

*L'apolipoprotéine E
allèle epsilon 4*

*Facteur de risque
de la maladie d'Alzheimer ?*

L'apolipoprotéine E allèle epsilon 4

En premier lieu est-il un risque vasculaire ?



Apolipoprotéines E - risque coronaire:

Framingham 1994

- 1034 hommes et 916 femmes âgés de 40 à 77 ans, avec évaluation des F de risque, des lipides et des cardiopathies ischémiques actuelles ou antérieures
 - On retrouve un **taux plus élevé de LDL chez les $\epsilon 4/\epsilon 4$** , comparés aux $\epsilon 3/\epsilon 3$ < ou = à 1,60 gr/L chez les femmes; chez l'homme dans l'apoE $\epsilon 2/\epsilon 2$, les triglycérides sont très élevés > ou = à 5 gr/L
 - La prévalence de cardiopathie ischémique** (ajusté à l'âge, l'HTA, le tabac, l'obésité, le diabète, HDL et LDL) **avec l'allèle $\epsilon 4/\epsilon 4$ est élevée: + 53% chez l'homme** (p = 0,04) et **+ 99% chez la femme** (p = 0,05)
- L'allèle $\epsilon 4/\epsilon 4$ doit être considéré tant chez l'homme que chez la femme comme un facteur de risque coronaire traditionnel**

Jama Vol. 272 No. 21, December 7, 1994

Polymorphisme de l'apoE , taux de LDL, épaississement carotidien, et événements coronariens: *ARIC study*

- Chez 12.491 sujets (US Atherosclerosis Risk in Communities Study) entre 1987 et 2001, ont été étudiés la fréquence des ApoE allèle $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, et $\epsilon 4$ chez les blancs (0.08, 0.77, 0.15) et chez les Afro-Américains (0.11,0.67, 0.22)
- Les allèles n'ont pas prédi les événements CV dans chaque race*
- Les *ApoE $\epsilon 2$ étaient associées à un taux bas de LDL* et les *$\epsilon 4$ à un taux élevé*
- L'épaisseur intima-média de la carotide était reliée aux allèles $\epsilon 2$ et $\epsilon 4$ dans les deux races mais après ajustement avec les lipides *seul l'allèle $\epsilon 4$ était associé à l'épaisseur intima-média chez les Afro-Américains*

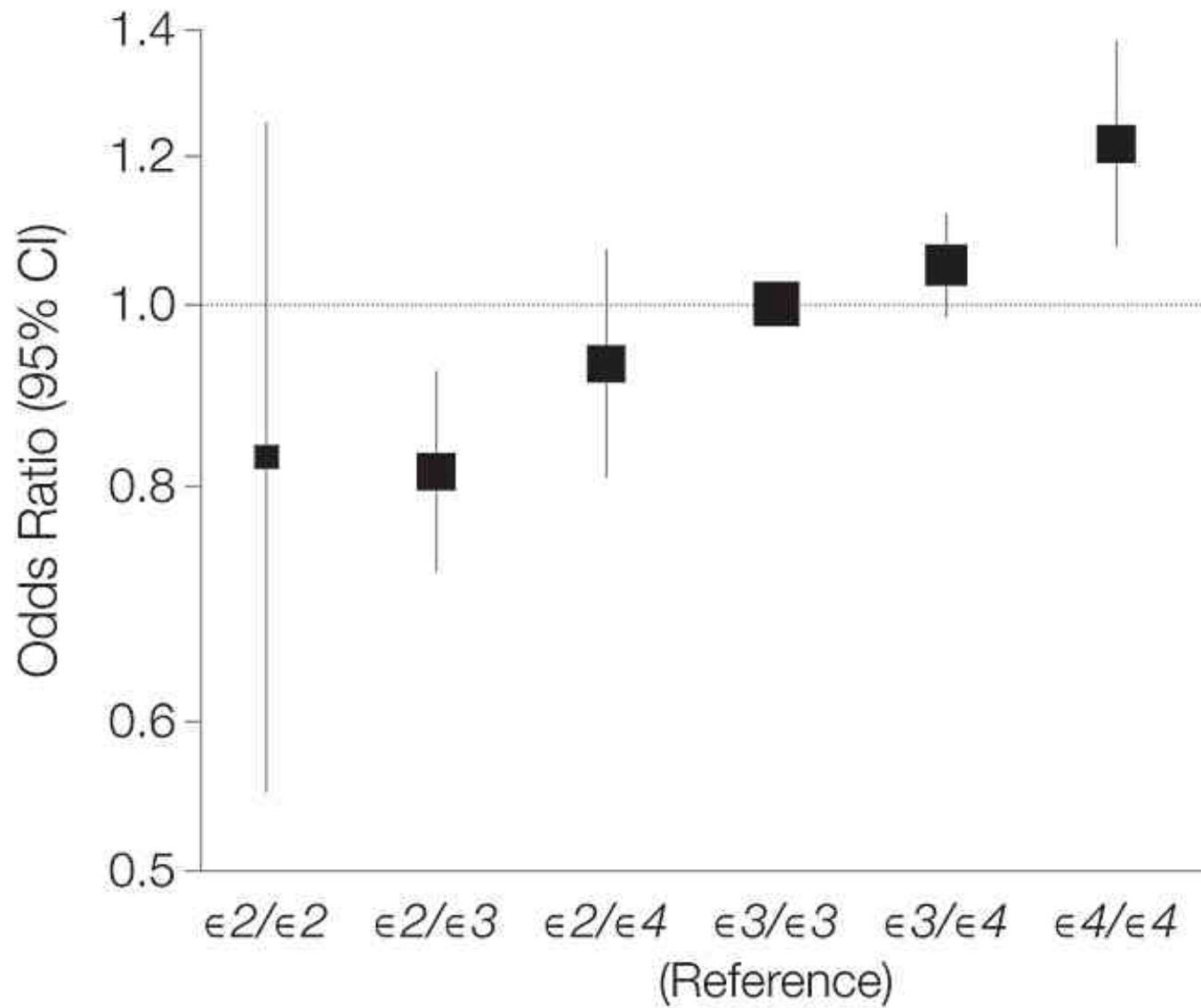
Génotypes de l'apoE et risque cardio-vasculaire: métaanalyse 2007

- Sur 86 067 sujets et 121 études, *les patients avec le génotype de l'Apo E $\epsilon 2/\epsilon 2$ ont un LDL à 1,14 mmol/L, soit - 31% par rapport aux patients qui ont le génotype $\epsilon 4/\epsilon 4$.*
- *La relation entre les différents génotypes ($\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$, $\epsilon 4/\epsilon 4$) et le niveau de LDL et le risque coronaire est approximativement linéaire en référence avec le génotype $\epsilon 3/\epsilon 3$*
- Dans les *petites études et les anciennes métaanalyses, le risque CV du génotype $\epsilon 4/\epsilon 4$ était retrouvé élevé*, mais avec une grande hétérogénéité (nombreux facteurs confondants: taux des apoE, des apoA1 et apo B, marqueurs de l'inflammation, immunité, stress oxydatif...)
Ceci explique que *le risque des événements coronaires liés au génotype $\epsilon 4/\epsilon 4$, était évalué à + 30%* et *en ne tenant compte que des études > à 500 événements le risque n'est plus que de + 6%.*
- Dans les anciennes études, il n'y avait pas de différence de risque *entre les $\epsilon 2/\epsilon 2$ et les $\epsilon 3/\epsilon 3$; il a été retrouvé -20%*

JAMA. 2007;298(11):1300-1311

Risque CV et génotypes de l'apo E 4

Risque coronarien en référence au génotype $\epsilon 3/\epsilon 3$



| No. | $\epsilon 2/\epsilon 2$ | $\epsilon 2/\epsilon 3$ | $\epsilon 2/\epsilon 4$ | $\epsilon 3/\epsilon 3$ | $\epsilon 3/\epsilon 4$ | $\epsilon 4/\epsilon 4$ |
|----------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Cases | 155 | 2075 | 450 | 13 142 | 5019 | 490 |
| Controls | 427 | 5526 | 1175 | 28 115 | 11 161 | 1063 |

Comparaisons avec les anciennes études et multianalyses sur l'apo E 4

Grande hétérogénéité des résultats: pour le risque coronarien OR + 30% et il n'est retrouvé qu'à +6% en comparant les $\epsilon 3/\epsilon 3$ avec les $\epsilon 4/\epsilon 4$
Par contre entre les $\epsilon 2/\epsilon 2$ et les $\epsilon 3/\epsilon 3$ le risque diminue de -5% à -20%

Table 3. Comparison of Findings of the Current Analyses With Those Reported in the Most Recent Previous Meta-analyses of Apolipoprotein E Genotypes

| | $\epsilon 2/\epsilon 3$ vs $\epsilon 3/\epsilon 3$ | | | | $\epsilon 3/\epsilon 4$ vs $\epsilon 3/\epsilon 3$ | | | |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------|
| | Previous Meta-analysis | | Current Analyses | | Previous Meta-analysis | | Current Analyses | |
| | Weighted Mean Difference in Lipid Levels (95% CI) ^a | No. of Participants | Weighted Mean Difference in Lipid Levels (95% CI) ^a | No. of Participants | Weighted Mean Difference in Lipid Levels (95% CI) ^a | No. of Participants | Weighted Mean Difference in Lipid Levels (95% CI) ^a | No. of Participants |
| Cholesterol, mmol/L | | | | | | | | |
| Total | -0.34 (-0.41 to 0.27) | 10 799 | -0.30 (-0.36 to 0.25) | 53 309 | 0.14 (0.08 to 0.19) | 12 441 | 0.13 (0.10 to 0.17) | 60 297 |
| LDL | NA | NA | -0.40 (-0.46 to 0.33) | 44 512 | NA | NA | 0.13 (0.09 to 0.16) | 50 394 |
| HDL | -0.02 (-0.05 to 0.01) | 6948 | 0.04 (0.02 to 0.05) | 50 295 | -0.03 (-0.05 to 0.01) | 8185 | -0.04 (-0.05 to 0.03) | 56 886 |
| Triglycerides, mmol/L | 0.15 (0.07 to 0.22) | 9193 | 0.08 (0.05 to 0.11) | 50 214 | 0.11 (0.06 to 0.15) | 10 716 | 0.10 (0.07 to 0.13) | 56 886 |
| | $\epsilon 2$ Carriers vs $\epsilon 3/\epsilon 3$ | | | | $\epsilon 4$ Carriers vs $\epsilon 3/\epsilon 3$ | | | |
| | Previous Meta-analysis | | Current Analyses | | Previous Meta-analysis | | Current Analyses | |
| | Odds Ratios for Coronary Disease (95% CI) ^b | Case/Control | Odds Ratios for Coronary Disease (95% CI) ^b | Case/Control | Odds Ratios for Coronary Disease (95% CI) ^b | Case/Control | Odds Ratios for Coronary Disease (95% CI) ^b | Case/Control |
| | 0.95 (0.84 to 1.14) | 10 085/20 245 | 0.80 (0.70 to 0.90) | 15 372/34 068 | 1.30 (1.18 to 1.44) | 12 255/23 383 | 1.06 (0.99 to 1.13) | 18 651/40 339 |

Abbreviations: CI, confidence interval; NA, not available.

SI conversions: To convert total cholesterol, HDL, and LDL from mmol/L to mg/dL, divide by 0.0259; triglycerides from mmol/L to mg/dL, divide by 0.0113.

^aDallongeville et al.⁴

^bSong et al.⁴⁹

L'apolipoprotéine E allèle epsilon 4

*Est-ce un risque de démence ou
d'atteinte cognitive ?*



Atteinte cognitive modérée et apoEε4

- Les participants à la **Cardiovascular Health Study Cognitive Study** (3.608 sujets) ont été suivis entre 1991 et 1994 avec une RMI et un scanner cranien. Ils ont été évalués entre 1998 et 1999 pour déceler une démence ou une atteinte cognitive modérée.
- *Une altération modérée des fonctions cognitives est associée* en RMI avec une *atrophie corticale, des infarctus cérébraux*, ainsi qu' *avec la présence de l'apoEε4*

Arch Neurol.

2003;60:1394-1399

L'apolipoprotéine E allèle $\epsilon 4$

Risque indépendant de Maladie d'Alzheimer (MA)

- **L'apoE $\epsilon 4$** est un important prédicteur de démence et de MA; Comparé à l'allèle $\epsilon 3\epsilon 3$, **le risque de développer une démence est accru de + 50% et une MA de + 70%**; en utilisant des antihypertenseurs, comparativement à une non utilisation, le risque passe de + 220% à - 10% pour les démences et de + 230% à + 10% pour la MA
Am J Epidemiol 2001;153:225-31.
- **L'apoE $\epsilon 4$** intervient dans le métabolisme du cholestérol; il s'agit d'un **facteur de risque vasculaire indépendant de la MA**
Ann Intern Med 2002;137:149-155.
- Après un suivi de 21 ans de 1.449 sujets âgés de 65-80 ans, une nutrition avec **apport modéré de graisses insaturées diminue à un âge moyen le risque de démence (OR 0.40)**
Les **graisses saturées augmentent le risque (RR 2.45) en particulier en cas d'ApoE $\epsilon 4$**

Dement Geriatr Cogn Disord 2006; 22: 99-107

L'apolipoprotéine E allèle ε 4

Canadian Study of Health and Aging

- 949 patients de la Canadian Study of Health and Aging 1 (**CSHA**), et 1.413 patients de la **CSHA 2**, suivis 4,6 ans en moyenne.
- Parmi les patients ayant eu un AVC et l'Apo Eε4, la prévalence de démences était de 40% dans la CSHA 1 et 57,6% dans la CSHA 2 et l'incidence de 8,4 pour 100 personnes/an
- Dans les groupes n'ayant pas eu AVC et l'Apo Eε4, la prévalence de démences était plus basse (19,8% et 23,3%) et l'incidence aussi (4,3 pour 100 personnes/an).

L'association d' AVC et de la présence de l'Apo Eε4, est un facteur de risque élevé de démence comparé à leur absence. L'influence de l'AVC sur la démence ne semble pas être modifiée par la présence de l'Apo Eε4

NEUROLOGY 2008;70: 9-16

Démences avec le génotype

ApoE allèle ϵ 4

et traitement hypolipémiant (statine et fibrate)

- L'étude des 3 citées (Bordeaux, Dijon, Montpellier) avec une cohorte de 9.294 sujets
- 32,4% avaient une hyperlipémie, 15,6% étaient sous statines et 13,7% sous fibrates
- ***Le taux de démences parmi les patients sous hypolipémiants était abaissé (OR – 39%), sans différence entre statines et fibrates***
- ***L'hyperlipidémie était associée à un risque plus élevé de démences non maladie d'Alzheimer***
- ***Il n'y avait pas de modification en fonction de la présence ou non du génotype ApoE ϵ 4***

NEUROLOGY 2005; 64: 1531-1538

Conclusions sur l'apolipoprotéine E allèle epsilon 4 et les démences

- Une *atteinte cognitive modérée* est *associée à la présence de l'apoE ϵ 4*
- L'apoE ϵ 4 est bien un *facteur de risque indépendant de démence et de MA*
- Ce risque est *augmenté en cas d'apport de graisses saturées et d'AVC associé, diminué en cas d'utilisation d'antihypertenseurs* (diurétiques en particulier) *et d'hypolipémiants* (statines ou fibrates)
- Une hyperlipémie est associée à un risque plus élevé de démences non maladie d'Alzheimer
- La présence de *l'allèle VLDLR-5-Repeat* (apoE récepteur) est *associé à un risque de démence* (OR + 90%), plus net en cas de démence mixte ou vasculaire

Neurology 2001;56:1183-1188
