



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2009

FACULTE DE PHARMACIE

Les excès en homocystéine et les carences en vitamines B : intérêt d'une supplémentation vitaminique et rôle du pharmacien en officine

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 4 juin 2009

Pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par **Vanessa PICARD**
Née le 14 mars 1985 à Laxou (54)

Membres du Jury

Président : M. Bertrand RIHN, Professeur

Juges : Mme Brigitte LEININGER-MULLER, Maître de Conférences
Mlle Marie-Madeleine GALTEAU, Professeur
M. Jean-Louis GUEANT, Professeur

UNIVERSITE Henri Poincaré - Nancy 1
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN
Chantal FINANCE
Vice-Doyen
Francine PAULUS

Président du Conseil de la Pédagogie
Pierre LABRUDE
Responsable de la Commission de la Recherche
Jean-Claude BLOCK
Directeur des Etudes
Gérald CATAU

Responsable de la Commission des Relations Internationales
Janine SCHWARTZBROD
Responsable de la Communication
Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la Commission Hygiène Sécurité
Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine :	Gérald CATAU
Responsables de la filière Industrie :	Isabelle LARTAUD Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable du CEPH : (Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier)	Jean-Michel SIMON
Doyen Honoraire : Claude VIGNERON	Professeur Emérite : Gérard SIEST
Professeurs Honoriaires	Maîtres de Conférences Honoriaires
Thérèse GIRARD Michel JACQUE Lucien LALLOZ Pierre LECTARD Vincent LOPPINET Marcel MIRJOLET François MORTIER Maurice PIERFITTE Louis SCHWARTZBROD	Marie-Claude FUZELLIER Françoise HINZELIN Marie-Andrée IMBS Marie-Hélène LIVERTOUX Jean-Louis MONAL Marie-France POCHON Anne ROVEL Maria WELLMAN-ROUSSEAU
	Assistante Honoraire Marie-Catherine BERTHE

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNER	Pharmacie clinique
Alain BAGREL	Biochimie
Jean-Claude BLOCK	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Marie-Madeleine GALTEAU.....	Biochimie clinique
Christophe GANTZER	Microbiologie environnementale
Max HENRY	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Dominique LAURAIN-MATTAR.....	Pharmacognosie
Isabelle LARTAUD.....	Pharmacologie
Pierre LEROY.....	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT.....	Pharmacie galénique
Alain MARSURA.....	Chimie thérapeutique
Patrick MENU.....	Physiologie et physiopathologie humaine
Jean-Louis MERLIN.....	Biologie cellulaire oncologique
Alain NICOLAS.....	Chimie analytique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS.....	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN.....	Biochimie, Biologie moléculaire
Janine SCHWARTZBROD	Bactériologie, Parasitologie
Jean-Michel SIMON.....	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Claude VIGNERON.....	Hématologie, Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Monique ALBERT.....	Bactériologie, Virologie
Sandrine BANAS.....	Parasitologie
Mariette BEAUD.....	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT.....	Communication et Santé
Michel BOISBRUN.....	Chimie thérapeutique
Catherine BOITEUX.....	Biophysique, Audioprothèse
François BONNEAUX.....	Chimie thérapeutique
Cédric BOURA.....	Physiologie
Gérald CATAU.....	Pharmacologie
Jean-Claude CHEVIN.....	Chimie générale et minérale
Igor CLAROT.....	Chimie analytique
Jocelyne COLLOMB.....	Parasitologie, Organisation animale
Joël COULON.....	Biochimie
Sébastien DADE.....	Bio-informatique
Dominique DECOLIN.....	Chimie analytique
Béatrice DEMORE.....	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU.....	Biophysique, Audioprothèse, Acoustique
Florence DUMARCAY.....	Chimie thérapeutique
François DUPUIS.....	Pharmacologie
Raphaël DUVAL.....	Microbiologie clinique

Béatrice FAIVRE.....	Hématologie
Adel FAIZ.....	Biophysique-accoustique
Luc FERRARI.....	Toxicologie
Stéphane GIBAUD.....	Pharmacie clinique
Françoise HINZELIN.....	Mycologie, Botanique
Thierry HUMBERT.....	Chimie organique
Frédéric JORAND.....	Santé et Environnement
Francine KEDZIEREWICZ.....	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT.....	Informatique, Biostatistiques
Brigitte LEININGER-MULLER.....	Biochimie
Faten MEHRI-SOUSSI.....	Hématologie biologique
Christophe MERLIN.....	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU.....	Pharmacognosie
Maxime MOURER.....	Pharmacochimie supramoléculaire
Dominique NOTTER.....	Biologie cellulaire
Francine PAULUS.....	Informatique
Christine PERDICAKIS.....	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO.....	Pharmacologie
Virginie PICHON.....	Biophysique
Anne SAPIN.....	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER.....	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY.....	Santé publique
Gabriel TROCKLE.....	Pharmacologie
Noëlle VAULTIER.....	Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIOU.....	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI.....	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER..... Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD..... Anglais

ASSISTANT

Annie PAVIS..... Bactériologie

SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITE (SCD)

Anne-Pascale PARRET.....	Directeur
Jeannine GOLEC.....	Responsable de la section Pharmacie
Odontologie	

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDERES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR »

SERMENT DES APOTHICAIRE



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D' exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



REMERCIEMENTS

A mon Président de thèse, Monsieur Bertrand Rihm

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la Présidence de cette thèse et je vous en suis reconnaissante.

Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A mon Directeur de thèse, Madame Brigitte Leininger-Muller

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail et de m'avoir fait partager votre passion pour la biochimie. Votre sympathie, votre disponibilité et votre aide m'ont permis de mener à bien ce travail.

A mon juge, Mademoiselle Marie-Madeleine Galteau

Votre présence au sein de ce jury est un honneur et je vous remercie d'y participer.

A mon juge, Monsieur Jean-Louis Guéant

Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mon respect et de ma gratitude d'avoir accepté de siéger dans le jury.

A mes parents

Vous m'avez apporté un soutien sans faille et témoigné toute votre confiance durant ma scolarité. Vos encouragements et votre compréhension ont été mes meilleurs supporters pendant ces 6 dernières années !

A mon frère

A ta manière, tu as su m'encourager aussi... et assurer une ambiance bon enfant pendant les périodes de révisions !

A mes compagnons de chemin de ces six dernières années...

Le club des VIP (Fanny (Daft Fanny), Flo (Colloc'), Chacha), mes globe-trotters Lulu et Arnaud, Sapousuisse, Caro, Coco, Aurélie, Carole ma binôme et Rémi... Vous avez égayé ces longues études (qui ont passé si vite finalement !) de moments de bonne humeur, d'aventure et de rire !

Merci mille fois pour tout ce que j'ai pu partager avec vous !

SOMMAIRE

I. RAPPELS : LE METABOLISME DE L'HOMOCYSTEINE	10
I. 1. L'homocystéine.....	10
I.1.1. Généralités.....	10
I.1.2. Fonctions biologiques	11
I. 2. Les deux voies de métabolisme de l'homocystéine	12
I.2.1. La voie de reméthylation : le cycle de la méthionine.....	14
I.2.2. La voie de transsulfuration	16
I. 3. La régulation du métabolisme.....	17
II. LES EXCES EN HOMOCYSTEINE	18
II. 1. Valeurs physiologiques dans l'organisme	18
II. 2. Homocystinuries et hyperhomocystéinémies	18
II.2.1. Les homocystinuries.....	19
II.2.1.1. Définition	19
II.2.1.2. Etiologies	20
II.2.1.2.1. Déficit en CBS	20
II.2.1.2.2. Déficit en MTHFR	20
II.2.1.3. Expression clinique	22
II.2.2. Les hyperhomocystéinémies	24
II.2.2.1. Définition	24
II.2.2.2. Etiologies	24
II.2.2.2.1. Composante génétique	24
II.2.2.2.2. Composante vitaminique	25
II.2.2.2.3. Autres composantes	28
III. CONSEQUENCES PATHOLOGIQUES DES EXCES EN HOMOCYSTEINE ET DE LA CARENCE EN VITAMINES B	29

III. 1. L'anémie de Biermer	29
III. 2. Les pathologies cardiovasculaires.....	30
III.2.1. Les études cliniques.....	30
III.2.1.1. Les études cliniques rétrospectives.....	31
III.2.1.2. Les études cliniques prospectives.....	31
III.2.1.3. L'homocystéine, un facteur de risque cardiovasculaire indépendant ?	32
III.2.2. La physiopathologie	33
III. 3. Les manifestations neurologiques.....	37
III.3.1. La neurotoxicité de l'homocystéine	37
III.3.2. Les conséquences pathologiques	38
III.3.2.1. Les accidents vasculaires cérébraux (AVC).....	38
III.3.2.2. Les maladies neurodégénératives	38
III.3.2.2.1. La maladie d'Alzheimer	38
III.3.2.2.2. Les démences et autres affections neurologiques.....	40
III. 4. Les cancers	42
III.4.1. Le lien avec la vitamine B9	42
III.4.2. Le lien avec la vitamine B12	43
III.4.3. Le lien avec le polymorphisme de la MTHFR	44
III. 5. La fertilité.....	44
III.5.1. Les études chez l'animal.....	44
III.5.2. Les études chez l'Homme.....	45
III.5.2.1. La stérilité masculine.....	45
III.5.2.2. La stérilité féminine.....	46
III. 6. Le syndrome des ovaires micropolykystiques	47
III. 7. Les complications de la grossesse.....	48
III. 8. Affections fœtales du tube neural (AFTN)	48
IV. LA SUPPLEMENTATION EN VITAMINES B6, B9 ET B12 A L'OFFICINE ...	50

IV. 1. Les formes disponibles à l'officine.....	50
IV. 2. Les indications et recommandations actuelles de supplémentation vitaminique	53
IV.2.1. L'anémie de Biermer	53
IV.2.2. La femme enceinte.....	53
IV.2.3. Les interactions médicaments-métabolisme des vitamines B	57
IV.2.3.1. Le traitement par isoniazide	57
IV.2.3.2. Le traitement par méthotrexate.....	57
IV. 3. Les nouvelles stratégies à l'étude	58
IV.3.1. La personne âgée	58
IV.3.2. La prévention vis-à-vis des maladies cardiovasculaires.....	59
IV.3.2.1. Les études	59
IV.3.2.2. Supplémenter ou pas ?.....	62
IV.3.3. Le traitement de l'infertilité.....	62
IV. 4. Peut-on envisager une supplémentation systématique de la population ?....	63
IV.4.1. L'exemple des Etats-Unis.....	63
IV.4.2. Qu'en est-il pour la France ?	64
IV.4.3. Quelles sont les précautions à envisager ?.....	64
IV. 5. Quels sont les risques liés à une surconsommation ?	65
IV.5.1. La vitamine B6	65
IV.5.2. La vitamine B9	65
IV.5.3. La vitamine B12	65

TABLE DES FIGURES

<i>Figure 1 : Représentation schématique des 2 voies du métabolisme de l'homocystéine.....</i>	12
<i>Figure 2 : Représentation schématique des 41 mutations du gène de la MTHFR (Leclerc et Rozen, 2007)</i>	21
<i>Figure 3 : Carte des fréquences des homozygoties 677T dans le monde (Leclerc et Rozen, 2007).....</i>	22
<i>Figure 4 : Ectopie du cristallin</i>	22
<i>Figure 5 : Résumé des mécanismes cellulaires et moléculaires de l'hyperhomocystéinémie à l'origine des conséquences pathologiques (Forges <i>et al.</i>, 2007)</i>	36
<i>Figure 6 : Affiche de la campagne de sensibilisation sur l'intérêt de la vitamine B9 avant et pendant la grossesse</i>	56
<i>Figure 7 : Niveau d'action du méthotrexate sur la synthèse de l'ADN.....</i>	58

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau I</i> : Apports vitaminiques journaliers recommandés en France selon l'Agence Française de Sécurité Sanitaire (AFSSA) en 2009.....	25
<i>Tableau II</i> : Etapes du métabolisme et principales causes de carence en vitamine B12	27
<i>Tableau III</i> : Exemples d'effets de l'homocystéine <i>in vitro</i> sur des médiateurs de la coagulation (d'après Demuth <i>et al.</i> , 2000).....	34
<i>Tableau IV</i> : Exemples d'effets de l'homocystéine <i>in vitro</i> sur des médiateurs endothéliaux (d'après Demuth <i>et al.</i> , 2000)	35
<i>Tableau V</i> : Récapitulatif des études menées sur le potentiel lien entre le polymorphisme 677T de la MTHFR et l'infertilité masculine (Forges <i>et al.</i> , 2007)	45
<i>Tableau VI</i> : Niveau d'action des vitamines B6, B9 et B12.....	50
<i>Tableau VII</i> : Récapitulatif des formes de vitamines B6, B9 et B12 disponibles à l'officine (Vidal, 2008 ; Dorosz 2007).....	51
<i>Tableau VIII</i> : Résultats de la prévention des AFTN dans les études d'observation	54
<i>Tableau IX</i> : Récapitulatif des résultats obtenus dans les études cliniques VISPA, NORVIT et HOPE 2	61

ABREVIATIONS

- ADN : Acide DésoxyriboNucléotidique
- AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
- AFTN : Affections Fœtales du Tube Neural
- ARNt : Acide RiboNucléique de Transfert
- ATP : Adénosine TriPhosphate
- AVC : Accident Vasculaire Cérébral
- BHMT : Bétaïne-Homocystéine MéthylTransférase
- CBS : Cystathionine- β -Synthase
- CI : Contre Indication
- CML : Cellule Musculaire Lisse
- DCI : Dénomination Commune Internationale
- DHF : DiHydroFolate
- dTMP : dexoythymydilate
- dUMP : desouridilate
- EI : Effet Indésirable
- FIV : Fécondation *in vitro*
- HAS : Haute Autorité de Santé
- IL-8 : l'interleukine 8
- IM : Interaction Médicamenteuse
- INPES : Institut National de Prévention et d'Education à la Santé
- LDL : Low Density Lipoprotein
- MAT : Méthionine Adénosyl Transférase
- MCP-1 : monocyte chemoattractant protein 1
- MFMT : 5-MéthyltétrahydroFolate-homocystéine MethylTransférase
- MMSE : Mini-Mental State Examination
- MS : Méthionine Synthase
- MTHF : MéthylèneTétraHydroFolate
- MTHFR : 5,10-MéthylèneTétrahydroFolate Réductase
- MTRR : Méthionine synthase Réductase
- NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate
- PLP : Protéine Liant une Penicilline
- QI : Quotient Intellectuel

SAH : S-AdénosylHomocystéine

SAHH : S-AdénosylHomocystéine Hydrolase

SAM : S-AdénosylMéthionine

tHcy : taux d'homocystéine plasmatique

THF : TétraHydroFolate

TS : Thymidilate Synthase

Voie IM : voie IntraMusculaire

Voie IV : voie IntraVeineuse

INTRODUCTION

Lorsque la supplémentation en vitamine B est évoquée, à quoi pensons-nous d'emblée ? Le plus souvent, celle-ci nous évoque l'apport médicamenteux en acide folique chez la femme enceinte dans le cadre de la prévention des anomalies congénitales de fermeture du tube neural.

Cependant, il est important de souligner que la vitamine B9 est intimement liée au métabolisme des vitamines B6 et B12 et de l'homocystéine (de par le cycle de la méthionine) laissant supposer une étroite régulation qui peut amener à des déséquilibres métaboliques si l'un de ces acteurs est augmenté ou diminué.

Actuellement méconnues au sein de la population, les carences en vitamine B et les excès en homocystéine sont l'objet de nombreux travaux dans le domaine de la recherche en santé.

Depuis les années 60, période où la pathogénicité d'un excès d'homocystéine a été mise en évidence, les chercheurs ont pu montrer l'implication des carences en vitamine B et des hyperhomocystinémies dans des domaines dépassant celui de la femme enceinte tels que les pathologies cardiovasculaires, neurodégénératives, les cancers ainsi que les problèmes de fertilité...

Si un lien cause-conséquence entre les hypovitaminoses B, les troubles du métabolisme de l'homocystéine et des manifestations pathologiques est confirmé, l'apport d'une supplémentation pourra y trouver son intérêt.

L'objectif principal de notre travail consiste en une analyse des données actuelles concernant les carences en vitamines B reliées aux excès en homocystéine et leurs conséquences physiopathologiques, ainsi que les nouvelles stratégies thérapeutiques actuellement proposées.

Après un rappel du métabolisme de l'homocystéine, nous évoquerons ses désordres se traduisant par les homocystinuries et les hyperhomocystinémies.

Dans un second temps, seront abordées les conséquences pathologiques de ces désordres métaboliques par l'exposé des résultats d'études cliniques réalisées chez l'homme et l'animal.

Enfin, notre travail s'achèvera par la question de la supplémentation en vitamine B et la place du pharmacien dans les conseils à l'officine où nous nous focaliserons sur les formes disponibles, les recommandations actuelles, les attentes dans ce domaine et les dangers éventuels d'une surconsommation.

I. RAPPELS : LE METABOLISME DE L'HOMOCYSTEINE

I. 1. L'homocystéine

I.1.1. Généralités

L'homocystéine est un acide aminé soufré, non constitutif des protéines, dérivant d'un autre acide aminé dit essentiel : la cystéine.

Retrouvée chez tous les Mammifères, elle est à la croisée du métabolisme de la méthionine et de la reconstitution de la cystéine via la voie de transsulfuration.

Elle circule sous deux formes, constituant un pool d'homocystéine appelée « l'homocystéine plasmatique totale ».

L'homocystéine peut être :

- **Liée aux protéines** par des ponts disulfures ou peptidiques, non filtrée par le rein, représentant 75 à 80% du pool total
- **Libre**, filtrée par le rein

La forme libre existe majoritairement à l'état oxydé, représentée par le disulfide L-homocystéine-homocystéine (homocystine), par des disulfides mixtes, notamment la L-homocystéine-cystéine et par la L-homocystéine thiolactone.

La forme libre réduite constitue l'homocystéine proprement dite (Demuth *et al.*, 2000).

I.1.2. Fonctions biologiques

Elle présente quatre fonctions biologiques majeures (Finkelstein et Martin, 2000) :

- **Précurseur de la cystathionine, de la cystéine** et de plusieurs autres métabolites comme la taurine, un acide aminé non incorporé dans la synthèse des protéines
- Intermédiaire dans le cycle de la méthionine
- **Récepteur de groupement méthyle** dans la réaction de la bétaïne-homocystéine méthyltransférase (BHMT)
- Substrat pour le recyclage des folates.

I. 2. Les deux voies de métabolisme de l'homocystéine

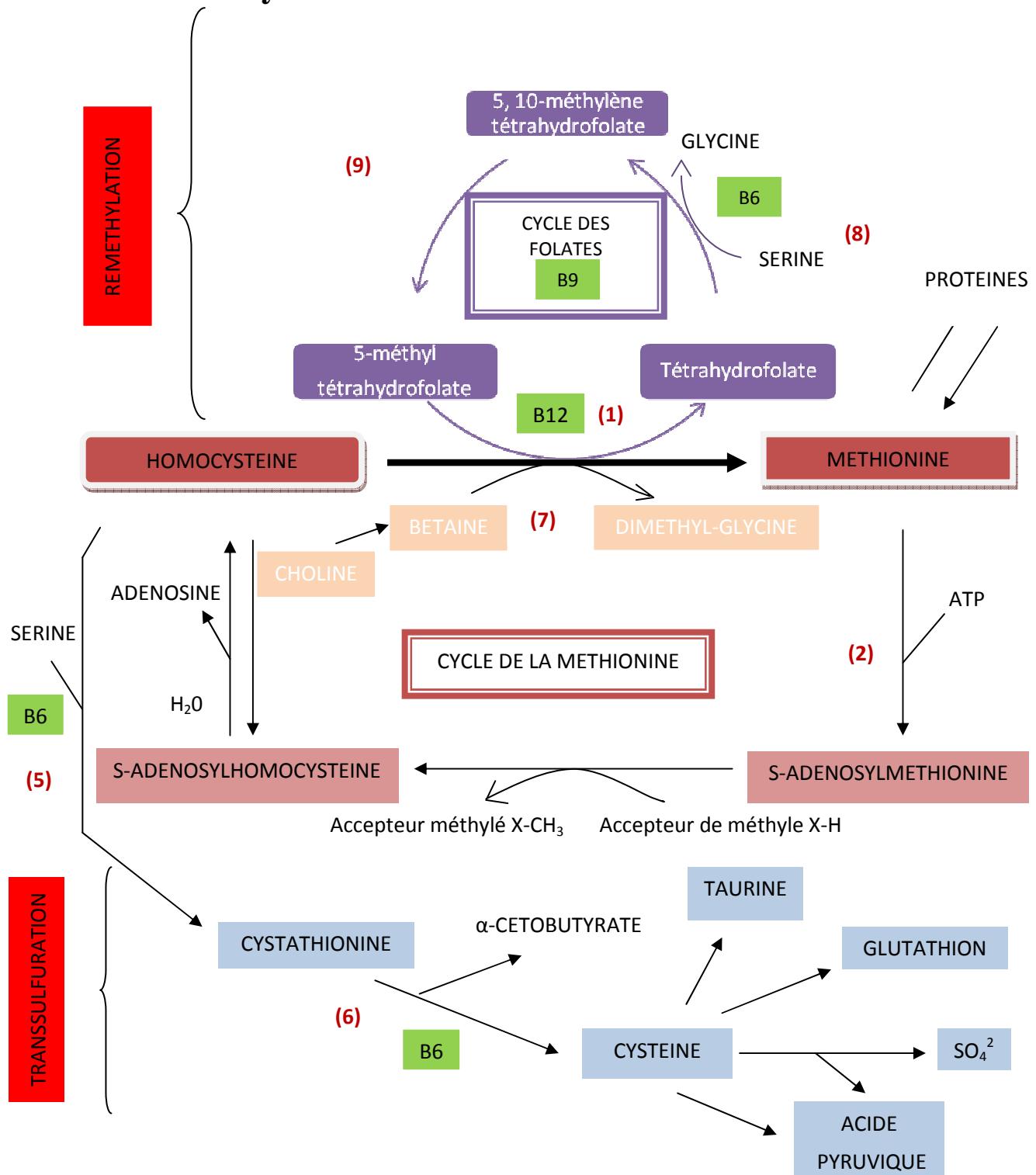


Figure 1 : Représentation schématique des 2 voies du métabolisme de l'homocystéine

LEGENDE :

(1) : 5-méthyltétrahydrofolate-homocystéine méthyltransférase (MFMT) ou méthionine synthase (MS)

(2) : méthionine adénosyl transférase (MAT)

(3) : transméthylase

(4) : S-adénosylhomocystéine hydrolase (SAHH)

(5) : cystathionine- β -synthase (CBS)

(6) : γ -cystathionase

(7) : bétaïne-homocystéine méthyltransférase (BHMT)

(8) : sérine hydroxyméthylase

(9) : 5,10-méthylènetétrahydrofolate réductase (MTHFR)



: cofacteur vitaminique



: voie accessoire

I.2.1. La voie de reméthylation : le cycle de la méthionine

Cette voie assure l'interconversion homocystéine-méthionine.

Elle constitue la voie majoritaire du métabolisme de l'homocystéine et se déroule dans l'ensemble des tissus de l'organisme.

Les éléments clés du cycle sont :

- La 5-méthyltétrahydrofolate-homocystéine méthyltransférase (MFMT) ou méthionine synthase (MS)

Elle est **l'enzyme ubiquitaire** de la reméthylation de l'homocystéine et fonctionne concomitamment avec le cycle des folates et celui de la méthionine.

Elle assure la déméthylation du 5-méthyltétrahydrofolate apportant ainsi un groupement méthyle à l'homocystéine permettant son recyclage en méthionine.

Remarque : le groupement méthyle nécessaire à la formation de la méthionine peut aussi être apporté par déméthylation d'un autre substrat, la bétaine, par l'intermédiaire de la bétaine-homocystéine méthyltransférase (BHMT).

La distribution de cette enzyme dans l'organisme est très limitée. Elle est retrouvée principalement dans les cellules hépatiques des Mammifères et serait également présente au niveau du rein chez le cochon et les primates (Emmert et al., 1998).

- La vitamine B9 (acide folique)

La vitamine B9 est incluse dans un cycle, appelé le « cycle des folates ». Ce dernier assure la conversion de l'acide folique en sa forme méthylée : le 5-méthyltétrahydrofolate.

Celui-ci constitue la source de groupement méthyle nécessaire à la réaction de reméthylation de la méthionine à partir de l'homocystéine.

- La vitamine B12 (cobalamine)

Elle joue le rôle de cofacteur enzymatique de la MS ou MFMT sous forme de méthylcobalamine et assure le transport du méthyle issu de l'acide méthyltétrahydrofolique permettant la synthèse de la méthionine à partir d'homocystéine.

- La méthionine adénosyl transférase (MAT)

Cette enzyme permet la synthèse de la S-adénosylméthionine (SAM) à partir de la méthionine par une réaction ATP-dépendante.

La SAM constitue le donneur essentiel de groupement méthyle dans l'organisme.

- La S-adénosylhomocystéine hydrolase (SAHH)

Cette enzyme permet la transformation de la S-adénosylhomocystéine (SAH) en homocystéine.

Néanmoins, cette conversion est réversible et la réaction enzymatique est en faveur de la synthèse de la SAH plutôt que celle de l'homocystéine et de l'adénosine.

I.2.2. La voie de transsulfuration

Contrairement à la reméthylation ubiquitaire de l'homocystéine, **cette voie est irréversible et ne survient que dans un nombre limité de tissus chez les Mammifères.**

Chez le rat, la réaction a lieu dans le foie, le rein, le pancréas et l'intestin (Finkelstein, 1990 et 2000). Il se déroule dans ces tissus un turnover rapide du glutathion à l'origine d'une consommation de cystéine.

Le cerveau possède la cystathionine- β -synthase (CBS) mais présente un déficit en cystathionase, d'où sa capacité très limitée à réaliser cette réaction. C'est pourquoi, on observe une accumulation de cystathionine dans cet organe.

L'intérêt de la transsulfuration repose sur l'apport d'un atome de soufre de la part de l'homocystéine permettant la formation de cystéine, acide aminé constitutif des protéines.

Par conséquent, les tissus dans lesquels la transsulfuration n'a pas lieu, nécessitent donc une source exogène de cystéine.

Les éléments clés sont :

- La cystathionine- β -synthase (CBS)

Cette enzyme est le point de départ de la transformation irréversible de l'homocystéine.

Elle aboutit à la synthèse de la cystathionine à partir d'homocystéine et de sérine, un acide aminé non essentiel à l'organisme.

- La vitamine B6 (pyridoxine, pyridixol)

Elle joue le rôle de cofacteur de deux enzymes : la CBS et la γ -cystathionase.

C'est seulement sous la forme de phosphate de pyridoxal que la vitamine B6 sera coenzyme.

- La γ -cystathionase

Cette enzyme aboutit à la formation de cystéine.

- La cystéine

Le devenir de la cystéine est multiple :

- Constituant du glutathion
- Désamination catalysée par la cystéine-désulfhydrase aboutissant à la synthèse d'acide pyruvique
- Oxydation suivie d'une transamination conduisant également à la formation d'acide pyruvique et de sulfates
- Formation de la taurine par des réactions successives d'oxydation et de décarboxylation.

I. 3. La régulation du métabolisme

Les facteurs limitants du métabolisme de l'homocystéine sont les activités enzymatiques de la CBS et la 5,10-méthylènetetrahydrofolate réductase (MTHFR) et des cofacteurs vitaminiques (vitamines B6, B9 et B12).

En cas d'apport protéique excessif, la voie de transsulfuration est favorisée par rétrocontrôle positif de la CBS et rétrocontrôle négatif de la MTHFR, avec pour régulateur allostérique la SAM.

A l'inverse, **en cas de déficit protéique, la voie de reméthylation est privilégiée** pour assurer un pool cellulaire suffisant de méthionine.

Dans les deux cas, la concentration intracellulaire en homocystéine est toujours faible (environ 5 nmol/g de tissu) puisque l'homocystéine est métabolisée dès sa formation (Demuth *et al.*, 2000).

En résumé...

L'homocystéine est métabolisée selon deux voies : le cycle de la méthionine et la transsulfuration. Ces deux parcours sont régulés par la présence de cofacteurs enzymatiques et vitaminiques. Par conséquent, si un déséquilibre survient chez l'un de ces acteurs métaboliques, celui-ci peut conduire à des excès en homocystéine...

II. LES EXCES EN HOMOCYSTEINE

II. 1. Valeurs physiologiques dans l'organisme

Selon les données du service de Biochimie du CHU de Nancy (dirigé par Pr J.L. GUEANT), spécialisé dans le métabolisme des folates et de la vitamine B12 et reconnu au niveau international, on considère **une homocystéinémie normale lorsque la concentration plasmatique à jeun est inférieure à 15 µmol/L chez l'adulte. Chez les personnes de plus de 60 ans, elle doit être inférieure à 20 µmol/L. Chez les femmes enceintes et les enfants, la limite est ramenée à 10 µmol/L**

En raison de la répartition de l'homocystéine (partie I.1.1.), seuls 20% de l'homocystéine totale (correspondant à la forme libre) pourront être filtrés par le rein et catabolisés par les cellules tubulaires.

Au final, l'excrétion urinaire d'homocystéine est très faible, de l'ordre de 3,5 à 10 µmol/24h (Demuth *et al.*, 2000).

II. 2. Homocystinuries et hyperhomocystéinémies

La régulation du métabolisme de l'homocystéine est étroitement liée à la CBS, à la MTHFR et aux vitamines B6, B9 et B12.

Si une anomalie enzymatique survient sur l'une des deux voies du métabolisme vues précédemment ou sur le cycle des folates ou si l'organisme est carencé en vitamines B, il en résultera donc une accumulation d'homocystéine.

Les excès en homocystéine sont classés en deux catégories et sont différenciés par les concentrations plasmatique (hyperhomocystéinémies) et urinaire (homocystinuries) en cet acide aminé.

Les premiers cas ont été découverts dans les années 60.

- En 1962, Carson et Neill définirent l'homocystinurie comme un déficit congénital héréditaire en CBS (Carson et Neill, 1962).
Sur le plan clinique, à partir d'autopsies, ils rapportèrent un syndrome polymalformatif comprenant une dislocation du cristallin, un retard mental, des malformations squelettiques, des accidents thrombo-emboliques et une athérosclérose précoce, cause de la mort de jeunes patients.
- Entre 1964 et 1969, Mudd et Mc Cully incriminèrent deux enzymes à l'origine de l'homocystinurie : la CBS et la MTHFR (Mudd et al., 1964 ; Mc Cully, 1969).
- Dans les années 1970, les études se multiplièrent : Mc Cully émet l'hypothèse d'un rôle direct de l'homocystéine dans le développement des lésions d'athérosclérose et des thromboses (McCully et Wilson, 1975) et Wilcken et Wilcken travaillent sur la relation homocystéine-athérosclérose coronarienne (Wilcken et Wilcken, 1976).

II.2.1. Les homocystinuries

II.2.1.1. Définition

Elles sont caractérisées par une homocystéinémie jusqu'à cent fois supérieure au taux plasmatique physiologique ($>100 \mu\text{mol/L}$) et par une excrétion urinaire atteignant jusqu'à 300 mg par jour. L'homocystinurie peut aussi être accompagnée d'une élimination de la SAM dans les urines.

Cette maladie a **toujours une composante génétique** qui se caractérise par un **déficit enzymatique** touchant soit le cycle des folates soit la voie de transsulfuration.

Notons qu'une carence ou une malabsorption vitaminique (vitamine B6, B9 et/ou B12) peut aggraver l'évolution et les conséquences de la maladie.

II.2.1.2. Etiologies

Deux enzymes sont incriminées dans ces pathologies :

- La CBS
- La MTHFR

Ces pathologies, considérées comme maladies orphelines, touchent une naissance sur 160 000 dans les pays développés (Murray *et al.*, 2003).

Elles se transmettent selon le mode autosomique récessif.

II.2.1.2.1. Déficit en CBS

Il s'agit de la forme classique de la maladie et représente 80% des homocystinuries (Mudd *et al.*, 1995).

Au niveau biochimique, il se caractérise par une accumulation d'homocystéine et de méthionine en amont du déficit enzymatique. Parallèlement, une diminution de cystathionine et de cystéine est constatée en aval.

Il existe deux phénotypes clinico-biochimiques différents selon la sensibilité de l'enzyme à la vitamine B6, son cofacteur :

- la forme sensible : l'activité enzymatique peut être stimulée par une forte dose de vitamine B6.
- la forme résistante : l'activité enzymatique est totalement déficiente et ne répond à aucune stimulation vitaminique.

II.2.1.2.2. Déficit en MTHFR

Considéré comme « l'autre forme d'homocystinurie », il représente 20% des cas.

Une soixantaine de polymorphismes ont été identifiés, tous n'ayant pas de conséquence sur l'activité enzymatique de la MTHFR. 41 mutations graves ont été retrouvées dans des familles de patients homocystinuriques et c'est une association de plusieurs mutations du gène de la MTHFR qui est à l'origine d'une homocystinurie (Leclerc et Rozen, 2007) (*Figure 2*).

De par cette diminution d'activité enzymatique, il en résulte un déficit en 5-méthyltétrahydrofolate, substrat de reméthylation de la MS.

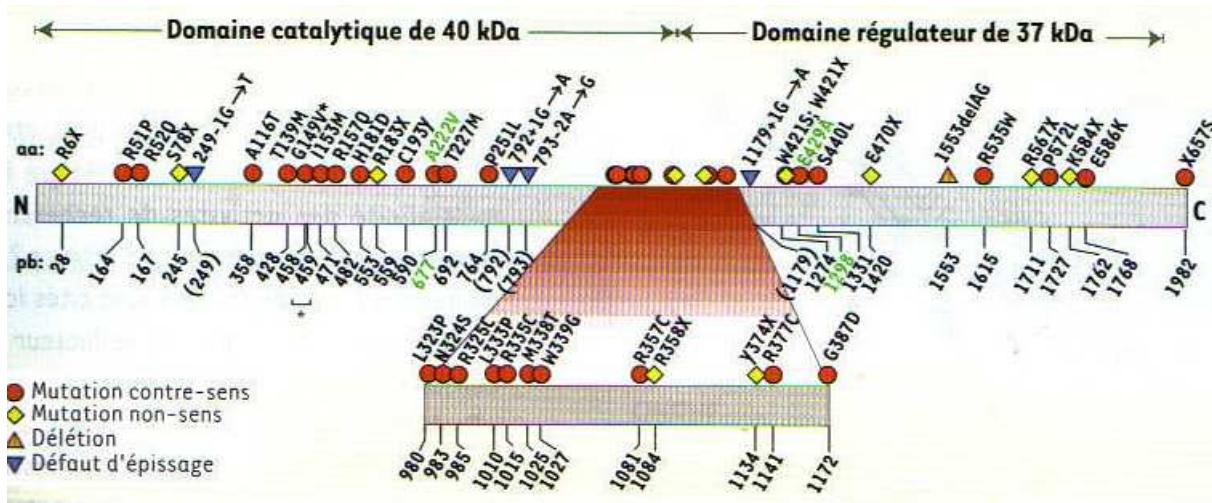


Figure 2 : Représentation schématique des 41 mutations du gène de la MTHFR (Leclerc et Rozen, 2007)

En 1988, un variant commun de l'enzyme MTHFR a été mis en évidence chez un groupe de patients homocystinuriques. Il s'agit du polymorphisme *C677T* caractérisé comme responsable de la synthèse d'un mutant thermolabile de la MTHFR possédant une activité moindre par substitution d'un résidu alanine par une valine (Kang *et al.*, 1994).

A l'état homozygote, l'allèle *677T* diminue de 70% l'activité de l'enzyme contre 35% à l'état hétérozygote (Guenther *et al.*, 1999 ; Frosst *et al.*, 1995 ; Van Der Put, 1995).

Or le polymorphisme *C677T* se retrouve autant dans des groupes de patients homocystinuriques que dans des groupes témoins... d'où la complexité à définir une relation génotype-phénotype. Néanmoins, les patients homocystinuriques présentent en plus d'autres mutations graves sur ce gène, expliquant leur concentration en homocystéine urinaire.

La fréquence des homozygoties *677T* varie selon les régions géographiques. Une fréquence élevée est observée notamment en Europe (entre 10 et 20%) contrairement à d'autres continents (Afrique : <1%) (Figure 3).

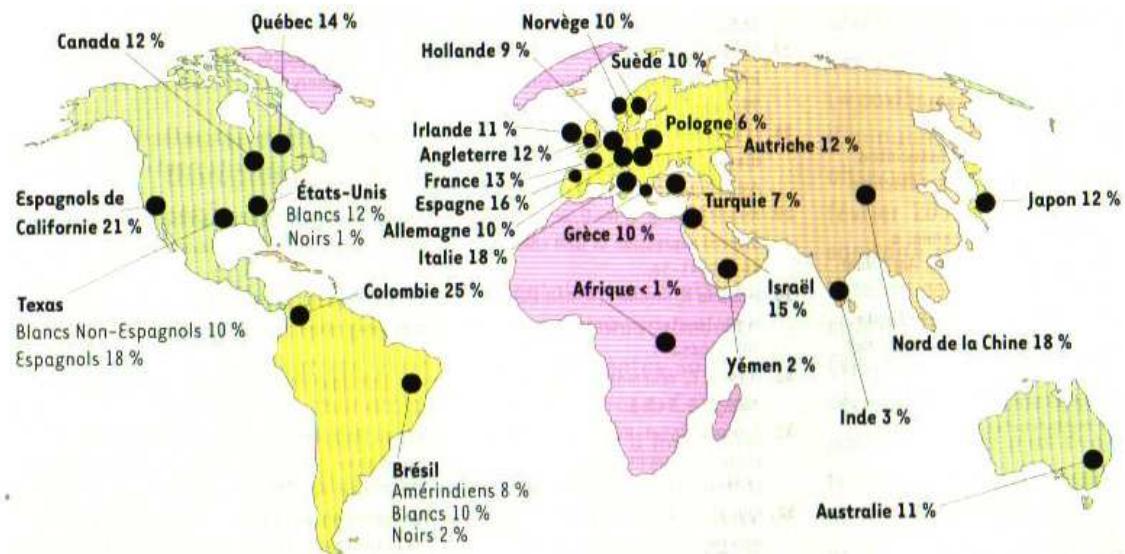


Figure 3 : Carte des fréquences des homozygoties 677T dans le monde (Leclerc et Rozen, 2007)

II.2.1.3. Expression clinique

Les signes cliniques décrits sont ceux retrouvés dans des homocystinuries développées chez des enfants, liées à un déficit en CBS. Ils touchent un grand nombre de systèmes dans l'organisme (Mudd et Finkelstein, 1964).

- Manifestations ophthalmologiques

L'ectopie du cristallin (*Figure 4*), par rupture des fibres zonulaires, et les lésions dégénératives de la rétine sont retrouvés le plus fréquemment avec des risques de décollement du cristallin.



Figure 4 : Ectopie du cristallin

- Manifestations squelettiques

Malformations osseuses similaires à celles du syndrome de Marfan et ostéoporose sont les deux principales manifestations.

Les patients homocystinuriques présentent une grande taille, avec notamment une longueur excessive des os.

Durant l'enfance, une ostéopénie franche apparaît et sera suivie au cours de la vie par une ostéoporose.

- Manifestations neurologiques

Elles débutent par un retard d'acquisition de la marche et de la parole accompagné par la suite d'un retard mental (quotient intellectuel (QI) compris entre 30 et 75). D'autres signes cliniques plus rares ont été décrits comme des troubles thymiques ou du comportement.

- Manifestations vasculaires

La survenue de thromboses artérielles et veineuses chez l'enfant est l'une des manifestations caractéristiques de l'homocystinurie.

L'étude de Mudd sur 629 patients homocystinuriques dans le monde a permis de constater que la symptomatologie initiale, avant tout traitement, était à 51% veineuse avec la survenue d'embolie pulmonaire, de thrombose veineuse des membres inférieurs et de thrombophlébite cérébrale.

Les 49% restants étaient d'origine artérielle avec des accidents vasculaires cérébraux (32%), des artériopathies des membres inférieurs (11%) et des infarctus du myocarde (4%) (Mudd *et al.*, 1985).

II.2.2. Les hyperhomocystéinémies

II.2.2.1. Définition

Habituellement dans la littérature, les hyperhomocystéinémies sont classées selon leur taux d'homocystéine plasmatique (tHcy) :

Elles peuvent être :

- **modérées** : $15 \mu\text{mol/L} < \text{tHcy} < 30 \mu\text{mol/L}$
- **moyennes** : $30 \mu\text{mol/L} < \text{tHcy} < 100 \mu\text{mol/L}$
- **sévères** : $> 100 \mu\text{mol/L}$

II.2.2.2. Etiologies

Les hyperhomocystéinémies sont **multifactorielles et de causes souvent mal élucidées**. Elles résultent le plus souvent d'une interaction entre plusieurs composantes d'ordre environnemental, alimentaire, physiologique, pathologique...

II.2.2.2.1. Composante génétique

Le polymorphisme génétique de la MTHFR (partie II.2.1.2.2.) aboutissant à un variant thermolabile de l'enzyme est incriminé et prédispose l'individu à une hyperhomocystéinémie.

II.2.2.2.2. Composante vitaminique

La carence en cofacteur vitaminique (B6 ou B12) ou en donneur de groupement méthyle (vitamine B9) entraîne dans les deux cas, un risque d'accumulation d'homocystéine :

- **Par défaut de conversion de l'homocystéine en méthionine** (cycle de la méthionine) : carence en vitamine B12 ou en vitamine B9 (cycle des folates)
- **Par défaut de synthèse de la cystathionine** (voie de transsulfuration) : carence en vitamine B6.

Les besoins vitaminiques varient au cours de la vie selon les situations physiologiques (croissance, grossesse...).

Tableau I : Apports vitaminiques journaliers recommandés en France selon l'Agence Française de Sécurité Sanitaire (AFSSA) en 2009

	Vitamine B6 (mg)	Vitamine B9 (µg)	Vitamine B12 (µg)
Nourrisson	0,3	70	0,5
Enfant 1-3 ans	0,6	100	0,6
Enfant 4-6 ans	0,8	150	1,1
Enfant 7-9 ans	1	200	1,4
Adolescent 13-15 ans	1,6	300	2,3
Adolescente 13-15 ans	1,5	300	2,3
Adolescent 16-19 ans	1,8	330	2,4
Adolescente 16-19 ans	1,5	300	2,4
Homme adulte	1,8	330	2,4
Femme adulte	1,5	300	2,4
Femme enceinte	2	400	2,6
Femme allaitante	2	400	2,8
Personne âgée > 75ans	2,2	330-400	3

- Carence en vitamine B6

Les cas les plus fréquents de carence en vitamine B6 sont des situations d'alcoolisme chronique (Majumbar *et al.*, 1982) et des traitements par isoniazide (Le Moël *et al.*, 1998). Cette molécule est capable de neutraliser la vitamine B6 par formation d'une hydrazone avec une protéine liant une penicilline (PLP).

Le coenzyme B6 est apporté par l'alimentation (végétale et animale), les compléments alimentaires et les formules polyvitaminiques (Le Moël *et al.*, 1998).

- Carence en vitamine B9

Elle s'explique le plus fréquemment par un déficit d'apport car l'Homme ne peut synthétiser cette molécule. Les réserves en vitamine B9 sont limitées à environ 3 à 4 mois dans l'organisme (Le Moël *et al.*, 1998).

Il existe également des carences liées à des affections intestinales à l'origine d'une malabsorption (maladie cœliaque de l'adulte, intolérance au gluten) ou à des résections du grêle.

Enfin certains médicaments peuvent aussi être incriminés : le méthotrexate (antagoniste compétitif de la dihydrofolate reductase, de l'absorption intestinale et du transport plasmatique) et les antiépileptiques tels que le phénobarbital, également par altération de l'absorption (Le Moël *et al.*, 1998).

Les aliments les plus riches en folates sont les légumes verts (épinards, asperges, salade verte, petits pois...), les fruits (orange, pamplemousse), les céréales et les fruits secs.

- Carence en vitamine B12

La vitamine B12 est exclusivement synthétisée par les micro-organismes. Elle est retrouvée à l'état de trace dans les abats, les poissons, les fruits de mer, les œufs, le fromage et la viande (Le Moël *et al.*, 1998). Une carence d'apport est uniquement observée chez les végétaliens par absence de consommation de tout aliment d'origine animale.

Le plus souvent, le défaut en vitamine B12 concerne des cas de malabsorptions et de troubles de son métabolisme (Beljean-Leymarie *et al.*, 2000) :

Tableau II : Etapes du métabolisme et principales causes de carence en vitamine B12

Etapes du métabolisme de la vitamine B12	Causes de carence en vitamine B12
Apport alimentaire	Régime végétalien
Digestion avec intervention des haptocorrines, du facteur intrinsèque, des sécrétions gastriques, pancréatiques et biliaires	Gastrectomies, maladie de Biermer, syndrome de maldigestion ou de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses
Absorption iléale avec intervention du facteur intrinsèque et de la cubuline	Résection iléale, syndromes de malabsorption, maladie de Biermer, maladie d'Imerslund-Gräsbeck
Transport par les transcobalamines	Déficits congénitaux en transcobalamine II
Métabolisme intracellulaire	Déficits congénitaux en diverses enzymes intracellulaires

II.2.2.3. Autres composantes

Des augmentations relatives en homocystéine sont observées dans les cas suivants (Wierzbicki, 2007) :

- Age croissant
- Sexe masculin
- Ménopause
- Fumeurs, consommateurs importants de café
- Dysfonctionnement hépatique
- Diabète
- Cancers
- Prise de médicaments : antagonistes des folates (partie II.2.2.2.) et de la vitamine B12, anticonvulsivants (partie II.2.2.2.), metformine, diurétiques thiazidiques, hypolipémiants (glitazones, fibrates, acide nicotinique).

Comme exemple, nous pouvons citer une étude du « Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes » (FIELD) réalisée en 2005 sur 9795 patients diabétiques non insulinodépendants (type 2), séparés en 2 groupes : le premier recevra un placebo et le second groupe sera traité par du fénofibrate à raison de 200 mg par jour. L'étude s'est poursuivie pendant 16 semaines (The FIELD study investigators, 2005).

A la fin de l'étude, il a été constaté que les patients du deuxième groupe présentent une homocystéinémie augmentée de 35% par rapport à celle du groupe placebo. La concentration moyenne du groupe fénofibrate était à la fin de ces 16 semaines de 15,1 µmol/L contre 11,2 pour le groupe placebo ($p < 0,001$).

En résumé...

Deux types d'excès en homocystéine existent : les homocystinuries et les hyperhomocystéinémies, différenciées par leurs concentrations plasmatiques et urinaires en homocystéine et leurs étiologies. Leur impact pathologique est également bien distinct selon le type d'excès : si les homocystinuries présentent ses conséquences dès le plus jeune âge, les hyperhomocystéinémies s'avèrent plus insidieuses...

III. CONSEQUENCES PATHOLOGIQUES DES EXCES EN HOMOCYSTEINE ET DE LA CARENCE EN VITAMINES B

Comme nous l'avons vu précédemment, les carences en vitamine B6, B9 et B12 (partie II.2.2.2.) et les déficits enzymatiques en MTHFR ou en CBS (parties II.2.1.2. et II.2.2.2.1) constituent des facteurs de risque d'élévation de l'homocystéine plasmatique. Ces désordres métaboliques sont à l'origine de conséquences pathologiques dont les manifestations s'avèrent nombreuses et variées car de multiples systèmes organiques peuvent être touchés.

III. 1. L'anémie de Biermer

L'anémie de Biermer ou anémie pernicieuse de l'adulte est une anémie mégaloblastique normochrome arégénérative hypersidérémique dont **l'agent causal est une carence en vitamine B12** par malabsorption de cette dernière au niveau intestinal.

Pour être absorbée, la vitamine B12 nécessite d'être complexée avec un facteur appelé le facteur intrinsèque, glycoprotéine synthétisée par les cellules pariétales de l'estomac.

Cette malabsorption s'explique par une diminution de la sécrétion gastrique en facteur intrinsèque par un phénomène d'auto-immunisation. Des lymphocytes auto-réactifs détruisent les cellules pariétales de l'estomac par production d'auto-anticorps dirigés spécifiquement contre ces cellules d'où un tarissement de la sécrétion du facteur intrinsèque.

Cette pathologie touche le plus fréquemment les personnes âgées, les femmes autour de la ménopause et l'origine auto-immune de la maladie est actuellement admise. Chez l'adulte jeune, ce sont les gastrectomies totales, les affections intestinales et les lésions anatomiques de l'intestin qui sont à l'origine de cette anémie (Beljean-Leymarie *et al.*, 2000).

III. 2. Les pathologies cardiovasculaires

La relation entre les excès en homocystéine et les pathologies cardiovasculaires a été mise en évidence dans les années 1960.

Depuis, d'autres travaux ont été menés sur ce sujet afin d'établir le rôle des troubles du métabolisme de l'homocystéine sur ce type de pathologie : constituent-ils un facteur de risque quantitatif, indépendant ? Où ne sont-ils qu'un facteur aggravant ou une conséquence de la maladie ?

III.2.1. Les études cliniques

En 2002, une méta-analyse, regroupant les résultats de plusieurs études, a montré qu'une diminution de 25% de la concentration en homocystéine plasmatique était associée à une réduction du risque cardiovasculaire de 11% (Homocystein Studies Collaboration).

Le lien entre les excès en homocystéine et des manifestations pathologiques au niveau cardiovasculaire a été identifié par Carson et Neill en 1962 (partie II.2.) et par Mudd et Finkelstein en 1964 au cours d'autopsies d'enfants homocystinuriques (partie II.2.1.3.).

Dès lors, le polymorphisme génétique de la MTHFR a été incriminé comme l'un des facteurs responsables de ces manifestations. De nombreuses études s'accordent à retrouver un lien entre le génotype *C677T* et la survenue de maladies cardiovasculaires (Jacques *et al.*, 1996 ; Girelli *et al.*, 1998 et 2003 ; Casas *et al.*, 2005). Un polymorphisme muté de la méthionine synthase réductase (MTRR) est aussi mis en cause. Une étude menée par l'équipe INSERM U724 a trouvé une association significative du polymorphisme *A66G* de la MTRR avec l'homocystéinémie et les maladies coronariennes dans une population française sans supplémentation. Cette découverte suggère que l'hyperhomocystéinémie correspond plutôt à un besoin cellulaire en vitamine B12 et à une augmentation du stress oxydant, ce polymorphisme limitant la réponse des cellules au stress oxydant (Guéant-Rodriguez *et al.*, 2005).

III.2.1.1. Les études cliniques rétrospectives

Ces études sont dites rétrospectives car elles mesurent l'homocystéinémie chez des personnes présentant des antécédents d'accident ou de pathologie chronique au niveau cardiovasculaire. Elles présentent comme limite, l'incapacité de démontrer si l'hyperhomocystéinémie est « primitive », c'est-à-dire si elle favorise le développement de l'athérosclérose ou de thromboses artérielles par exemple ou si celle-ci est secondaire, apparaissant *a posteriori*, c'est-à-dire après la survenue d'un accident vasculaire, ischémique...

Une méta-analyse regroupant 27 études comprenant au total 4000 sujets a montré qu'une augmentation de l'homocystéine plasmatique de 5 µmol/L était associée à une élévation de 60 à 80% du risque de maladie coronaire, hommes et femmes confondus, et aurait le même effet qu'une augmentation de la cholestérolémie de l'ordre de 0,5 mmol/L (Boushey *et al.*, 1995).

Concernant la pathologie thromboembolique veineuse, une autre méta-analyse comportant les résultats de 24 études rétrospectives a affirmé qu'une élévation du taux plasmatique d'homocystéine de 5 µmol/L augmentait de 60% le risque de thrombose veineuse (Den Heijer *et al.*, 2005).

III.2.1.2. Les études cliniques prospectives

Ces travaux suivent dans le temps des sujets n'ayant pas d'antécédent de problème cardiovasculaire.

D'une part, les études démontrent une relation positive entre l'homocystéine et les pathologies coronariennes (Arnesen *et al.*, 1995 ; Bots *et al.*, 1999).

D'autre part, un suivi mené sur 7424 hommes et femmes depuis 1977 en Finlande, ne montre aucune différence significative entre les sujets ayant fait un infarctus du myocarde au cours du suivi et les sujets dits « sains » (Alfthan *et al.*, 1994).

De même, l'étude réalisée par l'équipe de Chasan-Taber sur une durée de 7,5 ans avec 333 hommes, rapporte l'absence de lien entre l'homocystéinémie et l'infarctus du myocarde et le décès par maladie coronarienne (Chasan-Taber *et al.*, 1996).

III.2.1.3. L'homocystéine, un facteur de risque cardiovasculaire indépendant ?

Deux équipes de cliniciens ont travaillé sur ce sujet afin d'apporter une réponse à cette question.

Aux Etats-Unis, la *Physician's Health Study* consiste en une étude cas-témoin sur 15000 médecins américains de sexe masculin, suivis pendant 5 ans, qui ne présentaient pas d'atteinte coronaire.

Leurs travaux ont montré que les sujets, qui développeront un infarctus du myocarde pendant le suivi, avaient une concentration en homocystéine plasmatique élevée au début de l'étude par comparaison au groupe témoin. L'étude a rapporté une augmentation du risque d'infarctus de 18,2% pour chaque dépassement du taux d'homocystéine d'une déviation standard par rapport à la valeur normale, sans relation entre l'hyperhomocysténémie et les facteurs de risque cardiovasculaire « classiques » tels que l'hypertension artérielle, le tabagisme ou l'hypercholestérolémie (Stampfer *et al.*, 1992).

En 1995, les travaux menés par Selhub ont retrouvé une relation linéaire entre le degré de sténose carotidienne et les taux d'homocystéine plasmatique mesurés chez 1042 patients âgés de 67 à 96 ans. Ils ont constaté que le pourcentage de patients avec une sténose carotidienne supérieure ou égale à 25% augmentait de façon linéaire avec les taux d'homocystéine mesurés dans le plasma. Cette relation persiste même après ajustement pour les facteurs de risque cardiovasculaire (Selhub *et al.*, 1995).

En résumé...

Les études cliniques confirment que les excès en homocystéine sont néfastes au niveau cardiovasculaire même si certains travaux à la méthodologie prospective, n'arrivent pas à cette conclusion. Les troubles du métabolisme de l'homocystéine constitueraint donc un facteur de risque quantitatif et indépendant. De même, il existerait une linéarité dans la relation entre l'homocystéine et les pathologies cardiovasculaires amenant à un raisonnement tel que le risque est d'autant plus élevé que la concentration en homocystéine plasmatique est accrue.

III.2.2. La physiopathologie

L'homocystéine concourt à l'athérogenèse de par sa capacité à (Blacher *et al.*, 2005) :

- oxyder les LDL

L'oxydation des LDL aboutira à la formation des cellules spumeuses à partir des macrophages, participant à la formation du cœur lipidique de la plaque athéromateuse.

- induire un état inflammatoire

L'homocystéine augmente l'expression de cytokines pro-inflammatoires telles que la « monocyte chemoattractant protein 1 » (MCP-1) qui régule la migration et l'activation des monocytes et macrophages. Elle induit aussi la production de l'interleukine 8 (IL-8), possédant une activité chimioattractante pour les neutrophiles et les lymphocytes T (Poddar *et al.*, 2001).

- induire un état procoagulant

*Tableau III : Exemples d'effets de l'homocystéine *in vitro* sur des médiateurs de la coagulation (d'après Demuth *et al.*, 2000)*

MEDIATEURS DE LA COAGULATION	EFFET DE L'HOMOCYSTEINE	CONSEQUENCE FONCTIONNELLE
PROTEOGLYCANES DE TYPE HEPARAN SULFATE	Diminution de l'expression membranaire	Altération de la fonction d'inhibition de l'agrégation plaquettaire et de la coagulation (Wang <i>et al.</i> , 1993)
FACTEURS V ET XII	Potentialisation de l'activation	Activation de la coagulation (Fryer <i>et al.</i> , 1993)
FACTEUR TISSULAIRE	Induction de l'expression	
THROMBOMODULINE	Diminution de l'expresseion membranaire	Altération de la fonction d'inhibition de la coagulation (Fryer <i>et al.</i> , 1993)
ACTIVATEUR TISSULAIRE DU PLASMINOGENE	Inhibition de la liaison aux récepteurs membranaires	Inhibition de la fibrinolyse (Harper <i>et al.</i> , 1992)
FACTEUR VON WILLEBRAND	Augmentation de l'expression	Activation de la coagulation (De Jong <i>et al.</i> , 1997)

- activer l'agrégation des plaquettes et diminuer la durée de vie des plaquettes (Guba *et al.*, 1996)

- déreguler le tonus vasculaire

Tableau IV : Exemples d'effets de l'homocystéine *in vitro* sur des médiateurs endothéliaux
(d'après Demuth *et al.*, 2000)

MÉDIATEURS ENDOTHELIAUX	EFFET DE L'HOMOCYSTEINE	CONSEQUENCE FONCTIONNELLE
PROSTACYCLINE	Diminution de la production	Diminution de la vasodilatation et activation de la croissance des CML (cellules musculaires lisses) (Wang <i>et al.</i> , 1993)
MONOXYDE D'AZOTE	Diminution de la production et/ou de la biodisponibilité	
ENDOTHELINE-1	Diminution de la synthèse	Diminution de la vasoconstriction et de la croissance des cellules musculaires lisses (De Valk-De-Roo <i>et al.</i> , 1999)

Précisons également que la baisse du monoxyde d'azote (NO) diminuera ses effets protecteurs d'où un accroissement du stress oxydant et *a fortiori* de l'oxydation des LDL.

Le stress oxydant s'explique aussi par la production de radicaux libres provoquée directement par l'hyperhomocystéinémie et s'expliquant par l'auto-oxydation du très réactif groupement thiol de l'homocystéine (Starkebaum et Harlan, 1986).

Enfin, la prolifération des CML aboutira à la formation de la chape fibreuse recouvrant le noyau lipidique.

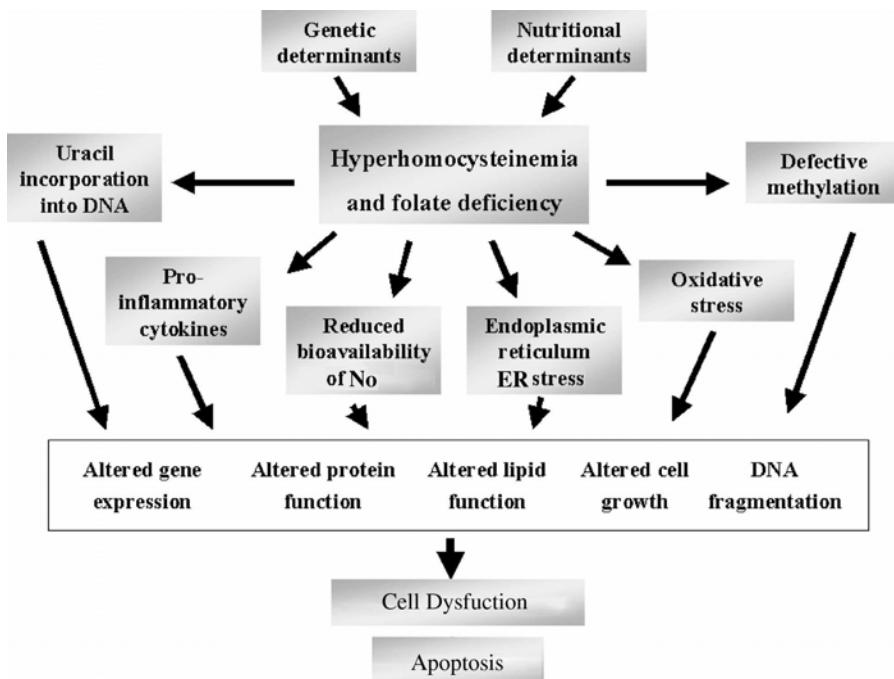


Figure 5 : Résumé des mécanismes cellulaires et moléculaires de l'hyperhomocystéinémie à l'origine des conséquences pathologiques (Forges *et al.*, 2007)

Remarque : les défauts de méthylation de l'ADN et l'incorporation anormale de l'uracile, évoqués dans la Figure 5, seront abordés dans la partie III.4.

III. 3. Les manifestations neurologiques

Les affections neurologiques liées à des excès en homocystéine ont été découverts beaucoup plus récemment par rapport à l'anémie de Biermer, les AFTN et les problèmes cardiovasculaires. Malgré tout, l'hyperhomocystéinémie serait un facteur de risque quantitatif et indépendant d'accident vasculaire cérébral (Malinow *et al.*, 1999) et de démence (Clarke, 2006).

III.3.1. La neurotoxicité de l'homocystéine

L'homocystéine traverse la barrière hémato-encéphalique puis elle est stockée dans les cellules neuronales sous forme de SAH. Cette dernière est capable d'inhiber les réactions de méthylation des substrats du catéchol générant des radicaux libres et autres substances réactives cytotoxiques (Krumen *et al.*, 2002).

Une accumulation d'homocystéine conduit à une augmentation du stress oxydant atteignant les constituants de la cellule (Kanani *et al.*, 1999). L'homocystéine est également un donneur d'électrons qui agit sur la transition des ions du fer et du cuivre produisant du peroxyde d'hydrogène (Krumen *et al.*, 2002).

De par les propriétés de cet acide aminé, **les excès en homocystéine** sont donc considérés comme **neurotoxiques** par accumulation de substances néfastes pour le bon fonctionnement cérébral (Miller, 1999).

III.3.2. Les conséquences pathologiques

III.3.2.1. Les accidents vasculaires cérébraux (AVC)

Une méta-analyse réalisée en 2002 par *l'Homocystein Studies collaboration* a montré qu'une réduction de 25% de la concentration plasmatique en homocystéine induisait une diminution de 19% du risque cérébrovasculaire (Homocystein Studies collaboration, 2002).

Au Royaume-Uni, une étude a été menée sur plus de 5000 hommes âgés de 40 à 59 ans et suivis depuis 1980. Celle-ci a trouvé une augmentation significative des taux d'homocystéine plasmatique chez les sujets ayant fait un accident vasculaire cérébral ischémique par rapport aux témoins appariés (13,7 µmol/L contre 11,9 µmol/L) et un risque relatif corrélé positivement au taux d'homocystéine (Perry *et al.*, 1995).

Une étude actuellement menée par des chercheurs nancéiens de l'équipe INSERM U924 sur une cohorte de patients siciliens âgés de 60 à 80 ans a récemment mis en évidence une association entre l'homocystéinémie et le risque de survenue d'un AVC (Stella *et al.*, 2007).

III.3.2.2. Les maladies neurodégénératives

Les troubles du métabolisme de l'homocystéine peuvent être un facteur de risque de développement de maladies neurodégénératives car l'homocystéine s'accumule préférentiellement dans les régions cérébrales sièges de pathologies cognitives (Blaise, 2005).

III.3.2.2.1. La maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une **maladie neurodégénérative du tissu cérébral** caractérisée par une atrophie localisée principalement au niveau pariéto-temporo-occipital, des lésions de l'hippocampe et une dilatation des ventricules cérébraux. Elle est caractérisée

histologiquement par des **dépôts de peptide β -amyloïde** sous forme de plaques séniles **et une dégénérescence neurofibrillaire** (Queuauvilliers *et al.*, 2007).

Cette pathologie s'accompagne de symptômes tels qu'une déchéance mentale progressive, une désorientation, des troubles mnésiques qui s'aggraveront en démence complète avec troubles du langage et apraxie.

- Lien entre les excès en homocystéine et la maladie d'Alzheimer

Les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer présentent une homocystéinémie en moyenne plus élevée que la population témoin du même âge (Clarke *et al.*, 1998).

Une étude effectuée sur 1092 patients (667 femmes et 425 hommes âgés en moyenne de 76 ans), issus de la population de Framingham et ne présentant aucune altération intellectuelle, a révélé qu'un taux plasmatique élevé en homocystéine ($> 14 \mu\text{mol/L}$) entraînait un risque doublé de développer la maladie d'Alzheimer par rapport à un taux normal en homocystéine (Seshadri *et al.*, 2002).

- Physiopathologie

Une première hypothèse a été proposée en 2001. Deux équipes de cliniciens ont découvert que **la stimulation par l'homocystéine des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) aboutissait à l'agrégation du peptide β -amyloïde** (à l'origine des plaques séniles) (Ho *et al.*, 2001 ; Al-Gazali *et al.*, 2001).

L'homocystéine est aussi capable d'induire le stockage de fer provenant de la ferritine. Cette faculté expliquerait ainsi l'augmentation de l'activité redox du fer dans les neurones de sujets atteints de la maladie d'Alzheimer et du stress oxydant à l'origine du dépôt de plaques amyloïdes (Ulrich, 2002).

L'équipe INSERM U954 porte également beaucoup d'intérêt à ce sujet. Elle a développé un modèle de rattenes gestantes carencées en donneurs de groupements méthyles (folates, vit B12 et choline) (Blaise *et al.*, 2005). A l'âge de 21 jours, une accumulation d'homocystéine dans

les neurones et les astrocytes des rats issus des mères carencées ainsi que dans des structures spécifiques telles que l'hippocampe et le cervelet a été observée. Celle-ci est corrélée à des troubles de l'équilibre et des processus de mémorisation (Blaise *et al.*, 2007). De plus, l'exposition de ces rats carencés à des agressions cérébrales comme l'hypoxie modérée entraîne une réaction adaptative du cerveau par le recrutement de mécanismes de neuroplasticité (Daval *et al.*, 2004).

Toujours au sein de cette même équipe, des études de population ont permis de confirmer l'hypothèse d'une **interaction entre les déterminants génétiques de l'inflammation, la neurotoxicité du peptide β -amyloïde et l'hyperhomocystéinémie** (Anello *et al.*, 2004).

Enfin, chez l'Homme, une étude menée en 2005 a mis en évidence la potentialisation du risque de développer la maladie d'Alzheimer par la présence simultanée des allèles $\epsilon 4$ de l'apoE, facteur de prédisposition à la maladie, et le polymorphisme *6C77T* du gène codant pour la MTHFR (Bosco *et al.*, 2005).

Néanmoins, les travaux menés plus tard sur des souris transgéniques surexprimant le peptide β -amyloïde et possédant un gène *CBS* produisant une enzyme à l'activité déficiente (Pacheco-Quinto *et al.*, 2006) empêchent d'affirmer formellement que l'altération du métabolisme de l'homocystéine est un facteur favorisant le développement de la maladie d'Alzheimer. En effet, si une corrélation entre la concentration sérique en homocystéine et la concentration cérébrale en peptide β -amyloïde a bien été mesurée, elle existait uniquement chez les femelles. Ainsi, il peut se poser l'éventuelle question du rôle des hormones sexuelles dans la relation homocystéine-maladie d'Alzheimer.

III.3.2.2.2. Les démences et autres affections neurologiques

Les troubles du métabolisme de l'homocystéine seraient aussi impliqués dans des démences, la maladie de Parkinson et la dépression.

- La maladie de Parkinson

Des taux élevés en homocystéine ont été mesurés chez les patients parkinsoniens (Kuhn *et al.*, 1998) et le génotype 677TT (partie II.2.1.2.2.) en serait l'un des responsables (Yasui *et al.*, 2000).

- Les démences

Des travaux ont suggéré que des concentrations accrues en homocystéine pouvaient accroître le risque de démence par neurotoxicité (Ho *et al.*, 2001 ; Kruman *et al.*, 2002), par dérégulation de l'expression de gènes (Fuso *et al.*, 2005) ou par des dommages vasculaires (McCully, 1996).

- La dépression

Une étude menée sur 6000 individus a montré que le génotype 677TT de la MTHFR était responsable d'une augmentation de 70% du risque de dépression (Rozen, 2005).

En résumé...

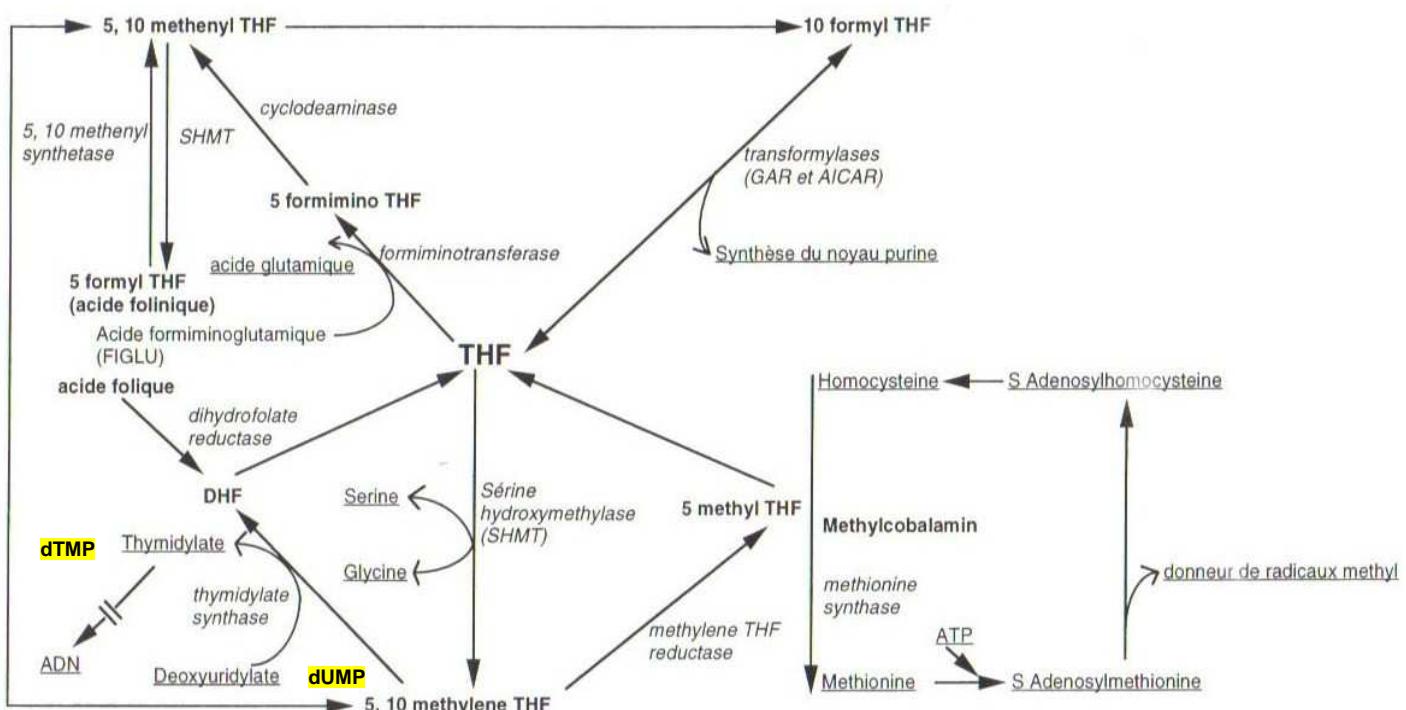
Les excès en homocystéine, de par leurs propriétés neurotoxiques, sont impliqués dans le développement de nombreuses pathologies neurologiques. Des projets démarrent actuellement au sein de l'équipe INSERM U954 sur un modèle murin visant à étudier les conséquences d'une carence en donneurs de groupements méthyles sur la neurostéroïdogenèse qui est au cœur des processus de plasticité cérébrale.

III. 4. Les cancers

III.4.1. Le lien avec la vitamine B9

Les métabolismes des **folates** et de l'**homocystéine** sont étroitement liés à la **méthylation de l'ADN**.

En effet, le 5,10-méthylène tétrahydrofolate (5,10-méthylène THF), au cours de sa transformation en méthényl THF, cède un atome de carbone permettant la méthylation du déoxythymidine 5'-monophosphate (**dTMP**) à partir du déoxyuridine 5'-monophosphate (**dUMP**) (Forges *et al.*, 2007). Le formyl THF est également un donneur de carbone pour la **synthèse des purines** (voir *Figure 5*).



*Figure 5 : Principales réactions métaboliques nécessitant des coenzymes foliques
(DHF : DiHydroFolate ; THF : TétraHydroFolate ; ATP : Adénosine TriPhosphate)*
(Le Moël *et al.*, 1998)

Une carence en folates aboutit à une diminution de la synthèse d'acides nucléiques et de ce fait, à une altération des divisions cellulaires et à une moindre efficacité des mécanismes de réparation de l'ADN. De plus, on constate une incorporation inadéquate de l'uracile à la place de la thymine dans l'ADN à l'origine de mutations ponctuelles et de cassures d'ADN simple ou double brin (Forges *et al.*, 2008) d'où la naissance d'un ADN instable et potentiellement oncogène.

Des rats carencés en vitamine B9 ont présenté une hypométhylation du gène suppresseur de tumeurs *p53* au niveau des exons 5 et 8 (exons correspondant à la région du gène *p53* le plus fréquemment muté dans les cancers chez l'Homme) (Kim *et al.*, 1997).

Enfin trois études ont mis en évidence une corrélation négative entre l'apport en folates et le risque d'adénome (Giovannucci *et al.*, 1993 ; Benito *et al.*, 1993 ; Boutron-Ruault *et al.*, 1996). Des taux plasmatiques élevés en vitamine B9 permettent aussi une diminution de l'incidence du cancer du sein (Schrubsole *et al.*, 2001). L'impact des folates sur le développement du cancer colorectal est également étudié dans le domaine de la recherche en santé. Une consommation élevée de folates semble protéger d'un éventuel cancer colorectal (Benito *et al.*, 1991). Cependant, dans d'autres travaux, cette relation a été retrouvée uniquement chez les hommes et dans le cancer du rectum (Freudenheim *et al.*, 1991).

III.4.2. Le lien avec la vitamine B12

Concernant la **vitamine B12**, des travaux menés à l'U954 sur la lignée d'hépatomes HepG2 ont également montré que l'activation de la reméthylation vitamine B12 dépendante de l'homocystéine conduisait à une répression du gène *mdr-1*, codant pour la protéine Pgp qui est un déterminant majeur de la chimiorésistance des cancers (Marguerite *et al.*, 2007). De plus, au sein de ce même laboratoire, une étude réalisée sur des rats ayant subi une gastrectomie a conclu qu'une carence en vitamine B12 était un déterminant majeur dans la déficience d'activité de la MS et dans l'hypométhylation de l'ADN (Brunaud *et al.*, 2003).

III.4.3. Le lien avec le polymorphisme de la MTHFR

Une activité déficiente de la MTHFR est à l'origine d'une carence en SAM, par défaut de conversion d'homocystéine en méthionine. Le SAM est un donneur de groupement méthyle et lors d'un déficit en SAM une hypométhylation de l'ADN est constatée (Duthie, 1999 ; Duthie *et al.*, 2002).

Contrairement à ce que l'on pourrait supposer, le génotype *677TT* constitue un facteur protecteur et non prédictif du cancer colorectal. En effet, nous retrouvons dans la littérature plusieurs études ayant relevé une diminution du risque de cancer colorectal en présence d'un génotype *677TT*. Nous pouvons, par exemple, présenter les travaux menés par Ma qui ont montré que la présence du génotype *677TT* permettait d'abaisser de moitié le risque de développer cette pathologie (Ma *et al.*, 1995).

III. 5. La fertilité

III.5.1. Les études chez l'animal

Des modèles animaux expérimentaux carencés en vitamine B9 ou exprimant des gènes codant pour une MTHFR ou une CBS déficiente ont permis d'établir un lien entre la fertilité et les métabolismes des folates et de l'homocystéine.

- Carence en vitamine B9

Chez le rat carencé en folates, une inhibition de l'ovulation et une diminution de la spermatogenèse a été observée (Mayr *et al.*, 1999). Parallèlement, les femelles de hamster, carencées 16 semaines avant l'accouplement, sont toutes devenues stériles (Mooij *et al.*, 1992).

- Activité déficitaire de la MTHFR ou de la CBS

L'inactivation du gène codant pour la MTHFR aboutit à une absence de cellules germinales ou un blocage de la maturation chez la souris mâle (Kelly *et al.*, 2005).

En revanche, le mâle homozygote pour un gène codant pour une CBS déficiente, ne montre aucune anomalie au niveau de sa spermatogenèse. La femelle présente une perturbation de l'œstrus, une réponse ovarienne moindre à la stimulation et un poids fœtal et placentaire réduit avec une faible survie des sourceaux (Guzman *et al.*, 2006).

III.5.2. Les études chez l'Homme

III.5.2.1. La stérilité masculine

Des auteurs ont cherché à savoir si la stérilité masculine pouvait s'expliquer par le polymorphisme 677T du gène de la MTHFR. Les résultats de ces travaux sont résumés dans le tableau V :

*Tableau V : Récapitulatif des études menées sur le potentiel lien entre le polymorphisme 677T de la MTHFR et l'infertilité masculine (Forges *et al.*, 2007)*

Equipe et année	Origine géographique	Patients	Résultats
Bezold <i>et al.</i> , 2001	Allemagne	255	Plus forte prévalence de 677TT par rapport au groupe témoins
Ebisch <i>et al.</i> , 2003	Pays-Bas	77	Prévalence identique
Stuppia <i>et al.</i> , 2003	Italie	93	Prévalence identique
Singh <i>et al.</i> , 2005	Inde	151	Plus forte prévalence de 677TT par rapport au groupe témoins
Park <i>et al.</i> , 2005	Corée du Sud	373	Plus forte prévalence de 677TT par rapport au groupe témoins
Paracchini <i>et al.</i> , 2006	Italie	105	Plus forte prévalence de 677TT par rapport au groupe témoins

Même si ces résultats tendent à affirmer l'implication du génotype de la MTHFR dans l'infertilité masculine, il faut prendre en compte les éventuels biais qui ont pu influencer ceux-ci :

- Le statut nutritionnel : l'alimentation et la culture, différentes selon les régions du monde, influent directement sur les apports vitaminiques et donc sur les folates
- Les interactions génétiques : les travaux menés en Italie en 2006 (Paracchini *et al.*, 2006) ont mis en évidence parmi les patients possédant le variant à l'origine d'une MTHFR défaillante, un sous-groupe de sujets avec une délétion commune de *GSTM1*, gène codant pour une isoforme des glutathion transférases. Cette mutation aboutit à une accumulation de glutathion, qui stimulerait la SAM synthase et permettrait de « gommer » les effets délétères du polymorphisme mutant.

L'implication des troubles du métabolisme de l'homocystéine dans l'infertilité masculine s'explique d'abord par l'altération de la synthèse d'ADN (partie III.4.) qui, par conséquent, perturbe la spermatogenèse. Ensuite, les mécanismes de la physiopathologie au niveau cardiovasculaire, notamment l'augmentation de production de MCP-1 et d'IL-8 (partie III.2.2.) peuvent expliquer également ces atteintes de la fertilité (Aubry *et al.*, 2000 ; Sanocka *et al.*, 2003).

III.5.2.2. La stérilité féminine

Le lien entre l'homocystéine et les troubles de la fertilité chez la femme n'est pas aussi clair que celui observé chez l'homme.

Deux études s'opposent sur leurs résultats. En Pologne, une corrélation négative entre la concentration en homocystéine dans le liquide folliculaire et le degré de maturation d'ovocytes extraits pour la réalisation d'une fécondation *in vitro* (FIV) a été retrouvée chez des patientes séparées en 2 groupes dont l'un était supplémenté en vitamine B9 (Szymanski et Kazdepka-Zieminska, 2003). Cette relation n'a pas été confirmée par les travaux menés par Jerzak (Jerzak *et al.*, 2003).

A noter que ces études ont été menées sur des échantillons de petite taille : 40 patientes étaient impliquées dans la première étude et seulement 15 pour celle de Jerzak.

Les mécanismes qui sembleraient intervenir dans l'infertilité chez la femme sont les mêmes que ceux évoqués chez l'homme (partie III.5.2.). Par exemple, une production excessive de MCP-1 et d'IL-8 a été associée à une infertilité par endométriose (Calhaz-Jorge *et al.*, 2003 ; Gmyrek *et al.*, 2005).

III. 6. Le syndrome des ovaires micropolykystiques

Cette pathologie touche 5 à 10% des femmes. Elle s'explique par une hypersécrétion d'androgènes par la thèque interne, à l'origine d'un blocage du développement des follicules en croissance. Ces derniers s'accumulent dans les ovaires, qui apparaissent de taille augmentée avec une couronne de microkystes.

Les femmes atteintes par ce syndrome souffrent de multiples symptômes : hirsutisme, acné récidivante, obésité, résistance à l'insuline, aménorrhée et souvent infertilité (Graud *et al.*, 2002).

L'équipe de Yilmaz a montré que les patientes concernées par cette pathologie, qu'elles soient obèses ou non, présentent une hyperhomocystéinémie (Yilmaz *et al.*, 2005). Néanmoins, il ne semble pas que le polymorphisme de la MTHFR soit impliqué dans cet excès (Tsanadis *et al.*, 2002).

A cette constatation d'un excès en homocystéine, la question qui suscite actuellement beaucoup de débats est son facteur déterminant. Une relation entre la résistance à l'insuline, l'hyperandrogénisme et les troubles du métabolisme de l'homocystéine a été retrouvée dans diverses études (Vrbikova *et al.*, 2003 ; Wijeyaratne *et al.*, 2004). Or, les antidiabétiques oraux comme la metformine peuvent induire une augmentation du taux circulant d'homocystéine (partie II.2.2.3.)...

III. 7. Les complications de la grossesse

Le génotype 677TT est incriminé dans l'augmentation de 30 à 40% du taux d'avortement spontané et ceci le plus fréquemment en début de grossesse. Il accroîtrait de 40% le risque de problèmes vasculaires placentaires et de 20% celui de pré-éclampsie (ou toxémie gravidique) (Ueland et Rozen, 2005).

Egalement, les hyperhomocystéinémies maternelles, quelque soit leur étiologie, constituent un facteur de risque pour les fausses-couches précoces à répétition (Nelen *et al.*, 2000 ; Del Bianco *et al.*, 2004 ; D'Uva *et al.*, 2007 ; Dodds *et al.*, 2008).

III. 8. Affections fœtales du tube neural (AFTN)

Les AFTN correspondent à « un **défaut de fermeture, avant le 28^{ème} jour de grossesse, du corps et des lames postérieurs d'un ou plusieurs arcs postérieurs de la vertèbre entourant le système nerveux central** » (AFSSA, 2002).

Les AFTN les plus fréquentes sont :

- Le spina bifida : défaut de fermeture du tube neural dans la région lombo-sacrée

Dans les cas graves, la protrusion des membranes (les méninges) entourant la moelle épinière ou de la moelle épinière elle-même cause des paralysies complètes ou partielles, une perte complète ou partielle de la maîtrise des sphincters de la vessie et d'absence de réflexes (Tortora et Grabowski, 2001).

- L'encéphalocèle : hernie de l'encéphale à travers un orifice du crâne
- L'anencéphalie : absence congénitale de l'encéphale

Une première constatation a été faite chez des mères ayant accouché d'enfants atteints d'anomalies du tube neural : ces dernières présentaient une activité anormale de la MS en liaison avec une carence en vitamine B9 et B12 et un taux élevé en homocystéine dans le liquide amniotique (Mills *et al.*, 1995 ; Steegers-Theunissen *et al.*, 1995).

Une analyse a notamment conclu que le risque de développement de *spina bifida* était deux fois plus grand si la mère de l'enfant était de génotype 677TT de la MTHFR (Ueland et Rozen, 2005).

Enfin, la culture de cellules cérébrales au stade embryonnaire, carencées en vitamine B9, a montré une inhibition de la prolifération des cellules souches neuronales et l'apoptose des neurones néo-formés (Kruaman *et al.*, 2001).

En résumé...

Les premières découvertes des conséquences pathologiques furent les anomalies fœtales du tube neural et l'anémie de Biermer. Depuis, les cliniciens ont montré que les excès en homocystéine et les carences en vitamines B pouvaient toucher l'ensemble de la population et de nombreux domaines médicaux... C'est pourquoi, la recherche d'une solution thérapeutique pour pallier à ces désordres métaboliques présente un intérêt substantiel...

IV. LA SUPPLEMENTATION EN VITAMINES B6, B9 ET B12 A L'OFFICINE

A partir des observations de la pathogénicité des excès en homocystéine, la supplémentation vitaminique a été proposée.

Trois vitamines sont essentielles pour maintenir le bon fonctionnement du métabolisme de l'homocystéine : les vitamines B6, B9 et B12. Les chercheurs ont émis l'hypothèse qu'un apport vitaminique pourrait diminuer le taux d'homocystéine et ainsi prévenir les conséquences pathologiques.

Tableau VI : Niveau d'action des vitamines B6, B9 et B12

APPORT EN VITAMINE...	B6	B9	B12
ACTION AU NIVEAU DE...	Cycle des folates Conversion homocystéine-cystathionine Conversion cystathionine-cystéine	Cycle des folates Conversion homocystéine-méthionine	Conversion homocystéine-méthionine
EFFET	Diminution de l'homocystéine		

IV. 1. Les formes disponibles à l'officine

Tableau VII : Récapitulatif des formes de vitamines B6, B9 et B12 disponibles à l'officine (Vidal, 2008 ; Dorosz 2007)
 (AFTN : Affections Fœtales du Tube Neural ; Amp : ampoule ; Amp inj : ampoule injectable ; CI : Contre Indication ; DCI :
 Dénomination Commune Internationale ; EI : Effet Indésirable ; IM : Interaction Médicamenteuse ; J : jour ; Ttt : traitement ; Voie IM :
 voie IntraMusculaire ; Voie IV : voie IntraVeineuse)

	Nom commercial	DCI	Forme, dosage, voie administration	Indications	Posologie	EI	CI/IM/précautions d'emploi
VITAMINE B6	BECILAN®	Pyridoxine	-Cp 250 mg (per os) -Amp inj 250 mg (voie IV ou IM)	<u>Voie orale</u> : traitement des carences avérées en vitamine B6 <u>Voie IM</u> : même indication si voie orale impossible	<u>Cp</u> : 1 à 4 cp/jour <u>Amp inj</u> : 1 à 2 amp/j	Manifestations neurologiques exceptionnelles réversibles à l'arrêt du traitement	<u>CI</u> avec la lévodopa sans inhibiteur de la dopa décarboxylase périphérique
	VITAMINE B6 RICHARD®	Pyridoxine	Cp 250 mg (per os)	traitement des carences avérées en vitamine B6	1 à 4 cp/j		Déconseillé chez la femme enceinte
VITAMINE B9	SPECIAFOLDINE® ACIDE FOLIQUE CCD®	Acide folique	Cp à 0,4 mg (per os)	<u>Cp à 0,4 mg</u> : -prévention primaire des risques d'AFTN chez toutes les femmes à l'exception de celles ayant un antécédent (personnel ou familial) d'AFTN ou traitées par certains antiépileptiques pour lesquels un autre dosage est recommandé <u>-carence en acide folique</u>	1 cp/j	-Rares réactions allergiques cutanées -Troubles gastro-intestinaux	<u>IM</u> : phénobarbital, phénytoïne, primidone
	SPECIAFOLDINE® ACIDE FOLIQUE CCD®		Cp à 5 mg (per os)	<u>Cp à 5 mg</u> : -Anémies macrocytaires par carence en acide folique -Troubles chroniques de l'absorption intestinale -Carences d'apport : malnutrition, éthylose -Grossesse : en cas de carence prouvée et chez les femmes ayant déjà eu un enfant porteur d'une AFTN ou les femmes traitées par antiépileptiques			

	Nom commercial	DCI	Forme, dosage, voie administration	Indications	Posologie	EI	CI/IM/précautions d'emploi
VITAMINE B12	VITAMINE B12 DELAGRANGE®	Cyanocobalamine	<u>Delagrange®</u> : amp à 1000 µg/2 mL (voie IM ou buvable)	<u>Voie IM</u> : déficits prouvés en vitamine B12 dus à un défaut d'absorption : maladie de Biermer, gastrectomie totale, résection de l'iléon terminal, maladie d'Imerslund	-Déficits dus à un défaut d'absorption (voie IM) : Ttt d'attaque : 1 amp/j ou 3/sem Ttt d'entretien : 1 amp/mois <u>Anémie chez les végétaliens stricts</u> (voie orale) :		-Antécédent d'allergie -Tumeur maligne -Enfant de moins de 6 ans (voie orale)
	VITAMINE B12 GERDA®		<u>Gerda®</u> : amp à 1000 µg/4 mL (voie IM ou buvable)	<u>Voie orale</u> : anémie par carence d'apport alimentaire en vitamine B12 chez les végétaliens stricts depuis plus de 4 ans	Ttt attaque : 1 amp/j pendant 15 j à 1 mois Ttt entretien : 1 amp tous les 10 j		
	VITAMINE B12 LAVOISIER®		<u>Lavoisier®</u> : amp à 1000 µg /mL (voie IM uniquement)				
	VITAMINE B12 BAYER®	Cyanocobalamine	<u>Bayer®</u> : cp à 1 mg (per os)	Anémie par carence d'apport alimentaire en vitamine B12 chez les végétaliens stricts depuis plus de 4 ans	<u>Ttt d'attaque</u> : 1 cp/j pendant 15 j à 1 mois <u>Ttt d'entretien</u> : 1 cp tous les 10 j		-Réactions allergiques : prurit, urticaire, eczéma... -Risque d'acné -Possibilité de douleur au point d'injection -Coloration rouge des urines
	VITAMINE B12 GERDA®		<u>Gerda®</u> : cp à 250 µg				
	DODECAVIT®	Hydroxocobalamine	Amp inj à 0,5 mg/mL (voie IM)	Déficits prouvés en vitamine B12 dus à un défaut d'absorption : maladie de Biermer, gastrectomie totale, résection de l'iléon terminal, maladie d'Imerslund	<u>Ttt d'attaque</u> (voie IM) : 1 amp/j ou 3/sem <u>Ttt d'entretien</u> : 1 amp/mois		

IV. 2. Les indications et recommandations actuelles de supplémentation vitaminique

IV.2.1. L'anémie de Biermer

En France, les recommandations actuelles préconisent l'apport de vitamine B12 selon le schéma thérapeutique suivant (Andrès *et al.*, 2005) :

- 1000 µg par jour pendant une semaine
- 1000 µg par semaine pendant un mois
- 1000 µg tous les un à trois mois à vie

La vitamine B12 sera administrée par voie intramusculaire puisque son absorption intestinale est impossible par carence en facteur intrinsèque (partie III.1.).

Une normalisation du taux sérique de la cobalamine et une correction des anomalies hématologiques sont observées dès le premier mois de traitement (Federici *et al.*, 2007).

IV.2.2. La femme enceinte

La supplémentation vitaminique a pour but la prévention de la survenue d'AFTN.

En 2002, la prévalence de ces anomalies était de 1/1000 naissances vivantes et interruptions médicales de grossesse (AFSSA, 2002).

L'efficacité de cet apport vitaminique a été étudiée depuis les années 80 par de nombreuses études d'observation résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau VIII : Résultats de la prévention des AFTN dans les études d'observation

(*Odds-Ratio dans les études cas-témoins ; AF : acide folique ; MV : multivitamines)

(AFSSA, 2002)

	Plan d'étude	Effectifs des cas (C) ou exposés (E)	AFTN/grossesses (%) Risque relatif (IC 95%)*
Boston (USA) (Milunsky <i>et al.</i> , 1989)	Cohorte prospective 22776 grossesses recrutées à 16 semaines	E : 0,1 à 1 mg AF + MV T : MV sans AF Prise < 6 ^{ème} semaine de grossesse	E : 10 / 10713 (9%) T : 39 / 11944 (33%) RR : 0,29 (0,15-0,55)
Atlanta (USA) (Mulinare <i>et al.</i> , 1988)	Cas et témoins issus d'un registre Grossesse sans antécédent d'AFTN	C : 347 AFTN T : 2829 témoins sains ≥ 1 mois avant conception et fin du 1 ^{er} trimestre Dose non disponible	0,40 (0,25-0,63)
Ouest Australien (Bower <i>et al.</i> , 1989)	Cas et témoins issus d'un registre Grossesse sans antécédent d'AFTN	C : 77 AFTN T : 154 témoins sains ≥ 1 mois avant conception et fin du 1 ^{er} trimestre de folates alimentaires et suppléments (dose inconnue)	0,25 (0,14-0,62)
Californie et Illinois (Mills <i>et al.</i> , 1989)	Cas et témoins issus de registres Grossesse sans antécédent d'AFTN	C : 571 AFTN T1 : 546 autres malformations et mort- nés T2 : 573 normaux Dose non disponible ≥1mois avant conception et 45 jours après	0,95 (0,78-1,14)
Boston, Philadelphie, Toronto (Werler <i>et al.</i> , 1993)	Recrutement dans les maternités	C : 436 AFTN T : 2615 autres malformations ≥ 1 mois avant conception et fin du 1 ^{er} mois Dose : 0,4 à 1 mg	0,40 (0,20-0,60)
Californie (Shaw <i>et al.</i> , 1995)	Cas issus d'un registre de malformations congénitales Témoins normaux hospitaliers	C : 549 AFTN T : 540 normaux 3 mois avant conception Dose : 0,4 à 0,8 mg	0,65 (0,45-0,94)

Mise à part une seule (Mills *et al.*, 1989), toutes ces études ont mis en évidence une diminution du risque d'AFTN jusqu'à 71% (Milunsky *et al.*, 1989) dans les études de cohorte et 75% (Bower *et al.*, 1989) dans les études cas-témoins.

Selon la saisine n°2005-SA-0331 de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA), le principe de précaution est de rigueur. **Une supplémentation médicamenteuse en vitamine B9 doit s'appliquer à toutes les femmes enceintes** dans le cadre d'une alimentation équilibrée (AFSSA, 2005). **Cet apport doit commencer 2 mois avant la conception et doit être poursuivi 4 semaines après celle-ci** à raison de :

- **0,4 mg par jour** chez une femme **sans antécédent** personnel ou familial d'AFTN
- **5 mg par jour** pour les femmes dites à « **risque élevé** » : antécédent d'AFTN, prise de médicament interférant dans le métabolisme de la vitamine B9 par antagonisme (partie II.2.2.2.2.)... La prise d'anti-épileptique augmente de 2 à 3 fois l'incidence de malformations foetales (Vidal 2008).

La Haute Autorité de Santé (HAS) a émis des recommandations différentes mais qui prévoient également une supplémentation péri-conceptionnelle : « les femmes enceintes (et celles qui ont un projet de grossesse) doivent être informées que l'acide folique en complément nutritionnel, **28 jours avant la conception et jusqu'à 12 semaines de gestation**, réduit le risque de malformation du tube neural » (HAS, 2005). « La dose recommandée est de 0,4 mg par jour ».

Dans tous les cas, les recommandations actuelles en France ne prévoient pas de supplémenter tout au long de la grossesse.

Enfin, une campagne de prévention, menée par le Ministère des solidarités, de la santé et de la famille en collaboration avec l'Assurance maladie et l'Institut National de Prévention et d'Education à la Santé (INPES), a été lancée en 2005 pour sensibiliser les femmes sur l'intérêt d'un apport médicamenteux en vitamine B9 au cours de la grossesse mais surtout avant la conception.

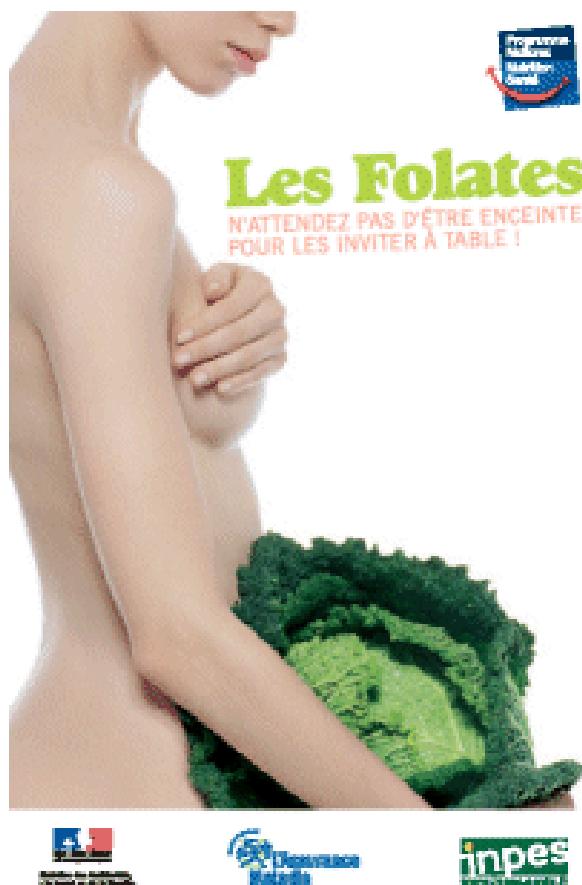


Figure 6 : Affiche de la campagne de sensibilisation sur l'intérêt de la vitamine B9 avant et pendant la grossesse

IV.2.3. Les interactions médicaments-métabolisme des vitamines B

IV.2.3.1. Le traitement par isoniazide

Les sujets atteints de tuberculose et traités par isoniazide sont **systématiquement supplémentés en vitamine B6**. En effet, l'isoniazide est toxique par carence en pyridoxine et est à l'origine de neuropathies périphériques, de troubles psychiques (hyperactivité, euphorie, insomnie) et de convulsions (Vidal, 2008)...

IV.2.3.2. Le traitement par méthotrexate

Le méthotrexate est indiqué dans le traitement des leucémies aigües lymphoblastiques, les formes sévères et actives de polyarthrite rhumatoïde, les formes polyarticulaires de l'arthropathie idiopathique juvénile sévère et active (lorsqu'il y'a absence de réponse au traitement par antiinflammatoire non stéroïdien (AINS)) et le psoriasis de l'adulte.

Le méthotrexate est un analogue du dihydrofolate (DHF) et constitue un inhibiteur compétitif de la dihydrofolate reductase, enzyme permettant de réduire le DHF en tétrahydrofolate (THF). Cette étape est nécessaire à la synthèse de l'ADN (voir *Figure 7*).

Ainsi, les patients traités par méthotrexate sont supplémentés en acide folique pour protéger leur formule sanguine et éviter la toxicité hématopoïétique de la molécule.

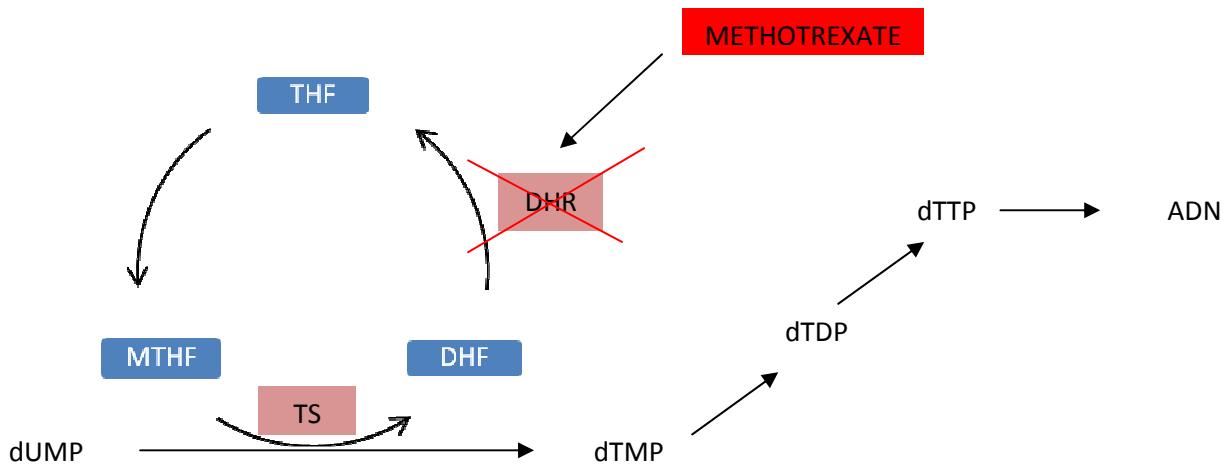


Figure 7 : Niveau d'action du méthotrexate sur la synthèse de l'ADN

(DHF : dihydrofolate ; DHR : dihydrofolate réductase ; MTHF : méthylènetetrahydrofolate ; THF : tétrahydrofolate ; TS : thymidilate synthase)

IV. 3. Les nouvelles stratégies à l'étude

IV.3.1. La personne âgée

La carence vitaminique chez les sujets âgés est fréquente, notamment due à un apport alimentaire réduit et à des gastrites atrophiques, et l'intérêt de supplémenter est multiple : prévenir la survenue d'événements cardiovasculaires (partie IV.3.2.), de maladies cognitives et d'anémie.

Par exemple, **la carence en vitamine B12** est particulièrement fréquente dans la population âgée (15%) (Andrès *et al.*, 2004 ; Andrès *et al.*, 2005). Cette vitamine suscite un vif débat au sein de la communauté scientifique quant à son rôle potentiel dans le développement de troubles cognitifs. Actuellement, les résultats des études divergent (Smith, 2008).

L'intérêt d'une supplémentation en vitamine B12 n'est pas non plus démontré... Si, dans la pratique clinique, celle-ci est utilisée pour diminuer des troubles cognitifs, les travaux menés sont difficilement interprétables tant les méthodologies (type de test mnésique, durée de suivi,

sujets carencés ou non en vitamine B, suivi nutritionnel...) et les doses utilisées sont diverses (Smith, 2008)...

Concernant la **vitamine B9**, une étude menée sur 260 patients âgés de 65 à 90 ans a démontré que les sujets avec un Mini-Mental State Examination (MMSE) supérieur à 28 ont un apport supérieur en folates par rapport aux autres patients (Ortega *et al.*, 1997).

D'autres travaux dont les résultats sont obtenus à partir de 8 essais consistant en une supplémentation en vitamine B ont été menés sur la personne âgée atteinte ou non de troubles cognitifs (Malouf *et al.* 2008). Ceux-ci s'avèrent très disparates selon les études. En effet, une étude menée sur 24 personnes âgées « saines » (MMSE supérieur à 27 et absence de carence en vitamine B9 et B12) séparées en deux groupes, dont l'un est supplémenté en vitamine B9 (5 mg/j), a montré de meilleurs résultats cognitifs (évalué par le MMSE) dans le groupe placebo par rapport au groupe supplémenté (Pathansali *et al.*, 2006), ce qui s'oppose aux conclusions de l'étude de l'équipe de Durga où une efficacité de la vitamine B9 (apport journalier de 800 µg/j) avait été retrouvée (Durga *et al.*, 2007).

Enfin, un apport quotidien en folates chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et traités par des anticholinestérasiques, permettrait une amélioration des capacités fonctionnelles et cognitives (Connelly *et al.*, 2008).

De nos jours, aucune recommandation spécifique à la personne âgée n'existe en France.

IV.3.2. La prévention vis-à-vis des maladies cardiovasculaires

IV.3.2.1. Les études

Dans ce domaine, la supplémentation en vitamine B a suscité un vif intérêt auprès des cliniciens qui ont cherché à démontrer si celle-ci pouvait prévenir la survenue d'événements cardiovasculaires.

Entre 2004 et 2006, trois études ont été menées sur ce sujet avec un principe commun : supplémenter une population ayant un antécédent de pathologie ou d'accident cardiovasculaire en vitamine B (B6, B9, B12, seule ou en association) et voir si l'apport pouvait jouer un rôle dans la prévention secondaire.

- L'étude VISP (Toole *et al.*, 2004)

Cette étude a été menée sur deux groupes de patients ayant subi un accident vasculaire cérébral ischémique auparavant. Au total, 3680 sujets ont été inclus dans l'étude et suivis pendant près de 2 ans. Les deux groupes ont reçu les 3 vitamines (B6, B9 et B12) soit à des doses élevées soit à des doses faibles.

- L'étude NORVIT (Bonaa *et al.*, 2006)

Dans cette étude, 3749 hommes et femmes ayant un antécédent d'infarctus du myocarde dans les 7 derniers jours, ont été suivis et séparés en 4 groupes, chaque groupe recevant un traitement vitaminique différent à base de vitamine B6, B9 et B12. Le suivi s'est déroulé sur 40 mois.

- L'étude HOPE 2 (The Hope 2 Investigators, 2006)

5522 patients présentant une pathologie vasculaire ou un diabète, ont suivi un traitement associant 50 mg de vitamine B6, 2,5 mg de vitamine B9 et 1 mg de vitamine B12 ou ont reçu un placebo pour une durée de 5 ans (étude en double aveugle).

- Les résultats

Tableau IX : Récapitulatif des résultats obtenus dans les études cliniques VISP, NORVIT et HOPE 2

Etude	Groupe	Doses vitamines (par jour)	Hcy avant le début de l'étude	Hcy en cours d'étude	Hcy à la fin de l'étude
VISP	1 (fortes doses)	25 mg vit B6 2,5 mg vit B9 0,4 mg vit B12	13,4 µmol/L	A 1 mois : 11,4 µmol/L (↓15%)	A 24 mois : 11,1 µmol/L (↓17%)
	2 (faibles doses)	0,2 mg vit B6 0,02 mg vit B9 6 µg vit B12	13,4 µmol/L	A 1 mois : 13,1 µmol/L (↓2%)	Non communiqué
NORVIT	A	40 mg vit B6 0,8 mg vit B9 0,4 mg vit B12	13,1 µmol/L	A 2 mois : 3,7 µmol/L (↓28%)	A 40 mois : 3,6% (↓27%)
	B	0,8 mg vit B9 0,4 mg vit B12	12,9 µmol/L	A 2 mois : 3,4 µmol/L (↓26%)	A 40 mois : 3,1 µmol/L (↓24%)
	C	40 mg vit B6	13,3 µmol/L	A 2 mois : 13,3 µmol/L (↓0%)	A 40 mois : 13,3 µmol/L (↓0%)
	D	placebo	13,2 µmol/L	A 2 mois : 13,2 µmol/L (↓0%)	A 40 mois : 13,2 µmol/L (↓0%)
HOPE 2	1	placebo	12,2 µmol/L		11,4 µmol/L (↓6,6%)
	2	50 mg vit B6 2,5 mg vit B9 1 mg vit B12	12,2 µmol/L		9,8 µmol/L (↓19,6%)

Les résultats de ces études amènent à deux constats :

- L'apport en vitamine B6, B9 et B12 seule ou en association permet **une diminution de l'homocystéinémie**
- Il n'y a **pas de bénéfice clinique significatif** en prévention secondaire d'un événement cardiovasculaire.

En effet, aucune différence significative n'a été constatée dans la survenue d'accidents ischémiques dans l'étude VISP entre les groupes supplémentés en faible et forte doses.

L'étude HOPE 2 aboutit au même constat. Néanmoins, cette dernière a observé une diminution de 25% dans la survenue d'accident vasculaire cérébral pour le groupe supplémenté en vitamines B comparativement au groupe placebo.

Enfin, dans l'étude NORVIT, 18% des sujets des groupes B (vitamine B9 et B12), C (vitamine B6) et D (placebo) ont fait, durant le suivi, une récidive d'infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ou sont décédés des suites d'une maladie coronarienne. Dans le groupe A (supplémentation triple), ce taux augmente à 22% : ce résultat va à l'encontre des attentes des investigateurs de l'étude.

IV.3.2.2. Supplémenter ou pas ?

Aucune étude ne s'accorde à supplémenter en vitamine B.

Actuellement, seuls les patients homocystinuriques bénéficient de celle-ci car elle a montré son efficacité sur la réduction du risque athéro-thrombotique (Wilcken et Wilcken, 1997).

IV.3.3. Le traitement de l'infertilité

- Chez l'homme

Une étude consistant à supplémenter 65 hommes infertiles de 15 mg d'acide folique par jour pendant 3 mois a mis en évidence une augmentation du nombre de spermatozoïdes et de la motilité de ces derniers (Bentiovoglio *et al.*, 1993).

D'autres travaux ont étudié l'intérêt d'une supplémentation concomitante en vitamine B9 et en zinc. Ceux-ci ont mis en évidence une augmentation de 74% de la densité en spermatozoïdes dans le sperme de patients souffrant de troubles de la fertilité alors qu'elle n'était que de 40% lorsque les sujets n'étaient supplémentés qu'en vitamine B9. Cette potentialisation par le zinc s'explique par le fait qu'un déficit en cet oligo-élément provoque une diminution de l'absorption intestinale des folates (Wong *et al.*, 2000).

- Chez la femme

L'intérêt d'une supplémentation en vitamine B9 a été soulevé pour améliorer les chances de réussite d'une FIV.

En effet, il a été constaté que les femmes candidates à une FIV et présentant le polymorphisme *CT* ou *TT* de la MTHFR avaient besoin de doses plus élevées d'hormone folliculo-stimulante (FSH) pour induire l'ovulation que les patientes au génotype *CC* (Haggarty *et al.*, 2006 ; Thaler *et al.*, 2006).

De même, leur taux d'estradiol et le nombre d'ovocytes collectés, facteurs conditionnant la réussite de la FIV, étaient plus faibles par rapport aux sujets porteurs du polymorphisme sauvage. Mais les taux de réussite de la fécondation et de l'implantation de l'embryon ne varient pas selon ces différences génétiques.

Enfin, une décroissance accélérée de la réponse ovarienne a été observée chez des femmes porteuses du polymorphisme muté et âgées de plus de 35 ans (Thaler *et al.*, 2006).

IV. 4. Peut-on envisager une supplémentation systématique de la population ?

IV.4.1. L'exemple des Etats-Unis

Depuis le 1er janvier 1998, une supplémentation systématique des farines (hormis les farines de type biologique) de 140 µg d'acide folique pour 100 g de farine a été rendue obligatoire. Cette décision a été prise pour diminuer la prévalence des AFTN. Cette dernière a démontré son efficacité puisque la prévalence du *spina bifida* a diminué de 23% entre les périodes 1995-1996 et 1998-1999 (Honein *et al.*, 2001). De même, une diminution de l'homocystéinémie de l'ordre de 5 à 15% a été constatée au sein de la population américaine. Cet apport prend également tout son intérêt dans la prévention en cancérologie. Un suivi effectué pendant 20 ans sur 14407 personnes ayant un apport satisfaisant en folates a montré une diminution significative du risque de cancer colique (Su et Arab, 2001).

Des mesures similaires de supplémentation vitaminique des farines ont également été mises en place au Canada et dans la plupart des pays d'Amérique Centrale et du Sud. En Europe, en 2002, seule la Hongrie avait mis en place une politique d'apport en vitamine B.

IV.4.2. Qu'en est-il pour la France ?

Actuellement, aucune mesure de supplémentation systématique n'est effective.

Un programme pilote d'enrichissement en vitamine B9 et B12 des farines de blé à destination de la panification a été lancé en Alsace en 2002 pour 5 ans. Les apports étaient fixés à 350 µg de vitamine B9 et 10 µg de vitamine B12 pour 100 g de farine. Les résultats de cette étude n'ont toujours pas été communiqués par l'AFSSA mais ces travaux menés démontrent un vif intérêt de la France dans ce domaine.

IV.4.3. Quelles sont les précautions à envisager ?

Tout d'abord, la question de la dose quotidienne vitaminique à partir de laquelle nous obtenons un effet bénéfique sur la santé est à poser.

L'équipe de Giovannucci a suivi 89000 femmes entre 1980 et 1994, supplémentées en folates à hauteur de 200 ou 400 µg par jour. Cette étude a montré que, comparativement à une supplémentation de 200 µg par jour, l'apport de 400 µg permettait de diminuer de 31% l'incidence d'un cancer colorectal (Giovannucci *et al.*, 1998).

Enfin, le second problème à soulever est le risque éventuel d'une surconsommation vitaminique.

IV. 5. Quels sont les risques liés à une surconsommation ?

IV.5.1. La vitamine B6

La toxicité de la vitamine B6 est peu documentée : nous savons que celle-ci apparaît pour des consommations d'environ une centaine de mg par jour. Celle-ci se manifeste par des neuropathies sensorielles (Guilland et Lequeu, 1992).

IV.5.2. La vitamine B9

L'acide folique subit une étape limitante d'activation au niveau intestinal en 5-méthyltétrahydrofolate, forme active de la vitamine B9.

L'excès d'acide folique, en cas de surconsommation, est éliminé par voie urinaire sans avoir été métabolisé.

Actuellement, aucun effet indésirable n'a été trouvé concernant l'ingestion de doses élevées d'acide folique alimentaire (Butterworth et Tamura, 1989 ; Campbell, 1996).

Un registre de toxicologie en Hongrie, recensant 4 cas de femmes enceintes ayant consommé des doses massives d'acide folique comprises entre 120 et 150 mg par jour, n'a montré aucune toxicité. Les enfants issus des ces grossesses ont été suivis durant les premières années de leur vie et aucun d'entre eux n'a présenté de « séquelle » de cette exposition massive. (Czeizl et Tomcsik, 1999).

Toutefois, le seuil de risque d'apport en vitamine B9 a été fixé à 5 mg par jour en France, en Europe et aux Etats-Unis (AFSSA, 2005).

IV.5.3. La vitamine B12

Aucune étude n'a été effectuée à ce sujet. C'est pourquoi il n'existe aucune « limite supérieure de sécurité » en France, en Europe et aux Etats-Unis (AFSSA, 2005).

En résumé...

La stratégie thérapeutique avancée pour pallier aux excès en homocystéine est la supplémentation vitaminique B médicamenteuse. Cette dernière a été mise en place pour la prévention des affections du tube neural chez la femme enceinte, le traitement de l'anémie de Biermer et pour prévenir les effets indésirables du méthotrexate et de l'isoniazide. Elle suscite également beaucoup d'espoir pour le traitement de l'infertilité de par des résultats cliniques encourageants mais néanmoins les travaux concernant la prévention de maladies cardiovasculaires n'ont pas conclu à son efficacité dans ce domaine. La supplémentation systématique de la population, mise en place aux Etats-Unis notamment, est actuellement à l'étude en France.

CONCLUSION

Depuis les années 1960, les cliniciens n'ont pas cessé de trouver de nouveaux domaines où les troubles du métabolisme de l'homocystéine avaient une implication. L'étendue de la pathogénicité est telle que les excès en homocystéine et les hypovitaminoses B peuvent être considérés, de nos jours, comme un véritable problème de santé publique.

Ces troubles s'expliquent par une étroite régulation enzymatique et vitaminique sur les voies du métabolisme de l'homocystéine telle qu'un déficit en l'un de ces acteurs amène à un excès en homocystéine. Ces derniers peuvent être de 2 ordres : l'homocystinurie, maladie génétique rare et grave et les hyperhomocystéinémies, qui sont plus insidieuses. Leurs conséquences pathologiques sont diverses et variées car ces affections peuvent toucher un grand nombre de systèmes organiques chez l'Homme.

Devant l'ampleur de l'impact que peut avoir ces troubles métaboliques, la recherche dans le domaine médical a proposé la supplémentation vitaminique B médicamenteuse, déjà bien établie pour l'anémie de Biermer et la prévention des AFTN. Désormais, elle s'intéresse à son éventuel intérêt dans la prévention de pathologies cardiovasculaires, neurologiques et le traitement de l'infertilité. Si toutes les études s'accordent à affirmer qu'un apport vitaminique permet d'abaisser la concentration en homocystéine plasmatique, elles ne concluent pas toujours en une diminution de l'incidence de pathologies ou d'accidents notamment en cardiovasculaire...

Si actuellement, seule cette possibilité médicale est mise en lumière, la supplémentation en SAM peut également s'avérer être une alternative thérapeutique même si celle-ci n'est pas encore évoquée dans des publications. L'idée d'une supplémentation systématique de la population en B9 et/ou B12, via la farine, a aussi émergé. Mise en place depuis plus de 10 ans aux Etats-Unis, celle-ci a prouvé son utilité et intéresse désormais la France qui, par le biais de l'AFSSA, travaille sur ce projet.

Ainsi, aujourd'hui, la pathogénicité des excès en homocystéine est bien démontrée et la supplémentation vitaminique B reste limitée aux recommandations officielles. Si celle-ci ou la supplémentation en SAM prouve un jour son intérêt dans la prévention d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral et/ou de la maladie d'Alzheimer, le pharmacien

d'officine, premier acteur de santé de proximité, pourra jouer un rôle de conseil en proposant ce type d'apport à des populations à risque telles que les personnes âgées ou des sujets présentant des antécédents familiaux.

BIBLIOGRAPHIE

AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments)

Enrichissement de la farine en vitamines B en France-proposition d'un programme pilote
2003, 71p.

AL GAZALI L.I., PADMANABHAN R., MELNYK S., YI P., POGRIBNY I.P.,
POGRIBNA M., BAKIR M., HAMID Z.A., ABDULRAZZAQ Y., DAWODU A., JAMES S.
Abnormal folate metabolism and genetic polymorphism of the folate pathway in a child with
Down syndrome and neural tube defect.
Am J Med Genet, 2001, 103, 128-132

ALFTHAN G., PEKKANEN J., JAUVIAINEN M., PITKANIEMI J., KARVONEN M.,
TUOMILEHTO J., SALONEN J.T., EHNHOLM C.
Relation of serum homocysteine and lipoprotein(a) concentrations to atherosclerotic disease
in a prospective Finnish population based study.
Atherosclerosis, 1994, 106, 9-19

ANDRES E., KALTENBACH G., NOEL E., NOBLET-DICK M., PERRIN A.E., VOGEL T.
SCHLIENGER J.L., BERTHEL M., BLICKLE J.F.
Efficacy of short-team oral cobalamin therapy for the treatment of cobalamin deficiencies
related to food-cobalamin malabsorption. A study of 30 patients.
Clin Lab Haematol, 2003, 25, 161-166

ANDRES E., LOUKILI N.H., KALTENBACH G., BEN ABDELGHENI M., PERRIN A.E.,
NOBLET-DICK M., MALOISEL F., SCHLIENGER J.L., BLICKLE J.F.
Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients.
CAMJ, 2004, 171, 251-260

ANDRES E., AFFENBERGER S., VINZIO S., NOEL E., KALTENBACH G.,
SCHLIENGER J.L.
Carcènes en vitamine B12 chez l'adulte : étiologies, manifestations cliniques et traitement.
Rev Med Interne, 2005, 26, 938-946

ANELLO G., GUEANT-RODRIGUEZ R.M., BOSCO P., GUEANT J.L., ROMANO A.,
NAMOUR B., SPADA R., CARACI F., POURIE G., DAVAL J.L., FERRI R.
Homocysteine and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism in Alzheimer's
disease.
Neuroreport, 2004, 15, 5, 859-861

ARNESEN E., REFSUM H., BONAA K.H., UELAND P.M., FORDE O.H.,
NORDREHAUG J.E.
Serum Total homocysteine and coronary heart disease.
Int J Epidemiol, 1995, 24, 704-709

AUBRY F., HABASQUE C., SATIE A.P., JEGOU B., SAMSON M.
Expression and regulation of the CC-chemokine monocyte protein-1 in rat testicular cells in primary culture.
Biol Reprod, 2000, 62, 1427-1435

BELJEAN-LEYMARIE M., BOURLIOUX C., DOUTREMEPUICH C., FARNIOTTI R., LE TALAER J.Y., PORQUET D.
Les anémies macrocytaires
In : Hématologie / 2e ed.
Country : Groupe Liaisons Santé, 2000.-p.109-116.-Collection Le Moniteur Internat)

BENITO E., STIGGELBOUT A., BOSCH F.X., OBRADOR A., KALDOR J., MULET M., MUÑOZ M.
Nutritional factors in colorectal cancer risk: a case-control study in Majorca.
Int J Cancer, 1991, 49, 161-167

BENITO E., CABEZA E., MORENO V., OBRADOR A., BOSCH F.X.
Diet and colorectal adenomas: a case-control study in Majorca.
Int J Cancer, 1993, 55, 213-219

BENTIVOGLIO G., MELICA F., CRISTOFORONI P.
Folinic acid in the treatment of human male infertility.
Fertil Steril, 1993, 60, 698-701

BLACHER J., CZERNICHOW S., HORELLOU M.H., CONAD J., DAVID P., CHADEFAUX-VEKEMANS B., ANKRIA A., GALAN P., HERCBERG S., DUCIMETIERE P.
Homocystéine, acide folique, vitamines du groupe B et risque cardiovasculaire.
Arch Mal Cœur Vaiss, 2005, 98, 145-152

BLAISE, Sébastien.
Conséquences à long terme d'une carence maternelle en groupements méthyles chez le rat.-
245p.
Th : Biologie cellulaire : Nancy I : 2005

BLAISE S., ALBERTO J.M., NEDELEC E., AYAV A., POURIE G., BRONOWICKI J.P., GUEANT J.L., DAVAL J.L.
Mild neonatal hypoxia exacerbates the effects of vitamin-deficient diet on homocysteine metabolism in rats.
Pediatric Res, 2005, 57, 6, 777-782

BLAISE S., NEDELEC E., SCHROEDER H., ALBERTO J.M., BOSSENMEYER-POURIE C., GUEANT J.L., DAVAL J.L.
Gestational vitamin B deficiency leads to homocysteine-associated brain apoptosis and alters neurobehavioral development in rats.
Am J Pathol, 2007, 170, 2, 667-679

BONAA K.H., NJOLSTAD I., UELAND P.M., SCHIRMER H., TVERDAL A., STEIGEN T., WANG H., NORDREHAUG J.E., ARNESEN E., RASMUSSEN K., NORVIT TRIAL INVESTIGATORS.

Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction.
N Engl J Med, 2006, 354, 1578-1588

BOSCO P., GUEANT-RODRIGUEZ R.M., ANELLO G., SPADA R.S., ROMANO A., CARACI F., FERRI R., GUEANT J.L.

Allele 4 of *APOE* is a stronger predictor of Alzheimer risk in Sicily than in continental South Italy.

Neurosci lett, 2005, 388, 168-172

BOTS M.L., LAUNER L.J., LINDERMANS J., HOES A.W., HOFMAN A., WITTEMAN J.C., KOUDSTAAL P.J., GROBEE D.E.

Homocysteine and short-term risk of myocardial infarction and stroke in the elderly : the Rotterdam study.

Arch Intern Med, 1999, 159, 38-44

BOUSHY C.J., BERESFOR S.A., OMENN G.S., MOTULSKY A.G.

A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes.

JAMA, 1995, 13, 274, 1049-1057

BOUTRON-RUAULT M.C., SENESSE P., FAIVRE J., COUILLAULT C., BELGHITI C.

Folate and alcohol intakes: related or independent roles in the adenomacarcinoma sequence ?

Nutr Cancer 1996, 26, 337-346

BOWER C., STANLEY F.J.

Dietary folate as a risk factor for neural-tube defects: evidence from a case-control study in Western Australia.

Med J Aust, 1989, 11, 150, 613-619

BRUNAUD L., ALBERTO J.M., AYAV A., GERARD P., NAMOUR F., ANTUNES L., BRAUN M., BRONOWICKI J.P., BRESLER L., GUEANT J.L.

Vitamin B12 is a strong determinant of low methionine synthase activity and DNA hypomethylation in gastrectomized rats.

Digestion, 2003, 68, 133-140

BUTTERWORTH CE, J.R., TAMURA T.

Folic acid safety and toxicity: a brief review.

Am J Clin Nutr, 1989, 2, 50, 353-358

CALHAZ-JORGE C., COSTA A.P., SANTOS M.C., PALMA-CARLOS M.L.

Peritoneal fluid concentrations of interleukin-8 in patients with endometriosis depend on the severity of the disorder and are higher in the luteal phase.

Hum Reprod, 2003, 18, 593-597

CAMPBELL N.R.

How safe are folic acid supplements ?

Arch Intern Med, 1996, 15, 156, 1638-1644

CARSON N.A.J, NEILL D.W.

Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally backward individuals in Northern Ireland.

Arch Dis Child, 1962, 37, 505-513

CASAS J.P., BAUTISTA L.E., SMEETH L., SHARMA P., HINGORANI A.D.

Homocysteine and stroke: evidence on a causal link from Mendelian randomisation.

Lancet, 2005, 365, 224-232

CHASAN-TABER L., SELHUB J., ROSENBERG I.H., MALINOW M.R., TERRY P., TISHLER P.V., WILLETT W., HENNEKENS C.H., STAMPFER M.J.

A prospective study of folate and vitamin B6 and risk of myocardial infarction in US physicians.

J Am Coll Nutr, 1996, 15, 136-143

CLARKE R., SMITH A.D., JOBST K.A., REFSUM H., SUTTON L., UELAND P.M.

Folate, vitamin B12 and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease.

Arch Neurol, 1998, 55, 1449-1455

CLARKE R.

Vitamine B12, folic acid and prevention of dementia.

N Engl J Med, 2006, 354, 2817-2819

CONNELLY P.J., PRENTICE N.P., COUSLAND G., BONHAM J.

A randomized double-blind placebo controlled trial of folic acid supplementation of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease.

International Journal of Geriatric Psychiatry, 2008, 23, 155-160

CZEIZEL A.E., TOMCSIK M.

Acute toxicity of folic acid in pregnant women.

Teratology, 1999, 1, 60, 3-4

D'UVA M., DI MICCO P., STRINA I., ALVIGGI C., IANNUZZO M., RANIERI A., MOLLO A., DE PLACIDO G.

Hyperhomocysteinemia in women with unexplained sterility or recurrent early pregnancy loss from Southern Italy : a preliminary report.

Thromb J, 2007, 11, 5-10

DAVAL J.L., POURIE G., GROJEAN S., LIEVRE V., STRAZIELLE C., BLAISE S., VERT P.

Neonatal hypoxia triggers transient apoptosis followed by neurogenesis in the rat CA1 hippocampus.

Pediatric res, 2004, 4, 55, 561-567

DE JONG S.C., STEHOUWER C.D.A., VAN DEN BERG M., VISCHER U.M., RAUWERDA J.A., EMEIS J.J.

Endothelial marker proteins in hyperhomocysteinemia.

Thromb Haemost, 1997, 78, 1332-1337

DE VALK-DE-ROO G.W., STEHOUWER C.D.A., LAMBERT J., SCHALKWIJK C.G., VAN DER MOOREN M.J., KLUFT C., NETELENBOS C.

Plasma homocysteine is weakly correlated with plasma endothelin and Von Willebrand factor but not with endothelium-dependent vasodilatation in healthy postmenopausal women.

Clim Chem, 1999, 45, 1200-1205

DEL BIANCO A., MARUOTTI G., FULGIERI A.M., CELESTE T., LOMBARDI L., AMATO N.A., PIETROPAOLO F.

Recurrent spontaneous miscarriages and hyperhomocysteinemia.

Minerva Ginecol, 2004, 56, 379-383.

DEMUTH K., DRUNAT S., PAUL J.L., MOATTI N.

Hyperhomocystéinémie et athérosclérose.

M/S, 2000, 16, 10, 1081-1090

DEN HEIJER M., LEWINGTIN S., CLARKE R.

Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis : a meta-analysis of published epidemiological studies.

J Thromb Haemost, 2005, 3, 292-299

DODDS L., FELL D.B., DOOLEY K.C., ARMSON B.A., ALLEN A.C., NASSAR B.A., PERKINS S., JOSEPH K.S.

Effect of homocysteine concentration in early pregnancy on gestational hypertensive disorders and other pregnancy outcomes.

Clin Chem, 2008, 54, 326-334

DOROSZ, Philippe.

Guide pratique des médicaments.- 27e ed.

Paris : Maloine, 2007.-1 vol., 1893p.

DURGA J., VAN BOXTEL M.P.V., SCHOUTEN E.G., KOK F.J., KATAN M.B., VERHOEF P.

Effect of 3-year folic acid supplementation on cognition function in older adults in the FACIT trial a randomized double blind controlled trial.

The Lancet, 2007, 369, 208-216

DUTHIE S.J.

Folic acid deficiency and cancer : mechanisms of DNA instability.

Br Med Bull, 1999, 55, 578-592

DUTHIE S.J., NARAYANAN S., BRAND G.M., PIRIE L., GRANT G.

Impact of folate deficiency on DNA stability.

J Nutr, 2002, 132, 2444-2449

EMMERT J.L., WEBEL D.M., BIEHL R.R., GRIFFITHS M.A., GARROW L.S., GARROW T.A., BAKER D.H.

Hepatic and renal betaine-homocysteine methyltransferase activity in pigs as affected by dietary intakes of sulfur amino acids, choline and betaine.

J Anim Sci, 1998, 76, 606-610

FEDERICI L., HENOUN LOUKILI N., ZIMMER J., AFFENBERGER S., MALOISEL F., ANDRES E.

Manifestations hématologiques de la carence en vitamine B12 : données personnelles et revue de la littérature.

Rev med, 2007, 28, 225-231

FINKELSTEIN J.D.

Methionine metabolism in mammals.

J Nutr Biochem, 1990, 1, 228-234

FINKELSTEIN J.D.

Pathways and regulation of homocysteine metabolism in mammals.

Semen Thromb Hemost, 2000, 26, 219-225

FINKELSTEIN J.D., MARTIN J.J.

Homocysteine.

Int J Biochem Cell Biol, 2000, 32, 385-389

FORGES T., MONNIER-BARBARINO P., ALBERTO J.M., GUEANT-RODRIGUEZ R.M., DAVAL J.L., GUEANT J.L.

Impact of folate and homocysteine metabolism on human reproductive health.

Human Reproduction Update, 13, 3, 225-238

FORGES T., PELLANDA H., DILIGENT C., MONNIER P., GUEANT J.L.

Les folates, quel impact sur la fertilité ?

Gynecol Obstet Fertil, 2008, 36, 930-939

FREUDENHEIM J.L., GRAHAM S., MARSHALL J.R., HAUGHEY B.P., CHOLEWINSKI S., WILKINSON G.

Folate intake and carcinogenesis of the colon and rectum.

Int J Epidemiol, 1991, 20, 368-374

FROSST P., BLOM H.J., MILOS R., FROSST P., BLOM H.J., MILOS R., GOYETTE P., SHEPPARD C.A., MATTHEWS R.G., BOERS G.J., DEN HEIJER M., KLUIJTMANS L.A., VAN DEN HEUVEL L.P.

A candidate genetic risk factor for vascular disease : a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase.

Nat Genet, 1995, 10, 111-113

FRYER R.H., WILSON B.D., GUBLER D.B., FITZGERALD L.A., RODGERS G.M.

Homocysteine, a risk factor for premature vascular disease and thrombosis, induces tissue-factor activity in endothelial cells.

Atheroscler Thromb, 1993, 13, 1327-1333

FUSO A., SEMINARA L., CAVALLARO R.A., D'ANSELMI F., SCARPA S.

S-Adenosylmethionine/homocysteine cycle alterations modify DNA methylation status with consequent deregulation of PSEN and BACE and β -amyloid production.

Mol Cell Neurosci, 2005, 28, 195-204

GIOVANNUCCI E., STAMPFER M.J., COLDITZ G.A., RIMM E.B., TRICHOPOULOS D., ROSNER B.A., SPEIZER F.E., WILLETT W.C.

Folate, methionine, and alcohol intake and risk of colorectal adenoma.

J Natl Cancer Inst, 1993, 85, 875-884

GIOVANNUCCI E., STAMPFER M.J., COLDITZ G.A., HUNTER D.J., FUCHS C., ROSNER B.A., SPEIZER F.E., WILLETT W.C.

Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study.

Ann Intern Med 1998, 129, 517-524

GIRAUD J.R., ROTTEN D., BREMOND A., POULAIN P.

Gynécologie.-4e ed.

Paris : Masson, 2002.-1 vol., 346p.

GIRELLI D., FRISO S., TRABETTI E., OLIVIERI O., RUSSO C., PESSOTTO R., PIGNATTI P.F., MAZZUCCO A., CORROCHER R.

Methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation, plasma homocysteine, and folate in subjects from northern Italy with or without angiographically documented severe coronary atherosclerotic disease: evidence for an important genetic-environmental interaction.

Blood, 1998, 91, 4158-4163

GIRELLI D., MARTINELLI N., PIZZOLO F., FRISO S., OLIVIERI O., STRANIERI C., TRABETTI E., FACCINI G., TINAZZI E., PIGNATTI P.F., CORROCHER R.

The interaction between *MTHFR* 677 C->T genotype and folate status is a determinant of coronary atherosclerosis risk.

J Nutr, 2003, 133, 1281-1285

GMYREK G.B., SOZANSKI R., JERZAK M., CHROBAK A., WICKIEWICZ D., SKUPNIK A., SIERADZKA U., FORTUNA W., GABRYS M., CHELMONSKA-SOYTA A.

Evaluation of monocyte chemotactic protein-1 levels in peripheral blood of infertile women with endometriosis.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2005, 122, 199-205

GUBA S., FINK L., FONSECA V.

Hyperhomocysteinemia : an emerging and important risk factor for thromboembolic and cardiovascular disease.

Am J Clin Pathol, 1996, 106, 709-722

GUEANT-RODRIGUEZ R.M., JUILLIERE Y., CANDITO M., ADJALLA C.E., GIBELIN P., HERBETH B., VAN OBBERGHEN E., GUEANT J.L.

Association of MTRR A66G polymorphism (but not of MTHFR C677T and A1298C, MTR A2756G, TCN C776G) with homocysteine and coronary artery disease in the French population.

Thrombosis and Haemostasis, 2005, 94, 3, 510-515

GUENTHER B.D., SHEPPARD C.A., TRAN P., ROZEN R., MATTHEWS R.G., LUDWIG M.L.

The structure and properties of methylenetetrahydrofolate reductase from Escherichia coli suggest how folate ameliorates human hyperhomocysteinemia.

Nat Struct Biol, 1999, 6, 359-365

GUILLAND J.L., LEQUEU B.

La toxicité des vitamines

In : Les vitamines.

Cachan : Editions médicales internationales, 1992.-p.331-340.

GUZMAN M.A., NAVARRO M.A., CARNICER R., SARRIA A.J., ACIN S., ARNAL C., MUNIESA P., SURRA J.C., ARBONÉS-MAINAR J.M., MAEDA N., OSADA J.

Cystathione beta-synthase is essential for female reproductive function.

Hum Mol Genet, 2006, 15, 3168-3176

HAGGARTY P., MC CALLUM H., MC BAIN H.

Effect of B vitamins and genetics on success of in-vitro fertilization prospective cohort study.

Lancet, 2006, 367, 1513-1519

HARPER P.C., CHANG V.T., BORTH W.

Homocysteine and other sulphydryl compounds enhance the binding of lipoprotein(a) to fibrin : a potential biochemical link between thrombosis, atherosclerosis, and sulphydryl compound metabolism.

Proc Natl Acad Sci USA, 1992, 89, 10193-10197

HAS (Haute Autorité de Santé)

Comment mieux informer les femmes enceintes ? Recommandations pour les professionnels de santé.

2005, 134p.

HO P.I., COLLINS S.C., DHITAVAT S., ORTIZ D., ASLINE D., ROGERS E., SHEA T.B.

Homocysteine potentiates β -amyloid neurotoxicity : role of oxidative stress.

J Neurochem, 2001, 78, 249-253

HOMOCYSTEIN STUDIES COLLABORATION

Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke : 6000 events in observational studies.

JAMA, 2002, 288, 2015-2022

HONEIN M.A., PAULOZZI L.J., MATHEWS T.J., ERICKSON J.D., WONG L.Y.

Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects.

Jama, 2001, 285, 2981-2986

JACQUES P.F., BOSTOM A.G., WILLIAMS R.R., ELLISON R.C., ECKFELDT J.H., ROSENBERG I.H., SELHUB J., ROZEN R.

Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations.

Circulation, 1996, 93, 7-9

JERZAK M., PUTOWSKI L., BARANOWSKI W.

Homocysteine level in ovarian follicular fluid or serum as a predictor of successful fertilization.

Ginekol Pol, 2003, 74, 949-952

KANANI P.M., SINKEY C.A., BROWNING R.L., ALLAMAN M., KNAPP H.R., HAYNES W.G.

Role of oxidant stress in endothelial dysfunction produced by experimental hyperhomocysteinemia in humans.

Circulation, 1999, 100, 1161-1168

KANG S.S, ZHOU J., WONG P.W., KOWALISYN J., STROKOSCH G.

Intermediate homocystinemia : a thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase.

Am J Hum Genet, 1994, 7, 414-421

KELLY T.L., NEAGA O.R., SCHWAHN B.C., ROZEN R., TRASLER J.M.

Infertility in 5-10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) deficient male mice is partially alleviated by lifetime dietary betaine supplementation.

Biol Reprod 2005, 72, 667-77

KIM Y.I., POGRIBNY A.G., MILLE J.W., SELHUB J., JAMES S.J., MASON J.B.

Folate deficiency in rats induces DNA strand breaks and hypomethylation within the p53 tumor suppressor gene.

Am J Clin Nutr, 1997, 65, 46-52

KOCH H.G, GOEBELER M., MARQUARDT T., ROTH J., HARMS E.

The redox status of aminothiols as a clue to homocysteine-induced vascular damage ?

Eur J Pediatr, 1998, 157, 2, 102-106

KRUMAN I.I., KUMARAVEL T.S., LOHANI A., CUTLER R.G., KRUMAN Y., HAUGHEY N., PEDERSEN W.A., EVANS M.K., MATTSON M.P.

Folate deficiency and homocysteine enhance amyloid toxicity by impairing DNA repair.

Soc Neurosci Abstr, 2001, 31, 962-969

KRUMAN I.L., KUMARAVEL T.S., LOHANI A., PEDERSON W.A., CUTLER R.G., KRUMAN Y.

Folic acid deficiency and homocysteine impair DNA repair in hippocampal neurons and sensitize them to amyloid toxicity in experimental models of Alzheimer's disease.

J Neurosci, 2002, 22, 1752-1762

KUHN W., ROEBROEK R., BLOM H., VAN OPPENRAAIJ D., PRZUNTEK H., KRETSCHMER A., BUTTNER T., WOITALLA D., MULLER T.

Elevated plasma levels of homocysteine in Parkinson's disease.

Eur Neurol, 1998, 40, 225-227

LE MOEL G., SAVEROT-DAUVERGNE A., GOUSSON T., GUEANT J.L.

Acide folique

In : Le statut vitaminique.

Cachan : éditions Médicales Internationales, 1998.-p.287-302.

LECLERC D., ROZEN R.

Génétique moléculaire de MTHFR, les polymorphismes ne sont pas tous bénins.

M/S, 2007, 23, 3, 297-302

MA J., STAMPFER M.J., GIOVANNUCCI E., ARTIGAS C., HUNTER D.J., FUCHS C., WILLETT W.C., SELHUB J., HENNEKENS C.H., ROZEN R.

Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, dietary interactions, and risk of colorectal cancer.

Cancer Res, 1997, 57, 1098-1102

MAJUMBAR S.K., SAHW G.K., O'GORMAN P., APS E.J., OFFERMAN E.L., THOMSON A.D.

Blood vitamin status (B1, B2, B6, folic acid and B12) in patients with alcoholic liver disease.

Int J Vit Nutr Res, 1982, 52, 266-271

MALINOW M.R., BOSTOM A.G., KRAUSS R.M.

Homocysteine, diet and cardiovascular diseases. A statement for healthcare professionals from the nutrition committee, American Heart Association.

Circulation, 1999, 99, 179-182

MALOUF M., GRIMLEY E.J., AREOSA S.A.

Folic acid with or without vitamin B12 for cognition and dementia.

Cochrane Database Syst Rev, 2008, 4

MARGUERITE V., BERI-DEXHEIMER M., ORTIOU S., GUEANT J.L., MERTEN M.

Cobalamin potentiates vinblastine cytotoxicity through downregulation of mdr-1 gene expression in HepG2 cells.

Cell Physiol Biochem, 20, 6, 967-976

MAYR C.A., INGERSOLL R., WALLOCK L.M., AMES B.N.

Folate levels and the effects of folate deficiency in the reproductive organs of male rats.

FASEB J, 1999, 13

MC CULLY K.S.

Vascular pathology of homocysteinemia : implications for the pathogenesis of arteriosclerosis.

Am J Pathol, 1969, 56, 111-128

MC CULLY K.S.

Homocysteine and vascular disease.

Nat Med 2, 1996, 386-389

MC CULLY K.S., WILSON R.B.

Homocystinuria theory of atherosclerosis.

Atherosclerosis, 1975, 22, 215-227

MILLER J.W.

Homocysteine and Alzheimer's disease.

Nutr Rev, 1999, 57, 126-129

MILLS J.L., RHOADS G.G., SIMPSON J.L., CUNNINGHAM G.C., CONLEY M.R., LASSMAN M.R., WALDEN M.E., DEPP O.R., HOFFMAN H.J.

The absence of a relation between the periconceptional use of vitamins and neural-tube defects. National Institute of Child Health and Human Development Neural Tube Defects Study Group.

N Engl J Med, 1989, 7, 321, 430-435

MILLS J.L., MC PARTLIN J.M., KIRKE P.N., LEE Y.J., CONLEY M.R., WEIR D.G., SCOTT J.M.

Homocysteine metabolism in pregnancies complicated by neural-tube defects.

Lancet, 1995, 345, 149-151

MILUNSKY A., JICK H., JICK S.S., BRUELL C.L., MACLAUGHLIN D.S., ROTHMAN K.J., WILLETT W.

Multivitamin/folic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects.

JAMA, 1989, 20, 262, 2847-2852

MOOIJ P.N., WOUTERS M.G., THOMAS C.M., DOESBURG W.H., ESKES T.K.

Disturbed reproductive performance in extreme folic acid deficient golden hamsters.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1992, 43, 71-75

MUDD S.H., FINKELSTEIN J.D., IRREVERRE F., LASTER L.

Homocystinuria : an enzymatic defect.

Science, 1964, 427-437

MUDD S.H., SKOVBY F., LEVY H.L., PETTIGREW K.D., WILCKEN B., PYERITZ R.E., ANDRIA G., BOERS G.H., BROMBERG I.L., CERONE R.

The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency.

Am J Hum Genet, 1985, 37, 1-31

MUDD S.H., LEVY H.L., SKOVBY F.

Disorders of transsulfuration.

In : The metabolic and molecular bases of inherited disease / 7e ed.

New York : McGraw-Hill, 1995.-p.1279-1325.

MULINARE J., CORDERO J.F., ERICKSON J.D., BERRY R.J.

Periconceptional use of multivitamins and the occurrence of neural tube defects.

JAMA, 1988, 21, 260, 3141-3145

MURRAY R.K., GRANNER D.K., MAYES P.A., RODWELL V.W.

Structure et fonction des vitamines hydrosolubles.

In : Biochimie de Harper / 2e ed.

Bruxelles : De Boeck, 2003.- p.627-642.

NARUSZEWICZ M., MIRKIEWICZ E., OLSZEWSKI A.J., MC CULLY K.S.

Thiolation of low-density lipoprotein by homocysteine thiolactone causes increased aggregation and altered interaction with cultured macrophages.

Nutr Metab Cardiovasc Dis, 1994, 4, 70-77

NELEN W.L., BLOM H.J., STEEGERS E.A., DEN HEIJER M., ESKES T.K.
Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis.
Fertil Steril, 2000, 74, 1196-1199

OLSZEWSKI A.J., MC CULLY K.S.
Homocysteine metabolism and the oxidative modification of protein and lipids.
Free Rad Biol Med, 1993, 14, 683-693

ORTEGA R., REQUEJO A.M., ANDRES P., LOPEZ-SOBALER A.M., QUINTAS M.E.,
REDONDO M.R.
Dietary intake and cognitive function in a group of elderly people.
Am J Clin Nutr, 1997, 66, 803-809

PACHECO-QUINTO J., RODRIGUEZ DE TURCO E.B., DEROSA S., HOWARD A.,
CRUZ-SANCHEZ F., SAMBAMURTI K., REFOLO L., PETANCESKA S., PAPPOLLA
M.A.

Hyperhomocysteinemic Alzheimer's mouse model of amyloidosis shows increased brain
amyloid β peptide levels.

Neurobiology of disease, 2006, 22, 651-656

PATHANSALI R., MANGONI A., CREAGH-BROWN B., LAN Z., NGOW G., YUAN
X.F., OULDRED E.L., SHERWOOD R.A., SWIFT C.G., JACKSON S.H.

Effects of folic acid supplementation on psychomotor performance and hemorheology in
healthy elderly subjects.

Archives of Gerontology and Geriatrics, 2006, 43, 127-137

PERRY I.J., REFSUM H., MORRIS R.W., EBRAHIM S.B., UELAND P.M., SHAPER A.G.
Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged
British men.

Lancet, 1995, 346, 1395-1398

PODDAR R., SIVASUBRAMANIAN N., DIBELLO P.M., ROBINSON K., JACOBSEN
D.W.

Homocysteine induces expression and secretion of monocyte chemoattractant protein-1 and
interleukin-8 in human aortic endothelial cells: implications for vascular disease.
Circulation, 103, 2717-2723

QUEVAUVILLIERS J., SOMOGYL A., FINGERHUT A.
Dictionnaire médical.-5e ed.
Issy-Les-Moulineaux : Masson, 2007.-1516p.

ROZEN R.
Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism-clinical implications.
In : Encyclopedia of medical genomics and proteomics.
New-York : Taylor and Francis Group, 2005

SANOCKA D., JEDRZEJCZAK P., SZUMALA-KAEKOL A., FRACZEK M., KURPISZ M.

Male genital tract inflammation : the role of selected interleukins in regulation of pro-oxidant and antioxidant enzymatic substances in seminal plasma.

J Androl, 2003, 24, 448-455

SELHUB J., JACQUES P.F., BOSTOM A.G., D'AGOSTINO R.B., WILSON P.W., BELANGER A.J., O'LEARY D.H., WOLF P.A., SCHAEFER E.J., ROSENBERG I.H.

Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis.

N Engl J Med, 1995, 332, 286-291

SESHADRI S., BEISER A., SELHUB J., JACQUES P.F., ROSENBERG I.H., D'AGOSTINO R.B., WILSON P.W., WOLF P.A.

Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease.

N Engl J Med, 2002, 346, 476-483

SHAW G.M., SCHAFFER D., VELIE E.M., MORLAND K., HARRIS J.A.

Periconceptional vitamin use, dietary folate, and the occurrence of neural tube defects.

Epidemiology, 1995, 3, 6, 219-226

SHRUBSOLE M.J., JIN F., DAI Q., SHU X.O., POTTER J.D., HEBERT J.R., GAO Y.T., ZHENG W.

Dietary folate intake and breast cancer risk: results from the Shanghai Breast Cancer Study. Cancer Res, 2001, 61, 7136-7141

SMITH A.D.

The worldwide challenge of the dementias: a role for B vitamins and homocysteine ?

Food Nutr Bull, 2008, 29, 143-172

STAMPFER M.J., MALINOW M.D., WILLET W.C., NEWCOMER L.M., UPSON B., ULLMANN D., TISHLER P.V., HENNEKENS C.H.

A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians.

JAMA, 1992, 267, 877-881

STARKEBAUM G., HARLAN A.M.

Endothelial cell injury due to copper-catalyzed hydrogen peroxide generation from homocysteine.

J Clin Invest, 1986, 77, 1371-1376

STEEGERS-THEUNISSEN R.P., BOERS G.H., BLOM H.J., NIJHUIS J.G., THOMAS C.M., BORM G.F., ESKES T.K.

Neural tubes defects and elevated homocysteine levels in amniotic fluids.

Am J Obstet Gynecol, 1995, 172, 1436-1441

STELLA G., SPADA R.S., CALABRESE S., BOSCO P., ANELLO G., GUÉANT-RODRIGUEZ R.M., ROMANO A., BENAMGHAR L., PROTO C., CASTELLANO A., FAJARDO A., LIPARI L., SIRNA S., GUÉANT J.L.

Association of thyroid dysfunction with vitamin B12, folate and plasma homocysteine levels in the elderly: a population-based study in Sicily.

Clin Chem Lab Med, 2007, 25, 2, 143-147

SU L.J., ARAB L.

Nutritional status of folate and colon cancer risk : evidence from NHANES I epidemiologic follow-up study.

Ann Epidemiol, 2001, 11, 65-72

SZYMANSKI W., KAZDEPKA-ZIEMINSKA A.

Effect of homocysteine concentration in follicular fluid on a degree of oocyte maturity; Ginkol Pol, 2003, 74, 1392-1396

THALER C.J., BUDIMAN H., RUEBSAMEN H., NAGEL D., LOHSE P.

Effects of the common 677C>T mutation of the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene on ovarian responsiveness to recombinant follicle-stimulating hormone.

Am J Reprod Immunol, 2006, 55, 251-258

THE FIELD STUDY INVESTIGATORS

Effect of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with 2 diabetes mellitus : randomized controlled trial.

Lancet, 2005, 366, 1849-1861

THE HEART OUTCOMES PREVENTION EVALUATION (HOPE) 2 INVESTIGATORS

Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease.

N Engl j Med, 2006, 354, 1567-1577

TOOLE J.F., MALINOW M.R., CHAMBLESS L.E., TOOLE J.F., MALINOW M.R., CHAMBLESS L.E., SPENCE J.D., PETTIGREW L.C., HOWARD V.J., SIDES E.G., WANG C.H., STAMPFER M.

Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death. The Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial.

JAMA, 2004, 291, 565-575

TORTORA G., GRABOWSKI S.

Système osseux : le squelette axial

In : Principes de physiologie et d'anatomie.

Bruxelles : De Boeck, 2001.-p.195-230.

TSANADIS G., VARTHOLOMATOS G., KORKONTZELOS I., AVGOUSTATOS F., KAKOSIMOS G., SOTIRIADIS A., TATSIONI A., ELEFTHERIOU A., LOLIS D.

Polycystic ovarian syndrome and thrombophilia.

Hum Reprod, 2002, 17, 314-319

UELAND P.M., ROZEN R.
MTHFR polymorphisms and disease.
Georgetown : Landes Bioscience, 2005.-210p.

ULRICH C.M., ROBIEN K., SPARKS R.
Pharmacogenetics and folate metabolism : a promising direction.
Pharmacogenomics, 2002, 3, 3, 299-313

VAN DER PUT N.M., STEEGERS-THEUNISSEN R.P., FROSST P., TRIJBELS F.J.,
ESKES T.K., VAN DEN HEUVEL L.P. MARIMAN E.C., DEN HEYER M., ROZEN R.,
BLOM H.J.
Mutated methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida.
Lancet, 1995, 346, 1070-1071.

VIDAL le dictionnaire / 84e ed.
Issy-Les-Moulineaux : Vidal, 2008.- 3133p.

VOUTILAINEN S., MORROW J.D., JACKSON ROBERTS L., ALFTHAN G., ALHO H.,
NYYSSONEN K., SALONEN J.T.
Enhanced *in vivo* lipid peroxydation at elevated plasma total homocysteine levels.
Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1999, 19, 1263-1266

VRBIKOVA J., TALLOVA J., BICIKOVA M., DVORAKOVA K., HILL M., STARKA L.
Plasma thiols and androgen levels in polycystic ovary syndrome.
Clin Chem Lab Med, 2003, 41, 216-221

WANG J., DUDMAN N.P., WILCKEN D.E.
Effects of homocysteine and related compounds on prostacyclin production by cultured
human vascular endothelial cells.
Thromb Haemost, 1993, 70, 1047-1052

WERLER M.M., SHAPIRO S., MITCHELL A.A.
Periconceptional folic acid exposure and risk of occurrent neural tube defects.
JAMA, 1993, 10, 269, 1257-1261

WIERZBICKI A.S.
Homocysteine and cardiovascular disease : a review of the evidence.
Diabetes Vasc Dis Res 20007, 4, 2, 143-149

WIJEYARATNE C.N., NIRANTHARAKUMAR K., BALEN A.H., BARTH J.H., SHERIFF
R., BELCHETZ P.E.
Plasma homocysteine in polycystic ovary syndrome : does it correlate with insulin resistance
and ethnicity ?
Clin Endocrinol, 2004, 60, 560-567

WILCKEN D.E.L., WILCKEN B.
The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism.
J Clin Invest, 1976, 57, 1079-1082

WILCKEN D.E.L., WILCKEN B.

The natural history of vascular disease in homocystinuria and the effects of treatment.

J Inherit Metab Dis, 1997, 20, 295-300

WONG W.Y., THOMAS C.M., MERKUS J.M., ZIELHUIS G.A., STEEGERS-THEUNISSEN R.P.

Male factor subfertility possible causes and the impact of nutritional factors.

Fertil Steril, 2000, 73, 435-442

YASUI K., KOWA H., NAKASO K., TAKESHIMA T., NAKASHIMA K.

Plasma homocysteine and MTHFR C677T genotype in levodopa-treated patients with PD.

Neurology, 2000, 55, 437-440

YILMAZ M., BIRI A., BUKAN N., KARAKOC A., SANCAK B., TORUNER F., PASAOGLU H.

Levels of lipoprotein and homocysteine in non-obese and obese patients with polycystic ovary syndrome.

Gynecol Endocrinol, 2005, 20, 258-263

N° d'identification :

TITRE :

Les excès en homocystéine et les carences en vitamines B : intérêt d'une supplémentation vitaminique et rôle du pharmacien en officine

Thèse soutenue le 4 juin 2009
Par Vanessa PICARD

RESUME :

Les vitamines B et l'homocystéine sont liées par les deux voies du métabolisme de cette dernière : le cycle de la méthionine et la voie de transsulfuration.

Une carence en vitamine B6, B9 et/ou B12 ou un déficit en l'une des enzymes impliquées dans ce métabolisme conduit à des excès en homocystéine de deux types : les homocystinuries et les hyperhomocysténémies, différenciés par leurs concentrations plasmatique et urinaire en homocystéine.

Les manifestations pathologiques des hyperhomocysténémies sont nombreuses et variées : anémie de Biermer, athérosclérose, accident vasculaire cérébral, maladie d'Alzheimer, complications de la grossesse, problèmes de fertilité...

Pour corriger ces désordres métaboliques, une solution thérapeutique a été envisagée par les cliniciens : la supplémentation en vitamines B. Actuellement mise en place pour le traitement de la maladie de Biermer et la prévention des affections fœtales du tube neural chez la femme enceinte, elle est à l'étude notamment pour la personne âgée, la prévention secondaire en cardiovasculaire et le traitement de l'infertilité.

Ainsi, la question de l'intérêt d'une supplémentation vitaminique à l'officine dans ces nouveaux domaines se pose et même celle d'un apport dans la farine panifiable pour l'ensemble de la population.

MOTS CLES : homocystéine, vitamines B, pathogénicité, supplémentation

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Brigitte LEININGER-MULLER	Faculté de médecine- INSERM U954 9 avenue de la Forêt de Haye BP 184 54511 Vandoeuvre-Lès-Nancy	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/> 5

THEMES : 1-Sciences fondamentales
2-Hygiène - Environnement
3-Médicament

4-Alimentation - Nutrition
5-Biologie
6-Pratique professionnelle