

APOLIPOPROTEINES

DEFINITION ET SYNONYMES

Les apolipoprotéines, encore appelées apoprotéines, constituent la partie protéique des lipoprotéines, lesquelles assurent le transport des lipides (cholestérol, triglycérides) dans le sang. Elles ont un rôle de structure et d'activation des enzymes du métabolisme des lipoprotéines. Elles sont constituées de plusieurs polypeptides associés, ce qui explique leur variété (10 apolipoprotéines principales sont répertoriées). Leur nature et leur quantité varient selon les lipoprotéines circulantes.

BIOPATHOLOGIE

- **Apolipoprotéines A** : les apo A1 et A2 sont les apo A les plus courantes. Elles constituent la fraction protéique majeure des HDL. Elles sont synthétisées par le foie et l'intestin. L'apo A1 est un marqueur de protection vis-à-vis des maladies cardiovasculaires; elle permet le retour du cholestérol vers le foie par activation de la LCAT (lécithine cholestérol-acyl-transférase). L'apo A2 semble avoir peu d'intérêt (elle aurait un rôle activateur de la lipase hépatique).
- **Apolipoprotéines B** : il existe 2 formes d'apo B : l'apo B48 présente dans les chylomicrons d'origine intestinale et l'apo B100 dans les LDL et VLDL d'origine hépatique. L'apo B participe au transport et au dépôt de cholestérol sur les parois des artères. C'est un marqueur d'athérosclérose responsable de maladies cardiovasculaires (d'infarctus du myocarde notamment).
- **Apolipoprotéines C** : elles sont synthétisées au niveau hépatique. Il en existe plusieurs isoformes : l'apo C1, l'apo C2 et l'apo C3. Elles ont un rôle physiopathologique mal défini et un rôle métabolique assez complexe : l'apo C2 aurait un rôle activateur physiologique de la lipoprotéine lipase (LPL), l'apo C3 serait inhibiteur de la LPL et de la triglycéride lipase hépatique.
- **Apolipoprotéines E** : sont synthétisées par le foie, l'intestin, le cerveau, le rein et les surrénales. Il existe 3 isoformes principales : E2, E3 et E4 qui ont un rôle structural mineur mais qui participent à la captation et à la régulation du catabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides et en cholestérol. L'apo E3 est la forme la plus fréquente. La forme E4 est actuellement considérée comme un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer.

INDICATIONS DU DOSAGE

Évaluation du niveau de risque cardiovasculaire pour les apo A1 et B, après EAL (exploration d'une anomalie lipidique). Ces dosages ne se justifient pas dans le cadre de la surveillance d'une hyperlipémie traitée et normalisée, pour laquelle le dosage du cholestérol et des triglycérides suffit (hormis quelques cas rares de dyslipidémies complexes et/ou d'origine génétique).

Facteur de risque de la maladie d'Alzheimer pour l'apo E (allèle E4).

Évaluation de l'efficacité d'un traitement hypolipémiant, à côté du LDL-cholestérol chez les patients à très haut risque et à haut risque cardiovasculaire.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT – CONSERVATION, TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

NB : le patient doit être, de préférence, à distance d'une affection aiguë ou d'une grossesse. Il n'est pas nécessaire qu'il soit à jeun (recommandations européennes 2011).

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Age ?

Grossesse ?

Habitudes alimentaires ?

Facteurs de risque (tabac, hypertension artérielle...)?

Traitement en cours ?

METHODES DE DOSAGE

Les méthodes par précipitation en milieu liquide (néphélométrie, turbidimétrie) sont très sensibles, rapides, automatisables et adaptables à de grandes séries. En revanche, elles sont perturbées par la présence de triglycérides en grande quantité dans l'échantillon. Elles sont utilisées surtout pour le dosage des apo A1 et B.

Les méthodes par précipitation en milieu gélifié (technique d'immunodiffusion radiale de Mancini ou électro-immunodiffusion de Laurell (EID)) sont faciles à réaliser et surtout utilisées pour le dosage de l'apo E. Leur application au dosage des apoA1 et B est également gênée avec des échantillons hypertriglycéridémiques.

Les méthodes radioimmunologiques sont très spécifiques.

Les méthodes enzymoimmunologiques sont très sensibles.

Ces différentes méthodes conduisent à des résultats encore difficilement comparables entre laboratoires, c'est pourquoi des efforts de standardisation de mesures sont entrepris au plan international (IFCC). Les dosages de l'apo A1 et de l'apo B ne peuvent être dissociés du reste du bilan lipidique.

La nomenclature des actes de biologie médicale (révision octobre 2009) précise que, lors de cette exploration, le dosage de l'apoA1 peut être effectué à l'initiative du biologiste si le cholestérol HDL est inférieur à 0,77 mmol/l (0,30 g/l) et/ou en cas de suspicion d'interférence analytique et que le dosage de l'apoB peut, lui, être effectué si la concentration en triglycérides est supérieure à 3,9 mmol/l (3,4 g/l). Le compte-rendu devra alors préciser le motif de réalisation de ce dosage.

VALEURS DE REFERENCE

A titre indicatif :

Apo A1	: Homme : 1,20 à 1,60 g/l Femme : 1,30 à 2,10 g/l
Apo B	: Homme/Femme : 0,45 à 1,35 g/l
Apo C3	: Homme/femme : 16 à 45 mg/l
Apo E	: Enfant : 0 à 76,0 mg/l Homme : 13,0 à 76,0 mg/l Femme : 0 à 94 mg/l

VARIATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

■ VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

- **Age** : les concentrations de l'apo A1 et de l'apo B augmentent avec l'âge.
- **Sexe** : les concentrations d'apo A1 sont supérieures chez la femme et diminuent après la ménopause. Les concentrations d'apo B sont plus basses chez la femme jusqu'à la ménopause.
- **Grossesse** : l'exploration d'une anomalie lipidique (EAL) ne peut avoir lieu qu'en dehors d'une grossesse et jusqu'à 3 mois après l'accouchement.
- **Médicaments** : ils peuvent influencer le dosage des apolipoprotéines, en particulier les œstrogènes qui augmentent le taux d'HDL, les progestatifs qui diminuent les HDL et les corticoïdes qui augmentent les HDL et les triglycérides.

■ VARIATIONS PATHOLOGIQUES

- **Apo A1 et B** : l'apolipoprotéine A1 est le reflet de la concentration des lipoprotéines anti-athérogènes. L'apo B constitue un marqueur d'athérogénicité. C'est pourquoi leur détermination est indissociable l'une de l'autre.

- **L'Apo A1** diminue en cas d'hypertriglycéridémie ou d'hyperlipidémie mixte, dans les hépatopathies graves (hépatites, cirrhoses, cancers), dans les états inflammatoires (grands brûlés, multitraumatisés), dans l'insuffisance rénale chronique et l'hypothyroïdie. Elle augmente dans les hyperlipoprotéïnémies familiales et l'hyperthyroïdie. Son augmentation n'est pas systématiquement associée à un facteur de protection du risque cardiovasculaire, en revanche sa diminution constitue un risque supplémentaire.
- **L'apo B** est augmentée dans les hypercholestérolémies primitives et les hyperlipidémies mixtes, dans certaines hypercholestérolémies secondaires telles le diabète de type II ou l'hypothyroïdie, dans la cholestase (présence de LPX riche en apo B). Sa concentration est augmentée chez les sujets ayant eu une atteinte cardiovasculaire ou qui présentent un risque. En revanche, elle peut diminuer dans les cas aigus d'insuffisance hépatique et d'hyperthyroïdie. Elle est très basse dans les hypobétalipoprotéïnémies ou nulle au cours de l'abétalipoprotéïnémie (maladie rare).
- **L'apo C3** est diminuée au cours de déficits héréditaires ainsi que dans la maladie de Tangier. Elle augmente dans les hyperlipémies de type III, IV et V.

- **L'apo E** : le phénotype E2 est retrouvé chez les sujets atteints d'hyperlipidémie de type III.

Le phénotype E4 constituerait un facteur de risque cardiovasculaire en favorisant un dépôt d'épuration des LDL. Il semble que ce soit également un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer sans être pour autant un facteur prédictif (il a été mis en évidence la présence de l'Apo E4 chez 92 % des patients qui ont eu une forme précoce de la maladie et chez 60 % des patients ayant développé une forme tardive).

EVALUATION DE L'EFFICACITE D'UN TRAITEMENT HYPOLIPEMIANT

Les experts européens ont récemment retenu (2011) comme critère d'efficacité d'un traitement hypolipémiant, à côté du LDL-cholestérol, l'apolipoprotéine B aux seuils de < 1 g/l ou 0,8 g/l respectivement chez les patients à haut risque et à très haut risque cardiovasculaire.

POUR EN SAVOIR PLUS

- HAS. *Place des dosages des apolipoprotéines A1 et B dans le bilan lipidique*, septembre 2008.
- ANAES, *Modalités de dépistage et diagnostic biologiques des dyslipidémies en prévention primaire. Recommandations et références professionnelles*, octobre 2000.
- Catapano AL, Reiner Z, De Backer G et coll ; The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European

Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias *Atherosclerosis* 2011;217(suppl1):1-44.

■ Cedazo-Minguez A., Cowburn R.F., *Apolipoprotein E: a major piece in the Alzheimer's disease puzzle*, *J Cell Mol Med.* 2001; 5: 254-266.
