## 2. L'homocystéine :

### 2-1-Définition et structure :

L'homocystéine est un acide aminé soufré produit au cours du catabolisme de la méthionine (**Elizabeth, 2008)**. Elle sera synthétisée par toutes les cellules de l'organisme et elle existe soit sous forme libre (30%) soit sous forme liée à l'albumine et à l'hémoglobine (70%). (**Jakubowski, 2006)**

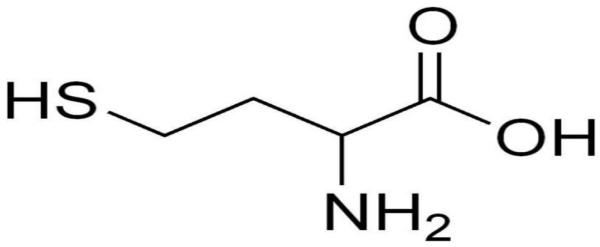



**Figure 03**: Structures chimique d'homocystéine. (**Jakubowski, 2006).**

Cet acide aminé n'est pas retrouvé dans la structure des protéines, mais il constitue un intermédiaire important dans la fonction de donneur de méthyle de la méthionine (un acide aminé essentiel) et dans le métabolisme de ce dernier vers les autres acides aminés soufrés comme la cystéine (un acide aminé non essentiel). L'homocystine constitue la forme dimérique oxydée de l'Hcy présente de manière permanente dans les milieux biologiques, car l'oxydation est spontanée et rapide. (**Guilland *et al.*, 2003).** C'est une molécule prooxydante qui devient, à des niveaux élevés, néfaste à l'intégrité des vaisseaux sanguins. (**Marie-Edith**, **2010)**, des cellules nerveuses, et des cellules hépatiques. **(Alan, 2002).**

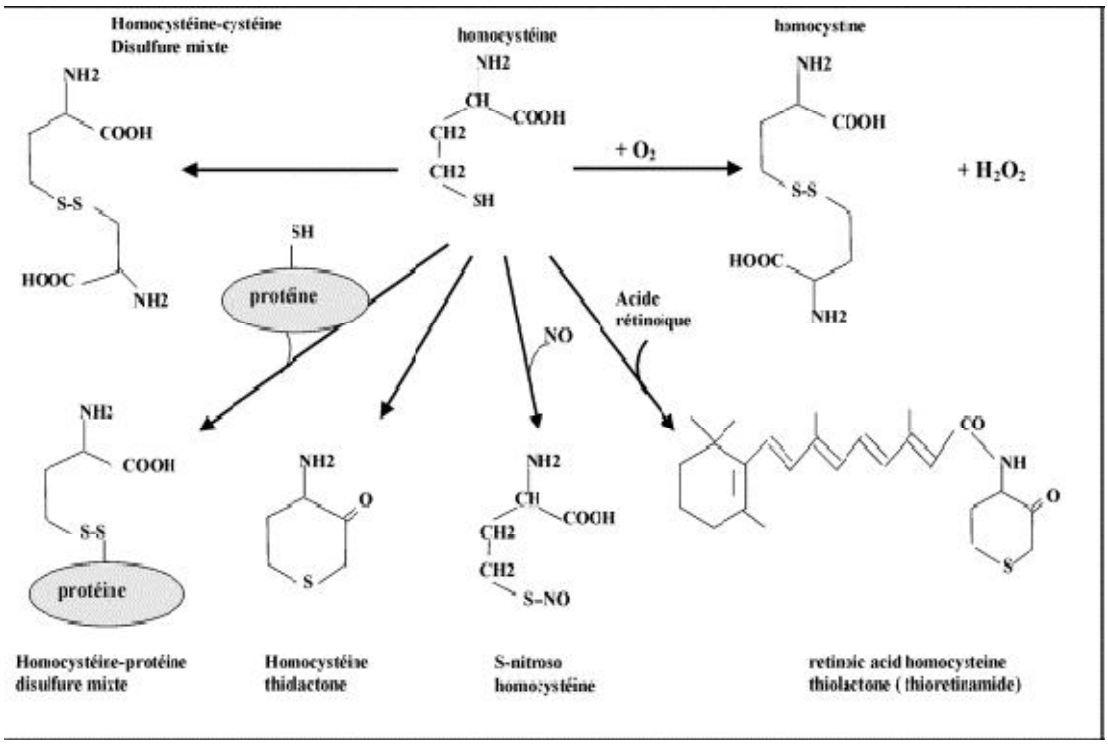



**Figure 04**: Formules chimiques de l'Hcy, de ses formes circulantes et de ses dérivés **(Guilland *et al*., 2003)**

## 2-2-Métabolisme de l'homocystéine :

L'homocystéine est un acide aminé intermédiaire dans le métabolisme de la méthionine dont l'origine est principalement alimentaire **(Guilland *et al.*, 2002).** La méthionine est utilisée par l'organisme sous sa forme activée, la S-adénosyl- méthionine, au cours des réactions de méthylation catalysées par les méthyl-transférases. La fixation des groupements méthyl sur leur substrat (par exemple acides nucléiques, protéines, catécholamines) forme la S-adénosyl-homocystéine, à partir de laquelle l'homocystéine est libérée par hydrolyse. (**Gillery, 1999**) ;

## 2-2-1- La reméthylation :

La reméthylation en méthionine est réalisée par l'action de la méthionine synthétase (MS) grâce à la présence de la vitamine B12 (cobalamine) comme cofacteur. (**Demuth, 2000).** Le résidu méthyl qui est nécessaire à cette réaction est essentiellement fourni par le métabolisme de l'acide tétrahydrofolique (THF). Cette réaction nécessite l'action du méthylène-tétrahydrofolate réductase (MTHFR) et la présence de la vitamine B9 (acide folique) comme cofacteur. Ainsi, une partie de l'Hcy est reméthylée grâce à l'action de la bétaïnehomocystéine méthyl transférase (BHMT) à partir de la bétaïne comme donneur de méthyl. (**Aubard *et al.*, 2000).**

## 2-2-2- La transsulfuration :

Quand la voie de la reméthylation est saturée ou quand un besoin en cystéine existe, l'Hcy subit une transsulfuration où elle est catabolisée en cystathionine, puis en cystéine par l'action de la cystathionine bêta synthétase (CBS). Cette réaction nécessite la présence de la vitamine B6 (pyridoxine) comme cofacteur enzymatique. (**Aubard *et al.*, 2000).** Enfin la cystéine formée à partir de l'Hcy donne soit du glutathion (antioxydant majeur), soit elle est convertie en sulfates qui sont excrétés dans les urines. **(Demuth, 2000)(Afssap, 2001)**

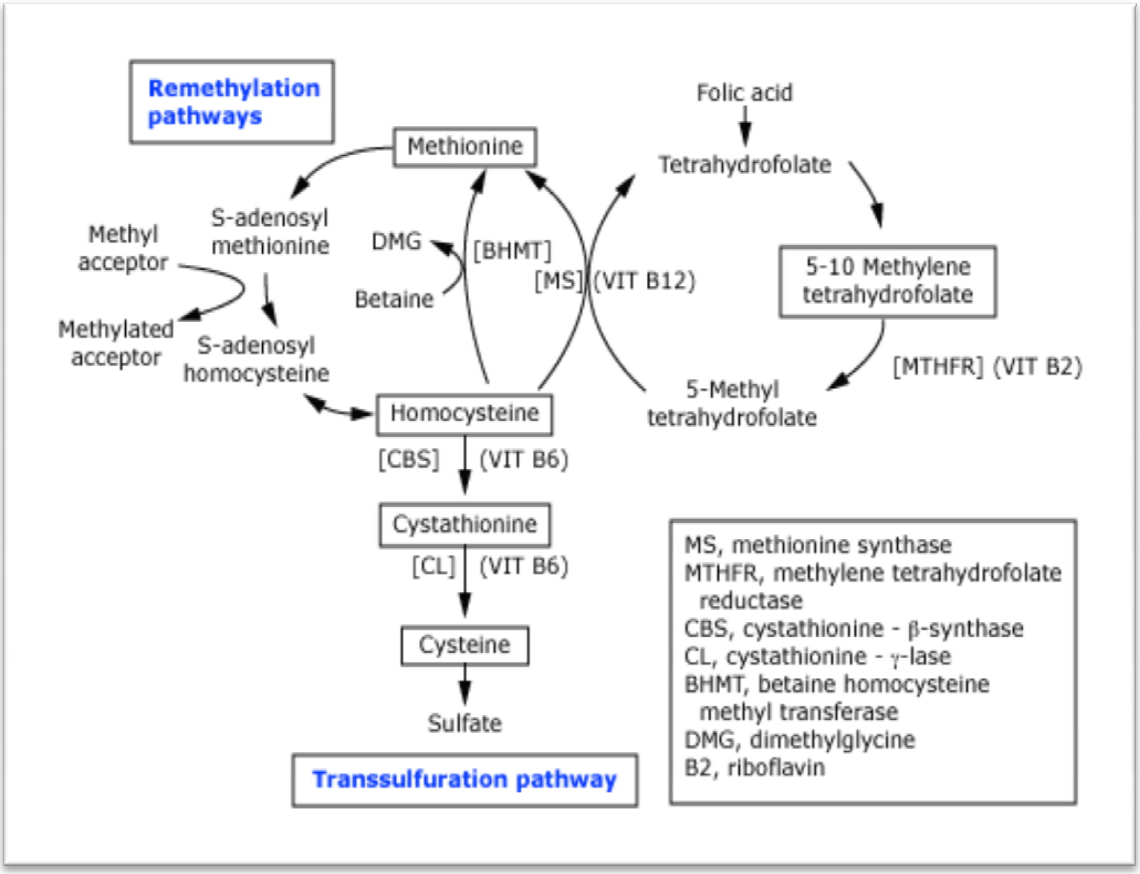



**Figure 05** : Schéma du métabolisme de l'homocystéine **(Stalder *et al.*, 2007)**

Le taux d'Hcy va donc dépendre d'une part des activités enzymatiques de la CBS, de la MS et de la MTHFR et d'autre part de la disponibilité en THF, issus du métabolisme de l'acide folique (vitamine B9) et des vitamines B6 et B12 comme cofacteurs indispensables au bon fonctionnement de ce cycle métabolique (**Aubard *et al.*, 2000).**

## 2-3-Valeurs normales et pathologiques d'homocysteine :

Les valeurs normales d'Hcy varient légèrement entre les différents laboratoires et suivant les techniques utilisées. Sur la base des travaux mènes, la gamme de la concentration totale en Hcy dans le plasma des adultes en bonne sante est de 5 a 15 µmol/l (Tableau I) **(Ueland, 1993**)

**Tableau 02** : Valeurs normales et pathologiques d'homocystéine**. (Ueland, 1993)**

| | Homocystéine µmol/L |
|---|---|
| Normal | **5 – 15** |
| Souhaitable | **< 10** |
| Hyperhomocystéinémie | |
| Modérée | **16 – 25** |
| Intermédiaire | **26 – 50** |
| Sévère | **> 50** |

## 2-4-Hyperhomocystéinémie :

### 2-4-1- Définition et classification :

L'homocystéinémie a été investiguée dans de nombreuses pathologies neuropsychiatriques, telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, les maladies cardiaque, et des maladies hépatiques. **(Mabrouk *et al.,* 2011)**

L'hyperhomocystéinémie (HHcy) signifie l'élévation du taux d'Hcy total dans le sang au-delà de 15 µmol/l due à une perturbation dans le métabolisme de l'Hcy causée par des facteurs génétiques, nutritionnels ou environnementaux. **(Mouchabac, 2008)**
La classification des différentes HHcy est montrée dans le tableau 02.
L'hyperhomocystéinémie, qui dépend d'une inhibition de la voie de reméthylation, d'une inhibition ou d'une saturation de la voie de transsulfuration, résulte d'une altération de la régulation coordonnée du métabolisme de l'homocystéine par la S adénosylméthionine. **(Philippe *et al.*, 1989)**

**Tableau 03 :** Classification des hyperhomocystéinémies (**Mouchabac, 2008**)

| | |
|---|---|
| Hyperhomocystéinémie normale | 10 µmol/l (seuil 15 µmol/l) |
| Hyperhomocystéinémie modérée | 15 à 30 µmol/l |
| Hyperhomocystéinémie intermédiaire | 30 à 100 µmol/l |
| Hyperhomocystéinémie sévère ou majeure | > 100 µmol/l |

## 2-4-2.-Facteurs favorisant une hyperhomocystéinémie :

### 2-4-2-1- Facteurs nutritionnels :

Une concentration plasmatique insuffisante en vitamines B6 ou B12 ou en folates**.** ***(*Borson-Chazo *et al.*, 1999)** Ces molécules sont toutes associées au métabolisme de l'Hcy, que ce soit dans le cycle de reméthylation (B2, B9, B12 et choline) ou dans la voie de transsulfuration (B6). (**Mann, 1999)**

### 2-4-2-2-Facteur génétique :

Les polymorphismes ou variantes génétiques du génome sont la conséquence de mutations qui sont plus souvent des mutations uniques (single nucléotide polymorphisme ou SNP). Il existe plusieurs polymorphismes des enzymes intervenant dans le métabolisme de l'homocystéine. (**Min, 2009).** Il s'agit principalement de variant génétiques des la méthylènetétrahydrofolate-reductase (MTHFR), méthionine synthase (**Carle, 2004),** méthionine synthase réductase (MTRR A66G). De plus, un polymorphisme portant sur une protéine de transport de vitamine B12, la transcobalamine (TCN C776G), a été rapporté et peut également s'associer à une hyperhomocystéinemie modérée. (**Min, 2009)**

## 2-5-Actions physiopathologiques de l'homocystéine :

## 2-5-1-Formation d'athérome et thrombose :

L'homocystéine possède de nombreuses actions sur le système cardiovasculaire : perturbation du relargage et de l'effet du NO, prolifération des cellules musculaires lisses, modification de la matrice extracellulaire, oxydation des lipoprotéines. L'homocystéine se lie aux lipoprotéines et augmente ainsi leur capacité de liaison à la fibrine, potentialisant le risque athérogène. (**Guilland *et al*, 2003).** Inhibition de l'expression et de l'activité de la thrombomoduline à la surface des cellules endothéliales, qui permet l'activation de la protéine C, un des puissants anticoagulants naturels**. (Dayal *et al.*, 2001**). La peroxydation de lipides

ce qui se traduit par une réponse inflammatoire, accélérant le phénomène d'athérosclérose. (**Trabetti, 2008)**

### 2-5-2- Carcinogenèse :

Les cellules cancéreuses ont un défaut de métabolisation de l' homocystéine situé sur la voie de formation du thiorétinaco. La S. adénosyl-homocystéine inhibe le transfert des groupes méthyles de la S-adénosyl-méthionine aux cytosines de l'ADN, par les méthyl-transférases. Par ailleurs, la S-adénosyl-homocystéine inhibe aussi le transfert de méthyle aux oestrogènes réalisé par les catéchol-O-méthyl transférases, diminuant la détoxication de ces hormones carcinogènes et augmentant ainsi le risque de cancer du sein. (**Guilland *et al.*, 2003)**

### 2-6-L'hyperhomocystéinémie et maladies du foie

Le catabolisme de l'homocystéine se produit principalement dans le foie par deux voies. La voie de la reméthylation et la voie de la transsulfuration. L'accumulation intracellulaire d'homocystéine provoque de différentes altérations hépatiques comme la nécrose, cirrhose, la fibrose ou de la stéatose. L'hyperhomocystéinémie menant à la production d'anion superoxyde, le peroxyde d'hydrogène ($H_2O_2$), hydroxyle, le radicale(HO) et la formation accrue de peroxynitrites qui provoquent des lésions cellulaire. Ces composants oxydants induisent aussi la peroxydation des lipides, perturbant ainsi le fonctionnement de certaines enzymes dans le foie. **(Woo *et al.*, 2006).**

### 2-7-Production d'un stress oxydant :

L'homocystéine porte un groupement thiol réducteur qui est aisément auto-oxydé et peut engendrer des radicaux libres (ROS) responsables de lésions vasculaires (**Jacobsen, 2000).**

L'oxydation de l'homocystéine en homocystine libère du peroxyde d'hydrogène, H2O2. (**Guilland *et al,* 2003).** Le groupe Thiol de l'Hcy se lierait aussi aux ions ferreux ou cuivreux pour former des ROS, suggérant que l'Hcy induit des lésions et des dysfonctions cellulaires à travers un mécanisme impliquant l'auto-oxydation et des lésions oxydatives de protéines cible. (**Smach *et al.,* 2013).** Ce complexe participe à l'inactivation des systèmes enzymatiques, la perturbation de la fonction de deux enzymes anti-oxydantes: superoxyde dismutase (SOD) et glutathion peroxydase (GPX). **(Wilcken *et al.,* 2000).** La forme cyclique de l'homocystéine, l'homocystéine thiolactone, est oxydée en sulfate par un processus mettant en jeu l'ascorbate, le thiorétinamide (produit de conjugaison entre l'homocystéine et l'acide rétinoïque) et le superoxyde, sous contrôle de la thyroxine et de l'hormone de croissance.

L'hormone de croissance stimule la production de sulfates à partir de l'homocystéine thiolactone. **(Guilland *et al.*, 2003).**

## 2-8-Traitement de l'hyperhomocystéinémie :

Elles sont toutes concordantes, montrant l'efficacité de ces thérapeutiques même en l'absence de carence nutritionnelle. Dans une méta-analyse récente, un traitement journalier par 0,5 mg d'acide folique diminuait de 25 % l'homocystéinémie, ce qui permettait de la normaliser dans la majorité des cas. L'adjonction de vitamine B12 per os. La dose de 0,5 mg par jour permettait d'obtenir une réduction complémentaire de 7 %. En revanche, l'adjonction de vitamine B6 n'apportait aucune amélioration supplémentaire S'il n'existe pas, à ce jour, de preuve de l'efficacité de la prise en charge thérapeutique de l'hyperhomocystéinémie, il est important de souligner que deux essais randomisés sont actuellement en cours pour démontrer l'effet du traitement par folates sur la morbimortalité cardiovasculaire. **(Borson-Chazot *et al.*, 1999)**