arg = CGC, Cys = TGC) entraînent un polymorphisme de

longueur des fragments de restriction lors d'une digestion de l'ADN de l'exon 4 du gène de l'apoE par l'enzyme Hha I (gcg/c). La présence des deux sites identifie l'allèle $\epsilon 4$ et leur absence l'allèle $\epsilon 2$. Dans l'allèle $\epsilon 3$, l'enzyme de restriction Hha I coupe l'ADN en 158 mais pas en 112. Les trois isoformes E2, E3, E4 ont des charges respectivement égales à 0, 1^+ et 2^+ (200). L'allèle $\epsilon 4$ est considéré comme l'allèle ancestral ; l'allèle $\epsilon 3$ qui est le plus fréquent, et l'allèle $\epsilon 2$ qui est habituellement le plus rare (201).

Les allèles de l'apoE se transmettent de façon codominante. Chaque sujet hérite un des trois allèles de chaque parent, chaque individu possède 2 allèles de l'apoE et les combinaisons possibles de ces allèles dans la population donnent six phénotypes différents: trois homozygotes $\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 4/\epsilon 4$ et trois hétérozygotes $\epsilon 4/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 2$ et $\epsilon 4/\epsilon 2$ (198, 202,203).

Diverses variantes génétiques ont été trouvées avec ou sans modification de la charge électrique par exemple $\epsilon 1$, $\epsilon 5$ et $\epsilon 7$ (204,205) ou encore apoE Leiden (206). Les proportions de chacun des six phénotypes de l'apoE dans un échantillon Européen De l'ouest sont $\epsilon 2/\epsilon 2=1\%$, $\epsilon 2/\epsilon 3=11\%$, $\epsilon 2/\epsilon 4=3\%$, $\epsilon 3/\epsilon 3=63\%$, $\epsilon 3/\epsilon 4=20\%$, $\epsilon 4/\epsilon 4=2\%$ (207). Des fréquences semblables des allèles de l'apoE ont été rapportées pour la population blanche de l'USA (208).

5.4. Fréquence des allèles de l'apo E dans le monde

La variation de la fréquence des allèles de l'apoprotéine E est différente d'une population à une autre dans le monde, dans toutes les études, l'allèle $\epsilon 3$ est le plus fréquent qui varie entre 60 et 80% (215,209), est considéré comme le normale, l'allèle $\epsilon 2$ était le moins fréquent. En ce qui concerne l'allèle $\epsilon 4$, les fréquences varient d'environ 5 % dans les populations d'Extrême-Orient jusqu'à 36,8 % dans les populations de Polynésie (210).

Dans toutes les populations étudiées, les trois allèles de l'apoE sont présents, sauf dans quelques populations d'amérindiens telles que Mayans (211), Mazatecans (212), Yanomami (213), et Cayapa (214), où l'allèle E2 est complètement absent.

La fréquence de l'allèle $\epsilon 4$ est basse au Japon et élevée en Finlande, La différence de la fréquence allélique de l'Apolipoprotéine E peut contribuer à la variation dans la prédominance de la maladie coronaire parmi les différentes populations (215). En Europe il y a un gradient croissant de la fréquence de l'apoE4 du sud vers le nord (76) et suit le gradient

de fréquence des maladies cardiovasculaires (216). Dans les pays du sud méditerranéennes comme la France, l'Espagne, le Maroc la fréquence est autour de 12%.

La plupart des études sur les fréquences relatives des allèles de l'apoE ont été faites sans considérer le genre de l'individu. Toutefois quelques études ont calculé les fréquences alléliques de l'apoE en séparant les hommes et les femmes. Dans ces cas les fréquences alléliques chez les femmes n'étaient pas significativement différentes de celles des hommes (218,219).

5.5. Structure de l'apoprotéine E

La structure primaire de l'Apo E a été déterminée par le séquençage direct des acides aminés de la protéine des VLDL humaines (295), ensuite elle a été confirmée par le séquençage de l'ADN_c de l'Apo E (297).

L'apoE comporte deux régions principales qui peuvent être séparées par clivage à la thrombine (36), de fonctions différentes (220, 221, 222,76).

La première correspond à la liaison de la molécule d'apo E aux lipides du côté C-terminal. La deuxième région, située du côté N-terminal, correspond à la région de liaison aux récepteurs comprise entre les acides aminés 141 et 160. (Fig.5.1). La partie N-terminale (1-191) (22 kDa) comporte quatre hélices α -amphiphiles de 22 acides aminés (caractéristiques des apolipoprotéines) arrangées de façon antiparallèle (223,220) et un domaine riche en acides aminés basiques (lysine et arginine) qui représente un site de fixation à l'héparine (142-147) (226) et de liaison avec le récepteur LDL (141-160) (224,225). Les résidus basiques forment un domaine de charges positives qui va interagir avec les charges négatives des récepteurs LDL.

La partie C-terminale (216-299) (10 kDa) joue un rôle majeur dans le transport des lipides, grâce à un site de liaison aux lipides (244-272) (221). La partie située entre ces deux domaines fonctionnels est une région de structure non ordonnée, sensible au clivage protéasique, et contenant un site potentiel d'attache glycanique. Bien que les deux domaines (N-terminal et C-terminal) soient indépendants, ils peuvent avoir une influence sur les propriétés de l'un sur l'autre.

Des expériences faites par Dong et al. (228) sur gel d'électrophorèse SDS ont montré que apoE3 et l'apoE2 ont tendance à se lier aux HDL, par contre apoE4 s'associe préférentiellement avec les VLDL. Ce phénomène peut expliquer pourquoi les individus porteurs de l'allèle muté apoE4 ont des concentrations élevées en cholestérol et LDL. Une des

hypothèses qui explique cette différence de fonction entre apoE3 et apoE4 est attribuée à la mutation du résidu cystéine 112 de l'apoE3 en arginine en apoE4

Weisgraber et Mahley (1996) (311) expliquent que ces différences de séquence entre les trois isoformes sont à l'origine des variations de leurs affinités pour une catégorie donnée de lipoprotéine. La présence de l'arginine en position 112 provoque une modification de sa conformation spatiale (par rapport aux deux autres isoformes) :

Sur l'apoE4 l'Arg 61 joue un rôle dans la formation de la structure tridimensionnelle de l'apo E4 (227), en tant que charge positive interagissant avec le domaine C-terminal. En effet, dans l'apo E4, une liaison Arg 112- Glu 109 existe et induit une structure favorisant la liaison de l'Arg 61 avec l'acide glutamique 255 (fig.5.2), appartenant au domaine C-terminal (228). Dans l'apo E3, la liaison de l'acide glutamique 109 avec le résidu 112 ne s'établira pas,

Puisque c'est une cystéine; en conséquence, l'Arg 61 sera positionnée différemment et ne pourra interagir avec l'acide glutamique 255. Ce mécanisme semble unique à l'homme (229). A l'exception du lapin et du bœuf (Cys112), toutes les autres espèces ont une Arg en position 112 et 158 de l'apo E, comparable à l'apo E4 humaine, mais n'ont pas d'Arg en position 61 (227,228). Ces exceptions des isoformes humaines leur confèrent des propriétés particulières:

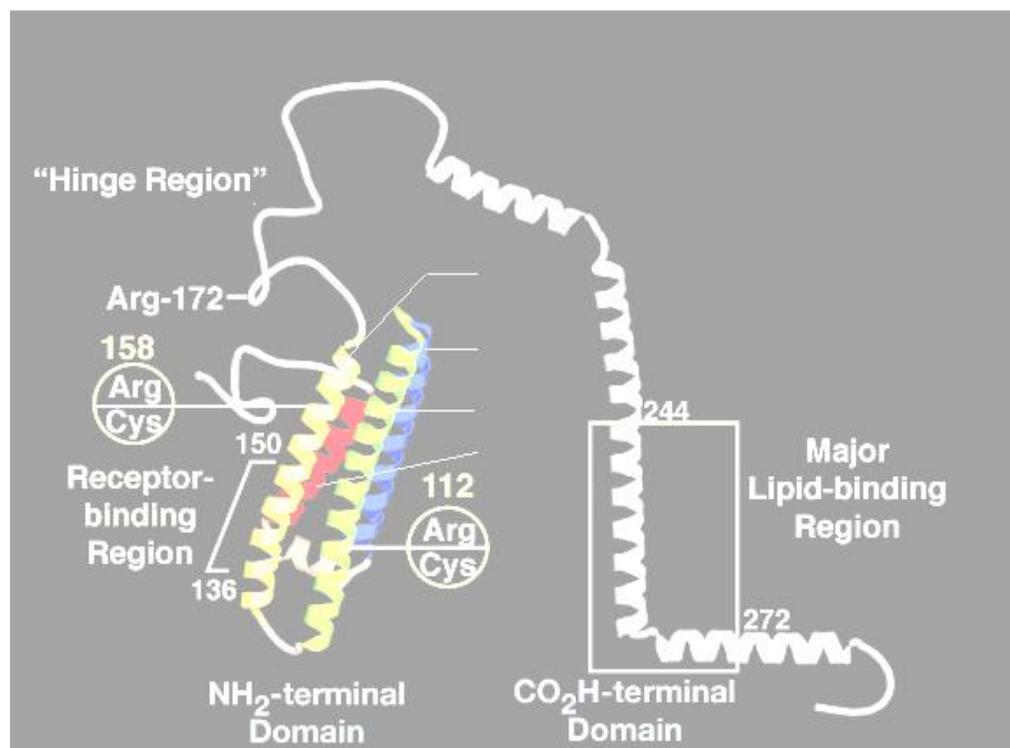


Fig. (5.1) Structure des différents domaines de l'Apo E (220)

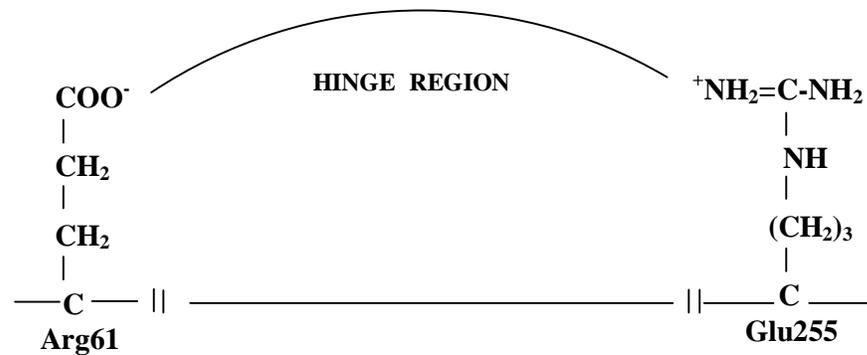


Fig. (5. 2) liaison de l'Arg 61 avec l'acide glutamique 255 (228)

5.6. Distribution tissulaire

L'apoE est synthétisée par de nombreux organes : le foie, le cerveau, la rate, les poumons, les surrénales et les reins. (229, 230, 231,232) .Le foie est le site majeur d'expression de mRNA d'apo E : il serait approximativement à l'origine des 3/4 de d'apoE plasmatique circulant. Dans le foie, les cellules du parenchyme hépatiques sont essentiellement responsables de la production de l'apoE (231).

Le second site de production de l'apo E est le cerveau (environ 1/3 de l'apo E du foie) (230). Sa synthèse peut être effectuée au niveau du système nerveux central par les oligodendrocytes, la microglie (234,235) et plus particulièrement les astrocytes (236, 237, 238, 239,240). L'apo E est la principale apolipoprotéine du système nerveux (247).

5.7. Transcription d'apoE

Le gène de l'apo E est unique et situé à l'extrémité centromérique de l'ensemble d'une famille de gènes codant pour le groupe apolipoprotéine E, C-I, C-IV et C-II, sur le chromosome 19, dans la région q13.2 et qui couvrent une région de 45kb (190,191,248,249).

Ce gène comporte quatre exons séparés par trois introns (191,250). Il s'étend sur 3597 nucléotides et code pour un ARNm de 1163 nucléotides. Les tailles des quatre exons de l'extrémité 5' vers l'extrémité 3' sont respectivement 44, 66, 193, et 860 nucléotides, celles des introns est de 760, 1092 et 582 nucléotides (Figure5. 3).

Le premier exon est non codant, le deuxième exon code pour un peptide signal, le troisième exon pour les 61 premiers acides aminés et le quatrième pour l'essentiel de la protéine mature (fig.5.3')

Fig. (5.3) : Positions exons – introns dans le gène d'apo E. (250)

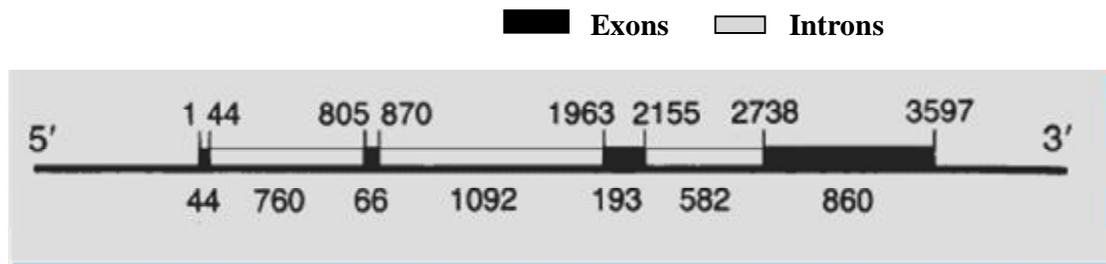
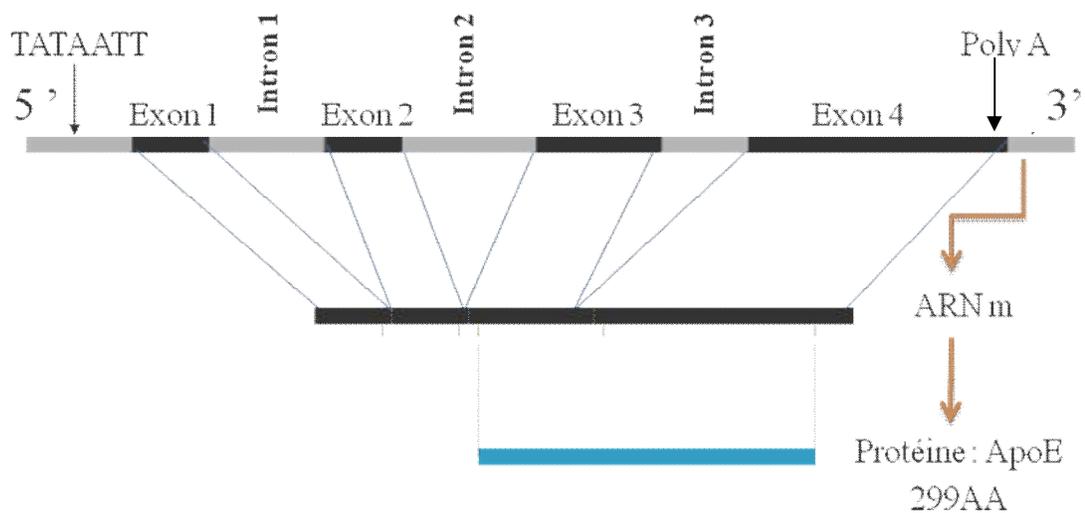


Figure : (5.3') Transcription de l'apoprotéine E (324)



5.8. Modifications post-traductionnelles de l' Apo E

La transcription du gène APOE produit le mRNA de l'apoE qui comprend 1163 pb. (251). La traduction du mRNA de l'apoE mène à la production d'une isoprotéine (pre-apoE) de 317 acides aminés qui contient 18-acides aminés du peptide signal terminal (252). L'isoprotéine (pre-apoE) pendant sa translocation à travers la membrane du réticulum endoplasmique subit un clivage protéolytique du peptide signal et glycosylation pour aboutir à la protéine mature de 34 kDa, et comprend 299 acides aminés. (253).

5.9. Rôle de l'apoprotéine E

L'apolipoprotéine E (apo E) est une molécule polymorphe et pléiotrope . Son étude a permis de comprendre l'effet modulateur puissant de son gène sur l'expression de maladies répandues : comme l'athérosclérose et la maladie d'Alzheimer. Il a de multiples effets que se soit :

- ü comme ligand pour diriger les lipoprotéines vers leurs sites d'épuration ou conduire à certains organes le cholestérol nécessaire à sa fonction
- ü comme composante de lipoprotéines spécialisées pour le transport à rebours du cholestérol vers le foie
- ü ou encore avoir un effet bénéfique sur l'athérosclérose (fig.5.4), (tableau 5. 2) par sa capacité
 - § d'inhiber la migration et la prolifération des cellules musculaires lisses (CML)
 - § la prolifération et l'activation des lymphocytes
 - § l'agrégation plaquettaire et la production d'oxyde nitrique par les plaquettes
 - § ainsi que par ses effets antioxydants sur la peroxydation lipidique ou autre.

5.9.1. ApoE et athérosclérose, l'aspect épidémiologique

Il existe deux théories pour expliquer l'apparition de l'athérosclérose :

- § Le déficit qualitatif en apoE entraîne l'accumulation des remnants de chylomicrons et de VLDL dans la circulation par défaut de catabolisme hépatique spécifique. Les remnants sont alors captés par les récepteurs éboueurs des macrophages qui seront internalisés avec des récepteurs et dégradés dans la cellule, qui devient une cellule spumeuse d'où l'apparition d'une athérosclérose
- § Les allèles de l'apoE en influençant le taux de LDLc peuvent jouer un rôle dans le développement de l'athérosclérose.

Un grand nombre d'études ont montré que d'une façon générale les coronariens avaient une fréquence accrue de l'allèleE4 et une fréquence moindre de l'allèle E2 par rapport aux sujets E3/ E3 qui représentent environ 62% de la population.

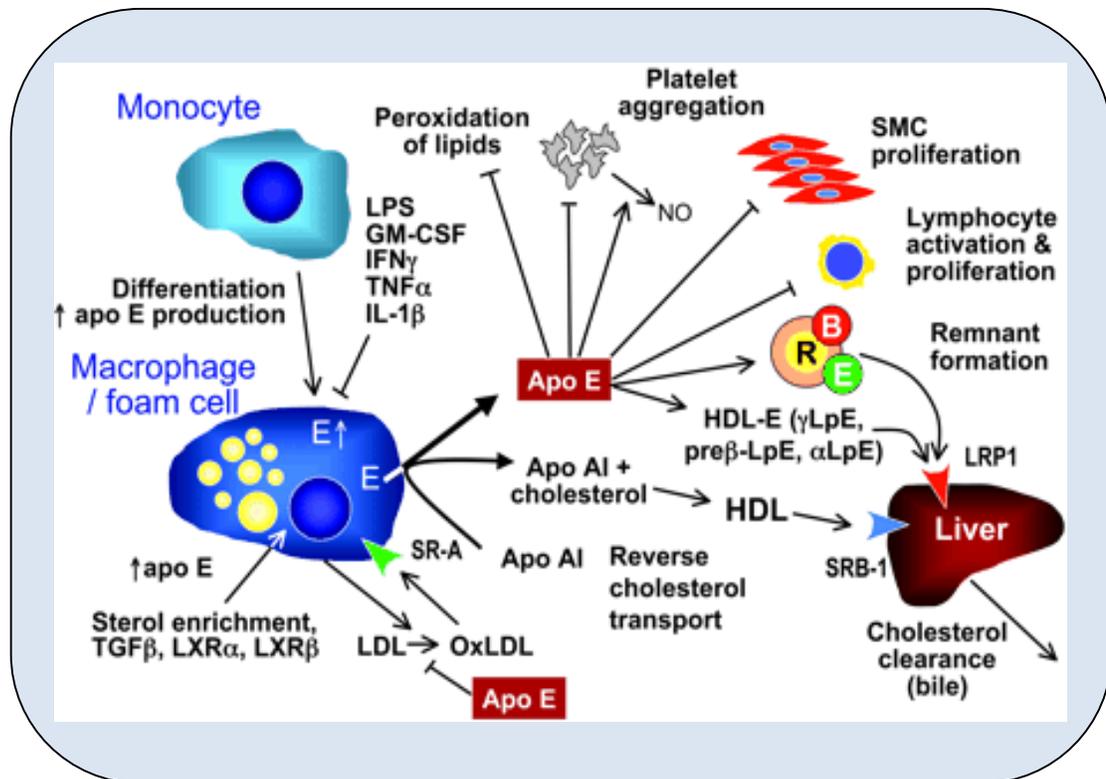


Figure 5.4: Les effets antiathérogènes de l'Apo E secrétés par les macrophages (300)

Des études faites dans différents pays, ont prouvés que la mortalité coronarienne était proportionnelle à la fréquence de l'allèle E4 (la Finlande et l'Ecosse en tête, le Canada, les États-Unis et l'Allemagne au centre et le Japon, la France et les pays méditerranéens au bas de la liste) (292)

En Europe, Gerdes et coll. (293) ont comparé 45 pays à la Norvège et ont constaté un gradient décroissant allant du nord, où la prévalence de maladie coronarienne est grande, au sud où elle est basse. Ce gradient nord-sud en Europe a été confirmé chez des jeunes adultes de 11 pays différents, dans un travail qui a aussi établi le risque relatif en fonction du phénotype d'apo E; par rapport au phénotype E3/3; il est de 0,23, 0,61, 0,78, 1,16 et 1,33 respectivement pour les phénotypes E2/ E2, E3/E2, E4/E2, E4/E3, et E4/E4 (295).

Effets anti-athérogéniques	Effets spécifiques de l'allèle e4
1. Mediates receptor clearance of atherogenic remnants	1. e4 allele associates with higher plasma LDL-C and apoB and lower apoE concentrations
2. ApoE deficiency in man causes type III	2. Frequency of e4 is increased in regions of CAD prevalence
3. ApoE has antioxidant properties	3. e4 allele has a lower frequency in octogenarians
4. ApoE2/2 macrophages efflux cholesterol high more efficiently than apoE3/3 or apoE4/4 cells	4. e4 enhances intestinal cholesterol absorption
5. Promotes reverse cholesterol transport via γ LpE and other mechanisms	5. e4 is less effective an antioxidant than apoE2
6. Inhibits platelet aggregation	6. More lipid peroxides circulate in plasma of carriers of the e4 allele
7. Stimulates platelet cNOS activity	7. ApoE4 is less effective than apoE2 for cholesterol efflux from cells
8. Inhibits T-cell proliferation	8. e4 allele is associated with lower levels of plasma γ LpE
9. Inhibits cell proliferation and chemotaxis	9. e4 allele increases risk of silent hemia in the elderly
Effets spécifiques de l'allèle e2	

1. e2 allele has LDL-C and apoB lowering and apoE raising effects
2. High e2 allele frequencies exist in low CAD regions
3. e2 allele may be associated with high plasma levels of atherogenic remnants

Une méta-analyse faite en 1995 indiquait que le risque cardiovasculaire relatif (odds ratio) associée à l'allèle e2 était de 0,98 et non significatif (IC = 0,85-1,14), alors qu'il était de 1,26 et significatif (IC = 1,14-1,46, $p < 0,05$) pour l'allèle e4 (294)

Il y a quelques exceptions où le risque cardiovasculaire n'a pas été associé à l'allèle E4, parfois parce que le nombre de sujets était insuffisant pour la démonstration (287,312).

5.9.2. ApoE2 et bêtalipoprotéinémie de type III:

L'hypertriglycéridémie de type III est un désordre métabolique associé avec une augmentation des particules riches en triglycérides dont l'élimination hépatique est réduite par la présence de l'isoforme apoE2. C'est une affection polygénique dépendante de l'allèle E2. Forme rare d'HLP (1/10 000 à 4/10 000 naissances). Elle se caractérise par la présence d'une bande bêta élargie à l'électrophorèse allant de la zone β à la zone pré- β (254,255,161). Certains auteurs ont identifié et souligné le caractère distinctif de cette maladie qui peut se manifester par toute une gamme de lésions cutanées typiques dont certaines sont pathognomoniques tels les xanthomes orangés des plis palmaires (256,257,258). Il s'agit d'une surcharge en lipoprotéine de densité intermédiaire (β -VLDL), conséquence de l'existence d'une homozygotie E2/E2 de l'apolipoprotéine E (259, 260, 261,, 262, ,263).

L' homozygotie E2/E2 est responsable d'une diminution de l'affinité des remnants et IDL pour les récepteurs hépatique spécifiques à apo E, d'où un ralentissement de leur catabolisme et une accumulation des lipoprotéines de type IDL (264). Elle réalise biologiquement une élévation du cholestérol et des triglycérides et les maladies cardiovasculaires (296)

5.9.3. ApoE et récepteurs :

L'apoE est le majeur déterminant et l'internalisation des complexes apoE/lipides par les cellules grâce aux différents récepteurs : récepteur(LDL), récepteur(LRP), récepteur(VLDL) apoE receptor2, et megaline (171). Le changement d'un arginine chargé positivement par une cystéine de charge neutre cause une baisse dramatique de l'affinité de l'apoE aux récepteurs. La capacité de liaison de l'apoprotéine E2 aux récepteurs est seulement 1-2 % que celle trouvé dans les allèles E3 et E4 (265), comme résultat d'une modification dans la structure du domaine de liaison du récepteur (266). ApoE4 se fixe normalement aux récepteurs LDL mais est associé avec de hautes concentrations de LDL-cholestérol (215).

La réduction de la délivrance du cholestérol au foie par les lipoprotéines contenant apoE peut augmenter l'expression des récepteurs LDL (up-regulate LDL receptors), de cette façon la clearance des LDL augmente. De l'autre côté, bien que l'apoE3 et l'apoE4 se lient à leurs récepteurs presque également, apoE4 paraît être métabolisé plus rapidement que l'apoE3 et l'apoE2 (298 ,299), cela pourrait inhiber la synthèse des récepteurs LDL, et cela peut résulter d'une augmentation en cholestérol du sérum (215).

En Finlande les niveaux du lipide du sérum ont été démontré qu'il suit dans l'ordre descendant suivant des phénotypes de l'apoE: E4/4 > E4/3 > E3/3 > E3/2 > E4/2 > E2/2 (267).

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour le récepteur LRP. (269,270). A l'intérieur des cellules, les complexes sont dissociés, les récepteurs sont recyclés au niveau de la membrane plasmique, les lipides sont libérés dans le cytoplasme et l'apo E est vraisemblablement dégradée par la voie endosomale/ lysosomale.

5.9.4. Impact du polymorphisme de l'apoE sur les apolipoprotéines

Le polymorphisme du gène de l'apoprotéine E a un effet sur les concentrations des apolipoprotéines, surtout sur celles des apoE (271, 272,273).

Aussi dans l'étude Estim. (274) sur une population contrôle, les auteurs ont montré que les sujets homozygotes E2/E2 ont la plus forte concentration en apoE et que cette apoE est principalement retrouvée dans les lipoprotéines ne contenant pas d'apoB, c'est-à-dire les HDL. À l'opposé, les sujets homozygotes E4/E4 présentent la plus faible concentration plasmatique en apo E (275). De plus, chez ces sujets, la moitié environ de l'apoE est retrouvée dans les lipoprotéines contenant de l'apo B, c'est-à-dire les VLDL (lipoprotéines de très faible densité) et les IDL (lipoprotéines de densité intermédiaire).

Cette variation de répartition de l'apo E dans les lipoprotéines en fonction de l'isoforme, associée à une différence d'affinité pour les récepteurs, pourrait expliquer les différences des concentrations plasmatiques moyennes en LDL que l'on trouve entre les sujets E3/E2 qui ont la plus faible concentration plasmatique, les sujets E3/E3 et les sujets E4/E3 qui ont la plus forte concentration plasmatique (215).

Chez les sujets comportant l'allèle E4, les lipoprotéines riches en triglycérides, chylomicrons et VLDL, après hydrolyse de leurs triglycérides par la lipoprotéine lipase, sont rapidement captées par les hépatocytes. Cet apport de cholestérol exogène et endogène au niveau hépatique provoque une inhibition de la synthèse du récepteur des LDL et diminue donc le captage des LDL, ce qui provoque l'augmentation de leur concentration plasmatique. (276, 277,278).

Tandis que dans le cas de l'apoB, l'influence de l'apoE à un effet contraire mais moins prononcé. ApoE4 est associé avec un haut niveau de lipoprotéine (a) (206).

L'effet des génotypes apoE est significativement plus important sur l'apoB chez les femmes que chez les hommes (279)

5.9.5. Impact du polymorphisme de l'apoE sur les lipides et les lipoprotéines

Le gène de l'apo E est un modulateur puissant des taux de lipides sanguins. Uterman fut le premier à observer une association entre le phénotype de l'apoE et les concentrations moyennes des lipides et de lipoprotéines dans la population, il remarqua que les individus porteurs de l'allèle E2 avaient un niveau moyen de cholestérol total et de LDL-C plasmatique plus bas que ceux étant homozygotes pour l'allèle E3 (262).

Des études subséquentes faites par Bouthillier) et al.(280) montrèrent que les individus normo lipidiques présentant l'allèle E4 avaient une concentration moyenne de cholestérol et des LDL-C plus élevé que ceux ayant le génotype E3/E3. Plusieurs autres études faites dans différent pays ont permis de confirmer et étendre ces observations à plusieurs populations (281, 282, 283, 284, 157, 285,286)

Généralement, les individus présentant le génotype E2/E2 ont des niveaux moyens de cholestérol total et de LDL-C plus bas que tous les autres génotypes. Sans égard à la moyenne générales de l'échantillon, les moyennes des cholestérol se classent dans l'ordre et le sens suivant : E2/E2 < E3/E2 < E3/E3 < E4/E2 < E4/E2 < E4/E3 < E4/E4 (à l'exception de l'hyperlipidémie type III) (215). Les différences ethniques ou écologiques entre les populations ont peu d'influence sur le rôle joué par l'apoE dans la détermination du cholestérol sanguin chez un individu. (276).

Pour l'effet de l'apoE sur les TG, apoE2 et apoE4 tout deux sont trouvés associés à des concentrations élevés en TG mais pas dans toutes les études (283,287).

Dans des études effectuées, parmi des sujets qui prenaient du poids sur 10 ans, seuls les e4 augmentaient significativement leurs triglycérides. L'effet de l'allèle e4 de l'apo E sur les lipides est majoré chez les obèses (chez les obèses e4 comparés aux non-e4: risque relatif d'hypertriglycéridémie de 3,2 ; risque attribuable de 0,28, ce qui indique qu'il y aurait 28% d'hypertriglycéridémie en moins chez les obèses si E4 n'existait pas) (290).

16% de la variance génétique du LDLc (8% de la variance totale) est attribuable au locus de l'apoE, une contribution plus élevé que celle d'autre gènes dans la population générale (288).

L'isoforme E4 est associé avec de hautes concentrations de cholestérol, des maladies cardiovasculaires et maladie d'Alzheimer.

5.9.6. ApoE et Maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer (MA) est un désordre neurodégénératif, caractérisé par un déclin progressif des fonctions intellectuelles, de la mémoire, du jugement, de la capacité à raisonner. Les symptômes précoces peuvent inclure des pertes de mémoire, des difficultés à apprendre les idées abstraites et des désorientations dans le temps et l'espace. La MA a été décrite pour la première fois en 1907 par un clinicien chercheur allemand Alois Alzheimer, qui a procédé à l'autopsie d'une femme âgée de 51 ans traitée pour une démence. Les anomalies sont maintenant connues sous le nom de plaques et de lésions et sont les caractéristiques histopathologiques de la MA. Le diagnostic définitif est posé à la mort des patients par la présence dans leurs cerveaux.

1. De lésions neurofibrillaires intra neuronales qui sont des enchevêtrements constitués de filaments en doubles hélice (paired helical filaments ou PHF) dont le principal constituant est la protéine tau sous forme hyperphosphorylée.
2. De plaques séniles extracellulaires abondantes constituées majoritairement d'un peptide appelé amyloïde β (A β) défini par sa conformation repliée en feuillets β , constitué de 39 à 43 acides aminés, produits du catabolisme d'un précurseur protéique nommé APP (Amyloid Protein Precursor).

5.9.6.1. Facteurs de risque génétique de MA.

Sur la base génétique, la MA peut être classée en deux formes : familiale et sporadique qui représentent respectivement 10 et 90 % des cas.

Les formes familiales sont associées à des mutations rares localisées sur les chromosomes 21, 14, et 1 et affectent respectivement les gènes de l'APP, de la présénile 1 (PS-1 ou S1 (262) et de la présénile 2 (PS-2 ou SMT-2). Les mutations sur le chromosome 21 comptent seulement 2 à 3 % des cas des MA familiales à début précoce (313). L'étude de mutation en parallèle avec d'autres travaux expérimentaux ont renforcé l'hypothèse de la cascade de l'amyloïde, caractérisée par une série d'évènements aboutissant à la démence de type Alzheimer. Les gènes des préséniles codent pour des protéines transmembranaires, les mutations dans le gène PS-1 seraient responsables de 70 à 80 % des cas familiaux précoces, celles du gène PS-2 de 20%.

La forme sporadique (à début tardif sans association familiale) est liée majoritairement au locus de l'apoprotéine E qui est associé à 64 % des cas de MA sporadique.

5.9.6.2. Rôle de l'apoprotéine E dans la maladie d'Alzheimer.

Des études biologiques et génétiques ont établi le lien unissant le polymorphisme de l'apoE à la MA et le rôle central probable que pourrait jouer cette apolipoprotéine dans la physiologie de la maladie.

L'équipe de Namba (1991) (301) est la première à montrer par une méthode immunohistochimique la présence de l'apoE aux cotés de la protéine amyloïde dans les plaques séniles extracellulaires et des vaisseaux sanguins cérébraux dans les dégénérescences neurofibrillaires (DNF) des patients atteints de MA. Une interaction forte entre apoE et AB a été démontrée et des complexes apoE-AB sont trouvés dans le LCR (302,303).

L'équipe de Rebeck (304) confirme la présence de l'apoE et du récepteur LRP dans les plaques séniles des malades. D'autres ont trouvés que la transcription de l'ARNm de l'apoE dans le cerveau est augmenté chez les malades (305,306). D'autres études indiquent que la MA semble lié au polymorphisme de l'apoE. Les malades porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ ont d'avantage de plaques séniles et de dépôt d'AB dans leurs plaques séniles et leurs vaisseaux cérébraux est plus grande (304,244).

L'équipe de Strittmatter et Rose a montré le lien entre le polymorphisme de l'apoE et la protéine tau, composant principal des DNF, qui est sous phosphorylée dans la MA. La protéine tau non phosphorylée se lie davantage à l'apoE3 qu'à l'apoE4 alors que ni l'apoE4 ni l'apoE3 ne se lie à tau phosphorylée (307)

De nombreuses études ont montré que l'allèle $\epsilon 4$ était un facteur de risque pour cette maladie d'Alzheimer et qu'il existerait une relation entre le nombre d'allèles $\epsilon 4$ et l'incidence de la MA puisque le risque de développer la maladie est multiplié par 3 pour un hétérozygote et par 8 pour un homozygote $\epsilon 4$ (308). Le rôle de l'allèle $\epsilon 4$ de l'apo E dans cette maladie est complexe. Plusieurs hypothèses sont proposées dont celle de la cascade amyloïde où l'apo E4 pourrait faciliter la concentration et le dépôt de peptide β amyloïde sur et autour de la microglie formant ainsi le noyau des plaques séniles et transformerait les monomères de peptide β amyloïde en agrégats de polymères insolubles, elle serait ainsi une molécule "chaperonne" pathologique contrairement à l'apo E2 et à l'apo E3 qui empêcheraient cette polymérisation. Conjointement à cette hypothèse, alors que l'apo E2 et E3 se lient à la

protéine Tau et la protègent de l'hyperphosphorylation, alors que l'apo E4 ne se lie pas à cette dernière et permet ainsi son hyperphosphorylation et la formation des paires hélicoïdales de filaments, composant fibrillaire majeur des lésions neurofibrillaires (309).

III. MOYENS ET METHODES

1. Population de référence

L'enquête a duré 3 ans et a porté sur 2 types de populations (population témoin et population présentant une maladie cardiovasculaire).

Les témoins ont été recrutés selon un deux types de sondages

- Un sondage en quotas effectué au niveau des centres de prélèvement et de santé à Constantine
- Un sondage en grappe est réalisé au niveau de la commune du Khroub (Ce type de sondage repose sur le principe que les individus sont par certaines caractéristiques à l'image de la population générale, ils le seront aussi pour les facteurs étudiés.)

Le nombre total de sujet est de 962 (fig. 1, tableau 1) composés de :

Tableau 1 : Répartition de la population d'étude

	Femmes		Hommes		Total
	n	(%)	n	(%)	n
Témoins	290	57	219	43	509
IDM	56	26	162	74	218
AVC	112	54,6	93	45,4	205
AOMI	11	36,7	19	63,3	30
Total	469	/	493	/	962

1. La population témoin: C'est la population générale dont le nombre de sujets est de 509 (290 de sexe féminin et 219 de sexe masculin)
2. La population ayant une maladie cardiovasculaire et dont le nombre est de 453. Elle est composée de :
 - ü 218 Sujets ayant une cardiopathie ischémique à type d'angine de poitrine ou d'infarctus du myocarde (IDM). admis au niveau du Centre Hospitalier Universitaire de Constantine (CHUC) essentiellement aux services de cardiologie et de la réanimation médicale
 - ü 205 sujets ayant un accident vasculaire cérébral (AVC). (Service de Neurologie).

- ü 30 sujets ayant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) (Service de Médecine interne).

Des critères d'inclusion et d'exclusion ont été établis pour les malades et pour la population de référence.

Pour les malades :

Critères d'inclusion :

- Pour les malades : tout malade ayant été admis au niveau des services de cardiologie, de réanimation, neurologie et les urgences médicales et ayant présentant un IDM, AVC ou AOMI diagnostiqué par des médecins spécialistes.

Pour les témoins :

1.1. Critères d'inclusion :

- Tous les Sujets des 2 sexes âgés de 20ans et plus, résidants dans la wilaya de Constantine.

1.2. Critères d'exclusion :

- Tous Les sujets présentant des antécédents personnels ou familiaux des pathologies cardiovasculaires (IDM engine de poitrine, AVC ou AOMI), pour pouvoir comparer l'effet du polymorphisme de l'apoE sur les fractions lipidiques nous avons établi une sélection à posteriori de la population générale, nous avons exclu les sujets :
- Ayant une pathologie entraînant une augmentation des paramètres lipidiques (Hypertension artérielle, Obésité, Diabète....etc.)
- Sous traitement médical, femmes enceintes ou encore celles prenant des oestoprogestatifs au moment de l'enquête.

2. Fréquence de la population témoin et malades :

2.1. Les sujets témoins

Les sujets témoins sont au nombre de 509 répartis entre:

- ü 240 du sexe masculin soit 47.15%.
- ü 269 du sexe féminin soit 52.85%.

Ils sont classés en tranches d'âge de 10 ans sauf pour les plus de 60 ans qui sont classés en une seule tranche. (Tableau 2, Figure2)

Tableau 2: Répartition des sujets témoins selon l'âge et le sexe

	Hommes		Femmes		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
20-29	22	9,1	59	21,9	81	15,9
30-39	48	20	57	21,2	105	20,6
40-49	57	23,8	71	26,4	128	25,2
50-59	42	17,5	39	14,5	81	15,9
≥60	71	29,6	43	16	114	22,4
Total	240	100	269	100	509	100

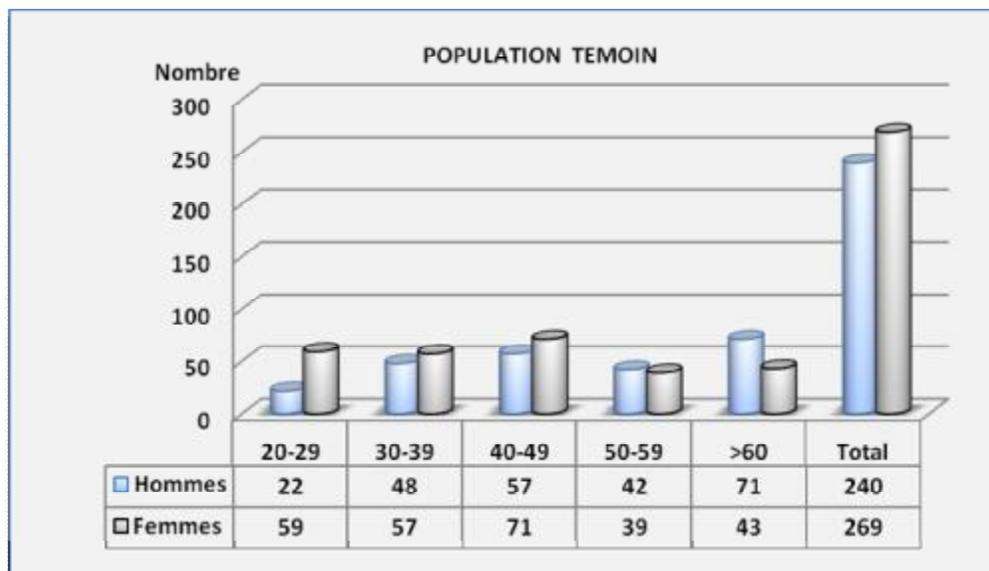


Figure 2: Répartition des sujets témoins selon l'âge et le sexe

2.2. Distribution de la population présentant une maladie cardiovasculaire

Cette population est divisée en trois types de maladies qui sont :

- Les maladies ischémiques cardiaques (IDM et angine de poitrine).
- Les accidents vasculaires cérébraux (AVC).
- Les artériopathies oblitérantes des membres inférieurs (AOMI).

2.2.1. Maladies ischémiques cardiaques

2.2.1.1. Diagnostic :

Le diagnostic des maladies ischémiques repose sur les critères cliniques et électriques (électrocardiogramme) qui ont été confirmés par des spécialistes de cardiologie, les critères biologiques (Créatine phosphokinase et myoglobine dans quelque cas) ont été confirmé par le laboratoire de biochimie.

2.2.1.2. Répartition des IDM selon le sexe et l'âge :

Les sujets présentant un IDM sont au nombre de 218 répartis entre :

- ü 162 de sexe masculin soit 74.31%.
- ü 56 de sexe féminin soit 25.69 %.

La répartition des malades présentant un IDM est représentée sur le tableau 3 et figures 3 et 4.

Tableau 3: Répartition des sujets présentant un IDM selon l'âge et le sexe

	Hommes		Femmes		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
20-29	3	1,85	0	0	3	1,37
30-39	8	4,93	1	1,78	9	4,12
40-49	31	19,13	4	7,14	35	16,05
50-59	49	30,24	12	21,4	61	27,98
≥60	71	43,82	39	69,6	110	50,45
Total	162	100	56	100	218	100

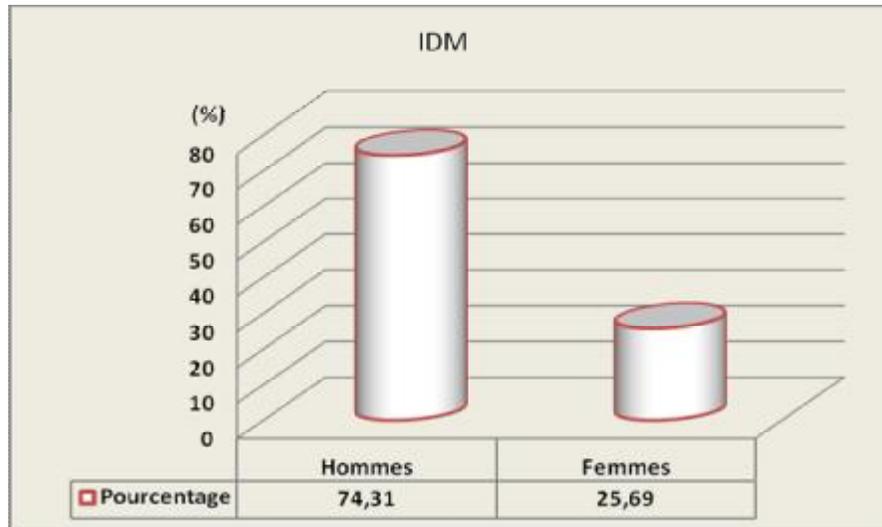


Figure 3 : Répartition des sujets présentant un IDM selon le sexe

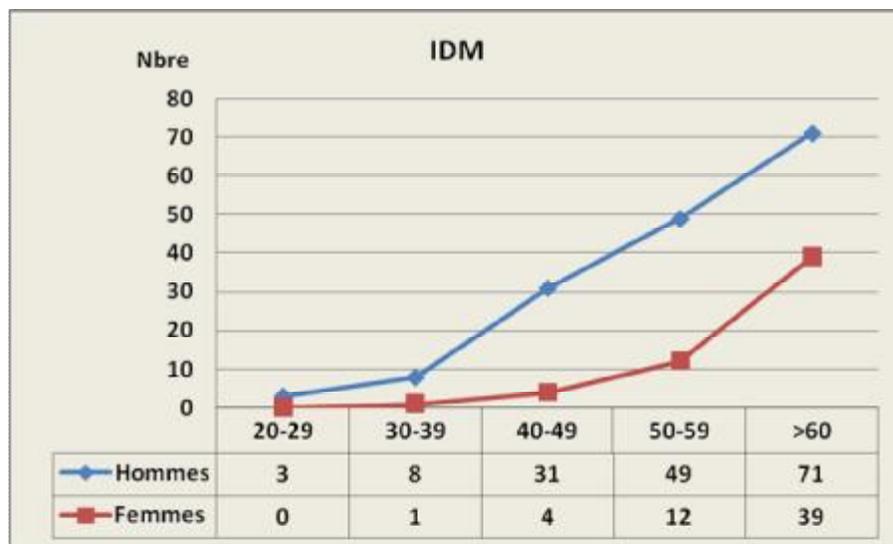


Figure 4: Répartition et évolution des IDM selon l'âge et le sexe

2.2.2. Les accidents vasculaires cérébraux

2.2.2.1. Diagnostic :

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ont été recrutés à partir de deux services qui sont la neurologie et les urgences médicales. Le diagnostic a été porté par des spécialistes

en neurologie ou des spécialistes en réanimation médicale. Les critères d'inclusions retenus : tout déficit neurologique à début aigu qui concerne les fonctions motrices, sensitives et sensorielles des nerfs crâniens, relevant d'une atteinte thrombotique ou hémorragique d'une artère objectivée ou non par un scanner.

2.2.2.2. Répartition des AVC selon le sexe et l'âge :

La répartition des malades selon le sexe est légèrement augmentée chez les femmes par rapport aux hommes soit 54.6% contre 45.4 %. Cette répartition est différente par rapport aux autres maladies ischémiques ou les hommes sont largement majoritaires.

La répartition suivant l'âge est presque identique, la fréquence augmente toujours avec l'âge dans les deux sexes (tableau 4, fig. 5 et 6)

Tableau 4: Répartition des sujets présentant un AVC selon l'âge et le sexe

Age	Hommes		Femmes		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
20-29	3	3,2	5	3,6	8	3.5
30-39	3	3,2	7	6,4	10	4.4
40-49	14	15,0	16	14,6	30	14.9
50-59	19	20,0	14	12,7	33	16.3
≥60	54	58,0	70	62,7	124	60.9
Total	93	100	112	100	205	100

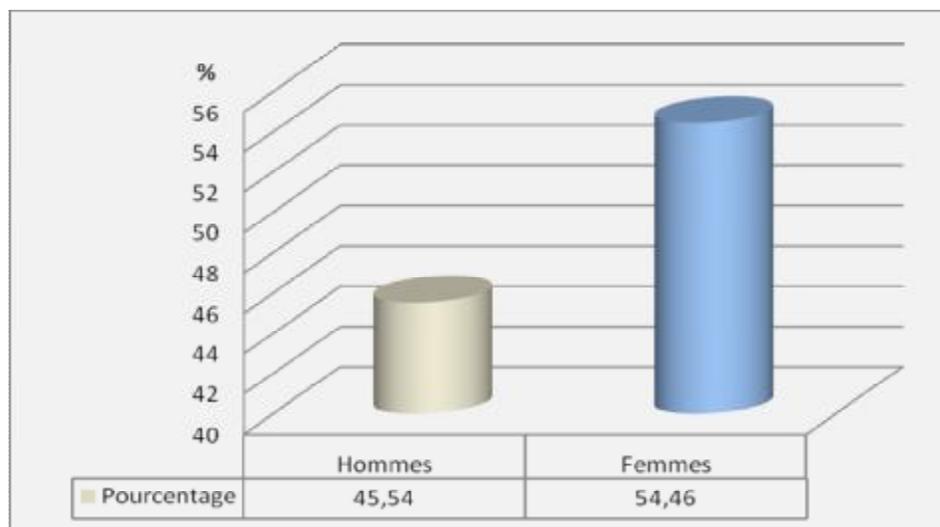


Fig5: Répartition des AVC selon le sexe

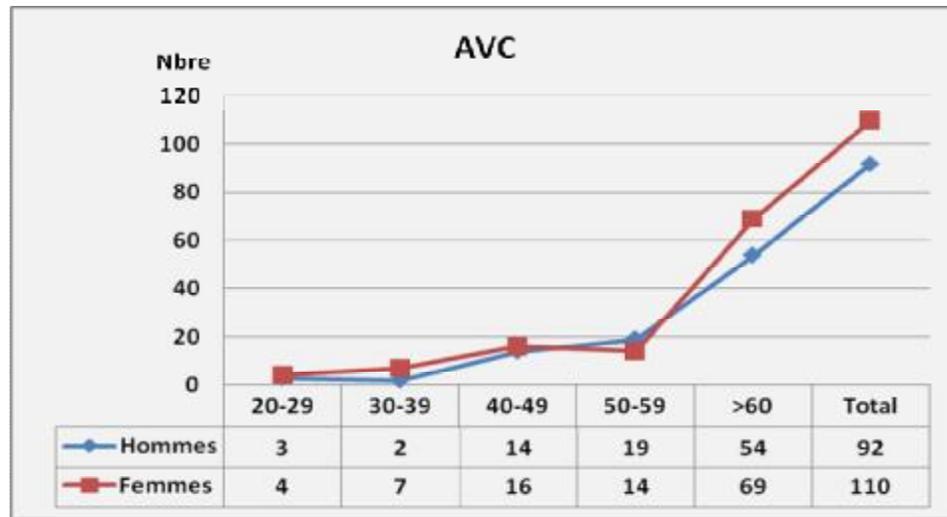


Figure 6 : Répartition et évolution des sujets AVC selon l'âge et le sexe

2.2.3. Les artériopathies oblitérantes des membres inférieurs (AOMI)

2.2.3.1. Diagnostic :

Les malades atteints d'artériopathies des membres inférieurs ont été recrutés à partir des services de médecine interne et de cardiologie. Le diagnostic a été porté par des spécialistes de ces services hospitaliers qui repose surtout sur des critères cliniques.

2.2.3.2. Répartition des AOMI selon le sexe et l'âge :

La répartition des artériopathies des membres inférieurs selon l'âge montre une augmentation de la fréquence suivant l'âge, et que cette augmentation est plus importante chez les hommes que chez les femmes.

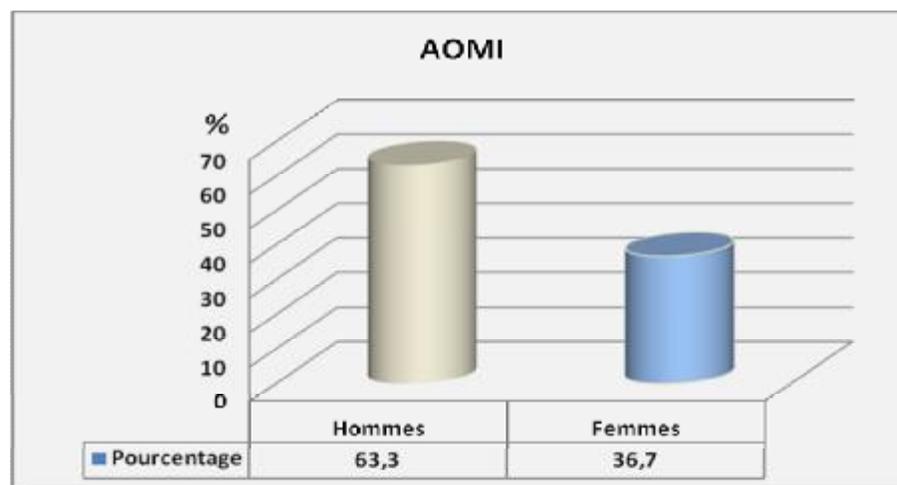


Fig. 7 : Répartition des AOMI selon le sexe et l'âge

Méthodes

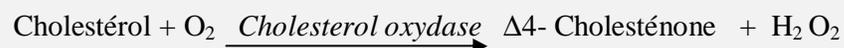
1. Méthodes de dosage des paramètres lipidiques

1.1. Dosage du cholestérol :

Les méthodes enzymatiques sont actuellement employées par la totalité des laboratoires, parmi lesquelles la réaction utilisant une estérase et une oxydase est la plus employée. Elles utilisent des enzymes assurant l'hydrolyse des esters de cholestérol par la cholestérol estérase, puis l'oxydation du cholestérol non estérifié par la cholestérol oxydase pour aboutir à la formation de peroxyde d'hydrogène. La quantification du peroxyde d'hydrogène est le plus souvent effectuée en présence de la peroxydase et d'un chromogène phénolique (méthode sélectionnée par la SFBC).

Le dosage du cholestérol a été effectué par un auto analyseur de type (ADVIA) suivant une méthode enzymatique (réaction de Trinder) en utilisant des coffrets Bayer.

Réaction :



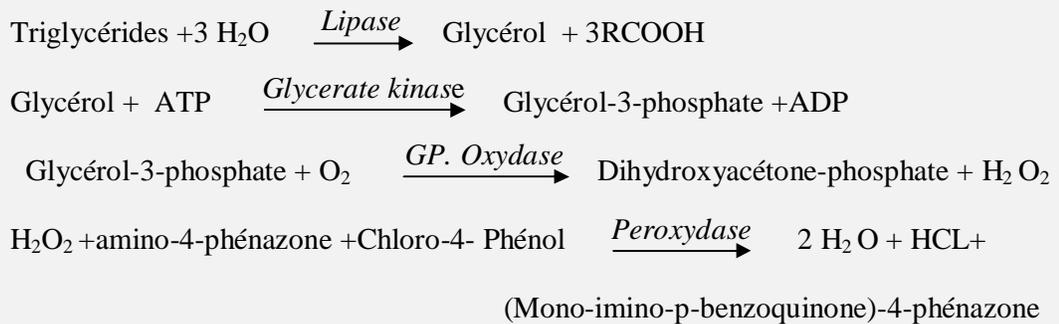
L'intensité de la coloration de la quinone imine mesurée à 500 nm, est directement proportionnelle à la quantité de cholestérol présente dans l'échantillon du sérum.

1.2. Dosage des triglycérides :

Le dosage des triglycérides a été effectué par un auto analyseur de type (ADVIA) suivant une méthode enzymatique (314) en utilisant des coffrets Bayer.

Principe :

Le principe repose sur le dosage en colorimétrie du glycérol libre (à 500nm) après sa libération par hydrolyse enzymatique des triglycérides selon les réactions suivantes :



L'intensité de la coloration de la quinone imine mesuré à 500 nm est directement proportionnelle à la quantité de triglycérides contenue dans l'échantillon du sérum

1.3. Le cholestérol HDL :

Le dosage du HDL cholestérol s'est effectué grâce au réactif phosphotungstate associé au chlorure de magnésium

Principe :

Les chylomicrons, les VLDL et les LDL sont précipités par addition d'acide phosphotungstique et d'ions Mg^{++} à l'échantillon. On détermine par voie enzymatique la concentration en cholestérol des HDL qui restent dans le surnageant après centrifugation Le dosage du C-HDL s'est effectué selon les recommandations de la société française de biologie clinique (SFBC) (317)

Technique :

Pour précipiter les lipoprotéines de haute densité, on a utilisé la micro méthode avec 200ul de sérum et 500ul de réactif précipitant dilué (4 volumes de réactif +1 volume d'eau distillé).Agitation 30s au vortex puis centrifugation pendant 10mn à 5000g minimum (315).

.Le décantation est faite dans les 15 mn qui suivent en évitant la remise en suspension. (Le surnageant doit avoir une D.O ≤ 03 à 600nm).

Pour le surnageant troubles ou bien lorsque le taux de triglycérides est augmenté ou lorsque la D.O du surnageant est ≥ 03 , l'échantillon est dilué avec une solution physiologique de Nacl dans le rapport (1 :1).

1.4. Cholestérol LDL :**Méthode par calcul :**

1. Le cholestérol LDL est calculé grâce à la formule de Friedewald (318,319).

$$\text{Cholesterol LDL} = \text{Cholesterol total} - \text{Cholesterol HDL} - \text{Cholesterol VLDL}$$

2. Le cholestérol VLDL est estimé à partir des triglycérides plasmatiques totaux :

TG/5 si les résultats sont exprimés en g/l.

TG/ 2,2 si les résultats sont exprimés en mmol /l.

Cette formules n'est valable que si la détermination des HDL-chol est correcte (absence du chylomicrons et les TG \leq à 4mmol/L (3.5g/l).

2. Contrôle de qualité

Le contrôle de qualité a été réalisé pour tous les paramètres. Nous avons apprécié ce contrôle par la répétabilité et la reproductibilité.

2.1. Répétabilité

Un pool a été réalisé à partir des sérums et ainsi que le cholestérol et les triglycérides de la journée même ont été dosés (30 fois), le cholestérol HDL (15 fois) le jour même (tab.5)

2.2. Reproductibilité

Elle a été réalisée grâce à deux sérums de contrôle, l'un normal et l'autre pathologique pour chaque série d'analyse. Les contrôles sont préparés chaque jour et dosés soit au début, soit à la fin de la série.

Tableau 5 : Tableau exprimant les résultats du contrôle de qualité préalablement réalisé

Répétabilité				Reproductibilité			
Paramètre	N	X S	CV%	Paramètre	N	X S	CV%
Cholesterol	30	1,85 ± 0,08	4,3	Cholestérol	30	2,29 ± 0,11	4,8
Triglycerides	30	1,08 ± 0,05	4,6	Triglycérides	30	1,48 ± 0,08	5,4
HDL	15	0,41 ± 0,01	2,4	HDL	30	0,45 ± 0,02	4,4

3.Extraction de l'ADN

3.1. Introduction

Dans la plupart des études, les leucocytes sanguins représentent la source majeure d'ADN. Les autres sources cellulaires peuvent être des biopsies (biopsie de villosités chorales..) ou des cultures de cellules (amniocytes, fibroblastes, lignées lymphoblastiques...).

La technique d'extraction des acides nucléiques doit être adaptée à l'échantillon biologique, à la nature du génome, au nombre de copies dans l'échantillon et aux méthodes de biologie moléculaire utilisées ultérieurement (polymerase chain reaction PCR, Southern-blot,...).

De très nombreux procédés d'extraction des acides nucléiques ont été décrits, et des kits sont actuellement proposés par un certain nombre d'industriels. L'objectif de ces méthodes de purification est notamment d'éliminer les contaminants qui pourraient perturber les techniques ou réactions effectuées par la suite. Par exemple, l'hème est un puissant inhibiteur de la Taq polymérase, qu'il est nécessaire d'éliminer au cours de l'extraction. Il en est de même de l'héparine. C'est la raison pour laquelle il est préférable de prélever stérilement le sang frais sur un anticoagulant du type EDTA, qui, de plus, est un inhibiteur des nucléases (325).

Les méthodes d'extraction des acides nucléiques peuvent se classer en trois principales classes en fonction du principe auquel elles font appel :

- les méthodes utilisant des solvants organiques,

- les méthodes utilisant des solvants non organiques,
- les méthodes basées sur l'utilisation de micro colonnes de résines échangeuses d'ions.

Quelle que soit la méthode d'extraction des acides nucléiques utilisée à partir du sang fraîchement recueilli ou décongelé, le sang doit être initialement vigoureusement mélangé à une solution hypotonique pour faire éclater les globules rouges.

3.2. Prélèvement du sang :

5 à 10 ml de sang sont prélevés dans un tube stérile contenant un anticoagulant (EDTA)

3.3. Etape d'extraction d'ADN :

L'extraction d'ADN est une manipulation particulièrement délicate qui s'effectue en plusieurs étapes :

3.3.1. Préparation des leucocytes.

L'extraction des acides nucléiques à partir du sang est vigoureusement mélangé à une solution hypotonique TE 20 :5 dans un tube falcon de 50ml pour faire éclater les globules rouges. La lyse est réalisée à 4 °C pendant 10 à 15 minutes.

Le lysat est centrifugé pendant 15 min à 3900 g (3800 rpm) et, après élimination du surnageant par aspiration avec la trompe à vide, le culot cellulaire contenant les leucocytes (0,3 % des cellules circulantes) est repris dans une solution TE 20 :5 dans un volume total de 25ml.

On dilacérant avec une passette stérile on le laisse dans la glace pendant 10 minutes. Une deuxième centrifugation dans les même conditions que la première fois et le culot obtenu des leucocytes par une deuxième aspiration du surnageant est utilisé pour l'extraction de l'ADN. (Si on veut s'arrêter à ce niveau le culot des leucocytes est conservé dans un tube nunc de 1.5ml avec du TE 20 :1 à - 20°).

3.3.2. Extraction de l'ADN.

1. Transverser le culot de leucocytes dans un tube falcon de 15 ml.
2. Ajouter 3 ml de tampon de lyse (Na cl 400mM, EDTA 2mM, Tris 10mM, pH 8.2) en dilacérant le culot.
3. Ajouter 200 ul de SDS à 10 %.
4. Ajouter 100 ul de protéinase K à 10mg/ml.
5. Agiter le tube sur une roue à 37°C pendant une nuit.
6. Le lendemain refroidir dans la glace.
7. Ajouter 1ml de NaCL 4M et agiter vigoureusement à la main.
8. Remettre 5 min dans la glace pour précipitation des protéines.
9. Centrifuger 15 min à 2500 rpm.
10. Transvaser le surnageant dans un tube falcon de 15 ml, ajouter 2 fois son volume d'éthanol absolu préalablement refroidi et agiter en retournant le tube plusieurs fois : la pelote d'ADN se forme.
11. Laisser éventuellement 30 min à -20°C si la pelote ne se forme pas
12. Récupérer la pelote d'ADN avec une pipette Pasteur et la rincer 2 fois dans l'éthanol à 70%.
13. Mettre la pelote dans un tube nunc.

Solubilisation

- Ajouter entre 300 et 1000ul de TE 10 :1 selon la grosseur de la pelote et la concentration souhaitée.
- Laisser une nuit sur agitateur rotatif à 37°C, puis à température ambiante jusqu'à dissolution complète (1 à 2 jours)

3.3.3. Dosage des acides nucléiques

La concentration de l'ADN est estimée par spectrophotométrie à 260 nm. Les contaminations par les protéines et le phénol peuvent fausser la concentration de l'ADN et gêner l'action des enzymes. Les protéines absorbent à 260 nm et à 280 nm tandis que le phénol absorbe à 270 nm. Pour cela on effectue une mesure de DO à 260 nm et à 280 nm, à 260 nm une unité de densité optique correspond à :

- . 50 µg / ml pour une solution d'ADN double brin

- 250 µg / ml pour une solution d'ADN simple brin

On mesure donc à 260 nm et 280 nm la DO d'une dilution au 1/50^{ième} ou au 1/100^{ième} de la solution à doser. On déduit la concentration de l'ADN grâce au calcul suivant :

$$[C] (\mu\text{g} / \text{ml}) = \text{Facteur de dilution} \times \text{DO}_{260 \text{ nm}} \times 50\mu\text{g} / \text{ml}$$

$$\text{Facteur de dilution} = \text{vol total} / \text{vol d'ADN}$$

$$[C] (\mu\text{g} / \mu\text{l}) = \frac{\text{DO} \cdot \text{Vol. total}}{\Sigma L \text{ vol. d'ADN}}$$

Exemple de calcul de la concentration

Dilution d'ADN 1/100 (10 µl d'ADN + 990 µl H₂O)

$$\Sigma L = 20$$

$$\text{DO}_{260} = 0.09$$

$$\text{DO}_{280} = 0.053$$

$$[C] (\mu\text{g} / \text{ml}) = 0.09 \times 100 \times 50\mu\text{g} / \text{ml} = 450\mu\text{g} / \text{ml}$$

$$[C] (\mu\text{g} / \text{ml}) = \frac{0.09}{20} \times \frac{1000}{10} = 0.45 \mu\text{g} / \mu\text{l} = 450 \text{ ng} / \mu\text{l}$$

Recherche d'une éventuelle contamination par les protéines :

La contamination de l'ADN extrait par des protéines a été vérifiée en mesurant la densité optique des extraits à 260 et 280 nm et en effectuant le rapport $R = \text{DO}_{260\text{nm}} / \text{DO}_{280 \text{ nm}}$

R doit être compris entre 2 et 1,7 ($1.7 > R < 2$)

- Si $R < 1.7$ il existe une contamination par des protéines d'où la nécessité d'une deuxième extraction.
- Si $R > 2$ il existe une contamination par les ARN.

3.4. Amplification d'ADN par réaction de polymérisation (PCR)

3.4.1. Introduction :

La Polymerase Chain Reaction (PCR) est une technique de biologie moléculaire mise au point en 1985 par Kary Mullis et développé par Henri A et ses collaborateurs (490) de la compagnie CETUS (Californie, USA) en 1985.

Cette réaction enzymatique conduit à l'amplification spécifique de plusieurs millions de fois d'une séquence nucléotidique précise que l'on désire étudier. Elle permet de repérer un fragment d'ADN ou de gènes précis même présents en quantité très faible dans un mélange puis de le multiplier rapidement. La PCR présente un intérêt majeur dans tous les domaines de la recherche fondamentale et médicale.

3.4.2. Principe de la PCR.

La Polymerase Chain Reaction permet l'amplification d'un segment d'ADN compris entre deux régions de séquences connues par un procédé d'extension d'amorce. Elle consiste à utiliser deux amorces oligonucléotidiques de synthèse de 20 à 25 nucléotides complémentaires des extrémités 3' des deux brins d'ADN encadrant la séquence à amplifier. Une de ces amorces est une copie du brin codant et l'autre, une copie du brin non codant. Sous l'action d'une enzyme (Taq. polymérase), chaque amorce est allongée dans le sens 5 → 3' d'une séquence exactement complémentaire du brin recopié. La répétition des cycles aboutit à une amplification exponentielle de la séquence cible considérée.

3.4.2.1. Etude d'un cycle de PCR.

Une réaction de PCR correspond à la succession d'une trentaine de cycles comportant chacun 3 étapes :

- une étape de dénaturation des acides nucléiques : Cette étape consiste à séparer les deux brins d'ADN, par rupture des liaisons hydrogènes non covalentes établies entre les bases d'appariement (G-C et A-T) en le chauffant à une température à 94°C pendant 30 à 60 secondes. Les deux brins vont se séparer lorsqu'on arrive à la température de fusion du fragment d'ADN (la température utilisée est supérieur à la T_m).
- Une étape d'hybridation des amorces sur les séquences cibles : La température est diminuée progressivement à 65°C. En apportant des amorces, (oligonucléotides) complémentaires des extrémités du fragment à amplifier (sont utilisés à des concentrations au moins 10^6 fois supérieurs à celle de leur séquences complémentaires présentent dans l'ADN à tester.) on provoque une hybridation. Les séquences de ces amorces vont délimiter la longueur du fragment à amplifier.

- Une étape d'extension des amorces par l'ADN polymérase : La température est ensuite élevée à environ 72°C qui est la température optimale d'action de l'ADN polymérase. Cette dernière grâce à l'apport de dNTPs le brin néosynthétisé s'allonge dans le sens 5'→3', chaque nouvelle base mise en place étant complémentaire de la base correspondante de la matrice, comme conséquence on aura la synthèse d'une séquence exactement complémentaire du brin matrice.

Tous les éléments nécessaires à la réaction sont regroupés dans un tube qui sera soumis aux différentes températures correspondant à chaque étape. Ces cycles de température sont réalisés automatiquement dans un thermocycleur. Ces trois étapes constituent un cycle d'amplification, environ 30 à 35 cycles constituent une PCR. L'amplification est exponentielle, après n cycles on doit obtenir 2^n copies.

Au cours de l'amplification il existe théoriquement trois types différents dans le mélange réactionnel :

- . Les brins initiaux : leur quantité est directement proportionnelle au nombre de cycles effectués.
- . Les brins limités par une des amorces en 3' mais dépassant l'autre amorce en 5' (brins longs résultant de produit d'élongation du complexe d'hybridation brin initial-amorce).
- . Les brins limités à leur deux extrémités par les amorces (brins courts) qui n'apparaissent pas avant la fin du troisième cycle est constituent le type majoritaire en fin de PCR, dans la pratique, pour un rendement classique de 85%, une PCR de 30 cycles produit environ 10^6 copies (amplicons) de taille attendue.

Amorces utilisées pour l'étude du polymorphisme de l'apoE

L'ADN est amplifié par PCR avec des amorces encadrant la région avec les deux codons polymorphes des acides aminés 112 et 158 (323)

- . OD 5'-ATG GCG CTG AGG CCG CGC TC-3' (20pb)
- . OG 5'-AAC AAC TGA CCC CGG TGG CG-3' (20pb)

3.4.2.2. Condition d'amplification :

Pour un volume total de 75 ul

- . DNA 2 μL / à 250 ng / μL
- . REACTIF COMMUN (Mix) :
 1. Tampon de Taq 10X 7,5 ul
 2. DMSO 7.5 ul
 3. Mix d NTP 25mM (au 1/10) 6 ul (200uM)
 4. Taq polymérase 2,5 u 0,5 ul
 5. Mg CL₂ 50mM 3 ul
 6. OG sol. mère 0,93mM 1,2 ul (0,6uM)
 7. OD sol .mère 1,1mM 1 ul (0,6 uM)
 8. H₂O q.s.p 65 ul 47,3 ul

Pour le tube témoin on met uniquement le mix sans ADN.

Cycles PCR

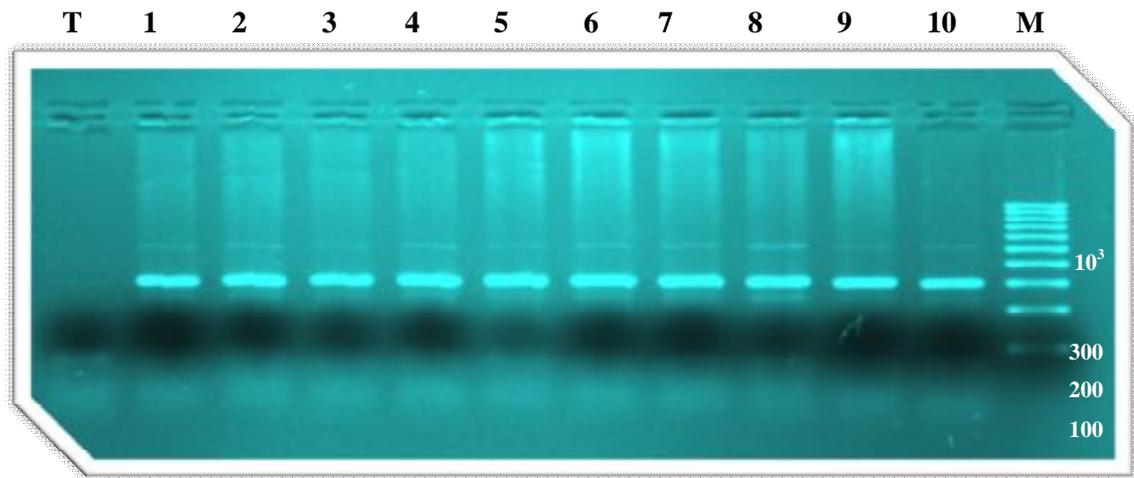
- . 5' à 94°C
- . 3' à 65°C
- . 
- . 50s à 72°C
- . 50s à 94°C
- . 50s à 65°C
- . 5' à 72 °C
- . 10' à 10° C

3.4.2.3. Contrôle de La taille des fragments amplifiés :

La taille des fragments amplifiés a été contrôlée par électrophorèse sur un gel d'agarose additionné de Bromure d'Ethydium (fig.8).

10 à 15 μL de la solution d'ADN amplifié ont été déposés dans chaque puits d'un gel d'agarose à 1.5 % soumis à une migration sous un courant de 90 volts pendant 1 h. Cette analyse permet, d'observer si une éventuelle contamination de l'ADN survenue au cours de la PCR.

Figure 8: Profil d'électrophorèse sur gel d'agarose 1.5% des fragments amplifiés (292pb) par PCR du gène Apo E



3.5. Génotypage de l'apoE.

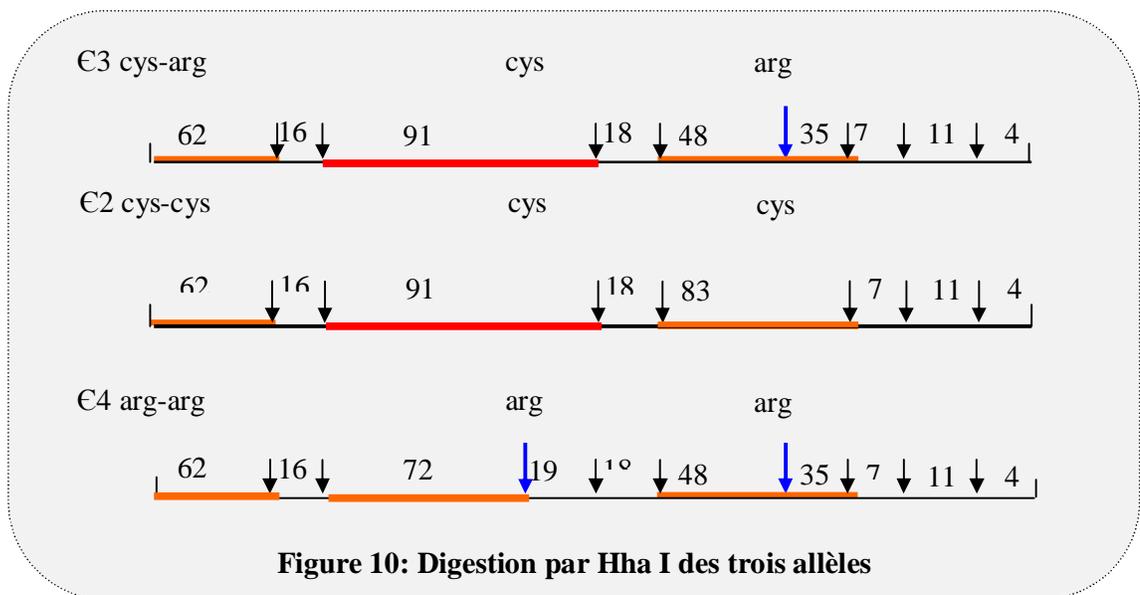
3.5.1. Principe de la méthode :

Les trois allèles communs de l'apolipoprotéine E diffèrent par la nature des acides aminés en position 112, et 158 : Les codons variables des locus 112 et 158 sont TGC quand ils codent pour une cystéine ou CGC quand il code pour une arginine. L'amplification par PCR du fragment de 292pb encadrant ces positions, suivie d'une digestion enzymatique par Hha1 qui a pour site de coupure les séquences GCGC. Son action n'est possible que lorsque des arginines figurent en 112 ou 158 parce que celles-ci sont ici codées par la séquence CGC et que ces deux locus sont précédés tous les deux d'un codon se termine par G.

Ils existent par ailleurs sept sites constants de clivages par Hha1 dans le segment amplifié. La coupure par l'enzyme génère donc des fragments constants et des fragments de taille variable en paires de bases caractéristiques selon les allèles (fig.10).

Chacun des isoformes de l'Apo E se distingue par une combinaison unique de polymorphisme des longueurs de fragments de restriction (RFLP) issus du clivage par HhaI et possédant différentes tailles (Figure 2). Chaque allèle a un site de coupure spécifique. L'allèle ε2 (Cys112, Cys158) est caractérisé par l'absence de codon CGC de l'arginine 158, par conséquent la coupure donne un fragment de 83 pb spécifique de cet allèle et un fragment 91 pb encadrant le site 112.

L'allèle $\epsilon 4$ (Arg112, Arg158), se distingue par la présence du codon CGC en position 158, par conséquent, l'enzyme agit à ce niveau et libère deux segments d'ADN 48 et 35 pb, un fragment 72 pb issu de clivage à la position 112.



3.5.2. Clivage des produits de PCR :

Les manipulations se font sur la glace :

- Pour un volume final de 25 ul on prépare le mixte pour (n+1) tubes :

Tampon	2.5 ul	} X (n+1)
Hha I (10 unités)	1 ul	
H ₂ O qsp 10ul	6.5 ul	

- Répartition de 10 ul de mixte dans chaque tube
- Ajouter 15 ul de chaque produit de PCR
- Homogénéiser le contenu des tubes dans la centrifugeuse de paillassse
- Placer les tubes au bain marie à 37°C pendant une nuit.
- Après Incubation à 37°C pendant une nuit le produit de digestion est concentré au speed-vac pendant 15 à 20 min.

3.5.3. Electrophorèse des fragments de restriction :

Les produits de restriction sont soumis à une migration sur gel d'acrylamide à 10% dans un tampon TBE 1X à 250 Volts.

Préparation d'un gel d'acrylamide 10% :

Pour un gel de 70 ml

- . Acryl 30% 23.8 ml
- . TBE 10X 7 ml
- . H₂O 38.5 ml

Pendant que les réactifs se remettent à température ambiante

- . Préparer le persulfate d'ammonium à 10% (0.01g dans 100 ul H₂O)
- . Monter le support de gel
- . Addition de persulfate d'ammonium et de temed juste avant de couler le gel
 - 50 ul de persulfate/10ml (350 ul)
 - 10 ul de temed /10ml (70 ul)
- . Homogénéiser ,couler immédiatement en versant le contenu de bêche entre les plaques de verre en ayant soin de ne pas faire de bulle et placer le peigne afin de former les puits ,laisser polymériser à température ambiante 1h. à 1h 30min.

Dépôts des échantillons :

Quand le gel est polymérisé, plonger le système (gel + électrodes) dans la cuve verticale contenant un volume (450ml) du tampon Tris Borate EDTA (TBE 1X)

Oter le peigne et déposer délicatement au fond de chaque puits un échantillon ou marqueur.

Migration :

Mettre sous tension le générateur à un voltage élevé soit 250 volts durant 1h 30 min à 2 h. La migration est terminée, quand le bleu atteint le bas du gel.

Coloration :

Après préparation du colorant avec 100 ml de TBE 1X et 10 µl de BET dans un bac.

- . Glisser délicatement le gel de façon horizontale dans le bac pendant 10 à 15 min.
- . Décolorer le gel, en l'immergeant dans un bac contenant du TBE 1X de 10 à 15 min.
- . Visualiser le gel aux UV et prendre une photo.

3.5.4. Révélation du profil électrophorétique

Le BET fluorescent aux UV s'est fixé sur l'ADN (cette molécule s'intercale entre les bases de la molécule d'ADN) et va permettre de visualiser les fragments de restriction dans le gel placé sur la table à UV. Les petits fragments de 35 pb sont très difficiles à visualiser sur le gel sous UV. Quant à ceux de 19,18, 16, 11,7 et 4 pb, ils sont élués dans le tampon lors de la migration électrophorétique

Résultats :

Chaque fragment d'ADN est visible sous forme d'une bande dont la position sur le gel d'acrylamide dépend de sa taille, une combinaison de bandes étant caractéristique de chaque génotype. (Tab 6 et fig. 11)

Tableau 6 : Tailles des fragments de restriction en paire de base (Pb) correspondants aux six génotypes possibles (3 homozygotes et 3 hétérozygotes)

E3/E3	E3/E2	E4/E2	E2/E2	E3/E4	E4/E4
91	91	91	91	91	-
-	83	83	83	-	-
-	-	72	-	72	72
62	62	62	62	62	62
48	48	48	-	48	48
35	35	35	-	35	35

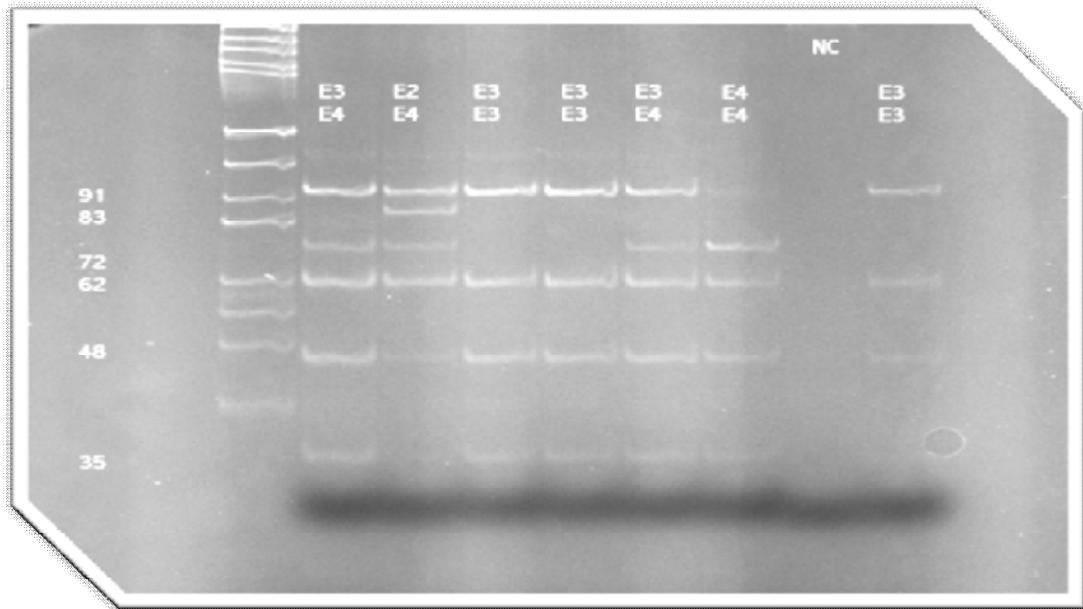


Figure 11: Profil d'électrophorèse sur gel d'acrylamide des fragments issus par clivage de HhaI présentant différents génotypes d'Apo E

3.6. Analyse statistique :

Les résultats statistiques de tous les échantillons obtenus ainsi que tous les paramètres considérés ont été traités par le logiciel Epi info version 6.0. Différentes méthodes, ainsi que différents tests ont été utilisés dans cette étude.

3.6.1. Statistique descriptive :

Dans cette étude descriptive nous avons utilisé:

- Le calcul de la moyenne arithmétique, l'écart type et les percentiles (5^{ième}, 25^{ième}, 50^{ième}, 75^{ième} et 95^{ième}).

$$\bar{X}_a = \frac{\sum X}{n_a} \quad S_a^2 = \frac{\sum (X - \bar{X}_a)^2}{n_a - 1}$$

Les variables quantitatives sont décrites par la moyenne \pm 1 écart type, sauf exception qu'on précisera dans le texte.

- Des comparaisons de moyenne avec formulation de l'hypothèse nulle, la comparaison de deux proportions observées.

$$e = \frac{(X_a - X_b)}{\sqrt{\frac{sa^2}{n_a} + \frac{sb^2}{n_b}}}$$

n_a et n_b sont les tailles de deux échantillons

ε = écart réduit

sa^2/n_a et sb^2/n_b variances de la moyenne dans le groupe A et B

La valeur ε calculée est comparée à la valeur lue dans la table de l'écart réduit.

- Si $\varepsilon < 1.96$, la différence n'est pas significative au seuil de 5% et on ne peut rejeter l'hypothèse nulle d'absence de différence entre X_a et X_b (où p_1 et p_2 pour des proportions).
- Si $\varepsilon \geq 1.96$ la différence est significative au risque $\alpha = 0.05$, on peut conclure que X_1 (ou p_1) est statistiquement différent de X_2 (ou p_2).

3.6.2. Tests de comparaison de variances :

L'égalité des variances est la condition de base pour les tests de comparaisons de moyennes. C'est le test de L'ANOVA.

Nous avons utilisé donc L'ANOVA en cas de distribution normale. Dans le cas où les variances différentes, objectivées grâce au test d'homogénéité des variances de Bartlett, nous avons utilisé le test non paramétrique de Mann-Whitney.

3.6.2.1. L'enquête analytique :

Dans l'enquête analytique: pour étudier la relation entre un facteur d'exposition et la maladie, et en plus des tests déjà cités nous avons :

- Comparer la moyenne de la variable mesurant l'exposition chez les malades et les non malades.
- Nous avons créé des classes et utilisé des méthodes qualitatives. Ces méthodes permettent de décrire la relation entre le facteur d'exposition et la maladie de

manière plus concrète et permet l'utilisation de méthodes statistiques plus simples (320). Le test utilisé dans ces conditions est le χ^2 .

3.6.2.1.1. Calcul de l'odds ratio :

Pour calculer l'odds ratio nous avons établi un tableau de contingence : Il est présenté sous forme de tableau croisé 2x2. Le statut malade/non malade des sujets de l'étude est présenté en colonne et le caractère exposé/non exposé en ligne.

	Malades	Témoins	
Exposée (E+)	a	b	a + b
Non exposés (E-)	c	d	c + d
	a + c	b + d	Total

Mesure de la cote :

La mesure de la cote d'un événement est un concept différent du taux ou de survenue de cet événement. La cote est le rapport entre la probabilité de survenue d'un événement et celle de la survenue d'un autre événement en général opposé au premier. (321).

Dans notre enquête on ne peut pas calculer directement le taux de maladie, pas plus que la cote correspondante, puisque les nombres de la maladie sont fixés arbitrairement. Cependant on peut calculer :

- La cote d'être exposé (Exposure Odds ; EO) pour les cas :
 $E_O \text{ malades} = a / c$
 Pour les témoins $E_O \text{ témoins} = b / d$
- Le rapport des cotes d'exposition qui est l'Odds ratio (Exposure Odds ratio)

$$\text{OR} = a * d / b * c$$

L'Odds ratio représente une mesure d'association épidémiologique entre un facteur et une maladie, en particulier lorsque la maladie est rare parmi la population (prévalence <5%). Dans ce cas l'Odds ratio peut être une bonne approximation du risque relatif que donnerait une enquête de cohorte pour la population.

Pour déterminer s'il existe une stabilité épidémiologique, on a utilisé trois tests statistiques :

- En cherchant à tester l'hypothèse nulle H_0 selon laquelle il n'y aurait pas d'association entre la maladie et le facteur de risque
- l'hypothèse nulle est formulée d'une seule manière qui est ($H_0: OR=1$).
- On a utilisé la méthode de Mantelet Haenszel pour calculer un Odds lié à un facteur en ajustant simultanément sur plusieurs autres:

Trois valeurs de Khi carré χ^2 sont données : les valeurs de p sont données pour un degré de liberté.

- Le test du χ^2 sans correction :

$$N = [(a*d) - (b*c)]^2 / [(a+b)*(c+d)*(a+c)*(b+d)]$$

- Le test du χ^2 de Mantel- Haenszel :

$$N = (N-1) [(a*d)-(b*c)]^2 / [(a+b)*(c+d)*(a+c)*(b+d)]$$

- La correction de Yates :

$$N = [| (a*d)-(b*c) | - 0.5 * N]^2 / [(a+b)*(c+d)*(a+c)*(b+d)]$$

- Le test de Fisher est calculé pour le tableau, et les résultats des deux tests unilatéral et bilatéral sont donnés dans les cas où une case du tableau est inférieure à 5.

3.6.2.1.2. Les intervalles de confiance:

Les intervalles de confiance : ont été calculés par la méthode de Cornfield. L'approche estimative de l'analyse statistique vise à quantifier l'effet étudié et le degré de certitude de cette estimation grâce à un intervalle de confiance, qui identifie généralement une fourchette de valeurs situées de part et d'autre de l'estimation et l'on peut être sur à 95% de trouver la valeur réelle.

La notion d'un intervalle de confiance repose sur l'idée suivante : Si la même étude était réalisée sur un échantillon différent de patients, les résultats ne seraient pas identiques, mais seraient proches du résultat véritable qui reste inconnu. l'intervalle de confiance estime cette variation due à l'échantillon (322). L'intervalle de confiance pour les Odds ratio ont été calculés à partir de l'approximation de Fleiss.

Choix de la "p value "

Le seuil critique a priori est de 0.05 (risque α) .Si la valeur de p calculée à posteriori est inférieure à ce seuil, la différence entre les paramètres est déclarée statistiquement significative pour apparemment arbitraire est nécessaire pour l'homogénéité de la présentation des résultats. L'usage a retenu de manière consensuelle l'ensemble des seuils (0.05, 0.01, 0.001) qui représentent des risques raisonnables pour prendre une décision.

Le seuil 0.01 doit d'être choisi lorsqu'en complément d'une étude épidémiologique descriptive; on teste le lien entre deux variables sans que l'on puisse a priori argumenter quand il existe une relation logique entre ces variables.

3.7. Le questionnaire

Les caractéristiques biocliniques quantitatives et qualitatives de chaque sujet malade ou de référence sont rapportées sur un questionnaire qui comporte :

3.7.1. L'enregistrement :

Un numéro d'enregistrement est donné à chaque sujet : des chiffres commençant à partir du numéro 1 pour la population témoin précédé par une lettre N. ou par une lettre (K) pour indiquer l'endroit où a été effectué le prélèvement (Ex : Khroub)

Pour les malades cardiovasculaires sont indiqués par un chiffre et le nom de la pathologie (Ex : IDM1, AVC1, AOMI1....)

3.7.2. Données de l'état civil :

Comportant le nom, le prénom, l'âge, le sexe, la situation familiale etc...

3.7.3. Données biocliniques :

Des données biocliniques concernant les sujets témoins et malades ont été recueillies :

- . Le Poids a été mesuré chez les sujets sans chaussures grâce à une balance portable
- . La taille a été prise sans chaussures, pour les malades chez lesquels il a été impossible de prendre ces mesures nous avons utilisé la carte d'identité nationale pour la taille ou à défaut posé des questions aux proches et fait des approximations pour le poids. Le poids et la taille sont exprimés selon l'IMC (kg/m^2).
- . La pression artérielle est mesurée chez les sujets assis depuis au moins 5 minutes grâce à un appareil ordinaire. La présence d'une HTA est retenue chez tous les sujets déjà connus et traités ainsi que chez les sujets ayant une diastolique égale ou supérieure à 95 mm Hg et ou une systolique supérieure ou égale à 16 mm Hg.
- . La consommation de tabac par jour
- . l'existence d'antécédents personnels et familiaux de coronaropathies
- . Un bilan biologique complémentaire incluant une glycémie, TG, Chol, HDL...

IV). RESULTATS ET DISCUSSION

1. Etude des Variations lipidiques dans la population générale

1.1. Le cholestérol :

Pour l'ensemble de la population générale, la moyenne est de 1.82 ± 0.36 g/l, l'évolution de la cholestérolémie chez la femme suit une courbe parallèle à celle des hommes mais à un niveau légèrement supérieure. L'évolution des moyennes et des percentiles selon l'âge montre une élévation modérée de la cholestérolémie dans les deux sexes. La cholestérolémie augmente du 5^{ième} au 95^{ième} percentile respectivement de 1.26 à 2.27 g/l (Tableau 1, fig.1).

Tableau 1 : Moyennes, écart type et distribution des percentiles du cholestérol selon l'âge et le sexe.

Chol	Hommes						Femmes					
	Moy. ± S	Percentiles					Moy. ± S	Percentiles				
		5	25	50	75	95		5	25	50	75	95
20-29	1.62 ± 0.37	0.92	1.28	1.39	1.49	2.05	1.68 ± 0.32	1.31	1.46	1.66	1.96	2.07
30-39	1.72 ± 0.24	1.27	1.57	1.64	1.89	2.20	1.75 ± 0.33	1.25	1.54	1.66	1.96	2.29
40-49	1.84 ± 0.42	1.09	1.56	1.81	2.05	2.36	1.97 ± 0.44	1.33	1.68	1.85	2.23	2.51
50-59	1.89 ± 0.40	1.11	1.54	1.82	2.1	2.40	1.96 ± 0.40	1.31	1.75	1.93	2.1	2.25
≥60	1.87 ± 0.4	1.31	1.6	1.78	2.05	2.30	1.89 ± 0.49	1.45	1.61	1.88	2.1	2.28
Total	1.79 ± 0.39	1.24	1.56	1.78	1.99	2.30	1.86 ± 0.42	1.29	1.61	1.83	2.00	2.25

Moy: moyenne, S:écart type

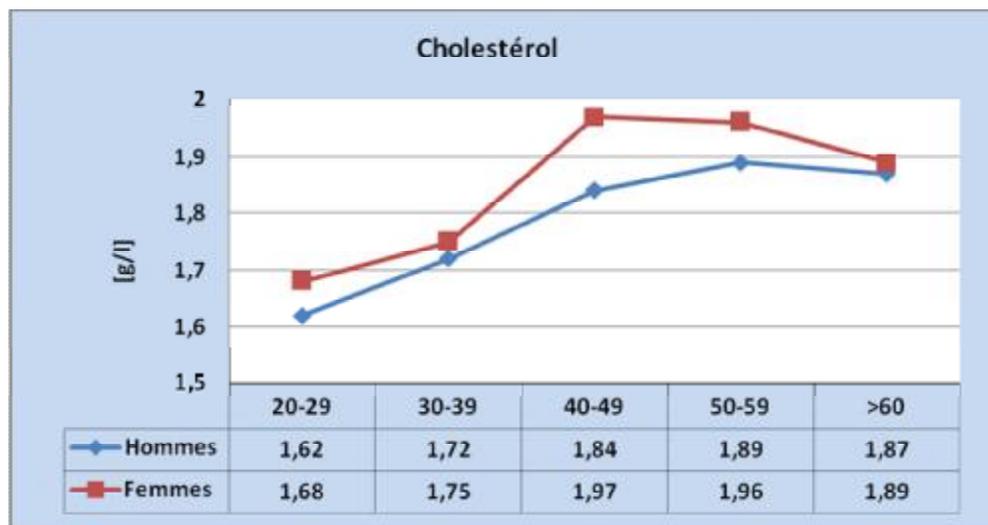


Fig. 1 : Moyennes, écart type du cholestérol selon l'âge et le sexe.

En comparant les moyennes dans les deux sexes, on remarque qu'il n'y a pas de différence significative entre la cholestérolémie des hommes et des femmes dans toutes les tranches d'âge. L'évolution de la cholestérolémie chez la femme est pratiquement parallèle à celle des hommes mais à un niveau légèrement supérieur. Chez les femmes, après l'âge de ménopause le taux du cholestérol augmente nettement et reste constant.

L'augmentation de la moyenne de la cholestérolémie chez la femme par rapport à celle de l'homme a été trouvée dans d'autres pays du Maghreb (326,327), les pays Européens (462) les pays d'Amérique du sud et le Japon (463,464)

L'augmentation avec l'âge dans les deux sexes est rencontrée dans des études épidémiologiques avec cependant des valeurs plus élevées que celle trouvée par Abadi dans notre population (23) et la présente étude. Elle est absente dans des pays Africains comme la nouvelle Guinée et chez les Masais (329).

Le régime alimentaire est une des causes de la différence entre populations dues en particulier aux aliments riches en acides gras saturés d'origine animale comme la viande, les produits laitiers etc et dont la consommation croît avec le niveau de vie. L'enquête de sept pays (465) qui est utilisée surtout comme preuve de l'hypothèse dite lipides (nutritionnelle) des cardiopathies ischémiques, plusieurs autres études ont confirmé ces résultats (466, 467,468)

1.2. Les triglycérides:

Pour l'ensemble de la population des témoins, la moyenne est de 1.22 ± 0.86 , L'évolution des moyennes et des percentiles selon l'âge montre une élévation modérée de la triglycéridémie dans les deux sexes. Elle augmente du 5^{ème} au 95^{ème} percentile respectivement de 0.60 à 3.75 g/l. Cette augmentation est plus importante chez les hommes que chez les femmes respectivement de (0.91 ± 0.46 et 0.86 ± 0.30) dans la classe d'âge 20-29 ans jusqu'à la classe 50-59 ans où elle atteint un maximum (1.45 ± 1.41 et 1.35 ± 0.72) puis elles diminuent dans les deux sexes chez les sujets de plus de 60 ans (fig. 2).

On remarque qu'il existe une augmentation très importante de la concentration entre les percentiles 75 et 95 dans les deux dernières tranches d'âge de façon parallèle et dans les Deux sexes (Tableau2).

L'augmentation du 95^{ème} percentile est retrouvée aussi à Framingham avec un taux de 3.5g/l

pour la tranche d'âge de 50-59 ans et 2.81 g/l pour la tranche de 60-69 ans, ainsi qu'à Honolulu ou le taux au 95^{ième} percentile pour la tranche de 50-59 ans atteint 4.5g/l (330).

Tableau 2 : Moyennes ,écart type et distribution des percentiles des triglycérides selon l'âge et le sexe.

TG	Hommes						Femmes					
	Moy. ± S	Percentiles					Moy. ± S	Percentiles				
		5	25	50	75	95		5	25	50	75	95
20-29	0.91 ± 0.46	0.49	0.58	0.78	1.29	1.55	0.86 ± 0.30	0.54	0.67	0.81	1.11	1.49
30-39	1.15 ± 0.45	0.63	0.76	1.05	1.49	1.83	1.08 ± 0.63	0.51	0.63	0.83	1.46	1.52
40-49	1.25 ± 0.61	0.66	0.74	1	1.59	2.8	1.31 ± 0.98	0.67	0.76	1.13	1.43	4.42
50-59	1.45 ± 1.41	0.72	0.80	1.22	1.67	4.00	1.35 ± 0.72	0.65	0.96	1.34	1.88	2.17
³ 60	1.22 ± 0.31	0.7	0.99	1.20	1.38	1.71	1.15 ± 0.36	0.69	0.82	1.11	1.46	1.75
Total	1.22 ± 0.74	0.60	0.76	1.06	1.5	1.95	1.22 ± 0.99	0.59	0.69	0.98	1.42	1.74

* : p < 0.05, ** : p<0.01, *** : p<0.001, Moy : moyenne S: écart type

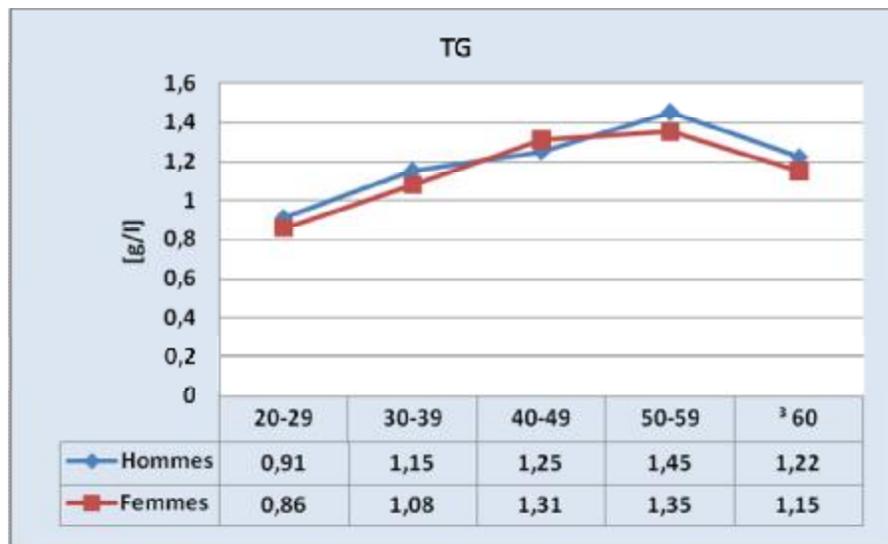


Fig.2 : Moyennes et écart type des triglycérides selon l'âge et le sexe.

1.3. Le cholestérol -HDL

Le tableau 3, montre que la moyenne de l'ensemble de la population est de 0.445±0.11, elle augmente du 5^{ième} ,25^{ième} , 50^{ième} ,75^{ième} 95^{ième} percentile respectivement de 0.28, 0.35, 0.44, 0.52 à 0.62g/l, une différence importante selon le sexe , la population

féminine présente des valeurs moyennes plus élevées que chez les hommes dans toutes les tranches d'âge. On remarque aussi une diminution modérée des concentrations du C-HDL selon l'âge chez les femmes, alors que chez les hommes les concentrations sont presque constantes (fig. 3).

En comparant ces résultats avec celles de la LRC (Lipids Research Clinics) Américaines (331), On constate une grande différence entre les deux populations (Algérienne et Américaine) soit une différence de 10.7% chez les hommes et 6.6% chez les femmes. Ceci tient probablement au fait que

Tableau 3 : Moyennes, écart type et distribution des percentiles du cholestérol HDL selon l'âge et le sexe

HDL	Hommes					Femmes						
	Moy. ± S	Percentiles					Moy. ± S	Percentiles				
		5	25	50	75	95		5	25	50	75	95
20-29	0.43 ± 0.08	0.31	0.37	0.44	0.48	0.54	0.51 ± 0.10**	0.30	0.38	0.45	0.54	0.63
30-39	0.40 ± 0.10	0.21	0.32	0.37	0.42	0.63	0.49 ± 0.11**	0.27	0.36	0.43	0.52	0.68
40-49	0.40 ± 0.09	0.21	0.33	0.40	0.43	0.64	0.47 ± 0.09**	0.26	0.38	0.47	0.53	0.63
50-59	0.40 ± 0.11	0.24	0.33	0.39	0.47	0.6	0.47 ± 0.11*	0.25	0.35	0.48	0.52	0.67
≥ 60	0.44 ± 0.09	0.21	0.38	0.45	0.52	0.6	0.46 ± 0.09 **	0.28	0.38	0.46	0.55	0.61
Total	0.41 ± 0.10	0.26	0.34	0.42	0.48	0.58	0.48 ± 0.12***	0.30	0.41	0.49	0.55	0.70

* : p < 0.05 , ** : p < 0.01 , *** : p < 0.001 , moy.= moyenne ; S = écart type

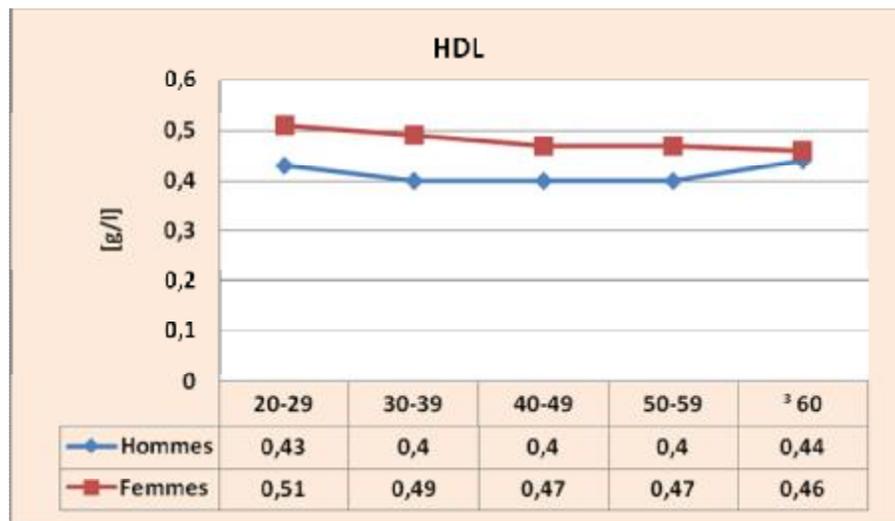


Fig. 3 : Moyennes et écart type du cholestérol HDL selon l'âge et le sexe

Les femmes algériennes sont plus sédentaires, alors que la majorité des femmes américaines pratiquent le sport et sont à plus de 50% des employées.

En reprenant comme exemple l'étude de Knuiman et col. (332) Sur les treize pays, comparant la cholestérolémie et le cholestérol HDL de diverses populations et en incorporant la notre nous retrouvons sur le tableau (4) que le niveau de la population de Constantine se situe entre les pays Européens et Africains.

Tableau 4 : Comparaison des valeurs de CH et HDL-C entre Constantine et les autres pays (23)

	Gh	CI	Nig.	Sur	Pak.	Ph	EF	WF	Hun	Ita	NT	Pol.	Por.	Esp.	Cne	Cne
CH	1.58	1.58	1.18	2.05	1.83	1.85	2.45	2.34	2.03	2.01	2.20	1.91	2.03	2.08	1.78	1.82
C-HDL	0.47	0.45	0.32	0.41	0.28	0.39	0.54	0.53	0.55	0.46	0.44	0.46	0.52	0.46	0.44	0.44

Gh : Ghana, CI : cote d'ivoire, Nig : Nigeria, Sur : Surinam, Pak : Pakistan,
 Ph : Phillipine, EF : Est Finlande, WF : West Finlande, Hun : Hongrie, Ita : Italie,
 NT : Pays bas, Pol : Pologne, Por : Portugal, Esp : Espagne, Cne : Constantine (1) et (2)

Plusieurs autres causes de variations de cholestérol HDL entre populations peuvent exister (333).

- Les triglycérides sont corrélés négativement au cholestérol HDL,
- Le tabac abaisse le cholestérol HDL.
- L'alcool augmente le cholestérol HDL. L'élévation porte principalement sur la sous fraction HDL₃, Il est impossible d'affirmer la corrélation négative entre maladies cardio-vasculaires et consommation d'alcool, d'autant plus que la sous fraction HDL₃ n'entraîne pas de protection selon les études épidémiologiques.

Mais d'autres auteurs pensent qu'elle touche également la sous fraction HDL₂ et qu'il est protecteur. Ce qui pourrait expliquer ce qu'on appelle actuellement aux Etats Unis le « French Paradoxe » et qui consiste à dire que les français sont plus protégés que les américains en ce qui concerne les maladies cardio-vasculaires.

A moins que cette protection est due aux substances phénoliques que contient le vin rouge et qui inhibent l'oxydation des LDL humaines par le cuivre (334) ou qui stimulent la sécrétion de l'apoA-I par les hépatocytes humaines (335).

Ceci reste à prouver vu qu'il existe plusieurs contradictions quand à la consommation d'alcool et que notre population qui consomme beaucoup moins d'alcool paraît mieux protégée que la population Française.

- Les graisses polyinsaturées ont tendance à abaisser les HDL. Cette diminution est mise en évidence uniquement lorsque l'apport d'acides gras polyinsaturés est quatre fois plus élevés que l'apport en acides gras saturés ce qui est difficile à obtenir en réalité (333). Par contre les acides gras mono insaturés ne diminuent pas les HDL.
- Le sport augmente le cholestérol HDL et surtout le cholestérol HDL2 (336). Cette augmentation est plus importante si l'effort est plus soutenu (sport de compétition, marathon etc.)
- Les œstrogènes naturels ou non, augmentent l'HDL cholestérol. Les progestatifs ont un effet inverse, mais moins marqués si bien que l'association oestroprogestative donnée à titre contraceptif augmente les HDL et surtout les HDL2(460,461).

Plusieurs explications ont été fournies :

- 1- Ces études épidémiologiques montrent que la concentration du C-HDL diminuée est associée avec une concentration du cholestérol totale diminuée.
2. Le C-HDL est sous plusieurs influences qui participent à son augmentation ou sa diminution. Ces influences sont surtout l'apport alimentaire en acides gras saturés, l'activité physique, le degré d'obésité, le tabagisme etc.

1.4. Le cholestérol- LDL

L'évolution des moyennes du cholestérol LDL ne montre pas de différence significative entre les deux sexes sauf pour la tranche d'âge 50-59 ans (tableau 5). Pour l'ensemble de la population la moyenne est de 1.09 ± 0.28 , elle augmente du 5^{ème} au 95^{ème} percentile respectivement de 0.63 à 1.53 g/l. Le cholestérol LDL augmente avec l'âge dans les deux sexes avec un pic dans la tranche d'âge 40-49 pour les femmes et dans la tranche d'âge 50-59 chez l'homme puis diminue dans la tranche d'âge ≥ 60 (fig.4).

Les variations du C-LDL selon l'âge et le sexe ressemblent à ceux du cholestérol total. Ceci paraît logique vu que plus de 70% du cholestérol total est transporté par les lipoprotéines de densité légère. Dans notre population on voit clairement que les variations des LDL sont identiques dans les deux sexes sauf à partir de 50 ans où il existe une légère différence ($p < 0.05$). Les valeurs du cholestérol LDL sont le miroir du cholestérol total.

L'étude de Kannel et coll. (337) retrouve une différence de moyenne de plus de 0.16g/l chez les femmes âgées par rapport aux hommes.

Pekkanen et coll. (338) trouve que le LDL cholestérol est associé avec l'augmentation de la mortalité coronarienne dans les deux sexes.

Tableau 5: Moyennes, écart type et distribution des percentiles du cholestérol LDL selon l'âge et le sexe

LDL	Hommes						Femmes					
	Moy. ± S	Percentiles					Moy. ± S	Percentiles				
		5	25	50	75	95		5	25	50	75	95
20-29	0.91±0.30	0.54	0.75	0.96	1.04	1.46	1.06±0.28	0.59	0.79	0.94	1.13	1.41
30-39	1.08 ±0.29	0.62	0.88	1.03	1.26	1.61	1.11±0.23	0.53	0.83	1.03	1.28	1.60
40-49	1.19±0.34	0.63	0.97	1.09	1.29	1.82	1.23±0.29	0.65	0.89	1.09	1.36	1.54
50-59	1.23± 0.38	0.69	0.93	1.07	1.25	1.57	1.20±0.28*	0.77	1.14	1.24	1.28	1.49
≥ 60	1.14±0.40	0.73	0.97	1.08	1.27	1.48	1.12±0.20	0.81	0.92	1.15	1.24	1.45
Total	1.08±0.28	0.63	0.90	1.07	1.24	1.56	1.10±0.27	0.65	0.90	1.15	1.28	1.50

* : p < 0.05 ; moy.= moyenne ; S= écart type

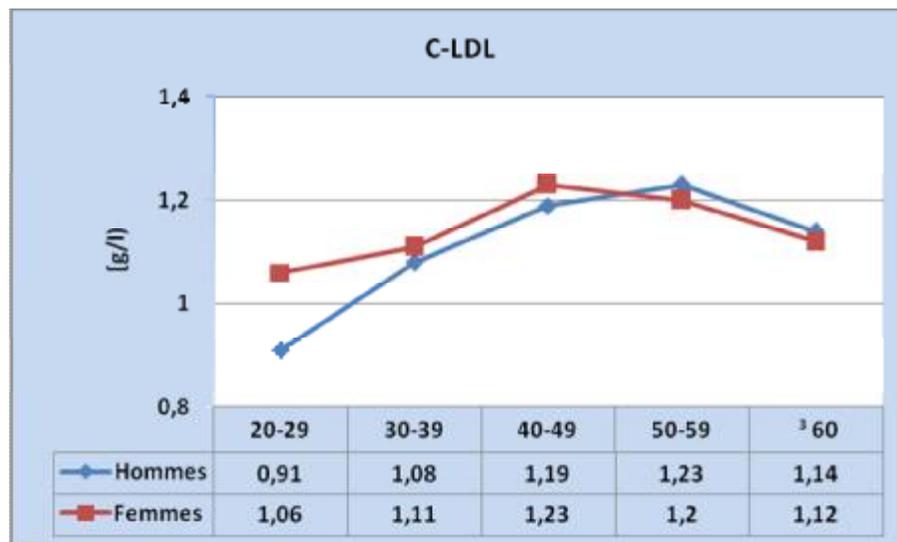


Fig.4 : Moyennes et écart type du cholestérol LDL selon l'âge et le sexe

2. Etude des Variations lipidiques dans les malades cardiovasculaires

2.1. Le cholestérol

2.1.1 Variation du cholestérol dans l'IDM

Le tableau (6), et fig. (5 et 6) montrent la différence des moyennes du cholestérol entre l'IDM et la population témoin au niveau de toutes les tranches d'âge et cela dans les deux sexes séparément.

Tableau 6: Comparaison des Moyennes du cholestérol dans l'IDM et chez les témoins selon l'âge et le sexe.

Chol	Hommes		Femmes	
	Témoins	IDM	Témoins	IDM
Age				
20-29	1.62 ± 0.37	1,96 ± 0,34*	1.68 ± 0.32	/
30-39	1.72 ± 0.24	2,02 ± 0,37**	1.75 ± 0.33	/
40-49	1.84 ± 0.42	2,05 ± 0,51**	1.97 ± 0.44	2,02 ± 0,20*
50-59	1.89 ± 0.40	2,02 ± 0,44*	1.96 ± 0.40	1,94 ± 0,31*
≥60	1.87 ± 0.40	1,90 ± 0,43	1.89 ± 0.49	1,98 ± 0,40*
Total	1.79 ± 0.39	1,98 ± 0,44**	1,86 ± 0,42	1,98 ± 0,30*

* p< 0.05, ** p<0.01, *** p<0.001

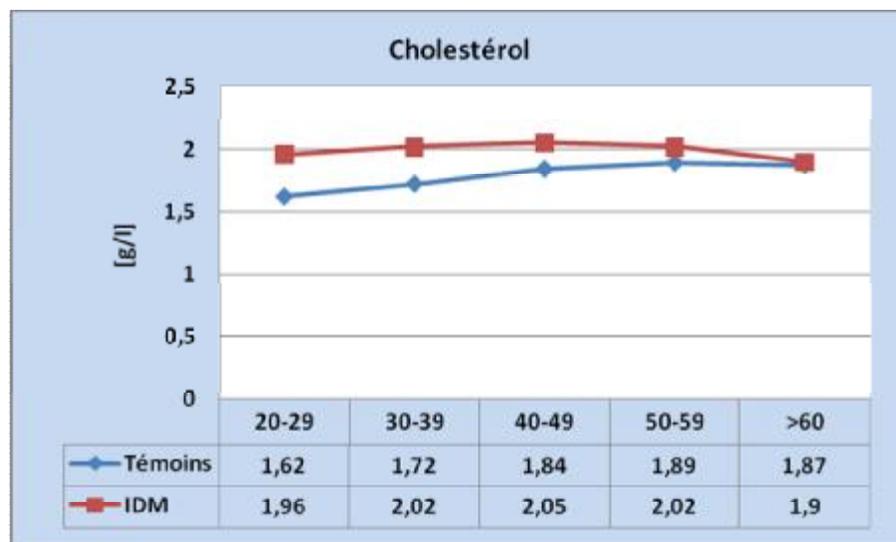


Figure 5 : Comparaison des Moyennes du cholestérol dans l'IDM et chez les témoins selon l'âge chez les hommes.

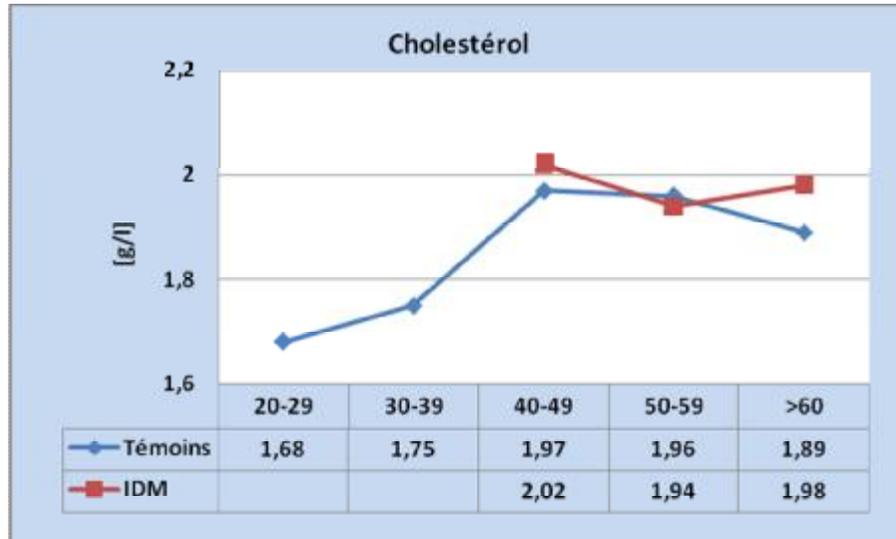


Figure 6 : Comparaison des Moyennes du cholestérol dans l'IDM et chez les témoins selon l'âge chez les femmes

On remarque qu'il y a dans tous les cas des différences significatives entre les deux populations. Il existe une différence significative chez les hommes ($p < 0.05$) dans la première et la quatrième tranche d'âge et une différence plus significative ($p < 0.01$) dans les deux tranches d'âge 30-39 et 40-49. Tandis que chez les femmes la différence est significative ($p < 0.05$) et cela à partir de 40 ans.

L'augmentation de la cholestérolémie suivant l'âge chez les malades n'est pas retrouvée comme chez les témoins, ainsi elle varie entre 1.9 et 2.05 g/l indépendamment de la tranche d'âge. Cette étude trouve dans les IDM une cholestérolémie augmentée par rapport à la population témoin. Cela dans tous les âges et dans les deux sexes. Ceci concorde avec toutes les études épidémiologiques effectuées. L'étude qui a retrouvé une différence la plus significative entre le cholestérol et les manifestations coronariennes est celle de Framingham (330).

Plus de 40 études épidémiologiques prospectives et rétrospectives dans différentes parties du monde ont montré la liaison du cholestérol total et des maladies ischémiques (337, 338, 339,340).

2.1.2. Comparaison des Moyennes du cholestérol dans les AVC

Dans les accidents vasculaires cérébraux nous n'avons pas pris les mêmes tranches

d'âge que dans les cardiopathies ischémiques. Vu le nombre très restreint de malades au dessous de 30 ans, nous avons élargi la première tranche d'âge de 20-29 ans à 20-39 ans. Les autres tranches d'âge sont les mêmes que précédemment. Les moyennes du cholestérol chez les témoins et les malades figurent sur le tableau 7:

Tableau 7: Comparaison des Moyennes du cholestérol dans les AVC et chez les témoins selon l'âge et le sexe.

Chol	Hommes		Femmes	
	Témoins	AVC	Témoins	AVC
Age				
20-39	1,67 ± 0,30	1,90 ± 0,45*	1,70 ± 0,32	2,04 ± 0,55**
40-49	1,84 ± 0,42	2,14 ± 0,5**	1,97 ± 0,44	2,16 ± 0,37*
50-59	1,89 ± 0,40	1,84 ± 0,50	1,96 ± 0,40	1,96 ± 0,38
>60	1,87 ± 0,4	1,91 ± 0,59	1,89 ± 0,49	1,89 ± 0,38
Total	1,79 ± 0,39	1,92 ± 0,53*	1,86 ± 0,42	2,01 ± 0,41*

* p< 0.05, ** p<0.01, *** p<0.001

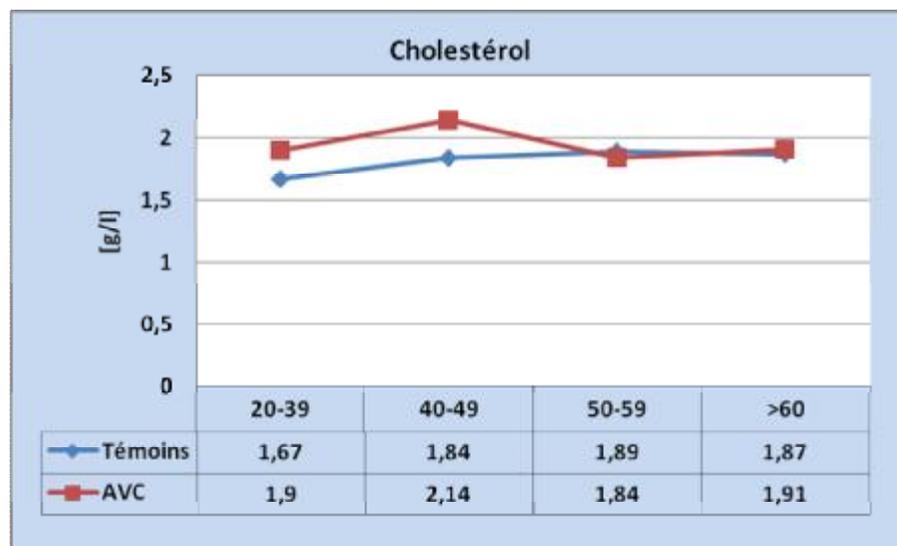


Figure 8: Comparaison des Moyennes du cholestérol dans les AVC et chez les témoins selon l'âge chez les hommes

Chez les hommes aussi que chez les femmes nous retrouvons une différence significative entre les témoins et les malades dans les 2 premières tranches d'âge entre 20-39 ans et 40-49

ans fig.8 et 9, la valeur la plus importante comparativement aux témoins chez les hommes est dans la tranche d'âge 40-49 ($2,14 \pm 0,5$ vs 1.84 ± 0.42 , $p<0.01$) alors que chez les femmes la valeur la plus importante est dans la tranche d'âge 20-39 ($2,04 \pm 0,55$ vs 1.70 ± 0.32 , $p<0.01$) . La comparaison des moyennes totales entre les témoins et les malades on trouve une différence significative dans les deux sexes ($p< 0.05$) tableau 7.

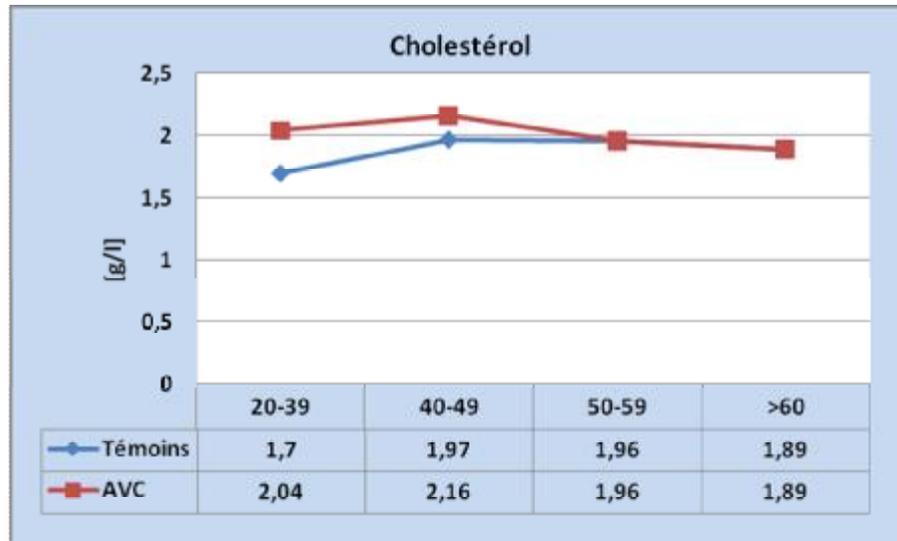


Figure 9: Comparaison des Moyennes du cholestérol dans les AVC et chez les témoins selon l'âge chez les femmes

Pour le Multiple Risk Factor Intervention Trial (341), la mortalité coronarienne était augmentée de 30 à 70% chez les patients ayant un taux de cholestérol compris entre 1.80g/l et 2.20g/l en comparaison avec les sujets ayant un taux inférieur à 1.80g/l. Ce qui veut dire que même si le cholestérol est dans les limites normales le fait d'augmenter peut commencer à favoriser le développement de l'athérosclérose (341).

2.2. Les triglycérides

2.2.1. Comparaison des Moyennes des triglycérides dans l'IDM

La comparaison des Moyennes des triglycérides entre malades et témoins est représentée dans le tableau 8 qui montre après appariement avec l'âge et le sexe qu'il existe des différences significatives ($p<0.01$) dans la tranche d'âge >60 chez les hommes et dans

les tranches d'âge 40-49 et >60 chez les femmes et des différences moins significatives dans les autres tranches d'âge et cela dans les deux sexes.

On remarque aussi qu'il existe une augmentation dans les moyennes chez les hommes selon l'âge dans les IDM avec un pic dans la tranche 40-49 puis elle diminue et reste toujours supérieur à celle des témoins (fig.10), pour les femmes la plus grande valeur de moyenne est aussi dans la tranche 40-49 ans, puis elles diminuent dans les autres tranches d'âge et restent toujours supérieures à celles des témoins (fig.11)

Tableau 8: Comparaison des Moyennes des TG dans l'IDM et chez les témoins selon l'age et le sexe

TG	Hommes		Femmes	
	Témoins	IDM	Témoins	IDM
Age				
20-29	0.91 ± 0.46	1,25 ± 0,88*	0.86 ± 0.30	/
30-39	1.15 ± 0.45	1,38 ± 0,95*	1.08 ± 0.63	/
40-49	1.25 ± 0.61	1,74 ± 0,99*	1.31 ± 0.98	2,26 ± 1,26**
50-59	1.45 ± 1.41	1,54 ± 0,9	1.35 ± 0.72	1,51 ± 0,35*
≥60	1.22 ± 0.31	1,45 ± 0,54**	1.15 ± 0.36	1,59 ± 0,62 **
Total	1.22 ± 0.74	1,53 ± 0,78**	1.22 ± 0.99	1,63 ± 0,64**

* p< 0.05, ** p<0.01, *** p<0.001

Aberg et coll. (344) retrouvent une association des triglycérides avec l'infarctus du myocarde. La plupart des études retrouvent une augmentation significative des taux de TG chez les coronariens même si on ne retrouve pas des triglycérides dans la plaque d'athérosclérose, l'augmentation des triglycérides peut jouer un rôle indirect dans sa constitution. Des preuves d'une relation indépendante entre triglycérides et maladie coronariennes sont apparues dans de récentes études épidémiologiques (345,346).

L'étude réalisée à Constantine a montré en analyse univariée une liaison significative à partir du 50^{ème} percentile pour les cardiopathies ischémiques et que ce risque persiste après appariement sur les autres facteurs de risque (en analyse multivariée) uniquement au 95^{ème} percentile (23).

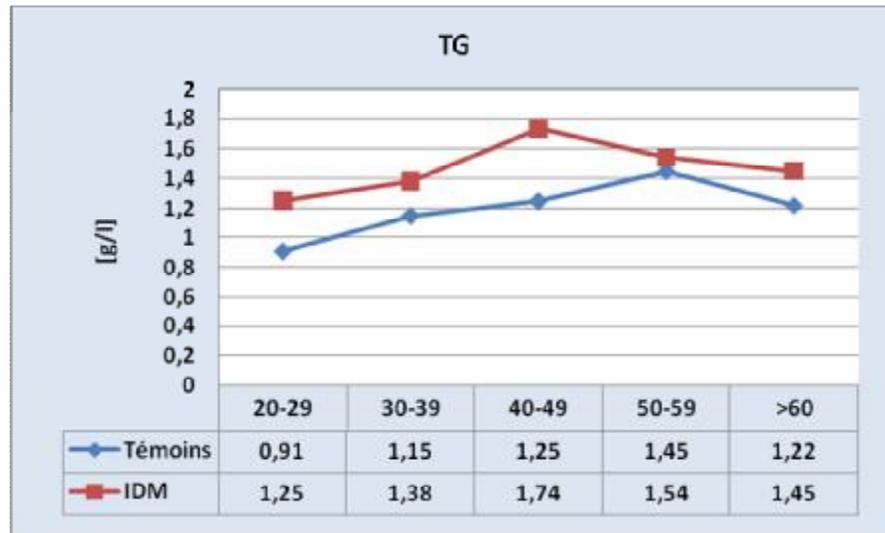


Fig.10 : Comparaison des Moyennes des TG dans l'IDM et chez les témoins selon l'âge chez les hommes

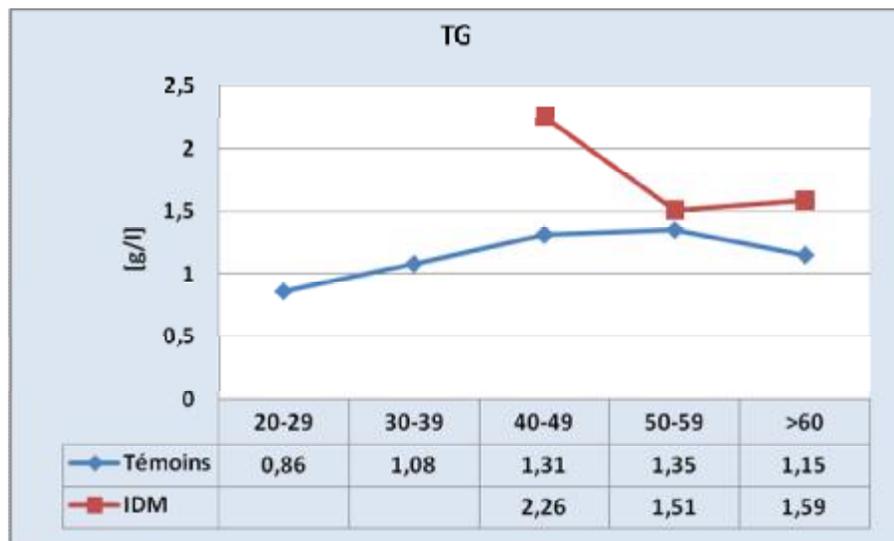


Fig.11 : Comparaison des Moyennes des TG dans l'IDM et chez les témoins selon l'âge chez les femmes

2.2.2. Comparaison des Moyennes des triglycérides dans les AVC

La comparaison des moyennes totales entre les malades et les témoins nous ne retrouvons aucune différence significative dans les deux sexes tableau 9. Aussi que La comparaison des moyennes par tranche d'âge entre malades et témoins ne montre pas de

différence significative sauf dans la tranche d'âge 40-49 ans chez les hommes et plus de 50 ans chez les femmes fig. 12 et 13.

Tableau 9 : Comparaison des Moyennes des TG dans les AVC et chez les témoins selon l'âge et le sexe

TG	Hommes		Femmes	
	Témoins	AVC	Témoins	AVC
Age				
20-39	0.98 ± 0.46	0.88 ± 0.19	0.97 ± 0.45	1.01 ± 0.30
40-49	1.25 ± 0.61	1.70 ± 0.97*	1.31 ± 0.98	1.29 ± 0.48
50-59	1.45 ± 1.41	1.33 ± 0.36	1.35 ± 0.72	1.51 ± 0.95*
≥60	1.22 ± 0.31	1.32 ± 0.76	1.15 ± 0.36	1.38 ± 1.08*
Total	1.22 ± 0.74	1.28 ± 0.74	1.22 ± 0.99	1.31 ± 0.94

* p< 0.05, ** p<0.01, *** p<0.001

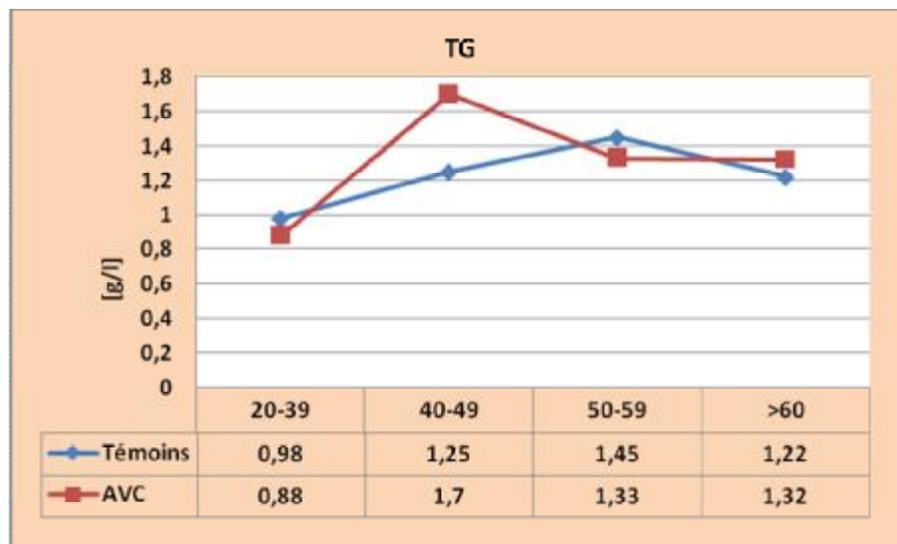


Fig.12 : Comparaison des Moyennes des TG dans les AVC et chez les témoins selon l'âge chez les hommes

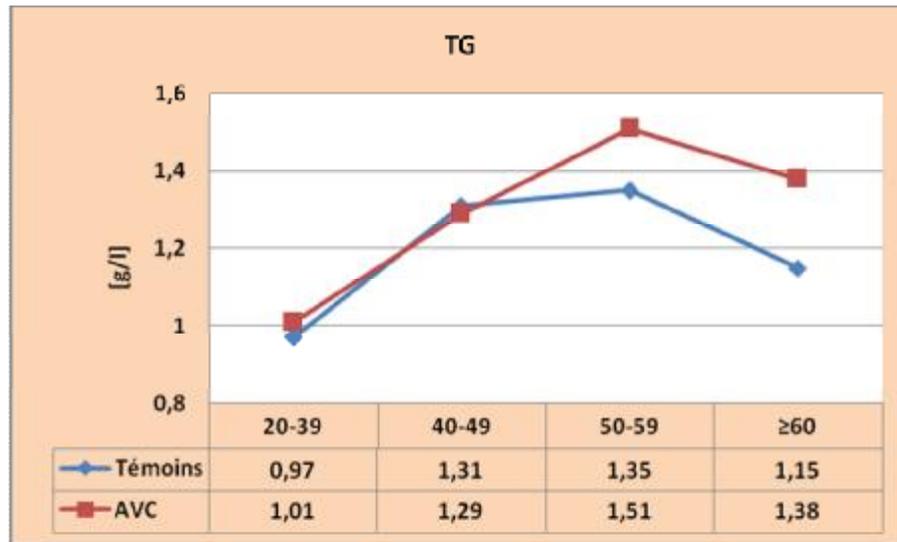


Fig.13 : Comparaison des Moyennes des TG dans les AVC et chez les témoins selon l'âge chez les femmes

Différents mécanismes sont proposés pour expliquer le rôle possible des triglycérides dans les maladies cardio-vasculaires :

1. Mécanismes en relation avec les autres fractions lipidiques:

- Avec les HDL :

Le métabolisme des VLDL est relié à celui des HDL par deux mécanismes :

- Le transfert d'une quantité de phospholipides des VLDL sur les HDL ce qui aboutit à la formation de HDL₂ et à une augmentation du cholestérol HDL
- Le deuxième se fait grâce à la CETP, il existe un transfert de cholestérol et de triglycérides entre les HDL et les VLDL. Lorsque ce transfert devient important, les HDL seraient enrichies en triglycérides et les VLDL en cholestérol ce qui les transforment en IDL puis en LDL particules athérogènes.
- Il existe une relation fréquente entre les triglycérides et le cholestérol HDL. Ceci peut impliquer que les triglycérides jouent un rôle dans le métabolisme des HDL. L'hypertriglycéridémie entraîne une diminution du cholestérol HDL (347) probablement par

l'échange des esters de cholestérol des HDL contre les triglycérides VLDL ce qui diminue la concentration du cholestérol HDL et l'enrichissement en triglycérides (345). C'est probablement par cette relation inverse avec le cholestérol HDL que les triglycérides jouent le rôle principal dans l'athérosclérose.

Des auteurs (348) pensent que c'est seulement certaines classes de lipoprotéines riches en triglycérides qui sont athérogènes. Ces lipoprotéines proviennent soit de l'intestin (chylomicrons) soit du foie (VLDL), soit correspondent à des particules nouvellement sécrétées ou partiellement dégradées appelées remnants. Les triglycérides de ces lipoprotéines subissent une lipolyse et s'enrichissent en esters de cholestérol.

Selon Brukert (349) trois facteurs sont susceptibles d'affecter l'athérogénicité des particules porteuses de triglycérides :

- . La taille : Les lipoprotéines de petite taille s'infiltrent plus rapidement dans la paroi artérielle que les grandes particules et devraient ainsi être plus athérogènes.
- . Leur contenu en esters de cholestérol qui amène plus de cholestérol dans la paroi artérielle
- . Leur composition en apolipoprotéine, la présence d'apoE sur les lipoprotéines riches en triglycérides pourrait faciliter leur fixation sur les récepteurs des lipoprotéines existant à la surface des macrophages favorisant ainsi la formation de cellules spumeuses.

Une étude prospective d'observation (PROCAM) apporte des preuves étayant l'augmentation du risque de maladies cardio-vasculaires chez les individus ayant des taux élevés de cholestérol LDL et bas de cholestérol HDL et une hypertriglycéridémie (345).

- Avec les LDL :

Les triglycérides peuvent induire une hétérogénéité (polydispersion) de la fraction LDL. Cela concerne les LDL petites et denses. Les LDL sont en effet hétérogènes sur le plan de leur composition chimique, de leur taille de leur charge électrique etc. Cette hétérogénéité est plus nette dans les types III et IV de la classification de Frederickson ainsi que l'existence de LDL de plus petites taille et plus denses (par comparaison avec les sujets normaux et hypercholestérolémiques). Le lien entre cette hétérogénéité et l'athérosclérose a été montré par (350).

L'équipe de Maninnen (351) a montré une relation significative entre augmentation de la triglycéridémie et les maladies coronariennes surtout si elle est accompagnée d'une augmentation du rapport Cholestérol -LDL / cholestérol -HDL.

Selon Bruckert (352) les liens existant entre LDL et triglycérides sont résumés en quatre points:

- Les VLDL des sujets hypertriglycéridémiques sont enrichies en triglycérides, et de plus grande taille
- Ces VLDL s'enrichissent en ester de cholestérol plus efficacement que des VLDL normales avec parallèlement un enrichissement des LDL en triglycérides.
- Ces VLDL sont moins facilement transformées en LDL et subissent un catabolisme direct
- Les LDL produits sont anormales, enrichies en triglycérides .Leur catabolisme est ralenti en raison d'une affinité moindre pour le récepteur.

• Théorie post prandial de l'athérosclérose :

Pour Zilversmit (353), l'athérogenèse est le résultat d'une accumulation de fragments de cholestérol qui proviennent de la dégradation des chylomicrons et pré β par la lipoprotéine lipase au niveau de l'endothélium vasculaire. Ainsi les remnants de chylomicrons d'origine intestinale seraient aussi athérogènes que les LDL.

De même qu'on a montré, (352) que les cellules musculaires lisses de la paroi artérielle, captaient et incorporaient plus avidement les IDL de type III que les LDL et que chez les patients diabétiques le contenu des xanthes éruptifs était fait d'une substance provenant des chylomicrons.

2. Mécanisme en relation avec la coagulation :

De récentes données établissent une relation entre les taux de triglycérides et les altérations du système de coagulation, ainsi que des données cliniques sont en faveur d'un rôle pathogène des triglycérides dans les troubles de l'hémostase tant au niveau veineux qu'au niveau artériel (344,354).

L'augmentation des triglycérides est associée avec celle de plusieurs facteurs de la coagulation. Bruckert et coll. (355) retrouvent une corrélation constante entre la

triglycéridémie et le facteur VII dans une population dyslipidémique, accompagné d'une activation des complexes phospholipidiques de ce même facteur.

Il existe aussi une augmentation du facteur VIII et de l'activité coagulante du facteur X (345).

Le système fibrinolytique responsable de la dissolution des caillots est aussi concerné. Ainsi il existe une altération de la fibrinolyse par augmentation de l'inhibiteur 1 de l'activateur du plasminogène (345) et diminution de l'activateur tissulaire du plasminogène. Ces modifications peuvent être athérogènes.

De même que l'association élevée entre hypertriglycéridémie et thrombose a été signalé par De Gennes et Bruckert (355) au niveau des membres inférieurs, mais le mécanisme reste inconnu.

3. Autres mécanismes :

L'augmentation des triglycérides peut s'accompagner d'une augmentation des particules VLDL, ces particules sont enrichies en apoE et peuvent être athérogènes par le fait de leur captation par les macrophages pour former des cellules spumeuses (355).

- Cette augmentation peut provoquer une compétition entre les VLDL et les lipoprotéines post prandiales pour la lipoprotéine lipase. L'hydrolyse des chylomicrons est retardée chez ces patients ce qui aboutit à une épuration retardée des lipoprotéines post prandiales. Si comme le supposent certains auteurs (345) ces dernières sont athérogènes l'augmentation des triglycérides VLDL pourrait accroître le risque de maladies cardio-vasculaires en interférant avec le catabolisme des lipoprotéines post prandiales.
- En plus du cholestérol HDL et LDL l'hypertriglycéridémie est associée à plusieurs facteurs de risque, comme l'HTA, la sédentarité, la consommation de cigarettes etc.
- Enfin l'hypertriglycéridémie pourrait accélérer la clairance de l'apoA1 en la soutirant des particules HDL, ce qui diminuerait la concentration du cholestérol HDL. Un faible taux de cholestérol HDL peut freiner le transport reverse du cholestérol ce qui aboutit à sa stagnation dans la paroi cellulaire.

2.3. Le cholestérol -HDL

2.3.1. Comparaison des Moyennes du C-HDL (IDM-Témoins)

On remarque une diminution globale des concentrations des HDL-C dans les deux sexes et qui varie selon la tranche d'âge.

Tableau 10: Comparaison des Moyennes du C-HDL dans l'IDM et chez les témoins selon l'age et le sexe.

C-HDL	Hommes		Femmes	
	Témoins	IDM	Témoins	IDM
20-29	0.41 ± 0.08	0,30 ± 0,15	0.51 ± 0.10**	/
30-39	0.40 ± 0.10	0,38 ± 0,24	0.49 ± 0.11**	/
40-49	0.40 ± 0.09	0,35 ± 0,10*	0.47 ± 0.09**	0,36 ± 0,09**
50-59	0.40 ± 0.11	0,35 ± 0,40*	0.47 ± 0.11*	0,36 ± 0,11 **
≥60	0.44 ± 0.09	0,37 ± 0,24*	0.46 ± 0.09 **	0,37 ± 0,09 **
Total	0.41 ± 0.10	0,36 ± 0.21	0.48 ± .12***	0,37 ± 0,10

* p< 0.05, ** p<0.01, *** p<0.001

Le tableau 10 montre que la différence des moyennes du C-HDL est significative à tous les âges chez les femmes (p<0.01) tandis que chez les hommes la différence est moins significative (p<0.05) et est retrouvée dans les trois dernières classes d'âge de façon constante. La courbe de variation des moyennes chez les IDM dans les deux sexes et presque parallèle à celle des témoins avec des valeurs inférieures (fig.14 et 15)

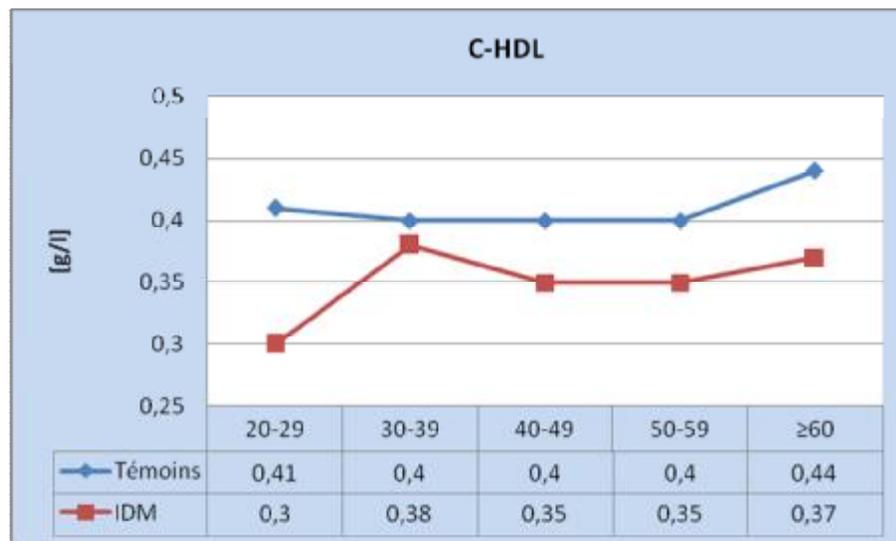


Fig.14 : Comparaison des Moyennes des C-HDL dans l'IDM et chez les témoins selon l'âge chez les hommes

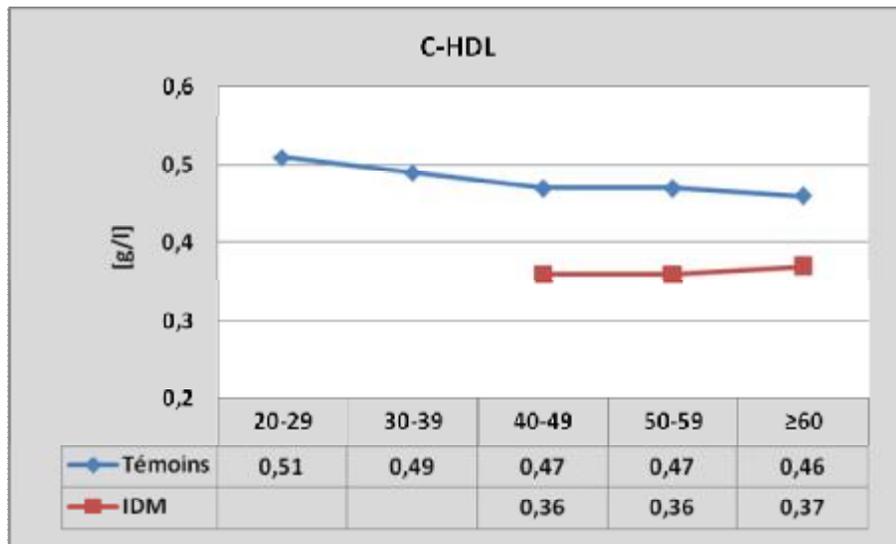


Fig.15 : Comparaison des Moyennes des C-HDL dans l'IDM et chez les témoins selon l'âge chez les femmes

Ces variations sont identiques à l'étude effectuée à Constantine (23) avec cependant une différence significative plus importante chez les femmes et ce dans toutes les tranches d'âges. Même si l'impact du cholestérol diminue avec l'âge, sa valeur prédictive est retrouvée lors du fractionnement en HDL et LDL.

L'étude de Kannel (337) qui trouve que le cholestérol HDL est meilleur que le cholestérol total dans la prédiction des maladies cardio-vasculaires dans les deux sexes. Même en analyse multivariée la relation entre maladies cardio-vasculaires et C-HDL demeure puissante et surtout chez les femmes.

La première grande étude qui a rapporté la signification après 50 ans du cholestérol HDL est la FHS et qu'il est le facteur le plus prédictif (356). JENKINS (357) a étudié la sévérité de l'athérosclérose coronarienne quantifiée par un score basé sur le nombre et la sévérité des lésions de 8 segments proximaux de la circulation coronarienne et a trouvé qu'il existait une relation inverse avec le cholestérol HDL.

HAMSTEN (358) a retrouvé une augmentation significative des triglycérides, apoB, VLDL, cholestérol et une diminution significative des HDL et ce dernier était plus discriminant que le LDL cholestérol.

SALONEN (359) confirme que le cholestérol HDL présente une association inverse avec le risque d'IDM.

La diminution de l'HDL est significativement associée dans la Framingham heart study (360) la Tromso heart study (361), Oslo heart study , Prevention trial (362), lipid research Clinics prevalence Mortality Follow-up Study (359), Helsinki heart study (363) et la British Regional heart Study (BRHS) (364). La non signification est observée dans la Minnesota Businessman Study et l'étude des Seven Countries study (359).

2.3.2. Comparaison des Moyennes du C-HDL dans les AVC

Le tableau 11 montre des différences significatives ($p < 0.01$) dans les moyennes totales par sexe entre les malades et les témoins, ou les valeurs sont plus bas dans les AVC que celles des témoins.

La comparaison des moyennes par tranche d'âge nous retrouvons également une différence significative chez les femmes que chez les hommes dans toutes les tranches d'âge avec des valeurs toujours supérieures chez les témoins que chez les malades (fig.16 et 17).

Tableau 11 : Comparaison des Moyennes du C-HDL dans les AVC et chez les témoins selon l'âge et le sexe.

C-HDL Age	Hommes		Femmes	
	Témoins	AVC	Témoins	AVC
20-39	0.41 ± 0.08	0.33 ± 0.05**	0.50 ± 0.10	0.45 ± 0.10*
40-49	0.40 ± 0.09	0.37 ± 0.13*	0.47 ± 0.09	0.36 ± 0.13**
50-59	0.40 ± 0.11	0.37 ± 0.10*	0.47 ± 0.11	0.42 ± 0.11*
>60	0.44 ± 0.09	0.35 ± 0.05**	0.46 ± 0.09	0.38 ± 0.13*
Total	0.41 ± 0.10	0.36 ± 0.11**	0.48 ± 0.12	0.39 ± 0.12**

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

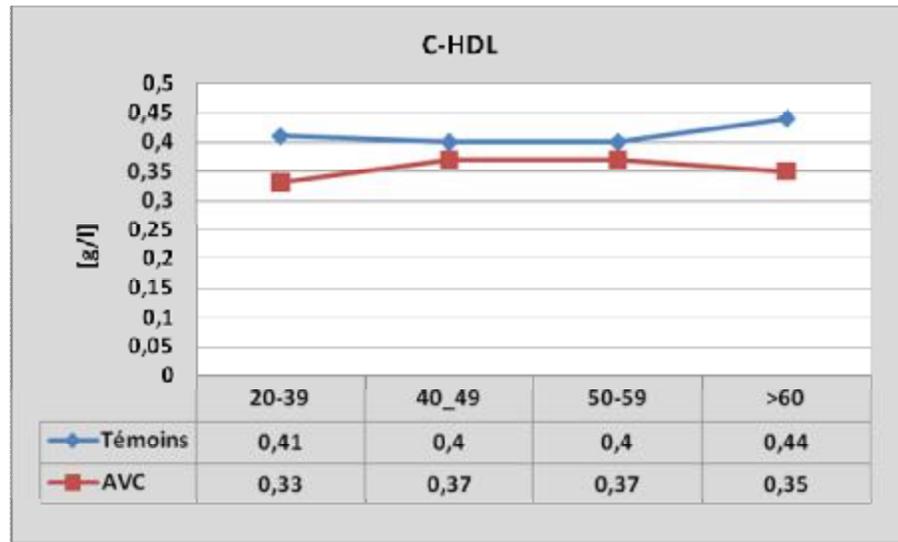


Fig.16: Comparaison des Moyennes des C-HDL dans les AVC et chez les témoins selon l'âge chez les hommes

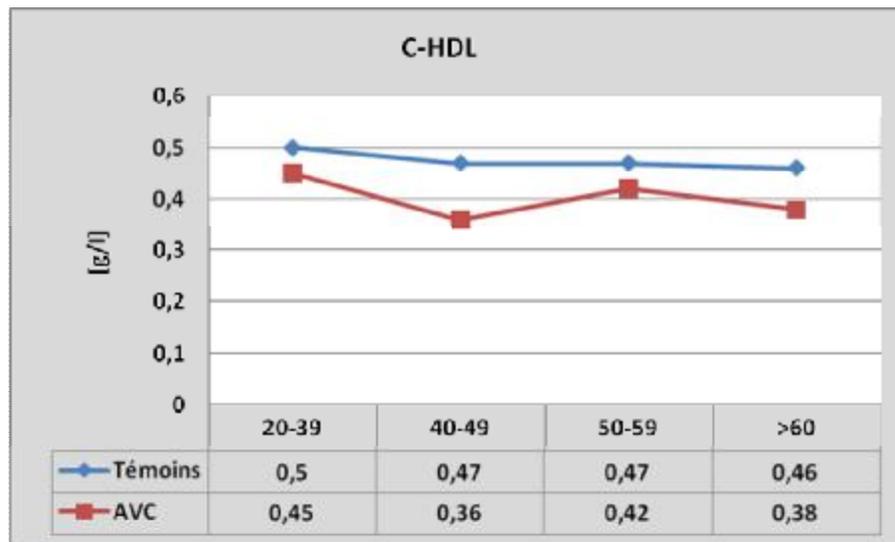


Fig.17 : Comparaison des Moyennes des C-HDL dans les AVC et chez les témoins selon l'âge chez les femmes

Les arguments expliquant le rôle protecteur des HDL:

1. Le transport « reverse »

L'hypothèse la plus développée est celle du « transport reverse » qui est le retour du cholestérol des tissus périphériques vers le foie et dont nous en avons parlé dans la première

partie. L'importance de cet efflux est un argument en faveur du rôle des HDL dans la prévention de l'athérosclérose.

2. Arguments génétiques

D'autres auteurs préfèrent une autre méthode d'évaluation de cette relation et utilisent les anomalies génétiques : Cependant ces anomalies, rares, peuvent chez certains sujets atteints d'hypoalphalipoprotéïnémie donner une athérosclérose précoce, chez d'autres non. Parmi ces anomalies on distingue :

- Anomalies du gène de l'apolipoprotéine A_I (365) : Les sujets atteints présentent une athérosclérose précoce. On rencontre chez ces sujets une absence de l'Apo C_{III} ce qui suggère que le déficit en Apo A_I est seul responsable de l'athérogénèse.

En plus dans ces déficits, les sujets peuvent être homozygotes ou hétérozygotes et il existe plusieurs types de mutations (365) et qui ne sont pas toutes athérogènes. Il est difficile d'affirmer, comme c'est le cas dans les hypercholestérolémies familiales où la concentration élevée en LDL est responsable de l'athérosclérose, que le déficit en apoA_I est responsable d'une athérosclérose.

- Maladie de tangier : Cette maladie entraîne une forte diminution des HDL avec hypertriglycéridémie et une diminution des LDL entraîne une athérosclérose qui apparaît tardivement (probablement protégés par le taux faible de LDL)

- Anomalies du gène de la LCAT : La LCAT a deux types d'action ; en activité alpha agissant au sein des HDL et une activité bêta LCAT au sein des VLDL et LDL.

Déficit familial en LCAT : C'est un déficit en alpha et bêta. Ces sujets présentent des HDL de petite taille soit de forme sphérique, soit apparaissant comme des disques empilés. Ces sujets ne présentent pas d'athérosclérose prématurée.

3. Arguments en relation avec les autres lipoprotéines athérogènes :

La relation des différentes lipoprotéines entre elle se fait grâce aux enzymes. Une activité lipase hépatique élevée est à l'origine de la formation de LDL petites et denses. La fréquence de ce type est associée à un HDL bas, et en même temps à l'apparition de l'athérosclérose. Les sujets qui ont un HDL cholestérol bas présentent d'autres anomalies athérogènes comme une augmentation des remnants de VLDL, des LDL petites et denses. La

diminution du cholestérol HDL est associée également à la diminution de l'activation de la lipoprotéine lipase et l'augmentation de la lipase hépatique.

Les HDL des sujets ayant une hypoalphalipoprotéïnémie sont de petite taille. Ces HDL sont plus efficaces en ce qui concerne l'efflux du cholestérol des cellules et sont plus facilement catabolisables que les HDL de grande taille.

4. Autres arguments:

Les autres arguments expliquant les mécanismes d'action du cholestérol HDL ont une liaison directe avec les phénomènes intravasculaires.

- HDL et réaction vasculaire :

L'équipe de ZEIHHER (366) montre que l'élévation du cholestérol HDL lutte contre la vasoconstriction pathologique et l'épaississement de la paroi athérosclérotique. Il suggère que le cholestérol HDL exerce un effet bénéfique dans la réaction vasculaire pathologique qui représente un trouble fondamentale associé à l'athérosclérose coronarienne. Ceci pourrait expliquer le fait que l'augmentation du cholestérol HDL améliore la paroi du vaisseau en créant un microenvironnement, à l'intérieur des parois des vaisseaux athérosclérotiques, qui contient moins de LDL oxydés et moins de production d'anions superoxydes par les macrophages et qui provoque une diminution de l'inactivation de l'EDRF (366).

- HDL et oxydation :

- L'HDL peut se comporter comme un antioxydant, ceci peut expliquer pourquoi il est associé dans les cultures cellulaires avec l'augmentation de la production de prostacycline (367) et la réduction de l'agrégabilité des plaquettes (368).
- L'HDL inhibe l'oxydation du cholestérol et la formation de peroxydes lipidiques qui sont cytotoxiques sur l'endothélium et inhibe la synthèse de prostaglandines à certaines concentrations.
- Les HDL pourraient être une source d'antioxydants qui seront transportés aux LDL quoique les LDL en possèdent une plus grande quantité.

Les lipides oxydés pourraient être transférés des LDL aux HDL grâce aux protéines de transfert. Les HDL oxydés ne sont pas reconnues par les récepteurs scavengers et ne forment pas de cellule spumeuse. Les HDL possédant aussi des acides gras polyinsaturés pourraient être oxydés comme les LDL ce qui pourrait diminuer l'oxydation des LDL par compétition.

- HDL et thrombose :

L'HDL peut aussi stimuler la synthèse de prostacycline cellulaire dans l'endothélium vasculaire (366) et donc être indirectement antithrombotique.

Il active la fibrinolyse (369) et l'augmentation de sa concentration diminue la captation des LDL par les cellules endothéliales par compétition avec les récepteurs des LDL. Il s'oppose in vitro à l'activation des plaquettes par les LDL.

- Autres mécanismes :

– Plusieurs auteurs soulignent la relation inverse entre la valeur du cholestérol HDL à jeun et la lipémie post prandiale. De ce fait la valeur du cholestérol HDL serait le témoin du bon fonctionnement de la lipolyse sous l'action de la lipoprotéine lipase (370).

– Plusieurs enzymes existent au niveau des HDL et pourront avoir un rôle très important. Ce sont la lécithine cholestérol acyl transférase dont le rôle est connu, et deux enzymes dont le rôle n'est pas encore clarifié et qui sont, la paraoxonase et le « platelet-activating factor acetylhydrolase » (PAF-AH).

La paraoxonase est une enzyme polymorphe associée à une sous population spécifique de HDL. Elle semble capable de réduire l'oxydation des LDL en diminuant la peroxydation. Elle peut réduire les effets chémotactiques des LDL oxydées sur les monocytes.

La PAF-AH est une enzyme trouvée dans les LDL et dans les HDL. Elle est capable d'hydrolyser les chaînes d'acides gras peroxydés fragmentés des phospholipides

Ceci pourrait expliquer davantage le rôle des HDL surtout chez les sujets présentant un taux d'HDL normal et qui ont des lésions athéromateuses et d'autres ayant un taux relativement bas et ne font jamais de maladies cardio-vasculaires. Ces derniers pourront avoir dans leur HDL beaucoup plus d'enzymes antioxydantes ce qui pourrait avoir une conséquence très importante sur des nouvelles approches thérapeutiques en ciblant les sous populations d'HDL possédant ces enzymes.

En plus l'équipe de Shah (371) a trouvé une relation entre la diminution du cholestérol HDL et l'augmentation du risque de resténose ce qui pourrait supposer que cette fraction lipidique joue un rôle important dans la prévention de la resténose.

2.4. LDL

2.4.1. Comparaison des Moyennes du cholestérol-LDL dans l'IDM

Le tableau 12 montre qu'il existe des différences significatives entre les IDM et les témoins et ceux au niveau de toutes les tranches d'âge et dans les deux sexes mais qui sont plus importante ($p < 0.01$) dans les classes 30-39 et 40-49 chez les hommes. Les figures 18 et 19 montrent que la courbe des moyennes en fonction des tranches d'âge dans les deux sexes chez les IDM est toujours supérieure à celle des témoins.

Tableau 12 : Comparaison des Moyennes du C-LDL dans l'IDM et chez les témoins selon l'âge et le sexe.

C-LDL Age	Hommes		Femmes	
	Témoins	IDM	Témoins	IDM
20-29	0.91±0.30	1,08 ± 0,33*	1.06±0.28	/
30-39	1.08 ± 0.29	1,35 ± 0,2**	1.11±0.23	/
40-49	1.19±0.34	1,35 ± 0,2**	1.23±0.29	1,32 ± 0,4*
50-59	1.23± 0.38	1,32 ± 0,4*	1.20±0.28	1,30 ± 0,4*
>60	1.14±0.40	1,23 ± 0,4*	1.12±0.20	1,21 ± 0,4*
Total	1.08±0.28	1.25 ± 0,34**	1.10±0.27	1.25 ± 0,4**

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

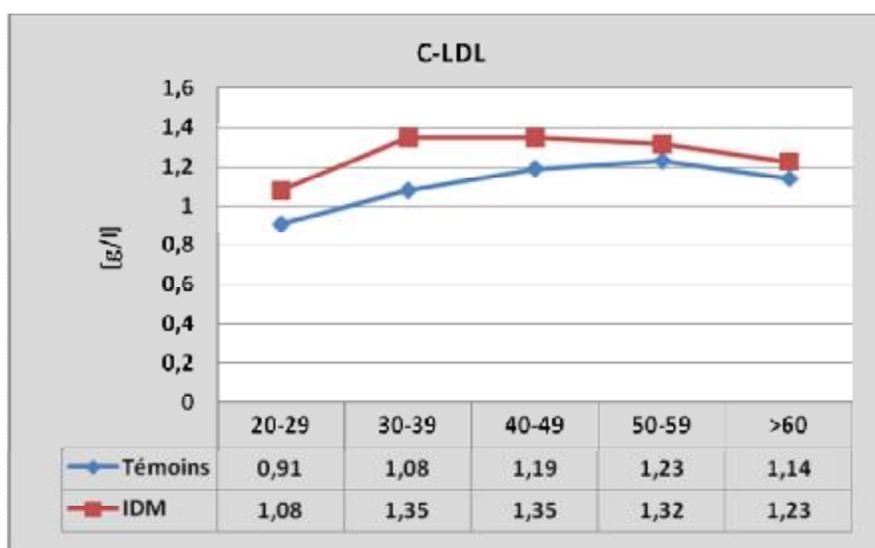


Fig.18 : Comparaison des Moyennes des C-LDL dans l'IDM et chez les témoins selon l'âge chez les hommes

Cependant l'étude de Constantine (23), a trouvé des différences plus significatives à partir de l'âge de 40 ans chez les hommes.

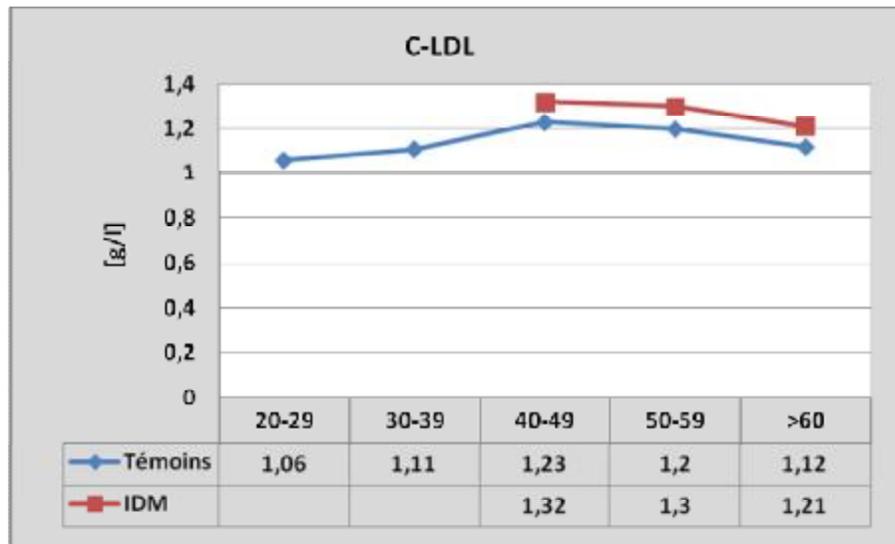


Fig.19 : Comparaison des Moyennes des C-LDL dans l'IDM et chez les témoins selon l'âge chez les femmes

2.4.2. Comparaison des Moyennes du cholestérol-LDL dans les AVC

Le tableau 13, fig.20 et 21 montrent qu'ils existent des différences significatives entre les malades et les témoins et ceux au niveau de toutes les tranches d'âges et dans les deux sexes

Tableau 13 : Comparaison des Moyennes du C-LDL dans les AVC et chez les témoins selon l'âge et le sexe.

C-LDL Age	Hommes		Femmes	
	Témoins	AVC	Témoins	AVC
20-39	0.99 ± 0.30	1.42 ± 0.46**	1.09 ± 0.28	1.43 ± 0.46**
40-49	1.19 ± 0.34	1.43 ± 0.41**	1.23 ± 0.29	1.28 ± 0.35*
50-59	1.23 ± 0.38	1.34 ± 0.29*	1.20 ± 0.28	1.24 ± 0.34*
>60	1.14 ± 0.40	1.31 ± 0.29**	1.12 ± 0.20	1.23 ± 0.39*
Total	1.08 ± 0.28	1.31 ± 0.48**	1.10 ± 0.27	1.26 ± 0.39**

* p< 0.05, ** p<0.01, *** p<0.001

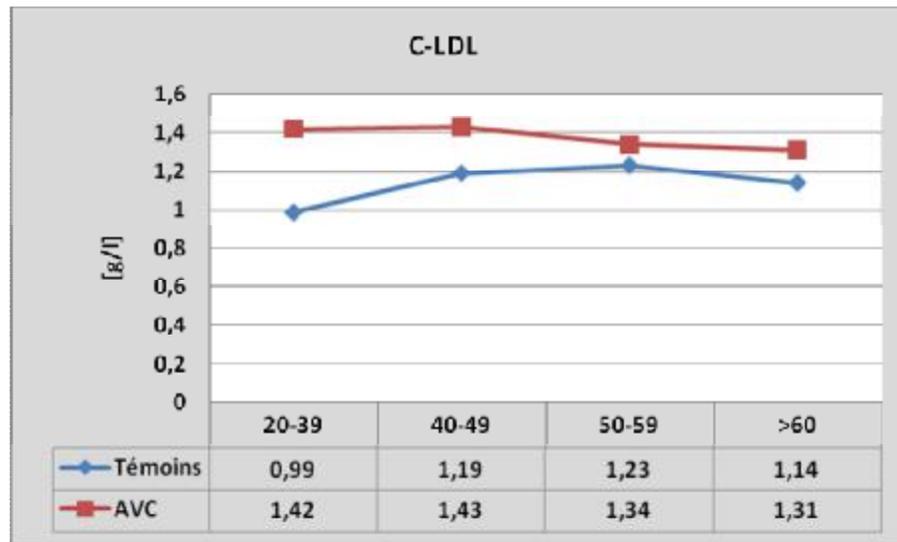


Fig.20 : Comparaison des Moyennes des C-LDL dans les AVC et chez les témoins selon l'âge chez les hommes

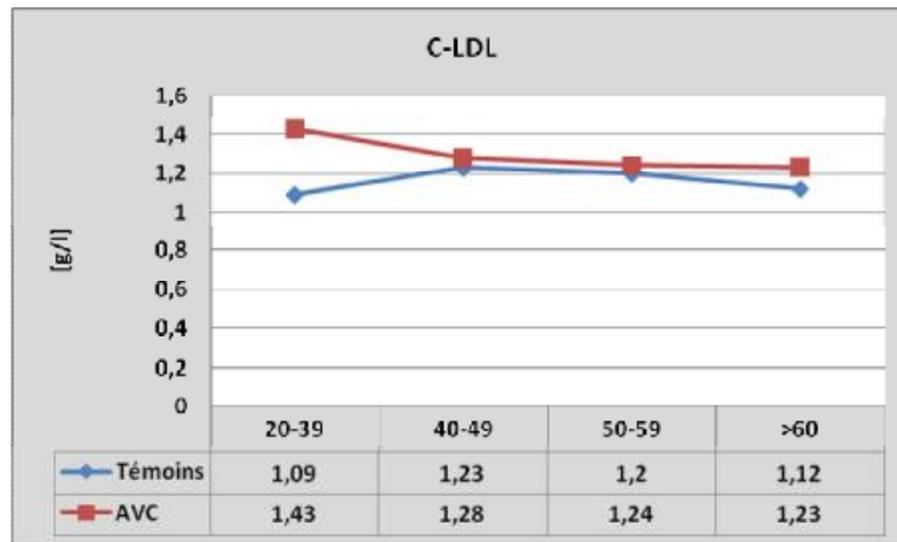


Fig.21 : Comparaison des Moyennes des C-LDL dans les AVC et chez les témoins selon l'âge chez les femmes

La NCEP a désigné les LDL comme étant la lipoprotéine majeure responsable du risque et la première qui doit être diminuée lors d'un traitement (372).

Une hypercholestérolémie due à une augmentation du cholestérol LDL constitue un facteur primordial de l'insuffisance coronarienne (373).

Il existe deux types de particules LDL, celle ayant une petite taille et celle ayant une grande taille. La fréquence d'une forte proportion de LDL de petite taille, riches en protéines est nettement augmentée chez les malades coronariens et chez les survivants d'IDM (374). Cette approche quantitative des LDL devra être évaluée dans le cadre d'études prospectives et pourrait constituer un marqueur d'avenir dans le dépistage des hyperlipidémies hétérogènes.

Les études épidémiologiques ainsi que les expérimentations animales ont montré que les LDL sont les particules athérogènes. Ce sont surtout les travaux sur les personnes atteintes d'hypercholestérolémie familiale homozygote qui ont permis d'établir une relation causale entre les particules LDL et l'athérosclérose humaine.

L'équipe de Welty (375) a montré que la diminution de la concentration du cholestérol LDL est associée à la diminution de la concentration des facteurs de risque hémostatiques ce qui pourrait protéger des complications thrombotiques de l'athérosclérose.

3. LES FACTEURS DE RISQUES

3.1. Etudes des facteurs de risque dans la population générale :

Pour étudier la prévalence de chaque facteur de risque nous avons pris les sujets du sondage et qui regroupent toutes la population convoquée « population générale ». Le groupe de la population dite « saine » c'est-à-dire les sujets qui font partie des sujets de référence, des sujets obèses, des sujets ayant un surpoids, des sujets prenant plus d'une cigarette par jour, des femmes sous estroprogestatifs et les sujets classés parmi la population malade (HTA, diabète etc...)

Parmi les facteurs de risque nous avons pris en considération les plus communs et les plus quantifiables à savoir: le cholestérol, le tabagisme, l'HTA, le diabète et l'obésité.

3.1.1. Prévalence des différents facteurs de risque dans la population générale :

Le tableau1 représente la prévalence des différents facteurs de risque dans la population témoins et dans les deux sexes séparément.

Tableau 14 : Prévalence des facteurs de risque dans la population témoin

		Témoins		
		Hommes	Femmes	Total
HTA	14/9	21.2	20.4	20.8
DNID	≥1.26	20.3	23.6	22
Tabac	>1 cig	42.9	/	/
IMC	<25	53.9	47.4	50.6
IMC	25-<30	32	27.4	29.7
IMC	≥30	14.1	25.2	19.7
Cholestérol	≥2.1	19.2	16.9	17.9

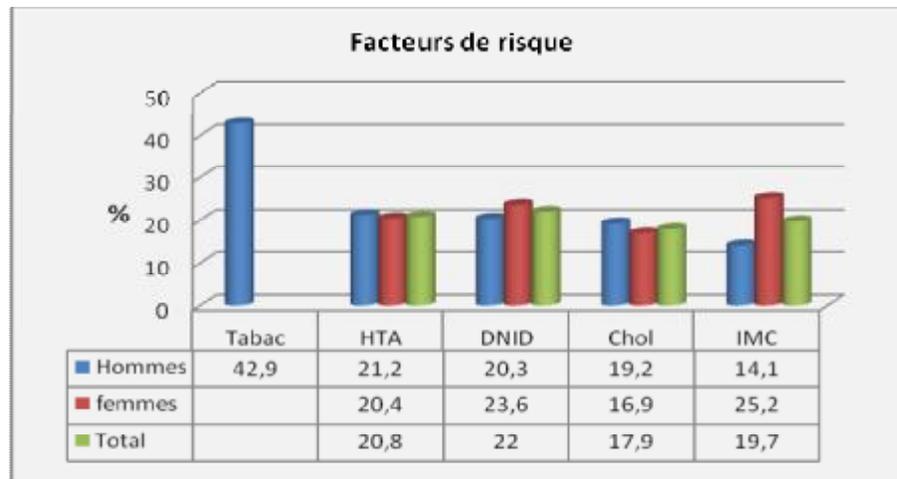


Fig. 22 : Prévalence des facteurs de risque dans la population témoin

L'hypertension artérielle :

- La prévalence de l'hypertension artérielle (>14/9) est de l'ordre de 20.8 dans la population témoin répartis en (21.2%) dans le sexe masculin. et 20.4% dans le sexe féminin
- Parmi les 509 témoins, on a trouvé 105 sujets hypertendus soit 20.8 % Cette prévalence est répartie entre 59 femmes représentant 20.4 % de la population féminine et 46 hommes soit 21.2 % de l'ensemble du sexe masculin (Tableau 25). On remarque que les femmes ont un pourcentage d'HTA moins élevé que les hommes (fig.22), cependant dans l'étude de Constantine (23) on observait le contraire.

Le tabagisme :

Vu le nombre insignifiant des femmes qui fument la proportion des fumeurs de plus de 1 cigarette/jour parmi les hommes est de 42.9% de l'ensemble du sexe masculin. Le pourcentage des fumeurs dans notre étude est plus élevé que ce de Constantine (23) concernant le tabagisme chez les hommes avec une prévalence de 34.2% de fumeurs (fig.22).

Le diabète :

La prévalence du diabète (DNID) est de 22% dans la population témoin. Par comparaison entre les deux sexes on trouve une légère augmentation chez les femmes (23.6%) par rapport aux hommes (20.3%).

Le cholestérol :

En prenant comme seuil 2.10g/l (23), dans la population témoin la prévalence de l'hypercholestérolémie représente 91 sujets soit 17.9%, répartis en 42 soit 19.2% de sujets de sexe masculin et 49 soit (16.9%.) de sujets sexe féminin

L'obésité :

La prévalence de l'obésité (≥ 30) est de 19.7%. Elle est plus élevée chez la femme que chez l'homme est représentée presque le double 25.2% pour la femme contre 14.1% pour l'homme. Par contre si on utilise le surpoids ($25 < \text{IMC} < 30$) on constate que la prévalence est de 29.7% et elle est plus élevée chez l'homme (32%) que chez la femme (25.2%).

3.1.2. Les facteurs de risque dans les cardiopathies ischémiques :

Parmi tous les facteurs de risque nous avons tenu compte des facteurs les plus communs et les plus quantifiables tel que : l'HTA, la prise de cigarettes, le diabète, l'obésité, et l'hypercholestérolémie (tableau :15)

Tableau 15 : Prévalence des facteurs de risque dans les IDM

		IDM		
		Hommes	Femmes	Total
HTA	14/9	55	55.5	55.6
DNID	≥ 1.26	50.4	56	51.9
Tabac	>1 cig	68.9	/	/
IMC	<25	34.5	28.5	31.5
	25-<30	37.1	35.5	36.3
	≥ 30	28.4	36	32.2
Cholestérol	≥ 2.1	36.5	38.6	37.1

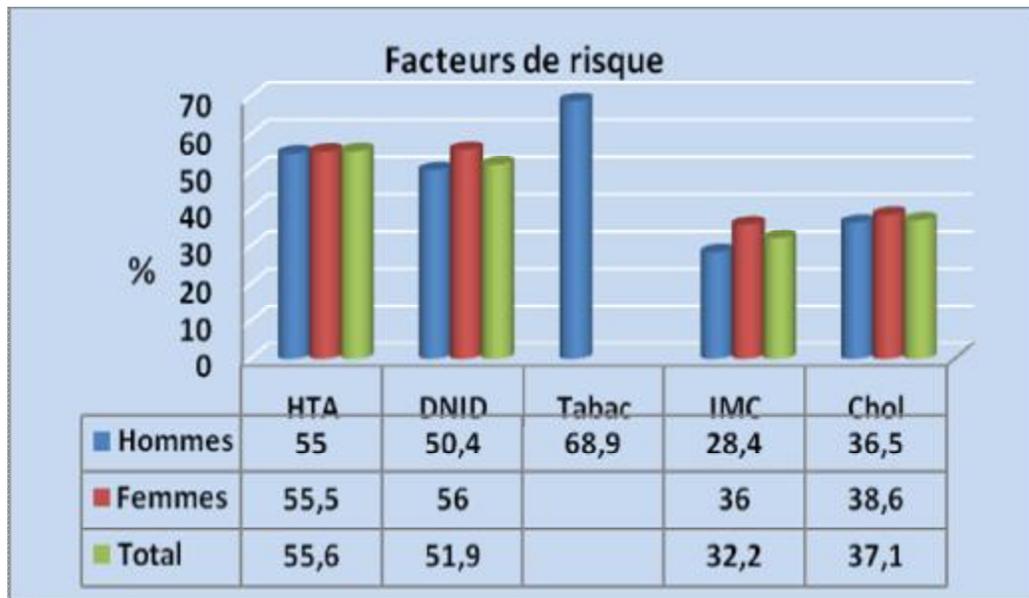


Fig. 23 : Prévalence des facteurs de risque dans les IDM

Parmi les 218 malades, nous avons rencontré Tableau 15, fig.23 :

- 123sujets soit 55.6% de l'ensemble des malades qui ont une hypertension artérielle (14/9). En comparant Les malades par sexes on constate que les femmes présentent le même pourcentage (55.5%) que les hommes (55%).
- 113sujets ont un diabète (DNID) soit 51.9%. Le pourcentage de diabète chez les femmes est légèrement élevé (56%) que chez les hommes (50.4%).
- Les malades fumant plus d'une cigarette étant surtout des hommes. Si nous tenons compte uniquement du sexe masculin, nous trouvons un pourcentage de 68.9% de fumeurs parmi les hommes.
- Les sujets hypercholestérolémiques ayant plus de 2.10g/l de cholestérol représentent 37.1% de l'ensemble des deux sexes, répartis en 38.6% dans le sexe féminin et 36.5% dans le sexe masculin.
- 32.2% des malades soit 70 sujets sont obèses avec un IMC ≥ 30 et que l'obésité est plus élevé dans le sexe féminin (38%) contre 28.4% dans le sexe masculin.

3.1.3. Les facteurs de risque dans les accidents vasculaires cérébraux :

Le facteur le plus important est l’hypertension artérielle avec un pourcentage de 66.2% chez l’ensemble des malades, elle est plus élevée chez les femmes (68.7%) que chez les hommes (63.8%) tableau 16, fig.24.

Tableau 16: Prévalence des facteurs de risque dans les AVC

		AVC		
		Hommes	Femmes	Total
HTA	14/9	63.8	68.7	66.2
DNID	≥1.26	58.2	60.9	59.5
Tabac	>1 cig	54.5	/	/
IMC	<25	43.1	40.2	41.7
	25-<30	33.1	30.4	31.7
	≥ 30	23.8	29.4	26.6
Cholestérol	≥ 2.1	28.5	33.1	30.8

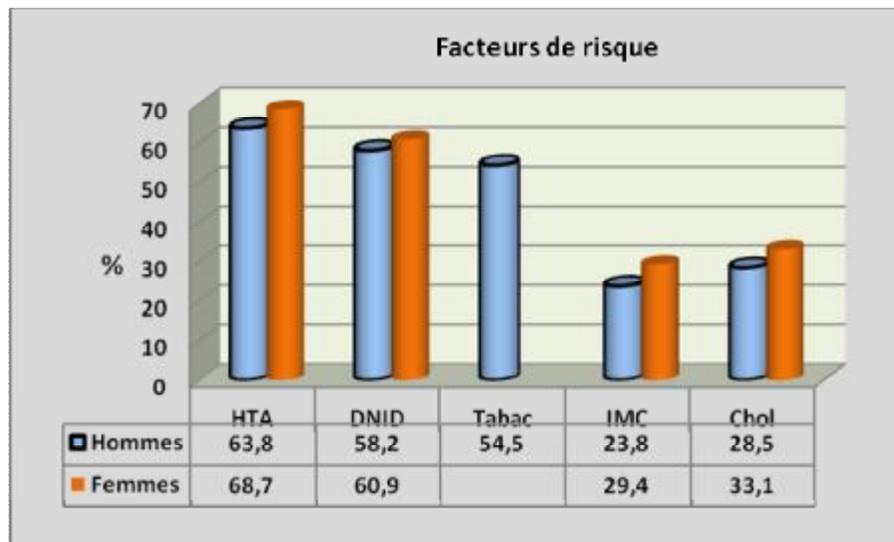


Figure 24: Prévalence des facteurs de risque dans les AVC

L’HTA chez les AVCI est presque identique dans les deux sexes avec un pourcentage de 60.3% chez l’ensemble des malades repartie en 60.6% chez les femmes et 60% chez les hommes. Dans les AVCH la prévalence d’HTA est plus importante chez l’ensemble des malades avec un pourcentage de 72.2%, elle est plus élevée chez le sexe féminin 76.9% contre 67.6% chez le sexe masculin Tableau 17.

Tableau 17: Prévalence des facteurs de risque dans les AVCI et AVCH

		AVCI			AVCH		
		Hommes	Femmes	Total	Hommes	Femmes	Total
HTA	14/9	60	60.6	60.3	67.6	76.9	72.2
DNID	≥1.26	66.4	71.9	69.1	50	50	50
Tabac	>1 cig	63.5	/	/	45.6	/	/
IMC	<25	40	35.2	37.6	46.2	45.2	45.7
	25-<30	31.2	30.4	30.8	35	30.4	32.7
	≥30	28.8	34.4	31.6	18.8	24.4	21.6
Cholestérol	≥2.1	33.6	37.9	35.7	23.4	28.4	25.9

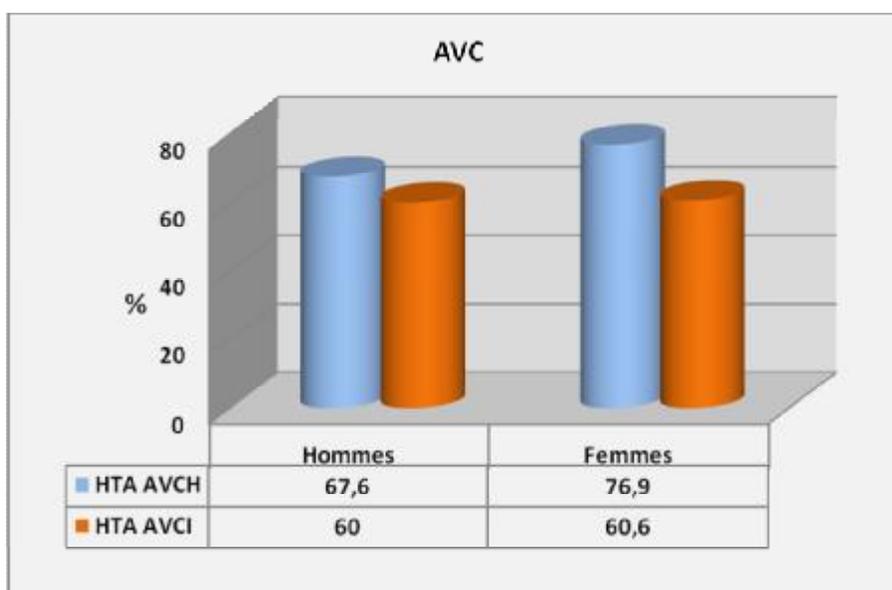


Figure 25 : Répartition des malades hypertendus selon le sexe dans les AVCI et les AVCH

Le second facteur en fréquence est le diabète avec 59.5% dans l'ensemble des malades (60.9% dans le sexe féminin et 58.2% dans le sexe masculin) tableau 16.

Dans les AVCH le pourcentage des diabétiques est de 50% est identique chez l'ensemble des malades et dans les deux sexes Fig 26. Dans les AVCI on constate une forte augmentation de la fréquence des diabetes chez les femmes (71.9%) et 66.4% chez les hommes fig.26

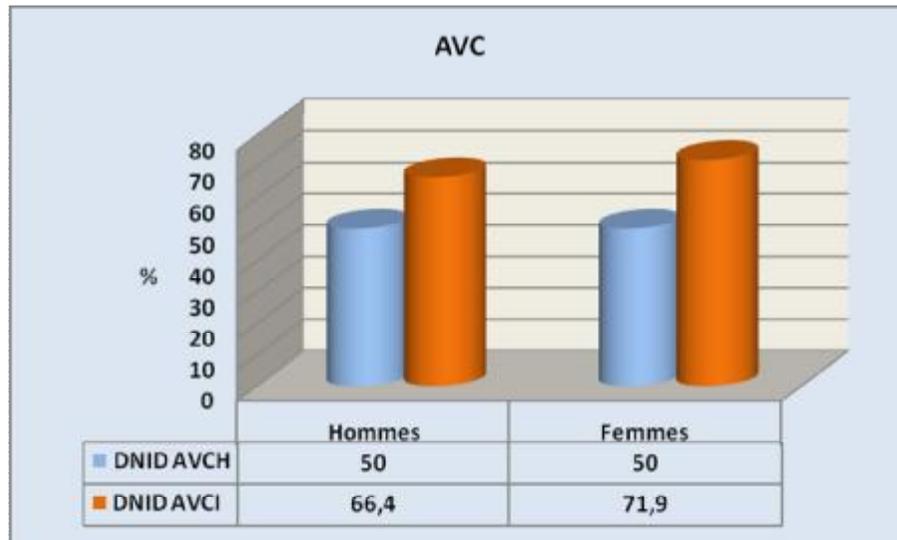


Figure 26 : Répartition des malades diabétiques selon le sexe dans les AVCI et AVCH

Le tabagisme chez le sexe masculin vient en troisième position dans l'ensemble des malades (54.5%) et 63.5% dans les AVCI par contre il vient en quatrième position dans les AVCH (45.6%) tableau 16 et 17.

La fréquence de cholestérolémie est de 25.9% dans l'ensemble des malades, elle est plus fréquente dans les AVCI que dans les AVCH, avec une fréquence toujours augmentée chez les femmes que chez les hommes fig.27.

En dernière position on trouve l'obésité (IMC ≥ 30) avec une fréquence de 26.6% chez l'ensemble des malades est elle est plus fréquente dans le sexe féminin et dans les deux types d'AVC (Tableau 16 et 17).

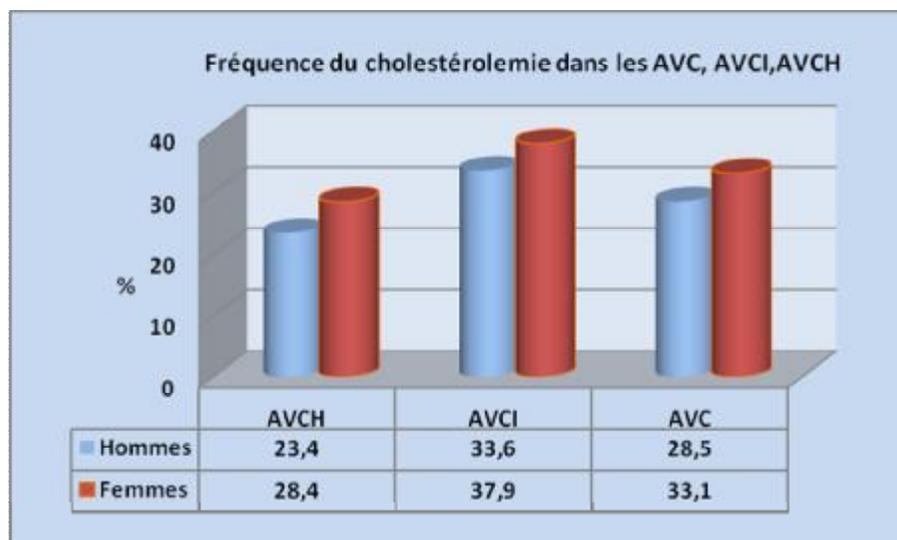


Figure 27 : Prévalence de la cholestérolémie selon le sexe dans les AVCI

3.1.4. Les facteurs de risque dans les artériopathies des membres inférieurs AOMI:

Le tableau 18 et figure 28 montrent les fréquences des facteurs de risque dans les artériopathies des membres inférieurs .On trouve le tabagisme le plus fréquent chez le sexe masculin 70.9%, suivie par le diabète avec un pourcentage de 51.9% dans l’ensemble des malade avec une fréquence plus élevée chez les hommes (60.4%) que chez les femmes (56%) tableau 18. l’hypercholestérolémie passe en quatrième position (22.6%) après l’HTA (31.7%) dans l’ensemble des malades.

Tableau 18 : Prévalence des facteurs de risque dans les AOMI

		AOMI		
		Hommes	Femmes	Total
HTA	14/9	32	31.5	31.7
DNID	≥1.26	60.4	56	51.9
Tabac	>1 cig	70.9	/	/
IMC	<25	51.6	47.8	49.7
	25-<30	31	27	29
	≥30	17.4	25.2	21.3
Cholestérol	≥2.1	23.2	22	22.6

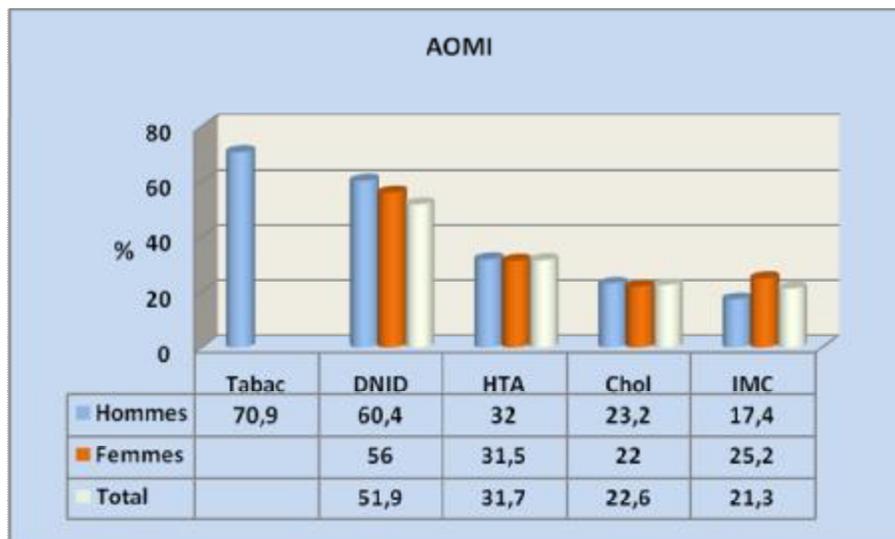


Figure 28 : Prévalence des facteurs de risque dans les AOMI

3.2. Comparaison des facteurs de risque entre population témoins et malades:

Dans cette étude montre donc quatre facteurs de risque important qui sont l'hypercholestérolémie, le diabète la cigarette et l'hypertension artérielle. Plusieurs études présentent des résultats contradictoires lorsqu'il s'agit de la signification statistique de l'un ou de l'autre des facteurs de risque.

En étudiant les facteurs de risque trouvés dans la population témoin que nous comparons avec le niveau des facteurs dans les maladies cardiovasculaires et avec les études internationales on déduit que :

3.2.1. Le cholestérol :

3.2.1.1. Dans la population témoin :

En prenant comme seuil 2.10g/l, la fréquence de la cholestérolémie dans la population de référence est de 17.9 %. Par contre la moyenne de la cholestérolémie est de 1.82g/l ce qui la place au dessus de la plupart des sociétés occidentales (469).

Cette moyenne rejoint celle trouvée par Ghannem et col. (326) en Tunisie dans une population du sahel (1.88g/l) et plus élevée que celle trouvé par une autre équipe de Tunisie du Cap-Bon (327) qui retrouve un taux de 1.74g/l. En prenant un seuil de cholestérol de 2.40g/l, ces deux équipes retrouvent une prévalence variant de 7 à 8.3% chez les hommes et 11.6 à 14%chez les femmes.

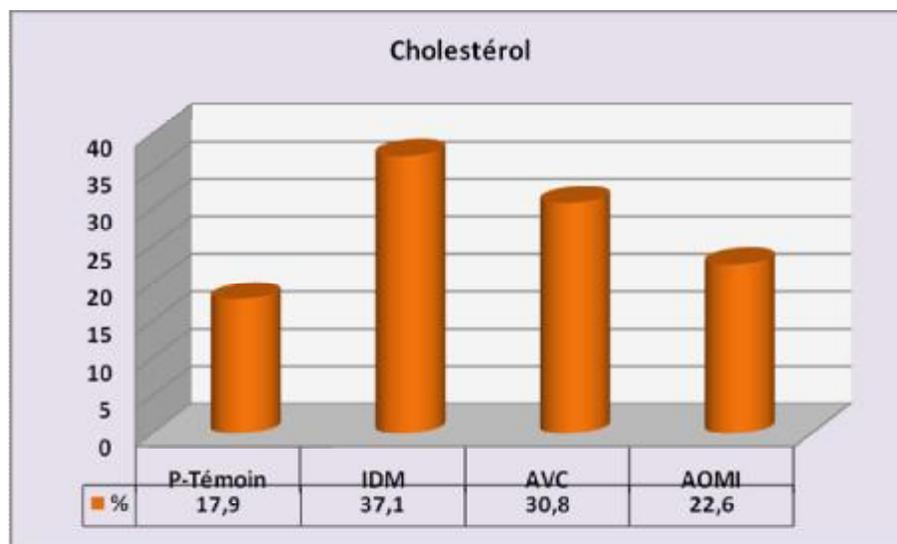


Figure 29 : Comparaison de la fréquence de la cholestérolémie entre les témoins et maladies cardiovasculaires

3.2.1.2. Dans les maladies coronariennes :

L'hypercholestérolémie apparaît comme un facteur de risque important dans les maladies coronariennes ou 37.1% de nos patients présentent un taux supérieur au seuil. Cette augmentation de fréquence est trouvée dans presque la totalité des études (385).

3.2.1.3. Dans les accidents vasculaires cérébraux :

Dans notre étude le cholestérol vient en quatrième position comme facteur de risque dans les accidents vasculaires cérébraux derrière l'HTA, le diabète et le tabac. En Chine et au Japon il ne l'est pas, tandis qu'en zone sub saharienne il est pris comme facteur de risque. Certains auteurs (470) classent l'hypercholestérolémie en quatrième position et par ordre décroissant on retrouve chez eux l'âge, l'hypertension artérielle, le diabète, l'hypercholestérolémie, le tabac.

3.2.1.4. Dans les artériopathies des membres inférieurs:

La relation de l'artériopathie des membres inférieurs avec l'hypercholestérolémie est similaire aux autres pathologies quoique moins étroite. L'étude la plus importante est celle de Framingham, où il ressort de cette étude que le cholestérol est un des facteurs prédictifs de la claudication intermittente mais le diabète et le tabac sont en association plus étroite.

3.2.2. L'hypertension artérielle :

3.2.2.1. Dans la population témoin :

La fréquence de l'hypertension est de 20.8% dans la population témoin, elle est plus élevée 21.2% chez les hommes et 20.4% chez les femmes que celle retrouvée par l'équipe de Gharbi (327) en Tunisie (11.6% chez les hommes et 13.3% chez les femmes).

3.2.2.2. Dans les maladies coronariennes :

L'HTA est un facteur de risque coronarien important. Nous la retrouvons comme un facteur de risque dans notre étude (55.6% dans l'ensemble de la population témoin), avec cependant un risque identique chez les deux sexes (55% chez les hommes et 55.5% chez les femmes).

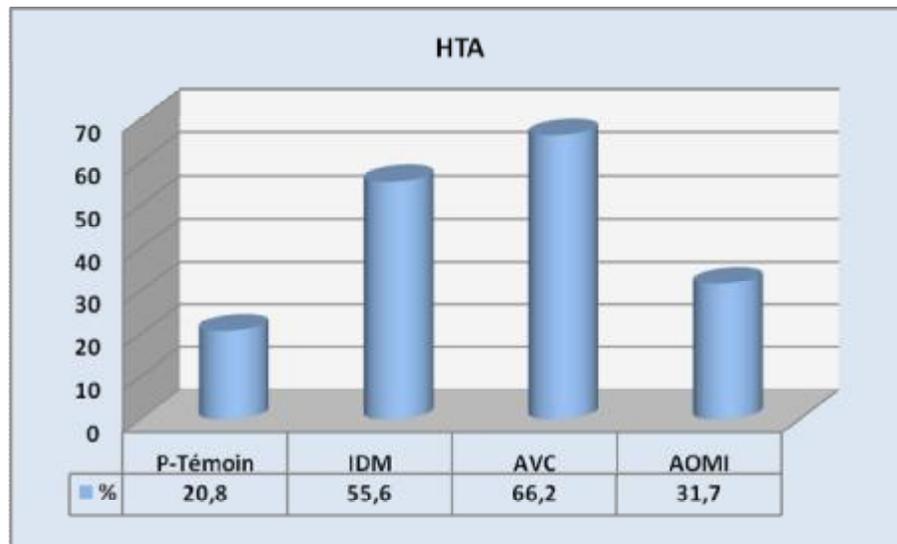


Figure 30 : Comparaison de la fréquence de l’HTA entre les témoins et maladies cardiovasculaires

3.2.2.3. Dans les accidents vasculaires cérébraux :

L’hypertension artérielle est le facteur de risque essentiel des accidents vasculaires cérébraux quelque soit le sexe (66.2%). Elle est retrouvée dans toute les études et dans tous les types d’AVC selon notre études elle atteint 72.2% dans les AVCH et 60.3% dans les AVCI. L’HTA apparaît comme un facteur accélérant l’athérosclérose, et l’artériosclérose favorisant les occlusions, les embolies des grosses artères, et les infarctus lacunaires. Elle favorise aussi les microanévrismes artériolaires, à l’origine des hémorragies intracérébrales (386).

3.2.2.4. Dans les artériopathies des membres inférieurs:

Par comparaison avec la population témoin on constate qu’il y a une différence significative entre les artériopathies des membres inférieurs et l’hypertension artérielle (31.7% contre 20.8%) fig.30. Selon les études ont retrouvés des résultats contradictoires, plusieurs auteurs ne trouvent pas d’association entre les artériopathies des membres inférieurs et l’hypertension artérielles (472, 473,474), d’autres retrouvent une association uniquement avec la pression systolique (475,476).

L’équipe de Criqui (475) à étudié l’artériopathie des membres inférieurs survenu sur les gros et petits vaisseaux et à constaté que le tabagisme, le diabète, et la pression systolique étaient des facteurs de risque uniquement sur les gros vaisseaux.

3.2.3. Le diabète

3.2.3.1. Dans la population témoin :

La prévalence du diabète dans notre population générale est de 22% .Elles est trois plus élevée que celle trouvée dans l'étude de Constantine (7.7%) (328). L'étude de Anderson et al. montre que le diabète chez les hommes de 30à70 ans est en moyenne de 9.3% et chez les femmes de 6.9%.

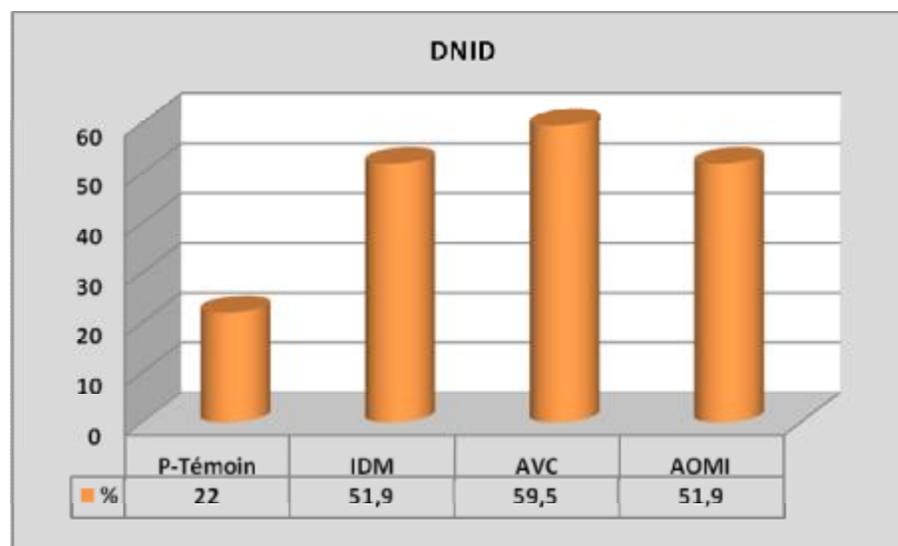


Figure 31 : Comparaison de la fréquence de diabète entre les témoins et maladies cardiovasculaires

3.2.3.2. Dans les maladies coronariennes :

La prévalence du diabète représente plus de la moitié des malades coronariens (51.9%). La plupart des études trouvent une liaison entre cardiopathies ischémiques et diabète où le diabète est un facteur de risque dans tous les pays européens et d'Amérique du nord (385,386).

L'étude de Goldschmid et coll. (387) trouve une relation entre la mortalité par cardiopathies ischémiques chez les femmes diabétiques et le taux diminué de cholestérol HDL et VLDL cholestérol.

3.2.3.3. Dans les accidents vasculaires cérébraux :

Le diabète dans les AVC est aussi un facteur de risque très important que dans les cardiopathies ischémiques avec une fréquence moyenne de 59.5% dans l'ensemble des malades et 72.2% dans les AVCH.

Dans l'étude de Framingham, Wolf et coll. (477) trouve que le diabète est un facteur faible dans l'AVC chez la femme. Boysen et coll. Du Danemark (478) trouvent que le diabète est un marqueur électif du risque de l'AVC à 35 ans et 50ans son influence diminue avec l'âge.

3.2.3.4. Dans les artériopathies des membres inférieurs:

Le diabète est le deuxième facteur de risque le plus prévalent (51.9%) après le tabagisme. L'artériopathie des membres inférieurs chez les diabétiques n'a aucune spécificité, ni histologique, ni lésionnelle. Ce profil lésionnel est caractérisé par une atteinte élective des axes de jambe avec des calcifications majeures qui reflète un vieillissement artériel prématuré (479).

3.2.4. L'obésité :

3.2.4.1. Dans la population témoin :

La prévalence de l'obésité chez la population témoin est de 19.7% .On remarque que la prévalence de l'obésité est augmentée 2.6% durant 10 ans au sein de la population constantinoise (7.55 %) (23).

Elle est inférieure à celle d'autres pays, elle varie de 18% à 32.7% entre deux régions de France (388), de même que chez les européens de 25.7 à 26.3 % (389), elle atteint les 33 % au USA (390).

3.2.4.2. Dans les maladies coronariennes :

L'obésité apparaît dans notre étude comme un facteur de risque dans l'IDM et cela pour les deux sexes. Taylor et coll. (391) ont observé une association entre IMC et une augmentation de plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire (HTA, diabète, hypertriglycéridémie etc.) sans donner d'explication à cette association.

3.2.4.3. Dans les accidents vasculaires cérébraux :

La prévalence de l'obésité dans les AVC est de 26.6%, elle est surtout plus importante chez les femmes que chez les hommes est atteint une valeur assez importante 34.5% chez les femmes dans le type AVCI contre 28.8% chez les hommes.

Dans les accidents vasculaires cérébraux l'importance de l'obésité comme variable indépendante n'est pas bien définie vue les résultats contradictoires. En Amérique du nord des résultats suggèrent qu'il s'agit d'un facteur de risque ainsi qu'une étude sub-saharienne (482). Tandis que des études indiennes et chinoises indiquent le contraire(482).

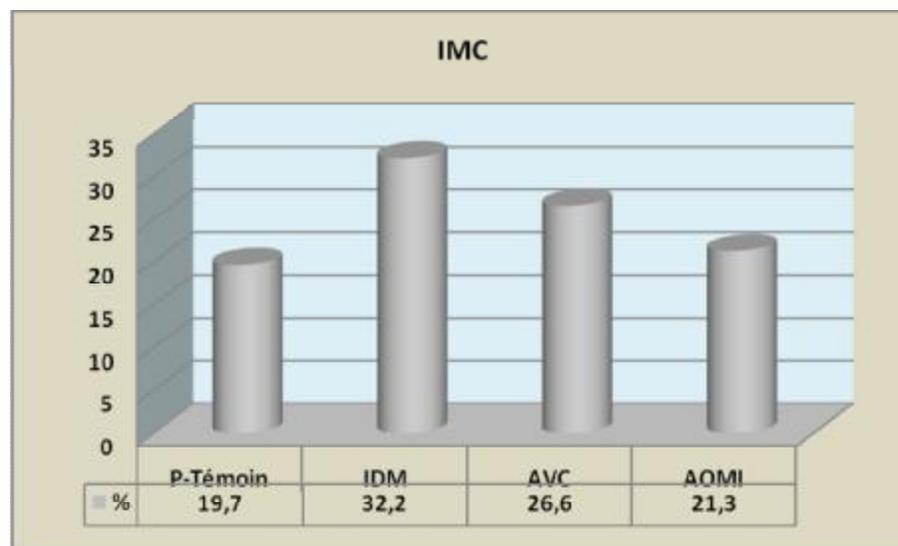


Figure 32 : Comparaison de la fréquence de l'obésité entre les témoins et maladies cardiovasculaires

3.2.4.4. Dans les artériopathies des membres inférieurs:

Dans notre étude on ne trouve pas de différence importante dans la fréquence de l'obésité chez les malades d'artériopathies des membres inférieurs 21.3% chez les malades contre 19.7% dans la population témoin.

3.2.5. Le tabagisme :

3.2.5.1. Dans la population témoin :

Le tabac est un facteur de risque dans notre population, sa prévalence est de 42.9% chez les hommes dans la population générale.

3.2.5.2. Dans les maladies coronariennes :

La fréquence des hommes fumeurs chez les malades est très importante avec un pourcentage de 68.9%.

Il est retrouvé comme facteur de risque dans la plupart des études (376) avec une augmentation de mortalité coronarienne chez les fumeurs des deux sexes (377), aussi que dans l'étude de Framingham ou le tabagisme est un facteur de risque, qui est associé avec une diminution des HDL et augmentation des LDL (378).

Les composés du tabac impliqués dans les effets cardiovasculaires sont la nicotine et le monoxyde de carbone, selon l'hypothèse d'Arstup, le monoxyde de carbone augmente la perméabilité endothéliale, ce qui entraîne un œdème de la paroi et un passage accru des macromolécules avec dépôt des particules lipidiques (381)

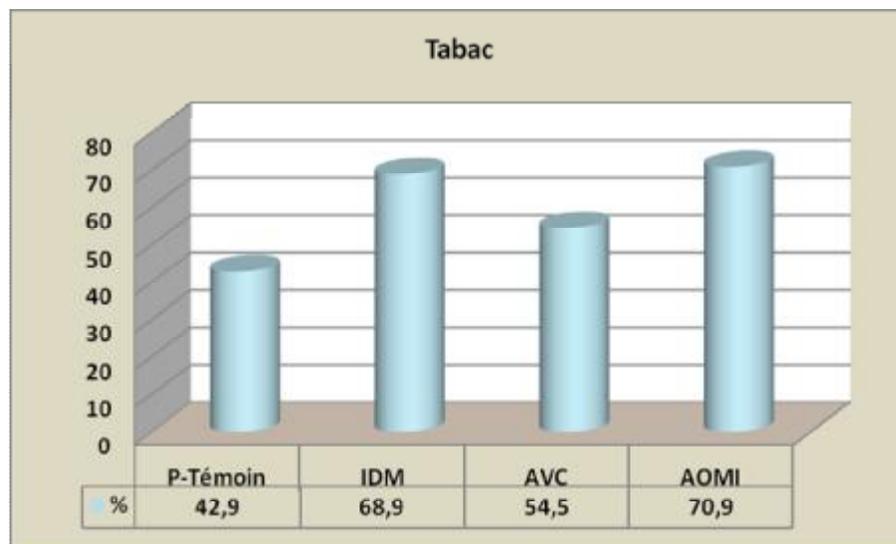


Figure 33 : Comparaison de la fréquence du tabagisme chez les hommes entre les témoins et maladies cardiovasculaires

3.2.5.3. Dans les accidents vasculaires cérébraux :

Le tabagisme est un facteur de risque des accidents vasculaires cérébraux, la fréquence des hommes fumeurs dans les accidents vasculaires cérébraux dans notre étude est très importante (54.5%) et que cette fréquence augmente dans les AVCH et atteint une valeur de 72%.

Après une méta-analyse, l'équipe de Shinton (480) a conclu une relation entre la cigarette et les accidents vasculaires cérébraux.

3.2.5.4. Dans les artériopathies des membres inférieurs:

Selon notre étude on constate une forte association entre le tabagisme et la maladie avec une prévalence de 70.9% dans le sexe masculin.

Dans l'étude de Framingham, après un suivie de 16 ans 78% des claudications intermittentes sont attribués au tabac (481).

4. Fréquences génotypiques et alléliques de l'Apo E:

L'étude génétique du polymorphisme de l'Apo E a concerné 509 témoins, et 455 malades (218 IDM, 205 AVC et 32 AOMI).

4.1. Fréquences génotypiques de l'apoE dans la population générale de Constantine

Le tableau 19 et fig.34 montrent Les fréquences génotypiques dans la population de Constantine ; le génotype (ε3 / ε3) est le plus fréquent il représente 70.9% suivie par (ε3 / ε4) et moins fréquent pour les génotypes (ε2 / ε4), (ε4 / ε4) et (ε2 / ε2). Ceci est en accord avec toutes les études réalisées à travers le monde: Finlande 58.7%, Framingham (USA) 66.7% Allemagne 62.2%, Japon 71.9% France 64.3% Mexique 73.8 % Chine 70.9% Maroc 67.3%.(Tableau 20.).

Tableau 19 : fréquences génotypiques de l'Apo E dans la population générale

	Population générale	
	<i>n</i>	(%)
e3 / e3	361	70,9
e3 / e4	96	18,8
e2 / e3	40	7,9
e2 / e4	9	1,8
e4 / e4	2	0,4
e2 / e2	1	0,2
Total	509	100

La comparaison avec les autres ethnies montrent que la fréquence du type E3/E3 est la plus importante et qu'elle se rapproche de celle des pays méditerranéens (Europe du sud, Maroc) (Tableau 20).

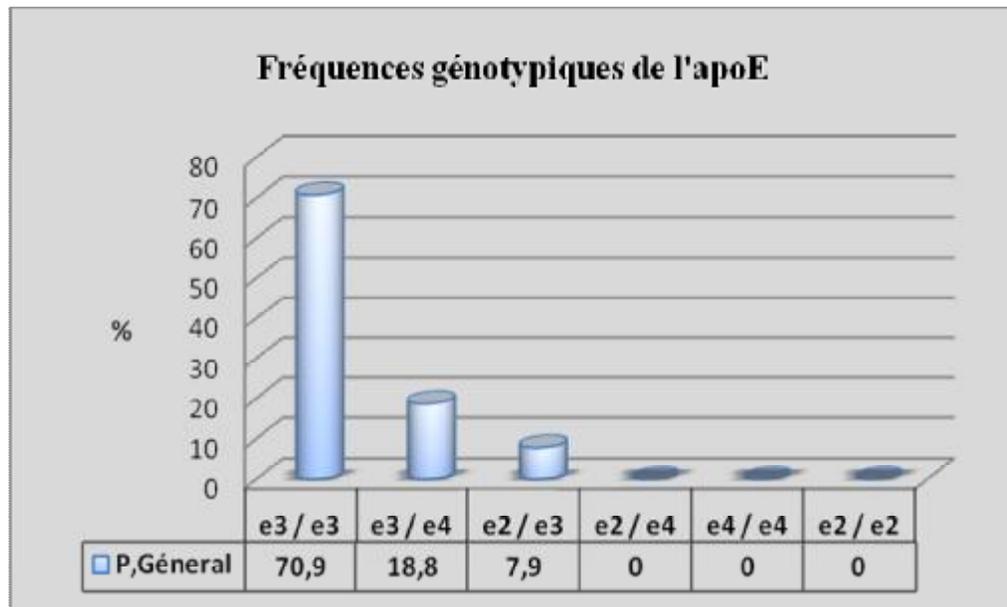


Figure 34: Fréquences génotypiques de l'apoE dans la population générale

4.2. Fréquences alléliques de l'apoE dans la population générale de Constantine

L'étude de la distribution des fréquences alléliques de l'apoE dans la population Constantinoise est 5% pour l'allèle $\epsilon 2$, 84.3% pour l'allèle $\epsilon 3$ et 10.7% pour l'allèle $\epsilon 4$ tableau 21. La comparaison avec ceux d'autres populations dans le monde tableau 22 montrent que dans toutes les populations étudiées l'allèle $\epsilon 3$ est le plus fréquent (62.6% - 87.5%) suivie par l'allèle $\epsilon 4$ (4% - 29.7%) et l'allèle $\epsilon 2$ le moins fréquent (0% -14%) tableau 22 et fig.35

Les fréquences des allèles de l'apoE de la population Constantinoise sont $\epsilon 3=84.3\%$, $\epsilon 4=10.7\%$ et $\epsilon 2 = 5\%$. Nos résultats montrent que la fréquence des allèles de l'apoE est similaire à ce qui est rapporté pour les populations d'Europe du sud : Italie, Espagne, la France, Türkiye, et aussi à celle du Maroc et les populations asiatiques. Par contre elles diffèrent des populations d'Europe du nord et celle du Soudan et Nigeria où l'allèle $\epsilon 4$ est plus de deux fois que celle de la population constantinoise (22.7% ,29.1% et 29.7% vs 10.7%) respectivement.

Tableau 20: Fréquence génotypique de la population Constantinoise comparée à d'autres groupes ethnique

	N	E3/E3	E3/E4	E2/E3	E2/E4	E4/E4	E2/E2	Référence
Finlande	1577	58.7	30.6	5.4	1.8	3.2	0.3	445
Copenhagen	5112	55.8	25.4	12.8	02.5	02.9	00.5	437
Framingham	2258	66.7	18.8	13.1	1.7	3	0.6	442
Allemagne	1557	62.2	19.9	11.7	2.9	2.2	0.9	439
Japon	576	71.9	19.3	6.1	0.7	1.7	0.3	444
Türkiye	126	69.05	15.07	13.50	1.58	0.0	0.8	451
Grèce	240	66.3	16.7	14.2	2.1	0.8	0.0	452
Denmark	9060	56.4	25.1	12.7	2.7	2.7	0.5	471
France	504	64.3	18.7	13.9	1.6	1.6	0.8	440
Italie	260	68.4	16.5	12	1.5	1.2	0.4	441
Mexique	964	73.8	17.32	6.8	0.73	1.1	0.21	448
Cne	509	70.9	18.8	7.9	1.8	0.4	0.2	Cette série
Chine	141	70.9	14.9	12.1	0	0.7	1.4	443
Maroc	168	67.3	19.9	12.8	0.64	0.64	0.64	393
Espagne	909	76.6	12.7	9.9	0.7	0.4	0.4	435
Québec	1302	52.9	21.5	13.0	3.8	2.7	6.1	436
Vietnam	348	63.0	17.8	13.2	2.9	2.3	0.9	447
Malaysia	295	68.13	19.66	9.83	0.33	1.37	0.68	448
Kuwait	106	73.6	17.0	6.60	0.90	-	1.9	449

Tableau 21: Fréquences alléliques de l'Apo E dans la population de Constantine

	e2		e3		e4	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Témoins	51	5	858	84.3	109	10.7

Tableau 22: Fréquences alléliques de l'Apo E dans différentes populations

Populations	Fréquences Alléliques			References
	e2	e3	e4	
Finland	0.041	0.733	0.227	293
Germany	0.077	0.773	0.15	293
Alaska	0.020	0.787	0.193	446
Grèce	0.081	0.817	0.102	452
Turkey	0.083	0.833	0.084	451
Geneve	0.070	0.820	0.110	470
France	0.061	0.802	0.117	440
Italie	0.073	0.827	0.100	441
Maroc	0.050	0.840	0.110	393
Espagne	0.057	0.811	0.071	435
Amazonian Amerindians	0.000	0.831	0.169	455
Sudan (Khartoum)	0.083	0.626	0.291	293
Nigeria (Benin)	0.027	0.667	0.297	293
Chine	0.076	0.875	0.049	454
Japan (Tokyo)	0.037	0.846	0.117	444
Cne	0.050	0.843	0.107	Cette série
Korea (Seoul)	0.020	0.870	0.110	456
Vietnam	0.090	0.785	0.125	447
Malaysia	0.058	0.829	0.114	448
Kuwait	0.057	0.854	0.090	449
Saoudite	0.036	0.846	0.120	450
Inde	0.140	0.810	0.040	453

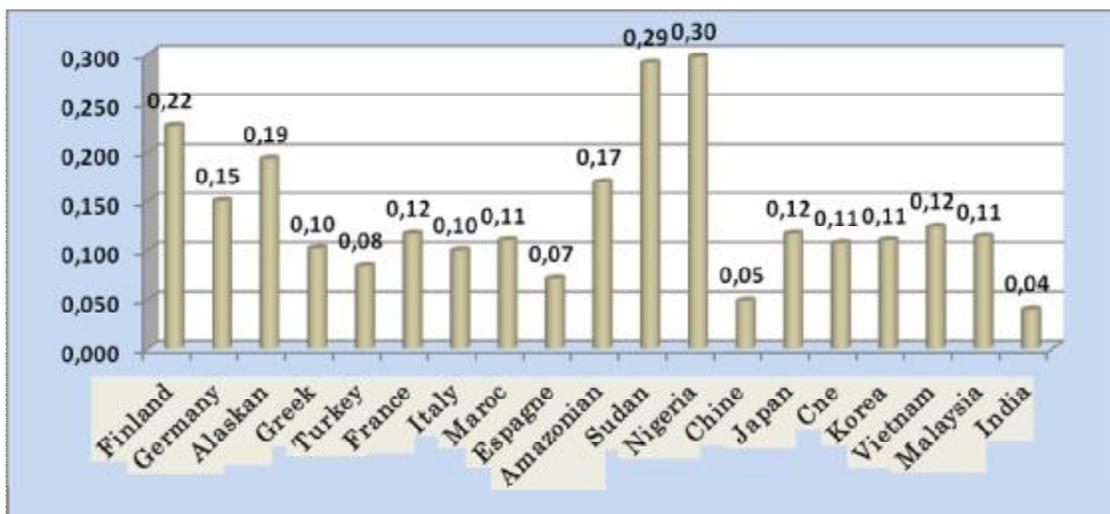


Figure 35: Fréquence de l'allèle e4 dans différentes populations.

Dans les populations d'Europe La fréquence de l'allèle $\epsilon 4$ est dans l'ordre décroissant du nord vers le sud ou la Finlande, l'Allemagne ont la plus haute fréquence (22.7% et 15%) que celle des populations du nord comme la France 11.7%, l'Italie 10%, l'Espagne 7.1%. Nigeria, Japon, la Finlande, Alaska, Korai, L'Arabie Saoudite ont des fréquences relativement faibles de l'allèle $\epsilon 2$ (2% à 4.1%) comparativement aux autres populations, et absent chez les Indiens d'Amérique (tableau 22)

4.3. Fréquences alléliques et génotypiques de l'Apo E dans les maladies cardiovasculaires

4.3.1. Fréquences alléliques de l'Apo E dans les IDM.

Le tableau 23, et le fig.36 montrent que la fréquence de l'allèle $\epsilon 2$ est similaire dans les deux groupes témoins et IDM (5%), La fréquence de l'allèle $\epsilon 3$ est relativement faible chez les IDM (78% vs 84.3%), et significativement élevée pour l'allèle $\epsilon 4$ chez les IDM (17% vs 10.7%) $p < 1\%$ comparativement aux témoins suggérant ainsi sa relation avec la maladie.

Tableau 23: Fréquences alléliques de l'Apo E dans la population de Constantine et dans les IDM.

	$\epsilon 2$		$\epsilon 3$		$\epsilon 4$	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Témoins	51	5	858	84.3	109	10.7
IDM	22	5	340	78	74	17**

** : <1%

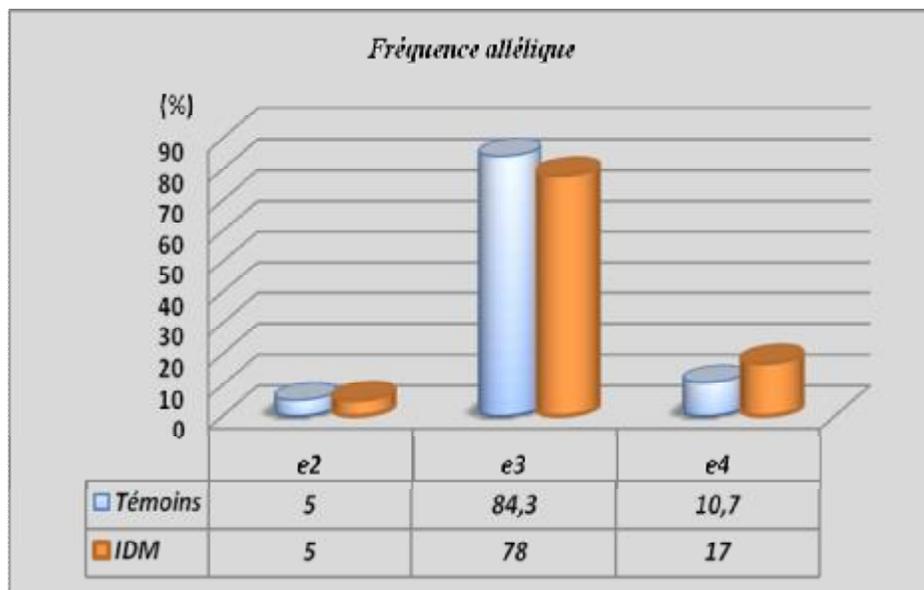


Figure 36: Fréquences alléliques de l'Apo E dans la population de Constantine et dans les IDM.

La fréquence des allèles de l'Apo E varie dans les différentes populations (Tableau 22). Plusieurs études ont établi le lien entre l'allèle $\epsilon 4$ et l'élévation du risque des maladies cardiovasculaires (392,393)

En Europe, Gerdes et coll. (406) ont comparé 45 pays à la Norvège et ont constaté un gradient décroissant allant du nord, où la prévalence de maladie coronarienne est grande, au sud où elle est basse (407). Ce gradient nord-sud en Europe a été confirmé chez des jeunes adultes de 11 pays différents. En revanche, l'association entre l'allèle $\epsilon 2$ et ces maladies reste à démontrer en dehors de l'hyperlipoprotéïnémie de type III. (408).

Selon l'étude menée par Garenc.C et al. La fréquence de l'allèle $\epsilon 2$ est la moins prévalente dans la région de Québec au Canada ce qui suggère que cette région est épidémiologiquement moins à risque pour l'expression d'hypertriglycéridémies athérogènes de type III (409).

Le taux de mortalité par coronaropathie est de 24,5/100 000 pour une augmentation de 0,01 de la fréquence relative de l'allèle $\epsilon 4$ (410) il est proportionnelle à la fréquence de l'allèle $\epsilon 4$ et diffère d'un pays à l'autre (la Finlande et l'Écosse en tête, le Canada, les États-Unis et l'Allemagne au centre et le Japon, la France et les pays méditerranéens au bas de la liste) (404).

D'autres études révèlent que la fréquence de l'allèle $\epsilon 2$ croît avec la diminution de la mortalité coronarienne, toutefois là où l'environnement est favorable, comme au Japon, les allèles $\epsilon 2$ et $\epsilon 4$ s'accompagnent d'un risque accru (411,412).

4.3.2. Fréquences génotypiques de l'Apo E dans la population de Constantine et IDM.

La distribution des génotypes du polymorphisme Apo ϵ varie entre les témoins et les IDM mais présente le même ordre décroissant en fréquences correspondant aux génotypes $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 4/\epsilon 4$ et $\epsilon 2/\epsilon 2$ respectivement (Tableau 24, fig. 37)

Dans les deux groupes étudiés les porteurs du génotype $\epsilon 2/\epsilon 2$ sont rares; cependant les porteurs du génotype $\epsilon 2/\epsilon 3$ sont plus nombreux dans le groupe des IDM comparé au groupe témoin. Ceci est retrouvé inversement dans l'étude menée sur la population oranaise en 2004 (394)

Tableau 24: fréquences génotypiques de l'Apo E dans la population de Constantine et dans les IDM.

	Témoins		IDM	
	n	(%)	n	(%)
ε3 / ε3	361	70,9	127	58,3*
ε3 / ε4	96	18,8	67	30,7**
ε2 / ε3	40	7,9	19	8,7
ε2 / ε4	9	1,8	1	0,45
ε4 / ε4	2	0,4	3	1,4
ε2 / ε2	1	0,2	1	0,45
Total	509	100	218	100

* p:<5%, ** p:<1%

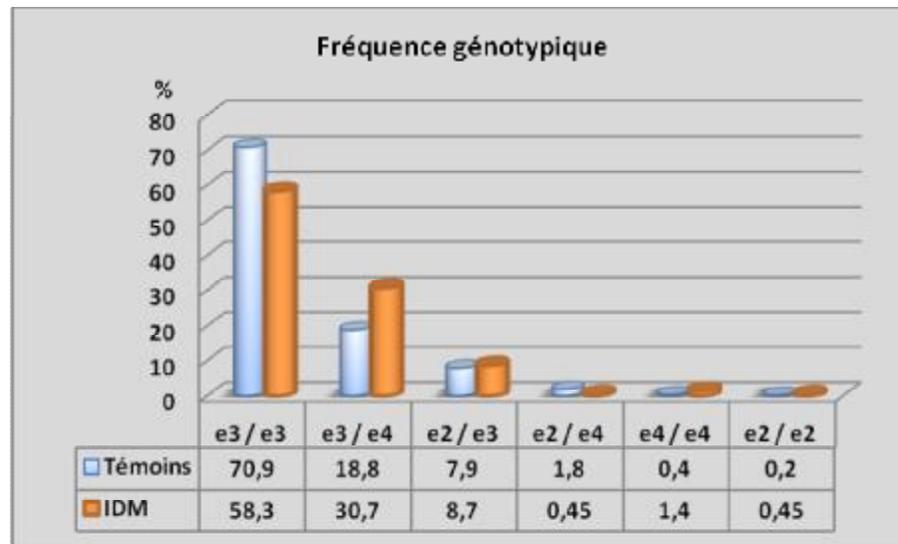


Figure 37: Répartition des fréquences génotypiques dans la population de Constantine et dans les IDM

L'étude de Framingham Offspring Study indique que le phénotype Apo E3/E2 est associé à une incidence élevée des maladies cardiovasculaires chez les hommes par rapport au phénotype Apo E3/E3 (395).

Selon les résultats obtenus, on peut observer que le génotype ε3/ε4 est plus fréquent chez les malades atteints d'IDM, son pourcentage est augmenté de 11,9 % par rapport aux témoins. De même le génotype ε4/ε4 est plus important chez les malades. Ceci indique une association entre la présence de l'allèle ε4 et la maladie cardiovasculaire.

Un grand nombre d'études ont montré que d'une façon générale les coronariens avaient une fréquence accrue de l'allèle ε4 et une fréquence moindre de l'allèle ε2 par

rapport aux sujets E3/3 qui représentent environ 62% de la population (395, 396,397). Ceci a été établi grâce à des études de type cas-témoins dans diverses populations (398,405) chez des sujets présentant de l'athérosclérose prématurée des coronaires et soumis à l'angioplastie (399), et chez des sujets jeunes ou âgés (401) suivis de façon prospective.

L'étude de Kumar a démontré une contribution importante du polymorphisme de l'Apo E dans l'accélération des maladies cardiovasculaires dans la population indienne asiatique (402). Cette association a été également prouvée dans de nombreux groupes ethniques y compris les caucasiens américains (USA), australiens et les italiens et les turcs (398,403) En se basant sur cette forte association Apo E4 et IDM prématuré laisse considérer que l'allèle ε4 est un facteur de risque indépendant en inde asiatique (402).

Lenzen et coll. ont reporté que 60 % des patients porteurs de phénotypes E3/E4 souffrent d'un IDM avant l'âge de 60ans cependant ceci est inversé chez les sujets ayant le phénotype E2/E3 (404)

4.3.3. Fréquences génotypiques de l'ApoE dans la population de Constantine et dans les AVC.

La distribution des fréquences génotypiques dans l'AVC présente le même ordre décroissant que celui des témoins, mais avec des fréquences différentes. Le génotype ε3/ε4 est plus fréquent (25.8%) dans ce groupe, il est augmenté de 7 % par rapport à celui des témoins (18.8%). Le génotype ε4/ε4 et ε2/ε2 dans nos résultats ne sont pas représentés chez les patients AVC (tableau 25, fig.38).

Tableau 25: fréquences génotypiques de l'Apo E dans les AVC

	Témoins		AVC	
	n	(%)	n	(%)
ε3 / ε3	361	70,9	138	67,3
ε3 / ε4	96	18,8	53	25,8
ε2 / ε3	40	7,9	12	5,9
ε2 / ε4	9	1,8	2	1,0
ε4 / ε4	2	0,4	/	/
ε2 / ε2	1	0,2	/	/
Total	509	100	205	100

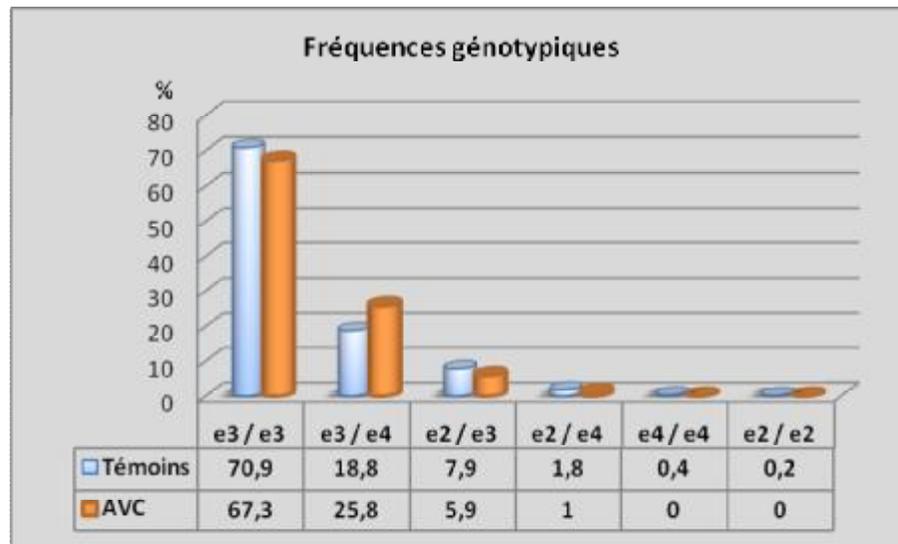


Figure 38: Fréquence génotypique de l'apoE dans les AVC

4.3.4. Fréquences alléliques de l'Apo E dans la population de Constantine et dans les AVC

Le tableau 26, et fig.39 montrent Les fréquences alléliques dans les AVC qui sont dans le même ordre décroissant que les témoins, avec une petite différence dans l'augmentation de la fréquence alléliques ϵ_4 , et diminution de l'allèle ϵ_2 par rapport aux témoins (13.2 % vs 10.7% et 3.2% vs 5%) respectivement

Tableau 26: Fréquences alléliques de l'Apo E dans la population de Constantine et dans les AVC.

	ϵ_2		ϵ_3		ϵ_4	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Témoins	51	5	858	84.3	109	10.7
AVC	13	3,2	343	83,6	54	13,2

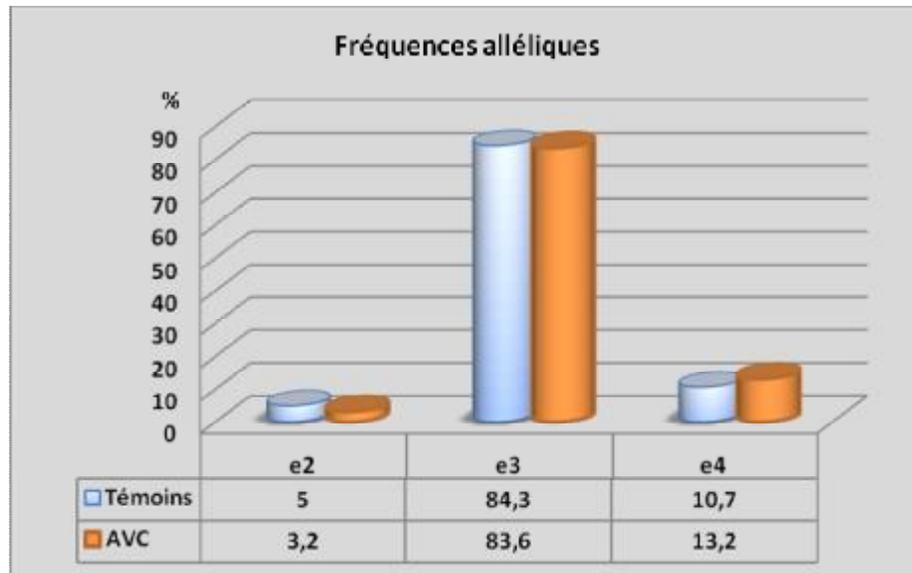


Figure 39: fréquences alléliques de l'apoE dans la population de Constantine et dans les AVC

4.3.5. Fréquences génotypiques de l'Apo E dans les AVCH et AVCI

Les sujets présentant une maladie AVC sont réparties en AVCI (63%) et AVCH (37%) fig.40. Dans les AVC on constate le même ordre décroissant des fréquences génotypiques avec des fréquences presque identiques dans les AVCH et différentes dans les AVCI, cependant nous avons noté que le génotype E3/E4 est plus fréquent dans ce groupe, il est augmenté de 10.6% (29.5% vs 18.8%) $p < 1\%$ par rapport à celui des témoins et que le génotype $\epsilon 4/\epsilon 4$ et $\epsilon 2/\epsilon 2$ ne sont pas du tout représentés chez les patients AVCI et chez les AVCH (tableau 27, fig.41).

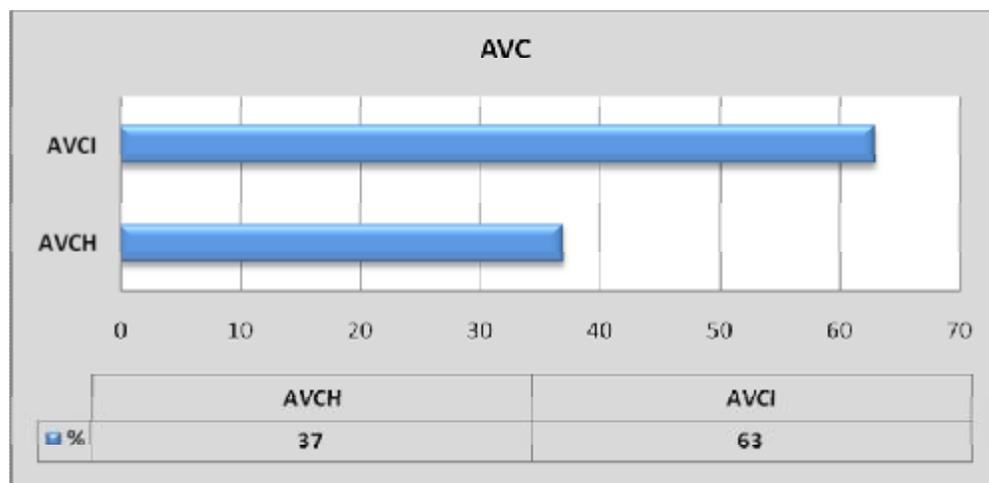


Figure 40: Répartition des AVC

Tableau 27: fréquences génotypiques de l'Apo E dans les AVCH et AVCI

	Témoins		AVCI		AVCH	
	n	(%)	n	(%)		
e3 / e3	361	70,9	83	64,3	55	72,4
e3 / e4	96	18,8	38	29,5*	15	19,7
e2 / e3	40	7,9	7	5,4	5	6,6
e2 / e4	9	1,8	1	0,8	1	1,3
e4 / e4	2	0,4	/	/	/	/
e2 / e2	1	0,2	/	/	/	/
Total	509	100	129	100	76	100

*n < 5%. ** n<1%

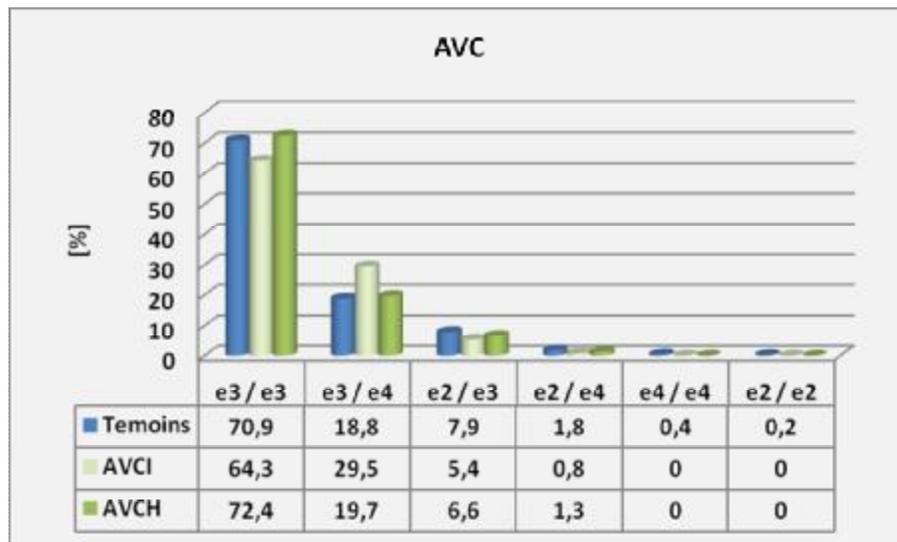


Figure 41: Fréquence génotypiques de l'apoE dans les AVCI et AVCH

4.3.6. Fréquences alléliques de l'Apo E dans les AVCH et AVCI

Le tableau 28 et le fig.42 représentent Les fréquences alléliques de l'apoE dans la population témoin et dans les AVC on trouve le même ordre décroissant chez les 3 groupes avec une augmentation significative de l'allèle ε4 dans les (AVCI 15.1% vs 10.7%) p<1% par rapport aux témoins.

Tableau 28: Fréquences alléliques de l'Apo E dans les AVCH et AVCI

	e2		e3		e4	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Témoins	51	5	858	84,3	109	10,7
AVCI	8	3,1	211	81,8	39	15,1*
AVCH	5	3,3	131	86,2	16	10,5

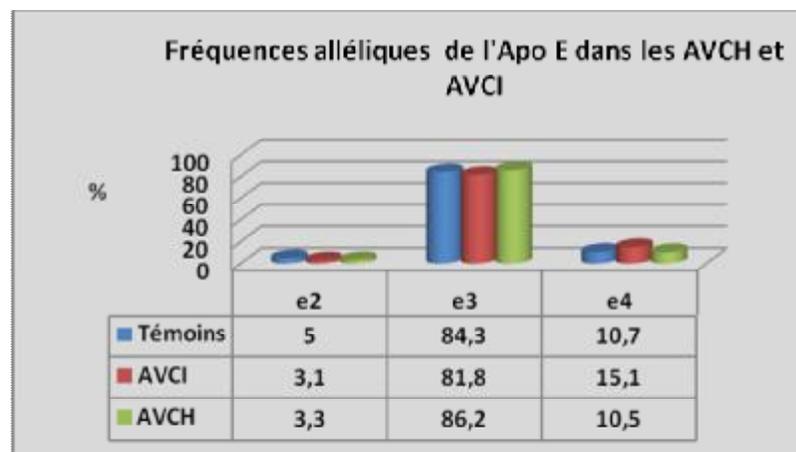


Fig. 42 : Fréquences alléliques de l'Apo E dans les AVCH et AVCI

4.3.7. Fréquences génotypiques de l'Apo E dans les AOMI

Dans les AOMI le même ordre décroissant des fréquences génotypiques est constaté avec des fréquences presque identiques à celles des témoins. Le génotype $\epsilon 3/\epsilon 4$ est plus

Tableau 29 : fréquences génotypiques de l'Apo E dans les AOMI

Génotypiques	Témoins		AOMI	
	n	(%)	n	(%)
$\epsilon 3 / \epsilon 3$	361	70,9	22	73,3
$\epsilon 3 / \epsilon 4$	96	18,8	6	20
$\epsilon 2 / \epsilon 3$	40	7,9	2	6,7
$\epsilon 2 / \epsilon 4$	9	1,8	/	/
$\epsilon 4 / \epsilon 4$	2	0,4	/	/
$\epsilon 2 / \epsilon 2$	1	0,2	/	/
Total	509	100	30	100

fréquent dans le groupe des AOMI, il est augmenté légèrement de 1.2 % (par rapport à celui des témoins). Le génotype ϵ_4/ϵ_4 , ϵ_2/ϵ_2 et ϵ_2/ϵ_4 ne sont pas représentés dans les AVC (Tableau 29, fig.43)

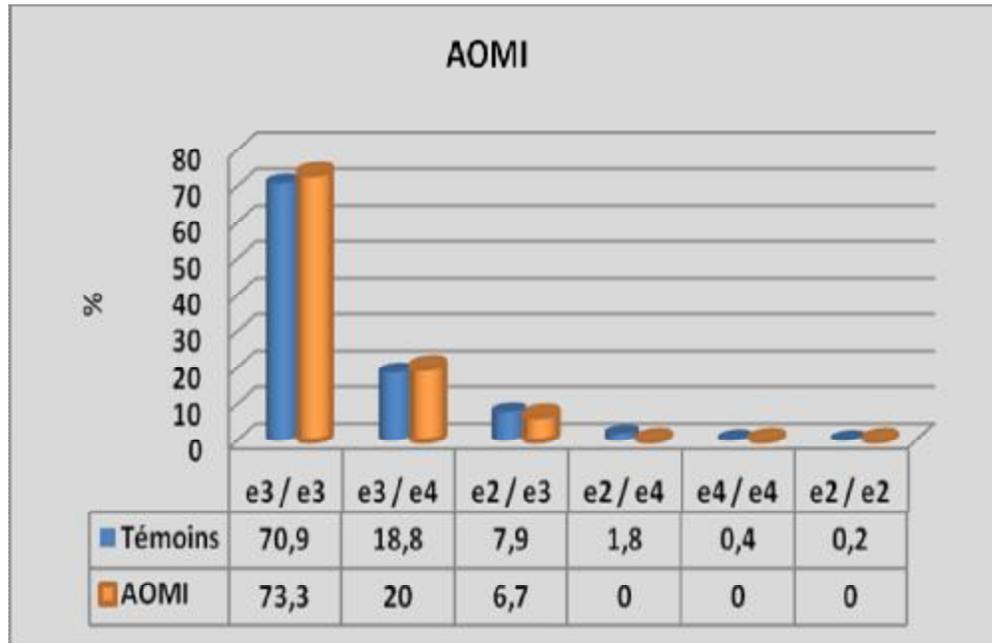


Figure 43: Fréquences génotypiques de l'Apo E dans les AOMI

4.3.8. Fréquences alléliques de l'Apo E dans la population de Constantine et dans les AOMI.

Les fréquences alléliques de l'apoE dans les artériopathies AOMI ne présente presque aucune différence significative par rapport aux témoins mais ϵ_3 (86.6% vs 84.3%), ϵ_4 (10% vs 10.7%) et ϵ_2 (3.4% vs 5%) (Tableau 30, fig.44).

Tableau30: Fréquences alléliques de l'Apo E dans la population de Constantine et dans les AOMI.

	e2		e3		e4	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Témoins	51	5	858	84.3	109	10.7
AOMI	2	3,4	52	86,6	6	10

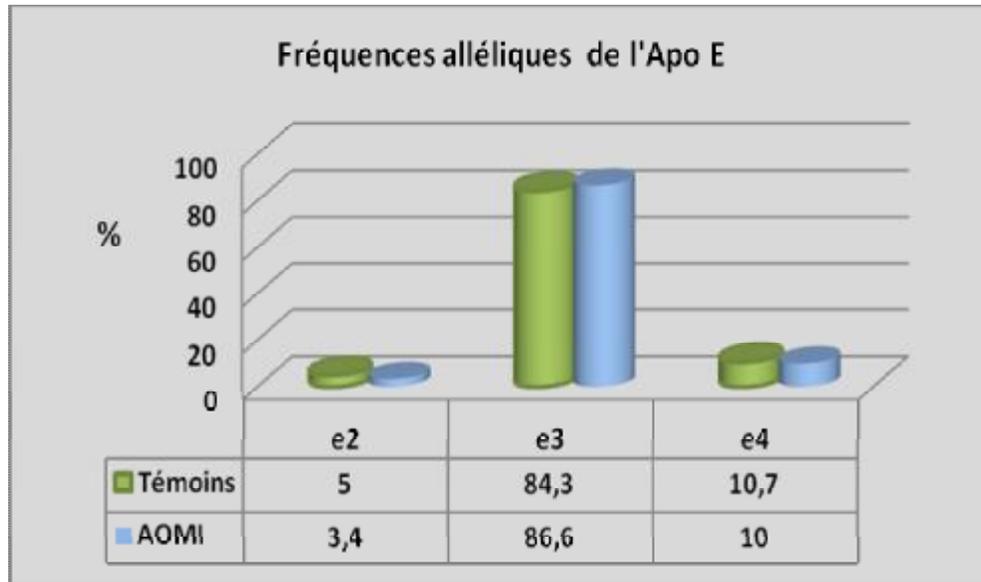


Figure 44: Fréquences alléliques de l'apoE dans la population de Constantine et dans les AOMI

5. Influence du polymorphisme sur les paramètres lipidiques

5.1.Génotype et paramètres lipidiques

Le tableau 31 montre l'influence du génotype de l'Apo E sur les paramètres lipidiques chez les sujets porteurs de $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$ et $\epsilon 3/\epsilon 3$.

5.1.1. Le cholestérol et C-LDL :

Notre étude montre que les taux de cholestérol et de cholestérol –LDL chez les sujets $\epsilon 3/\epsilon 4$ sont augmentés significativement alors que les taux de C-HDL ne sont pas significativement différents (Tableau 31).

Plusieurs études confirment la liaison polymorphisme-Lipides. L'allèle $\epsilon 4$ est associé à une augmentation du cholestérol, LDL-C et Apo B.

Selon notre étude; l'effet de diminution de l'allèle $\epsilon 2$ est trois fois plus grand que l'effet d'élévation de l'allèle $\epsilon 4$ sur le LDL-C. Ceci concorde avec les travaux de Utermann et coll. (413) qui avaient été les premiers à rapporter que les porteurs de l'allèle $\epsilon 2$ avait des taux

plus bas de cholestérol et de LDL-C plasmatiques que les porteurs de l'allèle ε3 (phénotype E3/3).

Tableau 31: impact du génotype de l'Apo E sur les paramètres lipidiques chez Les porteurs de ε2/ε3, ε3/ε4 et ε3/ε3.

TOTAL	ε2/ε3	ε3/ε3	ε3/ε4	ε2/ε3 vs ε3/ε3	ε3/ε3 vs ε3/ε4
AGE	42,9 ± 22,4	43,9 ± 18,3	44,2 ± 19,8	NS	NS
CHOL	1,35 ± 0,27	1,77 ± 0,31	1,95 ± 0,41	< 1%	< 1%
TG	1,15 ± 0,32	1,15 ± 0,57	1,35 ± 1,13	NS	< 5%
HDL	0,46 ± 0,06	0,46 ± 0,10	0,45 ± 0,29	NS	NS
LDL	0,85 ± 0,22	1,15 ± 0,36	1,24 ± 0,37	< 1%	< 1%
HOMMES					
AGE	43,9 ± 22	44,3 ± 20,4	45,5 ± 22,7	NS	NS
CHOL	1,35 ± 0,33	1,79 ± 0,35	1,94 ± 0,4	< 1%	< 1%
TG	1,21 ± 0,19	1,20 ± 0,5	1,40 ± 0,86	NS	<1%
HDL	0,44 ± 0,06	0,42 ± 0,09	0,42 ± 0,42	NS	NS
LDL	0,89 ± 0,11	1,17 ± 0,42	1,21 ± 0,39	< 5%	< 5%
FEMMES					
AGE	41,5 ± 19,4	42,3 ± 17,5	42,9 ± 15,2	NS	NS
CHOL	1,34 ± 0,14	1,71 ± 0,37	1,95 ± 0,44	< 5%	< 5%
TG	1,11 ± 0,38	1,10 ± 0,6	1,30 ± 1,34	NS	< 1%
HDL	0,48 ± 0,08	0,48 ± 0,1	0,44 ± 0,10	NS	NS
LDL	0,81 ± 0,3	1,14 ± 0,33	1,28 ± 0,35	< 5%	< 5%

Jean Ferrières, a démontré que même dans l'hypercholestérolémie familiale, l'allèle ε2 pouvait réduire de façon prononcée les taux de LDL-C chez la femme (414). L'allèle ε4 s'associait à des taux plus élevés de ces variables lipidiques (410).

Chez les sujets E4, les chylomicrons et VLDL, sont hydrolysés rapidement, l'apport du cholestérol au niveau hépatique provoque une inhibition de la synthèse du récepteur des LDL et une diminution du captage des LDL ce qui entraîne une augmentation de la concentration plasmatique (408).

Chez les sujets E3/E3 50% des IDL (VLDL₂) sont converties en LDL, alors que chez les E4/E4 70% sont converties (415). Les sujets E2/E3 ont des taux de cholestérol et C-LDL significativement diminués par rapport à E3/E3. Ceci montre l'influence des allèles $\epsilon 2$ et $\epsilon 4$ sur les niveaux de cholestérol et de LDL cholestérol (Tableau 31). Il y a aussi des populations où il n'y a pas de différence entre les niveaux de LDL-C entre les phénotypes E4/3 et E3/3 comme au Soudan et en Malaisie (416).

Le polymorphisme de l'Apo E explique de 4 à 15 % de variations des concentrations des LDL-C dans le sérum (392,393)

Comparativement au phénotype E3/E3, les phénotypes E3/E2 et E2/E2 sont associés avec des concentrations diminuées du LDL -C , cholestérol total, et apoB et l'inverse pour les phénotypes E4/E4 et E4/E3 (215,482)

5.1.2. Les triglycérides

Les études sont contradictoires quand aux triglycérides. Une méta-analyse de 45 études menées dans 17 pays par Jean Dallongeville (417) a confirmé que le phénotype d'apo E influençait aussi les TG de façon significative, l'allèle $\epsilon 4$ autant que l'allèle $\epsilon 2$ pouvant augmenter les taux de TG plasmatiques chez les sujets hyperlipidémiques.

Notre étude montre une influence uniquement de l'allèle $\epsilon 4$ sur les triglycérides. Les triglycérides sont augmentés significativement chez les sujets $\epsilon 3/\epsilon 4$ alors que chez les sujets $\epsilon 2/\epsilon 3$ restent au même niveau que les triglycérides des sujets $\epsilon 3/\epsilon 3$ (Tableau 31).

La fréquence de l'allèle $\epsilon 2$ est la plus faible exigeant un plus grand nombre de sujets pour faire une démonstration statistiquement significative (410).

Tolosa et al (418) qu'après l'âge de ménopause, ont trouvé chez les femmes ayant le phénotype E2/E3 ont un taux élevé de TG tandis que celles ayant le phénotype E3/E4 présentent une élévation du cholestérol (392,393).L'effet de $\epsilon 2$ est très sensible à l'environnement particulièrement en ce qui a trait à l'effet sur les TG (410)

Alors que dans un échantillon de volontaires sélectionnés parce qu'ils étaient en santé, l'allèle $\epsilon 2$ s'associait plutôt à des TG plus bas tant chez l'homme que chez la femme qui ne prend pas d'hormones (410).

Dans une étude (411), l'allèle $\epsilon 2$ s'associait à la présence de remnants dans 44% des cas d'hypertriglycéridémie

Plusieurs autres chercheurs (419), montrent que la fréquence de l'allèle $\epsilon 2$ est plus grande chez les sujets présentant une hypertriglycéridémie, mais ont précisé que c'était le cas pour l'hypertriglycéridémie simple (420).

la fréquence relative du phénotype E3/E2 augmentait chez les hypertriglycéridémiques à mesure que le rapport VLDL-C/TG augmentait, indiquant que certains hypertriglycéridémiques porteurs de l'allèle $\epsilon 2$ étaient plus à risque que d'autres (420).

L'étude Stanislas (421) a montré à son tour que cette liaison n'est possible que chez les sujets ne possédons pas de polymorphisme LPL (mutation serine 447 \rightarrow Stop C \rightarrow G).

5.1.3. Le Cholestérol HDL

Notre étude ne retrouve pas de différence significative du C-HDL entre les différents génotypes. Chez les femmes le C-HDL des sujets E3/E4 est diminué par rapport aux sujets E3/E3 mais non significative (Tableau 31).

D'autres études trouvent que les femmes porteuses E2/E3 ont une concentration élevée des HDL comparées à celles qui portent le génotype E3/E3, les données de l'étude de GAMBOA.R et coll. (422) suggèrent que la variation du locus Apo E dans la population mexicaine est un facteur génétique qui influence sur le taux de lipides plasmatiques cependant son effet est seulement observé chez la population féminine.

5.1.4. Evolution du cholestérol et C-LDL selon les percentiles :

On remarque qu'il existe une évolution du cholestérol de façon constante, du 25^{ème} percentile jusqu'au 75^{ème} et à partir duquel elle accentue jusqu'à atteindre des valeurs maximales au 95^{ème} percentile dans les trois génotypes. Cependant chez les sujets ayant le génotype $\epsilon 3/\epsilon 4$, le graphe montre une augmentation par rapport à ceux portant les génotypes

Tableau 32 : Évolution du cholestérol selon les percentiles et le génotype

	percentiles			
	25	50	75	95
e2/e3	1,36	1,71	1,93	2,31
e3/e3	1,5	1,76	1,94	2,57
e3/e4	1,65	1,9	2,17	3,52

Tableau 33 : Évolution du cholestérol LDL selon les percentiles et le génotype

	percentiles			
	25	50	75	95
e2/e3	0,91	1,08	1,3	2,32
e3/e3	0,95	1,09	1,32	2,4
e3/e4	0,98	1,28	1,49	2,44

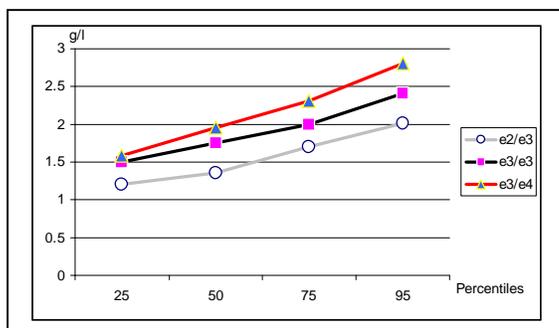


Figure 45: Évolution du cholestérol selon les percentiles et le génotype

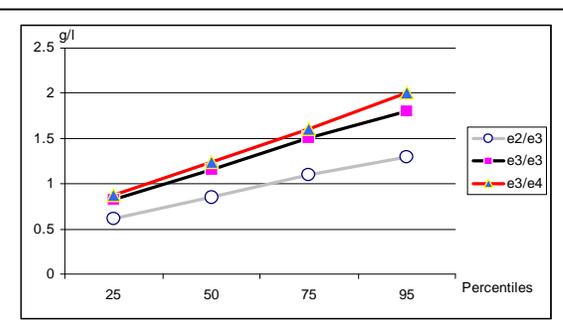


Figure 46: Évolution du cholestérol LDL selon les percentiles et le génotype

$\epsilon 3/\epsilon 3$ et $\epsilon 2/\epsilon 3$. Le génotype $\epsilon 2/\epsilon 3$ présente des valeurs moindres de cholestérol, en particulier au niveau du 95^{ème}. Les sujets $\epsilon 3/\epsilon 4$ possèdent les taux les plus élevés au niveau de tous les percentiles et ceux ayant le génotype $\epsilon 2/\epsilon 3$ les taux les plus faibles (Tableaux 32,33 et Figures 45,46). On remarque les mêmes évolutions des trois courbes que pour le cholestérol.

Il a été attribué une valeur prédictive à la présence de l'allèle $\epsilon 4$ et calculé que le cholestérol plasmatique augmentait de 0,114 mmol/L (4,405 mg/dl) (410).

5.2. Effet allélique moyen:

Le calcul de l'effet allélique moyen dans notre population après ajustement avec l'âge montre sur le tableau 34 l'impact relatif des trois allèles sur le cholestérol et le C-LDL.

Ceci reflète ce qui a été présenté sur le tableau 31.

Le Cholestérol et le C-LDL sont diminués chez les sujets ayant l'allèle $\epsilon 2$ par rapport aux sujets ayant $\epsilon 3/\epsilon 3$, alors que les sujets ayant l'allèle $\epsilon 4$, leur CH et C-LDL sont augmentés.

Pour les TG, l'impact de l'allèle $\epsilon 4$ est significatif chez les sujets présentant cet allèle par rapport aux sujets ayant $\epsilon 3/\epsilon 3$. Alors qu'il n'y a pas d'impact de l'allèle $\epsilon 2$ sur les TG de même que le C-HDL (Tableau 34).

Tableau 34: Effets alléliques moyens du gène de l'Apo E

	$\epsilon 2$	$\epsilon 3$	$\epsilon 4$	$\epsilon 2$ vs $\epsilon 3$	$\epsilon 2$ vs $\epsilon 4$	$\epsilon 3$ vs $\epsilon 4$
Chol				P	P	P
F	1,56 ± 0,35	1,71 ± 0,37	1,94 ± 0,34	0,02*	0,02*	0,04*
H	1,46 ± 0,25	1,79 ± 0,35	1,98 ± 0,43	0,04*	0,003**	0,01*
T	1,53 ± 0,35	1,77 ± 0,31	1,96 ± 0,40	0,005**	0,005**	0,003**
TG						
F	1,12 ± 0,45	1,10 ± 0,6	1,34 ± 1,2	NS	0,01*	0,04*
H	1,23 ± 0,20	1,20 ± 0,5	1,51 ± 0,83	NS	0,0005****	0,009****
T	1,15 ± 0,30	1,15 ± 0,57	1,42 ± 1,08	NS	0,00003****	0,008****
HDL						
F	0,49 ± 0,06	0,48 ± 0,1	0,49 ± 0,27	NS	NS	NS
H	0,47 ± 0,07	0,40 ± 0,09	0,47 ± 0,09	NS	NS	NS
T	0,49 ± 0,06	0,46 ± 0,10	0,49 ± 0,27	NS	NS	NS
LDL						
F	0,81 ± 0,28	1,14 ± 0,33	1,32 ± 0,38	0,02*	0,002****	0,02*
H	0,85 ± 0,14	1,17 ± 0,42	1,25 ± 0,39	0,01**	0,001****	0,04*
T	0,84 ± 0,42	1,14 ± 0,33	1,29 ± 0,38	0,03*	0,00026****	0,03*

$e2 = \text{Sujets } (e2/e2 + e2/e3 + e2/e4)$, $e3 = \text{Sujets } (e3/e3)$, $e4 = \text{Sujets } (e2/e4 + e3/e4 + e4/e4)$

Chez des sujets normolipidémiques provenant de la région d'Ottawa, et après ajustement pour l'âge, le poids et la taille, il a été établi clairement l'effet d'élévation de l'allèle $\epsilon 4$ et de diminution de l'allèle $\epsilon 2$ (409).

Il est possible d'expliquer, du moins en partie, le rôle de l'Apo E4 dans l'athérosclérose par sa plus grande solubilité dans les lipoprotéines à Apo B. La cholestérolémie moyenne des sujets E4/E3 est supérieure à celle des sujets E3/E3, elle-même supérieure à celle des sujets E3/E2, probablement du fait d'un captage plus rapide des remnants des chylomicrons et des VLDL chez les sujets E4/E3(408).

5.3. Polymorphisme et risque cardio-vasculaire

3.3.1. Prévalence de L'odds ratio dans l'IDM

Le calcul de l'odds ratio montre que les porteurs de l'allèle ϵ_4 présentent une association significative ($p < 0.01$) vis-à-vis de la survenue de l'IDM, suggérant que les sujets ayant un allèle ϵ_4 sont plus prédisposés à développer une maladie coronaires par rapport aux porteurs de ϵ_3/ϵ_3 (Tableau 35). Ceci est confirmé par de nombreuses études qui démontrent l'implication de l'allèle ϵ_4 dans les maladies cardiovasculaires.

Tableau 35 : Calcul des odds ratio des sujets malades (IDM) ayant un allèle ϵ_4 , ϵ_2 , ϵ_3/ϵ_4 et ϵ_2/ϵ_3 par rapport aux témoins ayant un génotype 3/3.

	Odds ratio		χ^2	P
ϵ_4 vs ϵ_3/ϵ_3	1.89 (1.30 < OR < 2.75*)	Nombre unique	12.27	0,00045
		De Mantel Haenszel	12.26	0,00046
		Corrigé de Yates	11.62	0,00065
ϵ_2 vs ϵ_3/ϵ_3	1.22 (0.62 < OR < 2.15*)	Nombre unique	0,51	0,47
		De Mantel Haenszel	0,51	0,47
		Corrigé de Yates	0,33	0,56
ϵ_3/ϵ_4 vs ϵ_3/ϵ_3	1.94 (1.31 < OR < 2.86*)	Nombre unique	12,34	0,00044
		De Mantel Haenszel	12,32	0,00044
		Corrigé de Yates	11.65	0,00064
ϵ_2/ϵ_3 vs ϵ_3/ϵ_3	1.34 (0.72 < OR < 2.58*)	Nombre unique	0.97	0.32
		De Mantel Haenszel	0.97	0.32
		Corrigé de Yates	0.69	0.40

Une méta analyse faite en 1995 indiquait que le risque cardiovasculaire relatif (odds ratio) associée à l'allèle ϵ_2 était de 0,98 et non significatif (IC = 0,85-1,14), alors qu'il était de 1,26 et significatif (IC = 1,14-1,46, $p < 0,05$) pour l'allèle ϵ_4 (410).

Les sujets ayant l'allèle ϵ_2 ne présentent pas de différence significative par rapport aux homozygotes ϵ_3/ϵ_3 en ce qui concerne son implication dans l'IDM ce qui indique l'absence de l'effet de l'allèle ϵ_2 dans l'athérosclérose.

Il a été trouvé qu'il existe une importante association entre les fréquences de l'allèle $\epsilon 4$ ($P < 0,0001$) des génotypes $\epsilon 3/\epsilon 4$ ($P < 0,005$) et $\epsilon 4/\epsilon 4$ ($P < 0,005$) au groupe ayant l'IDM prématuré par rapport aux témoins. Les individus ayant l'allèle $\epsilon 4$ ont 46 fois plus de risque de développer un IDM prématuré selon Kummar (402).

Il a été établi le risque relatif en fonction du phénotype d'Apo E; par rapport au phénotype E3/3; il est de 0,23, 0,61, 0,78, 1,16 et 1,33 respectivement pour les phénotypes E2/2, E3/2, E4/2, E4/3, et E4/4 (410).

Il a été démontré l'existence de cet effet (7%) sur une population sélectionnée pour la santé (employés d'Hydro-Québec) et dépourvue des principaux facteurs de risque cardiovasculaire (sauf le tabagisme) (410)

Dans l'étude faite par Lahoz et coll. (423) des descendants de Framingham portant sur 3413 sujets génotypés suivis de 1971 à 1994, l'allèle $\epsilon 4$ constitue un facteur de risque cardiovasculaire pour l'homme toujours par rapport à l'allèle $\epsilon 3$. Après ajustement pour l'âge et les facteurs de risque non reliés aux lipides sanguins, le risque relatif est de 1,62 ($p=0,0086$) et après ajustement pour l'âge et tous les facteurs de risque cardiovasculaire, de 1,51 ($p=0,026$).

Chez la femme, seul l'allèle $\epsilon 4$ est relié de façon significative au risque cardiovasculaire (OR = 1,56, $p=0,054$) après ajustement pour les facteurs de risque non lipidiques, mais non plus après ajustement pour tous les facteurs de risque cardiovasculaire.

Pour l'allèle $\epsilon 2$ chez la femme, le risque est réduit à 0,75 ($p=0,051$), 0,79 ($p=0,0538$) et à 0,91 (0,0944) après ajustement pour l'âge, ou pour les facteurs de risque cardiovasculaire excluant ou incluant les lipides respectivement. Le fait que ces données chez la femme ne soient pas significatives est attribué à la faible prévalence des problèmes cardiovasculaires chez celles-ci (prévalence cumulative d'environ 66 par 1000) par rapport à l'homme (165 par 1000) dans cette cohorte de sujets relativement jeunes au départ (environ 35 ans en moyenne). Ici encore, on perçoit un effet protecteur de l'allèle $\epsilon 2$ nettement influencé par le sexe (410).

Notre étude montre une relation étroite de l'Apo E4 avec une concentration élevée du cholestérol et du C-LDL qui peut directement influencer la pathogenèse des MCV. Ceci a été

expliqué par l'influence de polymorphisme de l'Apo E sur l'absorption et le métabolisme des lipides alimentaires.

Dans son étude, Davignon suggère que le polymorphisme de l'Apo E accordé aux variations des niveaux de cholestérol plasmatique explique seulement 2.8% du risque des MCV (415)

Gerdes et coll.(406) ont observé que dans l'étude 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*), les sujets ayant subi un infarctus du myocarde et porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ et qui ont été suivis durant cinq ans, avaient un risque de mortalité presque deux fois plus grand que les non porteurs. L'impact de l'allèle 4 étant plus évident que celui de l'allèle $\epsilon 2$ (410).

Les porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ se présentaient plus jeunes pour subir un premier pontage aorto-coronarien, selon que l'on avait deux, un ou aucun allèle $\epsilon 4$, l'âge était $54,2 \pm 6,9$, $61 \pm 10,3$ et $62,6 \pm 10,1$ ans respectivement (424).

Diverses études ont été faites en fonction de l'âge de début de l'infarctus du myocarde, en fonction de la présence d'une histoire parentale d'infarctus ainsi que des études angiographiques et anatomopathologiques à l'autopsie (410).

L'étude de Kumar a montré le lien existant entre le polymorphisme de l'Apo E dans l'IDM prématuré et sa relation avec les niveaux lipidiques dans le sérum. Il a été trouvé qu'il existe une importante association entre les fréquences de l'allèle $\epsilon 4$ ($P < 0,0001$) des génotypes $\epsilon 3/\epsilon 4$ ($P < 0,005$) et $\epsilon 4/\epsilon 4$ ($P < 0,005$) au groupe ayant l'IDM prématuré par rapport aux témoins. En se basant sur cette forte association Apo $\epsilon 4$ et IDM prématuré l'allèle $\epsilon 4$ représente aussi un facteur de risque indépendant en Inde asiatique (402).

Corbo et Scacchi (398) trouvaient que la fréquence de l'allèle $\epsilon 4$ est très élevée dans les populations où les ressources alimentaires sont limitées tel que chez les Pygmées (0,407), les Papous (0,368) et les Lapons (0,310)

Cependant il y a quelques exceptions où le risque cardiovasculaire n'a pas été associé à l'allèle $\epsilon 4$, parfois parce que le nombre de sujets était insuffisant pour la démonstration (410) Chez les Africains du sud du Sahara, des études ont trouvé une absence d'association de l'allèle $\epsilon 4$ avec la coronaropathie et la maladie d'Alzheimer alors que chez les Africains américains cette association est présente (398).

Plusieurs études se sont intéressées à l'influence des autres facteurs de risque et leurs liaisons avec les différents génotypes.

- Le groupe de Després, à Québec, a observé, que la femme insulino-résistante avec une insuliniémie à jeun élevée porteuse de l'allèle $\epsilon 2$ avait des valeurs supérieures de TG plasmatiques qu'en présence d'une insuliniémie normale (425).
- Le polymorphisme de l'Apo E module aussi l'association entre l'obésité et la dyslipidémie (426).
- Dans une étude longitudinale, de la BHS (Bogalusa heart study), chez de jeunes adultes obèses suivis pendant près de sept ans, l'augmentation de l'adiposité s'accompagne d'une plus grande augmentation du LDL-C chez les sujets $\epsilon 4$ et d'une plus forte augmentation des TG et diminution du HDL-C chez les sujets $\epsilon 2$ (427).
- La pression sanguine systolique est significativement plus élevée chez les porteurs de l'Apo E4 que chez les non porteurs (398).

5.3.2. Prévalence de L'odds ratio chez les (AVC)

Le calcul de l'odds ratio des sujets malades (AVC) ayant un allèle $\epsilon 4$, $\epsilon 2$, $\epsilon 3/\epsilon 4$ et $\epsilon 2/\epsilon 3$ par rapport aux témoins ayant un génotype $\epsilon 3/\epsilon 3$ montre qu'il n'y a pas de significativité cependant celle-ci apparaît chez les sujets ayant l'AVC ischémique et disparaît chez les sujets ayant AVC hémorragique

Presque toutes les études confirment une forte relation entre l'allèle $\epsilon 4$ et la survenue de l'infarctus du myocarde (IDM) et de l'athérosclérose des coronaires (483, 484).

Chez les malades ayant un accident vasculaire cérébral un nombre limité d'études ont été réalisés avec des résultats contradictoires (485, 487). Dans une étude (cross-sectional study), $\epsilon 2$ a été trouvé associé avec l'AVC (485), une deuxième investigation reporte que la fréquence de l'allèle $\epsilon 4$ est plus élevée chez les AVC (486).

Contrairement une autre étude, indique que l'allèle $\epsilon 4$ est relié à l'incidence d'AVC chez les sujets âgés (487).

Christof Kessler et al. Signalent qu'il n'y a pas de différence de fréquence génotypiques ou alléliques de l'apoprotéine E entre les témoins et l'ensemble des malades d'accident vasculaires cérébraux, par contre l'analyse par sous type d'AVC démontre que l'allèle ε4 est plus fréquent chez les malades d'AVC avec athérosclérose des vaisseaux larges (488)

Une méta analyse faite par Marquez et al. (489) indique que les porteurs de l'allèle ε4 sont plus fréquents parmi des patients présentant l'AVC ischémique comparée aux sujets témoins. L'allèle ε2 ne semble pas être protecteur pour L'AVC ischémique. Ces résultats impliquent un rôle pour le génotype d'ApoE dans la pathogénie de quelques cas de CVD ischémique.

Tableau 36 : Calcul des odds ratio des sujets malades (AVC) ayant un allèle ε4, ε2, ε3/ε4 et ε2/ε3 par rapport aux témoins ayant un génotype 3/3.

	Odds ratio		c ²	P
ε4 vs ε3/ε3	1.30 (0.87 < OR < 1.99*)	Nombre unique	1.79	0.18
		De Mantel Haenszel	1.78	0.18
		Corrigé de Yates	1.53	0.21
ε2 vs ε3/ε3	0.67 (0.38 < OR < 1.68*)	Nombre unique	1.56	0.21
		De Mantel Haenszel	1.56	0.21
		Corrigé de Yates	1.21	0.27
ε3/ε4 vs ε3/ε3	1.44 (0.96 < OR < 2.17*)	Nombre unique	3.46	0.062
		De Mantel Haenszel	3.45	0.063
		Corrigé de Yates	3.09	0.078
ε2/ε3 vs ε3/ε3	0.78 (0.38 < OR < 1.68*)	Nombre unique	0.50	0.48
		De Mantel Haenszel	0.50	0.48
		Corrigé de Yates	0.29	0.58

* : Limites de confiance selon Cornfield à 95%

Tableau 37 : Calcul des odds ratio des sujets malades (AVCI) ayant un allèle ε4, ε2, ε3/ε4 et ε2/ε3 par rapport aux témoins ayant un génotype 3/3.

	Odds ratio		c²	P
ε4 vs ε3/ε3	1.56 (0.98 < OR < 2.46*)	Nombre unique	3.98	0.04
		De Mantel Haenszel	3.97	0.046
		Corrigé de Yates	3.65	0.05
ε2 vs ε3/ε3	0.68 (0.29 < OR < 1.56*)	Nombre unique	0.93	0.33
		De Mantel Haenszel	0.92	0.33
		Corrigé de Yates	0.61	0.43
ε3/ε4 vs ε3/ε3	1.72 (1.8 < OR < 2.75*)	Nombre unique	5.81	0.015
		De Mantel Haenszel	5.80	0.016
		Corrigé de Yates	5.24	0.022
ε2/ε3 vs ε3/ε3	0.76 (0.30 < OR < 1.85*)	Nombre unique	0.41	0.52
		De Mantel Haenszel	0.41	0.52
		Corrigé de Yates	0.20	0.65

* : Limites de confiance selon Cornfield à 95%

Tableau 38 : Calcul des odds ratio des sujets malades (AVCH) ayant un allèle ε4, ε2, ε3/ε4 et ε2/ε3 par rapport aux témoins ayant un génotype 3/3.

	Odds ratio		c²	P
ε4 vs ε3/ε3	0.96 (0.51 < OR < 1.81*)	Nombre unique	0.01	0.90
		De Mantel Haenszel	0.01	0.90
		Corrigé de Yates	0.01	0.86
ε2 vs ε3/ε3	0.64 (0.22 < OR < 1.81*)	Nombre unique	0.82	0.36
		De Mantel Haenszel	0.82	0.36
		Corrigé de Yates	0.48	0.48
ε3/ε4 vs ε3/ε3	1.03 (0.53 < OR < 1.96*)	Nombre unique	0.01	0.93
		De Mantel Haenszel	0.01	0.93
		Corrigé de Yates	0.01	0.93
ε2/ε3 vs ε3/ε3	0.82 (0.27 < OR < 2.3*)	Nombre unique	0.16	0.68
		De Mantel Haenszel	0.16	0.68
		Corrigé de Yates	0.03	0.86

* : Limites de confiance selon Cornfield à 95%

Conclusion

Ayant observé dans Différentes études que la fréquence de l'allèle $\epsilon 4$ est associé à un risque plus élevé de MCV par effet d'augmenter les niveaux moyennes du LDL-C la plus athérogène des lipoprotéines. Les finlandais ,qui ont les plus hauts taux de cholestérol et la plus forte incidence de mortalité coronarienne au monde , ont aussi la plus haute fréquence de l'allèle $\epsilon 4$ (267) , les Japonais ont ,à l'inverse des taux très bas de cholestérol , une faible incidence de mortalité coronarienne et la plus basse fréquence de l'allèle $\epsilon 4$ (471) .

– La présente recherche avait pour but d'étudier si les fréquences de l'apoprotéine E étaient différentes de celles rapportées dans d'autres populations , et de voir si l'impact exercé sur le profil lipidiques de cette population rendait celle-ci plus à risque de développer une maladie cardiovasculaire .

Dans notre étude , les fréquences alléliques de l'apoprotéine E ont été déterminées sur un échantillon de 962 personnes répartie en 2 groupes :

- 1- Population témoin: ou population générale n'ayant aucune pathologie au cours de l'enquête, et dont le nombre de sujets est de 509 de moyenne âge 57,62 ans
- 2- Population ayant une maladie cardiovasculaire et dont le nombre est de 453. Elle est composé de :
 - . 218 Sujets ayant une cardiopathie ischémique (IDM) de moyenne âge 60,54 ans
 - . 205sujets ayant un accident vasculaire cérébral (AVC) de moyenne âge 61,51ans
 - . 30 sujets ayant un artériopathie des membres inférieurs (AOMI) de moyenne âge58.73 ans.

– Nos résultats montrent la prédominance de l'allèle $\epsilon 3$ dans la population constantinoise avec une fréquence 84.3 % , alors que l'allèle $\epsilon 2$ est le moins fréquent (5%);cette tendance est en accord avec les résultats trouvés dans les autres populations de la mer méditerranée et populations asiatiques.

– L'allèle $\epsilon 4$ est corrélé aux maladies cardiovasculaires. Dans notre étude, la fréquence est 17% chez les IDM, 15.1% chez les sujets présentant AVCI alors qu'elle est de 10.7 % chez les témoins. En Europe, la fréquence de cet allèle augmente du sud vers le nord et suit le gradient de fréquence des maladies cardiovasculaires.

– Des études ont montré également que le risque moyen de développer une MCV est 1.43 fois supérieur chez les individus porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ par rapport à ceux portant l'allèle $\epsilon 2$,

nous retrouvons cette tendance dans notre étude avec un odds ratio de 1.89 (IC= 1,30-2,75) $p < 0.001$ chez les IDM, Par contre chez les sujet présentant un AVC ne présentent pas d'association significative avec la maladie ($p > 0.01$). Les sujets ayant l'allèle $\epsilon 2$ ne présentent pas de différence significative par rapport aux homozygotes $\epsilon 3/\epsilon 3$ en ce qui concerne son implication dans l'IDM ou AVC ce qui indique l'absence de l'effet de l'allèle $\epsilon 2$ dans l'athérosclérose.

– Les arguments prouvant le lien entre le polymorphisme de l'Apo E et le développement de l'athérosclérose sont encore fragmentaires et controversées.

Le phénotype de l'Apo E n'est pas un facteur indépendant de la maladie cardiovasculaire. Cependant l'influence du polymorphisme de l'Apo E sur le risque de maladie se traduit indirectement via son effet sur les lipides et les lipoprotéines. Il est établi que 50% de la variabilité dans du cholestérolémie dans la population générale est attribuable à l'influence de l'hérédité dont 14% de la variation du cholestérol et 16.6% de celle du LDL-C était attribuable à l'effet des allèles de l'apoE (155) et peut que 0.5% de cette variabilité avait pu être imputé à un seul gène, celui de l'hypercholestérolémie familiale (328)

– Ce travail révèle que le polymorphisme du gène de l'Apo E avait un impact sur la variation du cholestérol, les triglycérides et le cholestérol-LDL plasmatiques dans la population malade. L'allèle $\epsilon 4$ est associé avec des concentrations plasmatiques en lipides élevées, tandis que l'allèle $\epsilon 2$ est associé à des concentrations plutôt basses. Toutefois, cet effet pourrait être partiellement contrecarré par la tendance des individus possédant l'allèle $\epsilon 2$ à développer des hypertriglycémies et avoir des niveaux supérieurs de lipoprotéines athérogènes chargées en cholestérol en réponse à des stimuli génétiques ou environnementaux additionnels .

– Il a été montré par notre étude une association de l'allèle $\epsilon 4$ et d'autres facteurs de risque dont: la cigarette, l'hypercholestérolémie, l'hypertension artérielle, le diabète et l'obésité avec les maladies cardiovasculaires.

Cependant, ces facteurs de risque ne peuvent en aucun cas être assimilés directement à des causes de la maladie. Une relation de cause à effet ne peut pas être déduite seulement de cette association épidémiologique vu que certains patients ayant la maladie ne présentent aucun de ces facteurs de risque.

Mais cette association établit quand même un certain lien de causalité. Ainsi il est établi qu'en terme de probabilité la survenue des maladies cardiovasculaires, sont fortement influencée par la présence de ces facteurs de risque.

- En résumé, la présence d'un facteur de risque isolé ou plusieurs facteurs permet de prédire la survenue d'une pathologie cardio-vasculaire mais l'absence de tout facteur de risque ne signifie pas qu'il n'y aura pas de maladies.
- La recherche de facteurs de risque puis leur contrôle est donc une étape importante dans la prévention de même la connaissance du polymorphisme de l'apo E devient un élément à prendre en considération. Sa détermination chez les patients doit être incluse dans des études bio cliniques afin de :
 - . Confirmer le diagnostic de l'hyperlipoprotéïnémie de type III.
 - . Révéler une prédisposition particulière à l'hypertriglycémie
 - . Faire reconnaître l'existence d'un risque accru d'athérosclérose.

Bibliographie

- [1]. RUBINS, H.B., et al.
Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group.
N Engl J Med, 1999.341(6): p.410-8.
- [2]. MARTIN, G., et al.
Statin-induced inhibition of the Rho-signalling pathway activates PARalpha and induces HDL apoA-I.
J Clin Invest, 2001. 107(11): p. 1423-32.
- [3]. SLATER, J. AND V. RILL,
Coronary artery disease: new insights into the pathophysiology, prevalence, and early detection of a monster menace.
Semin Ultrasound CT MR, 2004. 25(2): p. 113-21.
- [4]. MURRAY, C.J. AND A.D. LOPEZ,
Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study.
Lancet, 1997. 349(9061): p. 1269-76.
- [5]. GAGNE C., G.D.,
Les dyslipoprotéïnémies:
l'approche clinique. 2e ed, ed. M.F. Canada. 1997. 157.
- [6]. GIRAL P
Athérome : anatomie pathologique, physiopathologie, épidémiologie et facteurs de risque, prévention.
Rev Prat 1998 ; 48 : 99–106.
- [7]. CASTAIGNE A., CAPRON L., JACOTOT B.
Athérosclérose.
EMC 11315 B10 (1981)1-20.
- [8]. COHEN.A.
Cardiologie et pathologie vasculaire. ESTEM. Paris.(1997) in LIONI
J(2001).Physiopathologie de l'athérosclérose, mécanismes et prévention de l'athérotrombose.
Thèse DED en pharmacie. Université de Franche-comte. N°25 01.
- [9]. LUC G, LECERF JM, BARD JM et al..
Cholestérol et athérosclérose.
Paris : Masson, 1991.
- [10] BENLIAN P.
Génétique et dyslipidémies : approche gène-candidat.Paris :
Les éditions INSERM, 1996.
- [11]. GOTTO A.M., LAROZA J.C., HINNINGHAKE D., GRUNDY SM., WILSON P.W.,
CLARKSON T.B., HAY J.W., GOODMAN D.S.,
The cholesterol Facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease.
Circulation. 1990; 81: 1721-1733.
- [12]. JORDE L.B., WILLIAMS R.R.,

- Relation between family history of coronary artery disease and coronary risk variables
Am. J. Cardiol. 1988; 62:708-713.
- [13]. CASTELLI W.P.
Cardiovascular disease and multifactorial risk: Challenge of the 1980s .
Am.Heart J. 1993 ; 106: 1191-1200.et al.1983.
- [14]. KANNEL W.B.
Hypertension and others risk factors in coronary heart disease.
Am .Heart J.1987; 114: 918-925.
- [15]. LARSSON BO.
Obesity , fat distribution and cardiovascular disease.
Inter.J.of Obesity .1991; 15:53-57.
- [16]. KANNEL W.B.
Update on the role of cigarette smoking in coronary artery disease.
Am. Heart J. 1981;101: 319-328.1981).
- [17]. SOPKO G., OBARZANEK E., STONE E .
Overview of the national Heart , Lung, and Blood institute Workshop on physical activity and
cardiovascular health.
Medicine and science in sport and exercise .1992; 24: S192- S195
- [18]. TURPIN G.
Rappel concernant l'athérosclérose :Dans Pourquoi, quand, comment, traiter les
dyslipoprotéïnémies ?
Laboratoires Fournier et Thylmer (1991)23-29
- [19]. GOLDSTEIN, J. L. and BROWN, M. S.,
The LDL receptor locus and the genetics of familial hypercholesterolemia,
Annu.Rev.Genet., 1979; 13:259-289.
- [20]. LARIVIERE, M., LAMARCHE, B., PIRRO, M., HOGUE, J. C., BERGERON, J., GAGNE,
C., and COUTURE, P.,
Effects of atorvastatin on electrophoretic characteristics of LDL particles among subjects with
heterozygous familial hypercholesterolemia,
Atherosclerosis, 2003; 167:97-104.
- [21]. WATTS.GF.
Pathogénie de l'athérosclérose :extr .De cholestérol et maladie coronarienne.
Current Medical Literature Lid (1990).1-18.
- [22]. LÉONI J., DAUBROSSE E.
Physiopathologie de l'athérosclérose : Mécanismes et prévention de athérombose.
Université de Franche-Comté UFR de Pharmacie. Besançon. (2001).
- [23]. ABADI N.
Contribution à l'étude des lipides dans la population de référence de la ville de Constantine et
les maladies cardio-vasculaires
Thèse (1998).
- [24]. LAGROST J. F, TOUSSAINT M., CHAPMAN J., and al.
Athogénèse de l'athérosclérose :théories et mécanismes L'athérosclérose physiologie,
diagnostics, thérapeutique.

- Société Française d'Athérosclérose. Masson. Paris. (2004).
- [25]. ROUSSEAUX J.
Biochimie métabolique notions de pathologie lipidique. 1^{er} Cycles des études médicales. PCEM2 cours 2 version 1 (2003).
- [26]. ROSS R., GLOMSETJ. A.
The pathogenesis of atherosclerosis.
N. Engl. J Med. (1976) 295 :420-425.
- [27]. VANDENBUNDER.B.
Mécanismes moléculaires contrôlant la prolifération cellulaire dans le système vasculaire
Arch.Mal.Coeur (1993) 86 (1) :39-45.
- [28]. LEFER.A.M.
Nitric oxide: Nature's naturally occurring leukocyte inhibitor.
Circulation.(1997) 95:662-668.
- [29]. CAPRON L, WYPLOSZB.
Théorie infectieuse de l'athérosclérose.
Arch Mal Cur, (1998) 91 : 21-26.
- [30]. BAUTERS.C.
Physiopathologie de l'athérosclérose. Hôpital Cardiologique. Lille. (2000).
- [31]. PALINSKI W., HERTUALAY., ROSENLD M.E., and al
Antisera and monoclonal antibodies specific for epitopes generated during oxidative modification of low density lipoprotein .
Arteriosclerosis (1990)10 :325-335.
- [32]. WINTHER M.P., VANDIJK K.W., HAVEKES L.M., HOFKER M.H.
Macrophage scavenger receptor class A : A multifunctional receptor in atherosclerosis.
Arterioscler Thromb Vasc Biol. (2000) 20:290-297.
- [33]. QUILICI.J., GALLO.R.,
Physiologie des syndromes coronariens aigus.
Ann.Cardio.Angio (1999) 48:611-23.
- [34]. STEINBERG.D. LEWIS.A.
Conner memorial lecture. Oxidative modification of LDL and atherogenesis.
Circulation. (1997) 95 (4): 1062-71.
- [35]. CAPRON L.
Évolution des théories sur l'athérosclérose.
Rev Prat 1996; 46: 533-7.
- [36]. STARY HC.
Changes in components and structure of atherosclerosis lesions developing from childhood to middle age in coronary arteries.
Basic Res Cardiol 1994 ; 89 (suppl; I) : 17-32.
- [37]. THOMAS D. Cardiologie. Paris : Ellipses, 1996.
- [38]. ZANNIS V. I., BRESLOW J.L.

- Characterization of an unique human apolipoprotein E variant associated with type III hyperlipoproteinemia.
J. Biol. Chem., 1980; 255: 1759-1762.
- [39]. FINET G., TABIB A.,
L'athérosclérose.Chap 57.on line.
- [40]. DAUBERT .
Infarctus du myocarde. Département de cardiologie et maladies vasculaires CHU de Rennes.(1998).
- [41]. STEVENS A, LOWE J .
Histologie humaine. Paris: DeBoeck Université, 1997.
- [42]. KAHLE W, LEONHARDT H, PLATZER W .
Anatomie. Tome 2, viscères. 2 éd.Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 1990
- [43]. MENU P.
Physiopathologie cardiaque. Faculté de pharmacie université paris Sud XI (2002).
- [44]. NISSEN ET AL. JAMA 2003; 290:2292
- [45]. LAMARCHE, B., TCHERNOF, A., MOORJANI, S., CANTIN, B., DAGENAIS, G. R., LUPIEN, P. J., AND DESPRES, J. P.,
Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study, Circulation, 1997; 95:69-75.
- [46]. GAGNE, C. AND GAUDET, D.,
Les dyslipoprotéïnémies : L'approche clinique, Québec : 1997. 157p.
- [47]. GOTTO, A. AND POWNALL, H.,
Manual of Lipids Disorders : Reducing the Risk for Coronary Heart Disease, Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2003.482p.
- [48]. DESPRES, J. P., PASCOT, A., AND LEMIEUX, I.,
Risk factors associated with obesity: a metabolic perspective
Ann.Endocrinol.(Paris), 2000; 61 Suppl 6:31-38.
- [49] DESPRES, J. P., LAMARCHE, B., MAURIEGE, P., CANTIN, B., DAGENAIS, G. R., MOORJANI, S., AND LUPIEN, P. J.,
Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease, N.Engl.J.Med., 1996; 334:952-95
- [50]. GINSBERG HN.
Lipoprotein physiology. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, Lipid disorders 1998, p. 503-519.
- [51]. GOTTO A.M. JR, POWNALL H.J., HAVEL RJ.
Introduction to the plasma lipoproteins.
Methods Enzymol, 1986; 128:3-41.
- [52]. BLIX G., TISELUS A., SVENSSON H.
Lipids and polysaccharides in electrophoretically separated blood serum proteins.
J.Biol. Chem.1941, 137,485.

- [53]. GOFMAN J.W., LINDGREN RT., ELLIOTT H.
Ultracentrifugal studies of lipoproteins in human serum.
J Biol Chem, 1949; 179: 973.
- [54]. PUCHOIS P., ALAUPOVIC P., FRUCHART J.C.
Mise au point sur les classifications des lipoprotéines plasmatiques
Ann.Biol.Clin. (1985), 43:831-840.
- [55]. CUVELIER I, ULRICH G.
Quel bilan lipidique en 1992 Option/Bio (1992) 88 : I-VIII
- [56]. ALAUPOVIC P.,
The concepts, classification systems, and nomenclatures of human plasma lipoprotéines
In:Lewis L.A.Oppl J.J.,CRC Handbook of electrophoresis. Lipoprotéines: basic principles
and concepts CRC Press, 1980.27
- [57]. HOBBS H.H., BROWN MS. GOLDSTEIN J.L. ET AL.
Deletion in the gene for the low-density-lipoprotein receptor in a majority of French
Canadians with familial hypercholesterolemia.
New Engl. J. Med., 317, 1987. pp. 734-737.
- [58]. SIMARD, J., S. MOORJANI, M. C. VOHL, P.COUTURE, A. L. TORRES, C. GAGNE, J. P.
DESPRES, F. LABRIE, AND P. J. LUPIEN. 1994.
Detection of a novel mutation (stop 468) in exon 10 of the low-density lipoprotein receptor
gene causing familial hypercholesterolemia among French Canadians.
Hum Mol Genet. 3: 1689-1691.
- [59]. HOBBS, H. H., M. S. BROWN, AND J. L. GOLDSTEIN. 1992.
Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia.
Hum Mutat. 1: 445-466.
- [60]. JENSEN J., BLANKENHORN D.H., KORNERU P.V.
Coronary disease in familial hypercholesterolemia.
Circulation, 1967; 36: 77.
- [61]. LEITERSDORF, E., E. J. TOBIN, J. DAVIGNON, AND H. H. HOBBS. 1990.
Common low density lipoprotein receptor mutations in the French Canadian population.
J Clin Invest. 85:1014- 1023.
- [62]. KHACHADURIAN A.K.
The inheritance of essential familial hypercholesterolemia.
Am. J. Med.. 37. 1964, pp. 402-407.
- [63]. LEMIEUX, I., N. ALMERAS, P. MAURIEGE, C. BLANCHET, E. DEWAILLY, J.
BERGERON, AND J. P. DESPRÉS.
Prevalence of hypertriglyceridemic waist' in men who participated in the Quebec Health
Survey: association with atherogenic and diabetogenic metabolic risk factors.
Can J Cardiol. (2002) 18: 725-32.
- [64]. ASSMANN, G. AND J.R. NOFER,
Atheroprotective effects of high-density lipoproteins.
Annu Rev Med, 2003. 54: p. 321-41.
- [65]. BRANDEN. C.
Introduction à la structure des protéines. Bruxelles :

- De Boeck universite.1996.
- [66]. BEAUDEUX JL.MODIFICATIONS
Oxydatives de la lipoprotéine (a) : aspects physicochimiques et implication biologiques. Ann
Pharm.Fr 1999 ;57 :266-75.
- [67]. CAPRON L.
Infection et athérosclérose Sang Thrombose Vaisseaux (1997) 1/9 :7-9
- [68]. SILVERMAN D.I., GINSBERG G.S., PASTERNAK R.C.
High-density lipoprotein subfractions
Am.J.Med. (1993) 94:636-645
- [69]. FRUCHART J.C.
Séparation des lipoprotéines en fonction de leur composition en apolipoprotéines
Ann.Biol.Clin. (1986) 44 :116-121
- [70]. LUC G., DOUSTE-BLAZY PH., FRUCHART J.C.
Le cholestérol : D’où vient-il, comment circule-t-il, ou va t-il
La revue du praticien (1989) 39(12) :1011-1017.
- [71]. DOUSTE-BLAZY P, CHOLLET F, PERRET B, CHAP H, DOUSTE-BLAZY L.
Athérome et hétérogénéité des lipoprotéines : L’aspect médical.
Ann.Biol.Clin. (1986) 44 :353-360
- [72]. ROUFFY J., CHANU B ., BAKIR R., GOY-LOEPER J., MMIRO I.
Lipides , lipoproteines apoproteine et manifestations cliniques arteriopathiques.
Path.Biol. 1983,31,261-270.et al.1983.
- [73]. ALAUPOVIC P.
The role of apolipoprotéins in lipid transport processus
Rec.Clin.Lab.(1982),12,3.
- [74]. BARKIA A.
Que savons nous des lipoprotéines contenant l’apoAI
Ann.Biol.Clin. (1990) 48 :529-535
- [75]. EISENBERG S.
High density lipoprotein metabolism
J.Lipid Res (1984),25:1017-1058
- [76]. VASANTHY NARAYANASWAMI, SAMUEL S. W. SZETO, AND ROBERT O.
Lipid Association-induced N- and C-terminal Domain Reorganization in Human Apo E3.
the journal of biological chemistry Vol. 276, No. 41, Issue of October 12, pp. 37853–37860,
2001
- [77]. ZIEGLER O, GOT I, DROUIN P.
Lipoprotéines et diabète In : traité de diabétologie. Tchobroutsky G, Slama G, Assan R
eds.Pradel Editions, Paris (1990): 231-249
- [78]. SCHAEFER E.J., LEVY R.I.
Pathogenesis and management of lipoprotein disorders
New Engl.J.Med. (1985) 312,20 :1300-1310
- [79]. GORDON T, CASTELLI WP, HJORTLAND MC, KANNEL WB, DUNBAR TR.

- High density lipoproteins as a protective factor against coronary heart disease.
The Framingham Heart Study. *Am J Med.* 1977;62:707-714.
- [80]. STAMPFER MJ, SACKS FM, SALVINI S, WILLETT WC, HENNEKENS CH.
A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction.
N Engl J Med. 1991;325:373-381.
- [81]. ORAM JF, JOHNSON CT, BROWN TA.
Interaction of high density lipoprotein with its receptor on cultured fibroblasts and
macrophages.
Biol Chem. 1987; 262:2405-2410.
- [82]. MILLER NE, LA VILLE A, AND CROOK D.
Direct evidence that reverse cholesterol transport is mediated by high-density lipoprotein in
rabbits.
Nature. 1985;314:109-111.
- [83]. FIELDING CJ, SHORE VG, FIELDING PE.
A protein co-factor of lecithin:cholesterol acyltransferase.
Biochem Biophys Res Commun. 1972;46:1493-1498.
- [84]. KARATHANASIS SK, ZANNIS VI, AND BRESLOW JL.
Isolation and characterization of the human apolipoprotein A-I gene.
Proc Natl Acad Sci USA. 1983; 80:6147-6151.
- [85]. CHEUNG P, KAO F-T, LAW ML, JONES C, PUCK TT, AND CHAN L.
Localization of the structural gene for human apolipoprotein A-I on the long arm of human
chromosome 11.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1984; 81:508-511.
- [86]. BREWER HB, JR., LUX SE, RONAN R, JOHN KM 1972
Amino acid sequence of human apoLp-Gln-II (apoA-II), an apolipoprotein isolated from the
high-density lipoprotein complex.
Proc Natl Acad Sci U S A 69:1304-8.
- [87]. MAO, S.J.T., SPARROW, J.T., GILLIAM, E.B., GOTTO, A.M.JR., JACKSON, R.L.
Mechanism of lipid-protein interaction in the plasma lipoproteins: lipid-binding properties of
synthetic fragments of apolipoprotein AII.
Biochemistry (1977). 16, 4150-4156.
- [88]. BEISIEGEL U, UTERMANN G.
An apolipoprotein homolog of rat apolipoprotein A-IV in human plasma: isolation and partial
characterization.
Eur. J Biochem. 1979;93:601-608.
- [89]. GREEN PHR, GLICKMAN RM, RILEY JW, QUINET E.
Human Apolipoprotein A-IV.
J Clin Invest. 1980;65:911-919.
- [90]. KARATHANASIS SK, OETTGEN P, HASSAD IA, ANTONARAKIS SE.
Structure, evolution, and polymorphisms of the human apolipoprotein A4 gene
Proc Natl Acad Sci USA. 1986;83:8457-8461.

- [91]. ELSHOURBAGY NA, WALKER DW, BOGUSKI MS, GORDON JI, AND TAYLOR JM.
The nucleotide and derived amino acid sequence of human apolipoprotein A-IV mRNA and the close linkage of its gene to the genes of apolipoprotein A-I and C-III.
J Biol Chem. 1986; 261:1998-2002.
- [92]. KRAUSE BR, SLOOP CH, CASTLE CK, AND ROHEIM PS.
Mesenteric lymph apolipoproteins in control and ethinyl estradiol-treated rats: a model for studying apolipoproteins of intestinal origin.
J Lipid Res. 1981; 22:610-619.
- [93]. GORDON JI, BISGAIER CL, SIMS HF, SACHDEV OP, GLICKMAN RM, AND STRAUSS AW.
Biosynthesis of human apolipoprotein A-IV.
J Biol Chem. 1984;259:468-474.
- [94]. UTERMANN G, BEISIEGEL U.
Apolipoprotein A-IV : a protein occurring in human mesenteric lymph chylomicrons and free in plasma: isolation and quantification.
Eur J Biochem. 1979;99:333-343.
- [95]. BISGAIER CL, SACHDEV OP, MENGA L, GLICKMAN RM.
Distribution of apolipoprotein A-IV on human plasma.
J Lipid Res. 1985;26:11-25.
- [96]. LAGROST L, GAMBERT P, BOQUILLON M, AND LALLEMANT C.
Evidence for high density lipoproteins as the major apolipoprotein A-IV containing fraction in normal human serum.
J Lipid Res. 1989;30:1525-1534.
- [97]. GHISELLI G, KRISHNAN S, BEIGEL Y, AND GOTTO AM, JR.
Plasma metabolism of apolipoprotein A-IV in humans.
J Lipid Res. 1986;27:813-827.
- [98]. SCHERALDI CA, BISGAIER CL, GOLDBERG HN, GOLDBERG IJ.
Modulator role of apolipoprotein A-IV in the activation of lipoprotein lipase.
Circulation (Suppl II). 1988;78:199.
- [99]. ROHEIM P.S., DELA;ATRE J.G., DORY L., LEFEVRE M., SLOOP C.H.
ApoAIV metabolism and possible physiological rôle In atherosclerosis.
VII, N.H. Fidge, P.J. NESTLE ed Excerpta Medica Elsevier
Sciences Publishers, Amsterdam (1986) 295-298
- [100]. VISVIKIS S., STEIN;ETW J., BOERWINKLE E., GUEGUEN, GALTEAU M, SIEST G .
Apolipoprotéines A-IV : Fréquence des différentes isoformes et variabilité des paramètres liés au métabolisme lipidique
Biologie Prospective.(1989) Comptes rendus du 7^{ième} colloque de Pont-à-Mousson : 147-151.
- [101]. BOVARD-HOUPPERMANS S
L'apolipoprotéine A-IV humaine.
Ann.Biol.Clin. (1994) 52 :701-710.
- [102]. STEINMETZ A AND UTERMANN G.
Activation of lecithin:cholesterol acyltransferase by human apolipoprotein A-IV.
J Biol Chem. 1985;260:2258-2264.
- [103]. CHEN CH, ALBERS JJ.

- Activation of lecithin:cholesterol:acyltransferase by apolipoprotein E-2, E-3, and A-IV isolated from human plasma.
Biochim Biophys Acta. 1985;836:279-285.
- [104]. UTERMANN G, FEUSSNER G, FRANCESCHINI G, HAAS J, STEINMETZ A.
Genetic variants of group A apolipoproteins. Rapid methods for screening and characterization without ultracentrifugation.
J Biol Chem. 1982;257:501-507.
- [105]. SCHAMAUN O, OLAISEN B, TEISBERG P, GEDDE-DAHL T, EHNHOLM C.
Genetic studies of apolipoprotein A-IV by two dimensional electrophoreses.
In Peters H (ed): „Protides of the Biological Fluids“. Vol.33. New York: Pergamon, 1985:471-474.
- [106]. JUNEJA RK, GAHNE B, LIKKA M, AND EHNHOLM C.
A previously reported polymorphic plasma protein of dogs and horses, identified as apolipoprotein A-IV.
Anim. Genet. 1989;20:59-63.
- [107]. MENZEL HJ, KOVARY PM, ASSMANN G.
Apolipoprotein A-IV polymorphism in man.
Hum Genet. 1982;62:349-352.
- [108]. LOHSE P, KINDT MR, RADER DJ, AND BREWER B, JR.
Genetic polymorphism of human plasma apolipoprotein A-IV is due to nucleotide substitutions in the apolipoprotein A-IV gene.
J Biol. Chem. 1990; 265:10061-10064.
- [109]. AKIYAMA K. POPULATION STUDY OF APOLIPOPROTEIN A-IV.
Polymorphism and report of a new variant in Japanese.
Hum Hered. 1989;39:302-304.
- [110]. YOUNG SG.
Recent progress in understanding apolipoprotein B.
Circulation. 1990;82:1574-1594.
- [111]. BREWER B.H, JR, GREGG R.E.,HOEG J.M.,FOJO SILVIA S.
Apolipoprotéins and lipoprotéins in human plasma: An overview
Clin.Chem. (1988), 34/8(B),B4-B8.
- [112]. CHAN L, VANTUINEN P, LEDBETTER DH, DAIGER SP, GOTTO AM JR, CHEN SH.
The human apolipoprotein B-100 gene: a highly polymorphic gene that maps to the short arm of chromosome 2.
Biochem Biophys Res Commun. 1985; 133:248-255.
- [113]. LAW SW, LEE N, MONGE JC, BREWER HB JR.
Human ApoB-100 gene resides in the p23-pter region of chromosome 2.
Biochem Biophys Res Commun. 1985;131:1003-1012.
- [114]. CAMBIEN.F.
Polymorphismes génétiques des apolipoprotéines .
Médecine/Sciences (1989) 5 :379-388
- [115]. KNOTT TJ, RALL SC JR, INNERARITY TL, JACOBSON SF, URDEA MS, et al.

- Human apolipoprotein B: structure of carboxyl-terminal domains, sites of gene expression, and chromosomal localization.
Science. 1985;230:37-43.
- [116]. CLADARAS C, HADZOPOULOU-CLADARAS M, NOLTE RT, ATKINSON D, ZANNIS VI. The complete sequence and structural analysis of human apolipoprotein B-100: relationship between apoB-100 and apoB-48 forms.
EMBO J. 1986;5:3495-3507.
- [117]. LAW SW, GRANT SM, HIGUCHI K, HOSPATTANKAR A, LACKNER NL, BREWER HB JR. Human liver apolipoprotein B-100 cDNA: complete nucleic acid and derived amino acid sequence.
Proc Natl Acad Sci USA. 1986;83:8142-8146.
- [118]. KNOTT TJ, PEASE RJ, POWELL LM, WALLIS SC, RALL SC et al. Complete protein sequence and identification of structural domains of human apolipoprotein B. Nature. 1986;323:734-738.
- [119]. YANG C-Y, CHEN S-H, GIANTURCO SH, BRADLEY WA, SPARROW JT, et al. Sequence, structure, receptor-binding domains and internal repeats of human apolipoprotein B-100.
Nature. 1986;323:738-742.
- [120]. MAXIMILIAN B.
Does atherosclerosis have an infectious etiology.
Circulation (1996) 94 :872-873.
- [121]. MAHLEY RW, RALL SC JR.
Type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia): the role of apolipoprotein E in normal and abnormal lipoprotein metabolism. In: Scriver CR, ed. The Metabolic Basis of Inherited Disease. 6th ed. New York: McGraw Hill Information Services Co; 1989:1195-213.
- [122]. CAMATO, R., MARCEL, Y.L., MILNE, R.W., LUSSIER-CACAN, S. WEECH, P.K.
Protein Polymorphism of a Human Plasma Apolipoprotein D Antigenic Epitope.
J. Lipid Res. 1989.30: 865-875/151.
- [123]. CHAPMAN J .
Les lipoprotéine et le foie .
Gastroenterol. clin. Biol. 1982,6,482-499.
- [124]. KROON P., POWELL E.
Liver, lipoproteins and disease :
J.Biochemistry of lipoprotein metabolism. J. Gastroenterol. Hepatol. 1992,7, 214-224
- [125]. CHEN S., HABIB G., YANG C ., GU Z., LEE., et al.
apolipoproteine B -48 is the product of a messenger RNA with an organ -specific in -frame stop codon .
Science 1987 ,238, 363-366
- [126]. POLONOVSKI J.
Métabolisme des lipoprotéines plasmatiques .
Revue française des laboratoires (1990) n°:211:35-50.
- [127]. TSO P., BALINT J.
Formation and transport of chylomicrons by enterocytes to lymphatics .

- Am.J.Physiol. 1986, 250, G715- G727.
- [128]. SCHAEFER E.J., WETZEL M.G. , BENGTSOON G., SCOWR.O., BREWER H.B.JR
Transfer of human lymph chylomicron constituents to other lipoprotein density fractions during in vitro lipolysis .
J.Lipid Res. (1982) 23:1259.
- [129]. GREGG R ., BREWER H .
The role of apolipoproteinE and lipoprotein receptor in modulating the in vivo metabolism of apolipoprotein B- containing lipoproteins in human .
Clin.Chem.1988,34,B28-B32.
- [130]. UTERMANN G, HEES M, STEINMETZ A.
Polymorphism of apolipoprotein E and occurrence of dysbetalipoproteinemia in man. .
Nature1977;269:604–607.
- [131]. POLONOVSKI J.
Biochimie des lipides .
Exploration du metabolisme lipidique chez l'homme.
EMC, 10368 A¹⁰, (1989).
- [132]. DROUIN P.,ZIEGLER O.,GARIOT P., GROSS P., POINTEL J.P., DEBRY G.
Métabolisme des lipoprotéines chez l'homme sain: Dans journées annuelles de diabétologie de l'hotel-Dieu Médecine-Sciences Flammarion (1987):23-45.
- [133]. MAHLEY R.W.,INNERATY T.L.,RALL S.C.,WEISGRABER K.H.
Plasma lipoprotéins: Apolipoprotéin structure and function .
J.Lipid Res.(1984),25,1277-1294.
- [134]. BEUCLER I.,SAL;ON S.,PETIT E., AYRAULT-JARRIER M.,POLONOVSKY J.
Structure et metabolisme des lipoprotéines.
Ann.Biol.Clin. (1986)44:531-535.
- [135]. COOPER A.D.
Role of the liver in the dégradation of lipoproteins.
Gastro enter.(1985) 88,12.
- [136]. ASSMANN G, SCHMITZ G, MENZEL HJ, SCHULTE H.
Apolipoprotein E polymorphism and hyperlipidemia. .
Clin Chem 1984;30:641–643
- [137]. SASSOLAS A., DUFRENE F.
Metabolisme et exploration des lipoproteines .
Lyon pharm. (1990) 41,1:7-24.
- [138]. MONSUEZ J.J.
La plaque d'athérome : une nouvelle cible thérapeutique.
Arch. Mal.Coeur (1996) 21 :16-19.
- [139]. POLONOVSKY J., GLANGEAUD-FREUDENTHAL M.C.,
Lipoprotéine-lipase et son action sur les lipoprotéines de très basse densité
Ex.Ann.Biochim.Méd.(1982)35,13.
- [140]. MOULIN P., BERTHEZENE F.
La voie retour du cholestérol.

- Ann.Med.Interne (1994) 145,n°4:247-252 .
- [141]. RYE, K.-A., CLAY, M.A., AND BARTER, P.J.
Remodelling of high density lipoprotein by plasma factors.
Atherosclerosis (1999). 145, 227-238.
- [142]. KWITEROVICH JR.PO
The metabolic pathways of high-density lipoprotein ,low-density lipoprotein ,and triglycerides
a current review .
Am J Cardiol (2000).86 (suppl) :5L-10L.
- [143]. BARTER PJ
Hugh sinclair lecture : the regulation and remodelling of HDL by plasma factors .
Atherosclerosis (2002).Suppl.3 :39-47.
- [144]. SVIRIDOV D, NESTEL P
Dynamics of reverse cholesterol transport : protection against atherosclerosis .
Atherosclerosis (2002).161 :245-254.
- [145]. BARTER, P. J., BREWER, H. B., JR., CHAPMAN, M. J., HENNEKENS, C. H., RADER, D.
J, TALL, A.R.,
Cholesteryl ester transfer protein: a novel target for raising HDL and inhibiting atherosclerosis,
Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol., 2003; 23:160-167.
- [146]. UTERMANN G, KINDERMANN I, KAFFARNIK H, STEINMETZ A.
Apolipoprotein E phenotypes and hyperlipidemia.
Hum.Genet.1984;65:232–236.]
- [147]. SAKU K., CEDRES C., HYND H.A. et al.
CII anapolipoproteinemia and severe hypertriglyceridemia. Report of a rare case with absence
of CII apolipoprotein isoforme and review of the literature.
Am. J. Med. 1984 ; 77 : 457-462
- [148]. SIGUROSSON G., NICOLL A., LEWIS B.
Conversion of very low density lipoprotein to low density lipoprotein.
J.Clin. Invest. 1975 ; 56 : 1481-1490.
- [149]. SORIA L., LUDWIG E., CLARKE H., VEGA G., GRUNDY S., MC CARTHY R.
Association between a specific apoprotein B mutation and familial defective apoB-100.
Proc. Natl. Acad. Sci. 1989 ; 86 : 587-591.
- [150]. TURPIN G.
Pourquoi, quand, comment traiter les dyslipoprotéïnémies ?
Vol. 1. Dijon :Impressions, 1997 : 260 p.
- [151]. HAVEL RJ.
Familial dysbetalipoproteinemia: new aspects of pathogenesis and diagnosis. .
Med.Clin.North.Am.1982;66:441–454.
- [152]. GHISELLI G, GREGG RE, ZECH LA, SCHAEFER EJ, BREWER HB JR.
Phenotype study of apolipoprotein E isoforms in hyperlipoproteinemic patients. .
Lancet 1982;2:405–407.
- [153]. ETO M, WATANABE K, ISHII K.
Apolipoprotein E alleles and hyperlipoproteinemia in Japan. .

- Clin Genet 1988;34:246–251.
- [154]. ETO M, WATANABE K, CHONAN N, ISHII K.
Familial hypercholesterolemia and apolipoprotein E4.
Atherosclerosis.1988;72:123–128.
- [155]. SING CF, DAVIGNON J.
Role of the apolipoprotein E polymorphism in determining normal plasma lipid and lipoprotein variation. .
Am J Hum Genet 1985;37:268–285
- [156]. ETO M, WATANABE K, ISHII K.
Reciprocal effects of apolipoprotein E alleles (e2 and e4) on plasma lipid levels in normolipidemic subjects. .
Clin Genet 1986;29:477–484.
- [157]. MAHLEY RW, RALL SC JR.
Type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia): the reole of apolipoprotein in normal and abnormal lipoprotein metabolism. . In: Scriver CR, Beaudet JB, Sly WS, Valle D, eds. The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease New York, NY: McGraw-Hill; 1995:1953–1980.
- [158]. TATAMI R, MABUCHI H, UEDA K. et al.
Intermediate-density lipoprotein and cholesterol-rich very low density lipoprotein in angiographically determined coronary artery disease. .
Circulation 1981;64:1174–1184.
- [159]. FREDRICKSON D.S., GOLDSTEIN J.L., BROWN M.S.
The familial hypercholesterolemia. In : The metabolic basis of inherited disease. Stanbury J.B., Wyngordon J.M., Fredrickson D.S. (Eds) (Fifth edit.). - McGraw-Hill Bock Company, ed., New York, 1985. pp. 672-712.
- [160]. SCHNEIDER W.J., KOVANEN P.T., BROWN M.S., GOLDSTEIN J.L.,UTERMANN G.et al. Familial dysbetalipoproteinemia. Abnormal binding of mutant apoprotein E to low density lipoprotein receptors of human fibroblaste and membranes from liver and adrenal of rates, rabbits and cows.
J. Clin. Invest., 1981 ; 68 : 1075.
- [161]. FREDRICKSON DS, LEVY RI, LEES RS.
Fat transport in lipoproteins---an integrated approach to mechanisms and disorders.
N Engl J Med. 1967;276:215-25.
- [162]. GOLDSTEIN J.L., BROWN M.S.
Atherosclerosis : the low density lipoprotein receptor hypothesis ",
Metabolism, 26, 1977. pp. 1257-1275
- [163]. RALL SC JR, MAHLEY RW.
The role of apolipoprotein E genetic variants in lipoprotein disorders.
J Intern Med. 1992;231:653-9.
- [164]. HAZZARD W.R., PORTE D Jr, BIERMAN E.L.
Abnormal lipid composition of very low density lipoprotein, in diagnosis of broad-beta disease (type III hyperlipoproteinemia).
Metabolism, 1972 ; 21 1009-1019.

- [165]. WATSON T.D.G., TAN C.E., McCONNEL M., CLEGG S.K., et al.
Measurement and physiological significance of lipoprotein and hepatic lipase activities in preheparin plasma.
Clin.Chem. (1995) 41/3 :405-412
- [166]. FISHER R.M., COPPACK S.W., HUMPHREYS S.M., et al.
Human triacylglycerol-rich lipoprotein subfraction as substrates for lipoprotein lipase
Clin.Chim.acta (1995) 236 :7-17
- [167]. MAROTTA T., FERRARA L.A., DI MARINO L. et al.
Factors affecting lipoprotein lipase in hypertensive patients
Metabolism (1995) 44,6 :712-718
- [168]. NICOLL A., LEWIS A.
Evaluation of the roles of lipoprotein lipase and hepatic in lipoprotein metabolism in vivo and in vitro studies in man
Eur.J.Clin.Invest.(1980)10 :487-495
- [169]. FOURNIER N., MYARA I., ATGER V., MOATTI N.
Reactivity of lecithin-cholesterol acyl transferase (LCAT) towards glycosylated high-density lipoproteins HDL
Clin.Chim.acta (1995) 234 :47-61
- [170]. CARR, M. C., AYYOBI, A. F., MURDOCH, S. J., DEEB, S. S., AND BRUNZELL, J.
Contribution of hepatic lipase, lipoprotein lipase, and cholesteryl ester transfer protein to LDL and HDL heterogeneity in healthy women,
Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2002; 22:667-73.
- [171]. Lipoprotéines et métabolisme lipidique par L.Lagrost, D.Masson , J.Chapman
Tiré de « L'athérosclérose –physiologie , diagnostique , thérapeutique . Jean –François Toussaint, Marie- Paule Jakob, Laurent Lagrost , John Chapman, sous l'égide de la société française d'athérosclérose , Masson , Paris 2003.
- [172]. HESTER CB , SWENSON TL , Tall AR
Purification and characterization of l'athérosclérose human plasma cholesteryl ester transfer protein.
J.Biol.Chem. (1987) 262:2275-2282
- [173]. MOULIN P.
La protéine de transfert du cholestérol estérifié (CETP)
STV (1995) vol 7, n°7:475-485
- [174]. XIAN CHENG JIANG, MOULIN P., QUINET E., GOLDBERG I.J., and coll.
Mamalian adipose tissue and muscle are major sources of lipid transfer protein mRNA.
J.Biol.Chem. (1991) vol 266, n°7:4631-4639
- [175]. LAGROST L., GAMBERT P., DANGREMONT V., ATHIAS A., LALLEMANT C.
Role of cholesteryl ester transfer protein (CETP) in the HDL conversion process as evidenced by using anti-CETP monoclonal antibodies
J.Lipid Res. (1990)31 :1569-1575
- [176]. MARTIN U., CONNELLY PW, NANCOO D.
Cholesteryl ester transfer protein and HDL response to cholesterol feeding in men relation ship to apoE genotype[1].
J.Lipid Res. (1993) 34:437-446

- [177]. FOURNIER N., ATGER V., PAUL J.L., MOATTI N.
Intérêt du modèle des souris transgéniques pour l'étude du métabolisme des lipoprotéines humaines.
Ann.Biol.Clin. (1995) 53 :209-221
- [178]. D. K. STRICKLAND, S. L. GONIAS W. S. ARGRAVES.
Diverse roles for the LDL receptor family.
Trends Endocrinol Metab 2002; 13: 66-74.
- [179]. B. R. KRAUSE R. S. NEWTON.
Apolipoprotein changes associated with the plasma lipidregulating activity of gemfibrozil in cholesterol-fed rats. J Lipid Res 1985; 26: 940-949.
- [180]. G. A. GRAF, K. L. ROSWELL E. J. SMART.
17beta-Estradiol promotes the up-regulation of SRBII in HepG2 cells and in rat livers.
J Lipid Res 2001; 42: 1444-1449.
- [181]. ZIEGLER O, GOT I, DROUIN P
Lipoprotéines et diabète In :traité de diabétologie. Tchobroutsky G, Slama G, Assan R eds.Pradel Editions, Paris (1990) : 231-249
- [182]. BROWN M.S., GOLDSTEIN J.L.-
A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis.
Science, 1986 ; 232 : 34-47.
- [183]. Goldstein, J.L., M.S. Brown, R.G.W. Anderson, D.W. Russell, and W.J. Schneider.
(1985).Receptor-mediated endocytosis: Concepts emerging from the LDL receptor system.
Ann. Rev.Cell Biol. I: 1-39.
- [184]. HUSSAIN M.M., STRICKLAND D.K., BAKILLAH A.-
The mammalian low-density lipoprotein receptor family.
Ann Rev Nutr, 1999; 19: 141-172.
- [185]. DE WINTHER M.P., VAN DIJK KW., HAVEKES L.M., HOFKER M.H.-
Macrophage scavenger receptor class A : A multifunctional receptor in atherosclerosis.
Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000 ; 20:290-297.
- [186]. SUZUKI H.. KURIHARA Y.. TAKEYA M. ET COLL.A.
Role for macrophage scavenger receptors in atherosclerosis and susceptibility to infection.
Nature. 1997: 386: 292-296.
- [187]. FEBBRAIO M., PODREZ E.A., SMITH J.D. et coll.
Targeted disruption of the class B scavenger receptor CD36 protects against atherosclerotic lesion development in mice.
J Clin Invest, 2000:105:1049-1056.
- [188]. MAHLEY R. W.
Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology.
Science (1988)240, 622-630.
- [189]. BOLANOS-GARCIAM, MIGUEL RN
On the structure and function of apolipoproteins: more than a family of lipid-binding proteins. Prog.Biophys Mol Biol. 2003 Sep; 83(1):47-68.

- [190]. OLAISEN B., TEISBERG P., GEDDE-DAHL T. JR
The locus for apolipoprotein E (apoE) is linked to the complement component C3 (C3) locus on chromosome 19 in man.
Hum. Genet. (1982) 62, 233–236.
- [191]. DAS H. K., MCPHERSON J., BRUNS G. A., KARATHANASIS S. K. AND BRESLOW J. L.
Isolation, characterization, and mapping to chromosome 19 of the human apolipoprotein E gene.
J. Biol. Chem. (1985) 260,6240–6247.
- [192]. SHORE VG, SHORE B.
Heterogeneity of human plasma very low density lipoproteins. Separation of species differing in protein components.
Biochemistry 1973;12:502-7.
- [193]. M.C. NEALE, P. DE KNIJFF, L.M. HAVEKES, and D.I. BOOMSMA :
ApoE Polymorphism Accounts for Only Part of the Genetic Variation in Quantitative ApoE Levels
Genetic Epidemiology 18:331–340 (2000)
- [194]. PATSCH W, GOTTO AM JR.
Apolipoproteins: pathophysiology and clinical implications.
Methods Enzymol. 1996;263:3-32.
- [195]. DERGUNOV AD, ROSSENEU M.
The significance of apolipoprotein E structure to the metabolism of plasma triglyceride-rich lipoproteins.
Biol Chem Hoppe Seyler. 1994;375:485-495
- [196]. ORDOVAS JM, SCHAEFER EJ.
Genes, variation of cholesterol and fat intake and serum lipids.
Curr Opin Lipidol. 1999;10:15-22.
- [197]. TAKAHASHI, S., KAWARABAYASI, Y., NAKAI, T., SAKAI, J., and Yamamoto, T.
Rabbit very low density lipoprotein receptor: a low density lipoprotein receptor-like protein with distinct ligand specificity.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA. (1992) 89:9252-9256.
- [198]. ZANNIS VI, JUST PW, BRESLOW JL.
Human apolipoprotein E isoprotein subclasses are genetically determined.
Am J Hum Genet. 1981;33:11-24.
- [199]. UTERMANN G. 1985.
Genetic polymorphism of apolipoprotein E - impact on plasma lipoprotein metabolism. In: Crepaldi G, Tiengo A, Baggio G, editors. Diabetes, obesity and hyperlipidemias. New York: Elsevier, p 1–28.
- [200]. MARGOLIS
Personal Communication .Baltimore,Med.,4/10/1982
- [201]. FULLERTON SM, CLARK AG, WEISS KM et al.
Apolipoprotein E variation at the sequence haplotype level: Implications for the origin and maintenance of a major human polymorphism.
Am.J.Hum.Genet. 2000;67:881-900.

- [202]. ZANNIS VI, BRESLOW JL, UTERMANN G, MAHLEY RW, WEISGRABER KH, HAVEL RJ, et al.
Proposed nomenclature of apoE isoproteins, apoE genotypes, and phenotypes.
J Lipid Res. 1982; 23:911-4.
- [203]. UTERMANN G, STEINMETZ A, WEBER W.
Genetic control of human apolipoprotein E polymorphism: comparison of one- and two-dimensional techniques of isoprotein analysis.
Hum Genet. 1982;60: 344-51.
- [204]. ORDOVAS JM, LITWACK-KLEIN L, WILSON PWF, SCHAEFER MM, SCHAEFER EJ.
Apolipoprotein E isoform phenotyping methodology and population frequency with identification of apoE1 and apoE5 isoforms.
J.Lipid Res. 1987;28:371-80.
- [205]. TSUCHIYA S, YAMANOUCHI Y, ONUKI M et al.
Frequencies of apolipoproteins E5 and E7 in apparently healthy Japanese.
Jpn.J.Hum.Genet. 1985;30:271-8.
- [206]. DE KNIJFF P, VAN DEN MAAGDENBERG AMJM, STALENHOF AFH et al.
Familial dysbetalipoproteinemia associated with apolipoprotein E3-Leiden in an extended multigeneration pedigree.
J.Clin.Invest. 1991;88:643-55.
- [207]. MENZEL HJ, KLADETZKY RG, ASSMANN G.
Apolipoprotein E polymorphism and coronary artery disease.
Arteriosclerosis 1983;3:310-315.
- [208]. HOWARD BV, GIDDING SS, LIU K.
Association of apolipoprotein E phenotype with plasma lipoproteins in African-American and white young adults. The CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults. Am J Epidemiol 1998;148:859-868.
- [209]. MASTANA ,S.S.,R.CALDERON, J. PENA et al.
Anthropology of the apolipoprotéine E (apoE) gene : Low frequency of apoE4 allele in Basques and in tribal(Baiga) populations of india .
Ann.Hum.Biol. (1998)70:137-142.
- [210]. COUDERC R, BAILLEUL S.
Apolipoprotein E and its alleles in healthy subjects and in atherosclerosis.
Ann Biol Clin (Paris) 1998 ; 56 : 651-9.
- [211]. KAMBOH. MI., K.M.WEISS , and M.E.FERRED .
Genetics studies of human polipoproteins :XVI apoE polymorphism and cholesterol levels in the Mayans of Yucatan peninsula .Mexico.
Clin.Genet. 1991.29 ;26-32
- [212]. GAMBOA, R.,G. HEMENDEZ-PACHECO,R. HESQUIO et al.
Apolipoprotein E polymorphism in the indian and Mestizo population of Mexico.
Hum.Biol. 2000. 72 :975-981.
- [213]. CREWS,D.E., M.I.KAMBOH.J.J.MANCILHA-CARVALHO et al.
Population genetics of apolipoprotein A.4 ,E.and II polymorphisms in Yanomami Indians of Northwestern Brazil : Association with lipids , lipoprotein , and carbohydrate metabolism.
Hum. Biol. 1993.65 :211-224.

- [214]. SCACCHI R., R.M. CORBO, O. RICKARDS et al.
Apolipoprotein Band E polymorphism in the Cayapa Indian of Ecuador .
Hum.Biol.. 1997. 69 :375-382.
- [215]. DAVIGNON J, GREGG RE, SING CF.
Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis.
Arteriosclerosis 1988;8:1-21.
- [216]. CORBO RM, SCACCHI R, MUREDDU L, MULAS G, ALFANO G.
Apolipoprotein E polymorphism in Italy investigated in native plasma by a simple
polyacrylamide gel isoelectric focusing technique. Comparison with frequency data of other
European populations.
Ann Hum Genet 1995 ; 59 : 197-209.
- [217]. TIRET L, DE KNIJFF P, MENZEL H-J, EHNHOLM C, NICAUD V, HAVEKES LM.
ApoE polymorphism and predisposition to coronary heart disease in youths of different
European populations: The EARS study.
Arterioscler.Thromb. 1994;14:1617-24.
- [218]. XHIGNESSE M, LUSSIER-CACAN S, SING CF, KESSLING AM, DAVIGNON J.
Influences of common variants of apolipoprotein E on measures of lipid metabolism in a
sample selected for health.
Arterioscler.Thromb. 1991;11:1100-10.
- [219]. XU C.F. TALMUD P.J., ANGLICO F., DEL BEN M., SAVILL J., HUMPHRIES .E.
Apolipoprotein E polymorphism and plasma lipid, lipoprotein and apolipoprotein levels in
Italian children.
Genetic epidemiology .1991 ;8 :389-398.3
- [220]. WILSON C, WARDELL MR, WEISGRABER KH, MAHLEY RW, AGARD DA.
Three-dimensional structure of the LDL receptor-binding domain of human apolipoprotein E.
Science 1991;252:1817-22.
- [221]. WETTERAU J.R., AGGERBECK L.P., RALL SC.JR., WEISGRABER KH.
Human apolipoprotein E3 in aqueous solution. I. Evidence for two structural domains. J Biol
Chem (1988)263:6240-8
- [222]. AGGERBECK, L. P., WETTERAU, J. R., WEISGRABER, K. H., WU, C-S. C., LINDGREN,
F. T.
J. Biol. Chem. (1988) 263, 6249-6258.
- [223]. SEGELKE, B.W., FORSTNER, M., KNAPP, M., TRAKHANOV, S. D., PARKIN, S.
Protein Sci. (2000) 9, 886-897.
- [224]. Innerarity, T.L., E.J. Friedlander, S.C. Rall, Jr., K.H. Weisgraber, R.W. Mahley. 1983. The
receptor-binding domain of human apolipoprotein E. Binding of apolipoprotein E
fragments.
J. Biol. Chem. 258, 12341-12347.
- [225]. Weisgraber, K.H., T.L. Innerarity, K.J. Harde, R.W. Mahley, R.W. Milne, Y.L. Marcel, J.T.
Sparrow. 1983.
The receptor domain of human apolipoprotein E.
J. Biol. Chem., 258, 12348-12354.

- [226]. WEISGRABER, K.H., S.C. RALL, R.W. MAHLEY, R.W. MILNE, Y.L. MARCEL, J.T. SPARROW.
Human apolipoprotein E. Determination of the heparin binding sites of the apolipoprotein E3.
J. Biol. Chem. (1986)281, 2068-2076.
- [227]. DONG, L.M., C. WILSON, M.R. WARDELL, T. SIMMONS, R.W. MAHLEY, K.H. WEISGRABER.
Human apolipoprotein E. Role of arginine 61 in mediating the lipoprotein preferences of the E3 and E4 isoforms.
J. Biol. Chem. 1994. 268, 22358-22365.
- [228]. DONG, L.M. AND WEISGRABER, KH.
Human apolipoprotein E4 domain interaction. Arginine 61 and glutamic acid 255 interact to direct the preference for very low density lipoproteins."
August 9, 1996. 271(32): 19052-7. American Society for Biochemistry and Molecular Biology Inc. Bethesda, MD.
- [229]. DRISCOLL D. M. AND GETZ G. S.
Extrahepatic synthesis of apolipoprotein E.
J. Lipid Res. (1984) 25, 1368–1379.
- [230]. ELSHOUBAGY N. A., LIAO W. S., MAHLEY R. W., TAYLOR J. M.
Apolipoprotein E mRNA is abundant in the brain and adrenals, as well as in the liver, and is present in other peripheral tissues of rats and marmosets.
Proc. Natl Acad. Sci. USA (1985) 82, 203–207.
- [231]. LIN C. T., XU Y. F., WU J. Y. AND CHAN L.
Immunoreactive apolipoprotein E is a widely distributed cellular protein. Immunohistochemical localization of apolipoprotein E in baboon tissues.
J. Clin. Invest. (1986) 78, 947–958.
- [232]. BLUE ML, WILLIAMS DL, ZUCKER S, KHAN SA, BLUM CB.
Apolipoprotein E synthesis in human kidney, adrenal gland, and liver.
Proc Natl Acad Sci U S A. 1983;80:283-7.
- [233]. LALAZAR A, MAHLEY RW.
Human apolipoprotein E. Receptor binding activity of truncated variants with carboxyl-terminal deletions.
J Biol Chem. 1989; 264:8447-50
- [234]. NAKAI M., KAWAMATA T., TANIGUCHI T., MAEDA K. AND TANAKA C.
Expression of apolipoprotein E mRNA in rat microglia.
Neurosci. Lett. (1996) 211, 41–44.
- [235]. NAIDU A, XU Q, CATALANO R, & CORDELL B (2002)
Secretion of apolipoprotein E by brain glia requires protein prenylation and is suppressed by statins
Brain Res 958 (1) : 100-111
- [236]. BOYLES J. K., PITAS R. E., WILSON E., MAHLEY R. W. AND TAYLOR J. M.
Apolipoprotein E associated with astrocytic glia of the central nervous system and with nonmyelinating glia of the peripheral nervous system.
J. Clin. Invest. (1985) 76, 1501–1513
- [237]. DIEDRICH J. F., MINNIGAN H., CARP R. I., WHITAKER J. N., RACE R. AND FREY W II, HASE AT.

- Neuropathological changes in scrapie and Alzheimer's disease are associated with increased expression of apolipoprotein E and cathepsin D in astrocytes.
J. Virol. 65, 4759–4768. (1991)
- [238]. POIRIER J., HESS M., MAY P. C. AND FINCH C. E.
 Astrocytic apolipoprotein E mRNA and GFAP mRNA in hippocampus after entorhinal cortex lesioning.
Brain Res. Mol. Brain Res. (1991) 11, 97–106.
- [239]. PITAS R. E., BOYLES J. K., LEE S. H., FOSS D. AND MAHLEY R. W.
 Astrocytes synthesize apolipoprotein E and metabolize apolipoprotein E-containing lipoproteins.
Biochim. Biophys. Acta (1987a) 917, 148–161.
- [240]. SHINOBU C. FUJITA, KEIKO SAKUTA, REIKO TSUCHIYA, HIROKI HAMANAKA:
 Apolipoprotein E is found in astrocytes but not in microglia in the normal mouse brain.
Neuroscience Research 35 (1999) 123–133
- [241]. HAN, S. H., EINSTEIN, G., WEISGRABER, K., STRITTMATTER, W. J., SAUNDERS, A. M., PERICAK-VANCE, M., ROSES, A., & SCHMECHEL, D. E.
 Apolipoprotein E is localized to the cytoplasm of human cortical neurons: A light and electron microscopic study.
J. Neuropathol. Exp. Neurol. (1994a) 53, 535–544.
- [242]. HAN, S. H., HULETTE, C., SAUNDERS, A. M., EINSTEIN, G., PERICAK-VANCE, M., STRITTMATTER, W. J., ROSES, A. D., & SCHMECHEL, D. E.
 Apolipoprotein E is present in hippocampal neurons without neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease and in age-matched controls.
Exp. Neurol. (1994b) 128, 13–26.
- [243]. BENZING, W. C., & MUFSON, E. J.
 Apolipoprotein E immunoreactivity within neurofibrillary tangles: Relationship to Tau and PHF in Alzheimer's disease.
Exp. Neurol. (1995) 132, 162–171.
- [244]. SCHMECHEL, D. E., SAUNDERS, A. M., STRITTMATTER, W. J., et al.
 Increased amyloid b-peptide deposition in cerebral cortex as a consequence of apolipoprotein E genotype in late-onset Alzheimer disease.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1993) 90, 9649–9653.
- [245]. METZGER, R. E., LADU, M. J., PAN, J. B., GETZ, G. S., FRAIL, D. E., et al. Neurons of the human frontal cortex display apolipoprotein E immunoreactivity: Implications for Alzheimer's disease.
J. Neuropathol. Exp. Neurol. (1996) 55, 372–380.
- [246]. XU P. T., GILBERT J. R., QIU H. L., ROTHROCK-CHRISTIAN T., SETTLES D. L., ROSES A. D. AND SCHMECHEL D. E.
 Regionally specific neuronal expression of human APOE gene in transgenic mice.
Neurosci. Lett. (1998b) 246, 65–68.
- [247]. PITAS R. E., BOYLES J. K., LEE S. H., HUI D. AND WEISGRABER K. H.
 Lipoproteins and their receptors in the central nervous system. Characterization of the lipoproteins in cerebrospinal fluid and identification of apolipoprotein B,E (LDL) receptors in the brain.
J. Biol. Chem. (1987b) 262, 14352–14360.

- [248]. ALLAN C.M., WALKER D., SEGREST J.P., TAYLOR J.M.,
Identification and characterisation of a new human gene (APOC4) in the apolipoprotein E, and C-I gene locus .
Genomics 28(1995)-291-300
- [249]. LUSIS A.J., HEINZMANN C., SPARKES R.S., SCOTT J., KNOTT T.J., GELLER R., SPARKERS M.C., MOHANDAS T.,
Regional mapping of human chromosome 19 : organisation of genes for plasma lipid transport (apoC1-C2 and -E and LDLr) and the genes C3, PEPD and GPL.
Proc.Natl.Acad. Sci. USA 83 (1986) 622-630
- [250]. PAIK Y. K., CHANG D. J., REARDON C. A., DAVIES G. E., MAHLEY R. W. AND TAYLOR J. M.
Nucleotide sequence and structure of the human apolipoprotein E gene.
Proc. Natl Acad. Sci. USA(1985) 82, 3445-3449.
- [251]. MCLEAN J. W., ELSHOURBAGY N. A., CHANG D. J., MAHLEY R. W. and Taylor J. M.
Human apolipoprotein E mRNA. cDNA cloning and nucleotide sequencing of a new variant.
J. Biol. Chem. (1984) 259, 6498-6504.
- [252]. ZANNIS V. I., MCPHERSON J., GOLDBERGER G., KARATHANASIS S. K. and BRESLOW J. L.
Synthesis, intracellular processing, and signal peptide of human apolipoprotein E.
J. Biol. Chem. (1984) 259, 5495-5499.
- [253]. RALL S. C. JR, WEISGRABER K. H. AND MAHLEY R. W. (1982B)
Human apolipoprotein E. The complete amino acid sequence.
J. Biol. Chem. 257, 4171-4178.
- [254]. REWER H.B.
Type III hyperlipoproteinemia : diagnosis, molecular defects, pathology and treatment.
Ann. Int. Med., 1986 ; 38 : 623-640.
- [255]. BROWN S.B., GOLDSTEIN J.L., FREDRICKSON D.S.
Familial type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia). in : The metabolic basis of inherited disease " by Standbury J.B., Wyngaarden J.M., Fredrickson D.S., Goldstein J.L., Brown M.S. (eds). (Fifth edit). McGraw-Hill Company, ed. New York, 1985. pp. 656-671.
- [256]. HAVEL RJ.
Familial dysbetalipoproteinemia: new aspects of pathogenesis and diagnosis.
Med.Clin.North.Am.1982;66:441-454.
- [257]. GREGG RE, ZECH LA, SCHAEFER EJ, STARK D, WILSON D, BREWER HB, JR.
Type III hyperlipoproteinemia: defective metabolism of an abnormal apolipoprotein E.
Science 1981;211:584-5.
- [258]. MAHLEY RW, RALL SC JR.
Type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia): the role of apolipoprotein E in normal and abnormal lipoprotein metabolism. . In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The Metabolic Basis of Inherited Disease. New York, NY: McGraw-Hill; 1989:1195-1213.
- [259]. BREWER HB, JR., ZECH LA, GREGG RE, SCHWARTZ D, SCHAEFER EJ.
Type III hyperlipoproteinemia: diagnosis, molecular defects, pathology, and treatment.
Ann Intern Med 1983;98:623-40.

- [260]. KUSHWAHA RS, HAZZARD WR, GAGNE C, CHAIT A, ALBERS JJ.
Type III hyperlipoproteinemia: paradoxical hypolipidemic response to estrogen.
Ann.Intern.Med. 1977;87:517-25.
- [261]. GENDA A., NAKAYAMA A., SHIMISU M. et al. ;
Coronary angiographic characteristics in Japanese patients with heterozygous familial
hypercholesterolemia.
Atherosclerosis, 1987 ; 66 : 29-36.
- [262]. UTERMANN G, VOGELBERG KH, STEINMETZ A et al.
Polymorphism of apolipoprotein E.II. Genetics of hyperlipoproteinemia type III.
Clin.Genet. 1979;15:37-62.
- [263]. ZANNIS VI, BRESLOW JL.
Characterization of a unique human apolipoprotein E variant associated with type III
hyperlipoproteinemia.
J.Biol.Chem. 1980;255:1759-62.
- [264]. SCHNEIDER W.J., KOVANEN P.T., BROWN M.S., GOLDSTEIN J.L., UTERMANN G. et
al.
Familial dysbetalipoproteinemia. Abnormal binding of mutant apoprotein E to low density
lipoprotein receptors of human fibroblasts and membranes from liver and adrenal of rats,
rabbits and cows.
J. Clin. Invest., 1981 ; 68 : 1075.
- [265]. SIEST G, PILLOT T, REGIS-BAILLY A, et al.
Apolipoprotein E: an important gene and protein to follow in laboratory medicine.
Clin Chem 1995;41:1068-86.
- [266]. WEISGRABER KH, INNERARITY TL, MAHLEY RW.
Abnormal lipoprotein receptor-binding activity of the human E apoprotein due to
cysteine-arginine interchange at a single site.
J Biol Chem 1982;257:2518-2521.
- [267]. EHNHOLM C, LUKKA M, KUUSI T, NIKKILÄ E, UTERMANN G.
Apolipoprotein E polymorphism in the Finnish population: gene frequencies and relation to
lipoprotein concentrations.
J Lipid Res 1986;27:227-235.
- [268]. LEHTIMÄKI T, MOILANEN T, PORKKA K, ÅKERBLÖM HK, RÖNNEMAA T,
RÄSÄNEN L, VIKARI J, EHNHOLM C, NIKKARI T.
Association between serum lipids and apolipoprotein E phenotype is influenced by diet in a
population-based sample of free-living children and young adults: the Cardiovascular Risk in
Young Finns Study.
J Lipid Res 1995;36:653-661.
- [269]. JI Z-S, FAZIO S, LEE Y-L, MAHLEY RW.
Secretion-capture role for apolipoprotein E in remnant lipoprotein metabolism involving cell
surface heparan sulfate proteoglycans.
J.Biol.Chem. 1994;269:2764-72.
- [270]. Mahley, R. W., Ji, Z-S., Brecht, W. J., Miranda, R. D., He, D. 1994.
Role of heparan sulfate proteoglycans and the LDL receptor-related protein in remnant
lipoprotein metabolism.
Ann. NY Acad. Sci. 737:39-52

- [271]. BOERWINKLE E, UTERMANN G.
Simultaneous effects of the apolipoprotein E polymorphism on apolipoprotein E, apolipoprotein B and cholesterol metabolism.
Am.J.Hum.Genet. 1988;42:104-12.
- [272]. EICHNER J.E.,KULLER L.H.,FERRELL R.E.,MEILAHM E.N.,KAMBOH M.I.,
Phenotypic effects of apolipoprotein structural variation on lipid profiles Contribution of apolipoprotein E phenotype to prediction of total cholesterol, apolipoprotein B, and low density lipoprotein cholesterol in the healthy women study.
Atherosclerosis,1990;10:379-385 et al. 199 ;
- [273]. HANIS CL, HEWETT-EMMETT D, DOUGLAS TC, et al.
Effects of the apolipoprotein E polymorphism on levels of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins among Mexican-Americans in Starr County, Texas.
Arterioscler Thromb 1991;11:362-70 de Knijff P. et al.1991.
- [274]. LUC G, DUCIMETIERE P, BARD JM, et al.
Distribution of apolipoprotein E between apo B- and non apo B-containing lipoproteins according to apo E phenotype.
Atherosclerosis 1997 ; 131 : 257-62.
- [275]. LUC G, BARD J-M, ARVEILER D et al.
Impact of apolipoprotein E polymorphism on lipoproteins and risk of myocardial infarction: The ECTIM study.
Arterioscler.Thromb. 1994;14:1412-9.
- [276]. HALLMAN DM, BOERWINKLE E, SAHA N, et al.
The apolipoprotein E polymorphism : A comparison of allele frequencies and effects in nine populations.
Am J Hum Genet 1991 ; 49 : 338-49.
- [277]. PATSCH W, GOTTO AM JR.
Apolipoproteins: pathophysiology and clinical implications.
Methods Enzymol. 1996;263:3-32.
- [278]. DREON DM, KRAUSS RM.
Diet-gene interactions in human lipoprotein metabolism.
J Am Coll Nutr. 1997;16:313-324.
- [279]. WEN-CHI HSUEH, , BRAXTON D. MITCHELL, , JAMES E. HIXSON, , AND DAVID L. RAINWATER:
Effects of the ApoE Polymorphism on Plasma Lipoproteins in Mexican Americans
Ann Epidemiol 2000;10:524-531.
- [280]. BOUTHILLIER D, SING CF, DAVIGNON J.
Apolipoprotein E phenotyping with a single gel method: application to the study of informative matings.
J.Lipid Res. 1983;24:1060-9.
- [281]. BOER JMA, EHNHOLM C, MENZEL HJ et al.
Interactions between lifestyle-related factors and the ApoE polymorphism on plasma lipids and apolipoproteins –
The EARS study. Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol. 1997;17:1675-81.

- [282]. SIEST G, BERTRAND P, HERBETH B, VINCENT-VIRY M, SCHIELE F, SASS C, VISVIKIS S.
Apolipoprotein E polymorphisms and concentration in chronic diseases and drug responses.
Clin Chem Lab Med 2000;38:841–52.
- [283]. DALONGEVILLE J, LUSSIER CACAN S, DAVIGNON J.
Modulation of plasma triglyceride levels by apoE phenotype: a meta-analysis.
J Lipid Res 1992;33:447–54.
- [284]. LI Z, MCNAMARA J, FRUCHART JC, LUC G, BARD J, ORDOVAS J, et al.
Effects of gender and menopausal status on plasma lipoprotein subspecies and particle sizes.
J Lipid Res 1996;37:1886–96.
- [285]. SMIT M, DE KNIJFF P, ROSSENEU M, BURY J, KLASSEN E, FRANTS R, HAVEKES LM.
Apolipoprotein E polymorphism in the Netherlands and its effect on plasma lipid and apolipoprotein levels.
Hum Genet. 1988; 80: 287–292
- [286]. DE KNIJFF P P, VAN DEN MAAGDENBERG A M J M, FRANTS R R, HAVEKES L M.
Genetic heterogeneity of apolipoprotein E and its influence on plasma lipid and lipoprotein levels.
Human Mutation 1994b. 4:178–194.
- [287]. BOUDREAU .D W DOUGLAS-SCHEER,G.TMALCOM et al.
Apolipoprotein E and atherosclerosis in Greenland Inuit .
Atherosclerosis (1999)145:207-219.
- [288]. LARSON .I.A.,ORDOVA,C.DELUCA TE AL.
Association of apolipoprotein E genotype with plasma apoE levels.
Atherosclerosis (2000).148:327-335. .
- [289]. DAVIGNON J, COHN JS, MABILE L, BERNIER L.
Apolipoprotein E and atherosclerosis:insight from animal and human studies.
Clin.Chim.Acta 1999;286:115-43.
- [290]. DAVIGNON J.
Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. In: Schwartz CJ,Born GVR, eds. *New horizons in coronary heart disease*. London: Current Science 1993;5.1-5.21.
- [291]. LAHOZ C, SCHAEFER EJ, CUPPLES LA et al.
Apolipoprotein E genotype and cardiovascular disease in the Framingham Heart Study.
Ath 2001;154:529-37.
- [292]. DALLONGEVILLE J.
Apolipoprotéine E: propriétés physiologiques, polymorphisme et athérosclérose. *Sang Thrombose Vaisseaux* 1993;5:707-17.
- [293]. GERDES LU, KLAUSEN IC, SIHM I, FÆRGEMAN O.
Apolipoprotein E polymorphism in a Danish population compared to findings in 45 other study populations around the world.
Genet.Epidemiol. 1992;9:155-67.
- [294]. WILSON PWF, SCHAEFER EJ, LARSON MG, ORDOVAS JM.

- Apolipoprotein E alleles and risk of coronary disease – A meta- analysis.
Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.
1996;16:1250-5.
- [295]. RALL SC. JR., MAHLEY R.W.,
The role of apolipoprotein E genetic variants in lipoprotein disorders.
J Intern Med (1992)231:653-9.
- [296]. MAHLEY, R.W. and Rall, S.C. Jr (2001)
Type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia): the role of apolipoprotein E in normal and abnormal lipoprotein metabolism. In *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* (8th edn) (Scriver, C.R. et al., eds), pp.2835–2862, McGraw-Hill
- [297]. MCLEAN JW, FUKAZAWA C, TAYLOR JM.
Rat apolipoprotein E mRNA. Cloning and sequencing of double-stranded c DNA.
J Biol Chem (1983)258:8993-9000.
- [298]. GREGG RE, ZECH LA, SCHAEFER EJ, STARK D, WILSON D, BREWER HB JR.
Abnormal in vivo metabolism of apolipoprotein E4 in humans.
J Clin Invest. 1986;78:815-21.
- [299]. GREGG RE, BREWER HB JR.
The role of apolipoprotein E and lipoprotein receptors in modulating the in vivo metabolism of apolipoprotein B-containing lipoproteins in humans.
Clin Chem. 1988; 34:B28-32.
- [300]. DAVIGNON J.
Apolipoprotéine E, une molécule polymorphe et pléiotrope :Rôle dans l'athérosclérose et au-delà .Sang Thrombose et Vaisseaux. (2002)14:107–120.
- [301]. NAMBA Y, TOMONAGA M, KAWASAKI H, OTOMO E, IKEDA K
Apolipoprotein E immunoreactivity in cerebral amyloid deposits and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease and kuru plaque amyloid in Creutzfeldt-Jakob disease.
Brain Res (1991)541: 163–166.
- [302]. STRITTMATTER WJ, SAUNDERS AM, SCHMECHEL D, PERICAK-VANCE M, ENGHILD I, SALVESEN GS, et al
Apolipoprotein E: High-avidity binding to B-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease.
Proc Natl Acad Sci USA (1993): 90:1977–1981.
- [303]. STRITTMATTER, W.J., WEISGRABER, K.H., HUANG, D., DONG, L.M., et al.
Binding of human apolipoprotein E to synthetic amyloid -peptide: isoform specific effects and implications for late onset Alzheimer disease.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1993). 90, 8098–8102.
- [304]. REBECK, G.W., REITER, J.S., STRICKLAND, D.K. AND HYMAN, B.T.,
Apolipoprotein E in sporadic Alzheimer's disease: allelic variation and receptor interactions,
Neuron, 11 (1993) 575–580.
- [305]. YAMADA ET AL, 1995 ; YAMADA, T., KONDO, A., TAKAMATSU, J., TATEISHI, J. AND GOTO, I.,
Apolipoprotein E mRNA in the brains of patients with Alzheimer's disease
J. Neurol. Sci., 129 (1995) 56–61.

- [306]. DIEDRICH ET AL, 1991 DIEDRICH, J.F., MINNIGAN, H., CARP, R.I., WHITAKER, J.N., RACE, R., FREY, W., HAASE, A.T.
Neuropathological changes in scrapie and Alzheimer's disease are associated with increased expression of apolipoprotein E and cathepsin D in astrocytes.
J. Virol. (1991). 65, 4759-4768.
- [307]. STRITTMATTER, W.J., WEISGARBER, K.H., GOEDERT, M., SAUNDERS, A.M, et al.
Hypothesis: microtubule instability and paired helical filament formation in the Alzheimer disease brain are related to apolipoprotein E genotype,
Exp. Neurol., 125 (1994) 163-171.
- [308]. CORDER EH, SAUNDERS AM, STRITTMATTER WJ, SCHMECHEL DE, GASKELL PC, SMALL GW, et al.
Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families
Science (1993): 261:921-923.
- [309]. GUERIF, F. MAINARD, F.
Apolipoprotéine E et maladie cardiovasculaire
Feuillets de biologie. (1999) 227:59-65
- [310] FUMERON F, RIGAUD D, BERTIÈRE MC, BARDON S, DELY C, APFELBAUM M.
Association of apolipoprotein e4 allele with hypertriglyceridemia in obesity.
Clin Genet 1988;34:258-264.
- [311]. WEISGRABER KH, MAHLEY RW.
Human apolipoprotein E: The Alzheimer's disease connection.
FASEB J. 1996;10:1485-94.
- [312]. MARSHALL HW, MORRISON LC, WU LL et al.
Apolipoprotein polymorphisms fail to define risk of coronary artery disease: Results of a prospective, angiographically controlled study.
Circulation 1994;89:567-77.
- [313]. SCHELLENBERG, G.D. et al. (1992).
Genetic linkage evidence for a familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14. Science 23, 668-671
- [314]. STEIN E.A., MYERS G.L.
National cholesterol education program recommendations for triglyceride measurement: Executive summary .
Clin.Chem. (1995) 41/10 :1421-1426
- [315]. MASSON D., MAINARD F., AUGET J.L., CHIVOT L.
Effect of precipitation and centrifugation conditions on high density lipoprotein cholesterol measured with phosphotungstate-Magnesium reagent.
Clin.Chem. (1992) 38/1 :148
- [316]. VELLA J.C.
Etude comparative de trois techniques de précipitation sélective pour la séparation des lipoprotéines
ISB (1990) 16/ :195-199
- [317]. ARCOL/SFBC Commissions Standardisation lipides - lipoprotéines : L'église D.

- Recommandations pratiques pour le dosage du cholestérol -HDL après précipitation par le phosphotungstate de sodium et le chlorure de magnésium.
Option/Bio (1996) suppl172/49:1-8
- [318]. LIPPI U., GRAZIANI M.S., MANZATO F., SCHINELLA M.
The Friedewald formula :Statistical acrobatics ?
Clin.Chem. (1986)32/5 :909-910
- [319]. FRIEDEWALD W.T, FREDRICKSON D.S,
Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol without use of the preparative ultracentrifugation
Clin.Chem. (1972) 18 :499-502
- [320]. RUMEAU-ROUQUETTE C., BLONDEL B., KAMINSKI M.
Epidémiologie : Méthode et pratique
- [321]. FRANOIS D., DRUCKER J., MOREN A.
Epidémiologie d'intervention
Editions Arnette (1992) 589 pages
- [322]. ALTMAN D.G.
Intervalles de confiance : Indications du degré de certitude des résultats de recherches
EBM Journal (1996) 5-6
- [323]. RICHARD, P, GINETTE THOMAS, MARIA PASCUAL DE ZULUETA, et al.
Common and Rare Genotypes of Human ApolipoproteinE determined by Specific Restriction Profiles of Polymerase Chain Reaction-Amplified DNA.
Clin. Chem. 40/1, 24-29 (1994)
- [324]. ROUSSEAU.S ; GUERBER.F ; VALENTI.K ; HADJIAN.AJ
Le polymorphisme de l'apoprotéine E : Intérêt, détermination simple par PCR.
Revue Française des laboratoires, Nov.1992,n°244.89
- [325]. T.BIENVENU. ; C.MONIER et al.
Les techniques d'extraction d'ADN à partir d'un échantillon sanguin
Ann. Biol. Clin 1999.57.77-84
- [326]. GHANNEM H., LIMAM K., BEN ABDELAZIZ A., MTIRAOUI A. et al.
Facteurs de risque des maladies cardio-vasculaires dans une communauté semi urbaine du sahel Tunisien
Rév. Epidèm. et Santé Publ. (1992) 40 :108-112
- [327]. GHARBI M., BELHANI A., AOUIDET A., BEN RAYANA C. Et al.
Niveau des facteurs de risque cardio-vasculaire dans la population urbaine et rurale du Cap-Bon : Tunisie
Rév. Epidèm. et Santé Publ. (1996) 44 :125-132
- [328]. DAVIGNON J et GHISLAINE R.
Phenotype de l'apoprotéine E , l'hyperlipidémie et l'athérosclérose.
L'union Médicale du Canada/ Premier trimestre1986
- [329]. RICHARD J.L.
Liens entre cholestérol et athérosclérose coronaire :Arguments épidémiologiques
La revue du praticien (1989) 12 :1030-1039

- [330]. GORDON C., CASTELLI WP, HJORTLAND MC, KANNET WB, DAWBER TR
High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: The Framingham Study
Am.J.Med. (1977) 62:707-714
- [331]. HEISS G, TAMIR I, CLARENCE E, et al
Lipoprotein-Cholesterol distributions in selected North American populations: The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study
Circulation (1980) 2 :302-315
- [332]. KNUIMAN J.T., CLIVE E.W., and BUREMA J
Serum total and high density lipoprotein cholesterol concentration and body mass index in adult men from 13 countries
Am.J.Epidemiol (1982),116 :631-642
- [333]. BRUCKERT E, GIRAL P, FAIROU J.L., DE GENNES J.L.
Lipoprotéines de haute densité -cholestérol : Métabolisme et rôle dans l'athérosclérose
Presse médical (1988) 17:862-866
- [334]. FRANKEL E.N., KANNER J., GERMAN J.B., PARKS E., KINSELLA J.E.
Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine
Lancet (1993) 341:454-457.
- [335]. AMARASURIYA R.N., GUPTA A.K., CIVEN M., HORNG Y.C. et al.
Ethanol stimulates apolipoprotein A-I secretion by human hepatocytes: Implications for a mechanism for atherosclerosis protection.
Metabolism (1992) 41/8:827-832
- [336]. WILLIAMS P.T.
High-density lipoprotein cholesterol and other risk factor for coronary heart disease in female runners
New Engl.J.Med. (1996)334/20:1298-1303
- [337]. KANNEL W.B. voir (455)
Cholesterol and risk of coronary heart disease and mortality in men
Clin.Chem. (1988)34/8(B) :B53-B59
- [338]. PEKKANEN J., NISSINEN A., PUSKA P et al.
Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease.
New Engl.J.Med. (1990) 322, 24:1700-1707
- [339]. STAMLER J, WENTTWORTH D., NEATON J.
Is relation between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded?
JAMA (1986) 256, 20:2823-2828
- [340]. TUNSTALL-PEDOE H., SMITH W.C.S.
Cholesterol as a risk factor for coronary heart disease
Br.Med.Bulletin (1990) 46/4 :1075-1087
- [341]. CREAGER M.A., SELWYN A.
When « Normal » cholesterol levels injure the endothelium
Circulation (1997) 96:3255-3257

- [342]. BENFANTE R., REED D.,
Is elevated serum cholesterol level a risk factor for coronary heart disease in the elderly?
JAMA (1990) 19:393-396
- [343]. HIGGINS M., KELLER JB
Cholesterol, coronary heart disease, and total mortality in middle-aged and elderly men and women in Tecumseh
Ann epidemiol (1992) 2:69-76
- [344]. ABERG H., LITHELL H., SELINUS I., HEDSTRAND H
Serum triglyceride are a risk factor for myocardial infarction but not for angina pectoris: Result from a 10 year Follow-up of Uppsala Primary Preventive Study
Atherosclerosis (1985) 54:89-97
- [345]. GRUNDY S.M.
Two different views of the relationship of hypertriglyceridemia to coronary heart disease
Arch Intern Med (1992) 152:28-34
- [346]. HOBBS G.A., WAGNER S.G., LEVINSON S.S.
Relation between triglycérides, lipoproteins, glucose and coronary artery disease.
Clin.Chim.acta (1995) 238:59-70
- [347]. GAZIANO J.M., HENNEKENS C.H., O'DONNELL C.J., BRELOW J.L., BURING J.E.
Fasting triglycérides, high-density lipoprotein and risk of myocardial infarction
Circulation (1997) 96:2520-2525
- [348]. COHN JS, NAMARA NM, COHN SD, OORDOVAS JM, SCHAFER EJJ
Postprandial plasma lipoprotein changes in human subjects of different ages
J.Lipid Res. (1988) 29 :469-479
- [349]. BRUCKERT E., EMMERICH J, RICHARD J.L., THOMAS D.
Rôle des triglycérides dans les maladies cardio-vasculaires
Arch.Mal.Coeur (1992) 85 (III):29-35
- [350]. AUSTIN MA, BRESLOW J.L., HENNEKENS C.H., BURING J.E., WILLET W.C.,
KRAUSS R.M.
LDL subclass patterns and risk of myocardial infarction
JAMA (1988) 260 :1917-1921
- [351]. MANNINEN V., TENKANEN L., KOSKINEN P., HUTTUNEN 10-19 et al.
Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentration on coronary heart disease risk in the Helsinki heart study
Circulation (1992) 85 :37-45
- [352]. BRUCKERT E.
Les hypertriglycéridémies : Un facteur méconnu de risque cardio-vasculaire.
Pierre Fabre (1994) 172 pages
- [353]. ZILVERSMIT D.B.
Atherogenic nature of triglycerides, postprandial lipidemia, and triglyceride-rich remnant lipoproteins
Clin.Chem. (1995) 41/1 :153-158
- [354]. BRUCKERT E., DAIROU F., DE GENNES J.L.
Complications cardio-vasculaires de l'hypertriglycéridémie endogène mineure.

- Arch.Mal.Coeur (1987) 11 :1587-1592
- [355]. BRUCKERT E.
Stratégie thérapeutique devant une hypertriglycémie.
Médecine thérapeutique (1995) 3 :287-295
- [356]. CASTELLI WP, GARRISON RJ, WILSON PWF, ABBOT RD, KALOUSPIAN S, KANNEL WB
Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham study
JAMA (1986) 256:2835-2838
- [357]. JENKINS P.J., HARPER R.W., NESTEL P.J.
Severity of coronary atherosclerosis related to lipoprotein concentration.
Br.Med.J. (1978) 2:388-391
- [358]. HAMSTEN A., WALLDIUS G., DAHLEN G., JOHANSEN B., DE FAIRE U.
Serum lipoproteins and apolipoproteins in young male survivors of myocardial infarction.
Atherosclerosis (1986) 59:223-235
- [359]. SALONEN J.T., SALONEN R., SEPPANEN K. et al.
HDL₁, HDL₂ and HDL₃ subfractions, and the risk of acute myocardial infarction : A prospective population study in Eastern Finnish men.
Circulation (1991) 84 :129-139
- [360]. ABBOT RD, WILSON PWF, , KANNEL WB, CASTELLI WP
High density lipoprotein cholesterol, total cholesterol screening and myocardial infarction :
The Framingham Study
Arteriosclerosis (1988) 8:207-211
- [361]. MILLER NE, THELLE DS, FÖRDE OH, MJÖS OD
The tromsö heart-study : High density lipoprotein and coronary heart disease : A prospective case-control study .
The Lancet (1977)1:965-970
- [362]. GORDON DJ, KNOKE J, PROBSTFIELD L, SUPERKO R, TYROLER A
High density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease in hypercholesterolemic men :
The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial.
Circulation (1986) 6:1217-1986
- [363]. MANNINEN V., HUTTUNUN JK, HEMONEN OP, TENKANEN L, FRICK H
Relation between baseline lipid and lipoprotein values and the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart study
Am.J.Cardiol.(1989) 63 :H42-H47
- [364]. POCOCK S.J., SHAPER A.G., PHILLIPS A.N., WALKER M., WHITEHEAD T.P.
High density lipoprotein cholesterol is not a major risk factor for ischemic heart disease in British men.
Br.Med.J. (1986) 292:515-519
- [365]. MICCOLI R., BERTOLOTTO A., NAVALESI R. and al.
Compound heterozygosity for a structural apolipoprotein A-I variant, ApoA-I(L141R)_{PISA} And apolipoproteinA-I null allele in patients with absence of HDL cholesterol, corneal opacifications, and coronary heart disease
Circulation (1996) 94:1622-1628

- [366]. ZEIHNER A.M., SCHÄCHINGER V., HOHNLOSER H, SAURBIER B, JUST H
Coronary atherosclerotic wall thickening and vascular reactivity in humans: Elevated high density lipoprotein levels ameliorate abnormal vasoconstriction on early atherosclerosis.
Circulation (1994) 89:2525-2532
- [367]. GORDON D.J., RIFKIND B.
High-density lipoprotein. The clinical implications of recent study.*New Engl.J.Med.*
(1989)321/19:1311-1316
- [368]. DUCHASSAING D., DEZELLUS Ph. GUEN2E B. et al.
lipides et lipoprotéines dans l'artériopathie athéroscléreuse des membres inférieurs
Path.Biol. (1985)33/9:881-885
- [369]. BUCHWALD H, VARCO RADICAUX LIBRES, MATTS JP, ET COL.
Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patient with hypercholesterolemia :Report of the program on the surgical control of the hyperlipidemias (POSCH)
New Engl.J.Med. (1990), 323:946-955
- [370]. EMMERICH J, BRUCKERT E., DELAHAYE F., THOMAS D, RICHARD JL
Relation entre HDL-cholestérol et maladies cardio-vasculaires
Arch.Mal.Coeur (1992) 85(III) :21-28
- [371]. SHAH P.K., JATIN A ;
Low high density lipoprotein level is associated with increased restenosis rate after coronary angioplasty.
Circulation (1992) 1279-1285
- [372]. National Cholesterol Education Program (NCEP)
Second report of the expert panel on : Detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol , adults (Adult treatment panel II).
Circulation (1994) 89, 3 :1329-1445
- [373]. ATGER V.
Biochimie des dyslipoprotéïnémies : Nouvelles perspectives au-delà des marqueurs classiques
La revue du cardiologue praticien (1995) 2 :78-83
- [374]. AUSTIN M, HOKANSON J, BRUNZELL D.
Characterization of low-density lipoprotein subclasses : methodologie approaches and clinical relevance.
Current Opinion in lipidology (1994) 5:395-403
- [375]. WELTY F.K., MITTLEMAN M.A., WILSON W.F., SUTHERLAND P
Hypobetalipoproteinemia is associated with low levels of hemostatic risk factors in the Framingham offspring population
Circulation (1997) 95 :825-830
- [376]. SIMON A., SEGOND P., GIARD A.M., DEMURE B. et al.
Diagnostic précoce de l'athérosclérose silencieuse et dépistage des facteurs de risque cardio-vasculaire
La Presse Médicale (1993) 22 /22:1033-1038
- [377]. NEATON J.D., L. KULLER, WENTWORTH D., BORHANI N.O.
Total and cardiovascular mortality in relation to cigarette smoking, and diastolic blood pressure among black and white males followed up for five years.

- Am. Heart J. (1984) 108-759-769
- [378]. WILSON W.P., ANDERSON K.M., CASTELLI W.P.
Twelve -year incidence of coronary heart disease in middle-aged adults during the Era of
hypertensive therapy: The Framingham offspring study
Am.J.Med. (1991) 90:11-16
- [379]. CARALIS D.G., DELIGONUL U., KERN M.J., COHEN J.D.
Smoking is a risk factor for coronary spasm in young women
Circulation (1992) 85:905-909
- [380]. INGALL TJ, HOMER D., BAKER HL, HOTTKE B.A., O'FALLON WM, WHISNAUT JP
Predictors of intracranial carotid artery atherosclerosis. Duration of cigarette smoking and
hypertension are more powerful than serum lipid levels
Arch Neurol (1991), 48:687-691
- [381]. DONNAN G.A., YOU R., THRIFT A., MAC NEIL J.
Smoking as a risk factor for stroke. Cerebrovasc. Dis. (1993), 3:129-138
- [382]. VEYSSIER BELOT C
Tabagisme et risque cardio vasculaire.
Sang Thrombose Vaisseaux (1995) 7 :297-304
- [383]. SLYPER A., SCHECTMAN G
Coronary artery disease risk factors from a genetic and developmental perspective.
Arch Intern Med (1994) ; 154 :633-638
- [384]. GOODE G.K., MILLER J.P ;, HEAGERTY A.M ;
Hyperlipidaemia, hypertension, and coronary heart disease.
The Lancet (1995) 345 :362-364
- [385]. MEDDOUR S.E.
Insuffisance coronaire en milieu hospitalier. Etude des facteurs de risque « classiques » et
étude liés à l'environnement.
Thèse de doctorat en sciences médicales
- [386]. Groupe de travail OMS/MNH sur les AVC et autres affections cérébrales
Rapport de l'organisation mondiale de la santé : AVC/STROKE
Recommandations pour la prévention, le diagnostic et le traitement des accidents vasculaires
cérébraux Expansion scientifique Française
- [387]. GOLDSCHMID M.G., BARETT-CONNOR E., EDELSTEIN S.L., et al.
Dyslipidemia and ischemic heart disease mortality among men and women with diabetes.
Circulation (1994) 89:991-997
- [388]. WINISZEWSKI P., PINGET M.
Obésité : épidémiologie, étiologie, diagnostic, évolution et pronostic, traitement.
La revue du praticien (1991) 41/7 :651-656
- [389]. ERICA RESEARCH GROUP
The CHD risk-MAP of Europe : the 1st report of the who-Erica project .
European Heart J. (1988) 9 (Suppl.I) 1-36
- [390]. ROSENBAUM M., LEIBEL R.L., HIRSCH J.
Obesity New Engl.J.Med. (1997)337/6 :396-397

- [391]. TAYLOR C.B., JATULIS D., FORTMAN S.P., KRAEMER H.C.
Weight variability effects: A prospective analysis from the Stanford five city Project
Am.J.Epidemiol (1995) 141/5:461-465
- [392]. EICHNER J E.,DUNN S ., PERVEEN G., DAVID M. THOMPSON; KENNETH.
Apolipoprotein E Polymorphism and Cardiovascular Disease: A HuGE Review
American Journal of Epidemiology; ProQuest Medical Library, (2002)155, 6:487.
- [393]. LAHLALI NK., BAMOU .,GUEDIRA A., HASSANI M.,VISVIKIS S., SIEST G., ALAMI
N. Polymorphisme de l'apolipoprotéine E dans une population marocaine : fréquence allélique
et relation avec les paramètres lipidiques plasmatiques *Annal. de Biol.Clin.* (2002) 60 1: 73-8.
- [394]. MEDIENE-BENCHEKOR S.,MEROUFEL D.,BROUSSEAU T et al.
Impact du polymorphisme ApoE/Hha I sur les lipides plasmatiques et l'infarctus du myocarde
dans un échantillon de la population oranaise.
Jam.(2004) XIII 4:173-177.
- [395]. ORDOVAS JM, MAYER J, MCNAMARA JR, OTVOS JD, WILSON PFW. Association
between apo E alleles, remnant lipoproteins and VLDL subclass phenotypes in the
Framingham Offspring Study.
Circulation (1998)98 I: 790.
- [396]. DAVIGNON J.
Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. In: Schwartz CJ, Born GVR, eds. *New
horizons in coronary heart disease*. London: Current Science (1993)5.1: 5.21
- [397]. LAHOZ C, SCHAEFER EJ, CUPPLES LA ET AL.
Apolipoprotein E genotype and cardiovascular disease in the Framingham Heart Study.
Ath (2001)154:529-37.
- [398]. CORBO RM, VILARDO T, RUGGERI M, GEMMA AT, SCACCHI R.
Apolipoprotein E genotype and plasma levels in coronary artery disease. A case-control study
in the Italian population.
Clinical Biochemistry (1999) 32:217-22.
- [399]. BOCKXMEER FM, MAMOTTE CDS.
Apolipoprotein _4 homozygosity in young men with coronary heart disease.
Lancet (1992) 340:879-80.
- [400]. STENGÅRD JH, ZERBA KE, PEKKANEN J, EHNHOLM C, NISSINEN A, SING CF.
Apolipoprotein E polymorphism predicts death from coronary heart disease in a longitudinal
study of elderly Finnish men.
Circulation (1995)91:265-9.
- [401]. STENGÅRD JH, WEISS KM, SING CF.
An ecological study of association between coronary heart disease mortality rates in men and
the relative frequencies of common allelic variations in the gene coding for apolipoprotein E.
Hum.Genet. (1998)103:234-41.
- [402]. KUMAR P., LUTHRA K., DWIVEDI M., BEHL V.K., ET AL
Apolipoprotein E gene polymorphisms in patients with premature myocardial infarction: A
case-controlled study in Asian Indians in North India.
*Ann. of Clini Bioch.*4 (2003) 40: 382.
- [403]. ATILA G, ACARTURK E, ESKANDARI G, AKPINAR O, et al.

- Effects of apolipoprotein E genotypes and other risk factors on the development of coronary artery disease in Southern Turkey.
Clin Chim Acta (2001) 312: 191-6
- [404]. LENZEN HJ, ASSMANN G, BUCHWALSKY R, SCHULTE H.
Association of apolipoprotein E polymorphism, low-density lipoprotein cholesterol and coronary artery disease.
Clin Chem (1986)325: 778-81.
- [405]. UTERMANN G, HARDEWIG A, ZIMMER F.
Apolipoprotein E phenotypes in patients with myocardial infarction.
Hum.Genet. 1984; 65:237-41.
- [406]. GERDES LU, KLAUSEN IC, SIHM I, FÆRGEMAN O.
Apolipoprotein E polymorphism in a Danish population compared to findings in 45 other study populations around the world.
Genet.Epidemiol. (1992)9:155-67.
- [407]. DALLONGEVILLE J.
Apolipoproteine E: proprietes physiologiques, polymorphisme et athérosclérose. *Sang Thrombose Vaisseaux* (1993)5:707-17.
- [408]. COUDERC R., BAILLEUL S.
L'apolipoprotéine E et ses allèles chez le sujet sain et au cours de l'athérosclérose
Ann. de Biol. Clin. (1998) 6: 651-9.
- [409]. GARENC C, AUBERT S, LAROCHE J, GIROUARD J, BERGERON J, ROUSSEAU F ET JULIEN P
Prévalence du polymorphisme de l'apolipoprotéine E (apoE) dans la population de la région de Québec par la technique du PCR-ASO. CRML et Unité de recherche en génétique humaine et moléculaire, CHUQ. University Laval, Québec (2002).
- [410]. DAVIGNON J.
Apolipoprotéine E, une molécule polymorphe et pléiotrope :Rôle dans l'athérosclérose et au-delà .*Sang Thrombose et Vaisseaux.* (2002)14:107–120.
- [411]. ETO M, WATANABE K, MAKINO I.
Increased frequencies of apolipoprotein epsilon 2 and epsilon 4 alleles in patients with ischaemic heart disease.
Clin.Genet. (1989)36:183-8.
- [412]. KAMEDA K, MATSUZAWA Y, KUBO M et al.
Increased frequency of lipoprotein disorders similar to type III hyperlipoproteinemia in survivors of myocardial infarction in Japan.
Ath (1984)51:241-9.
- [413]. UTERMANN G.
Apolipoprotein E (Role in lipoprotein metabolism and pathophysiology of hyperlipoproteinemia type III). *Ric.Clin.Lab.* (1982)12:23-33.
- [414]. FERRIÈRES J, SING CF, ROY M, DAVIGNON J, LUSSIER-CACAN S.
Apolipoprotein E polymorphism and heterozygous familial hypercholesterolemia: Sex-specific effects.
Arterioscler.Thromb. (1994)14:1553-60.
- [415]. DAVIGNON J., GREGG R.E., SING CF.

- Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis.
Arteriosclerosis (1988)8:1-21.
- [416]. HALLMAN DM, BOERWINKLE E, SAHA N et al.
The apolipoprotein E polymorphism: A comparison of allele frequencies and effects in nine populations.
Am.J.Hum.Genet. (1991)49:338-49.
- [417]. DALLONGEVILLE J, LUSSIER-CACAN S, DAVIGNON J.
Modulation of plasma triglyceride levels by apoE phenotype: A meta-analysis.
J.Lipid Res. (1992)33:447-54.
- [418]. TOLOSA M, PEIRO S, REAL JT, CANO A, ASCASO JF, CARMENA R.
The influence of apo E phenotypes on the plasma triglycerides response to hormonal replacement therapy during the menopause.
Maturitas 2 (2001) 40:173-81.
- [419]. LUSSIER-CACAN S, BOUTHILLIER D, DAVIGNON J.
Apo E allele frequency in primary endogenous hypertriglyceridemia (Type IV) with and without hyperapobetalipoproteinemia.
Arteriosclerosis (1985)5:639-43.
- [420]. DALLONGEVILLE J, ROY M, LEBOEUF N, XHIGNESSE M, DAVIGNON J, LUSSIER-CACAN S.
Apolipoprotein E polymorphism association with lipoprotein profile in endogenous hypertriglyceridemia and familial hypercholesterolemia.
Arteriosclerosis (1991)11:272-8.
- [421]. SALAH D, BOHNET K, GUEGUEN R, SIEST G, VISVIKIS S.
Combined effects of lipoprotein lipase and apolipoprotein E polymorphisms on lipid and lipoprotein levels in the Stanislas cohort.
J Lipid Res (1997) 38:904–12.
- [422]. GAMBOA R. et al
Influence of the apolipoprotein E polymorphism on plasma Lipoproteins in a Mexican Population. *Human biology.*
ProQuest Medical Library (2001) 73 6:835
- [423]. LAHOZ C, SCHAEFER EJ, CUPPLES LA et al.
Apolipoprotein E genotype and cardiovascular disease in the Framingham Heart study.
Ath (2001)154:529-37.
- [424]. NEWMAN MF, LASKOWITZ DT, WHITE WD et al.
Apolipoprotein E polymorphisms and age at first coronary artery bypass graft.
Anesth.Analg. (2001)92:824-9.
- [425]. DESPRÉS J-P, VERDON M-F, MOORJANI S et al.
Apolipoprotein E polymorphism modifies relation of hyperinsulinemia to hypertriglyceridemia.
Diabetes (1993)42:1474-81.
- [426]. FUMERON F, RIGAUD D, BERTIERE MC, BARDON S, DELY C, APFELBAUM M.
Association of apolipoprotein E4 isoform with hypertriglyceridemia.
Clin.Genet. (1988)34:1-7.

- [427]. SRINIVASAN SR, EHNHOLM C, ELKASABANY A, BERENSON GS.
Apolipoprotein E polymorphism modulates the association between obesity and dyslipidemias during young adulthood: The Bogalusa Heart Study.
Metabolism 2001; 50:696-702
- [428]. CAULEY JA, EICHNER JE, KAMBOH MI, FERRELL RE, KULLER LH.
Apo E allele frequencies in younger (age 42-50) vs older (age 65- 90) women.
Genet.Epidemiol.(1993)10:27-34.
- [429]. KERVINEN K, SAVOLAINEN MJ, SALOKANNEL J et al.
Apolipoprotein E and B polymorphisms--Longevity factors assessed in nonagenarians.
Ath (1994)105:89-95.
- [430]. CORDER EH, SAUNDERS AM, STRITTMATTER WJ et al.
Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families.
Science (1993)261:921-3.
- [431]. CAULEY JA, EICHNER JE, KAMBOH MI, FERRELL RE, KULLER LH. Apo E allele frequencies in younger (age 42-50) vs older (age 65- 90) women.
Genet.Epidemiol. (1993)10:27-34.
- [432]. KERVINEN K, SAVOLAINEN MJ, SALOKANNEL J et al.
Apolipoprotein E and B polymorphisms--Longevity factors assessed in nonagenarians.
Ath (1994)105:89-95.
- [433]. CORDER EH, LANNFELT L, VIITANEN M et al.
Apolipoprotein E genotype determines survival in the oldest old (85 years or older) who have good cognition.
Arch.Neurol.(1996)53:418-22.
- [434]. FRISONI GB, LOUHIJA J, GEROLDI C, TRABUCCHI M.
Longevity and the ϵ_2 allele of apolipoprotein E: The Finnish Centenarians Study.
J.Gerontol.[A] (2001)56: M75-M78.
- [435]. DOLORES CORELLA, MARISA GUILLE N, et al.
Environmental Factors Modulate the Effect of the APOE Genetic Polymorphism on Plasma Lipid Concentrations: Ecogenetic Studies in a Mediterranean Spanish Population
Metabolism, Vol 50, No 8 (August), 2001: pp 936-944
- [436]. ANTHONY M DART; BRIDGET COOPER.
Independent effects of apo E phenotype and plasma triglyceride on lipoprotein particule sizes in fasting and postprandial state.
Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Oct 1999; 19, 10; ProQuest Medical Library pg. 2465
- [437]. RUTH F., ANNE TYBJAER-HANSEN ; ROLF STEFFENSEN. ; et al .
Apolipoprotein E genotype : epsilon 32 women are protected while epsilon 43 and epsilon 44 men are susceptible to Ischemic heart disease .
Journal of the American college of cardiology vol.35No 5,2000
- [438]. WEISGRABER KH, RALL SC JR, MAHLEY RW.
Human E apoprotein heterogeneity. Cysteine-arginine interchanges in the amino acid sequence of the apo-E isoforms.
J Biol Chem. 1981;256:9077-83

- [439]. ASSMAN G, SCHMITZ G, MENZEL H-J et al.
Apolipoprotein E polymorphism and hyperlipidemia.
Clin Chem 1984; 30: 641-3.
- [440]. LUC G BARD JM, ARVELER D, et al.
Impact of apolipoprotein E polymorphism on lipoproteins and risk of myocardial infarction :
The ECTIM study .*Arterioscler.Thromb* 1994;14:1412-19.
- [441]. CARTIN I; FISICARO M, TONIZZO M et al .
polymorphism of apolipoprotein E gene and early carotid atherosclerosis defined by
ultrasonography in asymptomatic adults.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17:91-94.
- [442] SHAEFER J,LAMON-PAVA S,et al.
Effect of gender and menopausalstatus on the association of Apolipoprotein E phenotype with
plasma lipoprotein levels: results from the Framingham Offspring Study *Arerioscler.*
Thromb Vasc Biol 1991 14:1105-13
- [443]. EVANS A, ZHAND W, MORCEL JFR, et al.
polymorphism of Apolipoprotein B and E gene and their relationship to plasma lipid
variables in healthy Chinese men .
Hum genet 1993 ;92:191-7
- [444]. ETO M, WATANABE K, MAKINO I.
Increased frequencies of apolipoprotein epsilon 2 and epsilon 4 alleles in patients with
ischaemic heart disease.
Clin.Genet. (1989)36:183-8.
- [445]. LEHTIMAKI T, Mollanen t, vilkari j, et al.
Apolipoprotein E phenotype in Finnish youths : across-sectional and 6-year low-up study.
*J.Lipid Res.*1990; 31: 487- 95
- [446]. SCHEER, W.D., BOUDREAU, D.A., MALCON, G.T. AND MIDDAUGH, J.P. (1995).
Apolipoprotein E and atherosclerosis in Alaska Natives.
Atherosclerosis 114: 197-202.
- [447]. NGHIEM NGUYET THU, TA THI TUYET MAI, REIKO OHMORI, et al. Apolipoprotein E
Polymorphism in Vietnamese Children and Its Relationship to
Plasma Lipid and Lipoprotein Levels
Metabolism, Vol 53, No 12 (December), 2004: pp 1517–1521
- [448]. WAN TAI SEETA., TAN JIN AI MARY ANNEB, TAN SI YENA
Apolipoprotein E genotyping in the Malay, Chinese and Indian ethnic groups in Malaysia a
study on the distribution of the different apoE alleles and genotypes
Clinica Chimica Acta 340 (2004) 201–205
- [449]. SUHAIL AL-SHAMMRIA, HASMUKH FATANIAB, REEM AL-RADWANC,et al.
The relationship of APOE genetic polymorphism with susceptibility to multiple sclerosis and
its clinical phenotypes in Kuwaiti Arab subjects
Clinica Chimica Acta 351 (2005) 203–207
- [450]. NDUNA DZIMIRI, BRIAN F. MEYER, SYED S. HUSSAIN, CHONA BASCO,et al.
Relevance of Apolipoprotein E Polymorphism for Coronary Artery Disease in the Saudi
Population.
Archives of Pathology and Laboratory Med: 1999 Vol. 123, No. 12, pp. 1241–1245.

- [451]. MUSTAFA SERTER, SOPHIE VISIKIKIS, TOMRIS OZBEN, BERNARD HERBETH, SEVIN BALKAN, GERARD SIEST
Lipid Profile and Apolipoprotein E Genotyping in Stroke: A Case-Control Study
Neuroscience-Net, Volume 3, 2001, Article # 10015
- [452]. GENOVEFA K. . NIKOS Y. ; MARILENA H. ; et al.
Association of apolipoprotein E polymorphism with myocardial infarction in G reek patients with coronary artery disease
Curr Med Res Opin 18(3): 118-124,2002
- [453]. PRABHAT K., KALPANA L., MANJARI D.,
Apolipoprotein E gene polymorphisms in patients with premature myocardial infarction : a case control study in Assian Indians in North India
Annals of Clin.Bioch.;jul 2003;Proquest Medical library pp382
- [454]. KAO, J.T., TSAI, K.S., CHANG, C.J. AND HUANG, P.C. (1995).
The effects of apolipoprotein E polymorphism on the distribution of lipids and lipoproteins in the Chinese population.
Atherosclerosis 114: 55-59
- [454]. GUILHERME B. MARIN, MARLI H. TAVELLA, JOÃO F. (1997).
Absence of the E2 allele of apolipoprotein in Amerindians .
Braz. J. Genet. vol. 20 no. 4 Ribeirão Preto Dec. 1997
- [456]. HONG, S.H., KANG, B.Y., OH, J.H., KIM, J.H. AND LEE, C.C. (1997)
Genetic variations of the Apo E-CI-CII cluster gene in Koreans.
Clin. Biochem. 30 (3): 215-219
- [457]. JANGHORBANI M., HEDLEY AJ, JONES RB, ZHIANPOUR M, GILMOUR WH
Gender differentiel in all-cause and cardiovascular disease mortality
Int.J.epidemiol (1993) 6 :1056-1063
- [458]. HOSAKI S., KISHIMOTO T., YAMAUCHI M., SHIINA S.
Serum lipoproteins in a japanese rural community with low cardio-vascular mortality
Atherosclerosis (1985) 54 :43
- [459]. GODSLAND I.F., WYNN V., CROOK D., MILLER N.E.
Sex, plasma lipoproteins, and atherosclerosis : Prevailing assumptions and outstanding questions
Am. Heart J. (1987),114 :1467-1503
- [460]. KUHN F., RACKLEY C.E.
Coronary artery disease in women. Risk factors, evaluation, treatment, and prevention
Arch Intern Med (1993) 153 :2626-2636
- [461]. VACHERON A.
La femme et le cholestérol
le concours médical (1994) 116-122
- [462]. LEINO A, IMPIVAARA O, KAITSAARI M, JARVISALO J.
Serum concentrations of apolipoprotein A-I, apolipoprotein B, and lipoprotein(a) in a population sample
Clin.Chem. (1995) 41/11 :1633-1636

- [463]. STEINMETZ J., TARALLO P., FOURNIER B., CACES E., HENNY J., SIEST G.
Valeurs de référence des apolipoprotéine AI et B avec une méthode étalonnée sur les standards IFCC.
Option/BIO (1994) suppl 119/ ISB24 :1-8
- [464]. ALBERS JJ, MARCOVINA SM,
Standardization of apolipoprotein B and A-IDL measurements
Clin.Chem. (1989) 35 :1357-1361
- [465]. KEYS A.
Coronary heart disease in seven countries
Circulation (1970) /41(suppl1)
- [466]. HENDERSON A.H., JONES C.J.H.
Reversible endothelial dysfunction in epicardial coronary arteries
The Lancet (1993) 342 :253
- [467]. RICHARD J.L.
Liens entre cholestérol et athérosclérose coronaire :Arguments épidémiologiques
La revue du praticien (1989) 12 :1030-1039
- [468]. ARNTZENIUS A.C., KROMHOUT D., BARTH D., REIBER J.H.C. and al.
Diet, lipoproteins, and the progression of coronary atherosclerosis. The Leiden Trial
New Engl.J.Med. (1985) 312/13 :805-811
- [469]. SHIBTA H., HAGA H., SUYAMA Y. et al.
Serum total and HDL cholestérols according to reproductive status in japanese females.
J.Chron.Ds. (1987) 40 :209-213
- [470]. AUTRET A.
Accidents vasculaires cérébraux constitués : Epidémiologie, étiologie, physiopathologie,
diagnostic, évolution, pronostic, traitement
La revue du praticien (1993) 43,3 :387-394
- [471]. YAMAMAR T, YAMAMATO A, HIRMARL K, et NAMBU S.
Anew isoform of apolipoprotein E –apoE5- associated with hyperlipidemia and atherosclerose
Atherosclerosis. 1984:159-172.
- [472]. SMITH WCS, WOODWARD M., TUNSTALL-PEDOE H.
Intermittent claudication in Scotland
In : Fowkes FGR ed. Epidemiology of peripheral vascular disease
Nex York :Springer-Verlag(1991) : 117-123
- [473]. REUNANEN A., TAKKUNEN H., AROMA A.
Prevalence of intermittent claudication and its effects on mortality
Acta Med.Scan. (1982),211 :249-256
- [474]. BOWLINSJ, MEDALIE JH, FLOCKE SA, ZYRANSKI SJ, and GOLDBOURT U
Epidemiology of intermittent claudication in middle-aged men
Am.J.Epidemiol (1994) ;140 :418-430
- [475]. CRIQUI MH, BROWNER D. , FRONEK A , et al.
Peripheral arterial disease in large vessels is epidemiologically distinct from small vessel
disease An analysis of risk factors
Am.J.Epidemiol (1989)129 :1110-1119

- [476]. FOWKES FGR, HOUSLEY E, RIEMERSMA RA et al.
Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heartdisease in the Edinburgh artery study.
Am.J.Epidemiol (1992) ;135 :331-340
- [477]. WOLF P.A., KANNEL W.B., VERTER J.
Current status of risk factors for stroke
Neurol . Clin (1983),1 :317-343
- [478]. BOYSEN G., NYBOE J., APPELYARD M. and coll.
Stroke incidence and risk factors for stroke in Copenhagen, Denmark
Stroke (1988) 19 :1345-1353
- [479]. CORMIER JM, CORMIER F, FICHELE JM, MARZELLE J
Artériopathie des membres inférieurs chez le sujet diabétique
La revue du praticien (1995) ,45 :50-55
- [480]. SHINTON R., BEEVERS G.
Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke
Br.Med.J. (1989) 298 :789-794
- [481]. FREUND KM, BELANGER AJ, D'AGOSTINO RB, KANNEL WB
The health risk of smoking. The Framingham study :34 years of follow up
Ann. Epidémiol (1993),3 :417-424
- [482]. VACCARINO V., KRUMHOLZ H.M., BERKMAN L.F., HORWITZ R.I.
Sex differences in mortality after myocardial infarction
Circulation (1995) 91 :1861-1871
- [482]. BOERWINKLE E ,VISVIKIS S, WELSH D et al.
The use of measured genotype information in the analysis of quantitative phenotypes in man.
II. The role of apolipoprotein E polymorphism in determining levels, variability, and covariability of cholesterol, betelipoprotein, and triglycerides, in a samples of unhrrelated individuals
Amm J Med GENT 1987;27:567.
- [483]. KOSUNEN O, TALASNIEMI S, LEHTOVIRTA M, HEINONEN O, HELISALMI S,
Relation of coronary atherosclerosis and apolipoprotein E genotypes in Alzheimer patients.
Stroke. 1995;26:743–748.
- [484]. WANG XL, MCCREDIE RM, WILCKEN DEL.
Polymorphism of the apolipoprotein E gene and severity of coronary artery disease defined by angiography.
Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1995;15:1030–1034.
- [485]. COUDERC R, MAHIEUX F, BALILLEUL S, FENELON G, MAR ERMANIAN J.
Prevalence of apolipoprotein E phenotypes in ischemic cerebrovascular disease: a case-control study.
Stroke. 1993;24:661–664.
- [486]. PEDRO-BOTET J, SENTI M, NOGUES X, RUBIES-PRAT J, ROQUER J. Lipoprotein and apolipoprotein profile in men with ischemic stroke: role of lipoprotein(a), triglyceride-rich lipoproteins, and apolipoprotein E polymorphism. *Stroke.* 1992;23:1556–1562.

- [487]. KUUSISTO J, MYKKANEN L, KERVINEN K, KESANIEMI YA, LAAKSO M.
Apolipoprotein E4 phenotype is not an important risk factor for coronary heart disease or stroke in elderly subjects.
Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1995;15:1280–1286.
- [488]. CHRISTOF KESSLER; CARSTEN SPITZER; DOROTHEA STAUSKE; SABINE MENDE;
JÖRG STADLMÜLLER; REINHARD WALTHER; ; RAINER RETTIG
The Apolipoprotein E and β -Fibrinogen G/A-455 Gene Polymorphisms Are Associated With Ischemic Stroke Involving Large-Vessel Disease
Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 1997;17:2880-2884.)
- [489]. MARQUEZ O. MCCARRON, MRCP DAVID DELONG, MARQUEZ J. ALBERTS.
Génotype d'Apoe comme facteur de risque pour la maladie cérébrovasculaire ischémique.
Neurologie 1999;53:1308
- [490]. Mulis K (1990). Pour la science 152 (juin) : 44-53.

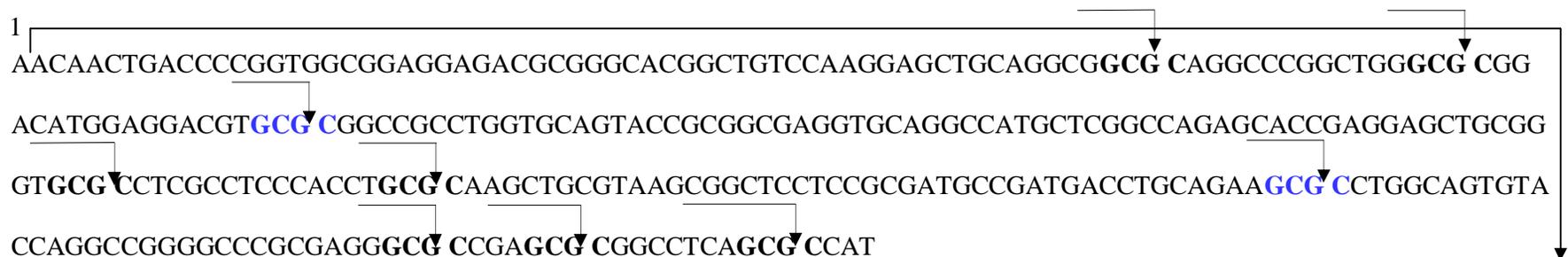
Annexe2 : Sites de clivage par l'enzyme HhaI sur la séquence amplifiée de l'exon 4 du gène Apo e

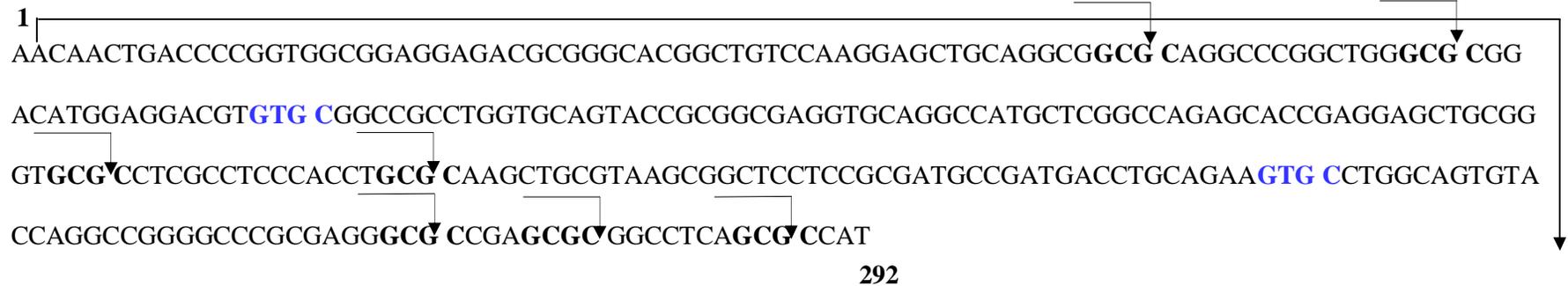
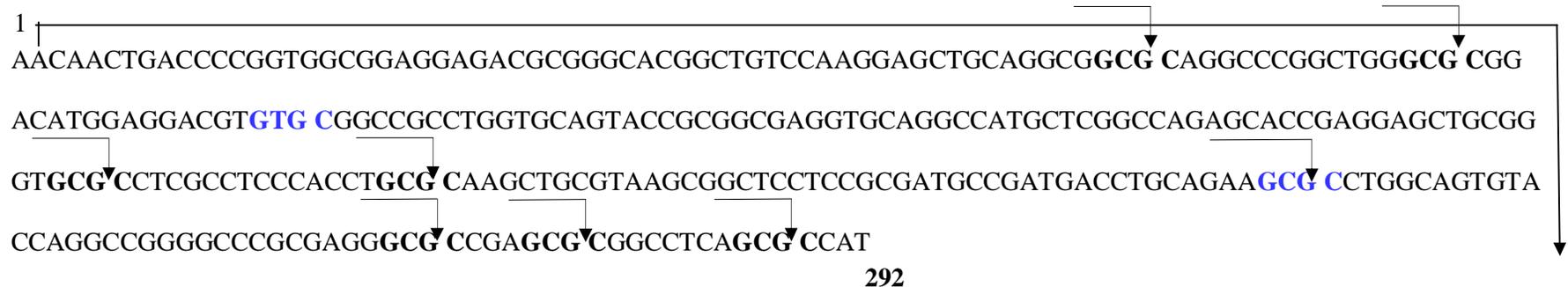
- **GCGC** la séquence reconnue par **HhaI**
- La couleur ● de la séquence représente le fragment de restriction spécifique de chaque allèle.
-  Site de clivage par HhaI.
- **GTG** position de la mutation (**GCG** codant pour **Cys** → **GTG** codant pour **Arg**)
- sites de restriction reconnus par l'enzyme HhaI : (62 78. 97. 169. 187. 235. 270. 277. 288)

APO- E4(Arg-Arg)

(Position de reconnaissance par HhaI

(62 .78. 97. 169. 187 235.270 .277. 288)



APO- E2(Cys-Cys)**(Position de reconnaissance par Hha1 :****(62 .78. 169. 187. 270. 277 .288)****APO- E3(Cys-Arg)****(Position de reconnaissance par Hha1 :****(62 78. 169. 187 235.270 277 288)**

Résumé

L'apoprotéine E (apoE) joue un rôle important dans le métabolisme des lipoprotéines plasmatique comme ligand des récepteurs de la plupart des lipoprotéines. L'objectif de cette étude est de déterminer le polymorphisme de l'Apo E dans la population générale de Constantine et dans les maladies cardiovasculaires (IDM, AVC, AOMI) ainsi que son impact sur les paramètres lipidiques et les facteurs de risque des maladies cardiovasculaires.

Les fréquences alléliques de l'apoprotéine E dans notre population sont ϵ_3 (84.3%), ϵ_4 (10.7%) et ϵ_2 (5%), le génotype ϵ_3/ϵ_3 est le plus fréquent (70.9%) suivie par ϵ_3/ϵ_4 (18.8%), ϵ_2/ϵ_3 (7.9%) et moins fréquent pour les génotypes ϵ_2/ϵ_4 , ϵ_4/ϵ_4 , et ϵ_2/ϵ_2 . Le génotype ϵ_3/ϵ_4 est fortement exprimé chez les IDM (30.7%) et chez les AVCI (29.5%) par rapport aux sujets de référence (18.8%). Le cholestérol et le C-LDL sont diminués chez les sujets ayant l'allèle ϵ_2 par rapport aux sujets ayant ϵ_3/ϵ_3 , alors que l'inverse pour les sujets ayant l'allèle ϵ_4 . les TG sont significativement augmentés chez les sujets présentant l'allèle ϵ_4 par rapport aux sujets ayant le génotype ϵ_3/ϵ_3 . Alors qu'il n'y a pas d'impact de l'allèle ϵ_2 sur les TG.

Les porteurs de l'allèle ϵ_4 et ϵ_3/ϵ_4 présentent une association significative vis-à-vis la survenue de l'IDM comparativement aux sujet porteurs ϵ_3/ϵ_3 avec odds ratio 1.89 [95% CI, 1.30 - 2.75] $p < 0.01$ and 1.94 [95% CI, 1.31 - 2.86] $p < 0.01$ respectivement. La prévalence de l'odds ratio chez les porteurs de l'allèle ϵ_4 est élevée chez l'ensemble des malades AVC et chez les AVCI mais ne présentent pas d'association significative avec la maladie ($p > 0.01$).

Les sujets ayant l'allèle ϵ_2 ne présentent pas de différence significative par rapport aux homozygotes ϵ_3/ϵ_3 en ce qui concerne son implication dans les IDM et AVC.

Ces résultats mettent en évidence une influence des génotypes de l'apo E sur les concentrations des lipides plasmatique, indiquant l'effet protecteur l'allèle ϵ_2 , l'effet délétère de l'allèle ϵ_4 et sa contribution comme facteur de risque dans les maladies cardiovasculaires.

Mots clés : ApoE, Athérosclérose, IDM, AVC, AOMI, maladies cardiovasculaires, polymorphisme

Summary

The apolipoprotein E (apoE) plays an important role in the metabolism of plasma lipoproteins as ligand of receptors of the most of lipoproteins. The objective of this study is to determine the polymorphism of the Apo E in the general population of Constantine and in cardiovascular diseases in myocardial infarctus (MI), cerebrovascular disease CVD, and in Artériopathie of member's inferior AMI subjects as well as its impact on lipid profile and cardiovascular risk factors diseases.

The apoE allele frequencies in our population were ϵ_3 (84.3%), ϵ_4 (10.7%) and ϵ_2 (5%), the genotype ϵ_3/ϵ_3 are the most frequent (70.9%) followed by ϵ_3/ϵ_4 (18.8%), ϵ_2/ϵ_3 (7.9%) and the less frequent for genotypes ϵ_2/ϵ_4 , ϵ_4/ϵ_4 , and ϵ_2/ϵ_2 .

The genotype ϵ_3/ϵ_4 are expressed strongly at the MI (30.7%) and at the CVD (29.5%) compared to control subjects (18.8%). cholesterol and the LDL- C are decreased at subjects having the allele 2 compared to the carriers of genotype ϵ_3/ϵ_3 , whereas the inverse for subjects having the allele ϵ_4 . The TG are increased significantly at the carriers of allele ϵ_4 with regard to subjects having the genotype ϵ_3/ϵ_3 . Whereas there is no impact of the allele ϵ_2 on the level of TG.

The carriers of allele ϵ_4 and ϵ_3/ϵ_4 subjects compared with ϵ_3/ϵ_3 are associated with an increased incidence of myocardial infarctus (MI) with odds ratio 1.89 [95% CI, 1.30 to 2.75] $p < 0.01$ and 1.94 [95% CI, 1.31 to 2.86] $p < 0.01$ respectively.

The prevalence of the odds ratio at carriers of the allele ϵ_4 is raised at the CVD (AVC) and at the AVCI but don't present a significantly association with the disease ($p > 0.01$).

The subjects having the allele ϵ_2 don't present a significant difference with homozygote ϵ_3/ϵ_3 with regard to its implication in the MI and CVD.

These results put in evidence an influence of genotypes of the apoE on lipids profile indicating the protective effect of the allele ϵ_2 , the deleterious effect of the allele ϵ_4 and its contribution as factor of risk in cardiovascular disease.

Keywords: ApoE, Atherosclerosis, IDM, AVC, AOMI, polymorphism, cardiovascular disease

ملخص

البروتين أشحمي (apoE) يلعب دورا هاما في استقلاب الليبوبروتينات اتمصلية كمخلب لأغلب للمستقبلات للبروتينات الشحمية . الهدف من هذه الدراسة هو تحديد الأنماط الوراثية الناتجة عن التغير الجيني للبروتين أشحمي Apo E في عينة من سكان قسنطينة و في فئة من مرضى احتشاء القلب (IDM, AVC, AOMI) و تعيين أثره على تركيز ألد سم المصلية والعوامل المعرضة للإصابة بالأمراض الوعائية القلبية.

أوضحت نتائج الدراسة أنّ توزيع نسب الأليلات في عينة السكان بصفة عامة لمدينة قسنطينة هي كالتالي 3 ε (84.3 %) 4ε (10.7 %) و 2 ε (5 %) يشكل اختلاف ذو دلالة سواء نفسها أو بين عينة السكان و فئة المرضى باحتشاء القلب. النمط الوراثي 3ε/3ε يتواجد بكثافة في العينات المدروسة (70.9%) متبوعا ب 3ε/4ε (18.8%) ثم 2ε/3ε ب (7.9%). و اقل انتشارا 4ε/4ε, 2ε/4ε, و 2ε/2ε. ، في حين أنّ الأليل 4ε المكون خاصة للنمط الوراثي 3ε/4ε يتواجد في العينة المريضة بنسبة أكثر منها في عينة السكان عامة بالمقارنة مع النمط العادي 3 ε/3ε (18.8%) حيث تمثل هذه النسبة ب (30.7%) في أمراض القلب و (29.5%) عند AVCI كما أثبت أنّه يواكب ازدياد في تركيز الكلسترول الكلي و الكلسترول LDL عند الفئة المريضة بينما يعمل 2 ε عكس ذلك بتأثير أقل.

الجليسريدات الثلاثية مرتفعة وذات دلالة عند الأشخاص الحاملين الأليل 4ε مقارنة ب الأشخاص ذو النمط الوراثي 3ε/3ε و أما الأليل 2 ε فليس له تأثير يذكر علي الجليسريدات الثلاثية. الحاملين للأليل 4ε و 3ε/4ε يعتبرون أكثر إصابة للأمراض الوعائية القلبية بالمقارنة للحاملين للنمط الوراثي 3ε/3ε وذلك لارتفاع (odds ratio) بنسبة 1.89 و 1.94 علي التوالي. و قيمة (odds ratio) عند الأشخاص الحاملين الأليل 4ε كذلك مرتفعة عند مرضي AVC و AVCI ولكن ليس ذو دلالة معتبرة للإصابة بالمرض . الحاملين للأليل 2 ε لا يمثلون اختلافا كبيرا ذو دلالة مقارنة للحاملين للنمط الوراثي المتجانس 3ε/3ε فيما يخص الإصابة بالأمراض الوعائية القلبية (IDM) و (AVC) .

خلاصت هذه الدراسة أنّه بالإضافة إلى العوامل الأخرى المعرضة للإصابة بالأمراض الوعائية القلبية يشكل التغير الجيني للبروتين أشحمي Apo E أثرا على اختلاف النسب الشحمية المصلية حيث يشكل الأليل 4ε عاملا معرضا للإصابة بالمرض في حين يشكل الأليل 2 ε عاملا حاميا منها.

الكلمات الدالة: التغير الجيني، احتشاء القلب، تصلب الشرايين، Apo E.