

République Algérienne démocratique et populaire
الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

09
02



B.C. 17/09

Université de Jijel

Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et la vie
Département de biologie moléculaire et cellulaire
Mémoire
de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme d'études supérieures (D.E.S)
en Biologie
Option : biochimie

Thème

L'influence de polymorphisme de l'apolipoprotéine E sur les relations existantes entre les facteurs de risque des maladies cardiovasculaires

Membre de jury :
Examineur : M^r Laib.E.
Encadreur : M^{lle} Benseghier. S.

Présenté par :
❖ Gheddar Widad
❖ Tibeche Samira



Promotion 2009

Remerciement

**On tient à remercier dieu, Allah, le tout puissant
le tout miséricordieux.**

*Nous adressons nos remerciements sincères à m^{elle}
Benseghier Salima, notre encadreur, pour sa
patience, sa compréhension et surtout pour sa
gentillesse. Dont le suivi professionnel et la
compétence, ont contribué au déroulement efficace
de ce travail.*

*Nous tenons à exprimer toute notre gratitude à Mr
Laib' Said de nous faire l'honneur d'examiner ce
travail.*

*Nous n'oublions jamais l'aide de nos frères Kamel,
Monir, et Hanan et l'aide du professeur Allab.*

Comme nous tenons à remercier :

*Touts les enseignants de l'université de Jijel,
surtout les enseignants du département de biologie
moléculaire et cellulaire.*

*Les bibliothécaires de l'université de Constantine
pour son aide dans notre recherche
bibliographique.*

SOMMAIRE

<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>CHAPITRE I : Les maladies CVM et le rôle de l'hérédité</u>	
I.1. L'athérosclérose	2
I.1.1. L'histoire naturelle de la maladie	3
I.1.2. La génétique de l'athérosclérose	3
I.2. La thrombose	4
I.3. L'infarctus de myocarde	5
I.4. Les accidents vasculaires cérébraux.....	5
I.5. L'impact de l'hérédité dans les maladies cardiovasculaires	6
I.5.1. Approche de génotype non mesuré	6
I.5.2. Approche de génotype mesuré	6
<u>CHAPITRE II : Les facteurs de risque des maladies cardiovasculaires</u>	
II.1. Les facteurs de risque modifiables.....	8
II.1.1.1. L'hyperlipidémie	8
II.1.1.2. L'hypertriglycéridémie	9
II.1.2. L'hypercholestérolémie	9
II.1.3. Le diabète sucré	10
II.1.4. L'hypertension artérielle.....	10
II.1.5. L'obésité	11
II.1.6. Le tabagisme	11
II.1.7. L'alcool	12
II.1.8. le régime alimentaire	12
II.1.9. Le stress	13
II.2. Les facteurs de risque non modifiables	13
II.2.1. Le sexe et l'âge	13
II.2.2. Les antécédents familiaux.....	13

II.3. Les principaux facteurs de risque des mcv	13
---	----

CHAPITRE III : Le polymorphisme de l'apo E

III.1. L'apolipoprotéine E.....	15
III.1.1. Le gène de l'apolipoprotéine E	15
III.1.2. La structure de l'apolipoprotéine E.....	16
III.1.3. Le polymorphisme de l'apolipoprotéine E.....	16
III.2. La distribution de l'apoE dans l'organisme	19
III.3. Les récepteurs de l'apo E	19
III.3.1. Le récepteur des LDL (LDLR).....	20
III.3.2. LDL-receptor related protein (LRP)	20
III.3.3. Le récepteur Scavenger	21
III.4. Le rôle de l'apoE dans les maladies cardiovasculaires	21
III.5. L'apo E et le métabolisme de lipides	22
III.5.1. Le rôle de l'apo E dans le métabolisme de lipides.....	22
III.5.2. L'influence de Polymorphisme de l'apo E sur les niveaux de lipides	22

CHAPITRE IV : L'influence de polymorphisme d'apoE sur les relations existantes entre les facteurs de risque de maladies cardiovasculaires

IV.1. L'influence de polymorphisme d'apo E sur les taux des lipides selon le sexe	25
IV.2. L'influence de polymorphisme de l'apo E chez les fumeurs	26
IV.2.1. Relation entre les niveaux de lipides et de lipoprotéines sanguins et le tabagisme	26
IV.2.2. L'influence de polymorphisme de l'apo E sur les relations existantes entre les niveaux de lipides et le tabac	26
IV.3. L'influence de polymorphisme de l'apo E chez les obèses.....	27
IV.3.1. Relations entre les niveaux de lipides et de lipoprotéines sanguins et l'obésité	27
IV.3.2. L'influence de polymorphisme de l'apo E sur les relations existantes entre les niveaux de lipides et l'obésité.....	27
IV.4. L'influence de polymorphisme de l'apo E chez les diabétiques	30

IV.4.1. Relations entre les niveaux de lipides, de lipoprotéines sanguins et le diabète	30
IV.4.2. L'influence de polymorphisme de l'apo E sur les relations existantes entre les niveaux de lipides et le diabète	30
<u>CONCLUSION</u>	31
Références bibliographiques	32

Liste des tableaux

TABLEAU 1 : les facteurs de risque de maladies cardiovasculaire.....	14
TABLEAU 2 : les substitutions des aa dans les isoformes d'apo E.....	17
TABLEAU 3 : les principaux récepteurs de l'apo E dans les différents tissus.....	19
TABLEAU 4 : l'influence de polymorphisme d'apo E sur les lipoprotéines de sang selon le sexe.....	24
TABLEAU 5 : l'influence de polymorphisme d'apo E sur les relations existants entre les niveaux de lipides, les lipoprotéines et le tabac chez les hommes.....	26
TABLEAU 6 : l'influence de polymorphisme d'apo E sur les relations existants entre les niveaux de lipides, les lipoprotéines et le tabac chez les femmes.....	26
TABLEAU 7 : l'influence de polymorphisme de l'apo E sur la relation entre l'indice de la masse corporelle, les lipides de sang, et les lipoprotéines.....	28
TABLEAU 8 : l'influence de polymorphisme de l'apo E sur la relation entre le ratio taille/hanches, les lipides, et les lipoprotéines.....	29

Liste des figures

FIGURE 1 : La structure de la plaque del'athérosclérose.....	02
FIGURE 2 : Le développement de l'athérosclérose à la thrombose	04
FIGURE 3 : Histogramme représente L'augmentation de risque selon le nombre de facteurs existants.....	08
FIGURE 4 :L e gène del'apolipoprotéines.....	15
FIGURE 5 : La structure de l'apolipoprotéinesE.....	16
FIGURE 6 : La structure de l'apo E3, E4,E2.....	18
FIGURE 7 :L e récepteur des LDL.....	20
FIGURE 8 : Lerécepteurscavenger.....	21

GLOSSAIRE

ADVENTICE : un évènement subit

ANGORE : douleur thoracique peut irradier vers le cou, le machoire inferieur, ou les bras due à une mauvaise irrigation du cœur

ARTERE CORONNAIRE : vaisseau irrigant cardiaque

EPICARDE : la membrane qui tappisse le myocarde en enterieur

EPIPLOON : membrane qui tapisse les parois de l'abdomen et enveloppe les viscères abdominaux

DIASTOLE : paroide de relaxation musculaire et de remplissage des ventricules cardiaques

EMBOLIE : c'est l'obstruction des artères par les dépôts lipidiques

EXON : portion de gène codant pour des acides aminés conservés après que la transcrit primaire d'ARN_m à été épissé

FENTE LABIO-PALATISEE : malformation caractérisé par une fente de la lèvre superieur et/ou de palais

GENE : unité fondamentale de l'hérédité

GENE CANDIDAT : gène qui compte tenue des propriétés ou de son produit protéique, est considéré comme le gène provoquant une maladie génétique spécifiques

GENOTYPE : constitution allélique d'un individu sur un locus

HETEROZYGOTE : sujet qui possède deux allèles différents sur un locus

HOMOZYGOTE : individu possédant à un locus des gènes de même allèles

HYPERTROPHIE : l'augmentation du volume d'un tissu ou d'un organe

ISCHEMIE : une anémie positionnelle résultant d'un accuement des veines et des artères par des dépôts lipidiques

INCIDENCE : c'est une influence directe de la maladie

INSUFISANCE CARDIAQUE : l'incapacité du cœur d'assurer la fonction de sa pompe

INTIMA : la partie antérieure des veines

INTRON : séquence d'ADN trouvant entre deux exons, il est transcrit dans l'ARN_m primaire, mais est épissé au cœur de la formation des transcrit mature d'ARN_m

LOCUS : localisation d'un gène donné sur un chromosome

MALE FORMATION CONGENITALE : anomalie morphologique présente dès la naissance

MACROPHAGE : type de phagocyte qui ingère des microbes étranges et les présente à sa surface à fin qu'il soit reconnu par des récepteurs des cellules t

MEDIA : la partie intermédiaire des veines

MYOCARDE : muscle du cœur

NECROSE : mort d'une cellule ou d'un tissu organique

PHENOTYPE : caractéristique observée chez une personne, produite par l'interaction des gènes et de l'environnement

POLYMORPHISME : locus dont le quelle deux ou plusieurs allèles ont des fréquences géniques supérieur à 0,01 dans une population. Lorsque ce critère n'est pas rempli le locus est monomorphisme

RECEPTEUR : structure de la surface cellulaire sur lequel se lient à des particules extracellulaires.

STASE : ralentissement prononcé ou arrêt de la circulation d'un liquide dans l'organisme

STENOSE : retrecissement pathologique conginital ou acquise du calibre d'un organe

SYSTOLE : phase du cycle cardiaque correspart à la contraction des des oreillttes puis celles des ventricules

TRIMERE : le cas dont laquelle la protéine est constituée par trois partie

ABRÉVIATIONS

Apo E : apolipoprotéine E

Apo B : apolipoprotéine B

AVC: accident vasculaire cérébral

HDL: high density lipoprotein

HDL -chol: high density lipoprotein-cholesterol

IDM: infarctus de myocarde

LDL: low density lipoprotein

LDL-chol: low density lipoprotein-cholesterol

LDLR: low density lipoprotein receptor

LRP: LDL-receptor related protein

MCV: maladie cardiovasculaire

TG: triglycéride

VLDL: very low density lipoprotein

introduction

Les principaux organes de système cardiovasculaire sont le cœur et les vaisseaux sanguins. Ce système transporte l'oxygène, les nutriments, les hormones et d'autres substances vers les cellules (Elain, 2000). Les maladies multifactorielles de ce système constituent le groupe le plus important et le moins bien compris des pathologies humaines (Braunwald et al., 2002).

Les maladies multifactorielles sont influencées par la combinaison de l'action d'un gène unique exerçant des effets importants ; et d'un terrain multifactoriel dans lequel des gènes et des facteurs environnementaux supplémentaires possèdent chacun des faibles effets individuels (Lynn., 1991). Il est possible d'identifier un certain nombre de ces "facteurs de risque " trouvés à un niveau élevé chez des sujets qui deviendront ultérieurement malades : le diabète sucré, l'obésité, le tabagisme, et l'hypertension artérielle sont les facteurs de risque dominants (Jan., 2005).

L'athérosclérose est l'une des maladies cardiovasculaires multifactorielles, et au même temps, elle représente la cause la plus fréquente de coronaropathies : elle peut éventuellement avoir comme conséquence un infarctus de myocarde, et lorsqu'elle se produit dans les artères qui alimentent le cerveau ; elle peut être à l'origine d'un accident vasculaires cérébral (Lynn, 2004). En raison du rôle essentiel joué par les lipides de sang dans la formation de l'athérosclérose, de nombreuses études se consacrent à déterminer l'origine génétique de la variation de taux des lipoprotéines circulants (Lynn, 2004). Le plus connue concerne l'apo E avec trois isomorphes majeurs (E2, E3, E4) et plusieurs isomorphes mineurs (Luc, 1991).

Un grand nombre d'études, ont été effectuées sur plusieurs populations à travers le monde pour déterminer le rôle de l'apo E dans le métabolisme de lipides et son intervention dans les maladies cardiovasculaires, mais les études qui sont concentrées sur la relation de ce polymorphisme avec les facteurs de risque des maladies cardiovasculaires sont très rares.

Notre travail est reposé sur le polymorphisme de l'apo E, parce que ce polymorphisme expliquerait à lui seul, 7% de la variabilité du cholestérol total dans le sang (Davignon et al., 1988). Il est pour le but de faire un regard sur le rôle de ce polymorphisme dans les variations des taux des lipides dans le sang et est-ce-que ce rôle peut influencer les relations entre les lipides, les lipoprotéines et les autres facteurs de risque des maladies cardiovasculaires. Et donc, pour avoir un exemple des effets de l'hérédité dans la genèse des maladies cardiovasculaires.

Chapirte I

Les maladies cardiovasculaires
multifactorielles et le rôle de l'hérédité

Les maladies de l'appareil circulatoire, nommées maladies cardio-vasculaires, sont pour la plupart des affections graves, susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital. C'est notamment le cas de l'hypertension artérielle (HTA), des cardiopathies ischémiques, des maladies vasculaires cérébrales, des troubles du rythme cardiaque et de l'insuffisance cardiaque. L'une de leurs caractéristiques est d'être souvent liée entre elles (Maile et al., 2008).

L'expression de nombreuses maladies fréquentes comme les maladies cardiovasculaires est déterminée par un fond génétique, des facteurs environnementaux, et le style de vie. Un caractère est appelé multifactorielle si des multiples gènes sont présumés interagir avec des facteurs environnementaux (Branwald et al., 2002). Fait important ; les allèles impliqués ne sont, dans la grande majorité de cas, pas des délétères, mais confèrent seulement une successibilité accrue à la maladie (Feingold, 2005). De nombreux malformation congénitaux, comme la fente labio-palatisé, ainsi que de nombreuse affections touchants l'adulte, notamment l'infarctus de myocarde et l'athérosclérose, appartiennent à cette catégorie (Lynn et al., 2004).

1.1. L'athérosclérose

L'OMS définit l'athérosclérose comme une association variable de remaniements de l'intima des grosses et moyennes artères, consistant en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguines, de tissu fibreux et de dépôt calcique, le tout accompagné de modification de la média (Olivier et al., 1983) (Figure 1).

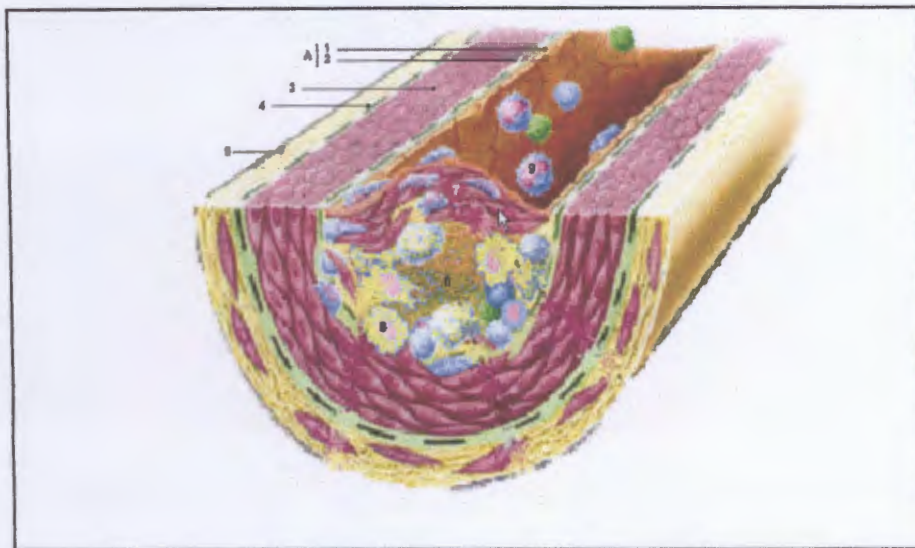


Figure 1 : schéma de structure de la plaque d'athérosclérose (Ross et al., 1976)

- A. Intima, 1. Endothélium, 2. Membrane limitante interne, 3. Media, 4. Membrane limitante externe, 5. adventice, 6. Noyau lipidique, 7. Chape fibromusculaire (CML), 8. Cellule spumeuse, 9. Monocyte.

I.1.1. L'histoire naturelle de la maladie

L'athérosclérose est une pathologie chronique complexe et typique passant souvent inaperçue avant de se compliquer et qui affecte un nombre considérable de personnes (Tunstall-Pedoe et al., 1994). Elle commence dès la tendre enfance : des stries lipidiques peuvent être observées chez des nouveaux nés. Les mêmes stries lipidiques peuvent être constatées dans les artères coronaires une dizaine d'années plus tard. Ces stries lipidiques évoluent lentement en zones d'infiltration de l'intima par des macrophages remplis de lipides (esters de cholestérol surtout) qui deviennent des cellules spumeuses. Avec le temps, on retrouve au niveau de ces zones trois principaux éléments : cellules spumeuses, cellules musculaires lisses (CML) et lipides extracellulaires. A la puberté, environs 65% des adolescents présentent une accumulation substantielle de cellules spumeuses et de CML. L'étendue des stries lipidiques augmente à partir de la deuxième et la troisième décennie de la vie puis régresse au fur et à mesure que des lésions plus avancées prédominent. L'athérome provient vers 30 ans, caractérisé par de larges zones de lipides extracellulaires qui peuvent déformer l'architecture cellulaire normale (Cefalu et al., 1997). Chez l'homme, elle se développe en plusieurs années. Après une phase silencieuse ; l'athérosclérose peut être symptomatique. Les premiers signes annonciateurs de l'athérosclérose peuvent être des événements cliniques aigus comme l'infarctus de myocarde, un accident vasculaire cérébral ou une morte subite (Branwald et al., 2002).

L'athérosclérose est la principale cause de mortalité dans les pays développés. Elle débute fréquemment chez les jeunes pour se manifester par des sténose (Zimmerman et al., 2005).

D'abondants travaux épidémiologiques ont identifié des variables maladies qui sont liés à l'athérosclérose (principalement coronaire) (Loïc, 2004) : angine de poitrine, infarctus du myocarde, mort subite, accident vasculaire cérébral et artériopathie oblitérante des membres inférieurs (Tunstall-Pedoe et al., 1994).

Les maladies caractériellement résultantes d'une obstruction partielle ou complète due à l'athérosclérose sont :

- La maladie coronarienne : angine de poitrine stable et instable, infarctus de myocarde ;
- Les troubles de l'irrigation de cerveau et l'attaque cérébrale ;
- Les troubles de l'irrigation des jombs ;
- L'insuffisance rénale (Zimmerman et al., 2005)

C'est en fait la fraction de cholestérol présente dans la circulation sous la forme de LDL (lipoprotéine de faible densité) qui exerce une action athérogène. Ce sont surtout les LDL oxydées qui semblent faire preuve d'un pouvoir athérogène élevé. En effet, ces particules, contrairement aux LDL natives, peuvent être captées par les «*scavenger receptors*» des macrophages qui se transforment ainsi en cellules spumeuses (Theisen, 1999).

I.1.2. La génétique de l'athérosclérose

La mise en évidence d'une prédisposition familiale à l'athérosclérose et ses complications en dehors de toute transmission héréditaire de facteurs de risque connus laisse envisager l'existence de facteurs génétiques offrant en voie de recherche en plein

développement. L'hérédité est très certainement un facteur de risque important d'athérosclérose, mais, qu'il est plus difficile à quantifier (Emmerche, 1998).

1.2. La thrombose

La thrombose est l'événement majeur de l'évolution de l'athérosclérose (Castaine et al., 1993). C'est la formation d'un caillot : c'est-à-dire des masses intracardiaques différentes à celle des tumeurs, dans les cavités vasculaires (les artères, les veines, et les capillaires), ou cavités cardiaques durant la vie (Assalah., 1998).

Le caillot ainsi formé peut avoir quatre destins :

- Il peut accroître le volume de la plaque d'athérosclérose qui se réendothéliale et revient à un état stable : c'est le mode de création de plaque vieille ;
- Il peut gêner l'écoulement de sang et créer une situation d'instabilité : c'est le cas de l'angore instable ;
- Il peut se fragmenter et migrer en aval réalisant des embolies distales : de volume d'autant plus important que la plaque ulcérée est plus volumineuse ;
- Il peut occlure l'artère et créer une ischémie aigüe dont l'évolution vers la nécrose dépend de l'existence ou non d'une circulation de suppléance (Castain et al., 1993).

La stase veineuse est le mécanisme principale à l'origine de la thrombose et s'observer dans les circonstances fréquentes qui sont l'immobilisation, la maladie veineuse préexistée et l'insuffisance cardiaque (Francoual et al., 1983).

La lésion localisée d'athérome est tour d'abord une traînée lipidique, dépôt de triglycérides et de cholestérol dans certaines cellules musculaires et le tissu qui les entoure (Exposito et al., 1999) (Figure 2).

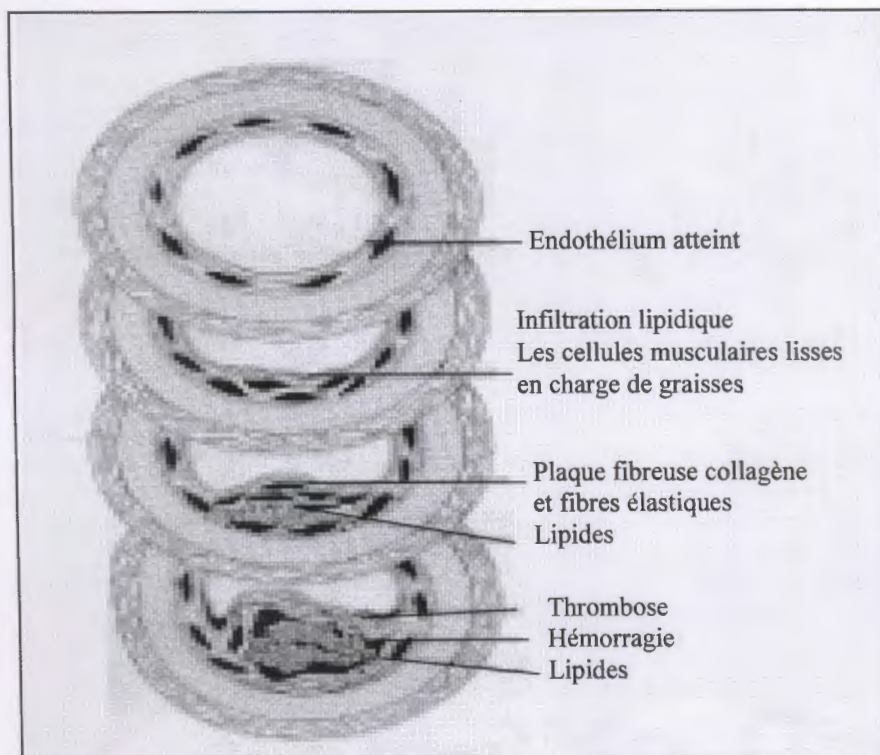


Figure 2 : Le développement de l'athérosclérose à la thrombose (Picard et al., 1981)

I.3. L'infarctus de myocarde

L'infarctus de myocarde est une nécrose ischémique systématisée du muscle cardiaque, le plus souvent due à une thrombose occlusive brutale d'une artère coronaire (Perlemuter et al., 2005). La présentation clinique classique de cette maladie comporte une douleur thoracique aigue irradiant parfois au bras ou à la machoire. Elle peut se présenter de façon atypique et même parfois silencieuse (William et al., 2005). Elle passe par les stades anatomiques suivants :

- La première semaine est celle de la nécrose fraîche et de la réaction périfarctoides d'inflammations aseptique.
- Le premier mois est celui de l'infarctus encore frais au sein du quelle les fibres myocardiques se résorbent pour faire place à un tissu conjonctif jeune de granulation
- Le premier trimestre est celui de passage progressif de la sclérose dite molle à une sclérose dure et atrophique (Belair, 1984).

I.4. Les accidents vasculaires cerebraux (AVC)

La plupart des maladies cérébrovasculaires se manifestent par un déficit neurologique de survenue soudaine. Ce déficit peut rester inchangé, s'améliorer rapidement ou s'aggraver progressivement. C'est ce début aigue d'un déficit neurologique qui définit l'accident vasculaire cérébrale (Braunwald et al., 2002).

L'OMS définit un AVC comme «le développement rapide de signes cliniques localisés (ou globaux comme dans les hémorragies sous-arachnoïdiennes), de déficit, ou dysfonction cérébral durant plus de 24 heures ou conduisant à la mort, sans cause apparente autre qu'une origine vasculaire.

Un AVC est un processus dynamique qui implique une atteinte organique ou fonctionnelle du Parenchyme cérébral consécutif à une lésion vasculaire (Collège, 1999). L'accident vasculaire cérébrale peut provenir de l'obstruction d'une artère (accident vasculaire cérébral ischémique) ou de sa rupture (accèdent vasculaire cérébral hémorragique) (Lynn et al., 2004). Les accidents vasculaires cérébraux ischémiques dus à une réduction de la perfusion cérébrale. Il s'agit fréquemment de lésions artérioscléreuses de la crosse aortique. Le caillot qui se détache, migre jusqu'à occlure un vaisseau plus distal et à interromper la perfusion cérébrale en aval (Braunwald et al., 2002).

Les accidents vasculaires cérébraux présentent une tendance à l'agrégation familiale. Outre les accidents familiaux et les gènes spécifiques, plusieurs facteurs ont été identifiés comme aggravant le risque d'accident vasculaire cérébral. Ce sont notamment l'hypertension, l'obésité et l'athérosclérose (Lynn et al., 2004).

Les AVC sont la deuxième cause de mortalité dans le monde et dans les pays en voie de développement, derrière les maladies cardio-vasculaires, devant les maladies infectieuses, notamment les infections pulmonaires ou diarrhéiques, la tuberculose, le sida ou le paludisme (Iopizard et al., 2006).

En 2005, le nombre de décès dans le monde liés aux AVC était estimé à 5,7 millions, 87% d'entre eux intéressant les pays en voie de développement (Strong et al., 2007).

I.5.L'impact de l'hérédité sur les MCV:

Les maladies génétiques représentent une large part de la charge pathologique totale présente sur la population pédiatrique et adulte. La plupart des maladies courantes chez l'adulte comme les cardiopathies comportent des atteintes génétiques (Lynn et al., 2004).

Lorsque l'on regarde plus précisément l'étude de la génétique chez l'être humain, nous avons là encore différentes approches (Ruiz, 2000). Deux stratégies d'analyse différentes ont été utilisées pour étudier le rôle de l'hérédité au sein des maladies multifactorielles : l'approche du génotype non mesuré et l'approche du génotype mesuré (Sing et al., 1988).

I.5.1. Approche de génotype non mesuré

Cette approche permet de faire des estimations de la contribution de l'hérédité (Pérusse et al., 1987). Pour arriver aux relations causales, il faut faire appel soit à des études prospectives avec certains biais, soit aux études familiales. Il existe plusieurs types d'études familiales ; d'une part, les études de liaisons où l'on compare la fréquence de certaines mutations génétiques chez les sujets malades sur plusieurs générations, pour voir si on a une liaison entre la maladie et le marqueur génétique (Ruiz, 2000).

L'approche est essentiellement statistique, et la robustesse statistique d'une association entre deux caractéristiques ne permet pas à elle seule de préjuger que l'une des caractéristiques est une cause ou une conséquence de l'autre. L'association peut être d'une autre nature : les deux caractéristiques peuvent être, par exemple, toutes deux conséquences d'une autre cause (Duster, 2005).

Malheureusement, dans le cadre des maladies cardiovasculaires qui surviennent à l'âge adulte, souvent les parents sont décédés. Il est donc difficile d'étudier les maladies cardiovasculaires par ce type d'approche (Ruiz, 2000).

I.5.2. Approche de génotype mesuré

L'identification des gènes potentiellement impliqués dans les interactions gène-environnement influencent la survenue des maladies cardiovasculaires reste limité par la nécessité de recourir à des gènes candidats déjà connue à partir des données physiopathologiques publiées (Florence et al.; 2002) c'est-à-dire des gènes qui nous semblent importants sur le plan physiopathologique et qui pourraient être associés à une maladie cardiovasculaire. Il y'a une étude de la différence de fréquence de certains polymorphismes ou de mutations chez les individus malades versus les non malades. Ainsi un établissement des facteurs de risque génétiques (Ruiz, 2000).

Cette approche est basée sur la mesure directe des gènes et permet d'étudier "l'architecture génétique" (Sing et al., 1988).

La contribution des gènes au métabolisme lipidique est particulièrement bien illustrées comme des gènes candidats (Mooser et al., 2001). L'approche gène-candidat a été faite sur les lipoprotéines lipases, la lipase hormono-sensible, les récepteurs et sur les récepteurs α et β des lipoprotéines. Ainsi que d'autres gènes codants de transporteurs des acides gras et des acyl-stimuline-protéines (Ruiz, 2000). Parmi ces gènes,

l'apolipoprotéine E (apo E) a fait l'objet de nombreuses études en raison de son polymorphisme, et de son rôle important dans le métabolisme des lipoprotéines et, par conséquent, dans le risque d'athérosclérose et de MCV (Gregg et al., 1988).

Chapitre II

Les facteurs de risque des maladies
cardiovasculaires multifactorielles

Un facteur de risque cardiovasculaire se définit comme un facteur pour lequel l'exposition du patient à ce facteur augmente le risque de survenue de la maladie coronarienne alors que la suppression ou l'amélioration de ce facteur diminue le risque (Marchecourt, 2005). En réalité on distingue deux groupes de facteurs de risque : les facteurs de risque modifiables et les facteurs de risque non modifiables. Le tabagisme, l'hypertension artérielle, l'hyperlipidémie, et le diabète sucré sont les principaux facteurs de risque modifiables. Des antécédents familiaux d'accidents vasculaires précoces, l'âge, et le sexe sont bien sûr des facteurs de risque non modifiables (William et al., 2005). Les problèmes sont encore compliqués par le fait que les facteurs de risque cardiovasculaire ne sont pas toujours isolés (Turpin et al., 1999).

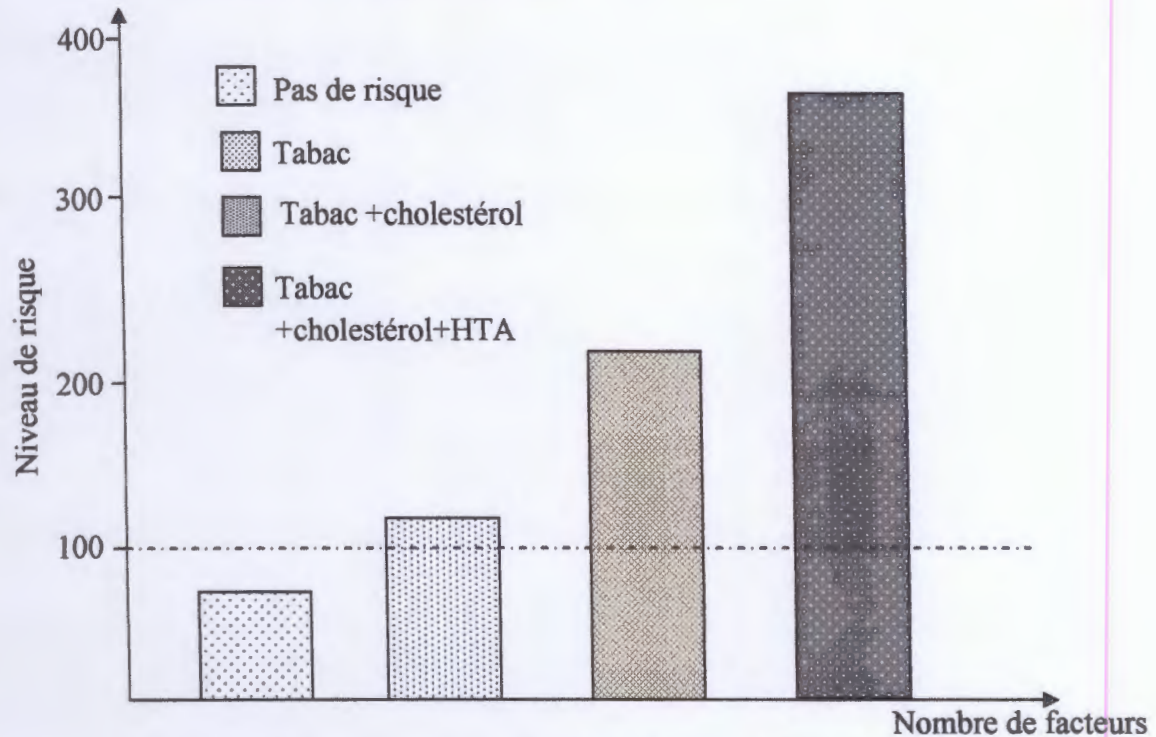


Figure 3 : Histogramme représente l'augmentation de risque selon le nombre de facteurs existants (Picard et al., 1981).

II.1. Les facteurs de risque modifiables

II.1.1. L'hyperlipidémie

Les lipides, ou fractions lipidiques circulantes, peuvent être divisées en cholestérol (CH) : libres ou estérifié, triglycérides (TG), phospholipides, et acides gras (AG). Cependant, ces fractions ne circulent pas, dans le sang, de façon isolée. Ils circulent inclus dans des particules plus ou moins volumineuses, appelées lipoprotéines constituants de deux fractions : lipidique et protéique, ce sont : HDL (*High Density Lipoproteins*), les LDL (*Low Density Lipoproteins*), les IDL (*Intermediar Density Lipoproteins*), VLDL (*Very Low Density Lipoproteins*) et les CM (*ChyloMicrons*) (Turpin et al., 1999).

Un contrôle des fractions lipidiques plasmatiques permet de classer les anomalies de lipides circulants en plusieurs types d'anomalies : augmentation de cholestérol et/ou des triglycérides : on parle d'hyperlipidémie (Turpin et al., 1999).

Il est plus exacte de parler l'hyperlipoprotéinémie car toutes les hyperlipidémies sont liées à l'excès d'une ou plusieurs lipoprotéines (seul l'augmentation des HDL aurait des conséquences favorables correspondant -peut être- à un catabolisme accrue de cholestérol (Monsalier et al., 1992).

II.1.1.1. L'hypertriglycéridémie

Elle semble d'avantage jouer le rôle de marqueur de risque que de facteur athérogène, sauf peut être chez les diabétiques (Jan, 2005). Il s'agit d'une augmentation des lipoprotéines VLDL, et l'athérosclérose est encore la principale complication (Turpin et al., 1999).

II.1.1.2. L'hypercholestérolémie

Le cholestérol est une molécule indispensable à la vie, ne serait-ce que parce qu'elle entre dans la constitution des membranes des cellules de l'organisme et qu'elle est le point de départ de la synthèse de certaines hormones. Une partie de cholestérol de l'organisme circule dans le sang. C'est l'excès de cette fraction circulante qui est pathologique (Turpin et al., 1999).

Le cholestérol est véhiculé dans le plasma lié à des protéines formant ainsi les lipoprotéines. Parmi les lipoprotéines retrouvées dans le sang, Il existe deux variétés principales qui sont importantes pour le transport de cholestérol :

- Les LDL ; c'est sous cette forme que le cholestérol est amené aux cellules : plus les concentrations de LDL est élevée : plus le risque athéroscléreux est important.
- Les HDL ; c'est sous cette forme que le cholestérol excédentaire est exporté des cellules : plus les concentration des HDL sont élevée ; plus le risque athéroscléreux est faible (Castain et al., 1993).

Des taux élevées de cholestérol plasmatique total à jeun en présence des triglycérides sont presque toujours associés à des concentrations élevées de LDL-cholestérol (LDL-CH), puisque les LDL transportent environ 65 à 75 % des cholestérol plasmatiques (Braunwald et al., 2002).

L'hypercholestérolémie est, certainement, le facteur de risque le mieux établi. La relation entre le cholestérol et l'athérosclérose est exponentielle sans seuil (Emmerch, 1998). Ce sont surtout les LDL oxydées qui semblent faire preuve d'un pouvoir athérogène élevé. En effet, ces particules, contrairement aux LDL natives, peuvent être captées par les «*scavenger receptors*» des macrophages qui se transforment ainsi en cellules spumeuses («*foam cells*») (Theisen, 1999), Les LDL petites et denses, en raison de leur susceptibilité à l'oxydation et de leur capacité à pénétrer la paroi artérielle, exercent également un rôle athérogène important, même lorsque les valeurs absolues de LDL ne sont pas très élevées (Theisen, 1999).

L'hypercholestérolémie peut donner des dépôts de cholestérol au niveau artériel, relativement parallèle au degré de l'hypercholestérolémie, situé :

- Au niveau des artères coronaires ; la diminution de débit de perfusion du muscle cardiaque au repos et surtout lors d'une épreuve d'un effort.

- Au niveau des artères cérébrales et des artères des membres inférieurs : les plaques d'athérosclérose, plus ou moins développées, sont bien visibles (Turpin et al., 1999).

II.1.2. Le diabète sucré

Le diabète sucré est une des maladies chroniques les plus fréquentes. Il est responsable d'une diminution de la qualité et de l'espérance de vie. Il englobe un ensemble des troubles métaboliques fréquents qui présentent le phénotype d'hyperglycémie (Braunwald et al., 2002).

Le diabète est également un facteur de risque majeur (Capet et al., 2001). Dans l'étude de Framingham (1949), l'incidence de maladie cardiovasculaire est deux fois plus élevée chez l'homme et trois fois chez la femme en présence de diabète par comparaison avec les non-diabétiques. Les accidents ischémiques surviennent plus fréquemment chez les diabétiques non-insulinodépendants (de type 2) que chez les diabétiques de type 1 (insulinodépendants) (Jan., 2005). Cependant que, l'incidence de l'athérosclérose de gros vaisseaux et de l'infarctus de myocarde est augmentée chez les diabétiques insulinodépendants ou non. Les diabétiques, peuvent également avoir un dysfonctionnement myocardique, et il est probable que la cardiomyopathie diabétique intervienne dans l'excès de morbidité et de mortalité cardiovasculaire de ces malades (Braunwald et al., 2002).

Le diabète modifie le profile lipidique, avec une augmentation de triglycérides et une baisse de HDL, tout en favorisant des modifications des LDL, qui sont plus denses, et plus athérogène. Le rôle de l'insuline, comme facteur de risque athérogène reste très discuté (Emmerch, 1998). L'absence de l'insuline active se marque par des anomalies de métabolisme lipidique : la lipogenèse est diminuée, la lipolyse accrue. Les AG sont métabolisés en permanence vers le foie, qui produit trop de glycérides, d'où augmentation des lipoprotéines sanguines VLDL (Exposito et al., 1999).

II.1.3. L'hypertension artérielle (HTA)

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) on parle d'hypertension artérielle lorsque la pression artérielle, mesuré en position couchée, est supérieure ou égale à 160/65 mm Hg lors de trois consultations différentes (Fernet et al., 2005). Elle est observée chez approximativement 25 % de la population adulte de la plupart des pays développés (Lynn et al., 2004).

Le rôle de l'HTA a été mis en évidence par de nombreuses études épidémiologiques, le risque cardiovasculaire est double pour chaque augmentation de 20 mm Hg pour la systolique, et 10 mm Hg pour la diastolique (Jan, 2005).

Les effets de la pression artérielle sur la paroi vasculaire sont complexes : des forces de cisaillement favorise l'adhésion des monocytes a l'endothélium (Emmerch, 1998).

L'hypertension artérielle peut faciliter les dépôts de cholestérol sur la paroi par des phénomènes physiques (augmentation de pression sur les artères altérant leur perméabilité (Jean, 1997).

II.1.4. L'obésité

Autres dénominations : BMI (*Body Mass Index*), IMC (Indice de Masse Corporelle), IQ (Indice de Quetelet) = poids /taille². L'unité est donc le kg/m². La surcharge pondérale est définie comme un BMI entre 25 et 29.9 kg/m².

L'obésité correspond à un BMI de 30 kg/m² et plus et on parle d'obésité pathologique (ou morbide) pour un BMI de 40 kg/m² et plus (Capet et al., 2001).

On peut en fait différencier plusieurs types d'obésité : l'obésité dite féminine ou ganoïdes (répartition de l'excès en graisse surtout aux hanches, et aux membres inférieurs) est très peu athérogène et l'obésité dite androïde (affectant le segment supérieur du corps) est très athérogène (Jean, 1997).

Le poids de cœur est, chez l'obèse, largement supérieur à celui d'un sujet normopendéral, on observe fréquemment une filtration graisseuse épicaudique et myocardique entraînant une anomalie fonctionnelle de type hypertrophie ventriculaire gauche. De même, à cause de l'augmentation des besoins métaboliques de surplus cardiaque ; le débit cardiaque augmente. L'implication d'un développement excessif du tissu adipeux entraînant ces complications dans le métabolisme de glucides et de lipides, augmente le risque de diabète, et donc, indirectement des maladies cardiovasculaires (vael et al., 1997)

Il est intéressant de remarquer que l'obésité de segment supérieur du corps s'accompagne, obligatoirement, d'une surcharge de toutes les réserves graisseuses à l'intérieur de ventre, c'est-à-dire, de toutes les graisses dans les intestins, les épiploons, qui sont dégradables et transformables par le foie. Il est probable que le flux d'acides gras qui en résulte vers le foie favorise la création et la production de VLDL puis des LDL, ce qui explique la relation directe entre ce type d'obésité et l'athérosclérose (Jean, 1997).

II.1.5. Le tabagisme

Le tabac intervient surtout comme un facteur de risque des artériopathies périphériques, mais aussi des cardiopathies ischémiques, et de l'athérosclérose aortique (Jan, 2005) et le bénéfice de l'arrêt de tabac sur la prévention de l'infarctus de myocarde et sur la mortalité subite est certain (Emmerch, 1998).

La consommation du tabac multiplie le risque de la maladie par deux quelque soit le sexe, chez les anciens fumeurs, la mortalité coronaires se situe entre celle des non-fumeurs et celle des fumeurs (Emmerch, 1998).

Les mécanismes d'action sont multiples, mais il semble bien que le tabac et ses constituants, nicotine et autres alcaloïdes et oxyde de carbone ; interviennent à plusieurs niveaux (Jan, 2005) la nicotine qui est un stimulant, provoque une sécrétion d'adrénaline, cette hormone accélère le rythme cardiaque et élève la tension artérielle. L'oxyde de carbone, de son côté, agit sur la composition du sang car il se combine avec l'hémoglobine dans les globules rouges. Ces effets combinés rendent le sang plus coagulable, donc plus susceptible de provoquer des thromboses. Le phénomène s'explique lors qu'on sait que la fumer agit sur les plaquettes (Picard et al., 1981).

II.1.6. L'alcool

L'alcool n'est pas un facteur de risque d'athérosclérose, mais, un facteur protecteur (Emmerch, 1998). Des études récentes indiquent généralement une incidence de cardiopathies plus forte chez les non-buveurs et les grands buveurs, avec des taux plus favorable, au contraire, chez les buveurs dont la consommation est faible ou modérée (OMS, 1982). Tout fois des études plus détaillées ont montré que c'est surtout la fraction HDL-2-cholestérol qui serait protectrice de cardiopathies ischémiques. Alors que, la consommation d'alcool augmente essentiellement la fraction HDL-3-cholestérol (Kornitzer, 2001).

L'hypertension artérielle apparait plus fréquemment chez les consommateurs de l'alcool que chez les non-buveurs (Kornitzer, 2001).

II.1.7. L'activité physique

Le risque d'infarctus de myocarde est multiplié par 1,9 chez les sédentaires par rapport a non-sédentaires (Emmerch, 1998). De nombreuses résultat ont montré un effet favorable d'une activité physique régulière sur l'incidence et le développement des maladies cardiovasculaires. Cette protection pourrait être due principalement a un effet sur la pression artérielle, les lipides plasmatiques, et l'obésité (Fernet et al., 2005).

Il est démontré que la pratique d'une activité physique régulière aide à améliorer le profile lipidique en diminuant le LDL-cholestérol (LDL-chol), et en augmentant le HDL-cholestérol (HDL-chol). Elle diminue aussi les TG en augmentant la sensibilité des tissus périphériques à l'insuline (Turpin et al., 1999).

II.1.8. Le régime alimentaire

Le régime alimentaire a une influence directe sur un bon nombre de facteurs de risque. Le cholestérol, les graisses saturées, les sucres simples, un excès d'apport calorique constituent des risques, tandis que les fruits et légumes, fibres alimentaires et certaines vitamines le diminuent (Capet et al., 2001).

Les influences des facteurs nutritionnels ne sont que des hypothèses en terme de pathogénie de l'athéromateuse ; et les preuves scientifiques disponibles à ce propos sont en révision constante :

- Un excès de calories, indépendamment du type d'aliment qui les fournit, mène à l'obésité, à l'hypertension, au diabète et à d'autres problèmes.
- L'ingestion de trop grandes quantités de cholestérol augmente la cholestérolémie totale et les LDL.
- Les acides gras saturés augmentent le taux de LDL-chol (Capet et al., 2001).

La responsabilité des graisses a été démontrée dans diverses études épidémiologiques mettant en évidence une relation nette entre la mortalité d'origine cardiovasculaire et l'apport alimentaire en graisse saturées (William., 2005), mais cette contribution à l'apparition de l'athérosclérose est plus difficile à interpréter. On ne peut pas en effet considérer que chacun soit également exposé aux méfaits d'une alimentation : certaines

II.1.9. Le stress

Le stress est un facteur de risque indépendant peut faire monter la tension par contraction vasculaire. Par ailleurs, l'adrénaline, molécule libérée par l'organisme lors d'un stress favorise le métabolisme lipidique est induit une augmentation des AG. Cette augmentation des AG peut participer à la formation de lésion d'athérosclérose (Fernet et al., 2005).

II.2. Les facteurs de risque non modifiables

II.2.1. Le sexe et l'âge

Beaucoup d'études épidémiologiques et d'essais cliniques étaient centrés sur les hommes. On estime actuellement qu'il existe des différences significatives entre les sexes dans les maladies qui touchent à la fois les hommes et les femmes (Braunwald et al., 2002). La femme est en effet protégée jusqu'à la ménopause (Emmerch, 1998) : les œstrogènes semblent augmenter les taux de HDL, alors que la testostérone les fait diminuer (Fernet et al., 2005).

Les manifestations cliniques patentes de l'athérosclérose débutent généralement vers les 4^{ème} à 5^{ème} décennies chez l'homme, et avec un décalage d'une dizaine d'années chez la femme. Quatre vingt pour cent des infarctus de myocarde surviennent chez des sujets de plus de 65 ans (Emmerch, 1998).

D'une façon générale, la femme fait les mêmes complications vasculaires que l'homme, mais avec 10 à 15 ans de retard (Turpin et al., 1999).

II.2.2. Les antécédents familiaux

Des facteurs génétiques jouent un rôle très important dans la genèse d'une maladie cardio-vasculaire et dans le développement de plusieurs de ses facteurs de risque majeurs. Mais la plupart de ces facteurs génétiques ne sont exprimés que par une interaction avec des facteurs liés aux styles de vie, donc modifiables (Capet et al., 2001).

Un historique familiale mentionne que de nombreux membres de la famille souffrent à un jeune âge de maladies des artères coronaires et d'athérosclérose devrait suggérer un risque accru pour la prédisposition génétique. Dans l'hypercholestérolémie familiale, par exemple, les complications coronariennes surviennent souvent au même âge quelle que soit la génération (Braunwald et al., 2002).

Les facteurs de risque qui exposent le plus à l'athérosclérose et à d'autres maladies cardiovasculaires sont le diabète, l'obésité, dyslipoprotéinémie (hypercholestérolémie et hyperglycémie) et le tabagisme (Steinberg, 1986) (tableau 1).

Tableau 1: les facteurs de risque de MCV (Castain, 1993)

	Facteurs de risque
diabète	Le risque de cardiopathie ischémique est multiplié par 2,8 s'il existe un diabète connu.
obésité	Le risque de cardiopathie ischémique est doublé si poids plus 120% du poids idéal. ce n'est pas un facteur de risque indépendant (risque médié par l'HTA et l'hypercholestérolémie).
hypertriglycéridémie	Ce n'est pas un facteur de risque chez l'homme mais c'en est chez la femme.
L'alcool	Son rôle est controversé : -souvent associé a l'HTA -protège de l'IDM.
sédentarité	Le risque de mortalité cardiovasculaire est multiplié par 1,9.

Chapitre III

Le polymorphisme de l'apolipoprotéine

E

L'apolipoprotéine E est mentionné dans la littérature d'abord comme une protéine riche en arginine identifiée pour la première fois en 1973 par Shore et al. comme un constituant des VLDL (Shore et al., 1973)

III.1. L'apolipoprotéine E (apo E)

L'apolipoprotéine E (Apo E) est une glycoprotéine de 266 acides aminés avec une masse moléculaire de 34,000 Da, elle est un composant de différentes classes des lipoprotéines dans le plasma qui sont les : *very low density lipoproteins* (VLDL), *high density lipoproteins* (HDL) et les *chylomicrons* (CM) (Weisgraber, 1986).

Plusieurs auteurs ont révélé la capacité qu'avait l'Apo E à déterminer la densité métabolique des lipoprotéines. Cette capacité touchée en particulier les lipoprotéines riches en triglycérides et en cholestérol et qualifiées de résidu de chylomécron et de VLDL correspondants à la fraction lipoprotéiques de densité intermédiaire (LDL) (Gregg et al., 1998).

III.1.1. Le gène de l'apolipoprotéine E

Le gène de l'apolipoprotéine E est un membre de la famille des gènes des apolipoprotéines, les autres membres de cette famille multigénique sont l'apo A1, l'apo A2, l'apo A3, l'apo A4, l'apo C1, l'apo C2, et l'apo C3 et l'apo B. Il est situé sur le bras long du chromosome 19 en 19q13, 2 étroitement lié au complexe génique apoC1/C2 (Eikner et al., 2002). Ce gène comporte quatre exons séparé par trois introns, il s'étant sur 3597 nucléotides et code pour un ARN_m de 1163 nucléotides. Les tailles des quatre exons de l'extrémité 5' à l'extrémité 3' sont respectivement 44, 66, 193 et 860 nucléotides, celles des introns sont de 760, 1092, et 582 nucléotides (Khoja, 2007). Le premier exon est non codant ; le deuxième exon code pour un peptide signal (18 acides aminés), le troisième exon pour les 61 premiers acides aminés, et le quatrième pour l'essentiel de la protéine mature (Amari, 2008). La transcription de cet gène produit un polypeptide de 299 acides aminés (aa) (Rall et al., 1982) (Figure 4).

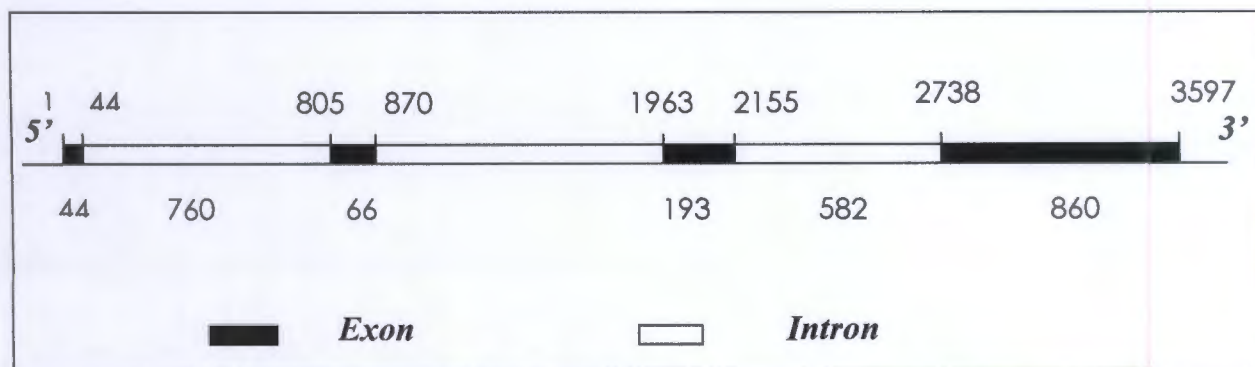


Figure 4 : le gène de l'apolipoprotéine E (Amari, 2008)

III.1.2. La structure de l'apolipoprotéine E

L'Apo E donne deux domaines structuraux correspondants à deux domaines fonctionnels, qui peuvent être individualisés par clivage à la thrombine, elle est composée de trois parties (Wilson et al., 1991) (Figure 4).

- La partie N-terminal « *receptor binding domain* » (1-191) (22KD) (Namba et al., 1991) comporte quatre hélice amphiphiles de 22 acides aminés (caractéristique des apolipoprotéine) arrangés de façon antiparallèle et un domaine riche en acides aminés basiques(lysine et arginine) (Hixon et al., 1990). Ce domaine présente un site de fixation à l'héparine (142-147) et de liaison avec le récepteur de LDL (141-155). les résidus basiques forment un domaine de charges positives qui interagir avec les charges négatives des récepteurs LDL (Boumendjel, 2008).

- La partie C-terminal (216-299) (10KD) contient trois hélices constituées respectivement des acides aminés (203-223), (225-266), et (268-289) (Ziada, 2006). Ce domaine joue un rôle majeur dans le transport de lipides grâce à un site de liaison aux lipides (244-272). Ainsi que dans la métamérisation de l'apo E. Plus précisément, le fragment (263-286) semble jouer un rôle crucial dans la liaison aux lipides en particulier l'association de l'apo E aux VLDL (Wilson et al., 1991).

- La partie (192-215) 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 localisé sur la thréonine en position 194 (Hixon et al., 1990).

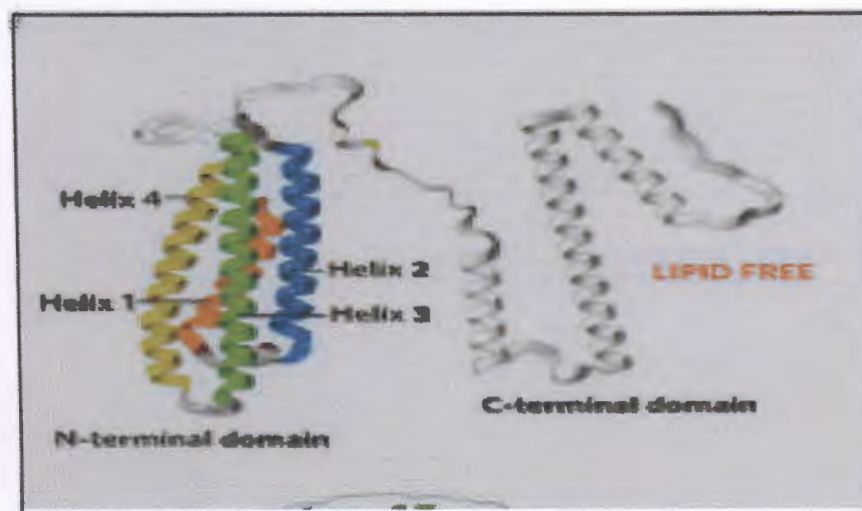


Figure5 : La structure de l'apolipoprotéine E (www.the-scientist.com)

III.1.3. La polymorphisme de l'apolipoprotéine E

L'apo E est une protéine polymorphe associée aux lipoprotéines plasmatique (Urablik et al., 2002). La structure de gène est polymorphique avec trois allèles communs : * ϵ 2, * ϵ 3, et * ϵ 4 qui produisent trois isoformes de cette protéine (Siest et al., 1995): 3 sont homozygotes (E2/E2, E3/E3, E4/E4), et 3 sont hétérozygotes (E2/E3, E3/E4, and E2/E4) (Marian, 1998), et qui vont différer par leur point isoélectrique. L'apo E4 étant la plus basique et l'apo E2 la plus acide (Ruiz, 2000). Entre ces variantes, l'apo ϵ 3 représente l'allèle le plus fréquent (> 60%) dans toutes les populations étudiées et

1995): 3 sont homozygotes (E2/E2, E3/E3, E4/E4), et 3 sont hétérozygotes (E2/E3, E3/E4, and E2/E4) (Marian, 1998), et qui vont différer par leur point isoélectrique. L'apo E4 étant la plus basique et l'apo E2 la plus acide (Ruiz, 2000). Entre ces variantes, l'apo ϵ_3 représente l'allèle le plus fréquent (> 60%) dans toutes les populations étudiées et l'allèle ϵ_4 est le plus rare (Eichner et al., 2002). La fréquence allélique de l'Apo ϵ varie dans la population parce que le polymorphisme de son locus varie de 16% à 53% selon la population (Davignon et al., 1998).

Les Points de modifications sont les caractéristiques moléculaires de ce polymorphisme dans les bases de l'azote, ce qui provoque le remplacement d'un acide aminé dans les positions 112 et 158 de la chaîne peptidique (tableau2) (Davignon et al., 1998) : l'apo E3 contient une cystéine en position 112 et une arginine en position 158 (figure 5). L'apo E2 a une cystéine dans les deux positions (figure 7), et l'apo E4 a une arginine dans les deux positions (figure 6) (Weisgraber, 1981).

Tableau 2 : les substitutions des aa dans les isoformes d'apo E (Amari, 2008)

isoforme	allèle	Résidu112	Residu158
Apo E2	ϵ_2	Cys (TGC)	Cys (TGC)
Apo E3	ϵ_3	Cys (TGC)	Arg (CGC)
Apo E4	ϵ_4	Arg (CGC)	Arg (CGC)

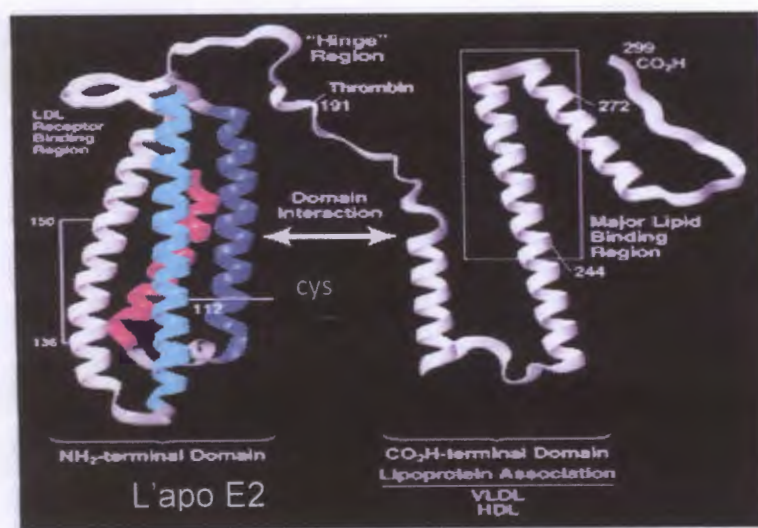
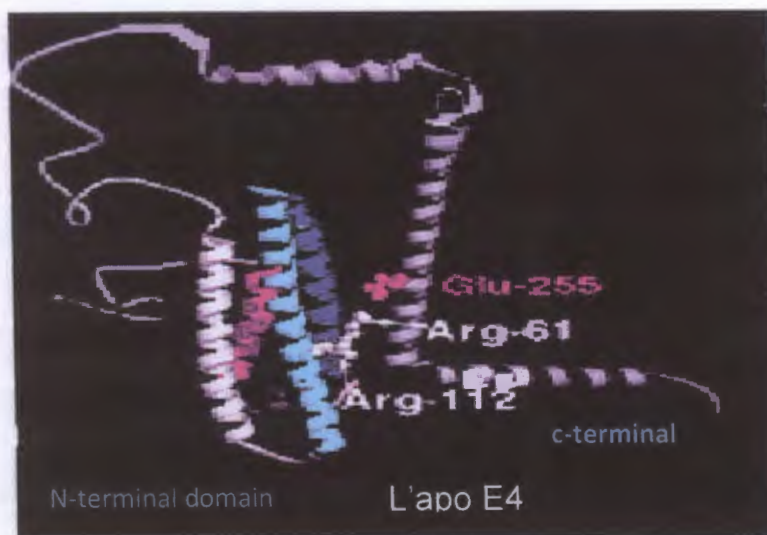
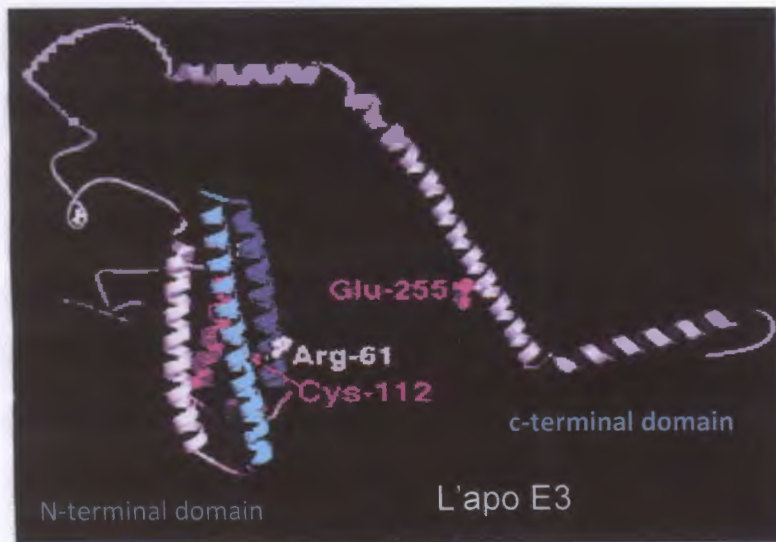


Figure6 : la structure de l'apo E3, E4 et E2 (www.gladstone.ucsf.edu)

Le polymorphisme du gène de l'apo E a également une forte influence sur le niveau des produits de ses gènes : $\epsilon 2$ est associé avec une forte concentration de l'apo E et $\epsilon 4$ avec une faible concentration (Hanis, 1991). L'apo E4 et E3 ont approximativement la même affinité pour les récepteurs des lipoprotéines, apo E2 se lie avec moins de 2 % de cette force (Siest, 1995).

Les VLDL et les remmenant des chylomicrons et des VLDL porteurs d'apo $\epsilon 4$ sont métabolisés et captés par les hépatocytes chez l'humain plus rapidement que les porteurs d'apo $\epsilon 2$ par rapport aux lipoprotéines associées à l'apo $\epsilon 3$ (Zech et al., 1984).

III.2. La distribution de l'apo E

L'apoE est présent dans les organes où le cholestérol joue un rôle important, car elle sert à la captation cellulaire de cholestérol, à son transport, et à sa redistribution à l'intérieur de cet organe (Davignon, 2002), L'apolipoprotéine E est majoritairement synthétisée dans le foie (> 90%), mais également dans des autres tissus, comme le cerveau, les poumons, les reins, et les macrophages. Il est sécrété comme une protéine glycosylée (Mahley, 1988).

III.3. Les récepteurs de l'apo E

L'apo E est le premier ligand pour deux récepteurs le récepteur des LDL (nommé B/E récepteur) trouvé dans le foie et des autres tissus, et un récepteur spécifique pour l'apo E trouvé dans le foie (Eichner et al., 2002) (Tableau 3).

Tableau 3: les principaux récepteurs de l'apoE dans les différents tissus (Ziada, 2006)

nom	famille	Principaux tissus
LDLR.	Récepteurs des LDL.	Foie, muscle, cerveau, cellules endothéliales de capillaire cérébrale, et cœur.
LRP.	Récepteur des LDL.	Foie, cerveau, et poumon.
Récepteur scavenger.	Récepteurs scavenger.	Cellules microgliales.

III.3.1. Le récepteur des LDL (LDLR)

Le récepteur de LDL est une protéine de 839 acides aminés présentant plusieurs parties fonctionnelles. A partir de l'acide aminé C-terminal, la protéine comprend une partie intra-cytoplasmique permettant l'internalisation de récepteur, une portion intra-membranaire (22 acides aminés) puis plusieurs segments situés à l'extérieur de la cellule dont celui constitué de motifs répétitifs qui fixent l'apoB ou l'apoE (Luc et al., 1991) (Figure 8)

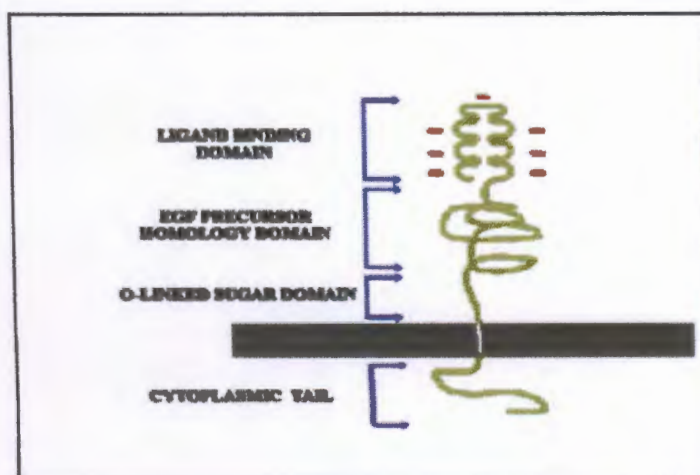


Figure 7 : la structure du récepteur des LDL (LDLR) (www.uottawa.co)

Le polymorphisme des isoformes E2, E3, et E4 intervient au niveau de site d'interaction avec les récepteurs LDL et entraînent des changements de charge, ces changements pourraient modifier les interactions avec les récepteurs. L'isoforme E2 serait moins affines que E3 et E4, l'isoforme E4 est le plus affine (fernet et al., 2005).

III.3.2. LDL-receptor related protein (LRP)

Les lipoprotéines résultant du catabolisme des chylomicrons et des VLDL, appelées remmenant de chylomicrons et des VLDL, la reconnaissance de ces remmenant par le foie se fait par l'apo E présente à la surface de ces lipoprotéines qui se lie à une protéine appelée LRP (Luc et al. 1991). Ce récepteur agit en tant que site de liaison ; et pour suite permettre la présentation de ligant à un récepteur spécifique ou l'endocytose du complexe apo E-lipoprotéine (Fernet et al., 2005).

L'apo E2 est moins affine pour le récepteur LRP que l'apoE3 ou l'apoE4 (fernet et al., 2005).

III.3.3. Le récepteur scavenger

Le récepteur scavenger fut découvert en 1979. Ces récepteurs apparaissent comme des trimères, chaque monomère est constitué de 450 acides aminés (type 1 ou type A) ou de 349 acides aminés (type 2 ou type B) (Figure 9). La différence entre les deux types de récepteur est une séquence de 110 acides aminés riche en cystéines présente dans le type 1 et absente dans le type 2 (De genes et al., 1991)

La réceptrice "poubelle" ou récepteur "scavenger" de classe A (type 1) est essentiellement présente sur les macrophages. Il en existe différents types qui peuvent capter les LDL essentiellement lorsqu'elles sont modifiées par des phénomènes d'oxydation (Sail et al., 2007).

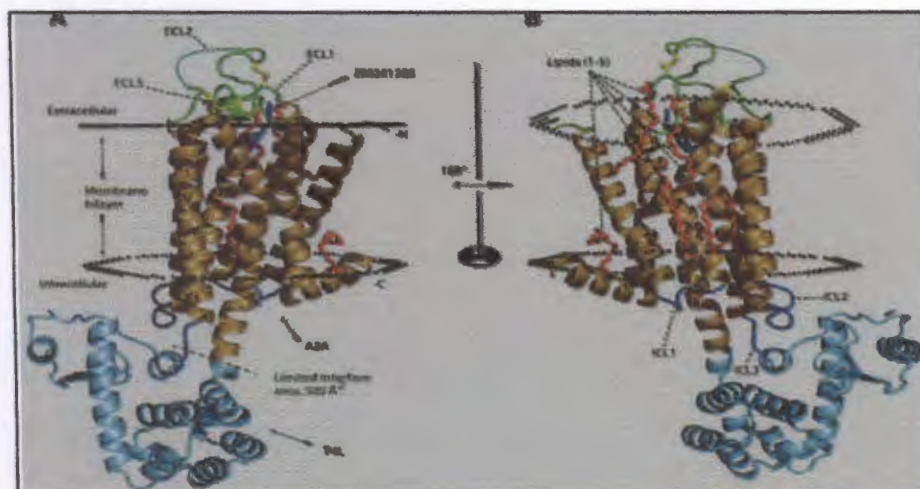


Figure 8: la structure de récepteur scavenger (www.aatcg3d.org.sca)

III.4. Le rôle de l'apo E dans les maladies cardiovasculaires

Un grand nombre de gènes polymorphiques est associé avec la susceptibilité à des maladies cardiovasculaires, comme le gène de l'apo E (Mahley, 1988). Des niveaux élevés de LDL sont associés avec une augmentation considérable de risque de maladies cardiovasculaires (MCV) (Sing, 1985).

Compte tenu de la forte incidence de la haute concentration de cholestérol total et le LDL-chol plasmatique sur l'apparition de maladies coronariennes et l'effet de l'apo E 2 / 3 / 4 sur le polymorphisme de ces paramètres, la polymorphisme d'apo ϵ (2 / 3 / 4) est soupçonnée module le risque de coronaropathie (De genes et al., 1994).

Les différentes études apportent des éclairages différents, les études des cas-témoins comme la *ECTIM study* montrent que l'apo-E4 est associée à des taux plus élevés de cholestérol, la *RAS study* démontre un risque accru de maladies coronariennes et l'étude *AUTOPSIC* montre que les sujets porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ ont une athérosclérose plus importante (Ruiz, 2000).

La présence du génotype $\epsilon 4$ augmenterait le risque de mortalité coronarienne par deux. A l'heure actuelle, on considère que le polymorphisme de l'apo E est associé à des taux de lipides différents et à un risque accru de maladie coronarienne. L'apo E4 module les taux de LDL et de HDL-cholestérol et cet effet est dépendant du sexe, du groupe

taux de lipides différents et à un risque accru de maladie coronarienne. L'apo E4 module les taux de LDL et de HDL-cholestérol et cet effet est dépendant du sexe, du groupe ethnique, du taux de lipides, de l'alimentation, et des interactions avec d'autres gènes comme le gène de l'hypercholestérolémie familiale. La résultante a un effet direct sur le risque de maladie coronarienne et sur le risque de maladie coronarienne mortelle mais il nous manque encore les études familiales (Ruiz, 2000)

III.5. L'apo E et le métabolisme de lipide

III.5.1. Le rôle de l'apo E dans le métabolisme de lipides

Les lipoprotéines sont des particules sphériques constituées de plusieurs centaines de molécules de lipides et de protéines. Elles assurent le transport des lipides dans le sang. Les principaux lipides sont les triglycérides et le cholestérol; celles-ci sont non-solubles dans l'eau et forment la majeure partie des lipoprotéines. Une faible partie du cholestérol (non estérifié) est soluble dans l'eau ; ces molécules recouvrent la surface des particules et servent d'interface entre ces dernières et le plasma (Capet et al., 2001).

Les apolipoprotéines sont les seules protéines présentent sur la surface des lipoprotéines. L'apo E, comme les autres apolipoprotéines, aide la lipoprotéine pour se stabiliser et se fusionner dans le sang (Siest, 1995).

L'apolipoprotéine E (apo E) joue un rôle crucial dans le métabolisme des lipides (Ruiz, 2000). Elle est incorporée au niveau de la structure des chylomicrons, des lipoprotéines de très faible densité (VLDL), et des lipoprotéines de haute densité (HDL). (Mahley et al., 1983) en tant que ligand de différents récepteurs de surface cellulaire, y compris les lipoprotéines de basse densité *LDL-receptor*, le *LDL-receptor related protein* et les lipoprotéines de très faible densité *VLDL-receptor*. Elle va servir de ligand pour la liaison aux différents récepteurs de ces lipoprotéines (Boerwinkle et al., 1988).

III.5.2. L'influence de Polymorphisme d'apo E sur les niveaux de lipides

L'apo E contribue d'avantage à la variabilité du taux de cholestérol normale que tout autres gènes identifiés à ce jour dans le métabolisme du cholestérol (Eikner et al., 2002). L'isoforme E4 est un marqueur de risque de MCV, il est associé avec une augmentation du cholestérol sérique et une augmentation de risque de MCV, alors que l'apoE2 est associé avec des niveaux faibles de cholestérol sérique et pourrait avoir un risque protecteur (Fernet et al., 2005).

La conversion des résidus de VLDL en LDL est réduite chez les individus porteurs de l'allèle $\epsilon 2$. Les déficiences se traduisent par une augmentation de chylomicrons et des résidus des VLDL dans le plasma. Ce qui pour effet d'induire une augmentation de nombre de récepteurs, d'où un taux plus bas de cholestérol et de LDL-CH plasmatiques, et un taux élevé des TG que chez les individus (E3/E3). Si les individus sont porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ ($\epsilon 4/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 4$), le nombre de récepteurs B/E se trouve ainsi diminué, d'où des niveaux plus élevés de cholestérol et LDL (Ziada, 2006).

Schématiquement les personnes avec un phénotype E2/E2 ont un niveau plus bas de cholestérol LDL, les phénotypes E3/E2, E3/E3, E4/E4 sont associés avec des concentrations de LDL-chol respectivement bas, moyen ou élevés. Ceci est vrai semblablement lié au fait que les lipoprotéines de densité intermédiaire qui se fixent sur le récepteur LDL par l'intermédiaire de l'apoE sont mieux internalisées lorsque le

phénotype est E3/E4 que lorsqu'il est E2/E2 (Bachelot et al., 1994).). Par conséquent, les effets génétiques de l'apo E 2 / 3 / 4 polymorphisme sur le cholestérol plasmatique total variance, est pensée pour être l'un des plus puissants composants génétiques dans la régulation du taux de cholestérol (Sing et al., 1985).

CHAPITRE IV

L'influence de polymorphisme de
l'apolipoprotéine E sur les relations entre
les facteurs de risque des maladies
cardiovasculaires

Il existe une abondante littérature sur le polymorphisme d'apo E et les tentatives de ce locus associé à des nombreux phénotypes. La plus grande partie est liée aux maladies cardiovasculaires ou les facteurs de risque de maladies cardiovasculaires (Eikner et al., 2002).

Parmi ces littérature, il existe plusieurs études des interactions entre l'apo E et les effets éventuelles modificateurs des maladies cardiovasculaires comme le diabète, l'obésité, et le tabac (Eikner et al., 2002).

IV.1. L'influence de polymorphisme de l'apo E sur le taux de lipides selon le sexe

L'influence de polymorphisme d'apo E sur les niveaux de lipides dans le sang se diffère selon le sexe, les niveaux de lipides et des lipoprotéines sont différents chez les hommes selon l'allèle porté, cependant chez les femmes cette différence est retrouvée seulement pour LDL-chol et le cholestérol total.

Pour les deux sexes, les niveaux de cholestérol et de LDL-chol sont plus faibles chez les porteurs de l'allèle ε2 par rapport à eux qui portent l'allèle ε3. Par contre les HDL-chol sont plus fortes chez tel sujets (Cryer et al., 1976).

Le résultat obtenu par Gaétanne et al en 1990 dans une étude sur 114 hommes et 142 femmes à Lac-Saint-Jean confirme ces données (tableau 4).

Tableau 4 : l'influence du polymorphisme de l'apo E sur les lipoprotéines de sang selon le sexe (Gaétanne et al., 1994).

variables	Hommes				Femmes			
	E2 (n=48)	E3 (n=130)	E4 (n=52)	X ²	E2 (n=60)	E3 (n=103)	E4 (n=39)	X ²
LDL-chol	0,82*	0,86*	0,87°	0,59	0,82*	0,83*	0,81*	0,11
HDL-chol	-0,37*	0,10	0,07	8,28*	-0,15	-0,14	0,24	4,45
CH-TG	0,72*	0,29*	0,42*	12,3*	0,41*	0,46*	0,49*	0,26
LDL-HDL	-0,46*	-0,04	0,04	8,62*	-0,31*	-0,34*	0,03	3,98
LDL-TG	0,54*	0,11	0,18	8,17*	0,26*	0,37*	0,47*	1,34
HDL-TG	-0,55*	0,46*	-0,55*	0,83	-0,43*	-0,47*	-0,30	1,13

$X^2_{95}(df=2)=5,99$

*P≤0,05

IV.2. L'influence de polymorphisme d'apo E chez les fumeurs

IV.2.1. Relation entre les niveaux de lipides et de lipoprotéines sanguins et le tabagisme

Il convient d'abord de signaler que la prévalence de l'hypercholestérolémie est 1,5 à 2 fois plus grande chez les fumeurs (de niveau d'éducation et l'activité physique moindre) que chez les non fumeurs.

Chez les sujets fumeurs hypertendus, les modifications lipidiques sont encore plus nette (De genes et al., 2002).

Les études ont surtout portées sur les HDL-chol. L'intérêt pour les HDL-chol s'explique par l'importance des HDL en tant qu'indicateur des MCV, d'une part, et par les résultats de nombreuses études ayant montré une diminution des HDL-chol chez les fumeurs comparativement aux non fumeurs (Garrison et al., 1978). La diminution des HDL est le phénomène le plus constant parmi les modifications des lipides plasmatiques, mais il n'est pas encore prouvé que l'effet de tabac sur le risque cardiovasculaire soit liée à ces modifications lipidiques. La diminution de HDL-chol est corrélée au nombre de cigarettes fumées : pour 20 cigarettes par jour, le HDL-chol est inférieur de 0,053 g/l chez l'homme et de 0.086 g/l chez la femme comparativement au non fumeurs (Luc et al., 2002).

Quelques études ont aussi rapporté des niveaux plus élevés de cholestérol, des LDL-chol et des triglycérides chez les fumeurs (Haarbo et al., 1990). D'ailleurs, chez les fumeurs, il y a une diminution de transport de cholestérol des membranes cellulaires vers le plasma et une diminution de pourcentage de transfert du cholestérol estérifié vers les LDL et les VLDL (De genes et al. 2002)

IV.2.2. l'influence de polymorphisme d'apo E sur les relations existantes entre les niveaux de lipides et le tabac

Plusieurs études montrées que le niveau de HDL-chol est plus élevé chez les non fumeurs que chez les fumeurs (Garrison et al., 1978) (les tableaux 5 et 6).

Tableau 5 : Influence du polymorphisme de l'apo E sur les relations existants entre les niveaux de lipides, les lipoprotéines et le tabac chez les hommes (Gaétanna et al., 1994).

<i>Groupe de l'apo E</i>	<i>CH</i>	<i>LDL-chol</i>	<i>HDL-chol</i>	<i>TG</i>
ApoE2				
Fumeurs (n°=15)	5,41	3,48	1,10	1,60
Non fumeurs (n°=08)	4,79	2,72	1,37	1,42
ApoE3				
Fumeurs (n°=32)	5,09	3,15	1,22	1,37
Non fumeurs (n°=26)	4,93	3,03	1,27	1,20
ApoE4				
Fumeurs (n°=18)	5,41	3,48	1,10	1,60
Non fumeurs (n°=11)	5,48	3,42	1,20	1,67
Effet de tabac	0,43	0,92	3,94*	0,61
Effet d'apo E	0,4*	4,33*	1,62	2,54
L'effet de l'interaction apo E-tabac	0,22	0,11	0,81	0,40

*p≤0,05

Tableau 6 : l'influence du polymorphisme de l'apo E sur les relations existants entre les niveaux de lipides, les lipoprotéines et le tabac chez les femmes (Gaétanna et al., 1994).

<i>Groupe de l'apo E</i>	<i>CH</i>	<i>LDL-chol</i>	<i>HDL-chol</i>	<i>TG</i>
ApoE2				
Fumeuses (n°=11)	4,65	2,59	1,35	1,40
Non fumeuses (n°=32)	4,80	2,69	1,43	1,27
ApoE3				
Fumeuses (n°=37)	5,23	3,27	1,32	1,32
Non fumeuses (n°=36)	5,26	3,25	1,45	1,14
ApoE4				
Fumeuses (n°=10)	5,39	3,18	1,47	1,32
Non fumeuses (n°=16)	5,48	3,38	1,59	1,05
Effet de tabac	0,56	0,31	6,07*	4,63*
Effet de l'apo E	8,40*	11,01*	2,88	1,35
l'effet de l'interaction apo E-tabac	0,07	0,23	0,06	0,16

*p≤0,05

IV.3. L'influence de polymorphisme d'apo E chez les obèses

IV.3.1. Relations entre les niveaux de lipides et de lipoprotéines sanguins et l'obésité

L'obésité modifie certains éléments de métabolisme de cholestérol. Il semble exister une relation entre la masse grasse et la synthèse de cholestérol. L'obésité est associée à une augmentation de la concentration des VLDL et une diminution des HDL-cholesterol, sans doute par défaut de lipolyse des lipoprotéines riches en TG (De Gennes et al., 1991). Lorsque les VLDL sont riches en TG (en cas de l'obésité abdominale), la voie catabolique liée à l'activité de lipoprotéine lipase endothéliale est altérée.

Ceci aboutit à des VLDL riches en TG, puis à des LDL petites et denses mal connues par les récepteurs aux LDL des cellules hépatiques et péricellulaires (Jean, 2003). Stern et Haffner (1986) ont aussi rapporté que le métabolisme des hydrates de carbone et des lipides était perturbé chez les personnes obèses, et que ces effets étaient associés à l'étiologie des MCV. Dans l'étude de Anderson et al. (1988), il a été démontré que le BMI était positivement corrélé aux niveaux de cholestérol total, des triglycérides, et inversement Freedman et al. (1990), ainsi que Anderson et al. (1988), ont observé une relation positive entre le ratio taille/hanches (WHR) et les triglycérides, ainsi que le cholestérol total, et une relation négative avec les HDL-cholesterol, autant chez les hommes que chez les femmes.

IV.3.3. L'influence de polymorphisme de l'apo E sur les relations existantes entre les niveaux de lipides et l'obésité

La relation entre l'obésité et les niveaux de cholestérol et des TG associées aux LDL est plus forte chez les sujets qui ont l'allèle $\epsilon 2$ par rapport aux sujets qui ont l'allèle $\epsilon 3$ ou $\epsilon 4$, cette relation concerne seulement les femmes (Terry et al., 1989). A l'inverse, Les hommes représentent une relation plus forte quand ils possèdent l'allèle $\epsilon 4$ (Freedman et al., 1990).

Les résultats obtenus par Gaétanne et al. sont présentés dans les tableaux 7 et 8 (Le tableau 7 pour l'indice de masse corporelle, c'est-à-dire pour l'obésité dendroïde ; et le tableau 8 pour le ratio taille/hanches (WHR), c'est-à-dire pour l'obésité ganoïde).

Tableau 7 : l'influence de polymorphisme de l'apo E sur la relation entre l'indice de masse corporelle, les lipides sanguins, et les lipoprotéines.
(Gaétanne et al., 1994)

variables	Hommes	Femmes
Cholestérol		
E2	0,19	0,05
E3	0,09	0,03
E4	0,03	0,05
X ²	0,65	0,03
LDL-chol		
E2	0,14	0,04
E3	0,09	0,04
E4	-0,03	0,12
X ²	0,76	0,18
HDL-chol		
E2	-0,20	-0,38*
E3	-0,34*	-0,25*
E4	-0,41*	-0,27
X ²	1,28	0,89
TG		
E2	0,26	0,35*
E3	0,37*	0,31*
E4	0,34*	0,25
X ²	0,48	0,23

X²_{95(df=2)}=5,99

*P≤0,05

Tableau 8 : l'influence de polymorphisme de l'apoE sur la relation entre la distribution de la graisse corporelle, mesurée par le ratio taille/hanches (WHR), les lipides de sang, et les lipoprotéines.

variables	Hommes	Femmes
Cholestérol		
E2	0,11	0,27*
E3	0,15	0,06
E4	-0,02	0,06
X ²	0,97	1,87
LDL-chol		
E2	0,05	0,21
E3	0,14	0,11
E4	-0,11	0,17
X ²	2,13	0,43
HDL-chol		
E2	-0,19	-0,04
E3	-0,08	-0,16
E4	-0,29*	-0,39*
X ²	1,72	3,17
TG		
E2	0,23	0,23
E3	0,18*	0,11
E4	0,32*	0,26
X ²	0,58	0,94

$$X^2_{95}(df=2)=5,99$$

*P≤0,05

IV4. L'influence de polymorphisme d'apo E chez les diabétiques

IV.4.1 Relations entre les niveaux de lipides et de lipoprotéines sanguins et le diabète

Le diabète peut affecter les lipides et le métabolisme de lipoprotéines par plusieurs mécanismes (Braunwald et al., 2002). Les anomalies lipidiques varient selon le type de diabète : insulino-dépendant ou non.

Dans le diabète insulino-dépendant : au cours de l'acidocétose diabétique l'hypertriglycéridémie peut être sévère et est due à une augmentation à la fois des VLDL et des chylomicrons (surproduction de VLDL et déficit en LPL).

Dans le diabète non insulino-dépendant, l'insulinorésistance est responsables d'une hypertriglycéridémie faible à modérée et d'un taux bas de HDL-cholesterol. Le LDL-cholesterol est habituellement normal, bien que les LDL soit petites et denses, et –peut être- athérogène.

Les anomalies des lipoprotéines dans les deux cas ne sont pas seulement quantitatives, mais aussi qualitatives (glycosylation des apolipoprotéines, enrichissement des HDL en AG., Etc) (Braunwald et al., 2002).

IV.4.2. L'influence du polymorphisme de l'apo E sur les relations existantes entre les niveaux de lipides et le diabète

L'apo E4 est un facteur génétique qui conduit à des taux plasmatiques élevés des LDL-cholesterol et de maladie coronarienne chez les sujets diabétiques. Chez les sujets non diabétiques le cholestérol total et le LDL-cholesterol était plus faible chez les sujets qui ont l'allèle $\epsilon 2$, par contre chez les sujets qui ont l'allèle $\epsilon 4$, le cholestérol total, le LDL-cholesterol, et même le HDL-cholesterol sont plus élevés.

Les patients diabétiques avec l'apo $\epsilon 3 / \epsilon 4$ (hétérozygotes) à significativement des taux plasmatiques des LDL-cholesterol plus élevés que ceux qui ont l'apo $\epsilon 3 / \epsilon 3$ (homozygotes). Les patients porteurs de $\epsilon 2 / \epsilon 2$ ont des niveaux plus élevés de TG (Leivaa, 2004).

Le polymorphisme de l'apolipoprotéine E aurait un important pouvoir prédictif de maladies cardiovasculaire, en association avec d'autres facteurs environnementaux qui pourraient moduler, masquer ou stimuler l'effet de ce gène.

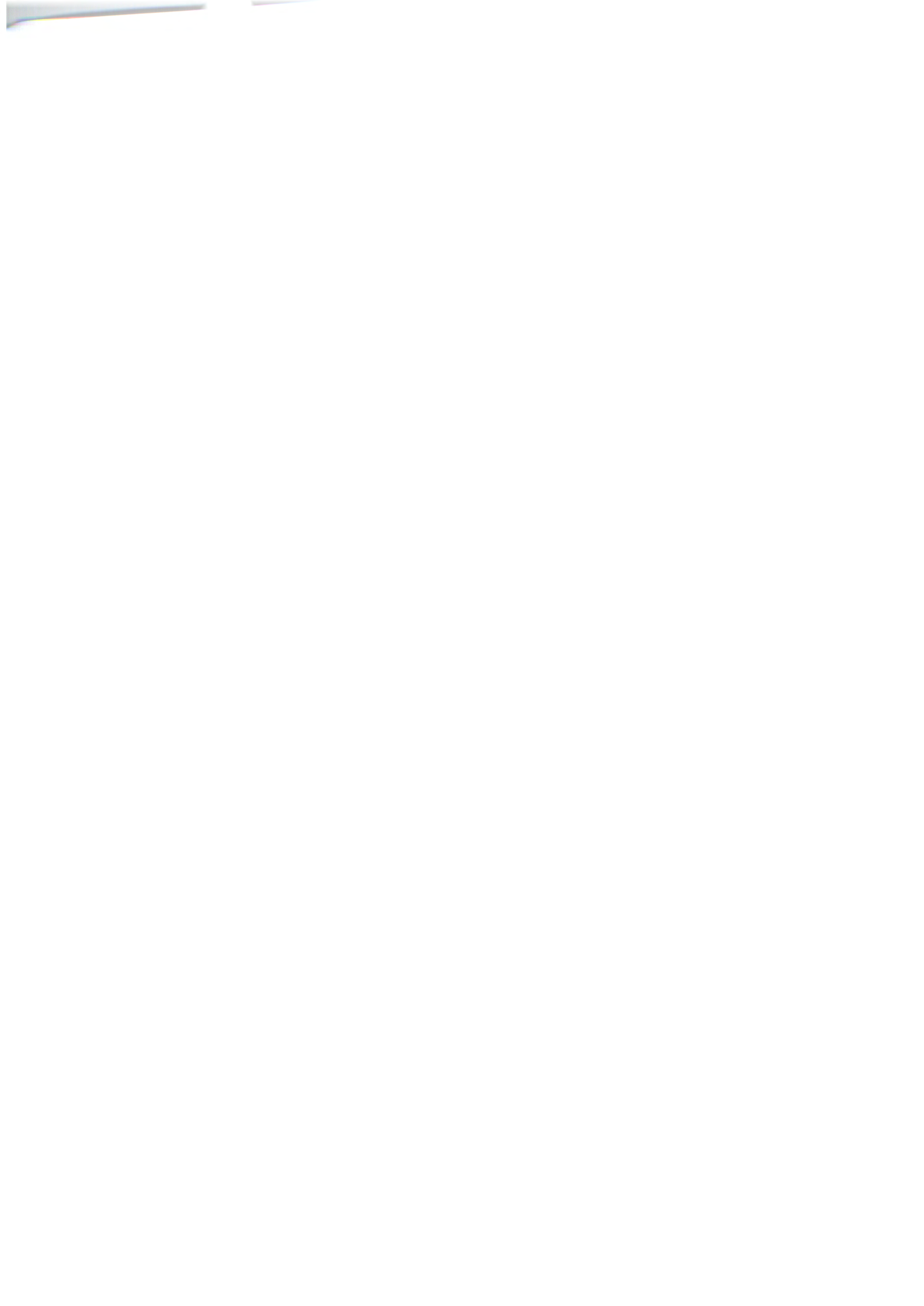
L'influence du polymorphisme de l'apolipoprotéines E sur les relations entre les lipides et les lipoprotéines (le cholestérol et le HDL-chol, le cholestérol et les triglycérides, le LDL-chol et le HDL-chol, le LDL-cholet les triglycérides) est plus forte chez les hommes que chez les femmes. Chez les hommes, ce polymorphisme influence tous ces relations, mais chez les femmes, il n'a aucun aspect, sauf sur le LDL-chol et le cholestérol total. Pour toutes ces relations, les individus de la classe phénotypique E2 présentent les corrélations les plus élevées comparativement aux individus des classes apoE3 et apoE4.

Il n'y à aucune influence significative de polymorphisme d'apolipoprotéine E sur les relations existant entre les facteurs de risque de maladies cardiovasculaires, le profil lipidique, et les concentrations plasmatiques des lipoprotéines, ce là est indiqué pour tous les facteurs de risque étudiés (le tabac, l'obésité et le diabète). Autant chez les hommes que chez les femmes.

En effet, il n'y à aucune interaction entre le gène de l'apolipoproteines E et les facteurs de risque de maladies cardiovasculaires.

Malgré que, les relations entre les facteurs de risque ne sont pas influencées par le polymorphisme de l'apo E, le gène de cette protéine joue un rôle important dans la prédisposition aux maladies cardiovasculaires, parce qu'elle intervienne par son polymorphisme dans les étapes de métabolisme de lipides et de lipoprotéines, et il peut déterminer les niveaux de cholestérol, et de LDL-chol dans le sang et alors, la formation des plaques d'athérosclérose, et ses complications. Généralement, les sujets qui ont l'allèles $\epsilon 4$ sont appariés plus disposés à des maladies cardiovasculaires grâce à l'accumulation de LDL-chol dans le sang.

Donc, on peut dire que l'hérédité joue un rôle primordiale dans la genèse des maladies cardiovasculaires multifactorielles, et même qu'elle n'influence pas les relations entre les autres facteurs de risque, ou qu'elle n'a aucune interaction avec celles-ci (comme le cas qui nous avons étudié), son rôle reste toujours important.



Les références bibliographiques

AMARI H. (2008). L'association entre le polymorphisme de l'apolipoprotéine E, le profil lipidique sérique, et la maladie d'Alzheimer. Mémoire de magister non publié. Université de mentouri Constantine. pp : 17.

ASSALAH F. (1998). Anatomie pathologique générale. (Éd) ISBN. Alger. pp : 125.

BACHELOT ANDRE J., BERTHEZEN F. (2004). Endocrinologie, diabète, nutrition pour le praticien. (Ed) simep. Paris. pp :385.

BELAIR A. (1984). Dictionnaire médicale clinique pharmacologique, thérapeutique. (Éd) maloin. Paris. pp:904.

BOERWINKLE E., VISVIKIS S., WELCH D., STEINMETZ J., HANACH S., SING C.(1987). The role of apolipoprotein E polymorphism in determining levels, variability, and covariability of cholesterol, betalipoprotein, and triglycerides in a sample of unrelated individuals. *Am. J. hum genet.* **27**. Pp: 567

BOERWINKLE E., UTERMANN G. (1988). Simultaneous effects of the apolipoprotein E polymorphism on apolipoprotein E, apolipoprotein B, and cholesterol metabolism. *Am. J. Hum. Genet.* **42**. pp: 104.

BOUMENDJEL S. (2008). Polymorphisme de l'apolipoprotéine E dans les accidents vasculaires cérébraux. Mémoire de magister non publié. Université de mentouri. Constantine. Pp : 32.

BRAUNWALD E., ANTHONY S., DAN L., DENNIS K., STEPHAN L., JAMSON J. (2002). Le principe de médecine interne. 15^{ème} édition. (Ed) médecine-science/flammarion. Paris. Pp:393-1378-2109-1374-2249-408.

CAPET F., JEAN T. (2001). Maladies ischémiques du cœur situation actuelle et éléments pour le développement nt d'une politique de sante. *Ministère de la communauté française.* **110**. pp : 7-11-27-36.

CASTAIN A., MARIELLE S. (1993). Le livre de l'interne cardiologique. Médecine-science/Flammarion. Paris. pp : 4.

CEFALU W., WAGNER J. (1997) Aging and atherosclerosis in human and nonhuman primates. *Age.* **20**. pp: 15.

COLLEGE. (1999). collège médicale de médecine et de chirurgie vasculaire.*ITCM.* **133**. pp :1.

CRYER P., HAYMOND M., SANTIAGO J., SHAG S. (1976). Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking associated hemodynamic and metabolic events. *N Eng J Med.* **295**. pp: 573.

DAVIGNON J., GREGG R., SING C. (1988) Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. arteriosclerosis. *WB Saunders Co.* **8**. pp:1-21.

DAVIGNON J., GENEST J. (1991) Genetic of lipoprotein disorders. *WB Saunders Co.* 98; 27 : pp : 52.

DAVIGNON J. (2002). Recherche sur les hyperlipidémies et l'athérosclérose. *L'institut de recherche Clinique de Montréal.* Montréal. pp : 1-8.

DEGENES J., LECERF J., HACHULIA E., FRUCHART J., DEVULDER B. (1991) Cholestérol et athérosclérose. 4^{em} edition. (Ed) Masson. Paris. Pp: 6-7.

DEGENES., BARD J., ARVEILER D., EVANS A., CAMBOU J., BINGHAM A., MOUYEL P., SCHAFFER P., RUIDAVETS J., CAMBIEN F. (1994). Impact of apolipoprotein E polymorphism on lipoproteins and risk of myocardial infarction. *The ECTIM Study Arterioscler. Thromb.* 14, Pp : 1419

DEGENES J. (1997). Le cholestérol et l'athérosclérose. (Ed) éditeur des sciences et des arts hermann. Paris. pp :54-55.

DUSTER T. (2005) Medicine. Race and reification in science. *Science.* 307. pp: 1050.
.EICHNER J., S.TERENCE D., GHAZALA P., DAVID M., THOMPSON., KENNETH E., BERRIT C. (2002) Les maladies cardiovasculaires. *American Journal of epidemiology.* 15. pp : 488-487.

EMMERCHE J. (1998). Les maladies des vaisseaux. (Ed) doin éditeurs. Paris. pp : 67-69-72-70-68.

EXPOSITO M, BOREL J, MAQUART F, GILLERY P. (1999). Biochimie pour le clinicien. (Ed) édition frison.pp :108-189.

FEINGOLD J. (2005). Les maladies multifactorielles. *Hôpital Necker enfants-malades.* Pp : 927.

FERNET P., FLURENCE M., SOUBERAN N. (2005). Les cahiers scientifiques et techniques de l'OIV : Vin et MCV. *OIV.* pp : 11-13-69-72-70.

GARRISON R., KANNEL W., FEINLEIB F., CASTELLI Y., MCNAMARA P., PADGETT S. (1978) Cigarette smoking and HDL cholesterol. *The Framingham Offspring Study. Atherosclerosis.* 30 : pp: 17-25.

GREGG R., DAVIGNON J., SING C. apolipoproteine E polymorphisme and atherosclerosis.1998. pp : 21-1.

HAARBO J., HASSAGER C., C SCHLEMMER A., CHRISTIANSEN. (1990). Influence of smoking, body distribution, and alcohol consumption on serum lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in early postmenopausal women. *Atherosclerosis.*1990. 84: pp: 239.

HALLMAN D., BOERWINKLE E., SAHA N. The apolipoprotein E polymorphism: a comparison of allele frequencies and effects in nine populations. *Am J Hum Genet* 1991; 49: pp: 338.

HANIS C., HEWETT-EMMETT D., DOUGLAS T. (1991) Effects of the apolipoprotein E polymorphism on levels of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins among Mexican-Americans in Starr County. Texas; *Arterioscler Thromb. . journal of lipid research.* **11:** pp:362

HIXON J., VERNIER D. (1990). restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with hhaI. *journal of lipid research.* pp: 54.

JAN F. (2005). *Cardiologie.* (Ed) Masson. Paris. pp :7-8.

KHODJA J. (2007) étude de polymorphisme de l'apolipoprotéines E dans la population constantinoise et dans les maladies cardiovasculaires. Thèse de doctorat nonpublié. université de Mentouri. Constantine. Pp : 53.

KORNITZER M., DEBACKER G. (2001) Alcool et athérosclérose. *Laboratoire d'épidémiologie et de promotion de la santé l'université de Gand.* pp :5.

LEIVA E., VERONICA M., ROXANA O., PRIETOC M., ARREDOMDOD (2004) apolipoprotein polymorphisme e in type 2 diabetics. *Université de Talca.* Talca. pp:5.

LOPIZARD C., EZZATIN. (2006). Global and regional burden of disease and risk factors. systematic analysis of population health. *The Lancet.* pp:1747.

LYNN B., RAYMOND L. WHITE, MICHAEL J. BASHMAD, JOHN C. CARY. (2004) *La génétique médicale.* (Ed) Elsevier. Paris. pp :311-4-14-134.

MAHLEY R., INNERARITY T. (1983) Lipoprotein receptors and cholesterol homeostasis. *Biochim Biophys Acta.* **737.** pp: 197.

MAHLEY R. (1988) Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science.* **240** : pp:622-30..

MAILLE S., BEATRICE R. (2008). Maladies cardiovasculaires. *la direction régional des affaires sanitaires et sociales de languedoc-roussillon.* Pp:1.

MARCHECOURT J. (2005) Les facteurs de risque cardiovasculaire. *Faculté de médecine de Grenoble.* Grenoble. pp : 1.

MARIAN A. (1998). Genetic risk factors for myocardial infarction. *Current Opin Cardiol.* **13:** pp: 8.

MONSALIER J, CARLI A, DHAINAUT J. (1992). Précis de thérapeutique. Office de publications universitaires. Alger. pp: 340.

MOOSER V., DARIOLI R. (2001). Recherche sur les maladies polygéniques. *forum Med suisse.* Pp:1192.

NAMBA Y., TOMONAGA M., KAWASATI H., OTOMO E. (1991). apolipoprotein E immunoreactivity in cerebral amyloid deposits and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Brain res.* pp: 163-6.

STENGARD J., WEISS K., SING C. (1998) 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* ;**103**: Pp:234.

STRONG K., MATHERS C., BONITAR. (2007). preventing stroke:saving lives around the world.*lacent neural*. pp: 182.

THEISEN J. (1999). Les normes de cholesterol. *louvain Med.* **118**. pp : 193.

TUNSTALL-PEDOE H., KUULASMAA K., AMOUYEL P., ARVEILER D., TURPIN G., BRUCKERT E. (1999). L'hypercholestérolémie. Masson. Paris. pp : VI-1-7-12-1-7-11-23-60

URABLIK.M, HORINEK A, CECATULK R, KVASNIKTA T. (2002) Familiale dysbétalipoprotéinémie dans trios patients atteints. Université de charls. Prague. Pp:647.

VALEL P. et DANIEL R. (1997). Les lipides et les cellules adipeuses. (Ed) nathan. pp :114-117 .

WALKER R. VIRGIL D. BACHORIK P. (1984). High-density-lipoprotein cholesterol in heparin-MnCl₂ supernates determined with the Dow enzymatic method after precipitation of Mn²⁺ with HCO₃⁻. *Clin Chem*; 30. pp:839.

WEISGRABER K, RALL S, MAHLEY R. (1981). Human E apoprotein heterogeneity: cysteine-arginine interchanges in the amino acid sequence of the apo E isoforms. *Biol Chem.* pp:256.

WEISGRABER K. (1986). The role of apo E in cholesterol metabolism. *Biochemistry and Biology of Plasma Lipoproteins (Volume II of Biochemistry of Diseases)*. (Ed) Marcel Dekker Inc, New York, pp : 301.

WILLIAM J., STEPHEN K. (2005). *Biochimie médicale*. (Ed) Elsevier. Paris. pp:257-55-7.

WILSON.C, WARDELL.M, WEISGRABER.K, MAHLEY.R, AGARD D. (1991) Three dimensional structure of the LDL receptor binding domain of apoe.science. pp:1817-1822.

ZIADA H. (2006). Polymorphisme de l'apolipoprotéine E dans les infarctus de myocarde et dans la population générale de Constantine. Mémoire de magistère non publié. pp :28-29-35-38.

ZECH L., SCHAEFER E., BREWER H. (1984). Apolipoprotéine E metabolism in normolipoprotéinémie humen subjects. *j lipids res.* pp:76.

ZIMMERMAN M., THERESE J. (2005). Les maladies cardiovasculaires. (Ed) la fondation suisse de cardiologie.pp :1.

SITE IMAGE :

www.the-scientist.com.

www.gladstone.ucsf.edu.

www.uottawa.co

www.aatcg3d.org.sca

Réalisée par : Widad
Samira

Date de soutenance 14/06/2009

Thème : Influence du polymorphisme de l'apo E sur les relations existantes entre les facteurs de risque des maladies cardiovasculaire

Résumé

Les cardiopathies sont des maladies très fréquentes, elles constituent un des principales causes de mortalité dans le monde.

Plusieurs de ces maladies sont déterminées par des fonds génétiques qui interagissent avec des facteurs environnementaux. Dans ce cas, ces maladies sont dites : maladies cardiovasculaires multifactorielles.

Les apolipoprotéines sont des protéines jouent un rôle important dans le métabolisme de lipides et par conséquent, dans la formation de l'athérosclérose et ses complications, notamment, l'IDM et les AVC. L'apoE est un membre de ces protéines, elle fait le but de plusieurs études qui déterminent la relation entre son polymorphisme et les autres facteurs de risque des maladies cardiovasculaires.

Les mots clés : apolipoprotéine E, facteur de risque maladie cardiovasculaire multifactorielle, athérosclérose, polymorphisme

Abstract

Heart diseases are very common; they are a major cause of mortality worldwide. Several of these diseases are determined by genetic fund that interact with environmental factors. In this case, these diseases are called : multifactorial cardiovascular diseases. Apolipoproteins are proteins play an important role in the metabolism of lipids and consequently in the formation of atherosclerosis and its complications, including the MI and stroke. The apoE is one of these proteins; it is the aim of several studies that determine the relationship between it's polymorphism and other risk factors for cardiovascular disease.

Key words: Apolipoprotein E , risk factors for cardiovascular disease, multifactorial cardiovascular diseases, atherosclerosis, polymorphism

ملخص:

أمراض القلب من الأمراض الشائعة جدا، و هي سبب رئيسي للوفاة في جميع أنحاء العالم. أكثر هذه الأمراض تنتج عن تفاعل العوامل الوراثية مع العوامل الخارجية. في هذه الحالة ، تدعى هذه الأمراض : أمراض القلب والأوعية الدموية متعددة العوامل البروتينات الشحمية بروتينات تقوم بدور هام في استقلاب الدهون ، وبالتالي في تشكل تصلب الشرايين ومضاعفاته، خاصة احتشاء عضلة القلب والسكتة الدماغية. البروتين الشحمي E واحد من هذه البروتينات، وهو هدف العديد من الدراسات التي تحدد العلاقة بين تنوعه و بين غيره من عوامل الخطر المسببة لأمراض القلب والأوعية الدموية.

كلمات المفتاح : البروتينات الشحمية E، عوامل وراثية، عوامل خارجية، أمراض القلب والأوعية الدموية متعددة العوامل، تصلب الشرايين.