

L'homocystéine plasmatique : Un paramètre toujours d'actualité, quand et pourquoi le mesurer ?

Plasma homocysteine concentration : is it still a relevant factor ? when and why should it be assessed?

A. Biad¹, N. Lanasri², L. Makhoul¹, N. Said, M. Hamrouche¹, F. Zéraoulia¹, L. Benoua¹, N. Nibouche¹

1 SceUniv .Med Interne Hôpital Ain Taya, 2 Sce Med Hôpital Thénia, Université d'Alger.

RÉSUMÉ

Le rôle de l'Hyper homocystéinémie comme facteur de risque cardio vasculaire fait couler beaucoup d'encre depuis plusieurs décades. Le présent article rappelle brièvement le métabolisme de l'hyper homocystéinémie et les mécanismes par lesquels cette dernière pourrait intervenir dans la pathogénie des maladies cardio vasculaires, neurologiques, oculaires ou autres.

Les auteurs font un bref rappel sur les études épidémiologiques et les études interventionnelles à base de vitamine du groupe B (qui ont amélioré les taux d'homocystéinémies mais sans bénéfice sur la pathologie cardio vasculaire des patients). L'hyper homocystéinémie dans sa forme modérée n'est plus considérée, actuellement, comme un facteur de risque cardio vasculaire par contre la place de l'hyperhomocystéinémie dans les pathologies métaboliques est toujours d'actualité. Elle peut s'installer soit suite à un déficit enzymatique ou par anomalie de transport des vit du groupe B (surtout la B12) et être parfois symptomatique (thromboses, signes neurologiques) ainsi l'algorithme des explorations biochimiques métaboliques permettant une démarche diagnostique à visée étiologique est discutée.

Mots clés : Homocystéinémie, homocystinurie, Maladie cardiovasculaire, thrombose, encephalopathie

ABSTRACT

The role of hyperhomocystenemia as a cardiovascular risk has been a matter of debate of several decades. The present paper briefly describes the metabolism of homocysteine, the main genetic and acquired causes of hyperhomocystenemia and the mechanisms presumably involved into the pathogenesis of cardiovascular and thromboembolic disease. Current studies from epidemiologic and interventional studies assessing the potential role of treatment with B vitamin have a favorable impact on hyperhomocystenemia but no impact on the cardiovascular disease and know moderate hyperhomocystenemia is not considered as risk factor of cardiovascular disease. However the place of hyperhomocystenemia in the metabolic disease is always a relevant factor, it occurs as a result of enzymatic deficit or abnormalities in B vitamins transport factors. Sometimes, it manifests clinically (thrombosis, neurologic symptoms). Therefore the algorithm of biologic exploration allowing an etiologic diagnosis is discussed.

Key words : Homocysteinemia, homocystinuria, cardiovascular disease, thrombosis, encephalopathy

INTRODUCTION

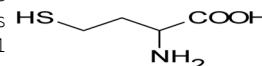
Une augmentation de concentration plasmatique de l'homocystéine (Hcy) au-delà de 15 µmol/l définit l'Hyperhomocystéinémie (HHcy), elle est retrouvée dans 5 à 12% de la population générale. Cette HHcy est considérée comme modérée (16 à 30 µmol/l), intermédiaire (31 à 100 µmol/l) et sévère (au-delà de 100 µmol/l)^(1,2,3). L'Hcy est un acide aminé soufré, synthétisé dans le cycle métabolique de la méthionine qui permet la formation de S-adenosylméthionine (SAM) qui est un donneur universel de groupe méthyle (CH₃) pour les réactions biochimiques de l'organisme^(1,2,3). L'Hcy produite est catabolisée par la voie de la reméthylation en méthionine et par celle de la trans-sulfuration en cystéine avec production simultanée de gaz de disulfure d'hydrogène (H₂S), actuellement, au centre de multiples recherches prometteuses^(1,2,3,4).

La première observation clinique associant HHcy et maladie vasculaire fut rapportée en 1969 par Mac Cully qui a constaté une forte incidence de maladies cardiovasculaires (MCV) athéromateuses et thrombotiques chez des enfants porteurs d'HHcy sévère suite à une homocystinurie congénitale (5, 6) Il a formulé, par la suite, la théorie homocystéine de l'athérosclérose d'autant plus que les facteurs de risque classiques n'expliquent que 50 à 75 % de causes de

MCV^(3,7). A la suite de cette publication principes de multiples travaux s'ensuivirent et, actuellement, un taux d'Hcy plasmatique élevé et surtout au-delà de 100 µmol/l est considéré comme un facteur de risque cardio-vasculaire (RCV) indépendant⁽⁸⁾. Cependant les résultats des études interventionnelles à base de vitamine du groupe B sont controversés du moins dans les HHcy modérées qui sont de loin les plus fréquentes^(9,10,11,12,13,14). L'HHcy serait, aussi, néfaste pour le système nerveux (Alzheimer, démence), l'œil (rétinopathie, maculopathie) et autres (os, cancer, MICI, grossesse). La relation mécaniste entre l'équilibre de l'hcy et les états pathologiques reste un domaine de recherche intense⁽⁴⁾.

L'HHcy symptomatique se manifeste, essentiellement, par des accidents thrombotiques et des signes neurologiques chroniques ou aigus. Elle fait partie des urgences métaboliques que l'on peut traiter. Une exploration biochimique métabolique soigneuse permet de conduire au diagnostic étiologique⁽³⁾. Les causes acquises sont fréquentes et n'entraînent le plus souvent qu'une hausse modérée, par contre les causes génétiques, sont plus rares mais s'accompagnent souvent d'HHcy plus sévère^(1,2,3).

1-Structure de l'homocystéine : L'Hcy est un acide aminé soufré porteur d'un groupement thiol réducteur (HS-CH₂-CH₂-CH(NH₂)-COOH) (fig:1), c'est un homologue de la cystéine, n'est pas apporté par l'alimentation et n'intervient pas dans la synthèse peptidique car non codé génétiquement, il est synthétisé par toutes les cellules de l'organisme, durant le cycle de la méthionine qui est un acide aminé essentiel apporté par certains produits alimentaires animaliers ou synthétisé au niveau cellulaire (1,2,3), Fig1



2-Biosynthèse et régulation de l'homocystéine

La synthèse de l'homocystéine se fait via la transméthylation de la méthionine qui est catalysée par des enzymes, à savoir la S-adenosylméthionine (SAM) synthétase, la méthyltransférase (MT) et la S-adenosyl-homocystéine (SAH) hydrolase en trois étapes séquentielles : formation de SAM par la réaction catalysée par la SAM synthétase de la méthionine et ATP, conversion de la SAM en SAH par réaction de transfert de méthyle catalysée par MT, et grâce à la SAH hydrolase la SAH est métabolisée en adénosine et en homocystéine^(1,2,3).

- La régulation de la concentration d'Hcy est obtenue par deux voies métaboliques principales du cycle de la méthionine : celle de la reméthylation et celle de la transsulfuration :

a) La voie de la Reméthylation : Elle s'effectue grâce à deux voies enzymatiques indépendantes qui font intervenir l'enzyme l'homocystéine méthyltransférase ou méthionine synthase (MS) et l'enzyme bêtaïne-homocystéine méthyltransférase (BHMT). La MS va s'associer à son cofacteur la méthyle cobalamine (CH₃ Cbl) obtenue suite à l'activation intra cytoplasmique de cobalamine pour réaliser un transfert de groupe méthyle des folates vers l'Hcy donnant, ainsi, de la méthionine (fig:2). La BHMT est indépendante des folates et des cobalamines, elle est moins importante et siège surtout dans les cellules hépatiques et rénales. Elle utilise la bêtaïne, une triméthylglycine issue de la choline, comme donneur de méthyle et le zinc comme cofacteur pour transférer un groupe méthyle à l'homocystéine donnant ainsi de la méthionine (fig 2). Cette voie permet de maintenir une concentration en méthionine à un niveau suffisant pour assurer la synthèse de la SAM qui est un donneur de groupe méthyle en cas de déficience en folate^(1,2,3,4).

b) La voie de la transsulfuration : Elle est plus intense, car la majorité de l'Hcy formée n'est pas reméthylée mais plus tôt catabolisée en cystéine par la voie de la transsulfuration⁽²⁾. Elle est assurée par l'enzyme cystathionine-β-synthase (CBS) qui permet la condensation de l'Hcy avec la sérine pour former la cystathionine ; cette dernière est clivée et désaminée en cystéine par l'enzyme

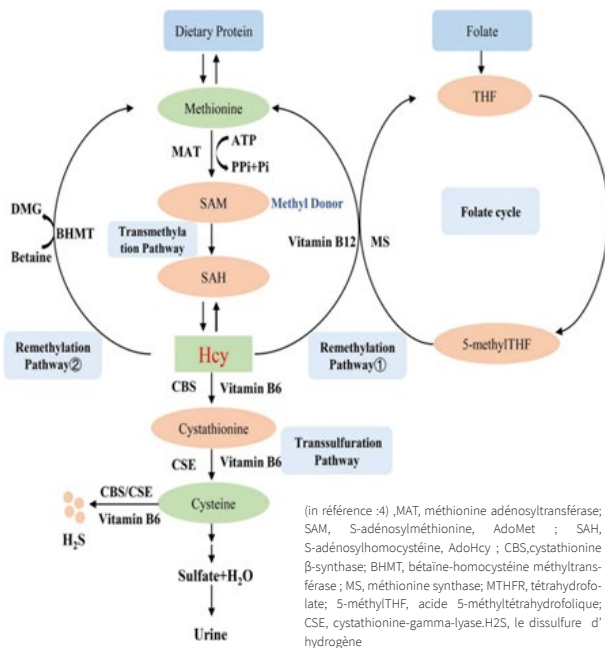
α -cétobutyrate par la Cystéine- γ -Lyase (CGL). Ces deux réactions nécessitent la présence d'un cofacteur enzymatique, le phosphate de pyridoxal (PLP) ou vitamine B6. La cystéine formée est incorporée dans le glutathion (GSH) un élément clef du système anti oxydant ou convertie en sulfate et excrétée dans l'urine (fig2).^(1,2,3,4)

Le Sulfure d'hydrogène (H₂S;1988) : Il est synthétisé dans la voie de la transsulfuration (fig;2), c'est un gaz transmetteur au même titre que le monoxyde d'azote (NO) ou le monoxyde de carbone (CO), sa concentration est inversement proportionnelle à celle de l'homocystéinémie⁽⁴⁾ il posséderait de multiples rôles de régulation dans de nombreux processus physiologiques⁽⁴⁾. Il est le centre d'intérêt de plusieurs travaux avec de multiples pistes prometteuses telles la modulation de la bioénergétique mitochondriale, en plus il posséderait des effets anti oxydants et de vasodilatation avec l'espoir de retombée thérapeutique en perspective⁽⁴⁾, les résultats de ces travaux ne seront pas développés ici.

Au total : La voie de la transsulfuration est favorisée en cas d'excès d'apport de méthionine (produits animaux) et contrairement aux autres voies métaboliques, elle est irréversible^(2,4). Dans les conditions physiologiques, l'Hcy est catabolisée dès sa formation, ainsi sa concentration intracellulaire n'augmente pas et reste dans les limites de la normale^(1,2). L'intégrité de tous les systèmes enzymatiques de même que la disponibilité des vitamines B12, B9, B6 et de magnésium sont indispensables afin de maintenir un taux d'Hcy approprié et tout déficit pourrait provoquer une HHcy qui risque d'être délétère pour l'organisme^(2,4).

III-PHYSIOPATHOLOGIE DES CONSÉQUENCES-

FIGURE 2 Métabolisme de l'homocystéine



TOXIQUESUITE À UNEHYPERHOMOCYSTÉINÉMIE ;

L'HHcy est considérée comme un facteur de risque d'athérosclérose mais la base moléculaire de cette association reste toujours insaisissable (2, 4). L'exposition à des taux élevés d'homocystéinémie surtout de façon chronique est associée à un risque plus élevé de maladies en particulier de type neurovasculaire^(2,3,4). Les mécanismes sous-jacents à cette exposition chronique à l'HHcy sont représentés globalement par plusieurs anomalies :

-L'altération de la fonction endothéliale est un événement initial clef il est secondaire à la thiolation des protéines ou homocystéinisation des protéines entraînant une modification des liaisons disulfures des protéines s'accompagnant d'une altération de la signalisation intracellulaire, créant ainsi un stress oxydatif avec dysfonction endothéliale et diminution de production de NO, dommage dans la synthèse d'ADN, défaut de transformation en cystéine responsable d'une pénurie de substrat pour la synthèse du glutathion qui est un antioxydant majeur^(2,4).

-La pénurie de méthionine et donc de groupements méthyles (par troubles

de la reméthylation) expliquant en partie l'altération des processus de démyélinisation du tissu nerveux, de certaines protéines et de l'activité pro thrombotique.⁽⁴⁾

-Des données récentes indiquent que l'inflammation au cours de l'HHcy s'accompagne d'une augmentation des niveaux de plusieurs cytokines (IL6, TNF α) et de changement dans la méthylation de l'ADN et de l'ARN^(2,3,4)

-Le risque de pathologie thrombotique veineuse et artérielle augmente à partir d'un taux de 50 μ mol/l et devient significatif au-delà de 100 μ mol/l.^(2,3,4)

IV -L'HYPERHHCY MODÉRÉE(16 À30MMOL/L),ES ELLE UN FACTEUR DE RCV ?

En 1969 Mac CULLY postulait déjà que l'accumulation d'Homocystéinémie pouvait entraîner une athérosclérose⁽⁷⁾. Ainsi, au cours des dernières décennies, plusieurs études observationnelles, expérimentales et épidémiologiques ont montré une association étroite entre Hyperhomocystéinémie modérée et pathologie occlusive artérielle (coronaire, cérébrale ou périphérique) et veineuse et ont incité à considérer l'HHcy modérée comme un facteur causal de l'athérosclérose et en 1997 Nygard et al ont défini un score pronostique chez des patients souffrant de maladie coronaire, de même plusieurs méta-analyses ont retrouvé une relation entre HHcy et MCV^(7,10,11,12,13). Cependant les multiples études interventionnelles faites après les années 2000 (VISP, NORVIT, HOPE2) n'ont pas montré de résultats probants sur la mortalité cardiovasculaire de même les méta-analyses reprenant plusieurs essais interventionnels sous folates, vit B6 et B12, au cours desquels l'homocystéinémie a été normalisée, n'ont montré aucun bénéfice sur la survenue des accidents vasculaires. Depuis d'autres études ont confirmé que l'HHcy, quand elle est modérée, n'est pas un facteur de RCV ni de thrombose veineuse.^(14,15,16)

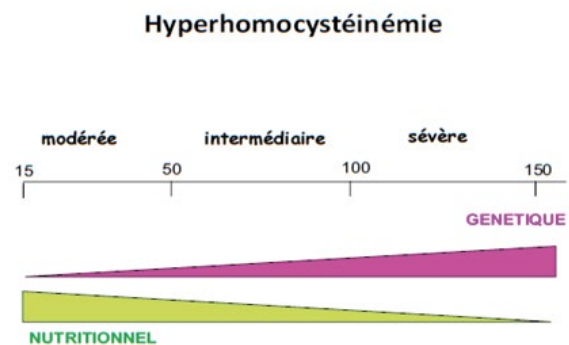
V-ETIOLOGIES DES HYPERHOMOCYSTEINEMIES:

La prévalence de l'HHcy est estimée entre 5% à 15% dans la population générale occidentale, et entre 20 et 50 % chez les sujets ayant présenté une pathologie vasculaire artérielle et entre 10 et 25% chez les sujets ayant une thrombose veineuse, elle augmenterait avec l'âge pour atteindre les 41% dans certaines ethnies chinoises^(17,18)

Plusieurs étiologies peuvent être responsables d'HHcy ; les causes génétiques et nutritionnelles sont prédominantes (fig: 3)

1-Les causes héréditaires (génétiques) :

Elles sont représentées principalement par les défauts génétiques en CBS sur la voie de la transsulfuration (80 % des cas), par le 5,10-méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR) [15 %] et par les troubles du métabolisme intra-



cellulaire de vit B12 ou cobalamines (Cbl) (5 %), ces 2 dernières anomalies entravant la voie de la reméthylation. D'autres déficits enzymatiques peuvent survenir en particulier sur la voie du métabolisme de la B12 dans sa partie extracellulaire^(21,22,23,24,25). Une étude génétique complémentaire est toujours souhaitable pour mieux typer le déficit génétique⁽²³⁾.

-Le déficit CBS correspond à l'homocystinurie classique décrite en 1962 par Carson et Neill (). Le spectre est très large, allant d'une forme sévère, chez l'enfant, jusqu'à des formes asymptomatiques, à l'âge adulte. De ce fait, la prévalence est difficile à établir et varie entre 1/1 800 et 1/900 000 cas⁽⁵⁾. Il s'agit d'une pathologie autosomique récessive, et il existe en pratique deux phénotypes différents⁽¹⁹⁾. Le premier représente 50 à 75 % des cas d'homocystinurie et est lié à un déficit enzymatique complet et résistant à la vitamine B6, correspondant à un tableau clinique le plus souvent sévère et d'intensité variable caractérisée par une atteinte des yeux, du squelette, du système nerveux central et du système vasculaire, avec plaques d'athérome et occlusions artérielles à l'âge jeune⁽⁶⁾. Cette pathologie génétique est rare, mais apporte un

vitamines sont à la base du traitement de ces pathologies métaboliques. (22, 23, 27, 28)

Devant certaines types de symptomatologies neuro-occulo vasculaires et thrombotiques d'étiologies non évidentes, survenant à fortiori chez un sujet jeune dysmorphique, il est indispensable de savoir y penser à l'HHcy plasmatique, même si elle n'est plus citée de façon systématique dans les recommandations de certaines sociétés savantes(24,25). Il faut savoir mener une démarche appropriée basée sur les explorations biochimiques métaboliques avec dosage de l'homocystéinémie et de ses dérivées pour approcher de façon didactique le diagnostic étiologique et proposer un traitement efficace afin de réduire le fardeau des complications tout en atténuant les souffrances du patient (22, 23, 24, 25).

RÉFÉRENCES

- 1-B. Fowler -Homocysteine: Overview of Biochemistry, Molecular Biology, and Role in Disease Processes- in Semin.Vasc Med., vol 5, N 02, p. 77-86, Mai 2005
- 2Hermann, GuzelS, Itdikova: Homocystéine: biochimie, biologie moléculaire et rôle dans la maladie in- Biomolecules 2021, 11(5), 737
- 3F Borzonchazol, L. Guadagnino, Ph. Moulin, Mini synthèse : Hyperhomocystéinémie et risque vasculaire, Métab, hormones, Nut vol III, 1999, P 31-34
- 3' -D. Jaeger, N. Fraoucene a,a, P. Cherin Rôle de l'homocystéine en pathologie -médecine et longévité, 2010, Vol 2 - N° 2, P. 73-86
- 4- Qin Yang, Guo wei He, Qin Yang, -Wei He, Déséquilibre de l'homocystéine et de l'H₂S : importance, mécanismes et promesse thérapeutique dans les lésions vasculaires Revue Oxydative med and cellular longevity, publié en ligne le 22 novembre 2019.
- 5---McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. Am J Pathol 1969; 56:111-2
- 6---Carson NA, Neill DW. Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally backward individuals in Northern Ireland. Arch Dis Child 1962; 37:505-13
- 7---McCully KS, Wilson RB. Homocysteine theory of arteriosclerosis. revue Atherosclerosis 1975; 22:215-27
- 8- OMS -W.H. Organization 2007, Prevention of cardiovascular disease : guidelines for assessment and management of total cardiovascular risk.
- 9 -Zittoun J. Homocystéine et pathologie vasculaire. Hématologie, 1998, 4 (1): 7-16
- 10 Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, et al, Plasmahomocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. NEMJ, 1997, 337, 230-236.
- 11 -Otmene A, Makrelouf M, Bouchama R, Boucelma M, Berrah A, Zenati A. Dosage de l'homocystéine totale chez une cohorte de DT 2. Revue Francophone Lab. 2007, 396-21-
- 12 -The homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke : a meta-analysis. JAMA, 2002, 288, 2015-2022.
- 13 -Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. BMJ 2002; 325 : 1202.
- 14--Gottlieb S. --Reducing homocysteine levels does not prevent stroke recurrence. JAMA, 2004, 291, 621-622.
- 15--The Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. NEJM, 2006, 354, 1567-1577
- 16-Clark R Homocysteine, B vit and the risk of cardiovascular, Clin Chem 2011; 57:1201-2.
- 17 - Conri C, Constans J, Parrot, et al, Homocystéinémie: ôle en pathologie vasculaire. La Presse Médicale, 2000, 29, 737-741.
- 18-Yuan Zeng S, Baker Yi-De Yang Prévalence l'HHcy en Chine Biology, 2021; 10(10): 959.
- 19 - Morris AA, Kozich V, Santra S et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. J Inher Metab Dis 2017; 40:49-74
- 20 -Gaughan DJ, Barbaux S, Kluijtmans LA, Whitehead AS. The human and mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) genes. J. 2000; 257(2): 279-89
- 21 --A. Biad, La Maladie de Biermer, Livre Edition CERIST, livre, Alger ; 2002
- 22 -A. Biad, L. Makhlouf, L. Lanassi, N. Medjahed D, Zeraouia F, Benoua L, Nibouche N. Maladie de Biermer : Nouvelles données Reval. Med int, Juin, 2021, P. 25-28
- 23---J. L. Gueant, D. Coelho, J.P. Nicolas La vitamine B12 et les maladies génétiques associées in Bull. Acad. Nationale Méd., 2014, 198, no 6, 1141-1156
- 24-C. Douillard, I. Redonnet-Vernhet L'homocystéine plasmatique : quand et pourquoi la mesurer ? Métab. Hormones, Diabète et Nutrition - VI. XXIII - janv-fév 2019
- 25-I. Redonnet-Vernhet, C. Douillard Hyperhomocystéinémies de modérée à sévère : que faire chez l'enfant, l'adolescent, l'adulte, Ateliers de la SFEIM, Bordeaux, 2017, Fr
- 26 --Stanger O, et al. --Consensus Paper on the rational Clinical Use of homocysteine, folic acid and B-vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases --Guidelines and Recommendations. Clin Chem Lab Med, 2003, 41, 1392-1403.
- 27 -De gong Yuan, Japenc Chu, Hao Lin, Xuebo Liu Mécanisme de la lésion endothéliale médiée par l'homocystéine et ses conséquences sur l'athérosclérose, Frontiers in cardiovascular medicine, 2022, 9: 1109445
- 28 ---Ruben Esse, M. Barroso, I. Tavares, R. Castro La contribution de la perturbation du métabolisme de l'homocystéine au dysfonctionnement endothélial: Etat de l'art Int Journal molecular science 2019 Feb; 20(4): 867. Publié en ligne 17 février 2019
- 29---F. Paganelli, G. Mottola, P. Deharo, J. Ruf Hyperhomocystéinémie et maladie cardiovasculaire : le système adénosinergique est-il le chaînon manquant ? Int. Journal. Sci. Molec. 2021 février ; 22(4): 1690