

Research

Polymorphisme de l'apolipoprotéine E dans la population du nord du Maroc: fréquence et influence sur les paramètres lipidiques

Fatiha Benyahya^{1,2,&}, Amina Barakat², Naima Ghailani², Mohcine Bennani²

¹Institut Pasteur du Maroc à Tanger. Tanger. Maroc, ²Laboratoire de Génomique Humain, Faculté des Sciences et Techniques de Tanger. Tanger, Maroc

[&]Corresponding author: Fatiha Benyahya, Institut Pasteur du Maroc, 1, Rue Kortobi Marshan. Tanger, Maroc

Key words: Paramètres lipidiques, Maladies cardiovasculaires, Polymorphisme génétique, Gène APO E

Received: 28/12/2012 - Accepted: 05/05/2013 - Published: 31/08/2013

Abstract

Introduction: L'objectif de ce travail est de déterminer les fréquences alléliques et génotypiques des sites polymorphes situés dans le gène de l'apolipoprotéine E (apo E) ainsi que leur impact sur les paramètres cliniques et lipidiques dans un échantillon de la population du nord du Maroc cliniquement diagnostiqué ADH. **Méthodes:** Le génotype de l'apo E a été analysé par séquençage direct chez 46 patients cliniquement diagnostiqués ADH selon les critères standards. **Résultats:** Les fréquences des allèles epsilon 3, epsilon 2 et epsilon 4 ont été respectivement 78.3%, 2.2% et 19.6%. La fréquence de l'allèle epsilon 4 est très élevée chez la population du nord du Maroc en comparaison avec les populations des autres régions marocaines. Elle est similaire à celle rapportée dans les pays de l'Europe du nord. Les taux du cholestérol total, du cholestérol LDL ainsi que la présence des xanthomes et les maladies cardiovasculaires ne diffèrent pas entre les génotypes de l'apoE. En revanche, les résultats ont montré une influence de l'allèle epsilon4 sur le taux des triglycérides chez les sujets obèses. **Conclusion:** Le génotype de l'apoE ne peut expliquer le phénotype clinique et biochimique présenté par des patients du Nord du Maroc cliniquement diagnostiqués ADH.

Pan African Medical Journal. 2013; 15:157. doi:10.11604/pamj.2013.15.157.2320

This article is available online at: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/15/157/full/>

© Fatiha Benyahya et al. The Pan African Medical Journal - ISSN 1937-8688. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Introduction

L'apoE est une composante majeure prenant part dans le processus général d'homéostasie du cholestérol. Son rôle dans le métabolisme lipidique fait l'objet de travaux de plusieurs groupes qui révèle la capacité qu'avait l'apoE de diriger la destinée métabolique des lipoprotéines. Le polymorphisme des isoformes E2, E3 et E4 interviennent au niveau du site d'interaction avec les récepteurs LDL et entraînent des changements de charges. Ces changements pourront modifier les interactions avec les récepteurs. L'isoforme E2 serait moins affine que les isoformes E3 et E4 pour ces récepteurs, l'isoforme E4 étant elle plus affine que E3. La présence de l'isoforme E4 se traduit par un métabolisme accéléré des lipoprotéines riches en triglycérides. Bien que son effet soit indétectable à l'échelle individuelle, le polymorphisme génétique de l'apoE déterminerait 10% de la variance des taux de cholestérol dans les populations. Ce polymorphisme intervient ainsi dans la variation de la prévalence des maladies cardiovasculaires [1], en participant à la clairance du cholestérol médiée par des récepteurs [2] et en influençant la clairance des lipoprotéines riches en triglycérides [3]. Chez les sujets porteurs de l'allèle epsilon 4, le risque de maladies cardiovasculaires est plus élevé [4]. Par ailleurs, l'allèle epsilon4 est associé à la forme précoce de la maladie d'Alzheimer [5]. Les bases moléculaires de ce polymorphisme sont des substitutions dans les codons 112 et 158 de l'exon 4 du gène de l'apo E. Trois isoformes majeures résultent de ce polymorphisme: E2, E3 et E4 [6].

L'effet de génotype de l'apo E sur des concentrations lipidiques [7-20] et le risque coronaire [8,9,12,14,19] chez les sujets dyslipémiques a été précédemment étudié avec des résultats variables [21]. A notre connaissance, aucune étude n'est réalisée au nord du Maroc pour déterminer la fréquence des allèles de l'apoE et leur effet sur le profil lipidique de cette population. D'autre part, les études menées dans des populations d'autres régions du Maroc (Rabat et régions) ont concerné des sujets sains. Pour clarifier la contribution des génotypes de l'apoE dans le profil lipidique et MCV chez des patients dyslipémiques, nous avons analysé le génotype de l'apo E dans un échantillon des probands du nord du Maroc qui ont un phénotype clinique et biochimique d'ADH.

Méthodes

Population étudiée

Notre population a été sélectionnée à l'aide du questionnaire établi pour le diagnostic clinique des patients des ADH chez la population du nord du Maroc. Ce questionnaire tient en compte les éléments suivants: LDLc > 2g/l, CT>2.5 g/l, statut familial, niveau d'éducation, fumeur/non-fumeur, antécédents cardiovasculaires, tension artérielle, prise de médicaments, âge, poids et sexe. Les sujets présentant une glycémie supérieure à 1.1 g/l ont été exclus de cette étude.

La population étudiée comprend 46 sujets (27 femmes et 19 hommes) avec une moyenne d'âge 57 ± 10 ans, se rendant au centre de biologie médicale de l'Institut Pasteur du Maroc à Tanger pour un bilan lipidique. Tous les sujets sont originaires du nord du Maroc. L'âge, le poids, la tension artérielle, la taille sont enregistrés, l'indice de masse corporelle (BMI) est calculé et les paramètres lipidiques sont dosés.

Analyse biochimique

Le sang veineux est prélevé après un jeûne d'au moins 10 heures. 10 ml sont recueillis sur EDTA pour l'étude moléculaire et 5 ml sont recueillis sur un tube sec pour le dosage des paramètres lipidiques. La glycémie, le cholestérol total et les triglycérides sont dosés par la méthode enzymatique standard sur l'automate (Dade Behring). Le dosage de l'apo B est réalisé par immuno-enzymologie sur le même automate.

Analyse génétique

Pour le génotypage de l'apo E, l'ADN est extrait à partir des leucocytes selon la technique de Miller [22], et un séquençage direct a été réalisé pour explorer l'exon 4 du gène de l'apo E en utilisant l'analyseur génétique 3730® (ABI), les amorces sont désignées par le logiciel primer3 [23] et sont synthétisées par Sigma. La détermination du génotype de l'apo E est réalisée en utilisant le logiciel de génotypage SeqScan, version 3.1, ABI.

Analyses statistiques

Les moyennes et les écarts types ont été calculés par calcul direct sur excel (office 2007). Le programme ANOVA du logiciel STATISTICA version 8 a été utilisé pour évaluer les différences de paramètres cliniques et biologiques entre les différents groupes de patients.

Résultats

La population de notre étude est composée de 46 patients qui présentent un phénotype clinique et biologique de l'ADH défini selon MEDPED.

La distribution et la fréquence des allèles du polymorphisme de l'apoE selon le sexe dans la population étudiée sont montrées sur le **Tableau 1**. Aucun sujet ne porte les génotypes E2/E2 et E2/E4, un seul sujet porte le génotype E2/E3 (2.2%), 8 sujets sont hétérozygotes pour le génotype E3/E4 (17.3%) et un seul patient homozygote pour le génotype E4/E4 (2.2%). Les fréquences des allèles ϵ_2 (E2/E3), ϵ_3 (E3/E3), et ϵ_4 (E4/E4 et E3/E4) chez notre population sont de 2.2%, 78.3% et 19.6% respectivement. Nos résultats montrent que l'allèle ϵ_4 est lié au sexe masculin chez le groupe de patients étudiés. La fréquence de l'allèle ϵ_4 de l'apo E chez la population du nord du Maroc atteint 19.6%. Elle diffère de celle rapportée précédemment pour les populations d'autres régions du Maroc [24-26]. Elle est similaire à celle rapportée pour les populations de l'Europe du nord qui détiennent la fréquence la plus élevée de l'allèle epsilon4. Elle atteint 20 % en Suède [27], 22 % en Irlande du Nord [28] et 24 % en Finlande [29] (**Tableau 2**).

Les résultats de notre étude génétique précédente réalisée sur les 46 patients ont montré que 5 patients portent des mutations sur le gène RLDL [30]. Les 5 patients sont homozygotes pour l'allèle ϵ_3 de l'apoE ce qui exclu l'influence des allèles de l'apo E chez les patients hétérozygotes HF de notre population. Les 41 patients restant ne portent aucune mutation ni sur le gène RLDL ni sur le gène APOB ou le gène PCSK9 [30]. La contribution de génotype de l'apoE dans le métabolisme des lipides et le risque des maladies cardiovasculaire est étudié précédent [19, 20]. Pour clarifier la contribution des génotypes de l'apoE dans le profil lipidique et clinique (maladies cardiovasculaires et xanthomes) chez ces 41 patients, nous avons analysé de génotype de l'apoE.

Pour analyser l'influence du génotype de l'apo E sur les paramètres lipidiques et les caractères cliniques chez 41 patients (24 femmes et 17 hommes), nous avons regroupé les sujets en ceux qui portent l'allèle ϵ_2 , ceux qui portent l'allèle ϵ_3 et ceux qui portent l'allèle ϵ_4 . Sous réserve du faible nombre de l'allèle ϵ_2 (1 seul patient (E4/E4 et E4/E3) (**Tableau 3**). Nous remarquons ainsi qu'il n'y a pas de différence significative entre les 2 allèles de l'apoE pour l'âge, la tension artérielle (TA), le cholestérol total, le cholestérol LDL. Le taux des TG augmente significativement avec l'allèle ϵ_4 (génotypes E4/E4 et E4/E3) ($p < 0.05$).

Les taux des TG et de l'apoB sont significativement augmentés chez les sujets porteurs de l'allèle ϵ_4 en comparaison avec les porteurs de l'allèle ϵ_3 ($p < 0.05$). La fréquence des maladies cardiovasculaires (MCV) ne diffère pas entre les sujets porteurs de l'allèle ϵ_4 et ceux porteur de l'allèle ϵ_3 . Contrairement à l'étude marocaine précédente [24], nos résultats ont montré que le génotype de l'Apo E a une association avec le BMI.

Comme a été signalé précédemment, aucune femme de groupe de patients étudiés ne porte l'allèle ϵ_4 . La comparaison des données physiologiques et les paramètres lipidiques chez les femmes et les hommes porteurs de l'allèle ϵ_3 avec les hommes porteurs de l'allèle ϵ_4 (E4/E4 et E4/E3) a montré que les femmes porteuses de l'allèle ϵ_3 ont un BMI (28 kg/m^2) plus élevés que les hommes du même allèle (26 kg/m^2) mais il est comparable au BMI des hommes de l'allèle ϵ_4 (30 kg/m^2). Les hommes de l'allèle ϵ_4 ont des concentrations de triglycérides significativement plus élevées que les hommes et les femmes de l'allèle ϵ_3 ($p < 0,05$). Le taux de triglycérides est augmenté chez les patients porteurs de l'allèle ϵ_4 mais cette augmentation n'est pas significative statistiquement.

Discussion

Il est bien établi que la fréquence des allèles de l'apo E diffère selon l'origine ethnique des populations étudiées. La fréquence de l'allèle epsilon4 est un facteur de risque pour la forme précoce de la maladie d'Alzheimer, ainsi que pour l'hypercholestérolémie et la prédisposition aux maladies cardiovasculaires qui en découlent [1].

Notre travail est le premier au Maroc qui a analysé l'influence de génotype de l'apoE chez des sujets hypercholestérolémiques [24-26]

et c'est le premier travail qui a déterminé la fréquence des allèles de l'apoE dans la population du nord du Maroc.

La distribution des allèles de l'apo E dans notre série diffère de celle rapportée dans des populations d'autres régions marocaines [24-26] mais elle est conforme avec les distributions des allèles de l'apoE identifiés dans d'autres populations. En effet, l'allèle epsilon3 est l'isoforme majoritaire dans toutes les populations, puisque sa fréquence est de plus de 70 % alors que l'allèle epsilon2 est le moins fréquent (**Tableau 2**).

Le résultat important de notre étude est la fréquence remarquablement élevée de l'allèle ε4 (19.6%) chez la population du nord de Maroc. La fréquence de l'allèle epsilon4 chez la population du nord de Maroc se rapproche de celle de l'Europe du nord (Suède [27] Irlande du nord [28] et Finlande [29]. En revanche, des différences significatives existent entre nos résultats et ceux des autres populations marocaines [25-27], de la population maghrébine (Tunisie [31] et l'Algérie [32]) et des populations de l'Europe de sud (France [33, 34], Espagne [21, 35]) (**Tableau 2**). Une étude Espagnole précédente a comparé les fréquences des allèles de l'apoE dans les populations de l'Afrique du nord et dans la population de la péninsule ibérique et a montré que la fréquence de l'allèle ε4 augmente en se dirigeant du sud vers le nord de l'Afrique [36]. Cette différence est probablement due à la différence de tailles des échantillons étudiés. Nous avons réalisé l'étude sur 41 patients alors que les autres études ont analysés des échantillons de grandes tailles (100 sujets [24] et 140 sujets [26]). Une autre explication c'est que nous avons travaillé sur des patients hypercholestérolémiques avec un profile clinique et biochimique d'ADH alors que les autres auteurs ont étudié des sujets sains.

Cette différence pourrait aussi être expliquée par la différence d'origines ethniques des populations analysées. En effet, les études précédentes réalisées chez des populations marocaines ont montré que la distribution des allèles de l'apoE diffèrent entre la population d'origine berbère [26] et la population de Rabat [24]. D'autre part, le mode de vie économique peut influencer la distribution des allèles de l'apo E dans les populations. En effet, l'approvisionnement en nourriture était jusqu'au passé récent faible et difficilement disponible dans la région du nord du Maroc, les résultats de l'étude de *Corbo* et *Scacchi* [37] ont montré que la fréquence de l'allèle ε4 de l'apoE augmente chez les populations ayant un tel mode de vie économique.

Le deuxième résultat important de notre étude est que les génotypes de l'apo E n'ont pas d'influence ni sur les paramètres lipidiques (CT et LDLc), ni sur les données cliniques (CVD et xanthomes) chez les sujets dislipémiques. Il a été suggéré que le génotype de l'apoE ne contribue pas significativement dans le risqué des MCV [21]. Une étude espagnole a montré, chez des adultes avec hypercholestérolémie familiale présentant un risque élevé de maladies cardiovasculaires, que le génotype de l'apoE n'est pas associé aux MCV ou aux taux des lipides contrairement à l'effet établi chez la population générale [21]. En outre, l'âge moyen de groupe de patients concernés par notre étude est de 57 ans. Une étude comparative des paramètres lipidiques et d'infarction myocardique chez des sujets d'âge >35 ans a montré que la variation de ces paramètres est due à l'influence de l'âge et non pas au génotype de l'apoE [38, 39]. En revanche, nos résultats ont montré l'influence du génotype de l'apoE sur la concentration des triglycérides qui est significativement élevée chez les sujets porteur de l'allèle ε4 en comparaison avec les sujets porteurs de l'allèle ε3. Nos résultats ont montré que ces sujets sont obèses avec une moyenne de BMI de 30 kg/m². Ce résultat confirme le travail de Fumeron et al [40] qui a rapporté une association remarquable de l'allèleε4 avec l'hypertriglycéridémie chez la population obèse en France. Gueguen et al. [41] a aussi montré que les individus porteurs de l'allèle ε4 avaient une importante élévation de taux de triglycérides en comparaison avec les sujets porteurs de l'allèle ε3 [27]. L'augmentation de BMI chez les femmes porteuses de l'allèle ε3 par rapport aux hommes porteurs de l'allèle ε3 peut être due à l'âge. L'âge moyen des femmes étudiées est 57 ans; depuis l'âge moyen 52 ans, beaucoup d'entre les femmes pourraient être ménopausées. Ainsi, beaucoup de femmes pourraient avoir l'obésité d'androïde [31].

Conclusion

Notre travail est le premier au Maroc qui a analysé l'influence de génotype de l'apoE chez des sujets dislipémiques et c'est le premier travail qui a déterminé la distribution des allèles de l'apoE dans la population du nord du Maroc. Un résultat important de notre étude est la fréquence très élevée de l'allèle ε4 chez la population du nord du Maroc ce qui confirme la différence de l'origine ethnique de cette population par rapport aux populations des autres régions du Maroc. Un deuxième résultat important c'est que le génotype de l'apoE n'est associé ni au profile lipidique ni au profile clinique présenté par

les patients cliniquement diagnostiqués ADH au nord du Maroc. L'interaction entre le polymorphisme de l'apolipoprotéine E, l'obésité et le changement de taux des triglycérides dans notre population confirme les études épidémiologiques annonçant que l'allèle '4 augmente le risque de l'hypertriglycéridémie parmi des individus obèses. Le génotype de l'apoE ne peut expliquer le phénotype clinique et biochimique présenté par des patients cliniquement diagnostiqués ADH. Plus d'études devraient être effectuées pour chercher d'autres gènes responsables de l'ADH chez la population du nord du Maroc.

Conflits d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

Contributions des auteurs

Tous les auteurs ont contribué à la conduite du travail de recherche et à la rédaction de ce manuscrit. Les auteurs ont lu et approuvé la version finale du manuscrit.

Tableaux

Tableau 1: Distribution et fréquence des allèles des polymorphismes de l'apoE selon le sexe chez la population du Nord du Maroc

Tableau 2: Fréquences alléliques dans la population du nord du Maroc comparées à d'autres groupes ethniques

Tableau 3: Influence des allèles de l'apoE sur les données physiologiques et cliniques et les paramètres lipidiques

Références

1. Siest G, Pillot T, Régis-Bailly A, et al. Apolipoprotein E: an important gene and protein to follow in laboratory medicine. *Clin Chem.* 1995; 41(8): 1068-1086. **PubMed | Google Scholar**

2. Davignon J, Gregg RE, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arteriosclerosis.* 1988; 8 (1): 1-21. **PubMed | Google Scholar**
3. Bergeron N, Havel RJ. Prolonged postprandial responses of lipids and apolipoproteins in triglyceride-rich lipoproteins of individuals expressing an apolipoprotein epsilon 4 allele. *J Clin Invest.* 1996 Jan 1;97(1):65-72.. **PubMed | Google Scholar**
4. Wilson PF, Myers RH, Larson MG, Ordovas JM, Wolf PA, Schaefer EJ. Apolipoprotein E alleles, dyslipidemia and coronary heart disease: the Framingham Offspring Study. *JAMA.* 1994; 272 (21): 1666-1671. **PubMed | Google Scholar**
5. Tsai MS, Tangalos EG, Petersen RC, et al. Apolipoprotein E: risk factor for Alzheimer disease. *Am J Hum Genet.* 1994; 54 (4): 643-649. **PubMed | Google Scholar**
6. Rall Sc Jr, Weisgraber KH, Mahley RW. Human apoprotein E heterogeneity - Cysteine-arginine interchanges in the amino acid sequence of the apo E isoforms. *J Biol Chem.* 1981; 256(17): 9077-9083. **PubMed | Google Scholar**
7. Vuorio AF, Turtola H, Piihlahti KM, et al. Familial hypercholesterolemia in the Finnish north Karelia: a molecular, clinical, and genealogical study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17(11):3127-3138. **PubMed | Google Scholar**
8. Eto M, Watanabe K, Chonan N, et al. Familial hypercholesterolemia and apolipoprotein E4. *Atheroscler.* 1988; 72(2-3):123-12. **PubMed | Google Scholar**
9. De Knijff P, Stalenhoef AF, Mol MJ, et al. Influence of apo E polymorphism on the response to simvastatin treatment in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atheroscler.* 1990; 83(1):89-97. **PubMed | Google Scholar**
10. Kitahara M, Shinomiya M, Shirai K, et al. Frequency and role of apo E phenotype in familial hypercholesterolemia and non-familial hyperlipidemia in the Japanese. *Atheroscler.* 1990; 82(3):197- 204. **PubMed | Google Scholar**

11. Hill JS, Hayden MR, Frohlich J, et al. Genetic and environmental factors affecting the incidence of coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb.* 1991; 11(2): 290-297. **PubMed | Google Scholar**
12. Gylling H, Aalto-Setälä K, Kontula K, et al. Serum low density lipoprotein cholesterol level and cholesterol absorption efficiency are influenced by apolipoprotein B and E polymorphism and by the FH-Helsinki mutation of the low density lipoprotein receptor gene in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb.* 1991; 11(5):1368-1375. **PubMed | Google Scholar**
13. Kotze MJ, De Villiers WJ, Steyn K, et al. Phenotypic variation among familial hypercholesterolemics heterozygous for either one of two Afrikaner founder LDL receptor mutations. *Arterioscler Thromb.* 1993; 13(10):1460-1468. **PubMed | Google Scholar**
14. Ferrieres J, Sing CF, Roy M, et al. Apolipoprotein E polymorphism and heterozygous familial hypercholesterolemia: sex-specific effects. *Arterioscler Thromb.* 1994; 14(10):1553-1560. **PubMed | Google Scholar**
15. Lindahl G, Mailly F, Humphries S, et al. Apolipoprotein E phenotype and lipoprotein(a) in familial hypercholesterolemia: implication for lipoprotein(a) metabolism. *Clin Invest Med.* 1994; 72(18):631-638. **PubMed | Google Scholar**
16. Tonstad S, Leren TP, Sivertsen M, et al. Determinants of lipid levels among children with heterozygous familial hypercholesterolemia in Norway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995; 15(8):1009-1014. **PubMed | Google Scholar**
17. Betard C, Kessling AM, Roy M, et al. Influence of genetic variability in the nondeletion LDL-receptor allele on phenotypic variation in French-Canadian familial hypercholesterolemia heterozygotes sharing a "null" LDL-receptor gene defect. *Atheroscler.* 1996; 119(1):43-55. **PubMed | Google Scholar**
18. Carmena-Ramon R, Real JT, Ascaso JF, et al. Effect of apolipoprotein E genotype on lipid levels and response to diet in familial hypercholesterolemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2000; 10(1):7-13. **PubMed | Google Scholar**
19. Bertolini S, Cantafora A, Averna M, et al. Clinical expression of familial hypercholesterolemia in clusters of mutations of the LDL receptor gene that cause a receptor-defective or receptor-negative phenotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20(9):E41-52. **PubMed | Google Scholar**
20. Lambert M, Assouline L, Feoli-Fonseca JC, et al. Determinants of lipid level variability in French-Canadian children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21(6):979-984. **PubMed | Google Scholar**
21. Mozas P, Castillo S, Reyes G, et al: Spanish group FH. Apolipoprotein E genotype is not associated with cardiovascular disease in heterozygous subjects with familial hypercholesterolemia. *Am Heart J.* 2003; 145(6): 999-1005. **PubMed | Google Scholar**
22. Miller SA, Dykes DO, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 1988; 16(3): 1215. **PubMed | Google Scholar**
23. Rozen S, Skaletsky HJ. Primer3 on the www for general users and for biologist programmers. In: *Bioinformatics Methods and Protocols: Methods in Molecular Biology.* Krawetz S, Misener S, eds. 2000. Humana Press. **PubMed | Google Scholar**
24. Lahlali-Kacemi N, Bamou Y, Guedira A, Hassani M, Visvikis S, Siest G, Alami N, Kabbaj O, Lahrichi M. Polymorphisme de l'apolipoprotéine E dans une population marocaine: fréquence allélique et relation avec les paramètres lipidiques plasmatiques. *Annal biol clin.* 2002; 60(1): 73-78. **PubMed | Google Scholar**
25. Valveny N, Esteban E, Kandil M, Moral P. Apo E polymorphism in Spanish and Moroccan populations. *Clin Genet.* 1997; 51(5): 354-356. **PubMed | Google Scholar**
26. Harich N, Esteban E, Lopez-Alomar A, Chafik A, Moral P. Apolipoprotein molecular variation in Moroccan berbers: Pentanucleotide (TTTTA)_n repeat in the LPA gene and APOE-C1-C2 gene cluster. *Clin Genet.* 2002; 62(3): 240-244. **PubMed | Google Scholar**

27. Eggertsen G, Tegelman R, Ericsson S, Angelin B, Berglund L. Apolipoprotein E polymorphism in a healthy Swedish population: variation of allele frequency with age and relation to serum lipid concentrations. *Clin Chem.* 1993; 39(10): 2125-2129. **PubMed | Google Scholar**
28. Sheehan D, Bennett T, Cashman K. Apolipoprotein E gene polymorphisms and serum cholesterol in healthy Irish adults: a proposed genetic marker for coronary artery disease risk. *Ir J Med Sci.* 2000; 169(1): 50-54. **PubMed | Google Scholar**
29. Ehnolm C, Lukka M, Nikkila E, Uterman G. Apolipoprotein E polymorphism in Finnish population: gene frequencies and relation to lipoproteins concentrations. *J Lipid Res.* 1986; 27(3): 227-235. **PubMed | Google Scholar**
30. Benyahya F, Bennani M, Barakat A, Blesa S, et al. Identification of Four Novel LDL Receptor Gene Mutations in the North-West Moroccan Population. *J Appl Res.* 2010; 10(2): 68-72. **PubMed | Google Scholar**
31. Jemaa R, Elasmı M, Naouali C, Feki M, Kallel A, Souissi M, Sanhaji H, Hadj Taieb S, Souheil O, Kaabachi N. Apolipoprotein E polymorphism in the Tunisian population: Frequency and effect on lipid parameters. *Clin Biochem.* 2006; 39(8): 816-820. **PubMed | Google Scholar**
32. Mediene-Benchekor S, Meroufel D, Brousseau T, Amouyel P, Benhamamouch S. Impact du polymorphisme apoe/hhai sur les lipides plasmatiques et liinfarctus du myocarde dans un échantillon de la population oranaise. *JAM.* 2004; 4: 173-176. **PubMed | Google Scholar**
33. Bailleul S, Couderc R, Landais V, Lefevre G, Raichvarg D, Étienne J. Direct phenotyping of human apolipoprotein E in plasma: application to population frequency distribution in Paris (France). *Human Heredit.* 1993; 43(3): 159-165. **PubMed | Google Scholar**
34. Siest G, Visvikis S, Herbeth B, Gueguen R, Vincent-Viry M, Sass C. Objectives, design and recruitment of a familial and longitudinal cohort for studying gene-environment interactions in the field of cardiovascular risk: the Stanislas cohort. *Clin Chem Lab Med.* 1998; 36(1): 35-42. **PubMed | Google Scholar**
35. Adroer R, Santacruz P, Blesa R, Lopez-Pousa S, Ascaso C, Oliva R. Apolipoprotein E4 allele frequency in Spanish Alzheimer and control cases. *Neurosci Lett.* 1995; 189(3): 182-186. **PubMed | Google Scholar**
36. Moral P, Valveny N, López-Alomar A, Calo C, Kandil M, Harich N, González-Pérez E, Via M, Esteban E, Dugoujon Jm, Vona G. Molecular variation at functional genes and the history of human populations--data on candidate genes for cardiovascular risk in the Mediterranean. *Coll Antropol.* 2003; 27(2):523-5. **PubMed | Google Scholar**
37. Corbo RM, Scacchi R. Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world. Is APOE*4 a 'thrifty' allele? *Ann Hum Genet.* 1999; 63(4):301-310. **PubMed | Google Scholar**
38. Real JT, Ascaso JF, Chaves FJ, et al. Influence of plasma lipids, APOE genotype and type of LDL receptor gene mutations on myocardial infarction in subjects with familial hypercholesterolemia. *Med Clin.* 2002; 118: 681-685. **PubMed | Google Scholar**
39. Vasilios G Athyros. Familial Hypercholesterolaemia in Greece. *Hellenic J Cardiol.* 2004; 45(8): 305-307. **PubMed | Google Scholar**
40. Fumeron F, Rigaud D, Bertiere MC, Bardou S, Dely C, Apfelbaum M. Association of apolipoprotein μ 4 allele with hypertriglyceridemia in obesity. *Clin Genet.* 1988; 34(4): 258-264. **PubMed | Google Scholar**
41. Gueguen R, Visvikis S, Steinmetz J, Siest G, Boerwinkle E. An analysis of genotype effects and their interactions by using the apolipoprotein E polymorphism and longitudinal data. *Am J Hum Genet.* 1989; 45(5): 702-793. **PubMed | Google Scholar**

Tableau 1: Distribution et fréquence des allèles des polymorphismes de l'apoE selon le sexe chez la population du Nord du Maroc

	Population Total n (%)	Femmes n (%)	Hommes n (%)
Génotypes			
E2/E2	0	0	0
E2/E3	1(2.2)	1 (3.7)	0
E3/E3	36 (78.3)	26 (96.3)	10 (52.6)
E3/E4	8 (17.3)	0	8 (42.1)
E4/E4	1(2.2)	0	1 (5.3)
E2/E4	0	0	0
Fréquences des allèles			
ε2	1(2.2)	1 (3.7)	0
ε3	36(78.3)	26 (96.3)	10 (52.6)
ε4	9(19.6)	0	9 (19.6)
ε4 comprend les génotypes E3/E4 et E4/E4 ; ε2 comprend le génotype E2/E3			

Tableau 2: Fréquences alléliques dans la population du nord du Maroc comparées à d'autres groupes ethniques

Population étudiée	ε4	ε3	ε2
Nord du Maroc *	19.6	78.3	2.2
Maroc [24]	11	84	5
[25]	10	86	4
[26]	15.7	79.8	4.5
Tunisie [31]	8.1	84.6	7.3
Algérie [32]	10	84	6
Espagne[35]	10	85	4
[21]	9	89	2
France [33]	12	77	8
[34]	8	72	8
Suède [27]	20	72	8
Irlande du Nord [28]	22	66	12
Finlande [29]	24	70	6
*Population étudiée			

Tableau 3: Influence des allèles de l'apoE sur les données physiologiques et cliniques et les paramètres lipidiques

Paramètres	ε3 (E3/E3)	ε4 (E4/E3+ E4/E4)
Nombre de sujets	31	9
Age (années)	58±7	59±7
BMI (kg/m ²)	26±5	30±2*
TA (mm Hg)	15±3	14±3
Cholestérol total (mg/dl)	278	300±15
LDL cholestérol (mg/dl)	219± 27	230±25
Triglycérides (mg/dl)	120±12*	210±18*
Apo B (g/l)	135±15*	148±20*
t.Xt (%)	17	20
MCV (%)	18	20
*P<0.05		