

## INTRODUCTION

Les polymorphismes génétiques touchants des gènes impliqués dans le métabolisme des peptides Beta amyloïde ( $\beta$ A) ont été toujours associés au risque de la maladie d'Alzheimer (MA). Notre **objectif** était d'étudier leur relation avec les niveaux de peptides  $\beta$ A42 et  $\beta$ A40 dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et dans le plasma.

## DESCRIPTION DE L'EXPÉRIENCE

Nous avons recruté **137** patients cliniquement diagnostiqués comme malade **Alzheimer** selon les critères diagnostiques du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux **DSM5** et ceux du **NINCDS-ADRDA**, **30** sujets non déments (**ND**) et **313 témoins**. Des prélèvements sanguins ont été réalisés chez toute la population ainsi que des ponctions lombaires chez **80** patients **MA** et les **30** sujets **ND**.

## MÉTHODES

Nous avons génotypé ces sujets pour **22 polymorphismes** touchants **12 gènes** (**APOE, ECA, IDE, ECE1, MME, CD36, VDR, LRP1, RAGE, CR1, CD33 et PON1**). Nous avons aussi dosé les peptides  **$\beta$ A42** et  **$\beta$ A40** dans le **LCR** appariés aux échantillons de **plasma** par la technique **ELISA**. Les concentrations sont représentées en moyenne  $\pm$  écart-type et le risque en Odds Ratio (OR).

## RÉSULTATS

### Caractéristiques de la Population

Characteristics	MA (n=137)	ND (n=30)	Témoins (n=313)	p
Sexe Ratio (H/F)	1,07	0,66	1,04	0,623
Age (year $\pm$ standard deviation)	72,40 $\pm$ 9,19	55,71 $\pm$ 11,75	65,98 $\pm$ 9,46	<0,001
Characteristics	OR*	CI 95%	P	
Smoking	2.63	1.26-5.78	<b>0,010</b>	
Diabetes	3.15	1.81-5.48	<0,001	
Hypertension	2.11	1.20-3.73	<b>0,010</b>	
Chronic kidney disease	3.64	1.21-15.40	<b>0,026</b>	

Statistiquement significatif (p < 0.05) \* OR calculé par rapport aux témoins

### Concentrations des Biomarqueurs

Caractéristiques	MA (n=80)	ND (n=30)	Témoins (n=313)	p
<b>L</b> BA42 (pg/ml) moyenne $\pm$ écart-type	236,43 $\pm$ 99,02	750,26 $\pm$ 304,98	-----	<0,001
<b>C</b> BA40 (pg/ml) <b>R</b> moyenne $\pm$ écart-type	967,52 $\pm$ 365,01	1645,70 $\pm$ 621,76	-----	<0,001
<b>P</b> BA42 (pg/ml) <b>L</b> moyenne $\pm$ écart-type	114,15 $\pm$ 46,62	114,15 $\pm$ 46,62	129,82 $\pm$ 60,89	<0,001
<b>A</b> BA40 (pg/ml) <b>S</b> moyenne $\pm$ écart-type <b>M</b> <b>A</b>	198,63 $\pm$ 81,77	382,67 $\pm$ 163,90	396,06 $\pm$ 121,80	<0,001

### Étude d'association

	Modèle	OR <sup>a</sup>	IC	P
APOE	E4 (E4/E4 + E4/E3)	4,69	[2,79-7,89]	<0,001
	E2 (E2/E2 + E3/E2)	0,46	[0,26-0,82]	0,008
ACE rs1799752	I/I + I/D vs D/D	2,36	[1,24 - 4,52]	0,009
ACE rs4343	A/A + G/A vs G/G	2,57	[1,36 - 4,85]	0,004
IDE rs1887922	T/T + C/T vs C/C	2,93	[1,55 - 5,54]	0,001
IDE rs3758505	G/G + T/G vs T/T	0,42	[0,21 - 0,87]	0,019
MME rs701109	A/A + G/A vs G/G	2,08	[1,16 - 3,73]	0,014
ECE-1 rs213045	A/A + C/A vs C/C	2,27	[1,18 - 4,34]	0,013
CD36 rs1358337	G/G + T/G vs T/T	3,53	[1,50 - 8,31]	0,004
VDR rs2228570	G/G + A/G vs A/A	2,31	[1,30 - 4,11]	0,004
VDR rs731236	G/G + A/G vs A/A	0,31	[0,14 - 0,69]	0,004
LRP1 rs1799986	T/T + C/T vs C/C	0,39	[0,19 - 0,81]	0,012
RAGE rs2070600	A/A + G/A vs G/G	3,81	[1,64 - 8,82]	0,002
CD33 rs3865444	T/T + G/T vs G/G	0,37	[0,17 - 0,82]	0,013
PON-1 rs854560	T/T + A/T vs A/A	2,31	[1,28 - 4,15]	0,005

P<0,05 : statistiquement significative. <sup>a</sup> Les Odds Ratio ont été ajustées aux facteurs confondants suivant âge, IMC, diabète, HTA, tabagisme, maladie rénale chronique, hypocalcémie, LT4, Hypercholestérolémie, hypovitaminose B12, hypovitaminose D, niveau d'étude supérieur et activité professionnelle, consommation d'épices, de curcuma, de figue, de fruits secs, d'huile d'olive, de poissons bleus, de fruits de mer et chocolat noir

## RÉSULTATS

### Association entre Polymorphismes et Concentration des biomarqueurs

Nous avons noté que

les allèles mutés du VDR-rs731236 (260,9±121,8 vs 184,6±70,65 pg/mL; p=0,040) et CD33-rs3865444 (290,9± 95,4 vs 180,2 ± 64,3 pg/mL; p=0,033) sont associés à des taux élevés de peptide βA42 dans le LCR par rapport aux allèles normaux contrairement aux allèles mutés des polymorphismes ECA-I/D (200,7± 83,5 vs 298,2± 121,1 pg/mL; p=0,021) et CD36-rs32119938 (183,6± 75,3 vs 279,4± 114,9 pg/mL; p=0,025).

Les concentrations du peptide βA40 sont significativement inférieures à la fois dans le LCR (1398,6 ± 487,3 vs 826,1± 359,7 pg/mL; p<0,001) et dans le plasma (455,9± 187,7 vs 243,8 ± 95,7 pg/mL; p=0,002) chez les porteurs de l'allèle muté d'ECE1-rs213045 par rapport à l'allèle normal.

L'allèle muté de PON1-rs854560 est associé à des taux élevés de peptide βA42 dans le plasma (179,5± 63,1 vs 103,8± 47,1 pg/mL; p=0,004).

### CONCLUSION

Les gènes étudiés dans cette étude sont impliqués directement dans l'élimination des peptides βA. Les polymorphismes protecteurs ont été associés à des concentrations élevées de peptides alors que ceux aggravants la pathologie sont associés à des concentrations basses de peptides βA. Ces résultats suggèrent que certains polymorphismes génétiques sont associés à l'accumulation des peptides amyloïdes dans le cerveau des patients MA..