



Article destiné au grand public de l'article scientifique paru en juillet 2023 dans *GeroScience* : « *Involvement of ApoE4 in dementia with Lewy bodies in the prodromal and demented stages : evaluation of the Strasbourg cohort* » résumé par le **Dr. Anne Botzung**.

Etude menée par Olivier Bousiges, Benjamin Cretin, Candice Muller, Anne Botzung, Lea Sanna, Pierre Anthony, Nathalie Philippi, Catherine Demuynck et Frederic Blanc.

Implication de l'ApoE4 dans la maladie à corps de Lewy

L'apoprotéine E (ApoE) est une protéine qui peut se présenter sous différentes formes qui vont dépendre de la génétique.

Il existe 3 formes différentes : ApoE2, ApoE3, ApoE4. Un individu porte systématiquement un gène ApoE provenant de la mère et l'autre du père, ainsi on peut avoir 6 combinaisons possibles (E2/E2, E2/E3, E2/E4, E3/E3, E3/E4, E4/E4). Ces combinaisons ne sont pas réparties de la même manière dans la population du fait de la présence plus importante de personnes porteuses de E3, puis de E4 et enfin de E2.

Cette apoprotéine est impliquée non seulement dans le transport des lipides et dans leur métabolisme mais aurait également un rôle dans la maladie d'Alzheimer (MA) via différents mécanismes et notamment un rôle dans l'élimination des peptides amyloïdes.

Du fait d'une différence d'activité à ce niveau entre les différentes ApoE, l'ApoE4 est apparu comme moins efficace et donc comme facteur de risque de maladie d'Alzheimer. En effet dans une population de malades d'Alzheimer, les patients porteurs de l'ApoE4 sont surreprésentés.

De nombreuses études ont indiqués que l'ApoE4 serait également un facteur de risque de la maladie à corps de Lewy (MCL).

Nous avons voulu déterminer, dans une cohorte de patients de Strasbourg suivi par le Pr Blanc et son équipe, si nous retrouvions ce type de résultats.

La cohorte comprenait des patients MA, des patients MCL, des patients contrôles (ayant des troubles neurologiques différents d'Alzheimer et de la MCL), ainsi qu'un groupe présentant une comorbidité MA et MCL. Ce dernier groupe est important car, ils sont peu représentés dans les études (du fait de la difficulté diagnostic, les patients sont alors diagnostiqués soit

comme MA soit comme MCL) alors que les études anatomopathologiques (permettant le diagnostic de certitude de toutes maladies neurodégénératives cognitives) nous indiquent qu'ils sont beaucoup plus nombreux que les diagnostics de comorbidité réalisés du vivant des patients. Cette cohorte est donc très bien caractérisée d'un point de vue clinique, neuropsychologique, imagerie et biologique, avec un suivi de plusieurs années (ce qui a notamment permis de reclasser certains patients).

Nos résultats ont montré qu'il n'y avait pas significativement plus de patients ApoE4 dans le groupe MCL (25,7%) par rapport à nos contrôles et que dans le groupe MA il y en avait significativement plus (51,4%). Ces résultats confirment que l'ApoE4 est bien un facteur de risque de MA mais qu'il n'est finalement pas un facteur de risque de la MCL (ce qui va un peu à contre-courant de ce que la littérature scientifique indique). Par contre nous avons trouvé, une forte proportion de patients ApoE4 dans le groupe comorbidité MA et MCL (72,4%), démontrant que l'ApoE4 est un facteur de risque pour cette comorbidité.

Nos résultats ont également montré que la présence d'ApoE4 chez les patients MCL était associée à une diminution des peptides A β 42 dans le liquide cérébro-spinal des patients à un stade de démence.

Cette diminution également retrouvée chez les patients MA et considérée comme représentative de la mise en place d'une amyloïdopathie. Ainsi, nous avons confirmé le lien étroit entre ApoE4 et amyloïdopathie même dans les cas de MCL pure.

Il est ainsi probable qu'il existe des synergies entre les différentes protéinopathies et que l'amyloïdopathie favorise la tauopathie voir même la synucléinopathie expliquant la présence importante des patients ApoE4 parmi ceux ayant une comorbidité MA et MCL.

Nos résultats ont ainsi démontré que l'ApoE4 n'est pas un facteur de risque pour la MCL pure mais qu'elle favorise la MA, en lien avec son action sur l'amyloïdopathie, ainsi que des comorbidités MA et MCL.
