



HAL
open science

Hyperhomocystéinémie et pathologie oxydative

Claire Chambreuil Ducret

► **To cite this version:**

Claire Chambreuil Ducret. Hyperhomocystéinémie et pathologie oxydative. Sciences pharmaceutiques. 1996. dumas-01912969

HAL Id: dumas-01912969

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01912969v1>

Submitted on 5 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

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 n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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 au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.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/juridique/droit-auteur>

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



D 115 018529 5

1er exemplaire

UNIVERSITE Joseph FOURIER - GRENOBLE 1

U.F.R. de PHARMACIE

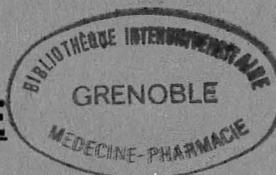
Domaine de la Merci - LA TRONCHE

ANNEE : 1996

N° d'ORDRE : 7028

**HYPERHOMOCYSTEINEMIE ET PATHOLOGIE
OXYDATIVE**

THESE



**Présentée à l'Université Joseph FOURIER - GRENOBLE1
pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par Madame Claire CHAMBREUIL née DUCRET

[Données à caractère personnel]

**Cette thèse sera soutenue publiquement le 6 Septembre 1996 à
18 Heures**

Devant : Monsieur le Professeur A. FAVIER, Président du Jury

Monsieur le Professeur B. DENIS

Madame M.J RICHARD

Monsieur J.P BARBIER

UNIVERSITE Joseph FOURIER - GRENOBLE 1

U.F.R. de PHARMACIE

Domaine de la Merci - LA TRONCHE

ANNEE : 1996

N° d'ORDRE :

**HYPERHOMOCYSTEINEMIE ET PATHOLOGIE
OXYDATIVE**

THESE



**Présentée à l'Université Joseph FOURIER - GRENOBLE1
pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par Madame Claire CHAMBREUIL née DUCRET

[Données à caractère personnel]

**Cette thèse sera soutenue publiquement le 6 Septembre 1996 à
18 Heures**

Devant : Monsieur le Professeur A. FAVIER, Président du Jury

Monsieur le Professeur B. DENIS

Madame M.J RICHARD

Monsieur J.P BARBIER

Nous remercions le Professeur Favier, qui nous fait l'honneur de présider cette thèse.

Votre enseignement de la biochimie et l'intérêt que vous portez à cette discipline nous a incités à approfondir l'un de ses domaines: celui du métabolisme de l'homocystéine.

Nous remercions le Professeur Denis, qui a accepté de prendre place parmi le jury de cette thèse.

Alors que nous n'étions qu'étudiants stagiaires dans votre service, vous nous avez transmis votre passion pour la cardiologie et pour l'étude des facteurs de risque cardiovasculaire.

Nous espérons, par l'intermédiaire de ce modeste ouvrage que vous contribuerez à témoigner de l'importance de l'hyperhomocystéinémie dans la pathologie cardiovasculaire.

Nous remercions madame Marie-Jeanne Richard, qui nous a guidés tout au long de ce travail, qui n'a pas hésité à consacrer du temps pour nous conseiller et nous encourager. Par son esprit de synthèse, sa perspicacité et sa gentillesse elle a su, dans les moments d'hésitation, nous redonner confiance et nous orienter dans la bonne direction.

Nous remercions Monsieur Jean-Pierre Barbier, qui a accepté d'être membre du jury de cette thèse.

En tant que maître de stage, il nous a fait partager ses connaissances et son sens des responsabilités. Maintenant encore, nous apprécions son dynamisme, sa disponibilité et la confiance qu'il nous accorde.

Je dédie cet ouvrage

à mes parents,

à Eric,

à ma famille,

à mes amis.

Merci à tous

SOMMAIRE

INTRODUCTION (p12)

PREMIERE PARTIE: METABOLISME DE L'HOMOCYSTEINE ET OXYDATION (p13)

INTRODUCTION (p13)

1/ METABOLISME DE L'HOMOCYSTEINE. (p13)

1.1 LE METABOLISME: (p13)

1.1.1 Synthèse de l'homocystéine:

1.1.2 Les différentes voies métaboliques d'utilisation de l'homocystéine:

1.1.2.1 La cystathionine, la cystéine et les sulfates

1.1.2.1.1 La cystathionine

1.1.2.1.1.1 La cystathionine synthétase: CS

a/ L'apo-enzyme

b/ Le co-enzyme

1.1.2.1.2 La cystéine et les sulfates

1.1.2.2 Reconversion en Méthionine

1.1.3 Contrôle du métabolisme et régulation:

1.2 DISFONCTIONNEMENT HEREDITAIRE DU METABOLISME: (p17)

1.2.1 Anomalie génétique:

1.2.2 Manifestations cliniques:

2/ HOMOCYSTEINE ET STRESS OXYDANT: (p20)

2.1 LES REACTIONS D'OXYDATION: (p20)

2.1.1 Génération de radicaux hydroxyls et homocystéinyls:

2.1.2 Génération de polymères d'homocystéine dicétopipérazine:

2.1.3 Génération de sulfates inorganiques:

2.2 LE THIORETINACO: (p25)

2.2.1 Structure:

2.2.2 Rôle:

2.2.3 Rôle de l'acide ascorbique et du thiorétinaco:

2.2.4 Mécanisme d'action du thiorétinaco et de ses cofacteurs:

2.2.5 Disposition du thiorétinaco dans la membrane mitochondriale:

2.2.6 Interconversion entre dérivés d'HT:

**DEUXIEME PARTIE: HYPERHOMOCYSTEINEMIE ET
ATHEROGENESE:** (p37)

1/ ATHEROGENESE ET RADICAUX LIBRES: (p37)

1.1 L'OXYGENE ET SES DERIVES: (p37)

1.2 LES DIFFERENTES ETAPES DE LA FORMATION DE LA PLAQUE
ATHEROMATEUSE: (p38)

1.2.2 Phase d'amplification:

1.2.3 Progression de la lésion athéromateuse:

2/ HOMOCYSTEINE ET ATHEROSCLEROSE: (p40)

2.1 HISTORIQUE: (p40)

2.2 UN FACTEUR DE RISQUE POUR LES MALADIES VASCULAIRES:(p41)

2.2.1 Infarctus du myocarde:

2.2.2 Claudication intermittente:

2.2.3 Bilan d'athérosclérose sur autopsies:

2.3 LES POPULATIONS A RISQUE: (p42)

2.3.1 Les hétérozygotes pour le déficit en CS:

2.3.2 Les déficitaires en vitamines B₆, folates et B₁₂:

2.3.3 Influence du régime alimentaire:

2.3.4 Médicaments, toxines et hormones:

2.3.5 L'insuffisance rénale chronique:

2.4 L'HOMOCYSTEINE DANS LE SANG: (p45)

2.5 QUE DEVIENT LA LDL THIOLEE? (p46)

2.6 DESORDRES METABOLIQUES PROVOQUES PAR L'HOMOCYSTEINE: (p48)

2.6.1 Oxydation:

2.6.1.1 Péroxydation des lipides:

2.6.1.2 Oxydation du cholestérol:

2.6.2 Homocystéine et thrombose:

2.6.2.1 Plaquettes et monoxyde d'azote (NO):

2.6.2.2 Homocystéine et coagulation:

a/ Le Facteur V:

b/ La thrombomoduline et la Protéine C:

c/ Homocystéine, Héparine Sulfate et Anti-thrombine III:

d/ Homocystéine et Lipoprotéine a (Lp (a)):

2.6.3 Homocystéine et macromolécules du tissu conjonctif:

2.6.3.1 HT et élastine:

2.6.3.2 Homocystéine et protéoglycosaminoglycannes:

2.7 ETUDE DE L'INFLUENCE DE 6 MICROMUTRIMENTS SUR LES TAUX PLASMATIQUES DE LIPIDES ET D'HOMOCYSTEINE CHEZ 21 ISCHEMIQUES CARDIAQUES: (p57)

TROISIEME PARTIE: HYPERHOMOCYSTEINEMIE ET CANCER: (p60)

INTRODUCTION: (p60)

1/ METABOLISME DE LA METHIONINE DANS LES CELLULES TUMORALES: (p61)

1.1 DEPENDANCE DES CELLULES CANCEREUSES POUR LA METHIONINE: (p61)

1.2 CAUSE HYPOTHETIQUE DE L'ANOMALIE DU METABOLISME DE LA METHIONINE DANS LES CELLULES CANCEREUSES: (p61)

1.3 CARCINOGENESE ET METABOLISME DE LA METHIONINE: (p62)

1.4 ALTERATION DE LA METHYLATION DE L'ADN: (p62)

1.5 INDUCTION DE GENES DUE A LA METHYLATION ALTEREE DE L'ADN ET/OU AU METABOLISME ALTERE DE LA METHIONINE: (p63)

1.6 EFFETS DE LA METHYLATION SUR L'EXPRESSION ONCOGENE:(p63)

1.7 CONCLUSION: (p64)

2/ ROLE DE L'HT DANS LE CANCER: (p64)

INTRODUCTION: (p64)

2.1 HOMOCYSTEINYLTION DES GROUPEMENTS AMINES LIBRES DES PROTEINES NUCLEAIRES: (p65)

2.2 ACTIVATION D'ONCOGENES: (p65)

2.3 ALTERATION DES STRUCTURES ANTIGENIQUES: (p65)

2.4 TOXICITE IMMEDIATE DE L'HT: (p65)

2.5 AUGMENTATION DU RAPPORT THIOCO/THIORETINACO: (p65)

2.6 ACCUMULATION DE RLO: (p66)

2.7 AMPLIFICATION ET ABOUTISSEMENT DES ANOMALIES DU METABOLISME DE L'HT: (p66)

2.8 CONCLUSION: (p67)

3/ ATHEROGENESE, CARCINOGENESE ET HT: (p67)

INTRODUCTION: (p67)

3.1 INTERACTIONS FACTEURS ETIOLOGIQUES ET DEFICIT EN THIORETINACO: (p69)

3.2 EFFETS DES FACTEURS ETIOLOGIQUES SUR LA LIAISON MEMBRANAIRE ET LA FONCTION DU THIORETINACO: (p69)

3.2.1 Production accrue d'HT:

3.2.2 Altération de la structure des membranes lipidiques:

3.2.2.1 Accumulation d'acides gras saturés:

3.2.2.2 Péroxydation du cholestérol et des acides gras:

3.2.2.3 Influence des facteurs de croissance, influence hormonale:

3.2.3 Interactions entre carcinogène et le site de liaison du thiorétinaco:

CONCLUSION: (p72)

QUATRIEME PARTIE: HOMOCYSTEINE, FONCTION CELLULAIRE ET VIEILLISSEMENT: (p74)

INTRODUCTION: (p74)

1/ IMPLICATION DU METABOLISME DE L'HOMOCYSTEINE: (p74)

1.1 DANS LA RESPIRATION CELLULAIRE: (p74)

1.2 DANS LA DIVISION CELLULAIRE: (p76)

1.3 DANS LE METABOLISME DES LIPIDES: (p76)

1.4 DANS LE MAINTIEN DE L'INTEGRITE DES EPITHELIUMS: (p77)

1.5 DANS LES DYSPLASIES ET MEGALOBLASTOSES: (p77)

1.5.1 Dysplasies:

1.5.2 Mégalo blastose:

1.6 DANS LE MAINTIEN DE L'INTEGRITE DES TISSUS CONJONCTIFS:(p78)

1.6.1 Tissus conjonctifs, homocystinurie et artériosclérose:

1.6.2 Tissus conjonctifs et scorbut:

2/ METABOLISME DE L'HOMOCYSTEINE DANS LA CELLULE AGEE: (p80)

INTRODUCTION: (p80)

2.1 DIFFERENCE CONCERNANT LE METABOLISME DE LA METHIONINE ENTRE UN ORGANISME JEUNE ET UN ORGANISME AGE: (p80)

2.1.1 Devenir de la méthionine:

2.1.2 Devenir de l'homocystéine:

2.1.3 Rôle de l'acide homocystéique:

2.2 EFFETS D'UN DEFICIT EN THIORETINACO DANS LES MEMBRANES
DES ORGANITES CELLULAIRES SENESCENTS: (p84)

2.2.1 Sur le métabolisme de l'oxygène et la
phosphorylation oxydative:

2.2.2 Sur les radicaux libres et leurs nuisances:

2.2.3 Sur l'activité des enzymes:

2.2.4 Sur l'homocystéinylation des macromolécules:

3/ HOMOCYSTEINE ET MALADIES DEGENERATIVES:

(p86)

INTRODUCTION: (p86)

3.1 LES MALADIES AUTO-IMMUNES: (p86)

3.2 L'OSTEOPOROSE: (p86)

3.3 ARTHROSE ET OSTEOARTHRITE: (p87)

3.4 EMPHYSEME: (p87)

3.5 CATARACTE: (p88)

3.6 DECLIN DES FONCTIONS IMMUNITAIRES: (p88)

3.7 STATUT DES PERSONNES AGEES EN FOLATES, PYRIDOXINE ET
COBALAMINE: (p88)

CINQUIEME PARTIE: TRAITEMENT (p90)

1/ COMMENT DEFINIR L'HYPERHOMOCYSTEINEMIE:

(p90)

**2/ STATUT EN FOLATES, VITAMINES B₆ ET B₁₂ CHEZ
DES PERSONNES HYPERHOMOCYSTEINMIQUES:**

(p91)

3/ ETUDES DE SUPPLEMENTATIONS VITAMINIQUES:

(p91)

3.1 ETUDE DE L'EFFICACITE: (p91)

3.2 ETUDE DES DOSES: (p96)

3.3 EFFET D'UNE SUPPLEMENTATION EN VITAMINES B₆, B₁₂ ET FOLATES CHEZ DES PERSONNES AGEES AVEC DES CONCENTRATIONS SÉRIQUES NORMALES EN VITAMINES: (p96)

4/ PROPOSITIONS DE TRAITEMENT: (p99)

4.1 MESURES DIETETIQUES: (p99)

4.1.1 Les folates:

4.1.2 La vitamine B₆:

4.1.3 La vitamine B₁₂:

4.2 TRAITEMENT MEDICAMENTEUX: (p100)

CONCLUSION (p103)

BIBLIOGRAPHIE (p104)

REFERENCES DES ILLUSTRATIONS (p109)

INTRODUCTION

1/200000: telle est la moyenne de la fréquence des cas d'homocystinurie par déficit en Cystathionine Synthétase (CS) dans le monde.

Cette maladie héréditaire à transmission autosomique récessive se situe au deuxième rang des encéphalopathies métaboliques, juste derrière la phénylcétonurie.

Depuis sa découverte en 1962 dans un centre de retardés mentaux en Irlande, on a appris que l'homocystéine n'affecte pas seulement les homocystinuriques.

En effet, il est maintenant reconnu que l'homocystéinémie constitue un facteur de risque cardiovasculaire quand son taux est légèrement supérieur à la normale; ou, du moins, à une valeur considérée comme normale, car, nous le verrons, cette valeur est difficile à fixer.

L'homocystéinémie d'un sujet homocystinurique et non traité peut atteindre 200 $\mu\text{mol/L}$.

L'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque vasculaire encore complètement marginal et négligé: Le dosage de l'homocystéine plasmatique n'est d'ailleurs pas effectué en pratique courante.

La littérature signale pourtant de nombreux cas de pathologie vasculaire sans facteur de risque classique...

De façon beaucoup plus hypothétique, nous envisagerons l'implication de l'homocystéine dans la carcinogénèse et dans des maladies dégénératives liées au vieillissement.

Enfin, la dernière partie de cet ouvrage sera consacrée aux possibilités de traitement des hyperhomocystéinémies.

PREMIERE PARTIE: METABOLISME DE L'HOMOCYSTEINE ET OXYDATION

INTRODUCTION

L'homocystéine est un amino acide soufré qui appartient au métabolisme de la méthionine, acide aminé soufré essentiel.

Ce dernier a été découvert par Müller en 1922 dans des bouillons de cultures bactériennes.

Il doit être apporté par l'alimentation; il est surtout présent dans les protéines d'origine animale.

Les voies métaboliques de la méthionine comprennent des réactions qui permettent soit le transfert de l'atome de soufre à d'autres molécules, c'est la transulfuration, soit le transfert du groupement méthyl à d'autres molécules, c'est la transméthylation. Par la transulfuration, le produit final de la méthionine est la cystéine et ses dérivés de dégradation soufrés. La majeure partie du soufre de la méthionine alimentaire est convertie en sulfates inorganiques.

1/ METABOLISME DE L'HOMOCYSTEINE²⁶.

1.1 LE METABOLISME.(Schéma n°1)

1.1.1 Synthèse de l'homocystéine:

La première étape est une "activation" de la méthionine suivant la réaction:



La S adénosyl méthionine est le premier groupement donneur de méthyl chez les mammifères. Cette réaction est catalysée par la S Adénosyl L méthionine transférase. Il se produit ensuite une réaction de transméthylation aboutissant à la formation de la S adénosyl L homocystéine, par action d'une transméthylase et en présence d'un accepteur de groupement méthyl. Ce composé est un point de stockage dans la voie métabolique.

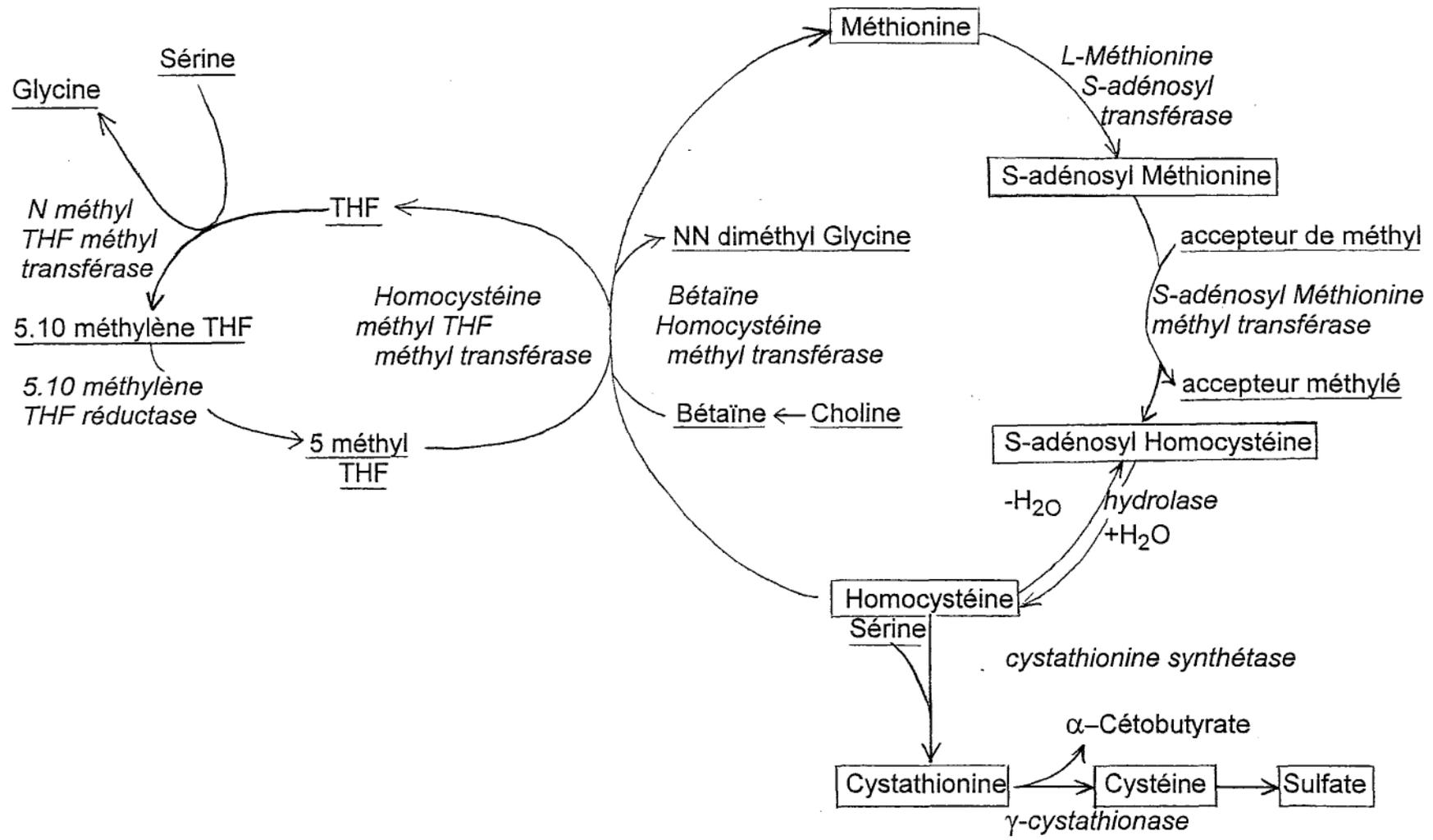
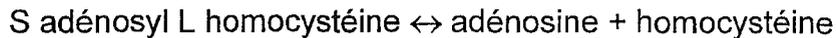


Schéma n°1: METABOLISME DE LA METHIONINE ET DE L'HOMOCYSTEINE

Son accumulation peut être à l'origine d'une inhibition des réactions de transméthylations.

La troisième étape conduit à l'homocystéine par action d'une hydrolase spécifique ; on a :



Le fait fondamental est que cette réaction est réversible.

L'homocystéine n'est normalement qu'un intermédiaire et n'est pas détectable dans le plasma et l'urine.

Chaque tissu possède des mécanismes enzymatiques permettant l'utilisation immédiate de l'homocystéine.

1.1.2 Les différentes voies métaboliques d'utilisation de l'homocystéine:

1.1.2.1 La cystathionine, la cystéine et les sulfates.

1.1.2.1.1 La cystathionine

La L Homocystéine peut réagir avec la sérine pour former la cystathionine grâce à la cystathionine synthétase. L'homocystéine transformée en cystathionine ne peut plus être utilisée comme précurseur de la méthionine. L'importance de la synthèse de la cystathionine à partir de l'homocystéine est méconnue, de même le rôle de ce composé dans la physiologie cellulaire, particulièrement au niveau du système nerveux central, est mal connu. Le taux de cystathionine est très élevé au niveau des cellules cérébrales, plus que dans tous les autres tissus. Ce métabolisme pourrait avoir un rôle important sur le plan du développement et de la fonction du cerveau.

1.1.2.1.1.1 La cystathionine synthétase:CS

a/ L' apo-enzyme : Il est démontré que la CS du foie de rat nouveau-né est composée de quatre subunités. Deux composés identiques migrent assez rapidement à l'électrophorèse en gel d'acrylamide, deux composés identiques migrent plus lentement. La CS humaine serait du même type et donc de composition $\alpha_2\beta_2$.

Chaque mammifère posséderait deux paires de gènes structuraux pour la CS, chaque paire déterminant une subunité polypeptidique.

La CS peut être inhibée par des composés sulphydryls et disulfures, qui diminuent la concentration du substrat (homocystéine) en formant des disulfures avec l' homocystéine.

b/ Le co-enzyme : La CS a pour cofacteur le phosphate de pyridoxal. Le phosphate de pyridoxal est la forme active intracellulaire la plus importante de la vitamine B₆.

Chez les mammifères, la vitamine B₆ existe sous trois formes: Pyridoxine, pyridoxal et pyridoxamine, qui sont probablement d'égale activité et qui peuvent passer d'une forme à l'autre par une réaction enzymatique. La forme

pyridoxal de la vitamine B₆ est la forme active d'un grand nombre de réactions enzymatiques. Les formes phosphorylées de ces composés sont souvent utilisables comme source de vitamine B₆.

En fonction de son équipement enzymatique, chaque organisme, chaque tissu peut utiliser préférentiellement ou avec plus ou moins de possibilités chacune des six formes. Chacun des passages d'une forme à l'autre est sous la dépendance d'une enzyme qui peut être déficitaire.

Quand une mutation intéresse l'apo-enzyme, il peut y avoir une modification de l'affinité ou de la spécificité de la vitamine B₆.

Si l'affinité pour ce co-enzyme diminue, l'activité de l'enzyme va être abaissée.

On peut essayer de restaurer cette activité en augmentant le co-enzyme : La vitamine B₆.

1.1.2.1.2 La cystéine et les sulfates

La séquence de transulfuration s'achève par le clivage de la cysthationine en cystéine + α cétobutyrate. Cette réaction est catalysée par la γ cystathionase qui fonctionne aussi avec le phosphate de pyridoxal comme co-enzyme.

La cystéine est transformée en sulfate par oxydation du groupe sulphydryl. Il y a là de nombreuses étapes intermédiaires libérant des composés de grande importance physiologique comme la taurine.

1.1.2.2. Reconversion en méthionine.

Cette reconversion se fait soit:

a/ Par action de la bétaïne homocystéine méthyltransférase qui demande de la bétaïne, un dérivé de la choline comme donneur de CH₃. (cette voie métabolique semble mineure).

b/ Par action de l'homocystéine méthyl tetrahydrofolate méthyl transférase:

Le groupe méthyl transféré est dérivé du pool à un carbone et représente un groupe CH₃ nouvellement formé.

Cette synthèse de la méthionine à partir de l'homocystéine demande l'intervention de la vitamine B₁₂ et des folates.

Le cycle des folates fait intervenir plusieurs enzymes dont deux ont une grande importance dans le cadre des homocystinuries.

- La N méthyl tetrahydrofolate méthyl transférase dont le co-enzyme est la vitamine B₁₂.

- La 5-10 N méthylène THF réductase.

1.1.3. Contrôle du métabolisme et régulation.

La voie métabolique intéressant la méthionine est présente dans tous les tissus. Ceci se conçoit aisément étant donné l'importance des réactions de transméthylation dans: le métabolisme des acides nucléiques, la synthèse des protéines, le métabolisme des phospholipides, la synthèse de la créatine, la formation de l'adrénaline par méthylation de la noradrénaline...

Cependant, l'activité de chaque enzyme varie considérablement selon les tissus. Le foie est le seul organe qui possède toutes les activités enzymatiques de cette voie métabolique.

Il a été démontré sur le foie de rat que l'apport protidique augmente les activités de l'enzyme activant la méthionine: augmentation de la CS et de la cystathionase. Il diminue celle de la N méthyl THF homocystéine méthyl transférase et celle de la bétaine homocystéine méthyl transférase.

Quand il y a de basses concentrations de méthionine et d'homocystéine il y a plutôt reméthylation que transulfuration.

Il y a utilisation préférentielle de la méthionine pour la synthèse protéique plutôt que pour la synthèse de la S adénosyl méthionine.

Quand la concentration de la méthionine ou de ses dérivés augmente, le taux de synthèse de la S adénosyl méthionine s'accroît et les réactions de transulfuration augmentent.

D'autres modes de régulation peuvent entrer en jeu: ainsi quand la formation d'homocystéine excède les possibilités de la CS et des réactions de méthylation, la réversibilité de l'hydrolyse de la S adénosyl homocystéine peut constituer une valve de sécurité.

Le bon fonctionnement du métabolisme de la méthionine, grâce à l'activité des enzymes spécifiques et de leur cofacteur, permet l'utilisation des métabolites formés par la cellule.

1.2 DISFONCTIONNEMENT HEREDITAIRE DU METABOLISME.(Schéma n°2)

L'équilibre entre les différentes voies métaboliques de la méthionine peut se détériorer si une enzyme a une activité catalytique insuffisante ou si un cofacteur est déficient. Il y a alors une accumulation des métabolites situés en amont du blocage et un déficit des métabolites en aval.

1.2.1 Anomalie génétique:

C'est ainsi que dans l'homocystinurie qui est une maladie héréditaire, le déficit en CS ou en homocystéine méthyl THF méthyl transférase ou en méthylène THF réductase conduit à une accumulation d'homocystéine et ses dérivés. Ce sont les trois principaux déficits enzymatiques héréditaires responsables de l'homocystinurie.

Le plus fréquent est un déficit en CS, dont la transmission est autosomale et récessive.

L'homocystinurie due à un déficit en CS atteint environ un enfant sur deux cent mille.

Il se produit à la fois une accumulation d'homocystéine et de méthionine dans le plasma. Le plasma contient normalement moins de 30 $\mu\text{mol/L}$ de méthionine. Les concentrations peuvent atteindre 2000 $\mu\text{mol/L}$ chez des patients non traités déficients en CS.

Pour l'homocystéine la concentration est plus difficile à évaluer car il y a formation de dérivés homocystéinyles dans le plasma, in vivo. 75 à 80% des dérivés homocystéinyles dans le plasma sont liés aux protéines par des ponts disulfures. L'homocystéine réduite libre est présente dans le plasma normal à

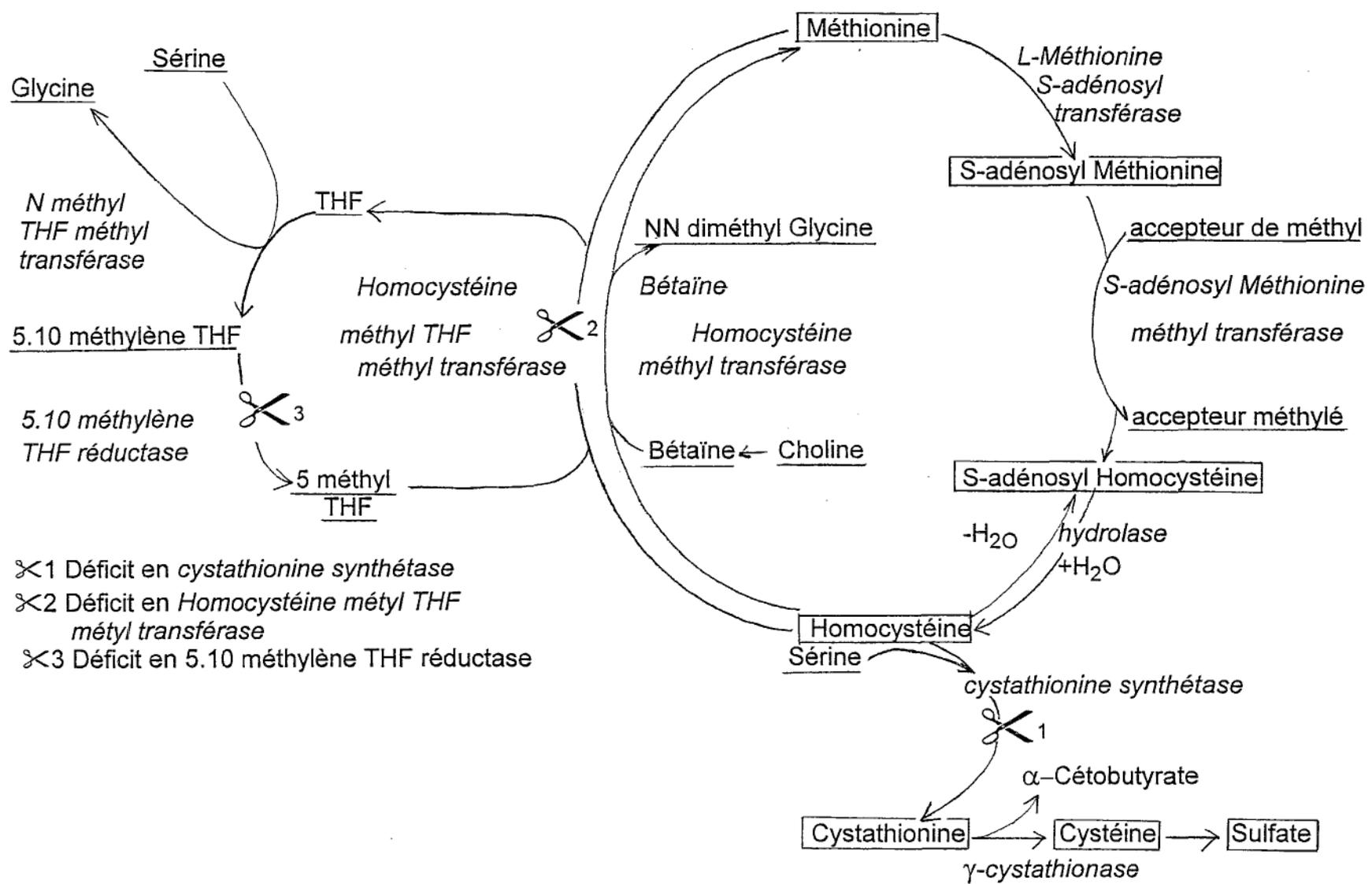


Schéma n°2: ANOMALIES DU METABOLISME DE LA METHIONINE ET DE L'HOMOCYSTEINE

des concentrations comprises entre 0,1 et 0,35 $\mu\text{mol/L}$ soit un dixième de la concentration en homocystéine totale non liée aux protéines. Les patients déficients en CS et non traités ont des concentrations plasmatiques d'homocystéine non liée aux protéines pouvant atteindre 200 $\mu\text{mol/L}$.

Des accumulations anormales de méthionine et d'homocystéine peuvent se produire aussi dans d'autres liquides biologiques comme le liquide céphalo rachidien et l'humeur aqueuse.

La réabsorption tubulaire rénale de la méthionine est très efficace et même lors d'une élévation dans le plasma, l'excrétion urinaire de cet acide aminé ne sera pas changée.

L'homocystéine est moins bien réabsorbée, et chez des patients avec un déficit sévère en CS et non traités, plus d'une millimole peut être excrétée chaque jour.

1.2.2 Manifestations cliniques de la maladie³⁹:

Les manifestations cliniques de l'homocystinurie sont nombreuses et variées. Elles se développent après la naissance.

Quatre organes sont principalement atteints. Ce sont les yeux, le squelette, le système nerveux et le système vasculaire.

- Au niveau oculaire: il apparaît fréquemment une luxation du cristallin qui permet souvent le dépistage de la maladie à partir de deux ans.

- Le squelette est atteint d'ostéoporose: la colonne vertébrale en est le siège principal suivi des os longs. 50% des malades sont touchés avant 20 ans. De nombreuses anomalies dans la configuration et la maturation du squelette peuvent apparaître: os anormalement longs et minces, vertèbres biconcaves, genu valgum, pectus carinatus (déformation du sternum), pes cavus (pied creux).

- Le système nerveux central: les malades souffrent de retard mental, de crises d'épilepsie (type grand mal), troubles psychiatriques (dépression, désordres du comportement, de la personnalité).

- Le système vasculaire: le thromboembolisme est la cause majeure de morbidité et la cause la plus fréquente de mortalité dans le déficit en CS.

L'occlusion vasculaire peut se produire dans n'importe quel vaisseau et à n'importe quel âge.

On voit ainsi des accidents vasculaires cérébraux, des infarctus du myocarde, des occlusions dans les veines périphériques qui conduisent à des embolies pulmonaires.

De graves complications du thromboembolisme se produisent: Une atrophie optique consécutive à une occlusion de l'artère optique, des hémiparésies, des crises ou signes de focalisation neurologique dus à des thromboses cérébrales, une hypertension sévère due à un infarctus rénal.

On peut encore voir d'autres signes cliniques: les cheveux fins et cassants, la peau très fine, une hépatomégalie due à un engraissement du foie, une

hernie inguinale, une myopathie, un hyperinsulinisme avec intolérance au glucose.

2/ HOMOCYSTEINE ET STRESS OXYDANT:

Les déficits nutritionnels en vitamines B₆, B₁₂ et folates tout comme dans l'homocystinurie par déficit en CS provoquent une augmentation de l'homocystéine sanguine.

Les concentrations sanguines en vitamines B₆, B₁₂ et folates inférieures à la normale ou proches de la limite inférieure normale sont inversement corrélées avec l'homocystéine plasmatique.

On peut se rendre compte ainsi que l'hyperhomocystéinémie ne se limite pas aux personnes homocystinuriques mais touche aussi tous les individus carencés en vitamines B₆, B₁₂ et folates.

Il est donc utile de se pencher sur les conséquences biochimiques de l'accumulation d'homocystéine dans le sang. Nous développerons son rôle dans l'oxydation des protéines et des lipides.

Ces oxydations ont, nous le verrons, des répercussions sur des maladies caractéristiques du vieillissement cellulaire comme l'athérogénèse et la carcinogénèse.

2.1 LES REACTIONS D'OXYDATION²⁹:

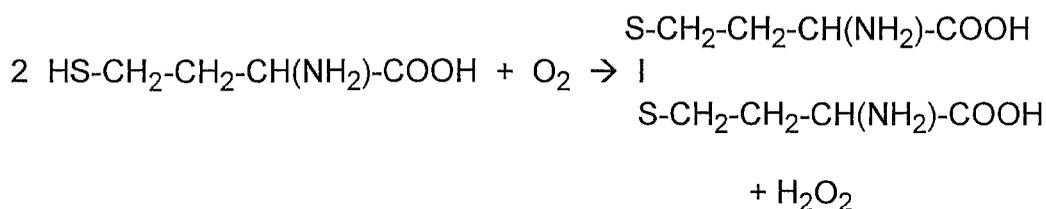
2.1.1 Génération de radicaux hydroxyls et homocystéinyls:

Les composés sulfhydryls sont des donneurs d'électrons dans les systèmes d'oxydation à fonction mixte utilisant les métaux de transition Fe³⁺ et Cu²⁺.

Dans ce processus, l'homocystéine génère du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) dans les cellules endothéliales en culture.

La production d'H₂O₂ à partir de l'oxygène (O₂) et de l'homocystéine semble corrélée avec l'oxydation de l'homocystéine en dimère: l'homocystine.

Il se produit la réaction suivante:



H₂O₂ oxyde probablement Fe²⁺ ou Cu⁺ en Fe³⁺ ou Cu²⁺ lié à l'enzyme et produit des radicaux hydroxyls:



Fe³⁺ ou Cu²⁺ obtenu entraîne la production de radicaux homocystéinyls, d'anions radicaux homocystine, d'anions radicaux disulfure d'homocystéine et cystéine et d'anions radicaux peroxysulfures. (Schéma n°3)

Ces radicaux de l'homocystéine peuvent produire des lésions oxydatives aux sites de liaison des métaux aux protéines enzymatiques.

Ce cycle de production de radicaux hydroxyls, radicaux homocystéinyls, anions radicaux homocystine, ou radicaux peroxydésulfures peut continuer avec une régénération de Fe^{2+} ou Cu^+ et les réactions consécutives avec les peroxydes.

Donc, H_2O_2 généré par l'homocystéine, source potentielle de radicaux hydroxyls aussi bien que de radicaux homocystéinyls, peut inactiver les protéines par une réaction oxydative au site actif catalytique.

L'oxydation des acides gras polyinsaturés (AGPI) des LDL par l'homocystéine catalysée par les ions ferriques a été observée par Kazuya Hirano⁸ dans une étude où il a pu suivre la dégradation des AGPI grâce au spectre de fluorescence.

Il a aussi mis en évidence que l'oxydation des AGPI progresse beaucoup plus lentement si les LDL sont riches en α -tocophérol (vitamine E).

2.1.2 Génération de polymères d'homocystéine dicétopipérazine (Schéma n° 4):

Parmi les dérivés de l'homocystéine, Mc Cully a décrit l'homocystéine thiolactone (HT). Cette molécule est synthétisée dans le foie à partir de la méthionine et sa réactivité vis à vis de l'oxydation est différente de l'homocystéine, du fait de sa forme cyclisée.

La dimérisation de l'HT pour former l'homocystéine dicétopipérazine est le résultat de la réaction du groupement thiolactone d'une molécule d'HT avec le groupement aminé libre d'une autre molécule, formant ainsi une liaison peptidique.

L'homocystéinyl homocystéine thiolactone résultant forme une deuxième liaison peptidique interne par ouverture du deuxième cycle thiolactone pour former l'homocystéine dicétopipérazine.

Ce dimère, par oxydation, va former un polymère d'homocystéine dicétopipérazine capable de léser l'intima des parois artérielles.

2.1.3 Génération de sulfates inorganiques:(Schéma n°5)

L'homocystéine thiolactone peut, par sa combinaison avec l'acide rétinolique, conduire aux sulfates inorganiques.

L'atome de soufre de l'HT est oxydé par les espèces radicalaires libres de O_2 ainsi que les formes radicalaires libres de l'ascorbate et semidehydroascorbate.

L'action de l'acide rétinolique sur l'HT par formation d'une liaison peptidique fournit le thioretinamide qui, par oxydation, va aboutir aux sulfites puis aux sulfates.

L'activation des sulfates en phosphoadénosine phosphosulfates (PAPS) explique la sulfatation des protéoglycosaminoglycannes pour former des sulfates esters.

Mc Cully expliquerait ainsi la conversion de l'atome de soufre de l'HT en

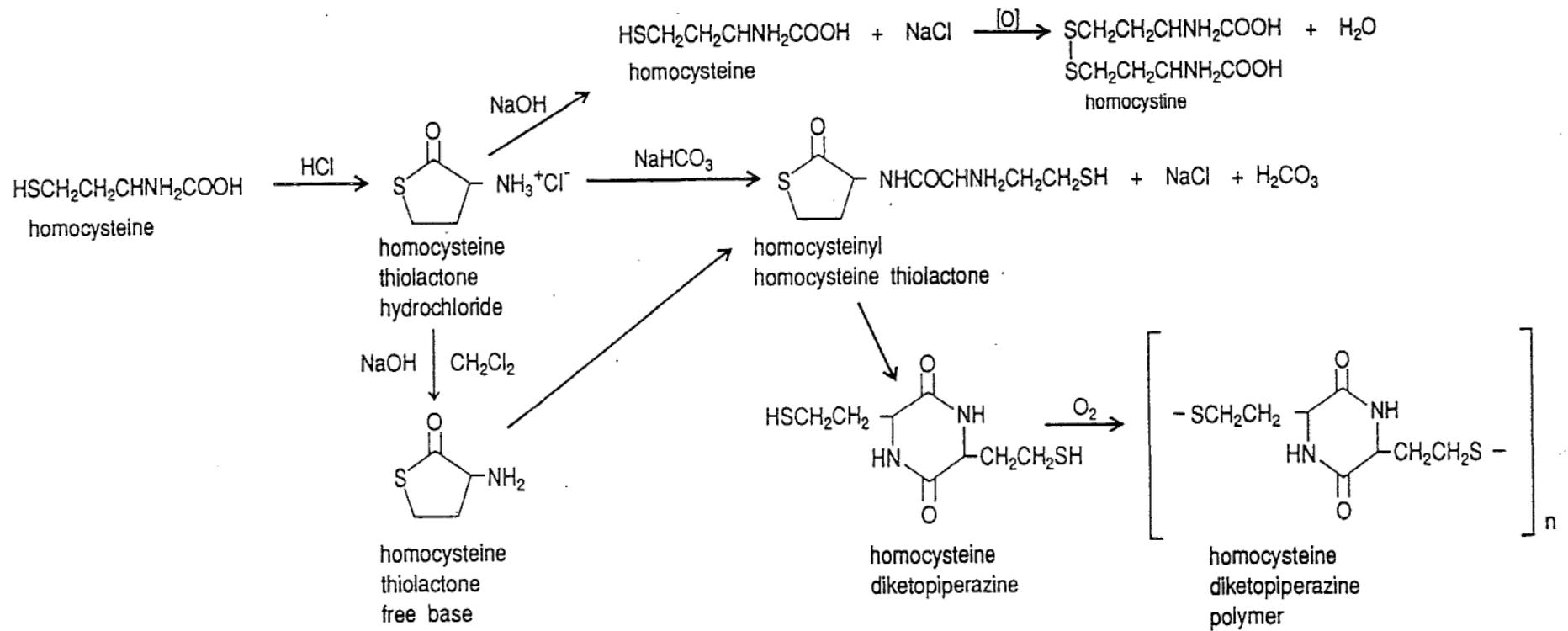


Schéma n°4: SYNTHESE CHIMIQUE, HYDROLYSE, OXYDATION ET POLYMERISATION DE L'HOMOCYSTEINE THIOLACTONE

sulfate ester dans des cellules de peau cultivées déficientes en CS, montrant que la conversion de l'homocystéine en cystathionine, cystéine et sulfates n'est pas nécessaire à la synthèse des sulfates esters.

L'accumulation de protéoglycosaminoglycannes sulfatés est attribuée à une augmentation de la conversion d'HT en sulfates et PAPS.

Les produits de ce processus oxydatif causent la prolifération et l'hyperplasie des cellules musculaires lisses artérielles et stimulent la synthèse des macromolécules du tissu conjonctif extracellulaire.

Avant d'envisager l'impact des mécanismes oxydatifs de l'homocystéine et ses dérivés sur des maladies dégénératives liées au vieillissement comme l'athérogénèse et la carcinogénèse, je voudrais présenter une molécule, le thiorétinaco, imaginée par Mc Cully et son équipe, qui protégerait les cellules et tissus impliqués dans ces pathologies, des phénomènes d'oxydation.

2.2 LE THIORETINACO¹⁵:

Afin d'expliquer le dysfonctionnement du métabolisme de la méthionine et de l'homocystéine dans les cellules malignes, il a été suggéré qu'un dérivé d'HT présent dans les cellules normales aurait la capacité de prévenir l'accumulation d'HT.

La nature chimique de cette substance hypothétique a été investiguée par la synthèse organique d'une série de nouveaux dérivés d'HT et par l'étude de ces dérivés pour leur activité anticarcinogène et antinéoplasique. (Schéma n°6)

2.2.1 Structure:

Les études ont montré que les dérivés N substitués de l'HT sont antinéoplasiques s'ils :

- sont solubles dans les lipides,
- contiennent un groupement carbonyle adjacent à l'atome d'azote (N) de l'HT,
- contiennent un système de doubles liaisons insaturé,
- contiennent un atome métal de transition.

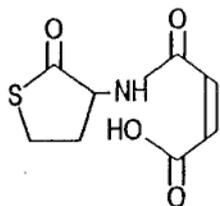
Donc, le thiorétinaco est un complexe avec un métal de transition, d'un dérivé N substitué, lipophile, avec un groupement carbonyle adjacent à l'atome d'azote de l'HT et contenant un système de doubles liaisons conjuguées.

2.2.2 Rôle:

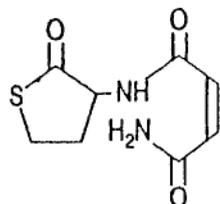
Rappel sur le couplage de l'entrée des H⁺ dans la matrice mitochondriale et la formation d'ATP¹³: (Schémas n°7,8,9,10)

A la différence des autres complexes isolés de la membrane mitochondriale interne, qui par la chaîne de transport d'électrons, permettent le passage d'H⁺ de la matrice vers l'espace intermembranaire créant ainsi un gradient d'H⁺, le complexe V, appelé aussi ATP synthase F₀F₁, n'approvisionne pas le gradient de concentration d'H⁺, mais au contraire, l'utilise comme source d'énergie pour synthétiser l'ATP aux dépens d'ADP et de P_i.

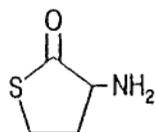
HSCH₂CH₂CHNH₂COOH
homocysteine



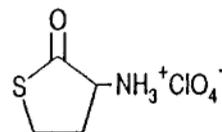
N-maleyl homocysteine
thiolactone amide
(antineoplastic)



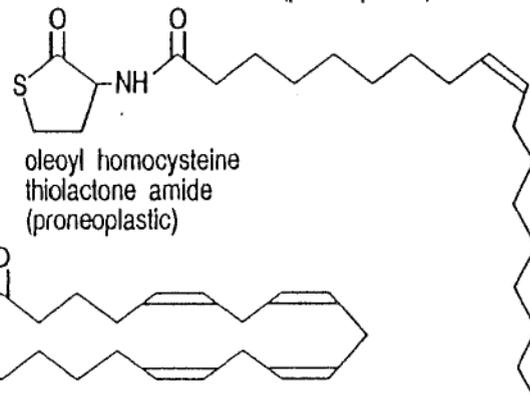
N-maleimide homocysteine
thiolactone amide
(antineoplastic)



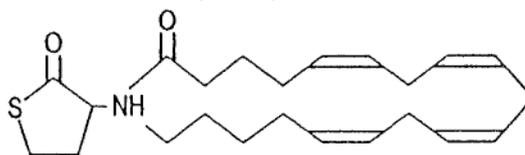
homocysteine
thiolactone
free base
(procarcinogenic)



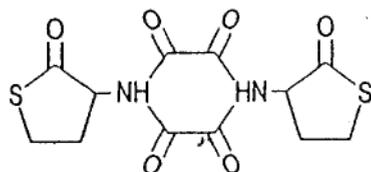
homocysteine
thiolactone
perchlorate
(procarcinogenic)
(proneoplastic)



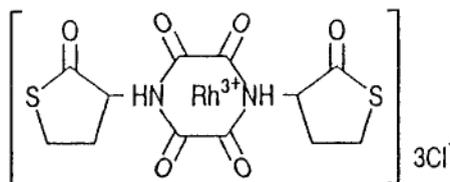
oleoyl homocysteine
thiolactone amide
(proneoplastic)



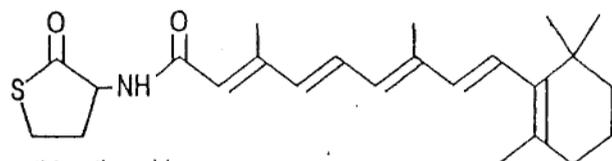
arachidonoyl homocysteine thiolactone amide
(antineoplastic)



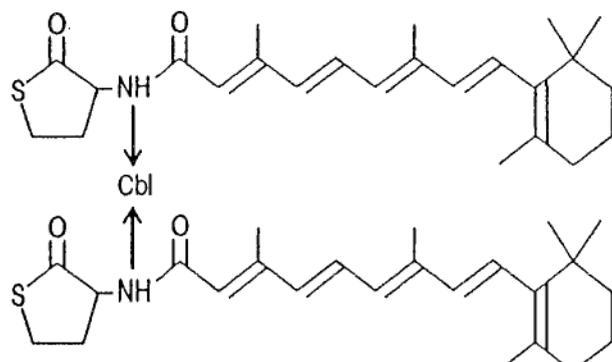
oxalyl homocysteine thiolactone
(inactive)



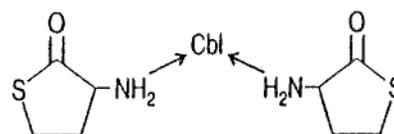
oxalyl homocysteine thiolactone
rhodium trichloride
(antineoplastic)



thioretinamide
(anticarcinogenic)
(antineoplastic)



thioretinaco
(anticarcinogenic)
(antineoplastic)



thioco
(procarcinogenic)
(proneoplastic)

Schéma n°6: STRUCTURE CHIMIQUE DES DERIVES N-SUBSTITUES DE
L'HT

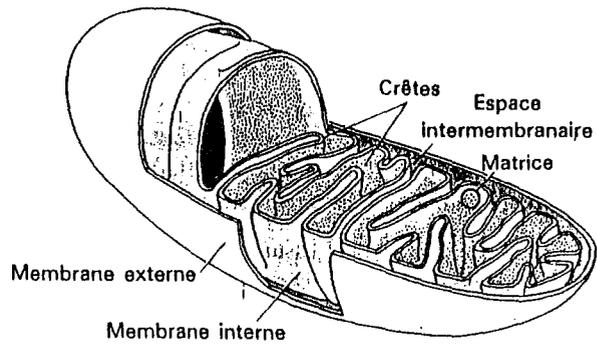


Schéma n°7: DIAGRAMME D'UNE MITOCHONDRIE

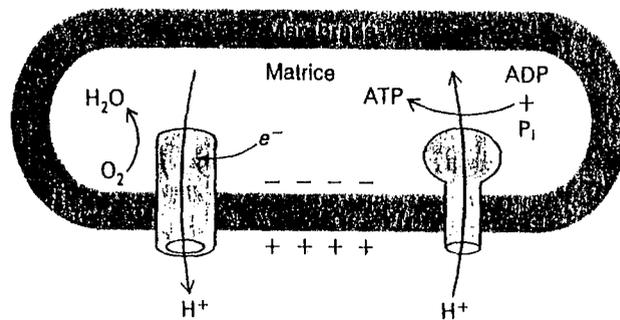


Schéma n°8: OXYDATION ET SYNTHÈSE DE L'ATP COUPLÉES AU FLUX TRANSMEMBRANAIRE DE PROTONS

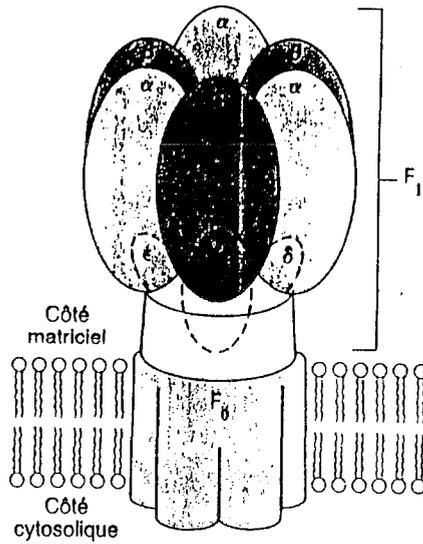


Schéma n°9: REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE L'ATP SYNTHASE MONTRANT L'UNITE CONDUISANT LES PROTONS (F₀) ET L'UNITE SYNTHETISANT L'ATP(F₁)

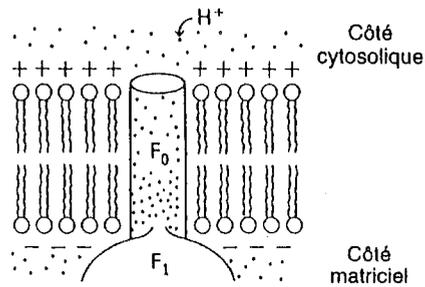


Schéma n°10: POTENTIEL MEMBRANAIRE CONDUISANT A UNE CONCENTRATION LOCALE ELEVEE DE PROTONS A LA JONCTION DES SOUS-UNITES F₀ ET F₁ DE L'ATP SYNTHASE

Dans la nomenclature des enzymes, le sigle " F " désigne un facteur de couplage. (L'ATP synthase couple la phosphorylation d'ADP à l'oxydation de substrats par la mitochondrie.)

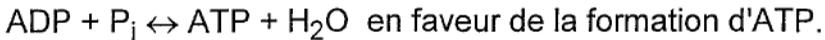
-Le composant F_1 contient l'élément catalytique; quand on l'extrait des membranes sous forme soluble, il catalyse l'hydrolyse d'ATP. C'est pourquoi on l'appelle ATPase F_1 .

-Le composant F_0 constitue un tunnel à H^+ qui s'étend sur l'épaisseur de la membrane. Le flux d' H^+ à travers ce tunnel vers la matrice est couplé à la formation d'ATP.

Le F_1 mitochondrial déborde dans la matrice. Un col oligomérique unit le bouton F_1 au tunnel transmembranaire F_0 .

Les H^+ qui s'engagent dans le tunnel F_0 se fixent à des résidus d'acides aminés acides.

En pénétrant dans la matrice, ces H^+ déplacent la position d'équilibre de la réaction



Le thiorétinaco a été proposé comme le site électrophile catalytique pour le relâchement d'ATP à partir du complexe F_1 des membranes mitochondriale, en présence d' O_2 , d'ascorbate, du gradient de protons (H^+) et du transport d'électrons (e^-). (Schéma n°11)

Selon cette formulation, la forme disulfonium du thiorétinaco, en présence d'ascorbate, est l'électrophile qui catalyse la réduction des radicaux de l' O_2 en H_2O , concomitante à la liaison de l'ATP provenant du complexe F_1 .

2.2.3 Rôle de l'acide ascorbique et du thiorétinaco:

L'oxydation d'HT en homocystine, acide homocystéique et autres dérivés oxydés de l'homocystéine est sous la dépendance de l'acide ascorbique: L'homocystéine s'accumule dans le foie des porcs de Guinée scorbutiques et l'oxydation de l'homocystéine dans les microsomes provenant de foies scorbutiques est augmentée par addition d'acide ascorbique aux microsomes scorbutiques, in vitro.

Ces observations et l'interprétation que le thiorétinaco participe à la respiration cellulaire suggèrent que le thiorétinaco et l'acide ascorbique sont des cofacteurs essentiels des réactions d'oxydation dans les microsomes et mitochondries.

Des concentrations atmosphériques modérées d'ozone augmentent la consommation d' O_2 de la mitochondrie du rat, suggérant un rôle pour l'ozone dans l'oxydation du soufre de l'HT avec le thiorétinaco.

Prises ensemble, ces observations suggèrent que l'oxydation des atomes de soufre du thiorétinaco par l' O_3 et l' O_2 , catalysée par l'ascorbate, permet la conservation d'énergie dans la synthèse d'ATP par la phosphorylation oxydative.

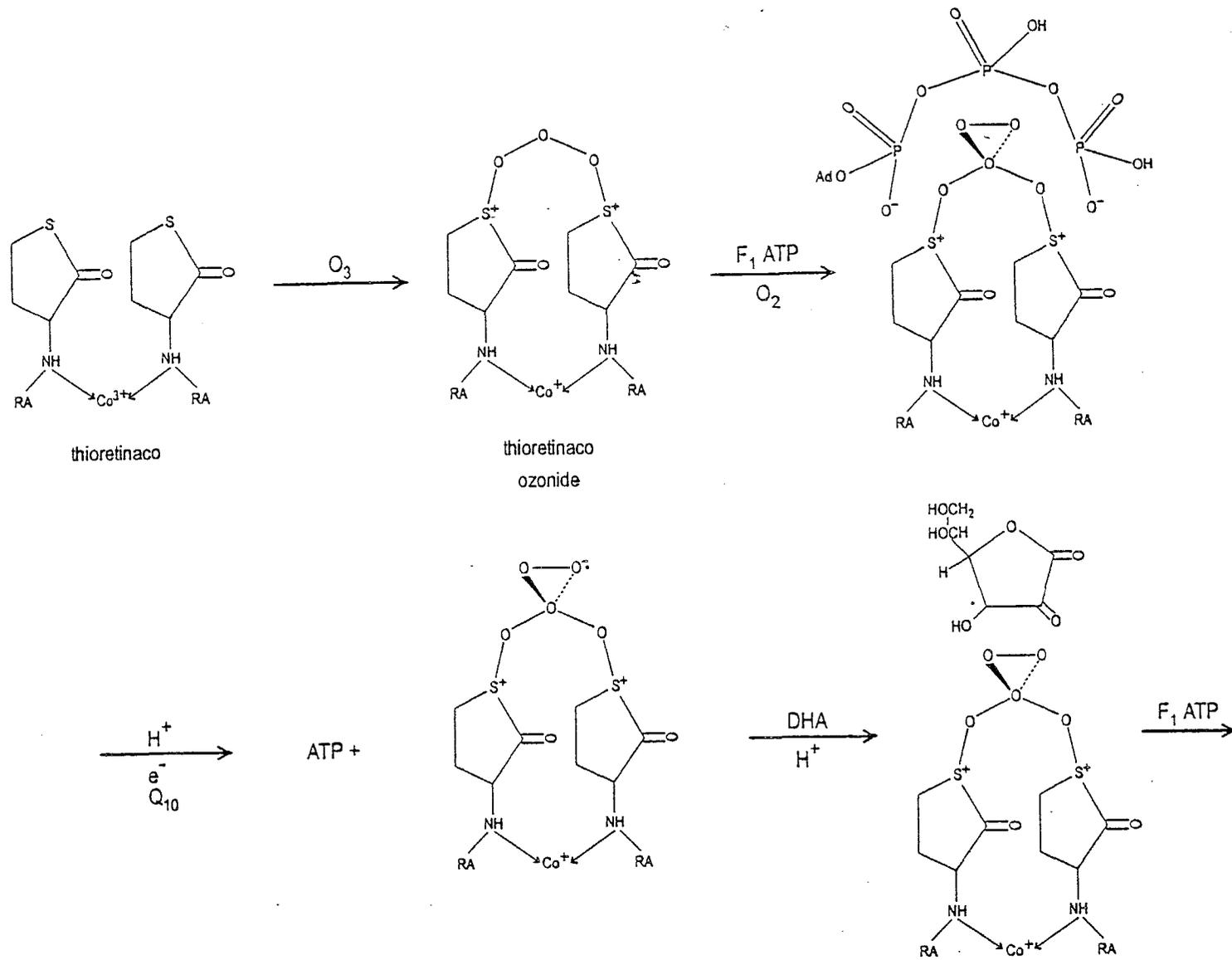


Schéma n°11: ROLE DU THIORETINACO

2.2.4 Mécanisme d'action du thiorétinaco et de ses cofacteurs:

La formation d'un complexe disulfonium entre l'O₃, l'O₂ et le thiorétinaco, stabilisée par le déhydroascorbate, permet la liaison stéréospécifique des anions oxygénés proximal et terminal de l'ATP. (Schémas n°11,12)

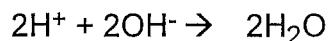
L'énergie de liaison entre les deux centres sulfoniums du complexe et ces deux anions phosphates entraîne le relâchement de l'ATP du site de liaison F₁ avec un transport concomitant d'H⁺ à travers le complexe F₀F₁.

Pour chacun des six niveaux d'énergie de la molécule de dioxygène liée au complexe thiorétinaco ozonide disulfonium, O₂, °O₂⁻, °OOH, HO₂⁻, H₂O₂, H₂O₂⁻, un ATP est lié et relâché du complexe F₁ par un H⁺ transporté à travers le tunnel F₀F₁. (Schéma n°13)

Les trois électrons pour les réductions successives de la molécule de dioxygène liée viennent de trois sites catalytiques de la chaîne de transport d'électrons: NADH ubiquinone réductase, ubiquinone cytochrome C réductase et succinate ubiquinone réductase.

Les électrons sont transportés par l'ubiquinone et, interagissent avec l'acide rétinolique présent dans le thiorétinaco qui est lié à la double couche membranaire.

Le quatrième électron provient de la cytochrome C oxydase et réduit H₂O₂⁻ en deux anions hydroxyls, libérant ainsi deux atomes d'oxygène à partir du site actif disulfonium, qui vont se combiner avec deux H⁺ pour former deux molécules d'H₂O.



Dans ce schéma, la fonction de l'ascorbate est de stabiliser le site actif disulfonium du thiorétinaco ozonide, permettant la protonation de O₂⁻ et HO₂⁻ et empêchant la fuite de °OOH et HO₂⁻ à partir du site actif.

Donc le déhydroascorbate est successivement réduit en monodéhydroascorbate et ascorbate. L'ascorbate est ensuite réoxydé en déhydroascorbate par l'ascorbate oxydase.

2.2.5 Disposition du thiorétinaco dans la membrane mitochondriale: (Schéma n°14)

La cobalamine du thiorétinaco semble être liée aux membranes cellulaires par les liaisons hydrophobes des deux moitiés rétinamides à la double couche lipidique.

La chaîne nucléotidique (adénosyl) hydrophile est disposée sur une surface de la membrane, tandis que le soufre et les groupements carbonyles du thiorétinamide sont orientés vers la surface opposée de la double membrane.

Le cycle corrine est perpendiculaire au plan de la membrane et les plans des deux cycles HT sont parallèles à celui du cycle corrinolide.

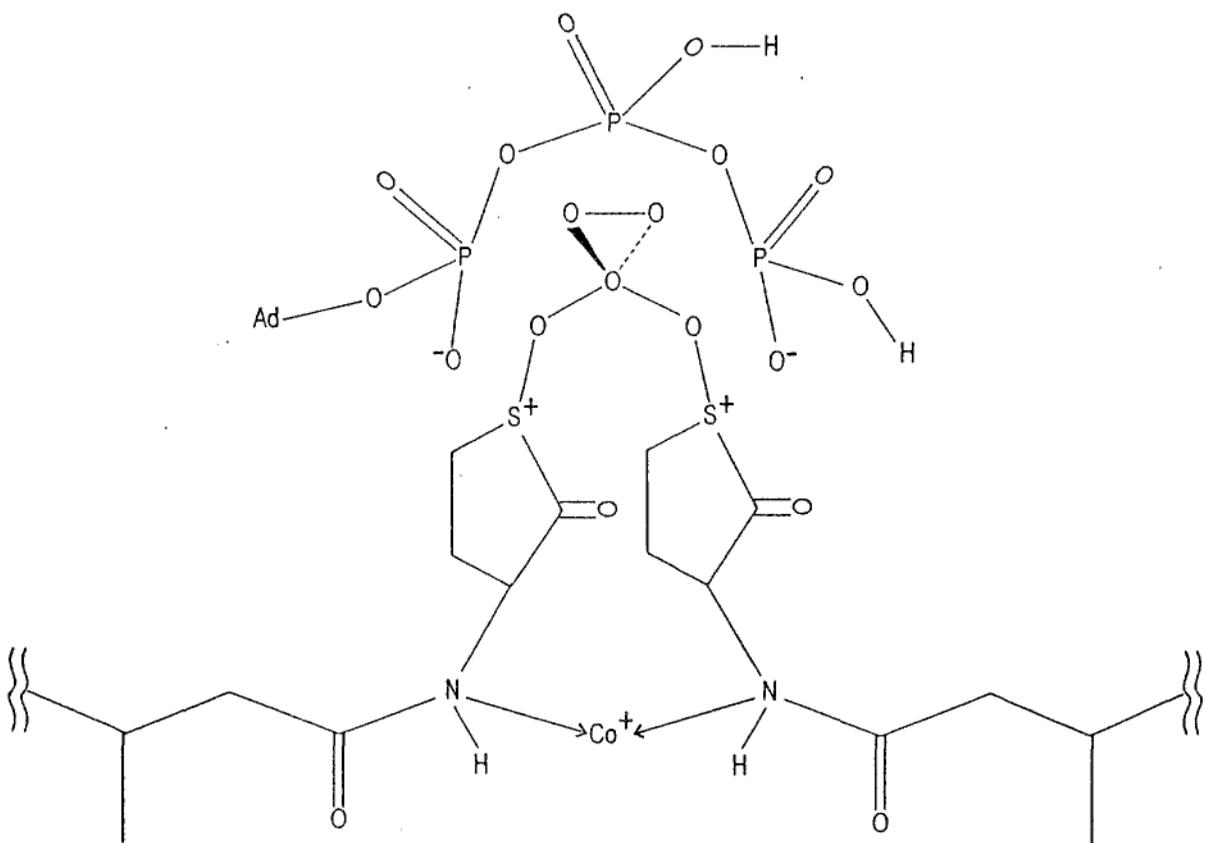


Schéma n°12: STEREOCHIMIE DU SITE ACTIF DISULFONIUM DU THIORETINACO OZONIDE PERMETTANT LA LIAISON DES ANIONS α ET γ DE L'ATP

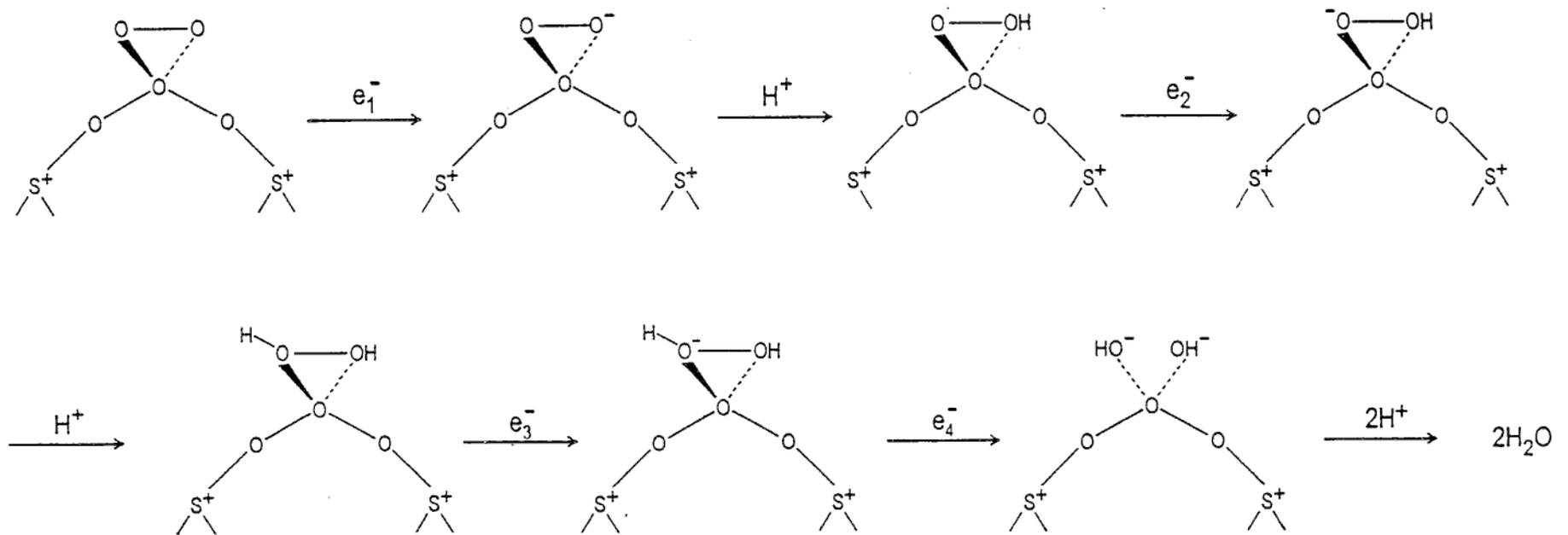


Schéma n°13: REDUCTIONS SUCCESSIVES DE L'OXYGENE PAR LES ELECTRONS PROVENANT DE LA CHAINE DE TRANSPORT ET NEUTRALISATION PAR LES PROTONS DE LA POMPE A PROTONS

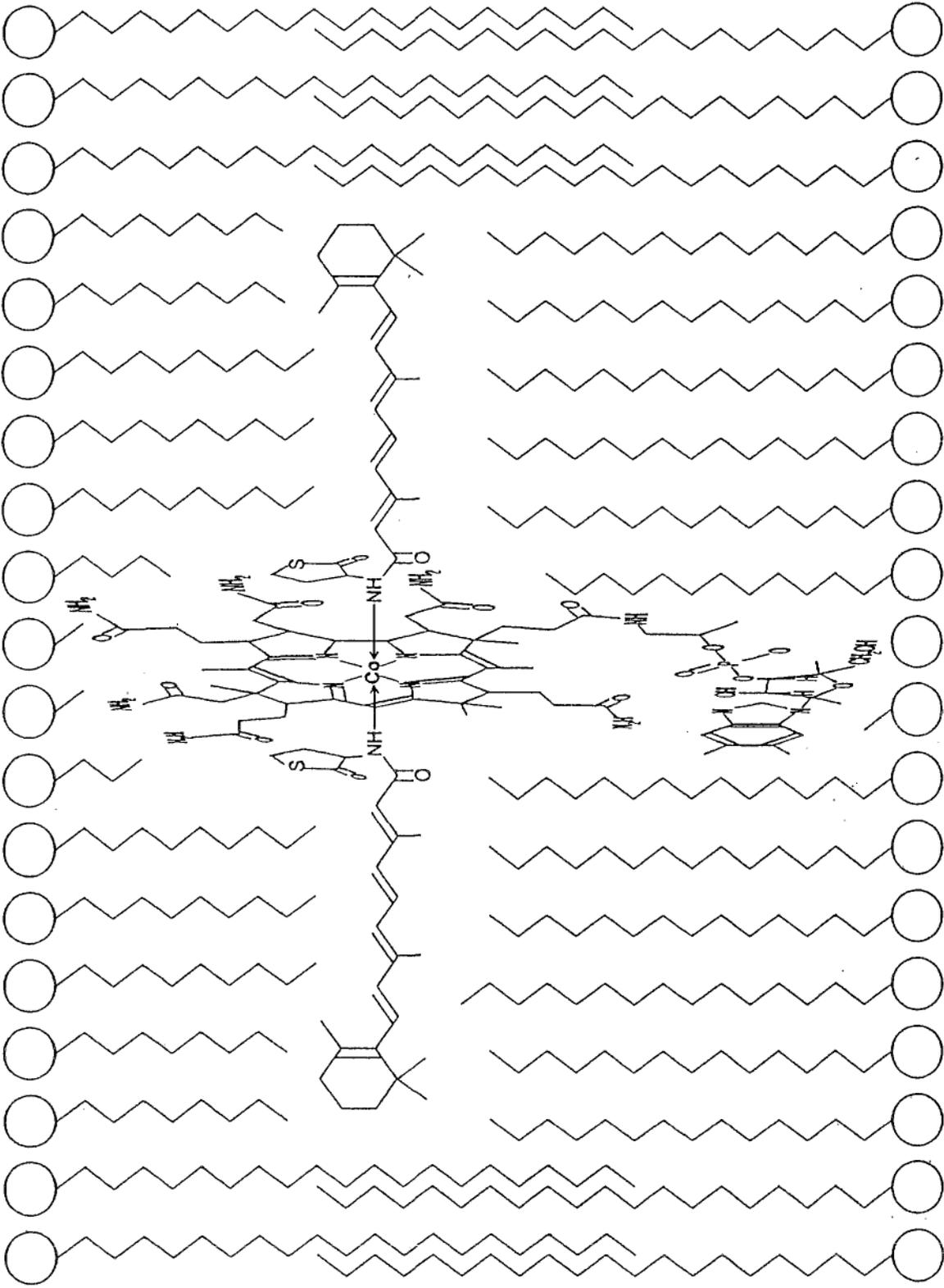


Schéma n°14: DISPOSITION DU THIOPETINACO DANS LA DOUBLE COUCHE LIPIQUE DE LA MEMBRANE

2.2.6 Interconversion entre dérivés d'HT:(Schéma n°15)

Quand deux molécules d'HT réagissent avec le thiorétinaco pour former deux molécules de thiorétinamide (antinéoplasique) et une molécule de thioco (pronéoplasique), les liaisons hydrophobes retiennent les résidus rétinoliques et polyterpenoïques du thiorétinamide dans la membrane et le thioco est libéré de cette liaison hydrophobe dans la matrice mitochondriale.

De la même façon, la méthyl homocystéine thiolactonyl cobalamine formée à partir de la méthionine et du thioco est relâchée de la membrane cellulaire formant la méthyl cobalamine et l'HT.

Ce schéma montre comment la méthionine est transformée dans le foie en HT, ainsi que le rôle du thioco dans cette synthèse.

L'interconversion du thiorétinaco, de l'HT, du thiorétinamide, du thioco et de la méthyl cobalamine s'accompagne de liaisons réversibles et de relâchements des membranes cellulaires.

L'utilisation de deux molécules d'HT du thioco permet la reformation de thiorétinaco à partir de la cobalamine et du thiorétinamide liés à la membrane, quand les membranes cellulaires sont reconstituées, par exemple, après la mitose.

Il existe normalement, entre ces dérivés soufrés, un équilibre qui évite l'accumulation d'HT et permet l'oxydation de cette molécule par la phosphorylation oxydative avec le thiorétinaco, si le rapport thiorétinaco sur thioco est suffisamment élevé.

Mais si le thiorétinaco devient déficient, avec diminution du rapport thiorétinaco sur thioco qui signe une accumulation d'homocystéine, ce changement doit être considéré comme une source potentielle de processus oxydatifs et de modifications physiopathologiques associés à l'atherogénèse, à la carcinogénèse et à d'autres phénomènes dégénératifs du vieillissement.

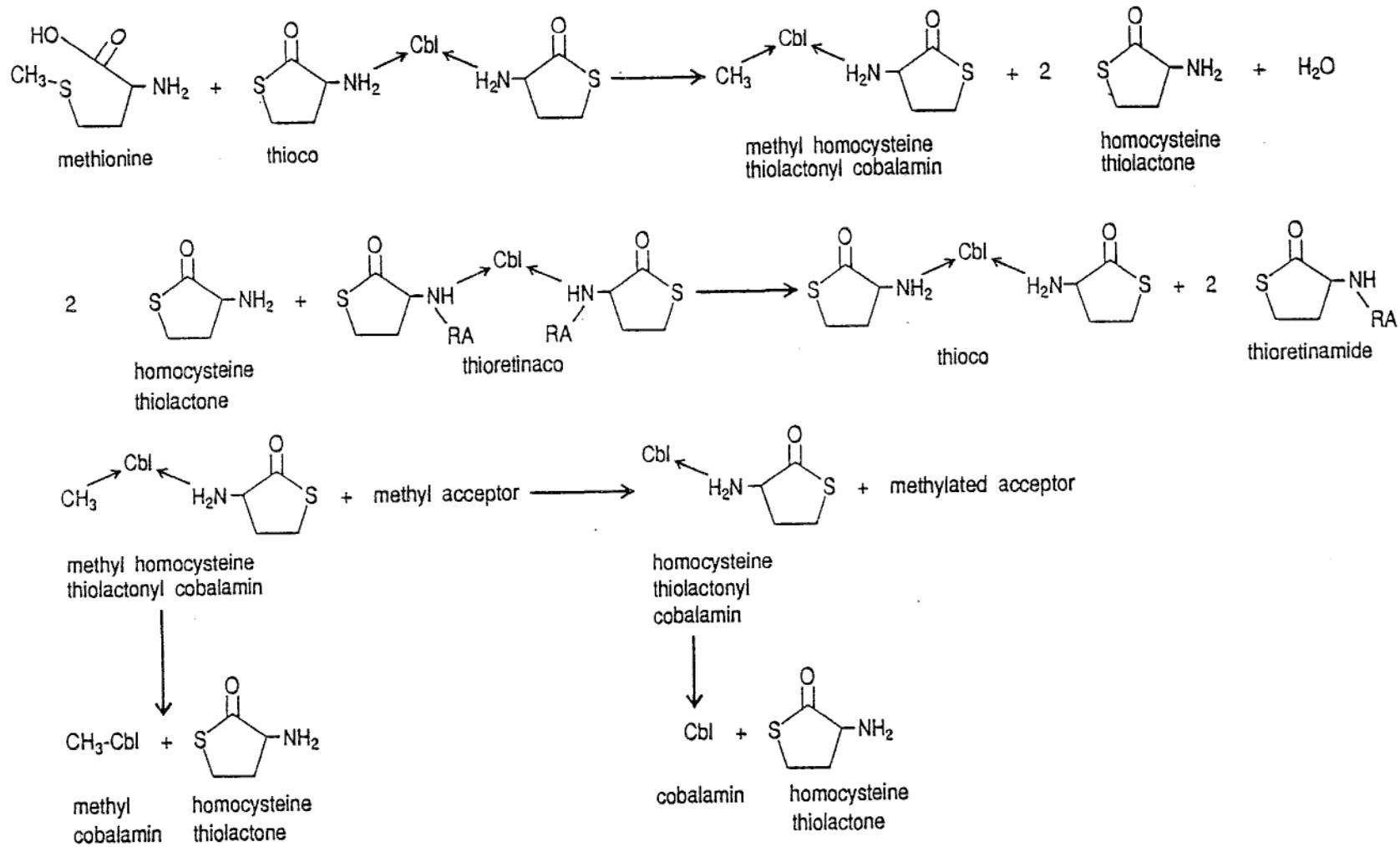


Schéma n°15: SYNTHÈSE HYPOTHÉTIQUE DE L'HOMOCYSTEINE THIOLACTONE À PARTIR DE LA METHIONINE, FORMATION DE THIOCHO À PARTIR DU THIORETINACO ET DE L'HOMOCYSTEINE THIOLACTONE, ET REACTIONS DE LA METHYL HOMOCYSTEINE THIOLACTONYL COBALAMINE

DEUXIEME PARTIE: HYPERHOMOCYSTEINEMIE ET ATHEROGENESE.

1 ATHEROGENESE ET RADICAUX LIBRES³⁶:

Les radicaux libres de l'oxygène (RLO), produits par les cellules phagocytaires (monocytes et macrophages) lors du métabolisme cellulaire ou sous l'effet de stimuli de l'environnement, induisent l'oxydation des lipoprotéines de faible densité (LDL). Cette oxydation des LDL serait la première anomalie de la cascade pathogénique menant à la formation de la plaque athéromateuse, et la captation des LDL oxydées par les monocytes-macrophages serait à l'origine de la progression des lésions.

1.1 L'OXYGENE ET SES DERIVES:

L'oxygène comburant essentiel à la vie des cellules aérobies est paradoxalement la principale source de radicaux libres de l'oxygène.

Ces radicaux sont neutres ou chargés, et possèdent dans leur orbitale électronique externe un électron non apparié. Leur formation est liée à des réductions successives de l'O₂ molécule.

La première étape de cette réduction conduit à la formation de l'anion superoxyde (O₂⁻) qui est un oxydant faible. La deuxième réduction permet par le gain de deux électrons, la formation du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) qui, en présence de métaux de transition (Fe²⁺ ou Cu⁺), génère des espèces réactives à fort potentiel d'oxydation comme le radical hydroxyl (°OH)(Schéma n°16).

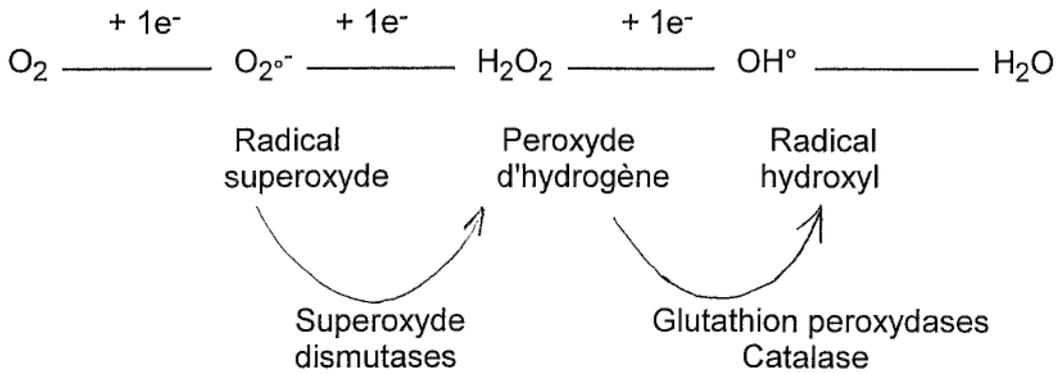


Schéma n°16: BIOTRANSFORMATION DE L'OXYGENE

C'est la présence d'un électron non apparié qui confère aux radicaux libres (RL) de l'oxygène la capacité de réagir avec les constituants cellulaires. Selon leur nature, leur concentration, leur mode et lieu de production, les RL de l'oxygène sont:

- une défense antimicrobienne essentielle quand ils sont produits par les cellules phagocytaires au cours de l'infection bactérienne ou parasitaire.

- des messagers secondaires impliqués dans le métabolisme, la croissance et la multiplication cellulaire.

- des produits toxiques.

Les cibles principales des effets toxiques des RL de l'oxygène sont l'ADN, la respiration mitochondriale, la membrane cellulaire et les protéines.

Les lésions radicalaires de l'ADN peuvent entraîner des mutations et mener à la carcinogénèse. Les lésions radicalaires sont impliquées dans certaines maladies musculaires.

Dans l'athérosclérose les RLO exercent leur toxicité sur les structures lipidiques (péroxydation lipidique) et protéiques (altérations structurales et fonctionnelles).

Le radical hydroxyl est un puissant initiateur de la peroxydation lipidique.

Selon le degré d'insaturation de la structure acylée lipidique, la peroxydation conduit à la formation d'hydrolipoperoxydes instables, qui sont à l'origine de dérivés réactifs tels que les aldehydes (dialdehyde malonique et 4 hydroxynonenal).

Ces aldehydes, produits au sein même des LDL, réagissent avec les groupements aminés, en particulier avec les dérivés lysine de l'Apo B, et sont responsables des modifications structurales des LDL oxydées.

1.2. LES DIFFERENTES ETAPES DE LA FORMATION DE LA PLAQUE ATHEROMATEUSE:

1.2.1 Initiation des lésions:

Les LDL assurent le transport du cholestérol (CHO) et des triglycérides (TG).

Dans des conditions physiologiques, un équilibre s'établit entre l'apport de CHO aux cellules de la paroi artérielle et son efflux. Mais l'oxydation des LDL est un évènement clé qui peut dérégler ce métabolisme physiologique.

Les LDL sont exposées aux RLO tant dans les tissus que dans la circulation. Cependant, c'est après avoir infiltré l'intima que les LDL subiraient l'essentiel de l'attaque radicalaire.

Les LDL modifiées diffèrent des LDL natives par leur mobilité électrophorétique, leur densité, leur composition en phospholipides (diminution du taux des esters de CHO et des phospholipides, augmentation de la concentration en CHO libre et en protéines).

La modification la plus importante concerne les résidus lysine de l'Apo B.

De ces altérations structurales découlent de nouvelles propriétés qui sont à l'origine de l'accumulation des LDL modifiées dans les lésions endopariétales d'athérosclérose.

Les RLO oxydent les membranes cellulaires dont la structure lipidique se trouve ainsi déstabilisée, ce qui contribue à l'activation de la phospholipase A2.

Le relargage et le métabolisme de l'acide arachidonique et des lipides oxydés (hydroperoxydes, et/ou acides gras libres) sont associés à la génération d'autres dérivés réactifs de l'oxygène.

1.2.2 Phase d'amplification:

Les LDL modérément oxydées sont internalisées dans les monocytes-macrophages à la suite de leur liaison à un récepteur spécifique dénommé éboueur ou scavenger. Ce récepteur est exprimé sur les monocytes-macrophages des lésions athéromateuses et non dans les tissus sains. Un défaut de régulation de ce récepteur expliquerait que le CHO s'accumule dans la cellule, qui devient une cellule spumeuse.

L'interaction entre les LDL oxydées et les récepteurs éboueurs des monocytes-macrophages entraîne la production par ces cellules de nouveaux RLO, de cytokines et d'enzymes protéolytiques.

Les LDL oxydées exercent sur les cellules inflammatoires plusieurs effets:

- Les LDL oxydées sont chimiotactiques pour les monocytes circulants, ce qui contribue au recrutement de ces cellules dans les lésions.

- Elles inhibent la réponse des monocytes-macrophages aux facteurs chimiotactiques, et les rendent peu mobiles. Ceci a pour conséquence la séquestration des monocytes-macrophages dans l'espace subendothélial, donc, au lieu même où se développe la lésion d'artériosclérose.

- Les LDL oxydées acquièrent des propriétés antigéniques qui conduisent à l'activation et à la prolifération des lymphocytes T, porteurs de récepteurs spécifiques. L'immunogénicité des LDL oxydées explique l'accumulation observée dans les plaques d'athérome.

De plus, les LDL oxydées sont également cytotoxiques. Elles peuvent favoriser le développement des lésions en endommageant directement les cellules endothéliales ou musculaires lisses.

Les cellules endothéliales ainsi lésées sécrètent des agents chimiotactiques et mitogéniques et le facteur de croissance monocytaire qui affectent la migration et la différenciation des monocytes.

Elles expriment à leur surface des molécules d'adhésion appelées intégrines qui favorisent l'adhésion des phagocytes à l'endothélium vasculaire.

L'expression de ces molécules d'adhésion est régulée par les cytokines et les RLO produits par les phagocytes activés.

1.2.3 Progression de la lésion athéromateuse:

Les peroxydes lipidiques et les enzymes relargués dans le milieu extracellulaire induisent des lésions de l'endothélium avec mise à nu du collagène, sur lequel adhèrent et s'agrègent les plaquettes. Lors de l'agrégation, les plaquettes relâchent le thromboxane A₂ (TX A₂) et le Prostaglandin Derivating Growth Factor (PDGF). Le PDGF avec d'autres produits du métabolisme de la lipooxygénase tels que les acides hydroxyeicosatétraénoïques (HETEs) et les leucotriènes contribuent à la mitogénèse des cellules de l'endothélium du muscle lisse.

Ainsi les cellules musculaires lisses prolifèrent et soulèvent la lame élastique interne.

Les thrombi muraux, formés sur les lésions endothéliales, sont peu à peu incorporés aux lésions préexistantes, et contribuent à l'extension des plaques d'athérome.

Les RLO induisent une disfonction des ATPase calcium dépendantes, ce qui contribue à l'accumulation du calcium intracellulaire et à l'activation d'enzymes protéolytiques.

La lyse des cellules spumeuses entraîne le relargage du CHO, des lipides et du calcium.

Telles sont actuellement les connaissances, brièvement résumées, en matière d'athérosclérose et de rôle pathogénique des RLO. Cette mise au point va ainsi nous permettre d'envisager la place que tient le métabolisme de l'homocystéine dans cette pathologie.

2 HOMOCYSTEINE ET ARTERIOSCLEROSE:

2.1 HISTORIQUE:

En 1933, un mystérieux cas d'artériosclérose de la carotide et d'accident vasculaire cérébral chez un enfant a été présenté à la Conférence de Pathologie Clinique de l'Hôpital Général du Massachusetts:

Un garçon de huit ans, retardé mental, avec une dislocation congénitale des cristallins et un coxa vara (déformation de l'os de la hanche), a présenté une migraine, des vomissements et une hémiparésie gauche. Les symptômes ont évolué vers un coma et l'enfant est mort le troisième jour de son hospitalisation.

L'autopsie a révélé une artériosclérose sévère de la carotide avec une thrombose aiguë et un infarctus cérébral.

Le docteur Tracy Mallory qui a présenté les résultats de l'autopsie a décrit "un épaississement très marqué de l'intima qui peut être le résultat d'un processus de sclérose, comme on le voit chez les personnes âgées."

Ce n'est pas avant 1970, qu'a été prouvé le diagnostic correct par démonstration d'homocystinurie par déficit en CS dans la famille de l'enfant discuté en 1933.

L'homocystinurie a été découverte au début des années 60.

L'étude des vaisseaux sanguins, dans les cas fatals, révèle fréquemment des thromboses des artères et des veines de gros calibre et des plaques fibreuses de l'intima des artères coronaires, carotidiennes, rénales et autres.

En 1969, un autre type d'homocystinurie, accompagnée de cystathionurie, d'hypométhioninémie, et d'acidurie méthylmalonique par déficit en méthyltransférase a été trouvé.

L'étude pathologique de ce cas a révélé des lésions d'artériosclérose dans les principales artères, une encéphalopathie métabolique, un foie engraisé, une atrophie et métaplasie de la muqueuse gastrique.

Puisque l'hyperhomocystéinémie était la seule anomalie métabolique trouvée à la fois dans le déficit en CS et le déficit en méthyltransférase, les lésions d'artériosclérose de ces maladies héréditaires ont été attribuées aux effets des dérivés d'homocystéine sur les cellules artérielles et les tissus.

Cette interprétation a été appuyée ultérieurement par la découverte de lésions artériosclérotiques similaires chez un enfant, avec un troisième type d'homocystinurie, causé par un déficit en méthylène THF réductase.

L'association de lésions d'artériosclérose avec l'hyperhomocystéinémie causée par différents désordres héréditaires du métabolisme de l'homocystéine, est l'observation clé, qui a conduit à la théorie de l'homocystéine dans l'artériosclérose.

En effet, une hyperhomocystéinémie induite expérimentalement chez des animaux, cause des lésions d'artériosclérose similaires à celles observées chez les enfants avec une homocystinurie, et similaires à celles observées chez des individus sans désordre enzymatique connu.

Ceci nous amène à considérer les hyperhomocystéinémies sous un angle nouveau, dans la mesure où l'étude de patients avec des maladies athérosclérotiques, cérébrales, coronariennes et périphériques montre parfois des taux élevés d'homocystéine sanguine, comparativement aux taux normaux des témoins.

2.2 UN FACTEUR DE RISQUE POUR LES MALADIES VASCULAIRES:

2.2.1 Infarctus du myocarde:

Bien que l'infarctus du myocarde (IDM) soit souvent associé avec un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires: dyslipidémie, tabagisme, hypertension artérielle et diabète, certains patients ayant présenté un IDM ne sont pas exposés à l'un de ces facteurs.

Cependant, les résultats d'une étude d'Israelsson¹⁰ conforte l'hypothèse selon laquelle un taux d'homocystéine plasmatique élevé peut être un facteur de risque pour un IDM.

Cinq sujets (24%) d'un groupe de vingt et un hommes, âgés de quarante huit à cinquante huit ans, ayant souffert de leur premier IDM avant l'âge de cinquante cinq ans, et avec un profil à faible risque vis à vis des facteurs

conventionnels dans un bilan de santé précédant l'IDM, avaient un taux plasmatique d'homocystéine anormalement élevé après leur IDM (un à sept ans après).

2.2.2 Claudication intermittente:

Mölggaard²⁵ conclut dans une étude, qu'une concentration plasmatique élevée en homocystéine est un facteur de risque pour la claudication intermittente, indépendant des autres principaux facteurs de risque pour l'athérosclérose périphérique.

2.2.3 Bilan d'athérosclérose sur autopsies:

Kilmer et Mc Cully¹⁶ ont réalisé une étude portant sur 194 autopsies. Les résultats montrent que 63% (122/194) des personnes décédées avaient une athérosclérose sévère avec les complications de la maladie. Le taux d'homocystéine plasmatique de ces patients était méconnu. Mais la principale conclusion de leur étude est que les deux tiers (80/122) des cas d'athérosclérose sévère se sont développés sans augmentation du taux de cholestérol, sans diabète, ni hypertension.

2.3 LES POPULATIONS A RISQUE:

2.3.1 Les hétérozygotes pour le déficit en CS:

Approximativement un quart des individus sans facteur de risque connu qui ont de l'athérosclérose carotidienne, périphérique ou coronarienne et une homocystéinémie sont hétérozygotes pour le déficit en CS.

Ce résultat de Ueland⁴⁷ est controversé par d'autres auteurs, en particulier grâce à un questionnaire s'adressant à des hétérozygotes (parents et grands-parents dans 203 familles avec des enfants déficients en CS). Ce questionnaire n'a pas révélé statistiquement une augmentation significative de l'incidence de l'infarctus du myocarde chez ces hétérozygotes.

Donc le risque pour les hétérozygotes pour le déficit en CS (c'est à dire pour des personnes qui portent le gène mais ne sont pas atteints par la maladie) est aujourd'hui difficile à apprécier:

En effet, il est difficile de savoir si une augmentation du risque pour les hétérozygotes (si celle-ci existe!) est due à une hyperhomocystéinémie.

De même, il n'est pas établi que si l'homocystéinémie est un facteur de risque, celui-ci est dû la plupart du temps à l'hétérozygotie.

L'hétérozygotie calculée à partir de la fréquence des homozygotes est de 0,45% pour la CS. Près de 250000 sujets en France sont hétérozygotes pour ce déficit.

D'après une étude du professeur Pierre Kamoun¹¹, chez plus de 1000 sujets étudiés dans son laboratoire, l'incidence d'une hyperhomocystéinémie est de:

- 40% dans les accidents vasculaires cérébraux
- 25% dans les accidents vasculaires des artères périphériques
- 15% dans les lésions coronariennes.

Cette fréquence est bien supérieure à la fréquence de 0,45% des sujets hétérozygotes pour le déficit en CS.

2.3.2 Les déficitaires en vitamines B₆, B₁₂ et folates:

Certains cofacteurs enzymatiques du métabolisme de l'homocystéine comme les folates et la vitamine B₁₂ influencent la reméthylation de l'homocystéine en méthionine.

Un déficit nutritionnel ou d'absorption en l'un de ces cofacteurs perturbe le métabolisme en provoquant une accumulation d'homocystéine.

En effet, une étude de Brattström¹ a montré chez 20 sujets déficitaires en vitamine B₁₂ (71 +/- 5,3 pmol/L contre 269 +/- 21 pmol/L pour les témoins) un taux d'homocystéine deux fois plus important que celui des témoins (23,8 +/- 3,8 µmol/L contre 11,5 +/- 0,9 µmol/L).

Le déficit en folates est largement répandu dans la population de nombreux pays.

Par exemple, plus de la moitié de la population polonaise est déficiente en folates. De plus, le taux de folates diminue avec l'âge.

La concentration sanguine en folates à la limite de la normale ou franchement inférieure à cette limite est inversement corrélée avec le taux d'homocystéine plasmatique.

Mølgaard²⁵ montre que l'hyperhomocystéinémie chez des patients atteints de claudication intermittente est principalement observée chez les sujets ayant un faible taux de folates.

Johan B Ubbink⁴⁵ a étudié le statut en vitamines B₆, B₁₂ et folates chez des sujets hyperhomocystéinémiques. La prévalence d'un taux suboptimal en vitamines B₆, B₁₂ et folates chez ces personnes était de 25%, 56,8% et 59,1% respectivement.

Nous développerons l'importance des statuts en vitamines B₆, B₁₂ et folates de façon plus approfondie, dans la cinquième partie consacrée au traitement.

2.3.3 Influence du régime alimentaire:

La théorie de l'homocystéine dans l'artériosclérose explique des faits épidémiologiques de l'athérosclérose dans des populations susceptibles et résistantes.

Les régimes, où les protéines animales et les produits laitiers prédominent, avec des aliments raffinés, des sucres, des graisses et des aliments hautement transformés, seraient associés à un risque élevé d'athérosclérose. Une alimentation qui favorise les protéines végétales, provenant de graines, légumes, fruits frais, non transformés, sans sucre ni graisse ajoutés est associée à un risque faible d'athérosclérose dans les populations résistantes.

Donc pour diminuer les risques d'athérosclérose liés à une hyperhomocystéinémie, il est utile à la fois de limiter l'apport de méthionine et de favoriser celui de micronutriments essentiels.

Il est intéressant de noter que les huiles de poissons n-3 polyinsaturées diminuent le taux d'homocystéine chez des patients hyperlipidémiques tandis

que l'huile d'olive avec des acides gras à prédominance monoinsaturés ne fait pas baisser l'homocystéinémie³⁰.

2.3.4 Médicaments, toxines et hormones¹⁷:

- L'azaribine:

L'azaribine, triacétyl 6 azauridine provoque une excrétion urinaire d'homocystéine et d'autres acides aminés chez le lapin.

L'azaribine est un antimétabolite du métabolisme des acides nucléiques qui est efficace dans le traitement du psoriasis.

Le traitement de patients psoriatiques avec l'azaribine a résulté en une augmentation de l'incidence des thromboses artérielles et veineuses, infarctus du myocarde et gangrène périphérique qui a été attribuée à l'homocystéinémie induite par le médicament.

L'azaribine provoque un déficit en phosphate de pyridoxal dans le sérum des lapins, et l'homocystéinémie consécutive est prévenue par l'administration de pyridoxine.

Ces observations montrent que l'homocystéinémie induite par l'azaribine exacerbe l'athérosclérose humaine.

L'utilisation de l'azaribine dans le psoriasis a été suspendue par la FDA (Food and Drug Administration), qui a cité l'effet athérogène induit par l'homocystéinémie comme la raison du retrait du médicament.

- Les toxines:

L'étude de décès parmi des travailleurs exposés au disulfure de carbone dans le rayon viscosé d'une industrie a montré une mortalité par maladie coronarienne deux fois supérieure à celle de travailleurs non exposés.

Le disulfure de carbone antagonise l'action du phosphate de pyridoxal.

L'augmentation des concentrations du cholestérol sérique, des LDL, TG et autres lipides induite par l'empoisonnement expérimental de rats par le disulfure de carbone a été améliorée par la pyridoxine.

Bien que le métabolisme de l'homocystéine n'ait pas été étudié dans la toxicité du disulfure de carbone, une production augmentée d'HT à partir de méthionine pourrait avoir des effets athérogènes.

Une autre toxine importante qui antagonise le phosphate de pyridoxal est le monoxyde de carbone, l'un des principaux composants toxiques de la fumée du tabac. Fumer la cigarette est un facteur de risque majeur d'athérosclérose et de maladie coronarienne.

L'étude chez 106 hommes fumeurs a révélé une baisse significative des concentrations plasmatiques en phosphate de pyridoxal comparativement à 146 non fumeurs.

Bien que le métabolisme de l'homocystéine n'ait pas été étudié chez les fumeurs, l'effet athérogène du monoxyde de carbone pourrait résulter de l'accumulation d'homocystéine par antagonisme du phosphate de pyridoxal.

- Les hormones:

Les oestrogènes et la contraception orale ont montré un effet antagoniste sur le métabolisme de la pyridoxine et une diminution de la concentration du phosphate de pyridoxal dans le plasma.

Dans un déficit expérimental humain en pyridoxine, la méthionine per os entraîne l'excrétion de cystathionine et d'homocystine.

Des lésions d'artériosclérose et une augmentation du risque de thrombose sont observées à l'utilisation de fortes doses d'un contraceptif oral. Ces complications peuvent être reliées au métabolisme altéré de l'homocystéine.

On a trouvé chez les femmes sous contraception orale, avant et après ingestion orale de méthionine, un faible taux de phosphate de pyridoxal plasmatique et de petites quantités d'homocystine dans les urines.

Paradoxalement, les hormones ovariennes endogènes protègent les femmes préménopausées contre l'artériosclérose, et la ménopause normale ou induite de façon chirurgicale est associée à une augmentation du risque de la maladie.

Dans une étude sur le catabolisme de la méthionine, les femmes préménopausées semblent avoir une augmentation de l'activité de transamination pour la formation de méthylthiooxobutyrate, expliquant les faibles concentrations d'homocystéine plasmatique par rapport aux jeunes femmes.

2.3.5 L'insuffisance rénale chronique:

Les malades atteints d'une insuffisance rénale chronique ont un risque élevé d'athérosclérose.

Ces patients ont un taux élevé d'homocystéine libre et de disulfure mixte d'homocystéine et cystéine, comparativement aux personnes ayant une fonction rénale normale.

L'augmentation d'homocystéine est attribuée à une clairance rénale diminuée, puisque l'homocystéine est corrélée positivement avec la créatinine sérique. Une transplantation rénale restaure des concentrations normales d'homocystéine.

2.4 L'HOMOCYSTEINE DANS LE SANG:

Elle se présente sous différentes formes dont l'analyse requiert des méthodes variées¹⁷:

C'est ainsi que l'homocystéine libre (disulfure d'homocystéine et cystéine, homocystine et des traces d'homocystéine) est dosée par chromatographie liquide haute pression (CHLP) ou chromatographie conventionnelle des acides aminés après précipitation et élimination des protéines plasmatiques par l'acide sulfosalicylique.

L'homocystéine liée aux protéines (80%) par des ponts disulfures est déterminée par chromatographie après réduction par du mercaptoéthanol et précipitation des protéines plasmatiques.

Comme nous l'avons vu dans le chapitre "Homocystéine et oxydation", le dérivé d'homocystéine, l'HT formé dans le foie à partir de la méthionine, est

capable de se dimériser pour former l'homocystéine dicétopipérazine avec formation d'un polymère.

Mais l'HT a aussi la possibilité, par sa fonction thiolactone, de réagir avec les groupements aminés libres des protéines plasmatiques pour former une liaison peptidique. Cette réaction chimique est appelée thiolation.

L'homocystéine liée aux protéines plasmatiques par liaison peptidique peut être quantifiée par hydrolyse acide, qui va relarguer l'homocystéine.

Les lipoprotéines sont les principales protéines du sang qui subissent cette thiolation. Par la méthode de l'hydrolyse acide, des quantités augmentées d'homocystéine ont été retrouvées dans les fractions LDL, VLDL et HDL d'hommes hypercholestérolémiques par rapport aux témoins.

La plus grande différence du contenu en homocystéine, estimé par gramme de protéines est présente dans la fraction LDL, où la quantité d'homocystéine est 4,1 fois plus importante chez les hypercholestérolémiques que chez les témoins normolipémiques. Dans l'hypercholestérolémie, l'indice athérogène pour l'homocystéine (LDL_{Hcy}/HDL_{Hcy}) est 3,5 fois plus important que chez les témoins. Ceci signifie que le contenu en homocystéine des LDL par rapport au contenu des HDL est 3,5 fois plus important chez les hypercholestérolémiques que chez les normolipémiques³¹.

L'indice athérogène pour le cholestérol (LDL_{cho}/HDL_{cho}) est 2,2 fois plus important que chez les témoins.

Ces résultats montrent que dans l'hypercholestérolémie, des quantités appréciables d'homocystéine sont transportées par les LDL sous forme de groupements homocystéinyles liés par liaison peptidique avec des acides aminés libres de l'apoprotéine, en l'occurrence l'Apo B.

On peut conclure de cette étude, qu'une augmentation du cholestérol plasmatique est corrélée avec une augmentation de l'homocystéine plasmatique dans l'athérosclérose.

On pourrait expliquer l'effet de l'homocystéine sur le métabolisme des lipides par la conversion du thiorétinaco en thioco, inhibant ainsi l'utilisation du NADH et le transport d'électrons, causant l'accumulation de l'acetyl CoA intracellulaire, précurseur de la synthèse des triglycérides et du cholestérol.

Cependant, il a aussi été trouvé des cas, où l'indice athérogène pour l'homocystéine était élevé alors que le taux de CHO était faible.

Ceci pourrait expliquer une grande proportion des cas d'athérosclérose, sans augmentation anormale du taux de cholestérol.

2.5 QUE DEVIENT LA LDL THIOLEE?

La fixation de molécules d'HT sur les résidus lysine de l'Apo B entraîne l'agrégation immédiate de la LDL et sa précipitation due aux interactions entre les amines homocystéinylées, probablement par liaisons disulfures et par formation de dicétopipérazine (Schéma n°17).

La thiolation des LDL augmente leur internalisation par liaison sur les récepteurs membranaires, leur dégradation et l'accumulation de cholestérol dans les macrophages cultivés.

En effet, comme dans la théorie classique de l'artériosclérose, où la LDL oxydée par les aldehydes sur l'Apo B n'est pas reconnue par son récepteur spécifique de l'Apo B, la LDL homocystéinylée est internalisée par les récepteurs scavengers des macrophages qui n'ont pas de rétrocontrôle.

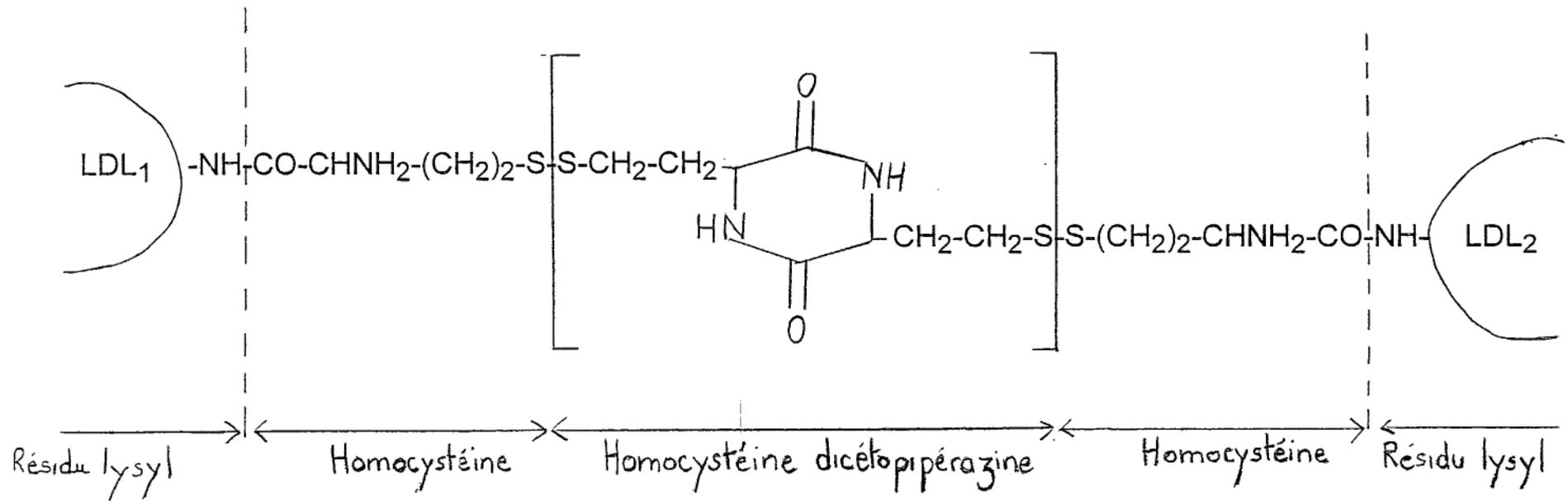


Schéma n°17: EXEMPLE D'INTERACTION ENTRE DEUX LDL HOMOCYSTEINYLEES

La lipoprotéine va subir une dégradation enzymatique qui va conduire au relargage de l'homocystéine dans la cellule, phénomène à l'origine de nombreux désordres métaboliques favorisant l'athérogénèse.

2.6 DESORDRES METABOLIQUES PROVOQUES PAR L'HOMOCYSTEINE

2.6.1 Oxydation:

2.6.1.1 Péroxydation des lipides:

En présence de métaux de transition, l'homocystéine est capable de générer des espèces radicalaires libres de l'oxygène qui peroxydent les acides gras polyinsaturés des phospholipides. Or les LDL ainsi oxydées sont toxiques et favorisent le processus d'athérogénèse.

Selon la théorie classique d'initiation de la plaque d'athérome²⁷, le radical °OH constituerait le primum movens de la lésion, en oxydant la structure acylée lipidique qui conduit à la formation d'aldéhydes comme le dialdéhyde malonique ou le 4 OH nonenal.

Ce serait ces dérivés carbonylés qui réagiraient avec les groupements aminés libres des résidus lysine de l'Apo B, en produisant une LDL qui va être reconnue par le récepteur aux LDL acétylées, et internalisée.

D'après Olszewski et Mc Cully²⁹, c'est la LDL homocystéinylée qui va être internalisée après fixation sur le récepteur scavenger, et l'oxydation de la LDL se produit dans la cellule par les RLO produits par l'oxydation de l'homocystéine.

Ces deux mécanismes non incompatibles mettent en avant le rôle de l'Apo B dans l'initiation du processus d'athérogénèse.

2.6.1.2 Oxydation du cholestérol¹⁸:

L'oxydation du cholestérol des LDL par les RLO produit des oxystérols comme le 25 OH cholestérol, cholestane 3 β ,5 α ,6 β triol, 7 α OH cholestérol.

La forte incidence d'athérosclérose chez certaines populations immigrantes en Angleterre est attribuée aux effets athérogènes des oxydes de cholestérol du beurre chauffé, dans leurs régimes.

Ces oxystérols hautement athérogènes peuvent être ingérés dans les aliments raffinés, ou générés dans l'organisme par l'oxydation par les RLO de lipoprotéines, oxydation catalysée par l'homocystéine.

2.6.2 Homocystéine et thrombose:

2.6.2.1 Plaquettes et monoxyde d'azote (NO)⁴⁰ (Schéma n°18):

L'accumulation de plaquettes aux sites de lésions vasculaires et les thrombi riches en plaquettes sont des faits pathologiques, rencontrés à la fois dans les hyperhomocystéinémies humaines et expérimentales.

Pour les expliquer, plusieurs équipes ont émis l'hypothèse d'un effet proagrégant direct de l'homocystéine et de l'HT, hypothèse qui n'a pas été démontrée de façon unanime.

De plus, l'effet d'activation des plaquettes est difficile à concilier avec les propriétés antiplaquettaires connues d'autres thiols biologiques: en particulier le glutathion, la cystéine, la N acétyl cystéine, à concentration millimolaire.

Harker⁶ et son équipe ont suggéré que les lésions endothéliales induites par l'homocystéine, avec une exposition du tissu conjonctif subendothélial, représente un mécanisme d'activation plaquettaire in vivo.

Cette toxicité endothéliale de l'homocystéine a depuis été confirmée et attribuée, entre autres, à la génération de RLO par le groupement -SH.

Mais on sait maintenant que l'endothélium joue un rôle dynamique en neutralisant l'activation plaquettaire, en sécrétant des produits comme les prostacyclines, et l'EDRF (Endothélium Derived Relaxing Factor) identifié comme étant l'oxyde nitrique (NO).

Les oxydes d'azote (NO_x) réagissent avec les thiols pour former des S-nitrosothiols, qui possèdent des propriétés vasodilatatrices et antiplaquettaires EDRF-like.

Les mêmes propriétés pourraient être attribuées au S-nitroso homocystéine.

Et dans la mesure où la réactivité du groupement -SH est nécessaire au mécanisme athérombotique, par l'oxydation de cette fonction, la S-nitrosation de l'homocystéine peut empêcher l'homocystéine de développer sa toxicité.

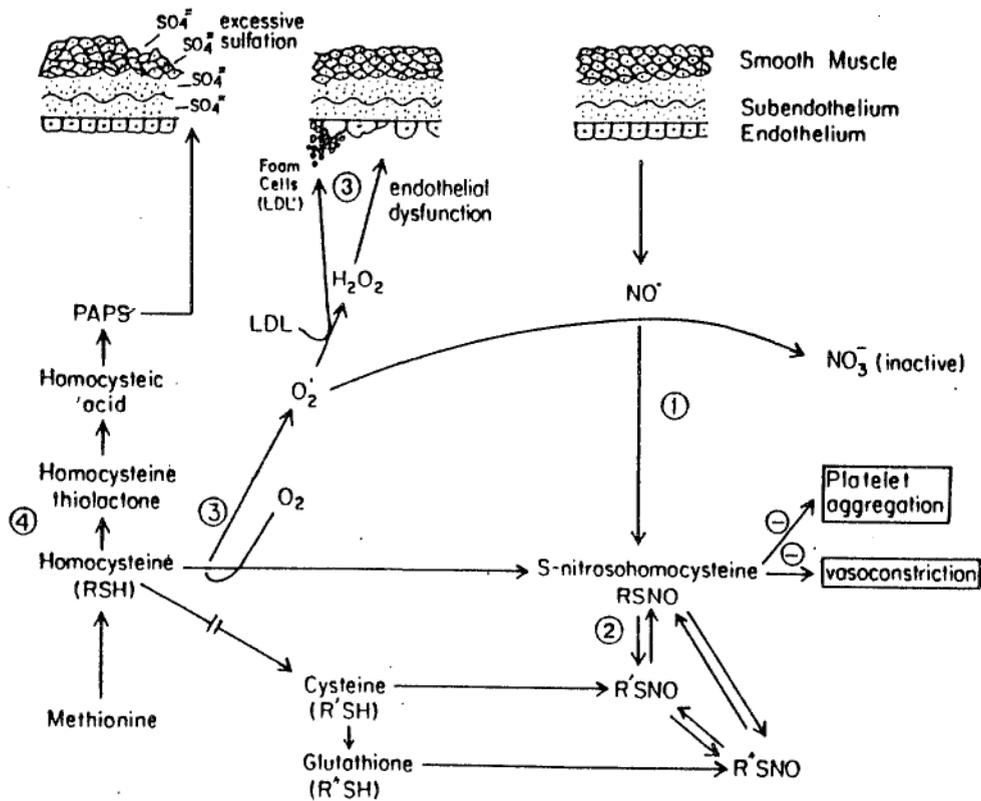
Les effets de l'homocystéine ont été évalués sur les interactions plaquettes-vaisseaux-paroi vasculaires, et l'hypothèse que sa thrombogénicité est modulée par le NO a été testée.

Les résultats montrent que l'homocystéine et l'HT n'ont pas d'effets directement agrégants, que la S-nitroso homocystéine se forme dans les conditions physiologiques et possède des propriétés EDRF-like, que la thrombogénicité induite par l'homocystéine est la conséquence d'un dysfonctionnement endothélial et que ce dysfonctionnement endothélial ne permet pas à la cellule endothéliale de subvenir à l'élaboration d'une quantité suffisante de NO pour "détoxifier" l'homocystéine en formant la S-nitroso homocystéine.

Ceci appuie fortement l'hypothèse que la S-nitrosation de l'homocystéine représente un mécanisme endogène cytoprotecteur, antithrombotique de régulation cellulaire.

Ainsi, lorsque l'athérombose est due à une hyperhomocystéinémie, l'agrégation plaquettaire n'est qu'une conséquence de la mise à nue du collagène, elle-même due à l'oxydation de l'homocystéine.

Stamler⁴⁰ et son équipe montrent même que l'homocystéine et l'HT, grâce au NO, sont faiblement inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire.



1- L'homocystéine réagit avec les équivalents du NO provenant de l'endothélium pour former un composé S-nitrosothiol vasodilatateur et antiagrégant plaquettaire.

2- La S-nitrosohomocystéine est l'un des potentiels biologiques qui peuvent réagir par un échange thiol-nitrosothiol pour être utilisés comme un pool de molécules actives pour la vasodilatation et l'inhibition de l'agrégation plaquettaire dans le plasma et le cytosol des cellules.

3- Dans certains états pathologiques les taux d'homocystéine sont élevés ou le relâchement de NO compromis. L'homocystéine peut endommager l'endothélium par la génération de H₂O₂, empêchant ainsi la production de NO. Par un mécanisme similaire oxy-radical dépendant, l'homocystéine peut faciliter l'oxydation des LDL et leur reconnaissance par les récepteurs scavengers.

4- A cause d'un déficit relatif en NO, l'homocystéine est shuntée vers un métabolisme oxydatif: celui de l'homocystéine thiolactone. Cette voie conduit à d'autres lésions de la paroi vasculaire, par une sulfatation excessive des tissus conjonctifs.

Schéma n°18: MECANISME D'ATHEROTHROMBOSE PROVOQUEE PAR L'HOMOCYSTEINE ET SA MODULATION PAR LE NO

2.6.2.2 Homocystéine et coagulation:

a/ Le Facteur V :

C'est le facteur demandé pour l'activation de la prothrombine catalysée par le facteur X_a .

Il est synthétisé par les cellules endothéliales artérielles.

L'homocystéine favorise l'activité du Facteur V en induisant une protéase qui active le procofacteur en Facteur V_a .

b/ La thrombomoduline et la Protéine C:

La Protéine C est une proenzyme synthétisée dans le foie. Elle a pour fonction d'inhiber les Facteurs V et VIII, cofacteurs de l'activation de la prothrombinase.

La Protéine C active stimule l'activité fibrinolytique en inhibant le processus de formation de la fibrine, et en augmentant le processus de destruction.

Cet inhibiteur spécifique de la coagulation doit être activé par la thrombine (elle même activée par la prothrombine grâce à la prothrombinase) et la thrombomoduline, glycoprotéine de la surface des cellules endothéliales.

Ainsi, thrombine et thrombomoduline forment un complexe équimoléculaire à la surface des cellules endothéliales en présence de calcium, capable d'activer la Protéine C.

L'effet de l'homocystéine sur l'activité de la thrombomoduline a été examiné par Rodgers et Conn³⁸, qui ont observé une diminution de l'activation de la Protéine C après incubation de cellules endothéliales cultivées avec l'homocystéine, et suggéré que l'homocystéine pouvait entrer en compétition avec la thrombine pour sa liaison à la thrombomoduline.

Lentz et son équipe¹² ont montré que l'inactivation de la thrombomoduline et de la Protéine C est due au fait que ces deux protéines contiennent de nombreuses liaisons disulfures intramoléculaires.

La réduction de ces ponts disulfures par l'homocystéine ou d'autres agents réducteurs (le 2 mercaptoéthanol par exemple) peut dénaturer la molécule et la rendre inefficace.

c/ Homocystéine, Héparine Sulfate et Anti-Thrombine III (AT III):

A côté du système de la Protéine C, la cellule possède un autre mécanisme spécifique inhibiteur de la coagulation, représenté par les inhibiteurs des sérines protéases, dont le plus important est l'AT III.

L'inhibition de la coagulation par l'action de l'AT III sur la thrombine et le Facteur X est accélérée par la fixation de l'héparine sulfate sur l'AT III.

L'héparine sulfate est un glycosaminoglycane (GAG) présent à la surface des cellules endothéliales.

Masanori et son équipe¹⁴ ont montré que des cellules endothéliales traitées par l'homocystéine ont largement perdu leur capacité de liaison avec l'AT III.

En effet, l'homocystéine inhibe spécifiquement l'expression des composés Héparine-like anticoagulants endothéliaux, perturbant ainsi le mécanisme anticoagulant obtenu par l'interaction avec l'AT III.

Quel peut-être le mécanisme?

Par une génération d' H_2O_2 en présence d'ions Cu^{2+} , l'homocystéine peut affecter la biosynthèse de l'héparine sulfate dans les cellules endothéliales.

L'oxydation de l'homocystéine produisant H_2O_2 semble impliquée, car l'incubation de la catalase, mais pas de la superoxyde dismutase, avec les cellules endothéliales traitées avec l'homocystéine prévient cette réponse. De plus, l'effet de l'homocystéine est amplifié en présence d'ions Cu^{2+} .

Masanori a suggéré que le peroxyde d'hydrogène affecte la synthèse de l'héparine sulfate, car des lésions cellulaires directes n'ont pas été observées, et l'inhibition de fixation de l'AT III se produit sans modification des GAG déjà présents à la surface cellulaire.

Par son action sur la thrombomoduline-Protéine C et sur l'AT III-héparine sulfate, l'homocystéine inhibe deux mécanismes importants de régulation de la coagulation, ce qui tend à un état thrombotique augmentant le risque lié à l'athérogenèse.

d/ Homocystéine et Lipoprotéine a (Lp(a)):

La Lp(a), identifiée par Berg en 1963, est une particule de LDL enveloppée par une apolipoprotéine unique, l'Apo(a), liée par un pont disulfure à l'Apo B₁₀₀.

L'Apo(a) montre une homologie structurale remarquable avec le plasminogène: facteur qui intervient dans la coagulation. C'est le précurseur de la plasmine, qui a une activité fibrinolytique.

A cause de l'homologie de l'Apo(a) avec le plasminogène, il a été proposé que la Lp(a) peut entrer en compétition avec le plasminogène pour se lier à la fibrine créant ainsi un milieu procoagulant et thrombotique.

La Lp(a) est retrouvée dans les plaques d'athérome, associée à la fibrine.

L'homocystéine, à des concentrations aussi faibles que 8 $\mu\text{mol/L}$ augmente significativement l'affinité de la Lp(a) pour la fibrine.

D'après Harpel⁷, l'homocystéine, tout comme d'autres sulfhydryles réduisent le groupement disulfure entre l'Apo(a) et l'Apo B₁₀₀ de la Lp(a), ce qui augmente la réactivité de la portion Apo(a) plasminogène-like de la molécule.

L'hypothèse de Mc Cully est tout à fait différente²⁹:

La thiolation de LDL par l'HT introduit des groupements -SH qui sont capables de former des ponts disulfures avec les groupements -SH des Apo(a), générant la Lp(a), par oxydation en pont disulfure (Schéma n°19).

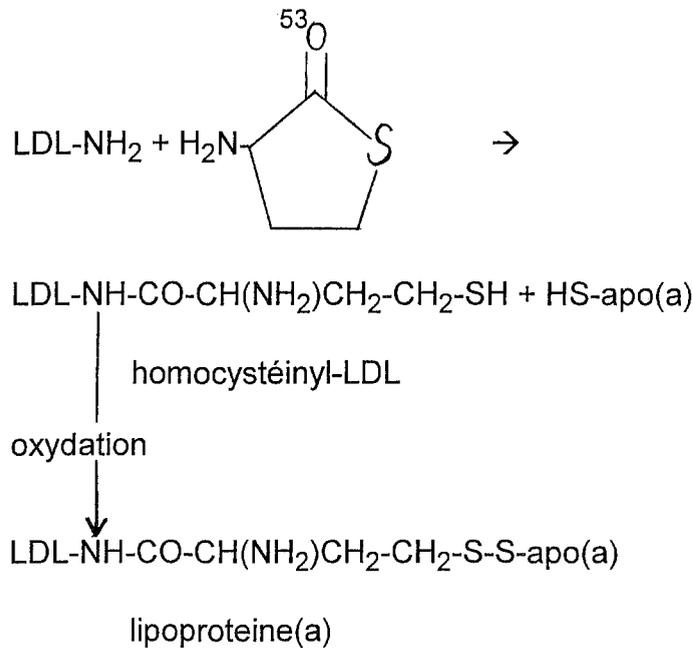


Schéma n°19: SYNTHÈSE DE LA LIPOPROTEINE(a) D'APRES MC CULLY

Ainsi, d'après Harpel, l'homocystéine augmente l'affinité de la Lp(a) pour la fibrine en activant la Lp(a) par une "révélation" de l'Apo(a), tandis que pour Mc Cully c'est une augmentation du nombre de Lp(a) synthétisées qui potentialiserait leur effet athérogène.

2.6.3 Homocystéine et macromolécules du tissu conjonctif:

2.6.3.1 HT et élastine:

L'élastine est une protéine fibreuse, formant le composant amorphe des fibres élastiques dont le précurseur est la tropoélastine, riche en proline et lysine.

L'élastine résulte de l'établissement de ponts intermoléculaires à partir de radicaux lysine grâce à une lysyl oxydase, dont l'activité nécessite la présence de Cu^{2+} .

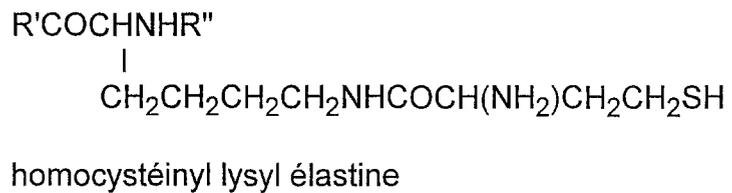
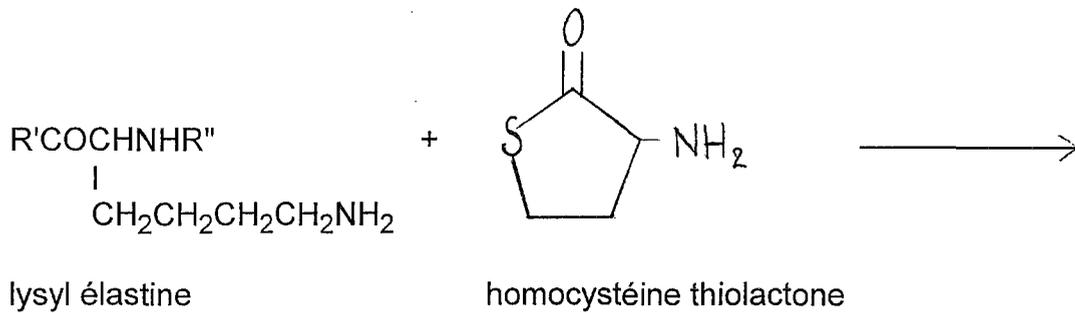
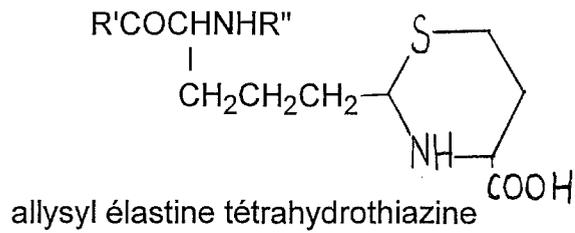
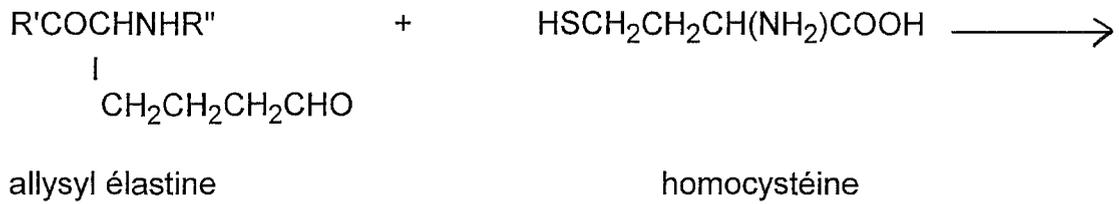
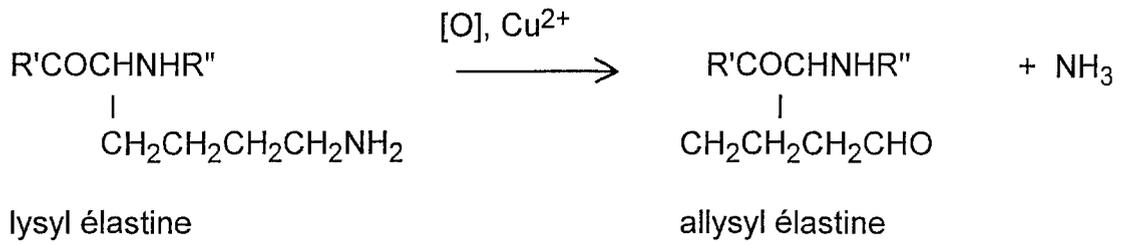
L'établissement de ces ponts conduit à la création de desmosine, isodesmosine et lysinonorleucine.

L'élastine est donc formée de monomères fibrillaires dont la structure est faite d'une alternance de ponts intermoléculaires (zones rigides) et de zones ayant un aspect de "ressort à boudins" (zones flexibles).

Chaque monomère est lié à d'autres monomères identiques formant un réseau en trois dimensions, comportant des zones ressort.³

Comme avec les groupements epsilon aminés des résidus lysyl de l'Apo B des LDL, l'HT peut, par une réaction d'homocystéinylation, se fixer sur les groupements lysyl de la tropoélastine, interférant ainsi avec la formation de desmosine et d'isodesmosine et causant la dégénération et la fragmentation de la limitante élastique interne des plaques d'artériosclérose.

L'homocystéine est capable de réagir avec l'allysyl élastine qui conduit à la formation d'un cycle tétrahydrothiazine empêchant aussi la réticulation de l'élastine (Schéma n°20).



(R', R''= Résidus de tropoélastine)

Schéma n°20: INTERVENTION DE L'HOMOCYSTEINE DANS LA SYNTHÈSE DE L'ELASTINE

2.6.3.2 Homocystéine et protéoglycosaminoglycannes:

Rappel sur la matrice extracellulaire³:

Les cellules du tissu conjonctif baignent dans un milieu très riche en eau contenant de petites molécules dissoutes (sels minéraux, sucres, polypeptides...) et de volumineuses macromolécules.

Les macromolécules de la matrice appartiennent à 4 groupes:(Schéma n°21)

Fibrillaires
 Collagènes
 Elastine

Non fibrillaires
 Protéoglycannes
 Glycoprotéines de structure

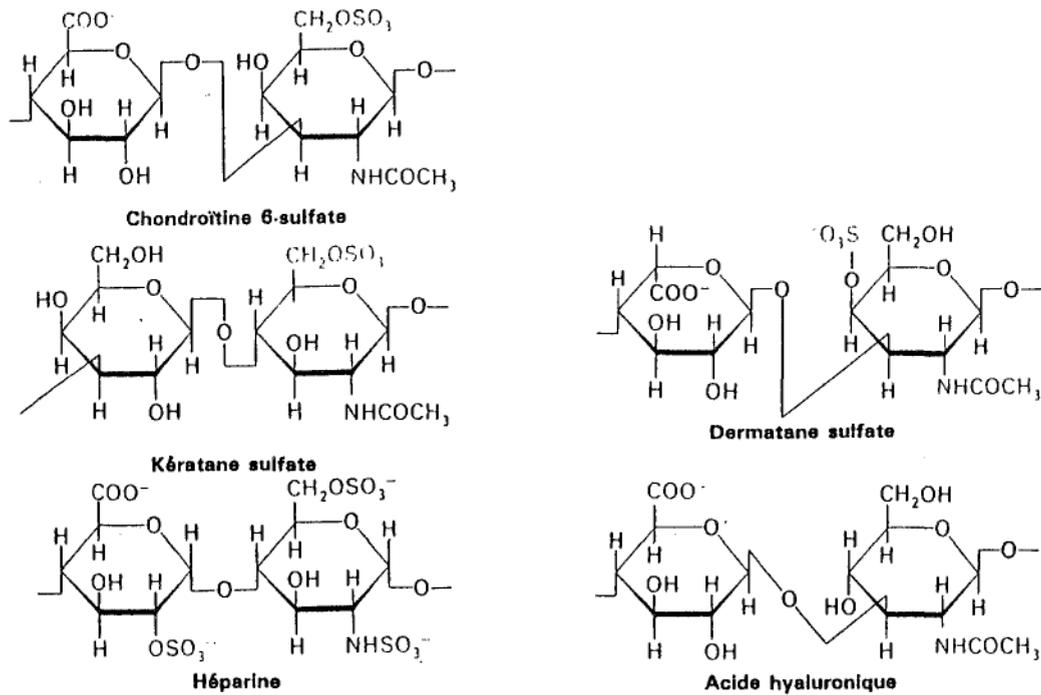
Schéma n°21: MACROMOLECULES DE LA MATRICE EXTRACELLULAIRE

Les protéoglycannes forment la charpente de la matrice extracellulaire. Ils sont constitués d'une protéine sur laquelle se greffent des glycosaminoglycannes (GAG), chaînes polysaccharidiques sulfatées ou non sulfatées(Schéma n°22 et n°23).

Anioniques (= non sulfatés)
 Hyaluronate

Sulfatés
 Chondroïtines-sulfate
 Kératane-sulfate
 Dermatane-sulfate
 Héparane-sulfate

Schéma n°22: GLYCOSAMINOGLYCANNES



**Schéma n°23: FORMULE STRUCTURALE DES MODULES DIOSIDIQUES
DE QUELQUES-UNS DES PRINCIPAUX GAG**

Dans les plaques d'artériosclérose en formation, l'accumulation de protéoglycosaminoglycannes sulfatés est attribuée à une augmentation de la conversion d'HT en sulfates et PAPS.

Les produits de ce processus d'oxydation entraînent la prolifération et l'hyperplasie des cellules musculaires lisses artérielles et stimulent la synthèse de macromolécules du tissu conjonctif:

Une augmentation de la synthèse des collagènes de type I (derme, os, tendons) et III (vaisseaux), une dégradation du glycocalyx vasculaire, des membranes basales et un dépôt de protéoglycosaminoglycannes se rencontrent dans les plaques artériosclérotiques induites par l'homocystéine³².

Les conséquences d'une augmentation de la sulfatation des glycosaminoglycannes sont une diminution de la solubilité et une augmentation de l'agrégation de la matrice extracellulaire.

La matrice extracellulaire sulfatée fixe les LDL dont l'accès à l'intima et à la média est favorisé à cause d'une augmentation de la perméabilité résultant des lésions de l'intima par les LDL homocystéinylées.

Par action de la serine, le THF est transformé en N5 N10 méthylène THF sous le contrôle d'une serine hydroxyméthylase et la vitamine B₆ comme cofacteur.

- La riboflavine: Le N5 N10 méthylène THF par la N5 N10 méthylène THF réductase conduit au N méthyl THF avec pour coenzyme le FAD dont le précurseur est la riboflavine.
- La cobalamine: La cyanocobalamine va être activée par le N méthyl THF en méthylcyanocobalamine, et c'est sous cette forme que la vitamine B₁₂ participe à la méthylation de l'homocystéine.
L'enzyme participant est la méthyl THF homocystéine méthyl transférase.
- La pyridoxine: La pyridoxine est le micronutriment précurseur du phosphate de pyridoxal, coenzyme de la cystathionine synthétase.
- La bétaine: Son précurseur est la choline qui est son dérivé oxydé. La bétaine est triméthylée, mais un seul méthyl est labile et directement utilisable dans les réactions de transméthylation.
- La troxérutine: C'est un antioxydant qui inhibe la conversion d'ascorbate en semihydroascorbate, cofacteur de la conversion d'homocystéine en acide homocystéique et phospho adénosine phosphosulfate.

Taux plasmatique	Unités	Traités (n=12)		Non traités (n=10)	
		Avant	Après 21 jours	Avant	Après 21 jours
Homocystéine	nmol/ml	79,2 +/- 25,8	53,9 +/- 24,9	81,6 +/- 23,7	84,9 +/- 28,6
Cholestérol	mmol/ml	6,80 +/- 0,83	5,35 +/- 0,83	6,62 +/- 1,24	6,72 +/- 0,72
Triglycérides	mmol/ml	2,53 +/- 1,01	1,72 +/- 0,51	2,33 +/- 0,98	3,08 +/- 0,69
LDL apoB	mmol/ml	3,56 +/- 0,58	2,24 +/- 0,59	3,69 +/- 0,83	3,50 +/- 0,69
HDL Cholestérol	mmol/ml	1,19 +/- 0,24	1,14 +/- 0,32	1,06 +/- 0,15	1,22 +/- 0,14

59

Schéma n°24: EFFETS DES MICRONUTRIMENTS SUR LES TAUX DE LIPIDES ET D'HOMOCYSTEINE PLASMATIQUES DANS LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES

TROISIEME PARTIE: HYPERHOMOCYSTEINEMIE ET CANCER:

INTRODUCTION:

Dans des cellules cultivées d'enfants homocystinuriques avec déficit en CS, Mc Cully^{19,20,21} a observé une hyperplasie cellulaire anormale, une matrice protéoglycane extracellulaire exagérément sulfatée, et une nouvelle voie pour la conversion d'HT en PAPS et sulfate ester sans formation de cystathionine.

Il a aussi montré une croissance cellulaire plus importante des cellules musculaires lisses de l'intima dans les plaques d'artériosclérose qui se développent chez ces enfants.

Le déficit en CS des cellules cultivées de peau d'enfants homocystinuriques provoque les caractéristiques d'une croissance anormale, qui ressemble par certains aspects à la croissance cellulaire néoplasique.

La corrélation entre les effets athérogènes in vivo d'un déficit en CS chez des enfants homocystinuriques et les propriétés de croissance altérée de cellules cultivées in vitro déficientes en CS, suggère que le métabolisme altéré de l'homocystéine peut être à la base de processus importants qui se produisent à la fois dans l'athérogénèse et la carcinogénèse.

L'investigation de cette corrélation a conduit à la découverte d'un métabolisme anormal de l'HT dans les cellules malignes, avec une incorporation de l'HT dans les protéines cellulaires par des liaisons peptidiques, tandis que les cellules normales convertissent l'HT en sulfate ester de protéoglycane²⁹.

Suite à cette découverte, Mc Cully¹⁵ a suggéré qu'un dérivé d'HT présent dans la cellule normale était capable de protéger celle-ci d'une accumulation d'HT:

Ce dérivé, le thiorétinaco, permettrait la transformation de méthionine en S adénosyl méthionine.

Un déficit en thiorétinaco avec augmentation du rapport thioco/thiorétinaco provoque une diminution du rapport S adénosyl méthionine/S adénosyl homocystéine, car la synthèse d'HT à partir de la méthionine se fait en présence de thioco.

1/ METABOLISME DE LA METHIONINE DANS LES CELLULES TUMORALES:⁹

INTRODUCTION:

La méthylation de l'ADN ou le métabolisme de la méthionine est souvent interrompu dans les cellules cancéreuses.

Cet acide aminé est le précurseur de la S adénosyl méthionine qui sert de donneur du groupement $-CH_3$ pour les réactions de méthylation cellulaires.

Il est évident que de nombreux carcinogènes peuvent interrompre les méthylation en général et certains de ces composés sont spécifiques pour bloquer la méthylation de l'ADN.

Le lien entre oncogénèse et métabolisme de la méthionine est suggéré d'autre part par l'observation que la méthionine, dans certains cas peut servir de chémoprotecteur et prévenir le cancer chez les animaux.

L'effet de protection de la méthionine peut être dû à sa capacité à prévenir les anomalies de la méthylation induites par les carcinogènes.

1.1 DEPENDANCE DES CELLULES CANCEREUSES POUR LA METHIONINE:

L'homocystéine peut remplacer la méthionine (acide aminé essentiel) dans la croissance de cellules normales.

Elle permet la croissance des cellules cultivées, si la culture est additionnée de choline ou de vitamine B₁₂ et d'acide folique.

Les organismes, qu'ils soient animaux ou simples cellules, capables de croître dans les conditions Met⁻ Hcy⁺ sont appelés méthionine indépendants.

Toutes les cellules humaines normales, incluant les fibroblastes et les cellules épithéliales sont Met⁻ Hcy⁺.

Les résultats de cellules testées sont assez différents pour la plupart des cancers.

Les cellules cultivées ne poussent pas ou pratiquement pas dans un milieu Met⁻ Hcy⁺ par rapport à un milieu Met⁺ Hcy⁻.

Ces cellules sont appelées méthionine-dépendantes et incluent des cancers avec des lignées cellulaires d'origines très différentes, comme des carcinomes d'organes variés, des sarcomes et des tumeurs neurologiques.

La prévalence de la dépendance pour la méthionine dans les lignées cellulaires cancéreuses suggère une relation importante avec la transformation oncogène.

1.2 CAUSES HYPOTHETIQUES DE L'ANOMALIE DU METABOLISME DE LA METHIONINE DANS LES CELLULES CANCEREUSES:

En 1984, Robert M. Hoffman admet que les bases biochimiques de la dépendance pour la méthionine ne sont pas complètement comprises.

Des études se sont focalisées sur le métabolisme de la S adénosyl méthionine et de la S adénosyl homocystéine:

Bien qu'il ait été montré que la S adénosyl méthionine synthétase n'est pas altérée dans plusieurs lignées cellulaires dépendantes de la méthionine, dans

les milieux dépendants de la méthionine les cellules ont réduit les taux de S adénosyl méthionine.

Dans les milieux contenant de la méthionine, les cellules dépendantes et indépendantes de la méthionine synthétisent des taux normaux d'adénosyl méthionine.

Les cellules dépendant de la méthionine forment des quantités plus importantes d'adénosyl homocystéine dans les milieux ne contenant pas de méthionine qu'elles ne le font dans les milieux qui en contiennent.

Le résultat est une nette diminution du rapport adénosyl méthionine/ adénosyl homocystéine dans les cellules dépendant de la méthionine; ce qui peut inhiber la méthylation.

Dans les cellules normales (mammifères et levures): Hcy/Met=0,06

Dans les cellules transformées : Hcy/Met=0,15

D'autres études ont montré que le pool cellulaire de méthionine libre est extrêmement bas dans 20 lignées cellulaires tumorales humaines testées dans un milieu Met⁻ Hcy⁺.⁹

Ces mêmes 20 lignées ont montré produire de grandes quantités d'adénosyl méthionine, d'adénosyl homocystéine et d'homocystéine dans un milieu Met⁺ Hcy⁻.

Ces expériences suggèrent de hauts niveaux de transméthylation dans les cellules cancéreuses.

1.3 CARCINOGENES ET METABOLISME DE LA METHIONINE:

Certains composés donnés à des cellules ou des animaux peuvent aussi directement altérer les niveaux d'adénosyl méthionine et d'adénosyl homocystéine.

L'éthionine, l'analogue éthyl de la méthionine, a montré induire une carcinogénèse du foie.

Cet effet peut être directement contrecarré par la méthionine.

Il exerce son action en diminuant les niveaux d'adénosyl méthionine, en inhibant l'adénosyl méthionine synthétase, et par compétition avec l'adénosyl méthionine, comme un substrat pour les réactions de transméthylation.

Ces effets, en combinaison, diminuent fortement les réactions de méthylation cellulaires dépendant de l'adénosyl méthionine.

D'autres agents, bien que non connus pour être carcinogènes comme l'est l'éthionine, peuvent affecter les taux d'adénosyl méthionine et d'adénosyl homocystéine, et peuvent aussi avoir un effet carcinogène.

L'addition d'adénosine et d'homocystéine à des cellules d'un lymphome chez une souris a directement influencé les taux intracellulaires d'adénosyl méthionine et d'adénosyl homocystéine.

1.4 ALTERATION DE LA METHYLATION DE L'ADN:

Des changements dans la méthylation de l'ADN apparaissent comme un point capital de la carcinogénèse et sont les effets carcinogènes du métabolisme altéré de la méthionine dans ces cellules.

L'inactivation directe de la DNA méthyl transférase est un autre effet de certains carcinogènes, supportant l'hypothèse que des changements dans la méthylation de l'ADN sont capitaux dans la carcinogénèse.

Nous savons que la S adénosyl homocystéine est augmentée dans les cellules cancéreuses dépendant de la méthionine incubées dans un milieu Met⁻ Hcy⁺ aussi bien que dans différents types de cellules traitées avec de l'adénosine ou des analogues de l'adénosine.

L'adénosyl homocystéine, elle-même, a montré inhiber de façon compétitive le transfert du groupement -CH₃ depuis l'adénosyl méthionine sur l'ADN dans un noyau entier isolé de foie de rat.

Donc, l'adénosyl homocystéine, métabolite naturel de la méthionine dont les concentrations sont altérées, peut avoir un fort effet inhibiteur sur la méthylation de l'ADN.

Des tumeurs du foie induites par l'exposition de rats à l'acétylaminofluorène ou le diethylnitrosamine ont un ADN sous méthylé de 20 à 30 % par comparaison aux foies non traités.

De nombreuses études montrent qu'en diminuant le rapport adénosyl méthionine/adénosyl homocystéine, la méthylation de l'ADN est diminuée.

Si l'on donne à des cellules lymphomateuses de souris de l'adénosine et de l'homocystéine, le niveau d'adénosyl homocystéine monte et la méthylation de l'ADN nouvellement synthétisé diminue de façon dose dépendante.

Perturber le rapport adénosyl méthionine/adénosyl homocystéine en faisant varier l'homocystéine, la méthionine et l'adénosine affecte les DNA methyl transferase comme les carcinogènes qui interagissent avec l'ADN ou l'enzyme directement.

Donc se pose la question suivante: Est-ce que le rapport perturbé d'adénosyl méthionine/adénosyl homocystéine est un processus général dans la carcinogénèse?

L'évidence la plus directe que la diminution de la méthylation de l'ADN peut être le point central de l'oncogénèse est la découverte d'une perturbation de méthylation de l'ADN dans des cellules et tissus dérivés de tumeurs.

1.5 INDUCTION DE GENES DUE A LA METHYLATION ALTEREE DE L'ADN ET/OU AU METABOLISME ALTERE DE LA METHIONINE:

Les effets sur l'activité des gènes de carcinogènes ou carcinogènes potentiels, qui agissent directement sur le métabolisme de la méthionine et la méthylation de l'ADN, ne sont pas simplement le fait d'une interruption de la méthylation de l'ADN.

En effet, la méthylation semble servir comme un mécanisme réduisant le gène au silence, mais l'activation pour de nombreux gènes demande des facteurs agissant positivement.

1.6 EFFETS DE LA METHYLATION SUR L'EXPRESSION ONCOGENE:

La déméthylation d'oncogènes cellulaires peut être un facteur contribuant à la survenue d'un cancer humain.

En effet, la méthylation de 2 oncogènes cellulaires *ras^H* et *ras^K* peut être diminuée dans certaines tumeurs malignes comparativement à des tissus normaux de mêmes patients.

De même, l'oncogène *ras^H* et l'oncogène *ras^K* sont deméthylés après traitement de cellules d'hamster chinois avec de la 5 azacytidine.

En effet, la 5 azacytidine est une substance capable de provoquer la synthèse d'oncogène et d'induire une hypométhylation de l'ADN.

Quand la 5 azacytidine est donnée à des cellules embryonnaires cultivées de souris à une concentration comprise entre 1 et 10 $\mu\text{mol/L}$, il y a une réduction de méthylation dose dépendante de l'ADN nouvellement formée.

La 5 azacytidine semble ne pas affecter tous les gènes de façon égale, et les oncogènes cellulaires nécessaires à la transformation de ces cellules ne sont pas déméthylés par les concentrations de 5 azacytidine qui causent la déméthylation des oncogènes viraux.

Peut-être que des facteurs autres que la déméthylation sont nécessaires pour l'expression d'oncogènes cellulaires.

Dans les cellules d'un hépatome humain contenant le virus de l'hépatite B, qui peut être l'agent oncogène originel, le gène des antigènes de surface du virus qui peut être l'oncogène, est exprimé et sous méthylé, tandis que les gènes codant pour le core polypeptidique du virus ne sont pas exprimés et amplement méthylés.

1.7 CONCLUSION:

Les cellules malignes ont un métabolisme de la méthionine défailant avec une augmentation d'adénosyl homocystéine et une diminution du rapport adénosyl méthionine/adénosyl homocystéine.

La transméthylation est très augmentée et la méthylation de l'ADN déficiente.

Ces perturbations sont-elles une cause de cancer ou la conséquence?

En 1984, Robert M. Hoffman n'est pas vraiment en mesure de donner les raisons de ces perturbations métaboliques.

En 1994, Mc Cully suggère que le rapport diminué d'adénosyl méthionine/adénosyl homocystéine dans les cellules malignes est une conséquence d'une augmentation du rapport thioco/thiorétinaco.

D'après lui, la méthylation déficiente de l'ADN dans les cellules tumorales serait due à une homocystéinylation des bases cytosine, adénine et guanine par l'HT, à cause d'une augmentation d'adénosyl homocystéine dans les cellules.

Mais l'accumulation d'HT dans les cellules malignes, à cause de l'incapacité de ces cellules à transformer l'HT en sulfate ester de protéoglycane²² serait responsable de beaucoup d'autres anomalies rencontrées dans les tumeurs cancéreuses¹⁵.

2/ ROLE DE L'HT DANS LE CANCER:

INTRODUCTION:

La synthèse d'HT à partir de la méthionine est augmentée dans les cellules transformées à cause d'un déficit présumé de thiorétinaco; ce qui produit les changements physiopathologiques caractéristiques des cellules cancéreuses.

2.1 HOMOCYSTEINYLIATION DES GROUPEMENTS AMINES LIBRES DES PROTEINES NUCLEAIRES:

L'homocystéinylation des groupements aminés libres des protéines nucléaires, par réaction avec l'HT, peut entraîner l'agrégation et l'irrégularité de la chromatine caractéristiques des cellules malignes.

De plus, l'oxydation des nucléoprotéines thiolées peut conduire à leur agrégation par formation de ponts S-S entre les groupements homocystéinyls ou homocystéine dicétopipérazine.

2.2 ACTIVATION D'ONCOGENES:

L'altération de la structure des nucléoprotéines et des histones par ce processus peut conduire à l'activation d'oncogènes, augmentant la formation d'ARN_m pour des facteurs de croissance polypeptidiques et diminuant la formation d'ARN_m pour des protéines spécialisées synthétisées par différentes cellules.

Ces modifications peuvent conduire à l'anaplasie caractéristique des néoplasies malignes.

2.3 ALTERATION DES STRUCTURES ANTIGENIQUES:

La réaction de l'HT avec les groupements aminés libres de glycoprotéines cellulaires et de glycosaminoglycannes (GAG) peut altérer l'activité antigénique de ces macromolécules, conduisant à des réponses cellulaires et humorales du système immunitaire aux cellules néoplasiques.

L'altération de la structure antigénique peut aussi être due à des changements dans la synthèse de protéines cellulaires produites par des cellules différenciées, par les effets de l'HT sur la structure et la fonction des nucléoprotéines.

2.4 TOXICITE IMMEDIATE DE L'HT:

La synthèse de l'HT par les cellules malignes et le relargage de cette substance dans les tissus alentours peut expliquer la nécrose associée à la croissance de néoplasmes malins.

Les effets de l'HT sur les tissus normaux incluent fibrose, nécrose, angiogénèse, inflammation aigüe et chronique, hypertrophie des nerfs et vaisseaux et changements dysplasiques des tissus épithéliaux.

Les modifications artériosclérotiques dans les artères des tissus conjonctifs entourant les néoplasmes malins peuvent être attribuées aux effets de l'HT sur les artères à proximité du néoplasme grossissant.

2.5 AUGMENTATION DU RAPPORT THIOCO/THIORETINACO:

L'accumulation d'HT dans les cellules transformées peut produire une augmentation de formation de thioco et une augmentation du rapport thioco/thiorétinaco, bien que cette hypothèse ne soit pas vérifiée actuellement.

Cette conversion en thioco pourrait augmenter la vitesse des mitoses des cellules transformées, conduisant à une croissance non contrôlée du néoplasme.

L'augmentation de la synthèse des facteurs de croissance polypeptidiques, résultant d'une inactivation des gènes par les nucléoprotéines homocystéinylées, peut aussi augmenter la vitesse de division cellulaire dans les cellules transformées.

2.6 ACCUMULATION DE RLO:

Dans les cellules malignes, le déficit en thiorétinaco peut conduire à l'accumulation de RLO, due à l'inhibition de la phosphorylation oxydative.

Le changement dans la synthèse d'ATP, de la phosphorylation oxydative à la glycolyse explique pourquoi on observe une augmentation de la glycolyse dans les cellules malignes.

L'accumulation de radicaux oxygénés sur les organites cellulaires et les macromolécules expliquent des faits de la morphologie et de la fonction des cellules malignes.

La réaction des radicaux oxygénés avec l'ADN, les histones et les nucléoprotéines de la chromatine produit des cassures de brins d'ADN, des aberrations chromosomiques et des mutagénèses somatiques.

La réaction des radicaux oxygénés avec les lipides insaturés des membranes conduit à l'accumulation de cholestérol peroxydé et d'acides gras insaturés peroxydés, résultant en une dégradation et une simplification des structures membranaires cellulaires.

Une augmentation de la dégradation des membranes lysosomales conduit au relargage des protéases, protéoglycannases, lipases et autres enzymes hydrolytiques qui favorisent la métastase et l'invasion de tissus normaux.

2.7 AMPLIFICATION ET ABOUTISSEMENT DES ANOMALIES DU METABOLISME DE L'HT:

Les anomalies du fonctionnement cellulaire causées par le déficit présumé du thiorétinaco, l'accumulation d'HT et la production augmentée de RLO dans les cellules malignes pourraient expliquer des processus pathophysiologiques importants par lesquels le métabolisme altéré de l'HT produirait une croissance cellulaire incontrôlée, une anaplasie, une desmoplasie, une invasion et une métastase des néoplasmes malins.

L'impossibilité des cellules néoplasiques proliférant à restaurer le contenu de thiorétinaco à cause de l'impossibilité des cellules filles à synthétiser des quantités plus importantes de substance à partir des constituants plasmatiques, conduirait à l'invasion de tissus normaux.

La conversion accrue de méthionine en HT par les cellules malignes expliquerait la perte des stocks protéiques des tissus normaux et la cachexie généralisée observée dans la phase terminale du cancer, à cause de l'augmentation du catabolisme protéique et de l'utilisation de la méthionine par les tissus néoplasiques.

2.8 CONCLUSION:

La précédente description du métabolisme altéré de l'HT dans les cancers pourrait expliquer plusieurs observations importantes sur la nature de la maladie néoplasique.

La diminution progressive du thiorétinaco à l'intérieur des cellules cibles permettrait l'initiation par des carcinogènes et la promotion par des cocarcinogènes.

Elle serait responsable aussi de la progression communément observée depuis l'hyperplasie cellulaire à la dysplasie et la néoplasie, ainsi que d'une aggravation des anomalies du métabolisme de l'HT causés par les effets des facteurs étiologiques sur les cellules cibles.

3/ ATHEROGENESE, CARCINOGENESE ET HT:

INTRODUCTION:

Le métabolisme altéré de l'HT est un facteur clé à la fois dans l'athérogénèse et la carcinogénèse.

Une augmentation de la synthèse d'HT caractérise ces 2 maladies métaboliques dégénératives: l'artériosclérose et le cancer.

Tandis que c'est la production systémique d'HT qui est augmentée dans l'artériosclérose, c'est une production intracellulaire que l'on observe dans les cellules néoplasiques.

Bien que l'on ait pas de preuve directe, il semble d'après les connaissances actuelles que le déficit en thiorétinaco et l'augmentation du rapport thioco/thiorétinaco sous-tendent les 2 maladies.

Donc, l'artériosclérose et le cancer semblent résulter de l'échec du thiorétinaco à empêcher la conversion excessive de méthionine en HT dans les cellules somatiques et les cellules transformées respectivement.

Dans l'artériosclérose, un déficit généralisé en thiorétinaco des cellules du foie et des autres tissus provoque des lésions des cellules intimes artérielles par surproduction de LDL homocystéinylées, conduisant à des plaques fibreuses, des plaques fibrolipidiques, de l'athérome, des thromboses et d'autres manifestations pathologiques de la maladie.

Dans le cancer, le déficit en thiorétinaco des cellules cibles conduit à une transformation néoplasique à cause des effets de l'HT sur la respiration cellulaire et des effets de l'HT sur la structure et la fonction des macromolécules cellulaires.

Il n'est donc pas surprenant que ces 2 maladies métaboliques dégénératives partagent de nombreux facteurs étiologiques, des changements biochimiques, des processus physiopathologiques et des manifestations pathologiques (Schéma n°25).

Facteurs étiologiques	Modifications biochimiques	Processus physiopathologiques	Manifestations pathologiques
ARTERIOSCLEROSE			
Vieillesse	Déficit somatique en thiorétinaco	Lésion de l'intima	Nécrose de l'intima
Déficit en micronutriments	Excès d'HT plasmatique	Filtration plasmatique augmentée	Plaques fibreuses
Excès de protéines animales	Thioco/thiorétinaco augmenté	Libération de facteurs de croissance	Calcification
Déficit en antioxydants	Respiration cellulaire inhibée	Phagocytose de la LDL-HT	Formation de cellules spumeuses
Hétérozygote pour l'homocystinurie	Augmentation des RLO	Dégénération de l'élastine	Cristallisation du cholestérol
Produits toxiques, fumées, médicaments	Péroxydation des lipides	Synthèse de collagène et des cellules musculaires lisses	Stries lipidiques
Lésion par radiation	Homocystéinylation des LDL	Inhibition de contact altérée	Fragmentation de l'élastique interne
Lésion virale	Homocystéinylation des antigènes	Dépôt de GAG	Dépôt dans la matrice
Lésion immunologique	Augmentation de la sulfatation des GAG	Complexation GAG-LDL	Thrombose murale
Oestrogènes, progestatifs	Diminution de la réticulation de la desmosine	Agrégation plaquettaire	Anévrisme
Diabète, stress, ACTH, catécholamines, hypertension	Synthèse du collagène altérée	Libération de prostaglandines	Plaques hémorragiques
	Augmentation de la synthèse des lipides	Libération d'enzymes lysosomales	Artériosclérose
			Angiogenèse, Recanalisation
CANCER			
Vieillesse	Déficit cellulaire en thiorétinaco	Instabilité chromosomale	Agrégation de la chromatine
Carcinogène	Excès d'HT cellulaire	Augmentation de la vitesse mitotique	Rapport nucléocytoplasmique altéré
Lésion par radiation	Thioco/thiorétinaco augmenté	Différentiation cellulaire altérée	Polymorphisme des cellules
Virus oncogène	Glycolyse aérobie	Charges membranaires altérées	Anaplasie
Inflammation chronique	Augmentation des RLO	Augmentation des protéases	Invasion des tissus
Régime excessif en graisses	Péroxydation des lipides	Augmentation des glycanases	Métastases
Déficit en micronutriments	Activation des oncogènes	Initiation, promotion	Carcinome <i>in situ</i>
Oestrogènes	Diminution de l'oxydation de l'HT	Inhibition de contact altérée	Progression néoplasique
Immunosuppression	Diminution de la S-adénosyl méthionine	Libération de facteurs de croissance	Simplification des membranes
Déficit en antioxydants	Diminution de la méthylation de l'ADN	Libération de prostaglandines	Nécrose tumorale
	Accumulation de méthylcobalamine	Thrombogénèse	Desmoplasie, angiogenèse
	Homocystéinylation des nucléoprotéines		Cachexie

Schéma n°25: COMPARAISON DE L'ETIOLOGIE, DE LA BIOCHIMIE, DE LA PHYSIOPATHOLOGIE ET DE LA PATHOLOGIE ENTRE L'ARTERIOSCLEROSE ET LE CANCER

3.1 INTERACTIONS FACTEURS ETIOLOGIQUES ET DEFICIT EN THIORETINACO:

Il semble que ces maladies naissent de l'interaction des facteurs étiologiques avec les cellules qui sont déjà partiellement dépourvues de thiorétinaco par le processus du vieillissement.

Ainsi, les facteurs étiologiques pour l'artériosclérose abaissent encore plus la quantité de thiorétinaco des hépatocytes et des autres cellules somatiques et augmentent le rapport thioco/thiorétinaco.

La synthèse excessive d'HT résultante affecte les cellules artérielles et les tissus de l'organisme par la circulation de quantités plus importantes de LDL homocystéinylées.

De façon similaire, les facteurs étiologiques pour le cancer diminuent la quantité de thiorétinaco des cellules cibles, augmentant le rapport thioco/thiorétinaco dans ces cellules, conduisant à un excès de synthèse d'HT et causant les autres anomalies caractéristiques des cellules néoplasiques transformées (Schéma n°26).

3.2 EFFETS DES FACTEURS ETIOLOGIQUES SUR LA LIAISON MEMBRANAIRE ET LA FONCTION DU THIORETINACO:

3.2.1 Production accrue d'HT:

Le premier facteur qui provoque le relâchement du thiorétinaco de la liaison membranaire est une augmentation de la production d'HT dans les cellules artérielles affectées ou les cellules néoplasiques transformées.

Deux molécules d'HT réagissent avec le thiorétinaco pour former un thioco et deux thiorétinamides, empêchant ainsi la liaison hydrophobe du cycle corrine aux membranes lipidiques par le thiorétinamide (Schéma n°15).

Ce processus sous-tend le cycle normal du thiorétinamide et du thioco qui semble se produire durant la division cellulaire normale.

Les facteurs qui peuvent entraîner une accumulation excessive d'HT dans les cellules affectées sont:

- Un déficit en micronutriments: surtout folates, vitamines B₁₂ et B₆.
- Un déficit en adénosyl méthionine cellulaire et ATP par la synthèse excessive de polyamine causée par la réplication d'un virus oncogène ou par l'antimétabolite éthionine.
- Un facteur génétique favorisant l'athérogénèse par une accumulation d'homocystéine provoquée par un déficit en une enzyme spécifique.

3.2.2 Altération de la structure des membranes lipidiques:

Le deuxième processus par lequel le thiorétinaco est relargué de sa liaison membranaire est dû à une altération de la structure et de la composition de la membrane lipidique.

En effet, une perte de la liaison hydrophobe entre les 2 moitiés thiorétinamide du thiorétinaco et les constituants lipidiques de la membrane provoque un relargage du thiorétinaco.

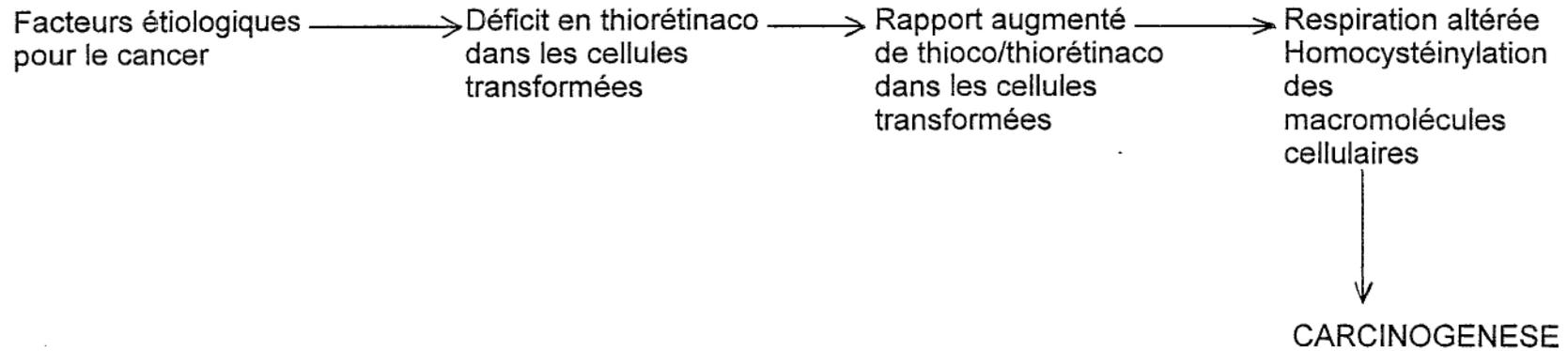
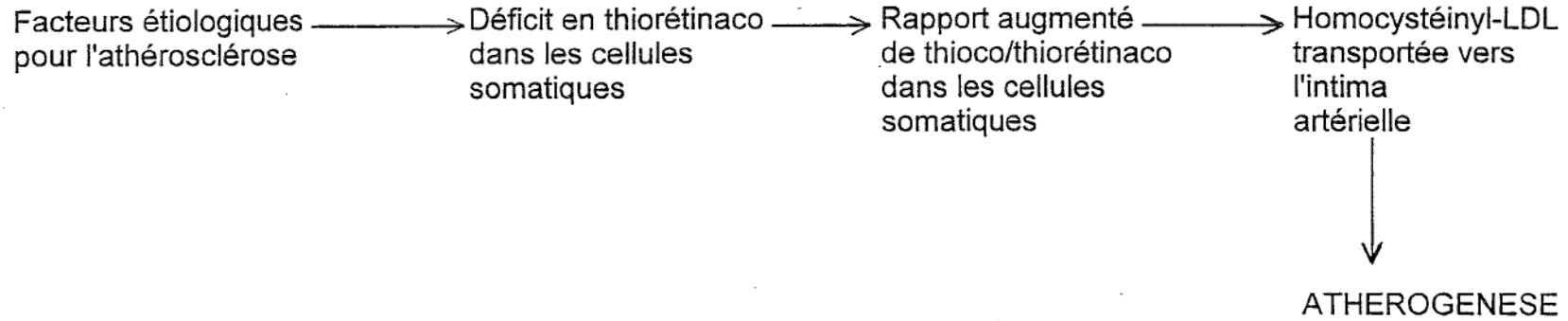


Schéma n°26: METABOLISME ALTERE DE L'HOMOCYSTEINE THIOLACTONE DANS L'ATHEROGENESE ET LA CARCINOGENESE

La position normale du thiorétinaco dans la bicouche lipidique membranaire est altérée par des changements dans la composition des lipides environnants qui interagissent avec la chaîne polyterpenique rétinolique du thiorétinamide.

3.2.2.1 Accumulation d'acides gras saturés:

Une accumulation excessive d'acides gras saturés apportés par les triglycérides dans la membrane lipidique provoque une diminution des interactions entre les acides gras insaturés et les composants tétraène et cyclohexène du thiorétinamide.

3.2.2.2 Péroxydation du cholestérol et des acides gras:

La peroxydation du cholestérol et des acides gras insaturés des membranes mitochondriales et microsomales par les radicaux oxygénés provenant de radiations ionisantes, des régimes apportant des oxystérols ou l'activation oxydative de carcinogènes provoque la désorganisation de la structure des membranes et certainement une diminution de la liaison du thiorétinaco à ces lipides oxydés de polarité augmentée.

Un déficit en anti-oxydants (Zn, Se, β carotène, vit E, vit C) dans les cellules affectées peut favoriser le déficit en thiorétinaco, dans la mesure où l'accumulation de radicaux oxygénés ne peut être empêchée.

3.2.2.3 Influence des facteurs de croissance, influence hormonale:

Des facteurs génétiques comme un polype du colon, par exemple, augmente probablement l'hyperplasie cellulaire des tissus affectés par un défaut du contrôle de croissance dû à une anomalie des polypeptides spécifiques.

Ceci conduit à une accumulation de radicaux oxygénés et à l'oxydation de lipides, associée à une augmentation de la division cellulaire de cellules spécifiques.

Ceci aboutit à un relargage de thiorétinaco à partir de ces tissus.

Une stimulation hormonale de croissance cellulaire, comme dans un excès de sécrétion d'oestrogène ou une thérapie hormonale, par exemple, peut provoquer le relargage du thiorétinaco par des effets spécifiques sur la liaison membranaire et par une hyperplasie des cellules cibles, conduisant à un effet similaire sur les membranes lipidiques.

3.2.3 Interactions entre un carcinogène et le site de liaison du thiorétinaco:

Le troisième processus pour le relâchement du thiorétinaco de sa liaison membranaire est une interaction spécifique entre un carcinogène et le site de liaison pour le thiorétinaco, interférant avec la fonction du thiorétinaco.

Un hydrate de carbone polycyclique, carcinogène comme le methylcholanthrène, peut se lier au thiorétinaco, et l'inactiver à cause de son interaction dans la membrane lipidique (Schéma n°14).

L'oxydation consécutive du methylcholanthrène par les radicaux oxygénés peut interférer avec la structure et la fonction du complexe site actif disulfonium par réaction avec le thiorétinaco ozonide (Schéma n°12).

CONCLUSION:

Le schéma n°27 résume les processus biochimiques par lesquels le métabolisme altéré de l'HT affecte les fonctions des cellules et tissus dans l'artériosclérose et le cancer.

Les principaux effets biochimiques d'un déficit en thiorétinaco des membranes mitochondriales et microsomales, causés par les facteurs étiologiques pour l'artériosclérose et le cancer sont:

- Une synthèse excessive d'HT à partir de la méthionine.
- Une conversion accrue de thiorétinaco en thioco.
- Une inhibition de la phosphorylation oxydative.
- Une accumulation de RLO toxiques dans les cellules affectées.

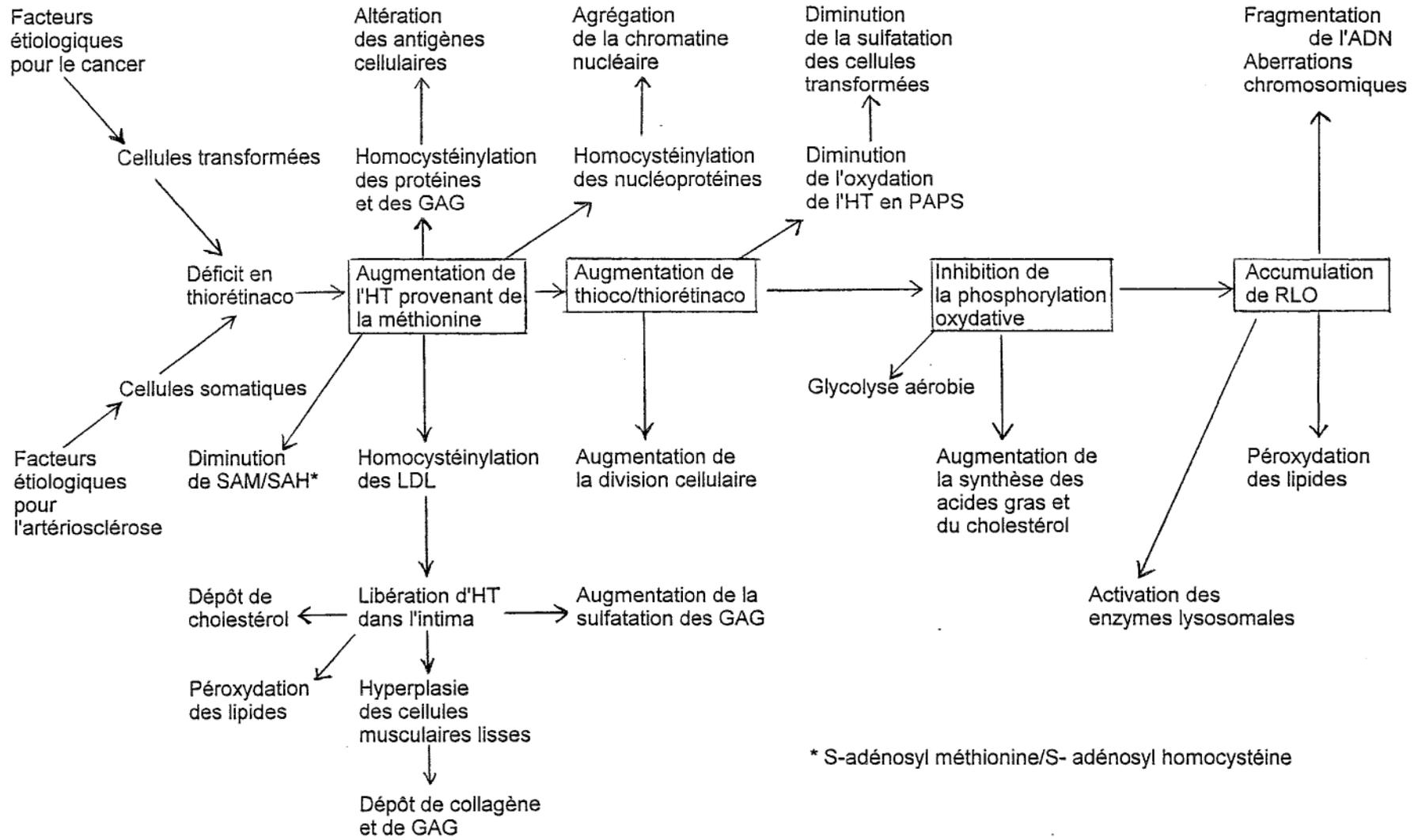


Schéma n°27: EFFETS BIOCHIMIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES DU METABOLISME ALTERE DE L'HOMOCYSTEINE THIOACTONE

QUATRIEME PARTIE: HOMOCYSTEINE, FONCTION CELLULAIRE ET VIEILLISSEMENT:

INTRODUCTION:

L'homocystéine semble responsable, au moins en partie, du mécanisme d'athérogénèse.

Nous venons de voir comment une accumulation de cet acide aminé soufré au détriment de la méthionine favorise aussi la carcinogénèse.

Athérogénèse, carcinogénèse et toutes les maladies dégénératives ont une incidence qui augmente de façon dramatique dans les dernières décades de la vie. Il est donc possible d'envisager qu'une perturbation du métabolisme de la méthionine et de l'homocystéine, constatée dans la cellule sénescence soit en rapport avec les maladies dégénératives du sujet agé.

1/ IMPLICATION DU METABOLISME DE L'HOMOCYSTEINE²³

1.1 DANS LA RESPIRATION CELLULAIRE:

La liaison du thiorétinaco aux membranes mitochondriales ainsi que le rôle du thiorétinaco ozonide comme accepteur d'électrons (Schéma n°13) dans le métabolisme de l'O₂ et la synthèse d'ATP fournissent un processus par lequel les effets des RLO sont contrôlés, ce qui limite ainsi les dommages des membranes lipidiques et autres constituants cellulaires.

Ainsi, l'O₂ est successivement réduit par les électrons de la chaîne de transport d'électrons pendant sa liaison au site actif disulfonium du thiorétinaco; ce qui produit un gradient de H⁺ et le relâchement d'ATP de sa liaison à F₁.

La liaison de l'O₂ est stabilisée par l'acide ascorbique dans ses 3 degrés d'oxydation.

C'est seulement quand l'O₂ est réduit de H₂O₂⁻ à 2 anions hydroxyls (OH⁻) que la liaison du dioxygène est clivée.

Donc, la liaison des espèces intermédiaires réduites de l'O₂ aux complexes thiorétinaco-ascorbate empêche l'échappement de RLO de la membrane mitochondriale, protégeant ainsi les acides nucléiques des ribosomes et chromosomes, les lipides insaturés des membranes cellulaires ainsi que d'autres constituants cellulaires.

La fuite inévitable de petites quantités d'anions superoxydes, de peroxyde d'hydrogène et d'alkyl peroxyde dans le cytosol est contrôlée par les superoxyde dismutase, catalase et glutathion peroxydase, respectivement (Schéma n°28).

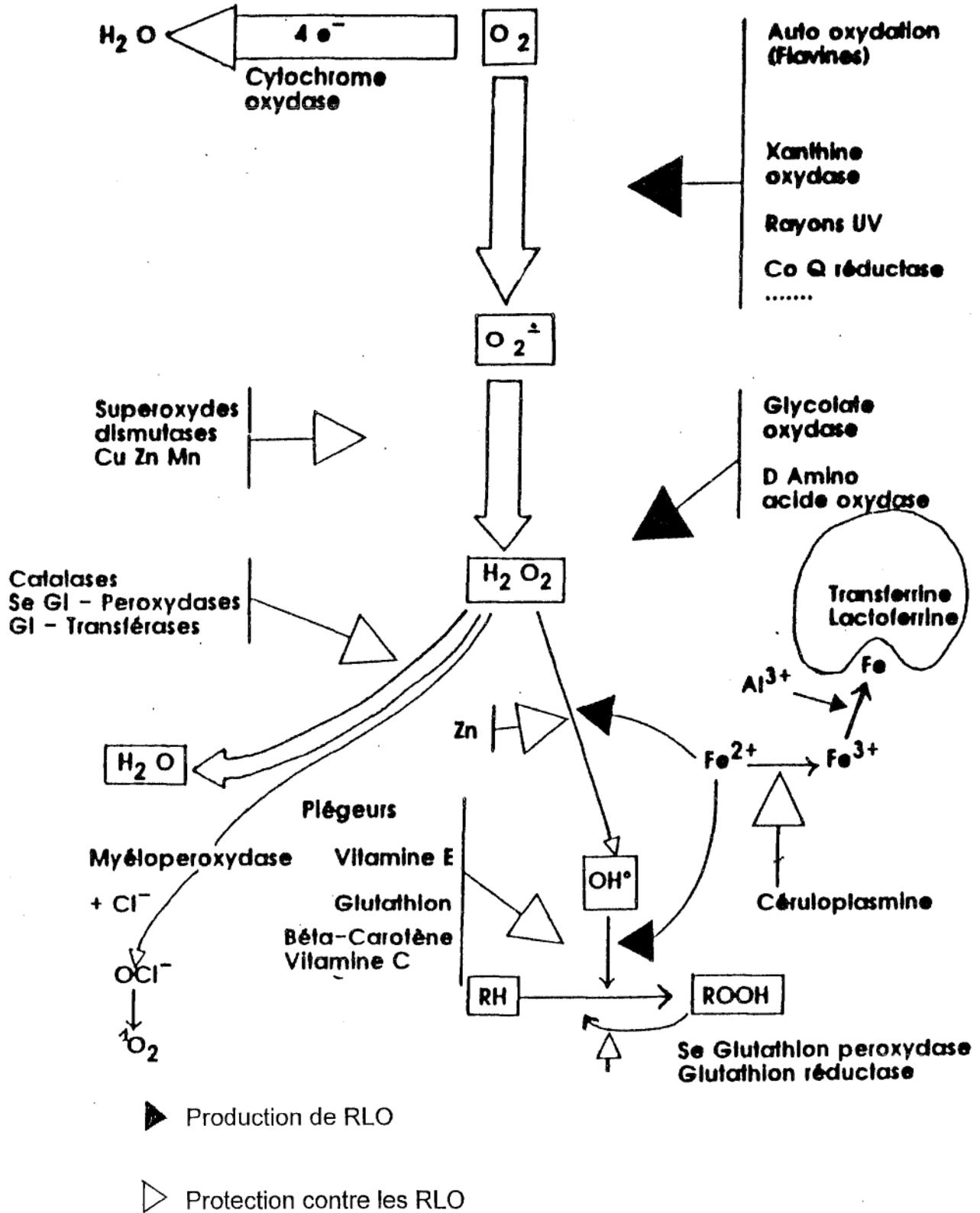


Schéma n° 28: SYSTEMES DE PROTECTION CONTRE LES RLO

1.2 DANS LA DIVISION CELLULAIRE:

Durant la phase de synthèse de la division cellulaire, la méthionine est transformée en HT de façon beaucoup plus importante que dans la cellule au repos du fait d'une consommation accrue de $-CH_3$ par la synthèse de macromolécules comme l'ADN.

Cette production augmentée d'HT est responsable de la conversion du thiorétinaco en thioco.

Donc la cobalamine se retire dans la molécule de thioco de la membrane lipidique mitochondriale.

Les propriétés électrophiles du complexe thiorétinaco ozonide disulfonium obtenues grâce à l'atome de cobalt sont ainsi diminuées.

Il se produit alors une quantité plus importante de radicaux réactifs de O_2 à partir de la chaîne de transport d'électrons et de la pompe à protons.

La formation augmentée de glutathion oxydé observée entre la phase G_1 et S de la division cellulaire peut s'expliquer par l'alternance entre le thiorétinaco ozonide (G_1) et le thioco (S); Les radicaux oxygénés réagissant avec le glutathion.

Il a été observé aussi une augmentation des taux d'acide dehydroascorbique pendant les phases S et M du cycle cellulaire, car le système glutathion s'équilibre avec le système antioxydant ascorbate⁴.

1.3 DANS LE METABOLISME DES LIPIDES:

Des dépôts lipidiques sont observés au microscope électronique dans le foie d'homocystinuriques par déficit en CS.

Nous savons aussi que l'administration d'HT à des animaux expérimentaux provoque un dépôt lipidique hépatique.

Une augmentation du cholestérol sanguin et des LDL causée par l'HT peut être associée avec la thiolation des LDL par l'HT, résultant en une agrégation et une augmentation de la capture des LDL par les macrophages de la paroi artérielle.

La conversion du thiorétinaco en thioco est une explication possible pour les effets de l'HT sur le métabolisme des lipides: en effet, il se produit une inhibition de l'utilisation du NADH et des électrons.

Ceci provoque en amont un blocage du cycle de Krebs avec une accumulation de citrate.

Or, quand il est présent à des concentrations élevées, le citrate est transporté vers le cytosol où il est clivé par la citrate lyase selon la réaction:



L'Acetyl CoA ainsi présent dans le cytosol est le précurseur des acides gras, triglycérides et cholestérol.

L'inhibition de la phosphorylation oxydative consécutive à un déficit en thiorétinaco provoque l'accumulation de RLO et la peroxydation des lipides membranaires.

1.4 DANS LE MAINTIEN DE L'INTEGRITE DES EPITHELIUMS (KERATINISATION):

Comme nous l'avons vu dans la première partie, au chapitre "HT et oxydation", l'acide rétinoïque (trétinoïne ou isotrétinoïne, dérivés de la vitamine A) par une liaison peptidique avec l'HT forme le thiorétinamide, précurseur de glucosaminoglycannes sulfatés.

Une hyperhomocystéinémie est à l'origine d'une surproduction de ces GAG sulfatés, dont nous avons développé les conséquences sur l'athérosclérose.

Si l'on se place vis à vis de la vitamine A: des expériences avec des organes en culture d'embryons de souris et de poulets montrent qu'un déficit en vitamine A cause la kératinisation de l'épithélium glandulaire, et qu'un excès de vitamine A supprime la kératinisation et favorise la production de mucus et d'esters sulfatés par les cellules épithéliales.

De plus, un déficit en vitamine A ou une hypervitaminose A affecte la stabilité des membranes lysosomales, provoquant un relargage d'hydrolases lysosomales.

Comme le montre le schéma n°5, un déficit en rétinoïde pourrait diminuer la synthèse de thiorétinamide et de thiorétinaco, conduisant à une diminution de l'oxydation de l'HT en sulfates, augmentant la formation de thioco, d'HT et de kératine par la polymérisation de l'homocystéine dicétopipérazine (Schéma n°4).

L'action de l'HT sur les tissus normaux provoque la formation de kératine et une métaplasie squameuse²³.

La synthèse diminuée du thiorétinaco à partir de la cobalamine due à un déficit en vitamine A peut entraîner une inhibition du métabolisme de l'oxygène, conduisant à une accumulation de RLO intracellulaires responsable de la fragilisation et dissolution des membranes lysosomales.

En conclusion, sur cette hypothèse de Mc Cully, on peut souligner que la présence de vitamine A est indispensable au bon fonctionnement du métabolisme de l'homocystéine, et qu'une hyperhomocystéinémie relative, nuisible à l'intégrité des épithéliums, est constatée dans un déficit en vitamine A.

1.5 DANS LES DYSPLASIES ET MEGALOBLASTOSES:

1.5.1 Dysplasies:

L'investigation de cas d'homocystinurie, acidurie méthylmalonique et cystathionurie dus à un déficit en méthyl THF homocystéine méthyltransférase a révélé une gastrite chronique atrophique avec une métaplasie squameuse importante et une métaplasie intestinale avec une légère dysplasie de la muqueuse gastrique²⁴.

Ces changements métaplasiques sont similaires à ceux trouvés dans les déficits en rétinoïdes, ascorbate, folates et cobalamine de différentes étiologies.

L'interprétation de ces résultats dans les déficits en méthyl transférase est que la métaplasie squameuse est secondaire à l'accumulation d'HT et à sa polymérisation pour former un polymère d'homocystéine dicétopipérazine associé aux polypeptides de kératine.

La métaplasie intestinale résulte de la synthèse accrue de sulfomucines à partir d'HT par les cellules de la muqueuse gastrique.

La dysplasie résulte des effets de l'HT augmentée sur le thiorétinaco des membranes cellulaires et de l'homocystéinylation des acides nucléiques, nucléoprotéines et GAG.

Cette interprétation est basée sur l'observation d'une métaplasie squameuse, une dysplasie et une hyperplasie épithéliale et stromale provoquées par l'administration d'HT à des animaux.

1.5.2 Mégaloblastose:

Le déficit en folates, d'origine nutritionnelle ou le déficit en cobalamine, dus à une malabsorption comme dans l'anémie pernicieuse sont associés à une transformation mégaloblastique et une hyperplasie des cellules de la moelle osseuse.

Des changements atrophiques et dysplasiques de la muqueuse gastrique similaires à ceux du déficit en méthyl transférase sont aussi trouvés dans les déficits en folates et cobalamine.

L'homocystéinémie de ces individus est élevée.

L'accumulation d'HT dans les cellules de la moelle osseuse ou les cellules de la muqueuse gastrique, dans les déficits en folates et/ou cobalamine peut expliquer ces changements mégaloblastiques, hyperplasiques et dysplasiques.

Ces effets peuvent inclure la conversion du thiorétinaco en thioco, l'homocystéinylation des groupements aminés libres des nucléoprotéines et histones, et l'altération des acides nucléiques de l'ADN par les RLO.

1.6 DANS LE MAINTIEN DE L'INTEGRITE DES TISSUS CONJONCTIFS:

Les effets du métabolisme altéré de l'HT sur la formation et la structure du tissu conjonctif sont illustrés par les manifestations cliniques dans l'homocystinurie, l'artériosclérose et le scorbut.

1.6.1 Tissus conjonctifs, homocystinurie et artériosclérose:

Les enfants homocystinuriques ont plusieurs anomalies du tissu conjonctif: dislocation des cristallins, déformation du sternum et des côtes, genu valgum et artériosclérose accélérée.

La réaction de l'homocystéine avec les groupements allysyl (lysyl oxydés) des fibrilles de tropocollagène et tropoélastine peut expliquer en partie ces pathologies.

En effet, le tropocollagène et la tropoélastine se polymérisent en collagène et élastine respectivement, au niveau des résidus lysyls (Schéma n°20).

Donc, l'homocystéine perturbe cette étape finale extracellulaire de synthèse.

On peut voir dans les lésions artériosclérotiques, un important dépôt de protéoglycannes sulfatés, associé à un collagène abondant et une fragmentation de la limitante élastique interne.

Dans l'homocystinurie, la matrice protéoglycane sulfatée produite par des fibroblastes cultivés est agrégée et contient une quantité augmentée de groupements sulfates provenant de l'homocystéine.

1.6.2 Tissus conjonctifs et scorbut:

De nombreuses anomalies du tissu conjonctif caractéristiques du scorbut et du déficit en ascorbate peuvent être attribuées aux anomalies du métabolisme de l'HT.

Les caractéristiques défauts de cicatrisation, diminution de formation de la matrice extracellulaire et arrêt de croissance des animaux scorbutiques sont probablement liés au défaut de synthèse de PAPS par oxydation de l'HT.

Cette interprétation est appuyée par la diminution de l'oxydation de l'HT et le défaut de synthèse de chondroïtine dans le scorbut.

Dans le scorbut humain, les changements histologiques caractéristiques sont: une fragilité capillaire, une dégénération des parois des vaisseaux associées à des petechies.

Cependant, on n'observe pas de lésion d'artériosclérose.

On connaissait l'acide ascorbique comme une molécule nécessaire dans l'hydroxylation du collagène, car elle permettait de maintenir la propyl hydroxylase du collagène dans sa forme active, réduite.

On expliquait ainsi le rôle de la vitamine C dans le scorbut, car elle permettait la synthèse normale du collagène.

En fait, la réduction de la propyl hydroxylase peut être réalisée par d'autres réducteurs, et il s'avère que les groupements prolyl et lysyl du collagène formé dans les tissus scorbutiques sont normalement hydroxylés³⁴.

Le défaut de cicatrisation et l'arrêt de croissance du scorbut sont considérés comme secondaires à l'inhibition de sulfatation des GAG de la matrice extracellulaire, consécutive à la diminution d'oxydation de l'HT, inhibant ainsi la polymérisation, la réticulation et le dépôt de collagène dans les tissus conjonctifs (Schéma n°5).

L'arrêt de croissance dans le scorbut peut être attribué au défaut de synthèse de la matrice dans les cartilages de l'épiphyse avec une désorganisation et une inhibition de l'ostéogénèse.

L'acide ascorbique est bien sûr un anti-oxydant potentiel et peut limiter des dommages oxydatifs dans les cellules.

La phosphorylation oxydative, qui est un processus vital, peut être inhibée par un déficit en ascorbate conduisant à l'échappement des RLO et à des lésions oxydatives dans les cellules et tissus, dans le scorbut.

Les conclusions que l'on peut apporter sur l'implication du métabolisme de l'HT dans le maintien de l'intégrité des tissus conjonctifs sont :

-L'homocystéine, dans sa forme réduite relarguée des LDL homocystéinylées, interfère probablement avec la réticulation du collagène et provoque une fragmentation et une dégénération de l'élastine en perturbant la formation de desmosine.

-L'oxydation de l'HT en PAPS augmente la sulfatation des dermatanes sulfates et chondroïtines sulfates de la paroi vasculaire, favorisant la formation de collagène.

Tandis qu'une diminution de l'oxydation de l'homocystéine conduit à une désintégration des parois des vaisseaux sanguins dans le scorbut, par une baisse de la formation des protéoglycannes sulfatés, l'hyperhomocystéinémie conduit à une artériosclérose accélérée par une augmentation de la synthèse des protéoglycannes sulfatés dans la paroi artérielle²⁰.

2/ METABOLISME DE L'HOMOCYSTEINE DANS LA CELLULE AGE:

INTRODUCTION:

Un défaut du métabolisme de l'HT serait lié au vieillissement des cellules et tissus.

En effet, lors du vieillissement, les cellules sont plus susceptibles aux effets des carcinogènes, aux effets d'un déficit en micronutriments et autres facteurs.

La perte d'efficacité du métabolisme de l'HT dans le vieillissement et l'augmentation consécutive de la susceptibilité aux maladies métaboliques dégénératives pourraient être provoquées par le déficit progressif en thiorétinaco dans les membranes mitochondriales des cellules sénescents. Actuellement, ceci n'est qu'une hypothèse.

Cependant, cette supposition expliquerait plusieurs observations expérimentales concernant le métabolisme de l'HT, et offrirait de nouvelles explications pour le métabolisme altéré de la méthionine et de l'homocystéine dans plusieurs maladies métaboliques dégénératives.

2.1 DIFFERENCE CONCERNANT LE METABOLISME DE LA METHIONINE ENTRE UN ORGANISME JEUNE ET UN ORGANISME AGE:

2.1.1 Devenir de la méthionine:

L'observation par plusieurs auteurs de concentrations diminuées d'adénosyl méthionine dans le cerveau; le foie, le sang et d'autres tissus d'animaux âgés comparés à de jeunes animaux est en faveur de l'altération du métabolisme de l'HT.

Une diminution de méthylation de l'ADN, trouvée dans des fibroblastes diploïdes sénescents cultivés, est attribuée à une diminution des concentrations de la S adénosyl méthionine dans les cellules âgées.

Or l'efficacité de l'enzyme activant la méthionine n'est pas diminuée.

Par contre, l'activité de la Catecholamine O Methyl Transferase (COMT) est augmentée chez les sujets âgés, ce qui laisse supposer que l'utilisation de la S adénosyl méthionine est détournée par la COMT, puisque l'on observe aussi une augmentation de l'excrétion des catécholamines méthoxylées⁴³.

L'augmentation chez le rat de l'activité de la glycine N méthyl transferase (enzyme qui méthyle la glycine pour produire la sarcosine grâce à S adénosyl méthionine) a aussi été démontrée par d'autres auteurs.

Ceci suggère que d'autres enzymes utilisant la S adénosyl méthionine comme donneur de méthyl pourraient aussi être responsables de sa diminution dans les tissus sénescents de rats.

Cette hypothèse du déficit en S adénosyl méthionine dans les tissus âgés, dû à une surconsommation de méthyls par certaines enzymes comme la COMT, ne satisfait pas la théorie de Mc Cully, pour qui, la synthèse de S adénosyl méthionine serait diminuée dans la cellule âgée à cause d'un déficit en thiorétinaco.

Or d'après Mc Cully, la synthèse de S adénosyl méthionine à partir de la méthionine se ferait en présence de thiorétinaco (Schéma n°29).
En présence de thioco la S adénosyl méthionine se transformerait en S adénosyl homocystéine (Schéma n°30).

2.1.2 Devenir de l'homocystéine:

Dans une étude du métabolisme de l'HT chez le rat et le porc de Guinée, une comparaison a été faite entre les animaux en croissance et les animaux matures.

Les résultats ont montré que les animaux âgés accumulent plus d'HT dans le foie que les jeunes animaux.

L'homocystéine a été retrouvée à la fois dans le foie des animaux jeunes et âgés, l'homocystine a seulement été observée dans le foie des animaux matures.

La conversion de l'HT en cystathionine est plus importante pour les animaux matures que pour les jeunes animaux.

Ainsi, l'accumulation d'HT et l'augmentation de la conversion de l'HT en cystathionine et ses métabolites dans la cellule âgée peuvent être expliquées par un déclin de l'efficacité du métabolisme de l'HT, secondaire à une diminution des concentrations en thiorétinaco dans les membranes mitochondriales.

2.1.3 Rôle de l'acide homocystéique:

L'acide homocystéique qui est un des produits de l'oxydation de l'HT, possède l'activité de l'Insulin Like Growth Factor.

Ce facteur encore appelé somatomédine est un polypeptide synthétisé par le foie, et qui permet l'activité de l'hormone de croissance (GH).

GH est sécrétée par l'hypophyse.

Son rôle le plus connu est de stimuler la croissance en longueur des os, par activation du cartilage de conjugaison, chez le sujet jeune.

Le métabolisme de l'HT diffère chez les animaux jeunes et en croissance comparativement aux animaux plus vieux:

Les jeunes animaux oxydent l'HT en acide homocystéique et acide homocystéine sulfinique plus rapidement.

Les rats hypophysectomisés oxydent l'HT en ces composés de façon moins rapide que les jeunes rats.

Ces résultats suggèrent que la GH agit sur le foie pour augmenter la conversion d'HT en acide homocystéique.

Dans des expériences avec des rats hypophysectomisés, l'acide homocystéique augmente la croissance de la queue de façon aussi efficace que la GH sur une période de cinq semaines, chez des animaux traités par la thyroxine.

L'acide homocystéique augmente aussi la largeur du cartilage de l'épiphyse de rats hypophysectomisés recevant de la thyroxine bien que l'effet soit moins prononcé qu'avec la GH.

Ces réponses sont accompagnées d'une augmentation de l'activité de l'Insulin Like Growth Factor du sérum des animaux hypophysectomisés recevant de l'acide homocystéique et de la thyroxine pendant 1 à 4 semaines.

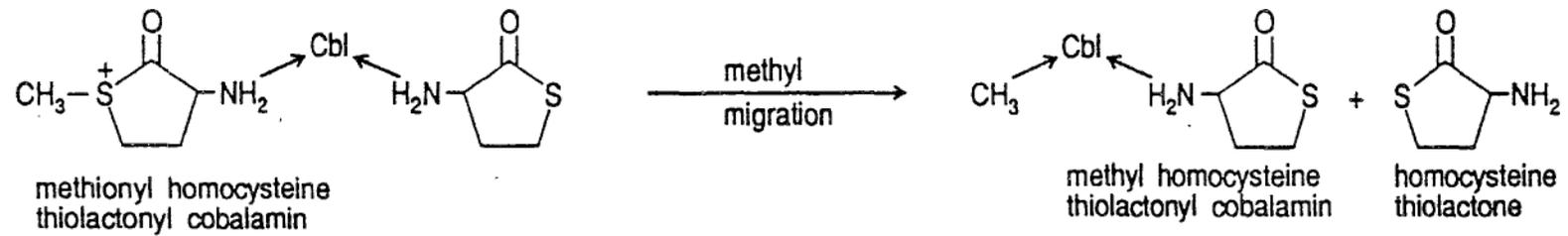
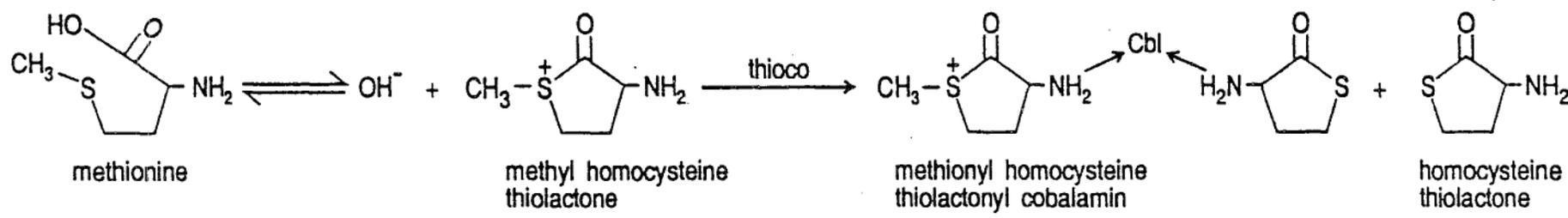


Schéma n°30: SYNTHÈSE HYPOTHÉTIQUE DE L'HOMOCYSTEINE THIOLACTONE A PARTIR DE LA METHIONINE IMPLIQUANT LE THIOCO

Les animaux ne recevant pas de thyroxine ne montrent pas de réponse de croissance à l'acide homocystéique, par la mesure de l'accroissement de largeur du cartilage tibial ("tibia test").

Ni la GH, ni l'acide homocystéique n'ont présenté une activité Insulin Like Growth Factor chez des animaux hypophysectomisés sans traitement par la thyroxine.

Ces résultats suggèrent que l'activité de croissance hormone-like de l'acide homocystéique chez des animaux hypophysectomisés nécessite l'action physiologique de la thyroxine.

La thyroxine pourrait favoriser l'oxydation de l'HT en acide homocystéique chez les animaux normaux.

Les personnes atteintes d'homocystinurie sont fréquemment affectées par une croissance accélérée dans l'enfance.

Elles ont de grandes jambes, de grands bras, de longs doigts...

Il est possible d'expliquer ce dymorphisme par l'action de l'acide homocystéique, qui permettrait une augmentation de l'incorporation des sulfates dans le cartilage.

2.2 EFFETS D'UN DEFICIT EN THIORETINACO DANS LES MEMBRANES DES ORGANITES CELLULAIRES SENESCENTS:

2.2.1 Sur le métabolisme de l'oxygène et la phosphorylation oxydative:

Le déficit en thiorétinaco perturbe le bon fonctionnement de la phosphorylation oxydative, donc la glycolyse est stimulée pour combler la production d'ATP.

L'efficacité du métabolisme du glucose est nettement affaiblie.

La fonction présumée du thiorétinaco ozonide dans le métabolisme de l'oxygène expliquerait le déclin de la consommation d'oxygène et de l'activité de l'oxydase à fonction mixte dans le vieillissement.

2.2.2 Sur les radicaux libres et leurs nuisances:

L'efficacité du métabolisme de l'oxygène diminuant, ceci entraîne une production accrue d'espèces réactives de l'oxygène comme le radical superoxyde, le peroxyde d'hydrogène et le radical hydroxyl, qui vont peroxyder les lipides membranaires insaturés.

La condensation des lipides membranaires insaturés peroxydés et non métabolisables avec des protéines et des pigments polymériques dans les lysosomes expliquerait l'accumulation des pigments lipofuscines dans les cellules et tissus sénescents.

Les RLO peuvent aussi être responsables d'une susceptibilité accrue à la mutagénèse et carcinogénèse et d'une diminution de l'efficacité de l'immunité à médiation cellulaire.

2.2.3 Sur l'activité des enzymes:

Dans les tissus âgés, certaines enzymes sont démontrées avoir une activité catalytique diminuée comparée à l'activité enzymatique de tissus provenant de jeunes animaux, même si la quantité de protéine enzymatique immunologiquement réactive est inchangée.

La réactivité de la 2-4 DNPH avec la protéine est augmentée d'environ 10 à 15% dans les tissus âgés comparativement aux témoins.

Ces résultats suggèrent une augmentation du contenu en carbonyles dans les protéines enzymatiques des tissus âgés.

Dans un système modèle, le peroxyde d'hydrogène et des cations métalliques (Fe^{2+} ou Cu^+) ou d'autres systèmes d'oxydation à fonction mixte provoquent l'inactivation d'enzyme, et augmentent le contenu en groupements carbonyles.

Mais l'on ne sait si les changements produits dans la structure de l'enzyme pour ce modèle sont identiques à ceux des tissus sénescents.

L'accumulation d'enzymes avec une activité diminuée dans les tissus âgés est attribuée à une activité diminuée de la protéinase cellulaire multicatalytique.

Cette enzyme dégrade les protéines enzymatiques oxydées, modifiées ou dénaturées des tissus normaux.

La réaction de dérivés de l'homocystéine avec les protéines enzymatiques serait une explication concevable pour la diminution de l'activité enzymatique observée dans les tissus âgés avec, par exemple, l'homocystéinylation de la lysine, de l'histidine ou de l'arginine par l'HT, ou la liaison des chaînes protéiques par le polymère d'homocystéine dicétopipérazine.

De plus, le peroxyde d'hydrogène produit par un excès d'homocystéine dans des cellules cultivées peut participer à un système d'oxydase à fonction mixte pour modifier la structure de l'enzyme.

2.2.4 Sur l'homocystéinylation des macromolécules:

L'accumulation d'HT est une conséquence du déficit en thiorétinaco des membranes mitochondriales, et l'homocystéinylation des macromolécules découle de cette hyperhomocystéinémie.

L'homocystéinylation des groupements aminés libres des macromolécules du tissu conjonctif peut augmenter sa réticulation.

L'homocystéinylation des protéines cellulaires et GAG modifie leurs déterminants antigéniques.

L'homocystéinylation des nucléoprotéines et acides nucléiques modifie leur structure.

L'homocystéinylation des protéines membranaires peut altérer la fonction des récepteurs cellulaires aux hormones.

La réaction de neurotransmetteurs comme les catécholamines et la sérotonine avec l'HT peut inactiver ces substances par formation de conjugués homocystéinyls.

3/ HOMOCYSTEINE ET MALADIES DEGENERATIVES:

INTRODUCTION:

Certaines caractéristiques des cellules sénescents sont parfaitement connues:

- déclin des capacités de prolifération des fibroblastes cultivés sénescents,
- diminution de méthylation de l'ADN de cellules sénescents cultivées,
- diminution des concentrations en adénosyl méthionine dans les tissus des animaux âgés.

A partir de ces constatations Mc Cully a émis l'hypothèse de l'implication d'une hyperhomocystéinémie due à un déficit en thioréthino, bien qu'aucune preuve directe n'appuie cette interprétation.

Mais cet auteur va pousser plus loin son hypothèse en supposant que l'altération du métabolisme de l'homocystéine serait responsable de nombreuses maladies dégénératives liées au vieillissement.

3.1 LES MALADIES AUTO-IMMUNES:

Souvent corrélées avec l'âge, elles sont caractérisées par la production d'auto-anticorps:

- Non spécifiques d'organes:
 - dans la polyarthrite rhumatoïde avec des anticorps anti Ig G
 - dans le Lupus érythémateux avec des anticorps anti constituants nucléaires
- ou
 - Spécifiques d'organes:
 - dans l'auto-immunisation anti-thyroïde pouvant conduire à la thyroïdite de Hashimoto
 - dans l'auto-immunisation anti-muqueuse gastrique pouvant conduire à l'anémie pernicieuse (Biermer).

Dans tous ces exemples, les maladies auto-immunes peuvent être consécutives à des modifications dans l'antigénicité des antigènes spécifiques des tissus; modifications produites par l'accumulation d'HT.

En effet, une augmentation des concentrations d'HT dans les tissus pourrait altérer la structure antigénique des protéines, GAG ou nucléoprotéines par homocystéinylation des groupements aminés libres de ces macromolécules.

3.2 L'OSTEOPOROSE:

Caractéristique chez les personnes âgées et plus particulièrement les femmes, l'ostéoporose est le plus commun des désordres métaboliques de l'os.

Il s'agit d'une réduction de la formation de la matrice ostéoïde et d'une moindre calcification de cette matrice, sans modification des proportions des matériaux organiques et minéraux.

La conversion diminuée d'HT en PAPS par l'oxydation du thiorétinamide pourrait expliquer la formation réduite de protéoglycannes sulfatés de la matrice ostéoïde.

La mitochondrie utilise le métabolisme oxydatif pour la concentration des ions calcium et la formation de cristaux d'hydroxy apatite (cristaux de calcium et d'hydroxyde de phosphate: $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$) ainsi que pour leur dépôt dans la matrice ostéoïde.

Avec le vieillissement, la perte progressive du thioréthino des mitochondries pourrait empêcher les ostéocytes de concentrer les ions calcium et de promouvoir la calcification de la matrice ostéoïde, à cause d'un métabolisme oxydatif moins efficace.

Cependant, ces suppositions ne sont appuyées par aucune preuve directe: l'étude de 123 femmes âgées avec de l'ostéoporose n'a pas mis en évidence d'augmentation de disulfure d'homocystéine liés aux protéines dans le plasma.

3.3 ARTHROSE ET OSTEOARTHRITE:

Certaines articulations synoviales, particulièrement les articulations des hanches, des doigts et des genoux, sont exposées à une usure continue pendant de nombreuses années.

Leur cartilage articulaire perd son complément normal de GAG hydratés, devient incapable de résister à des forces de compression et dégénère.

Les surfaces osseuses adjacentes, mises à nu, frottent les unes contre les autres et les os s'érodent.

Le traumatisme osseux et l'amplitude excessive des mouvements conduisent à l'ostéoarthrite, dont la première étape est caractérisée par une augmentation du contenu en eau du cartilage articulaire, effet qui a été reproduit par l'homocystéine sur du cartilage de poulet déficient en vitamine B₆.

L'activation augmentée des collagénases et protéoglycannases des chondrocytes est associée à la rupture des faisceaux de collagène et une perte de la matrice protéoglycane du cartilage articulaire.

L'hyperplasie réactive des chondrocytes articulaires et des ostéocytes subarticulaires conduit à la prolifération d'os subarticulaire, éburnation et augmentation de la synthèse du collagène et de la matrice ostéoïde.

La fuite progressive du thiorétinaco des chondrocytes âgés pourrait être associée à une moindre formation de protéochondroïtine sulfate, une accumulation de RLO, une activation des enzymes lysosomales, et une hyperplasie des chondrocytes.

3.4 EMPHYSEME:

Dans l'athérogénèse et le déficit en pyridoxine en général, la dégénération des fibres élastiques semble être la conséquence d'une anomalie de polymérisation de la desmosine durant la conversion de la tropoélastine en élastine.

Un processus similaire pourrait se produire dans le poumon emphysémateux, à cause d'un déficit en phosphate de pyridoxal des cellules pulmonaires dû au monoxyde de carbone et autres toxines de la fumée de cigarette.

Aucune preuve directe n'appuie cette suggestion, mais l'accumulation intracellulaire d'homocystéine pourrait dégrader l'élastine.

3.5 CATARACTE:

La corrélation de l'incidence de la cataracte avec le vieillissement semble due à la synthèse augmentée de peroxyde d'hydrogène, superoxyde et autres peroxydes par les rayons UV, les radiations ionisantes ou les micro-ondes.

La polymérisation de groupements disulfures des protéines du cristallin est observée dans la cataracte, et la concentration de glutathion réduit est diminuée chez ces personnes.

Le déficit en micronutriments antioxydants (ascorbate, tocophérol, riboflavine et caroténoïdes) est impliqué dans l'étiologie de la cataracte.

Le déclin présumé de thiorétinaco des membranes des cellules épithéliales de cristallin pourrait être la conséquence d'une augmentation de la production endogène de peroxydes, à cause de la diminution de la phosphorylation oxydative.

3.6 DECLIN DES FONCTIONS IMMUNITAIRES:

Le déclin de la fonction immunitaire, bien connu dans le vieillissement, pourrait être attribué à la diminution des concentrations en thiorétinaco dans les membranes cellulaires des lymphocytes, macrophages, polynucléaires neutrophiles et autres cellules impliquées dans l'immunité cellulaire, mais aucune preuve directe ne peut confirmer cette hypothèse.

Le peroxyde d'hydrogène, superoxyde, hypochlorite et autres espèces réactives de l'oxygène peuvent influencer de nombreux phénomènes dans les réactions immunitaires.

Une preuve indirecte approuve cette supposition: une supplémentation en tocophérol favorise l'immunité à médiation cellulaire chez les personnes âgées.

Il est possible que le tocophérol améliore l'efficacité du transport d'électrons aux faibles concentrations du complexe thiorétinaco ozonide, augmentant le largage de RLO durant la respiration cellulaire des cellules immunitaires activées.

3.7 STATUT DES PERSONNES AGEES EN FOLATES, PYRIDOXINE ET COBALAMINE.²

En raison des difficultés masticatoires, la consommation de crudités chez les personnes âgées est souvent réduite. De plus, l'ébullition détruit les vitamines hydrosolubles et en particulier les folates contenus dans les légumes verts.

Des sub-carences en vitamines B₆ ont aussi été constatées dans diverses enquêtes réalisées aux USA, en Suisse, en Irlande et en Autriche durant les années 70.

Elles s'expliquent autant par des raisons économiques que par l'inappétence pour les aliments d'origine animale, en particulier les viandes, et par une alimentation lactofarineuse et hyperglucidique.

Le phosphate de pyridoxal plasmatique est inversement corrélé avec l'âge, et les suppléments en vitamine B₆ ne comblent que partiellement ce déclin.

La cobalamine plasmatique est présente en quantité affaiblie chez une large proportion de personnes âgées, probablement à cause d'une gastrite chronique atrophique qui perturbe l'absorption de la vitamine B₁₂.

Cependant, le déficit nutritionnel et la malabsorption de pyridoxine, folates et cobalamine ne peuvent expliquer que partiellement ces moindres concentrations relatives à l'âge.

On pourrait envisager que la perte progressive du thiorétinaco des membranes cellulaires empêcherait les cellules de maintenir des concentrations intracellulaires adéquates des 3 coenzymes.

CINQUIEME PARTIE: TRAITEMENT

1/COMMENT DEFINIR L'HYPERHOMOCYSTEINEMIE:

Nous connaissons maintenant l'hyperhomocystéinémie comme un facteur de risque cardiovasculaire. L'hyperhomocystéinémie a aussi, peut-être, son rôle dans la carcinogénèse et dans les maladies liées au vieillissement.

On dose maintenant l'homocystéine totale plasmatique par chromatographie liquide haute pression (HPLC) après réduction de l'homocystine, des disulfures mixtes d'homocystéine-cystéine et relargage de l'homocystéine liée aux protéines.

Comme pour tous les dosages biologiques, il semble important de déterminer les valeurs normales de l'homocystéine plasmatique.

De telles valeurs sont habituellement exprimées en définissant la distribution de valeurs autour d'une moyenne pour une population apparemment en bonne santé.

De façon conventionnelle, l'échelle de référence est calculée avec la moyenne \pm 2 SD à partir de la moyenne.

Mais cette approche statistique peut s'avérer inappropriée dans une population à haut risque cardiovasculaire, parce qu'un nombre inconnu de sujets dans la population étudiée peut avoir une maladie coronarienne sans manifestation clinique.

Nous ne sommes pas encore en possession des données épidémiologiques dont nous avons besoin pour définir des concentrations d'homocystéine plasmatique appropriées au juste besoin de l'organisme.

En attendant que de telles études soient disponibles, des considérations nutritionnelles peuvent nous guider pour établir un intervalle de valeurs référence.

Etant donné que les concentrations plasmatiques d'homocystéine sont fonction des statuts en folates, vitamines B₆ et B₁₂, nous utilisons les données provenant d'essais de supplémentation et d'un modèle de prédiction mathématique pour proposer un taux d'homocystéine plasmatique convenable qui serve de référence.⁴⁶

Les taux d'homocystéine plasmatique avant et après supplémentation ont été utilisés pour établir le modèle mathématique.

L'intervalle de valeurs obtenu est compris entre 4,9 et 11,7 $\mu\text{mol/L}$ \pm 2 SD.

Cette approche semble en accord avec au moins trois études récentes. En effet, Malinow a récemment trouvé que le risque d'épaississement de la paroi artérielle de la carotide était significativement augmenté quand le taux plasmatique d'homocystéine était supérieur à 10,5 $\mu\text{mol/L}$.

Selhub a aussi étudié l'association entre la sténose carotidienne et l'homocystéine plasmatique, et a trouvé que le risque de sténose était plus important chez les sujets avec une homocystéinémie supérieure à 11,4 $\mu\text{mol/L}$.

Pancharuniti³⁵ a étudié les patients ayant une maladie coronarienne démontrée par angiographie, et a trouvé que le risque de coronaropathie commençait à augmenter à partir de concentrations plasmatiques supérieures ou égales à 11,7 $\mu\text{mol/L}$.

De plus, une étude réalisée par Rasmussen³⁷ sur un échantillon de 235 personnes des deux sexes, âgées de 20 à 70 ans, montre des différences significatives de concentrations en homocystéine plasmatique suivant l'âge et le sexe.

Les femmes entre 30 et 59 ans ont des concentrations plus faibles que les hommes aux mêmes âges, et pour les deux sexes les concentrations en homocystéine augmentent significativement avec l'âge.

Pour les 235 sujets, la moyenne (+/- SD) de l'homocystéine plasmatique totale était de 9,23 +/- 2,64 $\mu\text{mol/L}$ soit 8,65 +/- 2,54 $\mu\text{mol/L}$ pour les femmes et 9,90 +/- 2,45 $\mu\text{mol/L}$ pour les hommes avant toute supplémentation vitaminique. (Schéma n°31)

2/ STATUT EN FOLATES, VITAMINES B₆ ET B₁₂ CHEZ DES PERSONNES HYPERHOMOCYSTEINEMIQVES:

Ubbink⁴⁵ a mesuré le statut en folates, vitamines B₆ et B₁₂ dans un groupe de 44 hommes apparemment en bonne santé avec une légère hyperhomocystéinémie (concentrations plasmatiques supérieures à 16,3 $\mu\text{mol/L}$) comparativement avec les sujets témoins au nombre de 274 ayant des concentrations plasmatiques en homocystéine inférieures ou égales à 16,3 $\mu\text{mol/L}$.

Des concentrations significativement moindres en vitamines ont été démontrées chez les personnes hyperhomocystéinémiques. (Schéma n°32)

La prévalence d'un statut à la limite inférieure des valeurs normales en folates, vitamines B₆ et B₁₂ chez ces hommes hyperhomocystéinémiques était de 59,1%, 25% et 56,8% respectivement.

On considère le statut nutritionnel en folates, vitamines B₆ et B₁₂ comme étant insuffisant quand les concentrations sont inférieures à 5 nmol/L, 30 nmol/L et 200 nmol/L respectivement. (Schéma n°33)

3/ ETUDES DE SUPPLEMENTATIONS VITAMINIQUES:

3.1 ETUDE DE L'EFFICACITE:

En 1993 et 1994, Ubbink a réalisé 4 études de supplémentation vitaminique avec 72 personnes ayant un taux plasmatique d'homocystéine supérieur à 16,3 $\mu\text{mol/L}$. (Schéma n°34)

La durée du traitement a été de 6 semaines à chacune des 4 études, mais les doses de vitamines ont été variables, de même que la nature des vitamines utilisées.

Age (année)	Nombre		Homocystéinémie (μmol/L)	
	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes
20-29	21	18	7,83 +/- 2,29	8,50 +/- 1,49
30-39	22	19	7,33 +/- 1,35	9,39 +/- 2,30
40-49	22	17	8,00 +/- 2,47	10,18 +/- 2,80
50-59	24	19	8,19 +/- 1,80	9,53 +/- 2,35
60-69	18	17	10,34 +/- 2,74	9,90 +/- 2,13
>70	19	19	10,81 +/- 3,40	11,86 +/- 2,34

Schéma n°31:REPARTITION DES PARTICIPANTS EN FONCTION DU SEXE ET DE L'AGE ET CONCENTRATIONS INITIALES EN HOMOCYSTEINE PLASMATIQUE

Groupe	Age	Vitamine B ₆	Vitamine B ₁₂	Folates
	Année	nmol/L	pmol/L	nmol/L
Homocystéine > 16,3 µmol/L (n=44)	40,6 +/- 10,4	56,2 +/- 50,4	202,4 +/- 61,4	5,5 +/- 2,9
Homocystéine ≤ 16,3 µmol/L (n=274)	41,8 +/- 10,5	82,8 +/- 75,7	274,8 +/- 148,3	6,7 +/- 3,6

Schéma n°32: STATUT EN VITAMINES B₆, B₁₂ ET FOLATES CHEZ DES SUJETS AVEC UN TAUX NORMAL OU ELEVE D'HOMOCYSTEINE PLASMATIQUE TOTALE

Concentrations en vitamines	Vitamine B ₁₂		Vitamine B ₆		Folates	
	< 200	≥ 200	< 30	≥ 30	< 5	≥ 5
	pmol/L	pmol/L	nmol/L	nmol/L	nmol/L	nmol/L
Homocystéine > 16,3 μmol/L (n=44)	56,8%	43,2%	25,0%	75,0%	59,1%	40,9%
Homocystéine ≤ 16,3 μmol/L (n=274)	28,1%	71,9%	13,1%	86,9%	39,3%	60,7%

Schéma n° 33: REPARTITION DES CONCENTRATIONS EN VITAMINES PLASMATIQUES CHEZ DES VOLONTAIRES AYANT UN TAUX NORMAL OU ELEVE D'HOMOCYSTEINE PLASMATIQUE

Supplémentation	Nombre de sujets traités	Moyennes des concentrations en homocystéine (µmol/L)		Année de l'étude
		Avant traitement	Après traitement	
Folates: 1,0 mg Vitamine B ₆ : 10 mg Vitamine B ₁₂ : 0,4 mg	13	28,6 +/- 15,2	11,5 +/- 3,2	1993
Folates: 1,0 mg Vitamine B ₆ : 10 mg Vitamine B ₁₂ : 0,05 mg	20	30,9 +/- 14,4	14,0 +/- 7,9	1993
Folates: 0,65 mg	19	28,8 +/- 14,5	16,8 +/- 7,6	1994
Folates: 0,65 mg Vitamine B ₆ : 10 mg Vitamine B ₁₂ : 0,4 mg	20	27,1 +/- 8,3	13,6 +/- 4,9	1994
Folates: 1,0 mg Vitamine B ₆ : 10 mg Vitamine B ₁₂ : 0,4 mg	19	10,0 +/- 3,7	7,3 +/- 1,6	1995

Schéma n°34: ESSAIS DE SUPPLEMENTATIONS VITAMINIQUES EN VUE DU TRAITEMENT DE L'HYPERHOMOCYSTEINEMIE

Les résultats de l'étude montrent une baisse significative de l'homocystéinémie après 6 semaines de traitement.

En 1995, Ubbink⁴⁶ fait la même expérience, mais avec cette fois 19 jeunes personnes dont l'homocystéinémie est inférieure à 16,3 $\mu\text{mol/L}$.

Il en conclut que le traitement réduit significativement la concentration plasmatique en homocystéine.

Ces différents essais de doses et de vitamines lui ont permis de constater qu'une combinaison des 3 vitamines ou les folates utilisés seuls ne présentent pas une différence significative dans leur efficacité.

Pancharuniti a lui aussi observé l'influence plus forte d'une supplémentation en folates que celle en vitamine B₁₂, et conclut qu'une proportion importante de la population a une concentration en folates inférieure à celle pour laquelle apparaît l'hyperhomocystéinémie, tandis que cette proportion est moindre concernant la vitamine B₁₂.

3.2 ETUDE DES DOSES:

Ubbink ⁴⁵ s'est aperçu qu'un traitement oral quotidien par 10 mg de vitamine B₆, 0,4 mg de vitamine B₁₂ et 1 mg de folates sur une période de 6 semaines était aussi efficace que de plus fortes doses utilisées auparavant.

En effet, lors de précédentes études, des doses de 5 à 10 mg de folates, 1 mg de vitamine B₁₂ et 40 à 240 mg de vitamine B₁₂ ont été utilisées per os.

Après 6 semaines de traitement quotidien par 10 mg de vitamine B₆, 0,4 mg de vitamine B₁₂ et 1 mg de folates, les volontaires de cette étude ont absorbé des doses deux fois plus importantes de vitamines pendant deux semaines.

Aucune diminution supplémentaire de l'homocystéine n'a été observée malgré des concentrations considérablement plus élevées en vitamines plasmatiques. (Schéma n°35)

3.3 EFFET D'UNE SUPPLEMENTATION EN VITAMINES B₆, B₁₂ ET FOLATES CHEZ DES PERSONNES AGEES AVEC DES CONCENTRATIONS SERIQUES NORMALES EN VITAMINES:

Nous avons envisagé jusqu'à maintenant des cas d'hyperhomocystéinémie dus à un déficit en vitamines B₆, B₁₂ et/ou folates.

Nous savons que ces cas sont nombreux et principalement induits par la consommation de doses quotidiennes à la limite inférieure des valeurs normales de ces vitamines, dans notre civilisation moderne occidentale.

Mais, en excluant les cas d'hyperhomocystéinémie provoqués par des insuffisances rénales, par des médicaments, par le déficit en CS... , il existe aussi des cas d'hyperhomocystéinémies, notamment chez les personnes âgées, avec un statut sérique normal en vitamines B₆, B₁₂ et folates.

Dans une étude épidémiologique²⁸, Joosten a démontré que la prévalence de concentrations élevées de métabolites comme l'homocystéine, l'acide méthylmalonique, la cystathionine et l'acide méthyl citrique était plus importante que la prévalence de faibles concentrations de vitamines B₆, B₁₂ et folates.

Taux plasmatiques et groupes	Période de traitement (en semaines)				
	0	2	4	6	8
Vitamine B ₆ (nmol/L)					
P	44,5 +/- 23,6	43,8 +/- 19,6	42,2 +/- 21,7	41,3 +/- 19,4	45,4 +/- 26,8
V	39,9 +/- 23,0	154,4 +/- 62,1	157,0 +/- 72,4	157,1 +/- 69,0	297,3 +/- 114,3
Vitamine B ₁₂ (pmol/L)					
P	215,7 +/- 91,3	213,1 +/- 110,1	227,8 +/- 123,8	241,1 +/- 126,5	196,3 +/- 77,5
V	220,3 +/- 74,4	313,2 +/- 99,0	331,5 +/- 110,0	335,5 +/- 111,7	378,2 +/- 133,0
Folates (nmol/L)					
P	6,2 +/- 4,3	5,8 +/- 3,4	7,1 +/- 5,1	8,3 +/- 6,6	6,2 +/- 3,1
V	5,6 +/- 3,3	20,6 +/- 15,6	27,4 +/- 13,8	23,6 +/- 14,6	39,3 +/- 21,9
Homocystéine (µmol/L)					
P	24,0 +/- 11,3	34,0 +/- 12,6	25,2 +/- 13,0	22,1 +/- 8,5	22,3 +/- 9,6
V	28,6 +/- 15,2	18,1 +/- 9,0	14,1 +/- 4,7	11,5 +/- 3,2	10,9 +/- 3,0

P= Groupe recevant le Placebo
V= Groupe recevant les Vitamines

Schéma n°35: EFFETS D'UNE SUPPLEMENTATION EN VITAMINES SUR LES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES EN HOMOCYSTEINE, VITAMINES B₆, B₁₂ ET FOLATES

Joosten a alors émis l'hypothèse que le déficit des tissus pour ces vitamines pourrait être plus fréquent que celui estimé en mesurant le taux sérique de vitamines.

Naurath et Joosten ont étudié l'effet, sur les quatre métabolites en question, d'un supplément vitaminique par voie intra-musculaire, de 1 mg de vitamine B₁₂, 1,1 mg de folates et 5 mg de vitamine B₆.

L'étude a été réalisée avec 300 personnes âgées de 65 à 96 ans, à la maison ou à l'hôpital. Durant 3 semaines, ces personnes ont reçu 8 injections, soit de vitamines, soit de placebo.

A la fin de l'étude, la supplémentation vitaminique a significativement diminué les concentrations des 4 métabolites, alors que chez les personnes sous placebo ces concentrations étaient identiques à celles observées au début du traitement.

Les effets maximum du traitement ont été observés entre le cinquième et le douzième jour. (Schéma n°36)

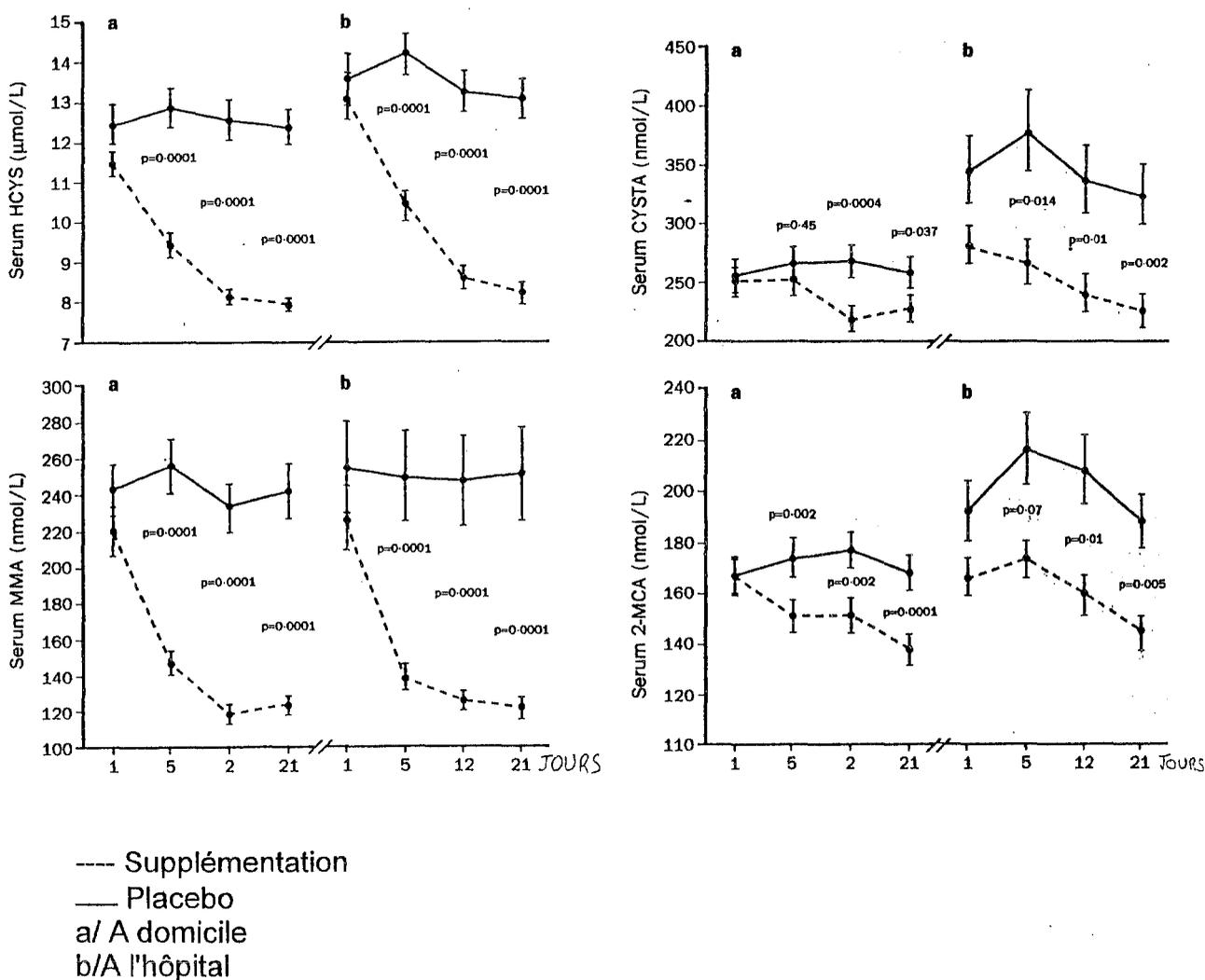


Schéma n°36: CONCENTRATION EN METABOLITES SERIQUES APRES SUPPLEMENTATION VITAMINIQUE

Les concentrations en métabolites initialement élevées sont devenues normales dans une proportion plus importante pour les vitamines que pour le placebo: 92% contre 20% concernant l'homocystéine.

La vitesse de réponse au supplément vitaminique met en évidence le fait qu'un déficit en vitamines est commun chez les personnes âgées, même en présence de concentrations sériques normales en vitamines.

On peut conclure de cette étude que la concentration sérique de métabolites comme l'homocystéine est un indicateur plus sensible pour un déficit en vitamine B₁₂ que le taux de cette vitamine, chez des patients présentant une anémie pernicieuse.

On peut aussi déduire qu'un déficit en vitamine B₆, B₁₂ et/ou folates sera certainement responsable d'une hyperhomocystéinémie, mais des teneurs normales en vitamines ne doivent pas faire écarter la possibilité d'une hyperhomocystéinémie, surtout s'il s'agit d'une personne âgée.

4/ PROPOSITIONS DE TRAITEMENT

4.1 MESURES DIETETIQUES:

4.1.1 Les folates:

L'apport quotidien recommandé était autrefois de 200 µg par jour, jusqu'à ce qu'on s'aperçoive que cette quantité ne suffisait pas pour maintenir une homocystéinémie normale. La dose journalière recommandée est désormais de 400 µg par jour.

Comme nous l'avons déjà mentionné, c'est surtout le déficit en folates qu'il faut prévenir et corriger.

Il convient pour cela de consommer suffisamment de légumes verts à feuilles, car l'acide folique est contenu dans les feuilles.

Les folates sont sensibles à la chaleur d'où l'intérêt de manger des crudités, salades, des fruits à pelures.

Les céréales contiennent aussi de l'acide folique.

Aux Etats-Unis, des céréales enrichies en acide folique sont commercialisées⁵.

Cette supplémentation a été réalisée pour combler les déficits des femmes enceintes ou en âge de procréer et en prévention des anomalies de fermeture du tube neural du fœtus.

Les céréales ont été choisies car elles sont régulièrement consommées par la population dans son ensemble.

La Food and Drug Administration (FDA) a aussi proposé la supplémentation en folates de la farine et du riz.

Cette solution permet en effet la consommation d'acide folique dans une population où seulement 40% ingère la dose quotidienne recommandée.



4.1.2 La vitamine B₆:

L'apport quotidien recommandé en vitamine B₆ est de 2 mg pour les hommes et 1.6 mg pour les femmes, mais la moitié de la population se situe en dessous de ces chiffres.⁴¹

Cette vitamine se trouve en grande quantité dans la viande rouge, qui est aussi source de méthionine, donc d'homocystéine, d'acides gras saturés et de cholestérol !

Elle est aussi présente dans les germes de blé, les céréales complètes, le lait, le jaune d'oeuf, le poisson, les légumes frais, les cacahuètes.

Mais 10 à 50% de la vitamine B₆ contenue dans ces aliments sont perdus durant le "processing" et/ou "storage" d'une grande quantité d'entre eux.

4.1.3 La vitamine B₁₂:

Le besoin en vitamine B₁₂ est de 2 µg par jour, couvert par l'apport de foie, de poisson et de lait.

Pour assurer un apport vitaminique minimum, il est conseillé de consommer 5 plats par jour contenant des fruits ou des légumes.

Cependant, même si on a répété aux Américains depuis des décennies de manger plus de fruits et légumes, une grande proportion de cette population est loin de consommer les doses recommandées.

Il faut plutôt envisager des raisons de coût, de facilité et de style de vie qu'une simple raison d'éducation.

4.2 TRAITEMENT MEDICAMENTEUX:

Les doses quotidiennes administrées lors d'études de supplémentation varient pour les folates de 0,65 mg à 1 mg.

Les doses de vitamine B₆ sont de 10mg et de 0,4 mg à 0,5 mg pour la vitamine B₁₂.

Ces doses quotidiennes sur une période de 6 semaines s'avèrent suffisantes pour faire diminuer une hyperhomocystéinémie franche, supérieure à 16,3 µmol/L ou une hyperhomocystéinémie plus modérée.

On peut aussi retenir de ces différentes études que la supplémentation en acide folique a une influence beaucoup plus significative que celle en vitamine B₁₂ sur la baisse de l'homocystéinémie.

Forts de ces résultats, on peut instaurer un traitement par l'acide folique à des sujets hyperhomocystéinémiques, qui ont un déficit en acide folique et dont le régime ne suffit pas à corriger ce déficit.

Le traitement pourrait débuter par une dose quotidienne orale comprise entre 0,5 mg et 1 mg sur une période d'essai de un mois et demi à deux mois.

Un nouveau dosage d'homocystéine et de folates permettrait alors d'ajuster le traitement.

Il faut signaler qu'aucun surdosage n'est connu à ce jour.

En France, la seule spécialité disponible qui ne contienne que de l'acide folique est la Speciafoldine dosée à 5 mg, donc totalement inadaptée dans cette indication du fait de son dosage trop fort.

Il existe un cas particulier (mais commun !): celui de la personne âgée, fréquemment carencée du fait d'une alimentation souvent pauvre en vitamines.

Elle semble aussi présenter un déficit tissulaire en vitamines comme en témoigne l'hyperhomocystéinémie chez des vieillards avec des taux sanguins vitaminiques normaux.

Chez les personnes âgées, la voie intra-musculaire semble indiquée comme l'a montré Naurath²⁸ qui a réalisé une supplémentation avec 8 fois 1mg de vitamine B₁₂, 1,1 mg de folates et 5 mg de vitamine B₆ durant 3 semaines.

Ce genre d'essai qui a été significativement concluant devrait être pris en compte et adapté à des sujets âgés qui ont une hyperhomocystéinémie et semblent ne pas utiliser de façon efficace les vitamines circulant dans le sang.

Mais il reste un problème: celui de la voie. En effet il n'est pas facile d'obtenir une bonne observance à long terme avec un traitement par voie intra-musculaire!

Le schéma n°37 résume, d'après les données que nous possédons actuellement la prise en charge "idéale" d'un sujet hyperhomocystéinémique. Cet arbre de décision, avec ses erreurs et ses imprécisions, n'est qu'une ébauche destinée à montrer que l'hyperhomocystéinémie pourrait être envisagée suivant le modèle d'une hypercholestérolémie, c'est à dire en favorisant la diététique...

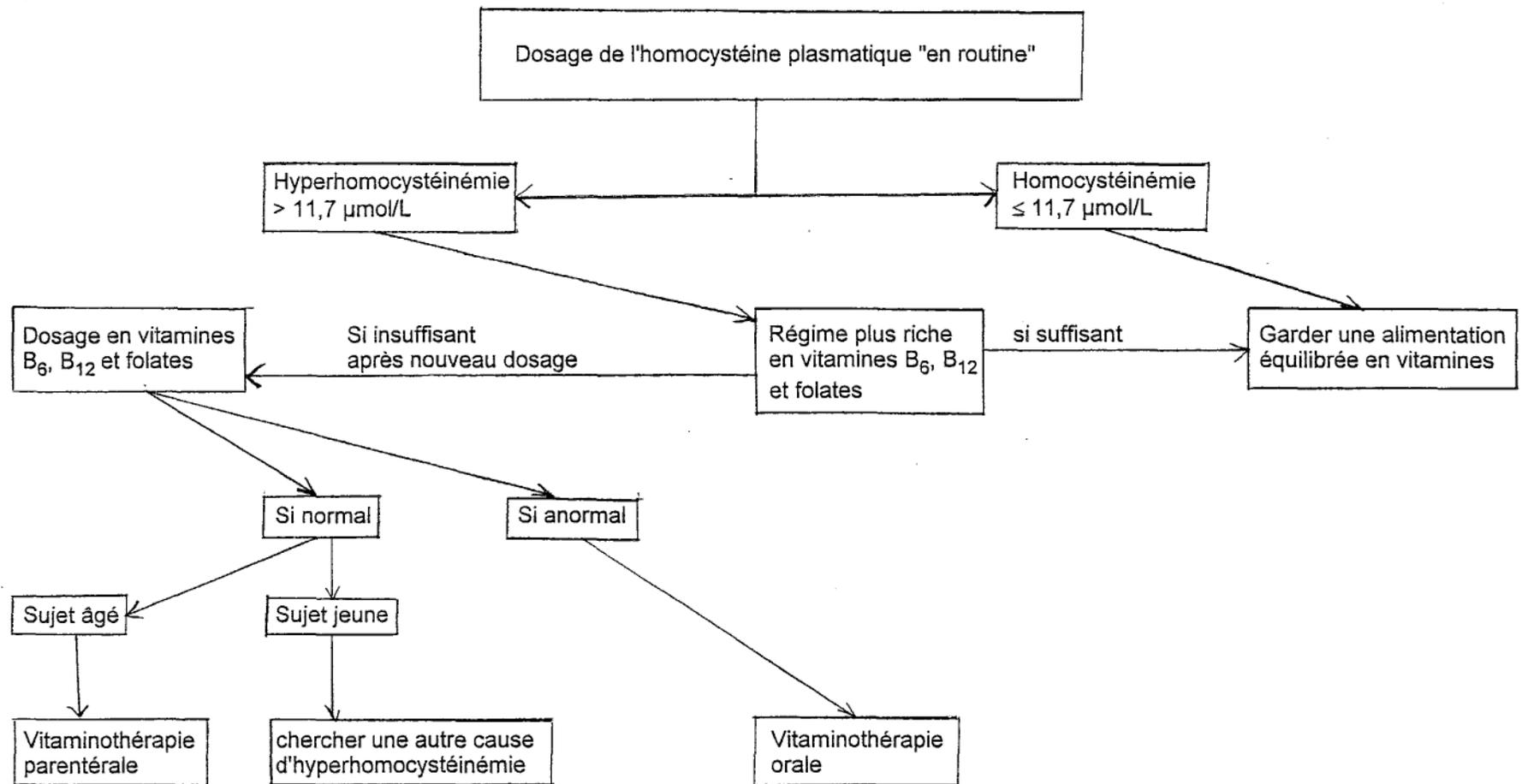


Schéma n°37: PROPOSITION DE TRAITEMENT DES HYPERHOMOCYSTEINEMIES EN PREVENTION PRIMAIRE ET SECONDAIRE DANS LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES

CONCLUSIONS

Actuellement, l'hyperhomocystéinémie demeure un facteur de risque cardiovasculaire totalement méconnu et inconsideré.

Pourtant, la bibliographie traitant ce sujet est très riche et unanime: l'hyperhomocystéinémie devrait être prise en compte au même titre que l'hypercholestérolémie, par exemple!

Au moins dans un premier temps, on pourrait instaurer le dosage plasmatique de l'homocystéine chez des sujets ayant présenté un IDM ou une autre maladie vasculaire et n'ayant pas de facteur de risque courant.

Dans ce cas, une hyperhomocystéinémie constatée pourrait être corrigée en prévention secondaire d'une maladie vasculaire.^{42,44}

La prise de conscience de l'intérêt du dosage dans les cas où l'hyperhomocystéinémie est suspectée (quand il n'existe pas d'autre facteur pour une maladie vasculaire) inciterait peut-être à rendre le dosage systématique en prévention primaire.

Un jour, peut-être, le dosage sera effectué dans un bilan sanguin, en routine!

Pour Mc Cully qui a fait d'importantes recherches sur les pathologies associées à l'homocystéine, l'intérêt à bien maîtriser l'homocystéinémie est plus que cardiovasculaire.

Ce métabolite aurait aussi un rôle dans la carcinogénèse et dans de nombreuses maladies souvent associées au vieillissement. Mais ces hypothèses ne demandent qu'à être étudiées de façon plus approfondie.

Si un jour elles étaient approuvées, c'est l'homocystéinémie de la population dans son ensemble qu'il faudrait surveiller de manière à prévenir les maladies liées au vieillissement.

De plus, l'hyperhomocystéinémie est un facteur intéressant à connaître dans la mesure où il peut être facilement corrigé, chez une personne ne présentant pas de problème particulier.

Si la cause est un déficit en vitamines, celui-ci se rétablit aisément par un traitement adapté ou un régime adapté...

Toutes les études de supplémentation vitaminique ont fait preuve d'une influence significative sur la diminution du taux d'homocystéine.

Deux arguments non négligeables viennent appuyer la possibilité d'une supplémentation en acide folique: il s'agit de l'absence de tout effet toxique et de son faible coût.

BIBLIOGRAPHIE

1. BRATTSTROM L, ISRAELSSON B, LINDGARDE F et al.
Higher total plasma homocysteine in vitamine B₁₂ deficiency than in heterozygosity for homocystinuria due to Cystathionine β-Synthase deficiency.
Metabolism. Vol 37 n°2. 175-178, 1988
2. CUCULY DE CLERY A, KOURDOULY M
L'alimentation du sujet âgé.
Abrégés. Ed. Masson
3. DADOUNE J.P
Histologie. Chap 5: Tissus conjonctifs et squelettiques.
Médecine Science. Flammarion. 107-131, 1990
4. EDGAR J.A
Dehydroascorbic acid and cell division.
Nature. Vol 227. 24-26, 1970
5. ELEFANT E, MIGNOT G
Acide folique et prévention des anomalies de fermeture du tube neural.
Revue Prescrire. Vol 15 n°156. 757-764, 1995
6. HARKER L.A, SLICHTER S.J, SCOTT C.R
Homocystine-induced arteriosclerosis. The role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis.
J. Clin. Invest. 58. 731-741, 1976
7. HARPEL P.C, CHANG V.T, BORTH W
Homocysteine and other sulfhydryl compounds enhance the binding of lipoprotein(a) to fibrin: A potential biochemical link between thrombosis, atherogenesis and sulfhydryl compound metabolism.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Vol 89. 10193-10197, 1992
8. HIRANO K, OGIHARA T, MIKI M et al.
Homocysteine induces iron catalysed lipid peroxidation of LDL that is prevented by α-tocopherol.
Free Radic. Res. Vol 21, n°5. 267-276, 1994
9. HOFFMAN R.M
Altered methionine metabolism, DNA Methylation and oncogene expression in carcinogenesis. A review and synthesis.
Biochim. Biophys. Acta. 738. 49-87, 1984
10. ISRAELSSON B, BRATTSTROM L, HULTBERG B.L
Homocysteine and myocardial infarction.
Atherosclerosis. 71. 227-233, 1988

11.KAMOUN P

L'hyperhomocystéinémie:un nouveau marqueur du risque vasculaire.
Option/bio. Supplément au n°112

12.LENTZ S.R, SADLER J.E

Inhibition of thrombomodulin surface expression and Protein C activation by the thrombogenic agent homocysteine.
J. Clin. Invest. Vol 88. 1906-1914, 1991

13. LUBERT STRYER

La biochimie. Chap 17: La phosphorylation oxydative.
Médecine Science. Flammarion. 397-426, 1992

14.MASANORI N, TOSHIO O, KAZUYUKI S

Homocysteine, a thrombotic agent, suppresses anticoagulant heparan sulfate expression in cultured porcine aortic endothelial cells.
J. Clin. Invest. Vol 92. 1381-1386, 1993

15.Mc CULLY K.S

Chemical pathology of homocysteine. 2 Carcinogenesis and homocysteine thiolactone metabolism.
Ann. Clin. Lab. Sci. Vol 24, n°1. 1994

16.Mc CULLY K.S

Atherosclerosis, serum cholesterol and the homocysteine theory:A study of 194 consecutive autopsies.
Am. J. Med. Sci. Vol 299 n°4. 217-221,1990

17.Mc CULLYK.S

Micronutrients, homocysteine metabolism and atherosclerosis.
dans Micronutrients in Health and in Disease Prevention.
Bendich A and Butterworth C.E. Jr Editions. New York. Marcel Dekker
New York. Marcel Dekker. 69-93, 1991

18.Mc CULLY K.S

Chemical pathology of homocysteine. 1 Atherogenesis.
Ann. Clin. Lab. Sci. Vol 23 n°6, 1993

19.Mc CULLY K.S

Importance of homocysteine-induced abnormalities of proteoglycan structure in arteriosclerosis.
Am. J Pathol. 59. 181-193, 1970

20.Mc CULLY K.S

Homocysteine metabolism in scurvy, growth and arteriosclerosis.
Nature. 231. 391-392, 1971

21. Mc CULLY K.S
Macromolecular basis for homocysteine-induced changes in proteoglycan structure in growth and arteriosclerosis.
Am. J Pathol. 66. 83-95, 1972
22. Mc CULLY K.S
Homocysteine Thiolactone Metabolism in malignant cells.
Cancer Res. 36. 3198-3202, 1976
23. Mc CULLY K.S
Chemical pathology of homocysteine. 3 Cellular function and aging.
Ann. Clin. Lab. Sci. Vol 24 n°2. 1994
24. Mc CULLY K.S
Homocystinuria, arteriosclerosis, methymalonic aciduria and methyl transferase deficiency: A case revisited.
Nutr. Rev. Vol 50 n°1. 7-12, 1992
25. MOLGAARD J, MALINOW M.R, LASSVIK C et al.
Hyperhomocysteinemia: an independant risk factor for intermittent claudication.
J. Int. Med. 231. 273-279, 1992
26. MUDD S.H, LEVY H.L, SKOVKY F
Disorders of transsulfuration. In *Metabolic Basis of Inherited Disease*, 6th ed Scriver C.R, Beaudet A.L, Sly W.S, Valle D Eds.
New York. Mc Graw-Hill 693-734, 1989
27. NARUSZEWICZ M
Oxidative modification of lipoproteins. Impact on atherosclerosis.
Can. J. Cardiol. 7. 7-8, 1991
28. NAURATH H.J, JOOSTEN E, RIEZLER R et al.
Effects of vitamin B₁₂, folate and vitamin B₆ supplements in elderly people with normal serum vitamin concentrations.
Lancet. Vol 346. 85-89, 1995
29. OLSZEWSKI A.J, Mc CULLY K.S
Homocysteine metabolism and the oxidative modification of proteins and lipids.
Free Radic. Biol. Med. Vol 14. 683-693, 1993
30. OLSZEWSKI A.J, Mc CULLY K.S
Fish oil decreases serum homocysteine in hyperlipemic men.
Coron. Art. Dis. 4. 53-60, 1993
31. OLSZEWSKI A.J, Mc CULLY K.S
Homocysteine content of lipoproteins in hypercholesterolemia.
Atherosclerosis. 88. 61-68, 1991

32. OLSZEWSKI A.J, SZOSTAK W.B, Mc CULLY K.S
Plasma glucosamine and galactosamine in ischemic heart disease.
Atherosclerosis. 82. 75-83, 1990
33. OLSZEWSKI A.J, SZOSTAK W.B, BIALKOWSKA M, et al.
Reduction of plasma lipid and homocysteine levels by pyridoxine, folate, cobalamin, choline, riboflavin and troxerutin in atherosclerosis.
Atherosclerosis. 75. 1-6, 1989
34. PADH H.
Cellular functions of acid ascorbic.
Biochemi. Cell. Biol. Vol 68. 1166-1173, 1990
35. PANCHARUNITI N, LEWIS C.A, SAUBERLICH H.E, et al.
Plasma homocyst(e)ine, folate and vitamine B₁₂ concentrations and risk for early-onset coronary artery disease.
Am. J. Clin. Nutr. Vol 59. 940-948, 1994
36. PERIN MINISINI M, RICHARD M.J, POLLA B.S
Radicaux libres de l'oxygène: Rôle pathogénique et cibles thérapeutiques dans l'athérosclérose.
Sang Thrombose Vaisseaux. 6. 321-329, 1994
37. RASMUSSEN K, MOLLER J, LYNGBAK M et al.
Age- and gender-specific reference intervals for total homocysteine and methylmalonic acid in plasma before and after vitamin supplementation.
Clin. Chem. Vol 42 n°4. 630-636, 1996
38. RODGERS G.M, CONN M.T
Homocysteine, an atherogenic stimulus, reduces Protein C activation by arterial and venous endothelial cells.
Blood. Vol 75 n°4. 895-901, 1990
39. SEBAG M
L'Homocystinurie. Données récentes à propos de quatre nouvelles observations.
Thèse de médecine. La Tronche 1974
40. STAMLER J.S, OSBORNE J.A, JARAKI O et al.
Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by Endothelium-Derived Relaxing Factor and Related Oxides of Nitrogen.
J.Clin. Invest. Vol 91. 308-318, 1993
41. STAMPFER M.J, WILLETT W.C
Homocysteine and marginal vitamin deficiency. The importance of adequate vitamin intake. (Editorial)
JAMA. Vol 270. 2726-2727, 1993

42. STAMPFER M.J, MALINOW M.R

Can lowering homocysteine levels reduce cardiovascular risk?

N. Engl. J. Med. Vol 332 n°5. 328-329, 1995

43. STRAMENTINOLI G, GUALANO M, CATTO E et al.

Tissue Levels of S-Adenosylmethionine in aging rats.

J. Gerontol. Vol 32 n°4. 392-394, 1977

44. TSAI M.Y

Laboratory assessment of mild hyperhomocysteinemia as an independent risk factor for occlusive vascular diseases.

Clin. Chem. Vol 42 n°4. 492-493, 1996

45. UBBINK J.B, VERMAAK W.J.H, VAN DER MERWE A et al.

Vitamin B₁₂, vitamin B₆ and folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia.

Am. J. Nutr. 57. 47-53, 1993

46. UBBINK J.B, BECKER P.J, VERMAAK W.J.H, et al.

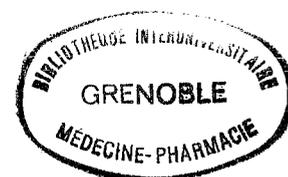
Results of B-vitamin supplementation study used in a prediction model to define a reference range for plasma homocysteine.

Clin. Chem. Vol 41. 1033-1037, 1995

47. UELAND P.M, REFSUM H

Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease, and drug therapy.

J. Lab. Clin. Med. 114. 473-501, 1989



REFERENCES DES ILLUSTRATIONS:

Schéma n°1 et n°2: d'après MUDD S.H, 1989

Schéma n°3, n°4, n°5 et n°6: d'après Mc CULLY K.S, 1993

Schéma n°7, n°8, n°9 et n°10: d'après LUBERT STRYER, 1992

Schéma n°11, n°12, n°13, n°14 et n°15: d'après Mc CULLY K.S, 1994

Schéma n°16: d'après PERIN MINISINI M, RICHARD M.J, POLLA B.S, 1994

Schéma n°18: d'après STAMLER J.S, OSBORNE J.A, JARAKI O et al., 1993

Schéma n°19 et n°20: d'après Mc CULLY K.S, 1993

Schéma n°21 et n°22: d'après DADOUNE J. P, 1990

Schéma n°23: d'après LUBERT STRYER, 1992

Schéma n°24: d'après Mc CULLY K.S, 1991

Schéma n°25, n°26, n°27, n°29 et n°30: d'après Mc CULLY K.S, 1994

Schéma n°31: d'après RASMUSSEN K, MOLLER J, LYNGBAK M et al., 1996

Schéma n°32, n°33 et n°35: d'après UBBINK J.B, VERMAAK W.J.H, VAN DER MERWE et al., 1993

Schéma n°34: d'après UBBINK J.B, BECKER P.J, VERMAAK W.J.H et al., 1995

Schéma n°36: d'après NAURATH H.J, JOOSTEN E, RIEZLER R et al., 1995

**AUTORISATION D'IMPRESSION
ET DE
SOUTENANCE**

De la Thèse dont l'intitulé est :

Hyperhomocystéinémie et pathologie oxydative

CANDIDAT : Madame Claire DUCRET épouse CHAMBREUIL

Vu

GRENOBLE, le 30/08/86

Le Président du Jury

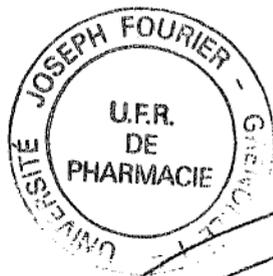
P. FAVIER

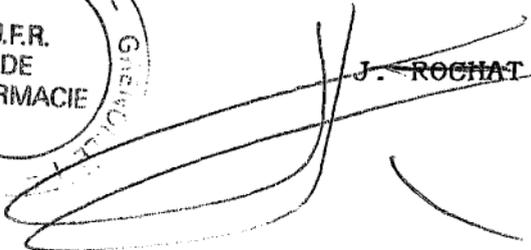

Vu

GRENOBLE, le 30/08/86

P/ Le Président de l'Université
Joseph FOURIER - GRENOBLE I
Sciences. Technologie. Médecine

Le Directeur de l'U.F.R.
Pharmacie



J. ROCHAT A. FAVIER


L'accumulation d'homocystéine dans le sang et les urines, par déficit en cystathionine synthétase (CS), est la principale cause d'une maladie métabolique génétique appelée homocystinurie.

Etant données les manifestations cliniques de la maladie, les chercheurs ont été conduits à doser l'homocystéinémie chez des sujets non homocystinuriques atteints de pathologie vasculaire et n'ayant pas de facteur de risque habituellement reconnu.

Les résultats ayant été concluants, l'homocystéine à un taux nettement moindre que dans l'homocystinurie est reconnue unanimement comme facteur de risque cardiovasculaire au même titre que l'hypertension, le diabète, les dyslipidémies ou le tabagisme.

Il semblerait exister certaines populations à risque et notamment les personnes déficitaires en vitamines B₆, B₁₂ et folates, chez qui les essais de suppléments vitaminiques visant à corriger l'hyperhomocystéinémie ont d'ailleurs prouvé leur efficacité.

Le rôle athérogène de l'homocystéine se manifeste autant par son pouvoir oxydant que par sa capacité à se lier à des molécules grâce à des ponts disulfures ou des liaisons peptidiques.

Cette possibilité de s'intégrer à des molécules ou des macromolécules comme l'ADN peut perturber la synthèse protéique et favoriser aussi le processus de carcinogénèse.

En effet, l'homocystéine est capable de provoquer l'agrégation de la chromatine, d'activer des oncogènes, de générer des radicaux libres de l'oxygène (RLO), de modifier les propriétés antigéniques des protéines de surface cellulaire.

Cette hypothèse du rôle de l'homocystéine dans la génération de cancers est soutenue par Mc Cully. Pour ce chercheur, la cellule est normalement protégée par une molécule intégrée dans la double couche lipidique de sa membrane: le Thiorétinaco, qui favorise la synthèse de S adénosyl méthionine au dépend de la S adénosyl homocystéine.

Il se peut que cette molécule devienne déficiente au fil des années; ce qui pourrait être une des raisons expliquant l'athérogénèse, la carcinogénèse et toutes les maladies liées au vieillissement.

Mots Clés: Homocystéine - RLO -Thiorétinaco - Athérosclérose -
Carcinogénèse - Vieillesse -