

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Ecole Normale Supérieure d'Enseignement Technologique المدرسة العليا لأساتذة التعليم التكنولوجي بـمـسـكـندة

Département des Sciences Naturelles

قسم العلوم الطبيعية



Mémoire de fin d'étude مذكرة التخرج

من إعداد:

Boulechfar Djihane
Boulahia Maroua

En vue de l'obtention du diplôme : Professeur d'Enseignement
Secondaire

لنيل شهادة: أستاذ التعليم الثانوي

Thème
الموضوع

Pathologies liées à l'homocystéine (étude bibliographique)

Sous la direction de: BOUDEBOUZ Samira

تحت إشراف الأستاذة: سميرة بودبوز

Membres de jury : Dr. OUFFAI Khaoula (Président)
Dr. MEZIRI Fayçal (Examineur)

Promotion Juin 2024 دفعة جوان 2024

Dédicace

{وَأَجْرُكُمْ إِلَىٰ أَن تُصِيبُوا الْوَعْدَ الَّذِي لَكُمْ بِرَبِّ الْعَالَمِينَ}

Grace à dieu le tout puissant et miséricordieux, qui m'a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail que je dédie :

A mes très chers **parents**, si je suis arrivée là, c'est bien grâce à vous. Nulle dédicace ne puisse exprimer mes sincères sentiments, pour leur patience illimitée, leur encouragement et leur aide, en témoignages de mon profond amour et respect pour leurs grands sacrifices et soutiens tout au long de ma vie et aux quels je ne rendrai jamais assez, je vous aime.

Que dieu vous garde pour moi

A ma chère jumelle "**Nawel**", la lumière rayonnante qui s'allumée dans ma vie merci d'être toujours là pour me soutenir, m'aider et m'écouter.

À mes chères sœurs, "**Amel**" et "**Abir**" et mes petites sœurs "**Malak**" et "**Assil**" qui m'ont soutenu, que Dieu vous accorde une longue vie pleine de bonheur.

Aux merveilleuses rencontres à Azzaba avec qui j'ai vécu les plus beaux souvenirs :

A ma très chère "**Hana**" "Dr.of my heart" avec qui j'aurais aimé partager cette expérience, merci pour tes mots qui touchent mon cœur toujours

A ma meilleure binôme "**Maroua**", avec qui j'ai partagé des moments de stress, d'inquiétude et de fatigue, mais surtout de découvertes, de joie, et de moments de rires hystériques... nous avons réussi ensemble.

A mes copines **Rosa** et **chamachem**, merci pour tous les bons moments que nous avons passés ensemble.

A ma grand père **Ahmed** que Dieu, le Tout-Puissant, te comble de ses bienfaits, ta prière m'accompagne toujours.

A la mémoire de mon grand père **Mohamed** que ton âme repos en paix

A ma grand-mère qui m'a dit un jour "je ne sais pas si je vivrai jusqu'à ton baccalauréat", je suis diplômé aujourd'hui, j'aimerais bien que tu sois à mes côtés.

A ma grand-mère, que Dieu t'accorde une bonne santé et une longue vie.

A tous ceux qui ont été à mes côtés jusqu'à aujourd'hui.

Et bien sûr grâce à mes efforts, je voudrais me remercier d'avoir cru en moi,

Je suis fière de moi...

Djihane

Dédicace

{وَأَجْرُ حَنَوَانِهِ أَنْ الْحَفْتُ لِلَّهِ رَبِّهِ الْعَالَمِينَ}

Grace à dieu le tout puissant et miséricordieux, qui m'a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail que je dédie :

Aux morts vivants dans le cœur mais s'ils ressentent, à mon ange ma **Mère**, je suis diplômé aujourd'hui j'aimerais bien que tu sois à mes côtés, tu me manques plus que les mots ne peuvent le dire.

A chères mes deuxièmes parents **salah** et **fadila**, si je suis arrivée là, c'est bien grâce à vous. Nulle dédicace ne puisse exprimer mes sincères sentiments, pour leur patience illimitée, leur encouragement et leur aide, en témoignages de mon profond amour et respect pour leurs grands sacrifices et soutiens tout au long de ma vie et aux quels je ne rendrai jamais assez, je vous aime.

Que dieu vous garde pour moi.

A mon très cher **papa**, qui me donne toujours l'espoir de vivre et qui n'a jamais cessé de prier pour moi.

A ma chère jumelle "**Ikram**", la lumière rayonnante qui s'allumée dans ma vie, merci d'être toujours là pour me soutenir, m'aider et m'écouter.

À mes chères sœurs, "**Dr.sarra**" et "**Ahlem**" et ma petite sœur "**Ikhlasse**" qui m'ont soutenu, que Dieu vous accorde une longue vie pleine de bonheur.

A mes chers frères : **Aymen, Billel, Lazher, Hossem, Islam, Hossine, Abde Alhadi, Nadire** et **Mohamed**.

A tous ceux qui ont été à mes côtés jusqu'à aujourd'hui ; mes chers **Biya, kenza, Nawal, Warda** et **khwilo Isto**.

A ma meilleure binôme "**jiji**", avec qui j'ai partagé des moments de stress, d'inquiétude et de fatigue, mais surtout de découvertes, de joie, et de moments de rires hystériques... nous avons réussi ensemble

A mes amis que les distances ont séparés, mais que je garde toujours dans mon cœur "**Dr. Hadil, Dr. Anfal, Dr. Hana, Kati**".

Aux merveilleuses rencontres à Azzaba avec qui j'ai vécu les plus beaux souvenirs :

A ma très chère "**Wiwi**" " merci pour tes mots qui touchent mon cœur toujours.

A mes copines **Maissa, Belkis, Rayane, djihane, Imoune, Youssra, Amira, chamachim, et Rosa** ; merci pour tous les bons moments que nous avons passés ensemble.

A tous mes proches de près ou de loin merci à tous.

Et bien sûr grâce à mes efforts, je voudrais me remercie d'avoir cru en moi,

Je suis fière de moi.

Maroua

Remerciements

Avant toute chose, nous remercions Dieu, le tout puissant, de nous avoir donné la force et la patience pour réaliser ce modeste travail.

Nous exprimons nos sincères remerciements et notre vive reconnaissance à Mme. Samira BOUDEBOUZ, Maître assistant classe B à l'ENSET, pour nous avoir encadrées et dirigées durant la réalisation de ce travail, et pour sa disponibilité, ses conseils et la confiance qu'elle nous a accordée.

Nous adressons nos vifs remerciements à Mme. Khaoula OUFFAI, Maître assistant classe B à l'ENSET, pour avoir accepté de présider le jury.

Nous exprimons également nos vifs remerciements à Mr. Fayçal MEZIRI, Maître de conférences à l'ENSET, de nous avoir fait l'honneur d'évaluer ce travail.

Table des matières

Introduction générale	1
Chapitre 1 : Généralité sur l'homocystéine	2
Introduction	2
I- Homocystéine	2
I-1- Définition	2
I-2- Fonctions biologiques	3
I-3- Métabolisme de l'homocystéine	3
I-3-1- La voie de reméthylation	5
I-3-2- La voie de transsulfuration	6
I-3-3- Régulation de la synthèse d'Hcy	7
I-4- Dosage de l'homocystéine	8
I-5- Formes circulantes de l'Hcy plasmatique	8
I-6- Facteurs physiologiques déterminants le taux d'Hcy	9
II- Hyperhomocystéinémie	11
II-1- Définition et classification	11
II-2- Facteurs favorisant une hyperhomocystéinémie	11
II-2-1- Facteurs génétiques	12
II-2-1-1- Les mutations du gène codant la MTHFR	12
II-2-1-2- Les mutations du gène codant la CBS	12
II-2-1-3- La mutation du gène codant la MS	13
II-2-2- Facteurs nutritionnels	13
II-2-2-1- Les carences en folate ou vitamine B9	13
II-2-2-2- Les carences en vitamine B6	14

II-2-2-3- Les carences en vitamine B12	14
II-2-3- Facteurs environnementaux	14
II-2-4- Facteurs pathologiques	14
II-3- Pathologies liées à l'homocystéine	15
II-4- Traitement	15
Chapitre 2 : Homocystéine et maladies cardiovasculaires	17
Introduction	17
I- Système cardiovasculaire	17
I-1- Le cœur	17
I-2- les vaisseaux sanguins	19
I-2-1- Les artères	19
I-2-2- Les veines	21
I-2-3- Les capillaires	21
II- Maladies cardiovasculaires (MCV)	22
II-1- Mortalité et morbidité des MCV	22
II-2- Définition des MCV	23
II-3- Facteurs de risque des MCV	23
II-3-1- Facteurs de risque non modifiables	24
II-3-2- Facteurs de risque modifiables	25
L'Hcy, un facteur de risque modifiable de MCV	28
III- Les MCV associées à l'Hcy	29
III-1- L'athérosclérose	29
III-1-1- généralité sur l'athérosclérose	29
III-1-2- Mécanismes pathologiques d'Hcy dans l'athérosclérose	29
III-1-2-1- Effet d'Hcy sur la fonction endothéliale	30

III-1-2-2- Effet d’Hcy sur la media	35
III-1-2-3- Effet d’Hcy sur l’adventice	36
III-2- La thrombose	37
III-2-1- Dysfonctionnement plaquettaire	37
III-2-2- Résistance à la protéine C	37
III-2-3- Modulation des facteurs de coagulation	37
Chapitre 3 : Homocystéine, maladies neurodégénératives et cancers	38
Introduction	38
I - Homocystéine et maladies neurodégénératives	38
I-1-1- Le système nerveux central	38
I-1-2- système nerveux périphérique	38
I- 1-3- Les cellules nerveuses	39
I-2- Les maladies neurodégénératives	39
I-2-1- Définition	39
I-2-2- la maladie d’Alzheimer	39
I-2-2-1-Historique	39
I-2-2-2-Définition	40
I-2-2-3- Physiopathologie de la MA	41
I-2-2-4- Les facteurs de risque de la MA	42
I-2-2-5- L’Hcy, un facteur de risque pour la MA	43
I-2-2-6- Mécanismes pathologiques de l’Hcy dans la MA	44
I-2-2-6-1-Mécanismes non vasculaires	44
I-2-2-6-2-Mécanismes vasculaires	47
II- Les cancers	48
II-1- Généralité	48

Table des matières

II-2- L'Hcy, un facteur de risque pour le cancer	48
II-3- Mécanismes pathologiques d'Hcy	49
II-3-1- Méthylation aberrante de l'ADN	49
II-3-2- Carence en folate	50
II-3-3- Homocysteine thiolactone	50
Conclusion	52
Références bibliographiques	53

Liste des tableaux

Tableau 01 : Valeurs de l'homocystéine en fonction de l'âge et du sexe 10

Tableau 02 : Classification des hyperhomocystéinémies 11

Tableau 03 : Sévérité de l'hyperhomocystéinémie selon les facteurs étiologiques
..... 12

Liste des figures

Figure 01 : Structure chimique de la méthionine, l'homocystéine et la cystéine
..... 3

Figure 02 : Métabolisme de l'homocystéine 4

Figure 03 : Réaction de transméthylation par la méthionine synthétase (MS)-
vitamine B12 dépendante 5

Figure 04 : Réaction de transméthylation de la bétaine sur l'Hcy par la BHMT pour
former de la méthionine 6

Figure 05 : Réaction de transsulfuration de l'Hcy 7

Figure 06 : Formes circulantes d'homocystéine plasmatique 9

Figure 07 : Anatomie de cœur 18

Figure 08 : Histologie du cœur 19

Figure 09 : Structure des vaisseaux sanguins 22

Figure 10 : Localisation des centres de la mémoire et du langage dans un cerveau
normal (à gauche) et chez un malade atteint par la MA (à droite) 41

Figure 11 : Les plaques amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires de la
maladie 42

Figure 12 : Comparaison entre une cellule normale et une cellule tumorale 48

- AA** : Acide aminé
- ADMA** : Asymmetric Diméthyle Arginine
- ADN** : Acide Désoxyribonucléique.
- AG** : Acide Gras
- AH** : Acide homocystéique
- ARN** : Acide ribonucléique
- ATP** : Adénosine Tri Phosphate
- AVC** : Accident vasculaire cérébral
- A β** : Peptide β -amyloïde
- BHE** : Barrière hémato encéphalique
- BHMT** : Bétaine-homocystéine méthyltransférase
- CBS** : Cystathionine bêta synthétase
- CE** : Cellules endothéliales
- CEI** : Chromatographie échangeuse d'ions
- CML** : Cellules muscles lisses
- CMLV** : Cellules musculaires lisses vasculaires
- Cys** : Cystéine
- DDAH** : Diméthylarginine diméthylaminohydrolase
- DNF** : Dégénérescences neurofibrillaires
- DV** : Démence vasculaire.
- Hcy** : Homocystéine
- HDL** : Lipoprotéines de haute densité
- HHcy** : Hyperhomocystéinémie
- HPLC** : Chromatographie liquide haute performance
- HTA** : Hypertension artérielle
- HTL** : Homocystéine Thiolactone
- IDM** : Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse
- IL-6** : Interleukin-6
- LC-MS/MS** : Spectrométrie de masse en tandem

- LDL** : Lipoprotéines de faible densité
- MA** : Maladie d'Alzheimer
- MAP** : Microtubule Associated Proteins
- MAT** : méthionine adénosyl transférase
- MCV** : Maladies cardiovasculaires
- Met** : Méthionine.
- MetRS** : Méthionyl-ARNt synthétase
- MMP** : Métalloprotéase matricielle
- MN** : Maladies neurodégénératives
- MS** : Méthionine synthase
- MTHF** : méthyl-tétrahydrofolate
- MTHFR** : Méthylène-tétrahydrofolate réductase,
- NADPH** : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate réduit
- NMDA** : N-méthyl D-Aspartate
- NO** : Oxyde nitrique
- NOS** : Oxyde nitrique synthase
- OMS** : Organisation Mondiale de Santé
- PAL** : Phosphatase Alcaline
- PKC** : Protéine kinase C
- PL** : pyridoxal
- PM** : Pyridoxamine
- PN** : Pyridoxine
- PP** : Protéine Phosphatase
- PTE Glu** : Ptéroylmonoglutamate
- ROS** : Espèces réactives de l'oxygène
- SAH** : S-Adénosyl Homocystéine
- SAHH** : S-adénosyl homocystéine hydrolase
- SAM** : S-adénosyl méthionine
- SASP** : Phénotype sécrétoire associé à la sénescence

SNC : Système nerveux central

SNP : Système nerveux périphérique

Tau : Tubule Associated Unit

TEV : Thromboembolie veineuse

TG : Triglycérides

THF : Tétrahydrofolate

TNF α : Facteur de nécrose tumorale alpha

INTRODUCTION

GENERALE

Introduction générale

En 1932, De Vigneaud a décrit l'homocystéine (Hcy) comme étant un acide aminé soufré, produit au cours du métabolisme de la méthionine.

Dans les conditions physiologiques, il y a toujours un équilibre entre la formation et la dégradation d'Hcy pour maintenir une concentration plasmatique inférieure à 15µM. Cependant, si cet équilibre est altéré, le niveau d'Hcy sera élevé et une hyperhomocystéinémie (HHcy) aura lieu.

La toxicité des taux élevés d'Hcy a initialement été décrite dans le cas de certaines maladies cardiovasculaires (coronaropathies et infarctus, athérosclérose, thromboses veineuses, artériopathies, et atteintes cérébrovasculaires).

Ainsi, l'HHcy est associée à l'apparition de maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson), de pathologies psychiatriques (dépression, schizophrénie) (Mouchabac, 2008), de l'hépatite chronique C, de stéatose et fibrose hépatique, de complications dégénératives d'un diabète, d'ostéoporose et fracture ostéoporotique, d'insulino-résistance et de risque oncogène (Roblin et *al.*, 2007).

De plus, l'HHcy peut causer des troubles du développement (spina-bifida : anomalie du tube neural) et peut développer de malformations congénitales (Caussé, 2008, Edith et *al.*, 2010).

L'objectif principal de cette étude est de clarifier la relation entre l'HHcy et certaines pathologies vasculaires et neurodégénératives, ainsi que le cancer, en expliquant les mécanismes par lesquels l'Hcy exerce son effet pathogène.

CHAPITRE 1 :
GENERALITES SUR
L'HOMOCYSTEINE

Introduction

L'homocystéine (Hcy) est un acide aminé issu du métabolisme de la méthionine, une composante essentielle des protéines. En conditions normales, l'organisme régule efficacement les niveaux d'Hcy grâce à des vitamines et des enzymes spécifiques. Toutefois, une accumulation excessive de cette substance, appelée hyperhomocystéinémie, peut survenir en raison de divers facteurs, tels que des déficiences nutritionnelles, des anomalies génétiques ou des maladies chroniques. Cette élévation est souvent liée à un risque accru de troubles cardiovasculaires et neurologiques.

Ce chapitre se propose de donner un aperçu général des caractéristiques de l'Hcy, des causes et des conséquences de son accumulation excessive, ainsi que des stratégies possibles pour sa gestion et sa prévention.

I- Homocystéine**I-1- Définition**

L'Hcy est un acide aminé soufré, porteur d'un groupement thiol réducteur (HS-CH₂-CH₂CH(NH₂)-COOH). Il a été découvert pour la première fois en 1932 par le chimiste Vincent du Vignaud (Majumder, 2023). C'est un acide aminé non protéinogène (non constitutif de protéines), produit dans toutes les cellules et impliqué dans différentes réactions cellulaires ; telles que la méthylation d'ADN, des lipides, et de certains biofacteurs essentiels au métabolisme cellulaire (Jakubowski, 2017, Nygard et *al.*, 2015).

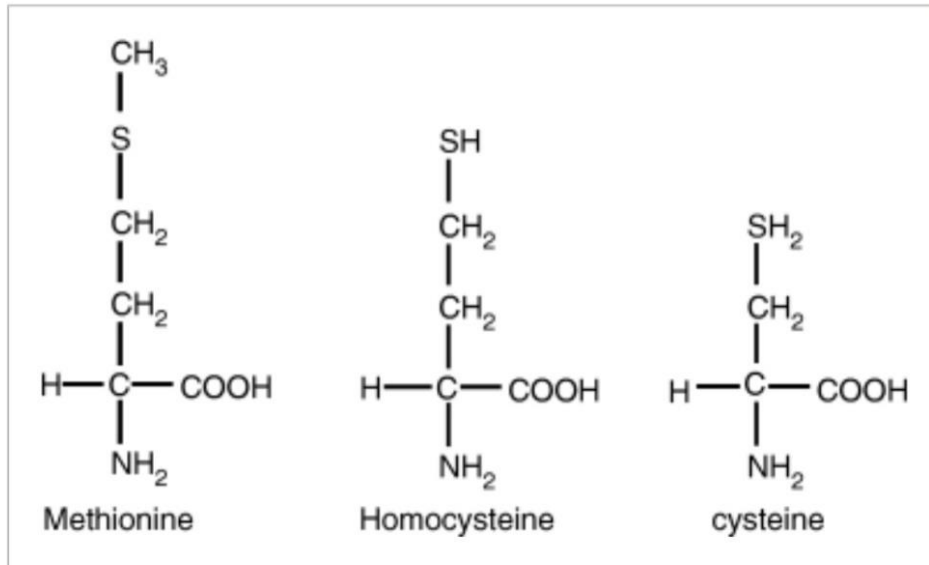


Figure 01 : Structure chimique de la méthionine, de l'Hcy et de la cystéine (Lentz, 2005)

I-2- Fonctions biologiques

Elle présente quatre fonctions biologiques majeures :

- Précurseur de la cystathionine, de la cystéine et de plusieurs autres métabolites comme la taurine, un acide aminé non incorporé dans la synthèse des protéines ;
- Intermédiaire dans le cycle de la méthionine ;
- Récepteur de groupements méthyle dans la réaction de la bétaine-homocystéine méthyltransférase (BHMT) ;
- Substrat pour le recyclage des folates (Finkelstein et Martin, 2000).

I-3- Métabolisme de l'homocystéine

L'Hcy provient de la déméthylation de la méthionine alimentaire. Cette dernière est généralement présente en excès d'environ 60% par rapport à ses besoins pour la synthèse des protéines. Cet excès est dégradé en Hcy par la déméthylation de la méthionine (Andrew et Joshua, 2023).

L'Hcy est synthétisé par toutes les cellules de l'organisme et catabolisé principalement dans le foie et les reins à travers l'une des deux voies vitamine-

dépendantes : la voie de la reméthylation et la voie de la transsulfuration (Guilland et Lequeu, 1992).

La S-adénosyl méthionine (SAM) est le premier métabolite entre la méthionine et l'Hcy. Il est obtenu par transfert d'un groupe adénosyl issu de l'ATP sur l'atome du soufre de la méthionine. Cette réaction est catalysée par la méthionine adénosyl transférase (MAT). La SAM est le principal donneur du groupement méthyle dans l'organisme lors de nombreuses réactions biochimiques telles que la méthylation d'ADN, d'ARN, d'hormones, de lipides et de neurotransmetteurs. Ce transfert de groupements méthyle est catalysé par des méthyltransférases et aboutit à la production de S-adénosyl homocystéine (SAH). La réaction de conversion de la SAH en Hcy et adénosine est une réaction réversible, catalysée par la S-adénosyl homocystéine hydrolase (Mato et *al.*, 2019).

L'Hcy est métabolisé selon deux voies métaboliques principales : la voie de reméthylation et la voie de transsulfuration (figure 02).

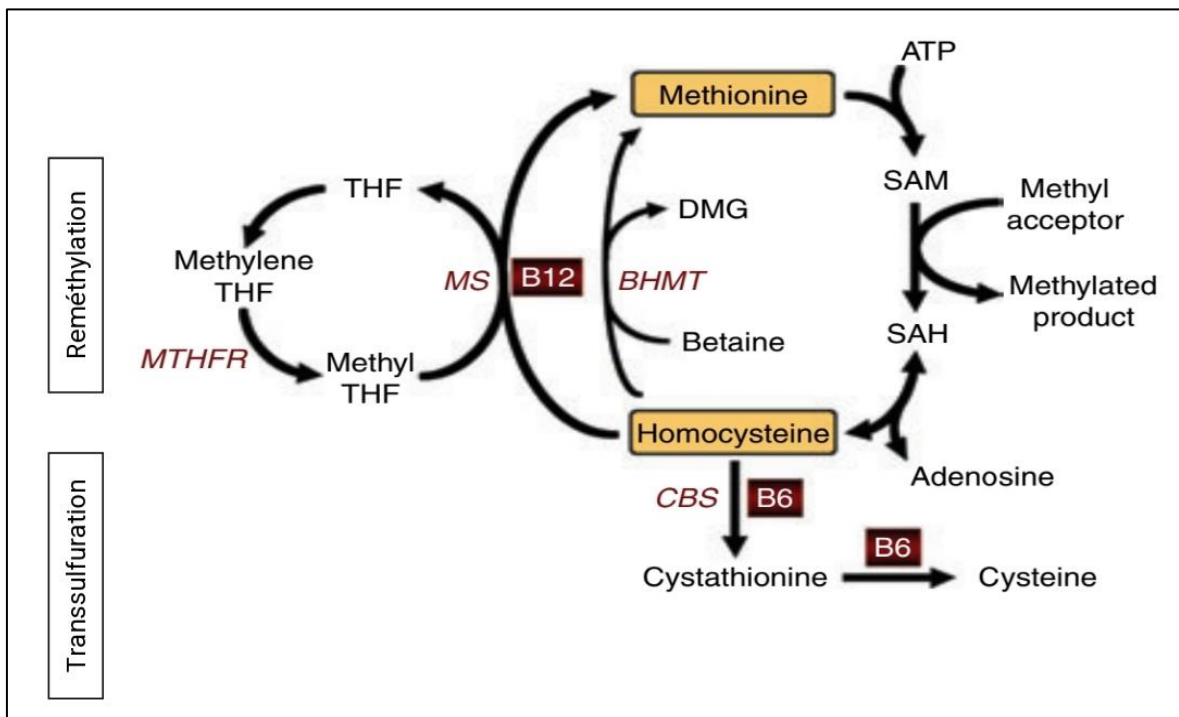


Figure 02 : Voies Métaboliques de l'homocystéine (Lentz, 2005)

I-3-1- La voie de reméthylation

Environ 50% de l'Hcy est reméthylé pour former la méthionine. Il existe deux réactions enzymatiques distinctes de reméthylation.

La première réaction est la reméthylation vitamino-dépendante. Le 5- méthyl-tétrahydrofolate (5-MTHF) peut donner un groupe méthyle pour l'Hcy dans une réaction catalysée par la méthionine synthase (MS) et la cobalamine (vitamine B12) comme cofacteur. Cette réaction est couplée à la conversion du 5-10-méthyltétrahydrofolate en 5-méthyltétrahydrofolate (acide tétrahydrofolate THF) et la vitamine B9 (acide folique) comme cofacteur par la méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR) qu'elle fournit le radical méthyl nécessaire à l'action de la méthionine synthétase (Chubarov, 2021, Mouchabac, 2008).

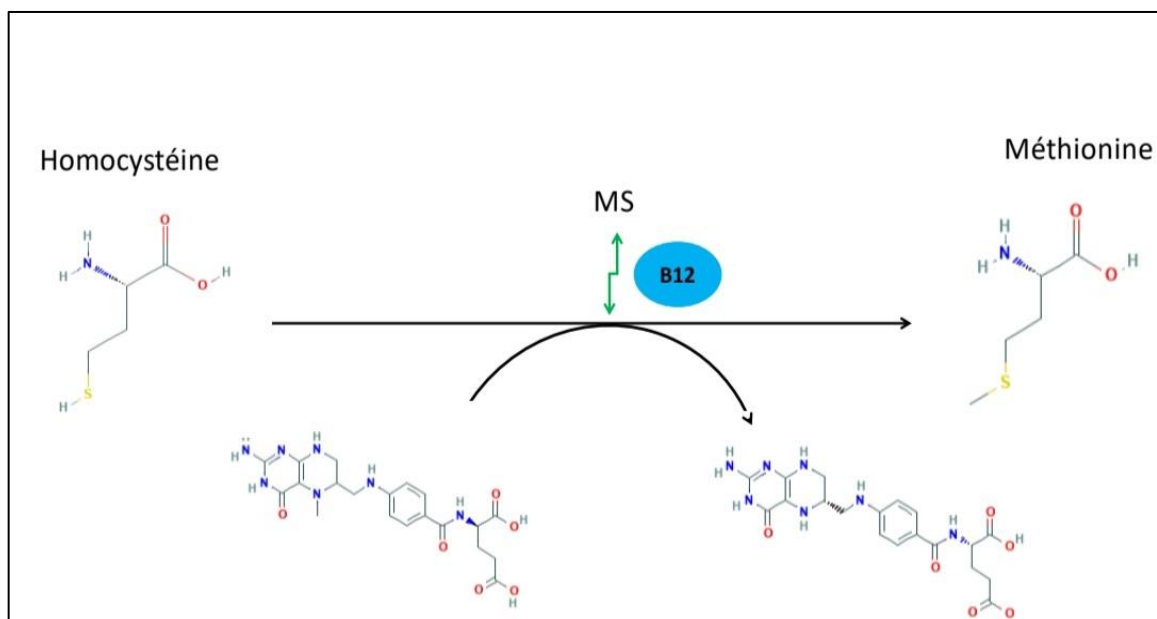


Figure 03 : Réaction de transméthylation par la méthionine synthétase (MS)-vitamine B12 dépendante (Source : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

La deuxième réaction utilise la bétaine comme donneur du groupe méthyle pour la synthèse de la méthionine par la bétaine homocystéine méthyltransférase (BHMT). Cette réaction se produit dans le foie, les reins et le cristallin, tandis que la première réaction se trouve dans tous les tissus (Chubarov, 2021, Mouchabac, 2008).

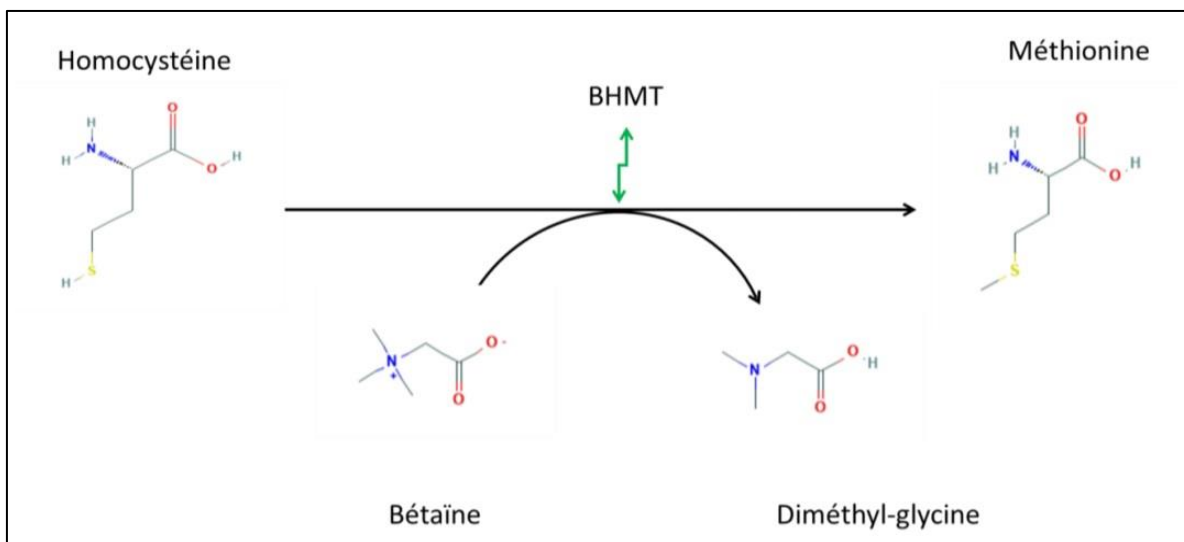


Figure 04 : Réaction de transméthylation de la bétaine sur l'Hcy par la BHMT pour former de la méthionine (source : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

I-3-2- La voie de transsulfuration

L'Hcy se condense avec l'acide aminé essentiel sérine pour former la cystathionine dans une réaction irréversible catalysée par la cystathionine- β -synthase (CBS). Ensuite, la cystathionine est hydrolysée en cystéine et α -cétobutyrate par la γ -cystathionase. Ces deux réactions nécessitent le pyridoxal 5'phosphate (vitamine B6) comme cofacteur. Cette dernière voie ne se déroule qu'au niveau du foie, du rein, de pancréas et d'intestin (Brosnan et *al.*, 2004, Chubarov, 2021, Cordaro et *al.*, 2021).

En cas d'apport protéique excessif, la voie de transsulfuration est favorisée par un rétrocontrôle négatif de la méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR) et un rétrocontrôle positif de la cystathionine β -synthase (CBS). A l'inverse, la voie de reméthylation est favorisée en cas de déficit protéique et l'Hcy est recyclé afin de maintenir un pool suffisant en méthionine (Demuth et *al.*, 2000).

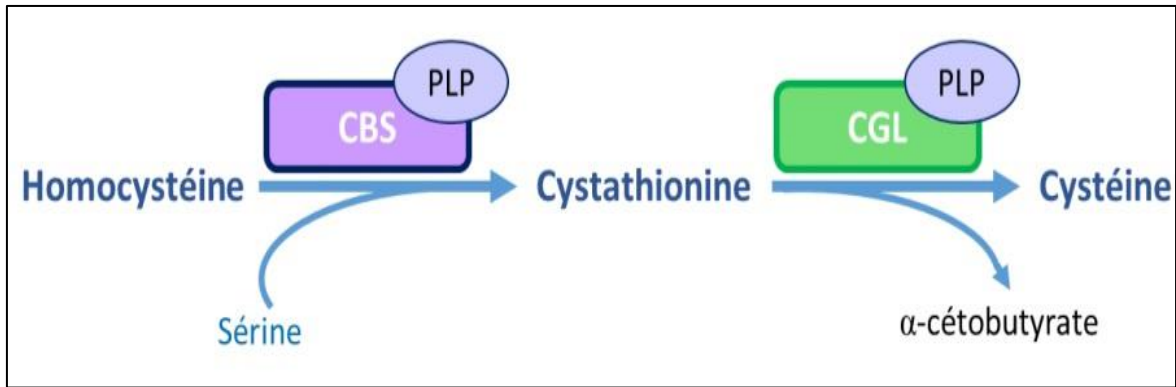


Figure 05 : Réaction de transsulfuration de l'Hcy (Garcin et *al.*, 2005).

I-3-3- Régulation de la synthèse d'Hcy

La coordination entre les voies de reméthylation et de transsulfuration est assurée par la SAM. En effet, la SAM joue un rôle de modulateur allostérique de la MTHFR et de la CBS. En cas d'apport protéique excessif, la voie de la transsulfuration est favorisée par un rétrocontrôle positif de la SAM sur la CBS et par un rétrocontrôle négatif de la SAM sur la MTHFR (Finkelstein, 1998). Dans ce cas, la cystéine formée à partir de l'Hcy est incorporée dans le cycle du glutathion ou convertie en sulfates qui sont excrétés dans les urines. À l'inverse, en cas de déficit protéique, la voie de la reméthylation est favorisée et l'Hcy est recyclé afin de maintenir un pool cellulaire suffisant de méthionine. Dans les deux cas, l'Hcy est métabolisé dès sa formation et sa concentration intracellulaire demeure faible (de l'ordre de 5nmol/g de tissu).

Dans les conditions physiologiques, l'homocystéinémie est également faible, car l'Hcy plasmatique dérive du métabolisme cellulaire. En revanche, tout déficit portant sur l'un des systèmes enzymatiques impliqués dans le métabolisme de l'Hcy peut entraîner une augmentation de sa concentration cellulaire, plasmatique et urinaire.

Il existe également une régulation de la concentration intracellulaire en SAM grâce à différentes isoformes de MAT. En effet, il existe trois isoformes de MAT ayant des affinités plus ou moins fortes pour la méthionine. L'expression des différentes isoformes de MAT est modulée par la concentration intracellulaire en SAM (Krebs et *al.*, 1976).

I-4- Dosage de l'homocystéine

Le dosage de l'Hcy se fait à partir d'un échantillon de sang capillaire ou veineux dans un tube hépariné prélevé après au moins 6 heures de jeûne ou avant le biberon pour un nourrisson. Les échantillons doivent être centrifugés dans les 3 heures qui suivent le prélèvement à +4 °C. Le plasma hépariné est le milieu de référence pour le dosage d'Hcy. On doit congeler les échantillons réfrigérés à -20°C (ou à une température inférieure), s'ils ne sont pas analysés directement dans les 3 heures qui suivent le prélèvement.

Le dosage de l'Hcy plasmatique peut être réalisé par plusieurs techniques (Veauville et *al.*, 2002). La technique la plus utilisée est la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) (Girs et Giet, 2006). Aussi, la chromatographie échangeuse d'ions (CEI), la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS) ou à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS), ainsi que les techniques immunoenzymatique et immunonéphélométrique (Lebreton et *al.*, 2009).

Les valeurs normales d'Hcy totale varient selon la technique de dosage utilisée. Chez les sujets sains (à jeune), la concentration plasmatique de l'Hcy est faible, elle se situe entre :

- 05 et 15 µmol/L, valeur obtenue par HPLC.
- 05 et 12 µmol/L, valeur obtenue par les méthodes de dosage immunologiques (Baszczuk et Kopczynski, 2014).

I-5- Formes circulantes de l'Hcy plasmatique

L'Hcy plasmatique existe sous forme libre (20-30%) et sous forme liée aux protéines comme l'albumine (70-80%). Il existe deux formes d'Hcy libre : une forme libre réduite constitue la L-Hcy ; c'est une forme minoritaire, représente seulement (1-2%) de l'Hcy totale, et une forme libre oxydée, majoritaire. Parmi les formes oxydées de l'Hcy, il existe une forme disulfure composée de deux molécules d'Hcy regroupés par un pont disulfure, ainsi qu'une forme disulfure mixte comme le disulfure Hcy-cystéine ou l'Hcy-thiolactone.

Le terme d'Hcy totale plasmatique se réfère à l'ensemble de ces différentes formes (Jaeger et *al.*, 2010, Jakubowski, 2017, Mudd, 2000). La majorité d'Hcy est liée aux protéines et n'est pas donc filtrée par les reins (Dmuth et *al.*, 2021).

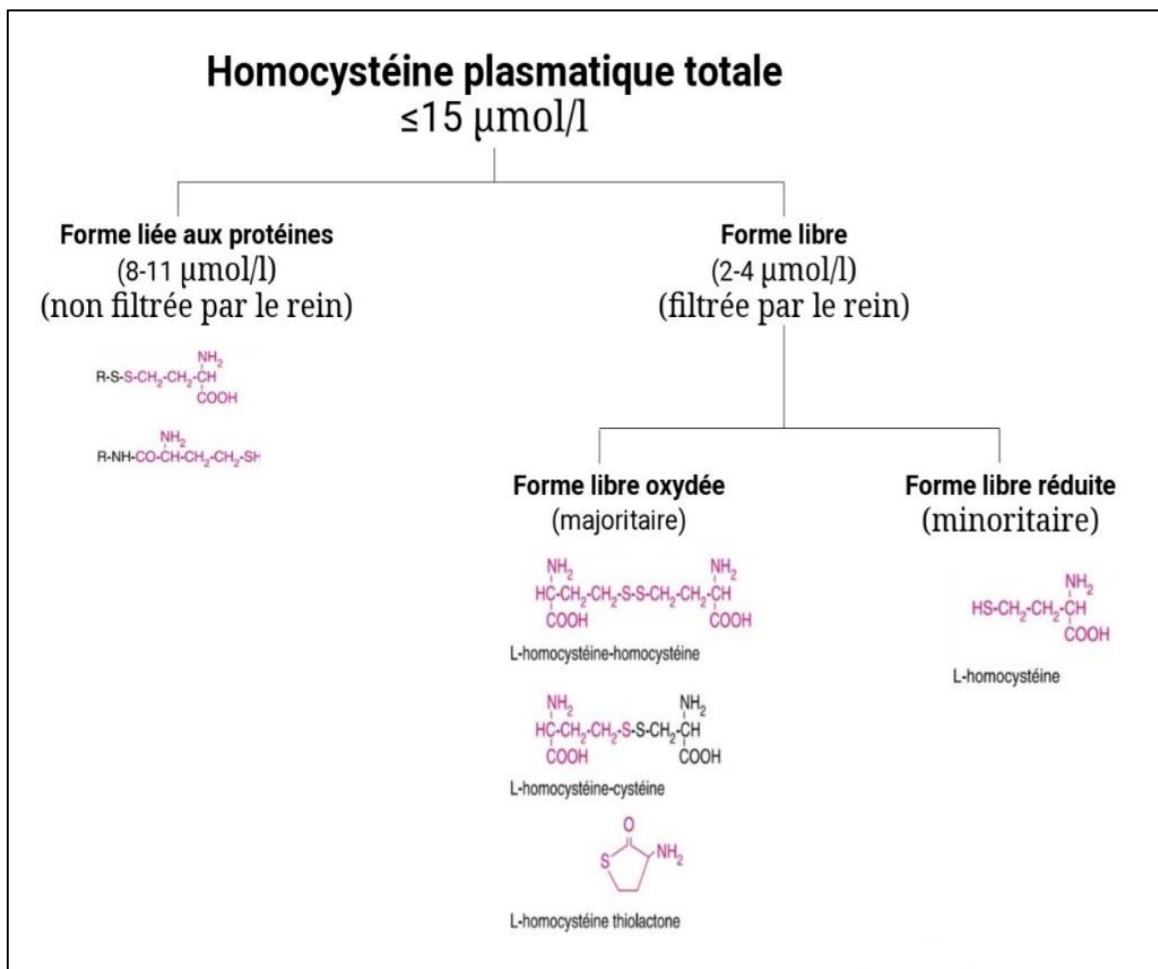


Figure 06 : Formes circulantes d'homocystéine plasmatique (Dmuth et *al.*, 2021)

I-6- Facteurs physiologiques déterminants le taux d'Hcy

Il existe plusieurs facteurs physiologiques affectant la concentration d'Hcy totale :

L'âge

L'Hcy augmente avec l'âge, plus significativement chez le sexe masculin que chez le sexe féminin après l'âge de 10 ans, et continue d'augmenter graduellement tout au long de la vie sans nécessairement atteindre des taux anormalement élevés, ceci pourrait être lié au déclin de la fonction rénale liée à l'âge et également à la diminution de la vitamine B chez les personnes âgées (Norlund et *al.*, 1998).

Le sexe

Les taux d'Hcy élevés chez les hommes peuvent être attribués à la différence dans la masse musculaire, les hormones et le statut en vitamines (Refsum et *al.*, 2004). Chez les femmes, une augmentation d'Hcy est observée après la ménopause. (Ueland et *al.*, 2001, Refsum et *al.*, 2006).

Tableau 01 : Valeurs d'Hcy en fonction de l'âge et du sexe (Garcin et *al.*, 2005).

Tranche d'âge	Homme	Femme
12-19 ans	≤9,9	≤7,2
20-39 ans	≤11,4	≤10,4
40-59 ans	≤12,9	≤10,2
≤60 ans	≤15,3	≤11,6

Le mode de vie

La consommation du café est positivement associée à la concentration d'Hcy, car la caféine peut inhiber la conversion de l'Hcy en cystéine en agissant comme antagoniste de la vitamine B6 (De Bree et *al.*, 2001, De Bree et *al.*, 2002).

Le tabagisme est positivement associé au taux total d'Hcy plasmatique. Bien que le mécanisme exact derrière l'augmentation des taux d'Hcy ne soit pas clairement identifié, le tabagisme peut provoquer des effets locaux dans les cellules exposées à la fumée de cigarette, influencer la concentration d'Hcy en modifiant le statut de thiol redox plasmatique, ou inhiber des enzymes telles que la MS (Jay Blank, 2009, De Bree et *al.*, 2002).

L'alcool semble avoir un effet similaire à celui du café sur les taux plasmatiques d'Hcy (Jay Blank, 2009). L'alcool est un antagoniste du métabolisme des folates, ce qui pourrait entraver l'absorption intestinale et le métabolisme de la vitamine B12 (Hillman et *al.*, 1982, Laufer et *al.*, 2004).

II- Hyperhomocystéinémie

II-1- Définition et classification

L'hyperhomocystéinémie (HHcy) est une forme pathologique caractérisée par un taux élevé d'Hcy total dans le plasma sanguin (supérieur à 15 $\mu\text{mol/L}$) (Ganguly et Alam, 2015) due à des perturbations au niveau des enzymes ou des cofacteurs impliqués dans le métabolisme d'Hcy (Gris et Giet, 2006).

La classification des différentes HHcy est montrée dans le tableau 02.

Tableau 02 : Classification des hyperhomocystéinémies (Dimitris et *al.*, 2005).

Les classes	La dose considérée
Dosage moyen	10 $\mu\text{mol/l}$ (seuil 15 $\mu\text{mol/l}$)
Hyperhomocystéinémie modérée	15 à 30 $\mu\text{mol/l}$
Hyperhomocystéinémie intermédiaire	30 à 100 $\mu\text{mol/l}$
Hyperhomocystéinémie sévère ou majeure	>100 $\mu\text{mol/l}$

II-2- Facteurs favorisant une HHcy

L'HHcy est une condition multifactorielle, dans laquelle plusieurs facteurs peuvent être impliqués. Il s'agit principalement de défauts génétiques dans le métabolisme de l'Hcy et de déficits nutritionnels, ainsi que des facteurs environnementaux et pathologiques.

Tableau 03 : Sévérité de l'HHcy selon les facteurs étiologiques (Bottiglieri, 2005).

Etiologie	Sévérité
Altération de la voie de reméthylation de l'homocystéine	
Déficit d'absorption de la vitamine B ₁₂	Sévère
Déficit de la MTHFR d'origine génétique	Intermédiaire à sévère
Carence alimentaire en folates ou en vit B ₁₂	Intermédiaire
Déficit de l'activité de la CBS	
Carence en vitamine B6	Modérée
Déficit fonctionnel de la CBS	sévère
Pathologies médicales	
Insuffisance rénale	Intermédiaire
Diabète, Hypothyroïdie, Cancers	Modérée
Atrophie gastrique	Modérée à intermédiaire
Toxiques : alcool, tabac, caféisme (> 6 tasses / j)	Modérée
Médicaments	Modérée à intermédiaires

II-2-1- Facteurs génétiques

Il s'agit d'une altération génétique des enzymes impliquées dans le métabolisme de l'Hcy, notamment la MTHFR, la MS et la CBS.

II-2-1-1- Les mutations du gène codant la MTHFR

Plusieurs mutations du gène MTHFR ont été identifiées. La mutation la plus fréquente est celle de (C677T), une mutation autosomique récessive résultant du remplacement d'une cytosine en position 677 par une thymine, qui provoque la substitution d'une alanine par une valine, ce qui donne un variant thermolabile de la MTHFR (une sensibilité anormale de l'enzyme à la chaleur). Dans ce cas, l'activité enzymatique MTHFR diminue de 70% chez les homozygotes (alors que les sujets hétérozygotes conservent environ 65% de l'activité normale de l'enzyme) (Mouchabac, 2008, Giers et Giet, 2006).

II-2-1-2- Les mutations du gène codant la CBS

La cause génétique la plus connue d'HHcy sévère et de l'homocystinurie est le déficit en CBS (Majumder, 2023). La forme homozygote de cette maladie

(l'homocystinurie congénitale) est liée à des taux d'Hcy plasmatiques qui peuvent atteindre jusqu'à (400 μ mol/L), soit 40 fois plus que la valeur normale d'Hcy. Cette forme homozygote est très rare, car elle ne survient que dans une naissance sur 200000 (Williams et Maggiore, 1999).

II-2-1-3- La mutation du gène codant la MS

Ou le polymorphisme 2756A/G, qui provoque une HHcy modérée. Une déficience fonctionnelle en MS est responsable d'une HHcy associée à une hypométhionémie (Chango et *al.*, 1999, Buysschaert et Hermans, 2003).

II-2-2- Facteurs nutritionnels

Un régime mal équilibré avec restriction alimentaire en méthionine est à la base d'un déficit vitaminique. Ce déficit peut induire un déséquilibre physiologique dans le métabolisme d'Hcy, conduisant ainsi à une augmentation du taux d'Hcy, qui est à son tour, va empêcher la reméthylation d'Hcy en méthionine, la transsulfuration d'Hcy en cystéine et l'étape de conversion de N5,10-méthylène tétrahydrofolate (N5,10 CH₂-THF) en N5-méthylène tétrahydrofolate (N5 CH₂-THF). Cependant, dans les conditions normales, le N5 CH₂-THF participe à la synthèse des folates et de la méthionine. Les résultats des études récentes suggèrent que le dysfonctionnement métabolique d'Hcy est étroitement associé à l'apparition des malformations du tube neural humain (Li et *al.*, 2020).

II-2-2-1- Les carences en folate ou vitamine B9

L'acide folique est une vitamine hydrosoluble du groupe B, également appelée folate et ptéroylmonoglutamate (PTE Glu). Les carences en folate constituent la cause principale des HHcy (environ 41% des HHcy présentent une carence en folate). En effet, le taux d'Hcy est corrélé négativement avec le taux des folates (Van Beynum et *al.*, 2005). Les principales causes de carence en folate sont les déficits d'apport, l'augmentation des besoins (grossesse, hémolyse), la malabsorption (maladie inflammatoire digestive) et la prise de certains médicaments (Pfeiffer et *al.*, 2010, Bailey et Berry, 2012).

II-2-2-2- Les carences en vitamine B6

La vitamine B6 est groupe de trois composés naturellement présents dans les aliments à savoir la pyridoxine (PN), la pyridoxamine (PM) le pyridoxal (PL). La carence en pyridoxine (vitamine B6) est la conséquence d'un déficit d'apport alimentaire et de l'alcoolisme chronique. En que cofacteur de la CBS, une carence en vitamine B6 peut changer le métabolisme d'Hcy (Galluzzi et *al.*, 2013).

II-2-2-3- Les carences en vitamine B12

La vitamine B12 est une vitamine hydrosoluble qui a une structure chimique proche de celle de l'hème, avec un atome central constitué de cobalt, d'où le nom de cobalamine. Les carences en cobalamine concernent essentiellement les sujets âgés, il existe une nette corrélation entre le taux des vitamine B9 et B12 et celui de l'Hcy chez les sujets âgés (Leuciuc et *al.*, 2011). Les carences en vitamine B12 peuvent être causées par un apport insuffisant, une absorption intestinale inadéquate ou un transport sanguin perturbé. Ces causes entraînent une augmentation des taux d'Hcy (Serraj et *al.*, 2008).

II-2-3- Facteurs environnementaux

De nombreux facteurs, tels que les facteurs physiques (sociaux), physiologique (âge, sexe, ménopause), et le manque d'exercice physiques, sont connus pour augmenter de façon modérée l'Hcy.

Certain nombre de médicaments sont également décrits comme responsable d'HHcy modérée, c'est le cas des anticonvulsivants et des phénothiazines (avec les folates), de l'oxyde nitrique (avec la vitamine B12), et des antagonistes de la vitamine B6 (niacine, isoniazide, théophylline, etc.) (Stanger et *al.*, 2003).

II-2-4- Facteurs pathologiques

Certaines affections pathologiques, telles que l'insuffisance rénale, dont 85 % des patients atteints d'insuffisance rénale chronique présentent une HHcy modérée ou intermédiaire, d'une part, par diminution de l'excrétion rénale d'Hcy et d'autre part, par altération de son métabolisme. D'autre pathologies comme l'hypothyroïdie, le diabète, le psoriasis sévère, l'insuffisance hépatique, les leucémies

lymphoblastiques, et certains types de cancer (sein, ovaires, pancréas, etc.) ont montré une association étroite avec la survenue d'HHcy (Çakal et *al.*, 2007).

II-3- Pathologies liées à l'homocystéine

Plusieurs études montrent une corrélation entre l'HHcy et divers troubles chez les populations adultes et infantiles. Les effets les plus délétères concernent notamment le système nerveux et le système cardiovasculaire.

Depuis plus de 30 ans, l'Hcy est considéré comme une cause d'athérosclérose. Il est désormais démontré qu'il existe une relation indiscutable entre l'HHcy et l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, la démence et la maladie thromboembolique veineuse (De Jaeger *et al.*, 2010, Padovani, 2017). On note également un risque élevé d'ostéoporose, de dépression, de maladie d'Alzheimer et parkinson, de l'insuffisance rénale chronique, des problèmes de grossesse et autres (Zaric, et *al.*, 2019).

II-4- Traitement

L'HHcy est une affection causée par une déficience en vitamines du groupe B. la plupart des traitements reconnus jusqu'ici visent à corriger ces carences. Plusieurs études confirment que la supplémentation en vitamine B12, B6 et en acide folique diminue efficacement la concentration d'Hcy (Vermeulen et *al.*, 2000). Un apport d'acide folique provoque, en moyenne, une diminution de 25% de l'Hcy et l'addition de la vitamine B12 abaisse l'Hcy de 7% supplémentaires. La vitamine B6 administrée seule n'a aucun effet sur l'HHcy ; par contre, combinée à l'acide folique, elle peut réduire l'homocystéinémie jusqu'à 53% (Girs et Giet, 2006).

Cependant, l'efficacité de ce type de traitement pour réduire le risque de maladies cardiovasculaires ne fait pas l'unanimité dans la littérature scientifique. Par exemple, dans le cadre de l'acide folique, bien que ce type de traitement réduit efficacement le risque relatif d'accidents cardiovasculaires, il ne semble avoir aucun effet sur l'amélioration du taux d'événements vasculaires chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires préexistantes (Maron et Loscalzo, 2009).

Par ailleurs, plusieurs plantes médicinales et composés bioactifs extraits de plantes ont montré des effets prometteurs dans la réduction des niveaux d'Hcy. Ces composés et plantes comprennent : le thé noir, le thé vert, la cannelle, le resvératrol, le curcuma, l'extrait d'ail, le gingembre et le soja (Atazadegan et *al.*, 2021).

CHAPITRE 2 :
HOMOCYSTEINE ET
MALADIES
CARDIOVASCULAIRES

Introduction

Les études récentes ont mis en évidence le lien potentiel entre des niveaux élevés d'Hcy et le risque accru de maladies cardiovasculaires. En effet, une HHcy est associée à des dommages aux parois des vaisseaux sanguins, favorisant ainsi le développement de l'athérosclérose. Cette condition peut entraîner des complications graves telles que les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux. Les mécanismes par lesquels l'Hcy contribue à ces pathologies incluent des effets pro-oxydants, pro-inflammatoires et pro-thrombotiques, qui endommagent l'endothélium vasculaire et perturbent la coagulation sanguine.

La compréhension de ces mécanismes est essentielle pour élaborer des stratégies de prévention et de traitement visant à réduire les niveaux d'Hcy et à atténuer les risques cardiovasculaires.

I- Système cardiovasculaire

Un système fermé assurant la distribution du sang dans tout l'organisme via différent type de vaisseaux. Les vaisseaux sanguins ont comme principales fonctions de permettre la survie des tissus par le transport, l'échange biochimique et l'élimination de diverses substances contenues dans le sang (oxygène, nutriment, hormone, CO₂, déchet métabolique) (Aird, 2011). Le système circulatoire est composé principalement du cœur et des vaisseaux sanguins ;

I-1- Le cœur

Il constitue le principal organe du système cardiovasculaire. C'est un organe musculaire, situé dans la cage thoracique derrière le sternum, et décalé légèrement sur la gauche chez la plupart des individus. Une paroi épaisse divise le cœur en deux parties, gauche et droite. Chaque partie comporte 2 cavités, une oreillette et un ventricule, reliées par une valve.

Le cœur fonctionne comme une pompe qui, grâce à ses contractions régulières, propulse le sang dans tout l'organisme et assure ainsi l'alimentation en oxygène du corps entier. Quatre valves cardiaques, situées entre les oreillettes et les ventricules d'une part, et à la sortie des ventricules d'autre part, empêchent, lorsqu'elles sont

fermées, le reflux du sang dans le mauvais sens. (Mikawa, 1999). Le cœur droit est responsable de la circulation pulmonaire, alors que le cœur gauche reçoit le sang chargé en oxygène par l'intermédiaire des veines pulmonaires et l'éjecte dans la circulation générale (Schäffler et Menche, 2004).

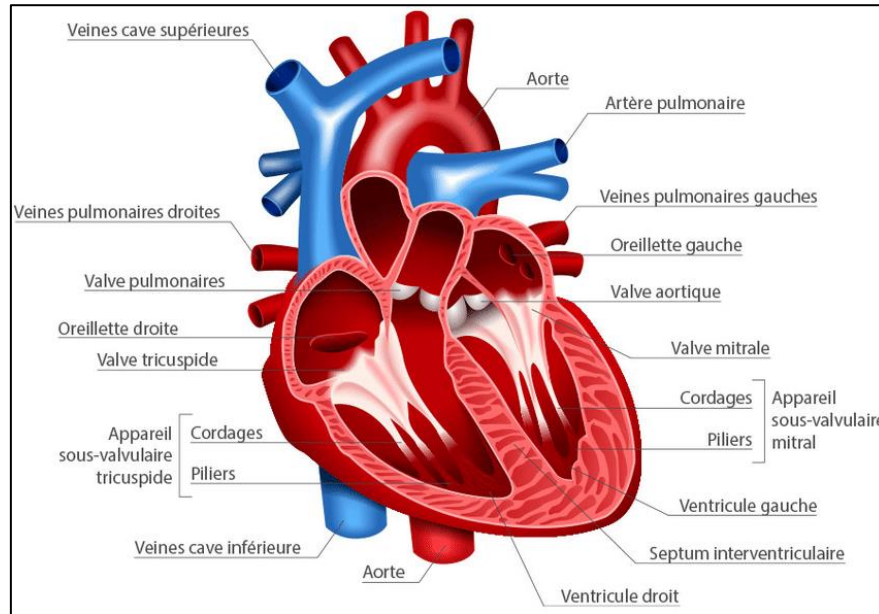


Figure 07 : Anatomie de cœur (www.santé-sur-le-net.com)

Le cœur est constitué de trois tuniques morphologiquement et histologiquement distinctes (figure 08) :

Le péricarde : la couche la plus superficielle des parois du cœur, qui le recouvre entièrement et le protège. Le péricarde a une structure fibreuse constituée de deux couches, une interne, ou péricarde viscéral, et une externe, ou péricarde pariétal.

Myocarde : la couche intermédiaire des parois du cœur. Elle est constituée de fibres musculaires striées responsables des mouvements de contraction et de dilatation cardiaques. Le myocarde des ventricules est très épais, celui des atriums plus fins, et il est parcouru par un réseau de terminaisons nerveuses imposant le rythme des mouvements cardiaques.

Endocarde : la couche la plus interne des parois du cœur. Il est formé de tissu conjonctif et tapisse l'intérieur des différentes cavités et structures du cœur. Il comporte trois couches :

- Un endothélium en continuité avec celui des gros vaisseaux ;
- Une couche sous endothéliale de tissu fibro-élastique associé des cellules musculaires lisses ;
- Une couche sous-endocardique de tissu conjonctif lâche (Vigué et Orte, 2004).

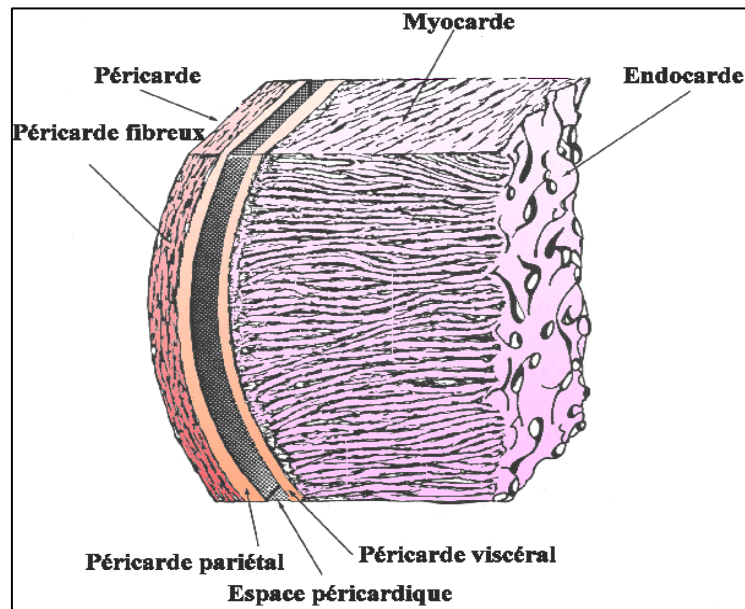


Figure 08 : Histologie du cœur (www.sist.education.gov.mg)

I-2- les vaisseaux sanguins

Le corps humain possède un système vasculaire complexe composé de vaisseaux sanguins qui servent de voies pour transporter le sang vers l'ensemble des tissus de l'organisme. Ce réseau sanguin permet d'assurer les échanges avec les organes en fournissant l'oxygène et les autres nutriments indispensables à la vie et en récupérant les déchets toxiques et le dioxyde de carbone. Les principaux types de vaisseaux sanguins sont : les artères, les veines et les capillaires (Silverthorn, 2007).

I-2-1- Les artères

Vaisseaux sanguins transportant le sang oxygéné dans les poumons (sang artériel) jusqu'aux différents tissus corporels, ce qui explique pourquoi il existe des artères de gros, moyen et petit calibre, et des artérioles. La paroi artérielle est constituée de 3 tuniques qui sont de l'intérieur vers l'extérieur : l'intima, la media et l'adventice (Vigué et Orte, 2004).

Intima

C'est la tunique la plus interne au contact de la lumière du vaisseau. Elle se compose d'un endothélium simple, reposant sur une lame basale et un tissu conjonctif. Elle est constituée d'une monocouche de cellules endothéliales étroitement juxtaposées formant une barrière étanche. Cette intima joue un rôle physiologique majeur, car elle est la frontière passive entre le sang et la paroi vasculaire. Ainsi, l'endothélium possède différentes fonctions comme le contrôle de la vasomotricité et de la coagulation (Endemann et Schiffrin, 2004).

Media

Le constituant principal de l'artère, c'est la tunique centrale, la plus épaisse de la paroi artérielle, composée de cellules musculaires lisses agencées de façon concentrique appelées unités lamellaires. Ces unités sont entourées de matrice extracellulaire composée de collagène et d'élastine. Dans les vaisseaux de grand calibre, la média est séparée de l'adventice par la limitante élastique externe (Jerome, 2001, Coujard et Poirier, 1980).

Adventice

La dernière couche de l'artère est l'adventice qui est la tunique la plus externe. Elle est constituée de tissus conjonctifs peu organisés et riches en fibres élastiques, fibroblastes et adipocytes. L'adventice est irriguée et vascularisée par des capillaires appelés vasa-vasorum et elle contient aussi des fibres nerveuses sympathiques et parasympathiques (Coujard et Poirier, 1980).

Il existe 2 types d'artères : les artères élastiques et les artères musculaires.

- **Les artères élastiques** : sont des gros vaisseaux, situés proches du cœur avec des diamètres intérieurs pouvant atteindre 1 mm environ. Elles possèdent une importante couche adventitielle leur permettant d'amortir de fortes pressions sanguines (exemples : aorte, artères pulmonaires, carotides, sous-clavières) (Bakehe, 2013. Lavabre-Bertrand, 2005).
- **Les artères musculaires** : sont des vaisseaux de tailles moyennes avec des diamètres intérieurs de 50 à 70 µm. Elles sont situées dans le prolongement des artères

élastiques. Elles sont, surtout, caractérisées par une importante couche du muscle lisse vasculaire dont la contraction favorise la distribution du sang vers les artérioles (exemple : artère fémorale) (Bakehe, 2013, Lavabre-Bertrand, 2005).

I-2-2- Les veines

Vaisseaux sanguins transportant le sang chargé de déchets (sang veineux) provenant des différents tissus corporels, jusqu'au cœur puis aux poumons, où il sera oxygéné. Il existe des veines de calibres différents, depuis les capillaires veineux jusqu'aux veinules et veines de moyen et gros calibre. Leur structure se rapproche de celle des artères. L'intima veineux des membres inférieurs, comportent des valvules en forme de replis de pigeons, permettant le retour veineux. Les parois des veines sont beaucoup plus fines que les parois des artères, elles n'ont pas besoin d'être aussi épaisses car le sang y circule à une pression plus faible (Schäffler et Menche, 2004, Vigué et Orte, 2004).

I-2-3- Les capillaires

Les capillaires représentent les plus petits vaisseaux du système sanguin (4-8 μm) formant le réseau de la microcirculation. Ils relient les veinules aux artérioles et permettent de fermer la boucle de la circulation. Les capillaires possèdent une monocouche de cellules endothéliales ancrées sur une fine membrane basale jouant un rôle de barrière. Ils constituent également la partie du système circulatoire où la pression est la plus faible. La fonction principale des capillaires est de permettre l'échange biochimique entre les tissus et la circulation sanguine grâce à leurs fines parois (Coujard et Poirier, 1980).

➤ **Capillaires artériels** : sont les plus petites ramifications d'artères, de taille microscopique, à travers lesquelles le sang parvient jusqu'aux moindres recoins de l'organisme et qui facilitent l'échange de sang artériel oxygéné et de sang veineux. Au niveau de leur extrémité, les capillaires rejoignent les capillaires veineux qui recueillent le sang pauvre en oxygène et le transportent vers le système veineux (Vigué et Orte, 2004).

➤ **Capillaires veineux** : Réseau de vaisseaux sanguins microscopiques ayant pour origine le système veineux. Ils recueillent le sang chargé de déchets venant des différents tissus corporels et le transportent vers des vaisseaux veineux de calibre supérieur (Vigué et Orte, 2004).

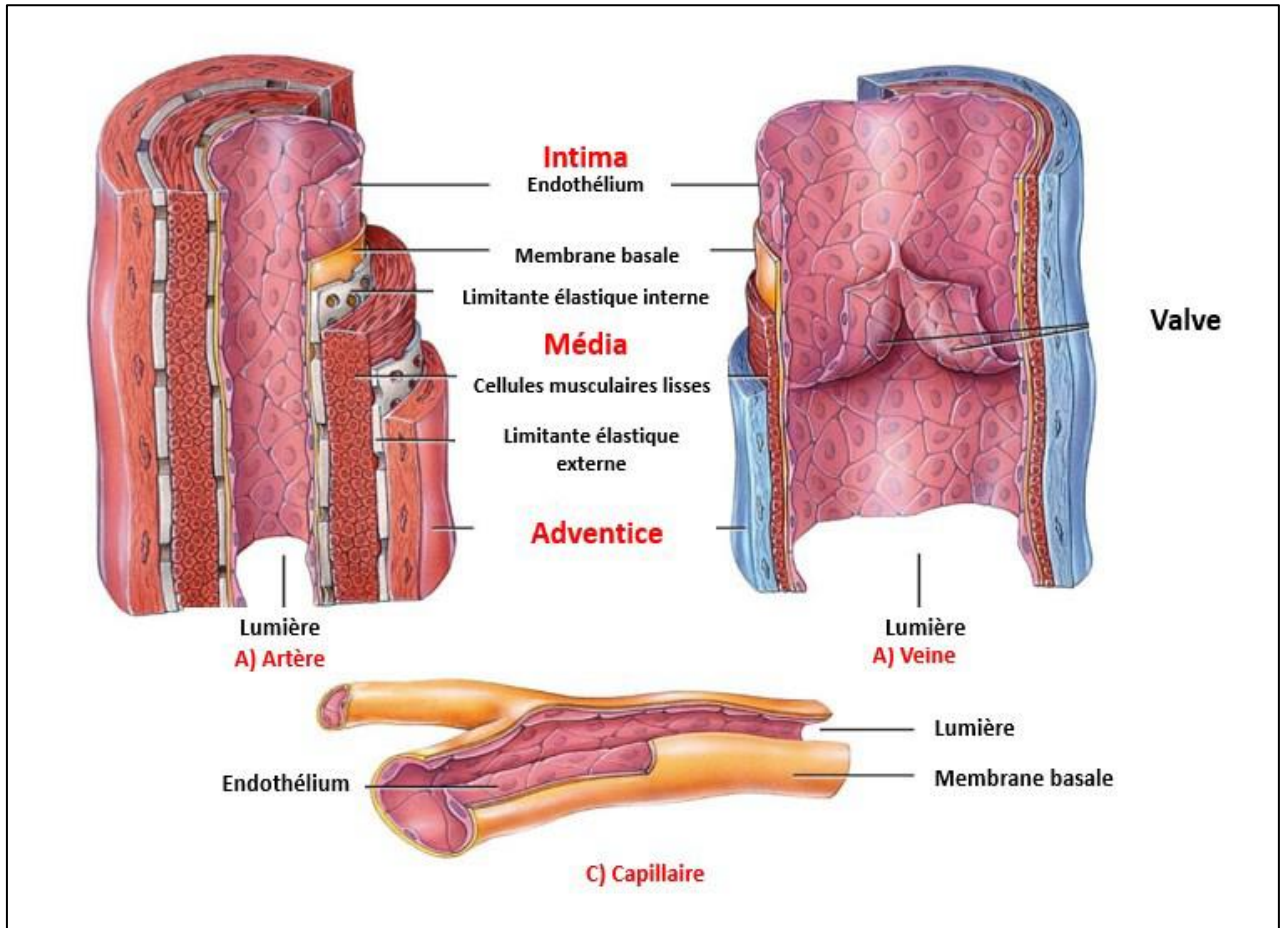


Figure 09 : Structure des vaisseaux sanguins (Wiley et Sons, 2011)

II- Maladies cardiovasculaires (MCV)

II-1- Mortalité et morbidité des MCV

Selon l'organisation Mondiale de la Santé, les maladies cardiovasculaires (MCV) constituent une cause majeure de morbidité et de mortalité dans le monde avant les maladies infectieuses et les cancers, tant dans les pays développés que dans les pays en développement (Sellam, 2016).

On estime à 17.3 millions le nombre de décès lié aux maladies cardiovasculaires dans le monde, soit 31% de la mortalité mondiale, et ce chiffre devrait atteindre 23.6

millions en 2030. Ces dernières décennies, 80% de décès surviennent dans les pays en développement, qui constituent les pays à faible ou à moyen revenu, alors que cette mortalité régresse dans les pays développés (Sellam 2016, OMS, 2015). Parmi ces décès, 7.4 millions sont dus à une cardiopathie coronarienne et 6.7 à un accident vasculaire ischémique (OMS, 2015).

II-2- Définition des MCV

Les maladies cardiovasculaires sont définies comme différentes atteintes du système circulatoire (cœur et vaisseaux sanguins) qui ont fréquemment en commun une physiopathologie liée à l'athérosclérose et responsable de mort prématurée (ANAES, 2004).

D'après l'OMS, les MCV comprennent :

Les cardiopathies coronariennes : touchent les vaisseaux sanguins qui alimentent le muscle cardiaque.

Les maladies cérébro-vasculaires : affectent les vaisseaux sanguins qui alimentent le cerveau.

Les artériopathies périphériques : touchant les vaisseaux sanguins qui alimentent les bras et les jambes.

Les cardiopathies rhumatismales : qui affectent les muscles et les valves cardiaques et résultent d'un rhumatisme articulaire aigu, causé par une bactérie streptocoque.

Les malformations cardiaques congénitales : qui sont des malformations de la structure du cœur présentes dès la naissance.

Ainsi que **les thromboses veineuses profondes** et **les embolies pulmonaires**.

II-3- Facteurs de risque des MCV

Un facteur de risque cardiovasculaire est une condition clinique ou biologique dont la présence augmente la survenue d'une MCV. L'impact du facteur de risque dépend de son niveau et de la durée d'exposition à celui-ci (Anaes, 2004).

Il existe plusieurs critères qui sont nécessaires pour retenir le terme « facteurs de risque » (Motreff, 2004) :

- La force de l'association qui est exprimée par le risque relatif.
- Une association graduelle ; le risque de développer la maladie augmente avec le niveau du facteur de risque.
- La cohérence dans le temps : le facteur de risque précède la survenue de la maladie.
- L'indépendance : l'association entre le facteur de risque et la maladie persiste même lorsque sont pris en considération les effets des autres facteurs de risque (analyse multivariée).
- La cohérence entre les différentes études : association prouvée par les études épidémiologiques.
- Le caractère plausible de l'association sur les données scientifiques, fondamentales, expérimentales, et études cliniques.
- La réversibilité : corriger les facteurs de risque prévient l'apparition de la maladie.

On distingue deux principaux facteurs de risque cardiovasculaire ; les facteurs non modifiables et les facteurs modifiables.

II-3-1- Facteurs de risque non modifiables

L'âge

Le risque cardiovasculaire augmente avec l'âge. L'incidence de la maladie coronaire augmente de façon régulière avec l'âge tant chez les hommes que les femmes. Les manifestations cliniques de l'athérosclérose débutent généralement au cours de la quatrième ou de la cinquième décennie chez l'homme et de la sixième ou de la septième décennie chez la femme (Cambou et *al.*, 1996). La concentration de lipides postprandiale augmente avec l'âge (Cohn et *al.*, 1988). Une étude a montré que la triglycémie postprandiale chez les enfants et les adolescents est moins élevée que celle mesurée chez les parents malgré le même niveau de triglycémie mesurée à jeun (Couch et *al.*, 2000). Ainsi, Des changements liés à l'âge peuvent se produire

dans le métabolisme de lipides et dans l'activité de la LPL, et cela peut être relié au gain de poids (Jackson et *al.*, 2003).

Le sexe

L'homme est plus exposé aux accidents cardiovasculaires que la femme en période d'activité génital. Deux tiers des infarctus surviennent chez les hommes moins de 70 ans. La différence entre les deux sexes s'explique par l'influence des œstrogènes naturels, qui protègent la femme jusqu'à une dizaine d'années après la ménopause et le risque redevient identique pour les hommes et les femmes (Soedamah et *al.*, 2006).

Les antécédents familiaux

Les MCV et morts subites chez les parents proches, en particulier du premier degré, et à un âge jeune (avant 65 ans chez la mère, avant 55 ans chez le père) sont reconnus comme augmentant le risque cardiovasculaire (Soedamah et *al.*, 2006).

II-3-2- Facteurs de risque modifiables

Le tabac

Le tabac est un facteur de risque majeur, constant et indépendant pour les MCV, touchant les deux sexes, non modifié par l'utilisation de cigarettes légères ou avec filtre et dépendant de la consommation totale estimée généralement en années tabac (La Croix et *al.*, 1991). Chez les jeunes, il devient le facteur le plus important. Le risque d'infarctus myocardique (mortel ou pas) est 2 à 3 fois plus élevé chez les fumeurs que chez les non-fumeurs, et le fait de continuer de fumer après un infarctus myocardique peut doubler le risque de récurrence et de mort (Rivers et *al.*, 1990). Ces maladies sont dues à l'oxyde de carbone qui perturbe l'oxygénation des tissus, ce qui entraîne une augmentation de maladies coronariennes (infarctus du myocarde et l'angor), d'artérite des membres inférieurs et d'athérosclérose de l'aorte (Backer, 2003).

L'obésité

L'obésité représente un problème de santé majeur et un facteur de risque des MCV. Il existe une association fréquente entre l'obésité chez l'adulte et la présence d'une

athérosclérose précoce dans la coronaire descendante antérieure des individus obèses. Ainsi, le risque de maladie coronaire chez les personnes obèses et en surpoids est expliqué par l'existence d'autres facteurs de risques cardiovasculaires comme l'hypertension artérielle, le diabète ou les dyslipidémies.

Parmi les complications cardiovasculaires de l'obésité, on trouve l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque, les troubles du rythme cardiaque, et l'hypertrophie ventriculaire gauche. (McGill *et al.*, 1998, McGill *et al.*, 2000).

La consommation d'alcool

Plusieurs études ont montré que la consommation d'alcool est négativement associée avec le risque d'infarctus du myocarde ou d'athérosclérose carotidienne. De plus, il a été démontré que la consommation excessive d'alcool augmente le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC).

L'apport calorique de l'alcool est de 7 kcal/g, une consommation régulière excessive favorise la prise pondérale et l'obésité abdominale. La consommation de plus de 30g/j d'alcool augmente la pression artérielle des deux sexes (Kiechl *et al.*, 1998, Rimm *et al.*, 1991, Stampfer *et al.*, 1988).

La sédentarité

La sédentarité constitue probablement un facteur de risque mineur de l'athérome, mais, l'existence d'une activité physique régulière diminue le risque de la maladie artérielle athéromateuse. Plusieurs études trouvent que la sédentarité augmenterait sur 10 ans le risque d'accident coronaire de 20 à 30% (Attias et Lellouche, 2018).

L'activité physique

La pratique régulière d'une activité physique est associée à une réduction de la mortalité globale quel que soit l'âge du sujet. Il existe une relation dose-réponse inverse entre le risque cardiovasculaire et le volume d'activité physique. Les sujets plus actifs ont un risque de mortalité au cours du suivi 1,2 à 2 fois moins élevé que les sujets sédentaires. A l'occasion d'un atelier d'expertise dont les travaux ont été publiés en 1995 et qui reprend des études de cohortes réalisées dans plusieurs pays, un consensus s'est dégagé sur le fait que l'activité physique, indépendamment de

l'âge et du sexe, est fortement et inversement associée au risque de mortalité cardiovasculaire et au risque d'événements coronariens (Pate et *al.*, 1995).

Les facteurs nutritionnels

Des études nutritionnelles ont mis en évidence l'importance des liens entre certains profils nutritionnels et le risque de MCV. La consommation d'acides gras (AG) insaturés, de fruits et légumes, de légumineuses, de fibre, etc. exerce un effet bénéfique sur le système cardiovasculaire, tandis que les AG saturés et les AG trans ont un impact délétère. Ainsi, une forte consommation de sel est associée au risque de MCV, puisque la consommation du sodium est associée à l'augmentation de la pression artérielle, ce qui favorise le risque d'AVC.

Dans la Nurses' Health Study, avoir une alimentation dans le quintile le plus favorable réduit de 45 % le risque coronaire par rapport au quintile le plus défavorable. Si on ajoute les autres caractéristiques d'une vie saine (pas de tabac, exercice régulier, indice de masse corporelle [IMC] < 25), le risque est cette fois réduit de 66 % (Thomas, 2016).

L'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle (HTA) représente le premier facteur de risque de mortalité dans le monde. Elle augmente le risque d'accident vasculaire cérébral, de maladie coronaire, d'insuffisance cardiaque, de troubles cognitifs, et d'insuffisance rénale. L'HTA a été à l'origine de 7 à 8 millions de décès dans le monde en 2011. La principale complication de l'hypertension est l'accident vasculaire cérébral. La deuxième complication la plus fréquente est l'insuffisance cardiaque. La troisième complication, en fréquence, est l'infarctus du myocarde (IDM) qui est aussi souvent mortel que non mortel. Une méta-analyse portant sur 1 million d'individus a montré qu'à tout âge, l'HTA est un facteur de risque important de mortalité cardiovasculaire (Ferrières, 2010).

Le diabète

La maladie coronaire, et particulièrement l'infarctus, est une cause majeure de morbidité et de mortalité parmi les patients diabétiques. Par rapport aux non

diabétiques ayant une maladie coronaire, selon Le National Cholestérol Education Program, le diabète de type 2 doit être considéré comme un équivalent de maladie coronaire, l'élevant ainsi à la catégorie de risque la plus élevée (Valmi, 2007).

Les dyslipidémies

La dyslipidémie est un facteur de risque cardiovasculaire majeur, son association avec les autres facteurs de risque favorise le développement et les complications de l'athérosclérose. Un taux élevé de cholestérol total et/ou de cholestérol LDL augmente le risque de maladie coronaire chez les sujets d'âge moyen et les plus jeunes. Il existe un lien entre l'hypercholestérolémie et maladie par athérosclérose, essentiellement pour les maladies coronariennes (Ferrières, 2010).

L'Hcy, un facteur de risque modifiable de MCV

La corrélation entre l'HHcy et les MCV remonte à bien longtemps. Ainsi, il est maintenant établi qu'une HHcy est associée au développement de MCV, et le risque de développer ces maladies est proportionnel à la concentration d'Hcy. Une étude menée par Ian M. et ses collaborateurs confirme qu'une augmentation de 5 μM d'Hcy dans le sang est associée à un risque relatif de 1.35 (Ian et *al.*, 1977). Le risque relatif dépeint le risque de voir un évènement dans un groupe par rapport au groupe contrôle. C'est en fait le ratio entre le risque de voir un évènement dans le groupe cible et le risque de voir cet évènement dans le groupe contrôle. S'il est supérieur à 1 alors, le risque de voir l'évènement en question dans le groupe cible est élevé par rapport au contrôle. Ainsi, l'augmentation de 5 μM d'homocystéine dans le sang induit un risque plus élevé de développer des MCV athérosclérotiques.

De plus, une étude systématique menée sur plus de 57 articles faisant le sommaire des résultats d'études faites sur 5518 sujets ayant des maladies cardiaques coronariennes. De cette étude, il en ressort qu'une augmentation de 5 μM d'Hcy dans un groupe de patients entraîne un risque plus élevé de développer des maladies coronariennes par rapport au groupe contrôle (Ford et *al.*, 2002).

III- Les MCV associées à l'Hcy

III-1- L'athérosclérose

III-1-1- généralité sur l'athérosclérose

L'athérosclérose est une maladie chronique inflammatoire et dégénérative des artères. Il se caractérise par la formation de plaque d'athérome qui entraîne à la longue l'obstruction partielle ou totale des artères.

La formation de la plaque d'athérome débute par une lésion de l'endothélium, la couche interne de l'artère. Cette lésion favorise la rétention des lipoprotéines, en particulier les LDL, qui s'oxydent et attirent des cellules immunitaires (monocytes) vers la paroi artérielle. Les monocytes se transforment en macrophages et englobent les lipoprotéines oxydées, devenant ainsi des "cellules spumeuses". Ces cellules spumeuses, ainsi que les cellules musculaires lisses migrées depuis le média (couche moyenne de l'artère), s'accumulent au sein de la plaque, qui grossit progressivement.

L'athérosclérose altère la fonction et la structure de la paroi artérielle, la rendant plus rigide et moins élastique. La plaque d'athérome peut également se rompre, libérant des débris dans la circulation sanguine et favorisant la formation de caillots sanguins. Ces caillots peuvent obstruer le flux sanguin dans les artères, entraînant des événements graves comme l'infarctus du myocarde ou l'AVC (Paganelli et *al.*, 2021).

De nombreuses études prospectives et rétrospectives ont été publiées sur le lien d'une augmentation de l'Hcy plasmatique chez les malades souffrant d'athérosclérose ou de thrombose artérielle. Les études prospectives montrent qu'une élévation de l'Hcy de 5 $\mu\text{mol/L}$ augmenterait le risque cardiovasculaire de 20 à 30%, alors que les études rétrospectives montrent une augmentation du risque de 60 à 90% (Ueland et *al.*, 2000). Dans les pays industrialisés, l'athérosclérose est responsable d'environ 50% des décès et constitue la première cause de mortalité (Morozova et *al.*, 2004).

III-1-2- Mécanismes pathologiques d'Hcy dans l'athérosclérose

La possibilité d'un rôle de l'Hcy dans l'athérosclérose a été pour la première fois évoquée après la découverte de l'homocystinurie, maladie rare, chez des enfants

souffrant d'un retard mental en Irlande du Nord (Lamas, 2013). Les hypothèses formulées pour expliquer l'athérogénicité de l'HHcy sont multiples. Les expériences réalisées chez l'animal et *in vitro* mettent en évidence que l'Hcy induit une dysfonction endothéliale (Girs et Giet 2006).

L'HHcy a des impacts négatifs sur les cellules endothéliales en affectant la production d'oxyde nitrique qui régule le tonus vasculaire. Elle peut également altérer le maintien de l'hémostase vasculaire en interférant avec la voie de signalisation du sulfure d'hydrogène, étroitement liée à l'oxyde nitrique.

Par ailleurs, des études suggèrent que l'HHcy favorise l'inflammation de l'endothélium vasculaire en induisant des facteurs inflammatoires tels que l'interleukin-6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α). Ainsi, il a été démontré que des taux élevés d'Hcy sont associée à un stress accru du réticulum endoplasmique qui est à son tour, conduit à l'inflammation vasculaire et à un stress oxydatif (Atazadegan et *al.*, 2021).

III-1-2-1- Effet d'Hcy sur la fonction endothéliale

L'endothéliale vasculaire constitue une barrière homéostatique vis-à-vis du sang circulant et des parois des vaisseaux. Il joue un rôle crucial dans le contrôle du tonus vasomoteur. Il contribue également à la régulation de la pression artérielle, et ce par la libération de substances vasodilatatrices et vasoconstrictrices des vaisseaux sanguins. L'intima vasculaire joue un rôle important dans la régulation de l'homéostasie de la paroi vasculaire, incluant le tonus vasculaire, la coagulation, l'inflammation et la perméabilité.

En tant que couche la plus interne de la paroi vasculaire, les cellules endothéliales (CE) sont directement exposées au sang en circulation. Ils sont donc facilement affectés par divers facteurs de risque.

En tant que couche la plus interne de la paroi vasculaire, les cellules endothéliales (CE) sont directement exposées au sang en circulation. Elles sont donc facilement affectées par divers facteurs de risque, ce qui conduit à leur dysfonctionnement. Le dysfonctionnement de cette couche entraîne la rupture de l'homéostasie entre la

vasodilatation et la vasoconstriction qui est à la base de plusieurs maladies cardiovasculaires (Wu et *al.*, 2019, Yuan et *al.*, 2023).

L'HHcy peut endommager l'endothélium par divers mécanismes intracellulaires, tels que :

Le stress oxydatif

Le stress oxydatif se produit lorsqu'il y a un déséquilibre entre la production des radicaux libres et les défenses antioxydantes, ce qui produit des dommages tissulaires à travers les modifications oxydatives des biomolécules cellulaires (Ferchichi et *al.*, 2010).

Le stress oxydatif joue un rôle important dans le dysfonctionnement des CE. L'Hcy peut induire un stress oxydatif dans les CE en stimulant la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) ou en altérant le système antioxydant. L'Hcy peut également induire une surexpression de la NADPH oxydase des CE pour accumuler des ROS.

Le stress oxydatif est considéré comme la principale cause de toxicité induite par l'Hcy. Étant donné que l'Hcy possède un groupe sulfhydryle réactif, il agit comme un important pro-oxydant en raison de la formation de divers disulfures, notamment Hcy-Hcy, Hcy-Cys et Hcy-GSH en présence de métaux. La formation de tels disulfures entraîne la libération des ROS, qui conduisent à d'autres réactions en aval avec d'autres composants cellulaires, et finalement à une perturbation des fonctions cellulaires (Yuan et *al.*, 2023). Donc le mécanisme physiopathologique principal de l'athérosclérose induite par l'Hcy est sa capacité de stimuler la production des ROS. Les groupes sulfhydryles auto-oxydés de l'Hcy stimulent la production de ROS, conduisant à la désactivation du monoxyde d'azote (NO) endothélial.

Des concentrations élevées d'Hcy perturbent l'activité de la glutamate-cystéine ligase (anciennement connue sous le nom de gamma-glutamylcystéine synthase). Cette enzyme est responsable de la synthèse de novo du glutathion. Par conséquent, la concentration de glutathion diminue, ce qui entraîne une réduction de la détoxification des ROS. Comme le glutathion réduit la production de ROS et stimule

la production de NO, une concentration réduite de glutathion peut donc directement et indirectement provoquer l'état hypercoagulable sur la surface endothéliale (Bajic et *al.*, 2022).

D'autres mécanismes ont été proposés pour expliquer le stress oxydatif induit par l'HHcy :

- Une possible auto-oxydation induite par l'Hcy ;
- Une inhibition générale des enzymes antioxydantes cellulaires ;
- Une production d'anion superoxyde dérivée de la NOS (oxyde nitrique synthase) par un découplage direct de l'eNOS (la NOS endothéliale) ;
- La perturbation de la superoxyde dismutase extracellulaire de l'endothélium ;
- Une activation directe des oxydases de NADPH, qui semble se produire directement dans la microglie, induisant une hyperactivation de celle-ci (Moretti et *al.*, 2021) ;
- L'Hcy peut également provoquer un stress oxydatif en inhibant les antioxydants non enzymatiques des CE (Yuan et *al.*, 2023).

Le stress oxydatif causé par l'Hcy est étroitement lié à l'inflammation et à la mort cellulaire des CE (Yuan et *al.*, 2023). Ainsi, les ROS sont impliquées dans les phénomènes d'apoptose, la prolifération des cellules musculaires lisses, l'adhésion des monocytes aux CE et l'agrégation plaquettaire (Smach, 2013).

Diminution de la production du NO

Le NO est produit par les CE des vaisseaux sanguins. Il inhibe l'adhésion des monocytes et des plaquettes à la paroi vasculaire, ainsi que la prolifération des cellules musculaires lisses et l'oxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL), donc, il est considéré comme un puissant vasodilatateur anti-athérosclérotique (Naseem, 2005, Zhou et Austin, 2009).

Le NO est synthétisé par une famille d'enzyme appelées NO synthase (NOS). La production endothéliale de NO peut inhiber de multiples événements au cours de l'athérosclérose, tels que l'inhibition de l'activation des CE (Forstermann et *al.*, 2017).

Un mécanisme proposé pour expliquer l'implication du stress oxydatif dans les effets négatifs induits par l'Hcy fait intervenir l'oxyde nitrique (NO). L'Hcy réduit l'activité du glutathion peroxydase qui protège le NO de son inactivation oxydative par les ROS.

L'Hcy provoque un découplage de l'eNOS, les deux génèrent de manière synergique une production de peroxynitrite (ONOO⁻), un fort oxydant, dérivée du superoxyde et de NO, ce qui aboutit à une diminution de la biodisponibilité de NO (Fu et *al.*, 2017).

Un autre mécanisme de la perturbation de la synthèse de NO par l'Hcy est relativement complexe, l'asymétrique diméthylarginine (ADMA) jouant un rôle important. L'ADMA est un inhibiteur endogène de la NOS. Plus précisément, l'Hcy inhibe post-traductionnellement l'activité de la diméthylarginine diméthylaminohydrolase (DDAH), l'enzyme responsable de la dégradation de l'ADMA. Par conséquent, l'Hcy peut provoquer l'accumulation d'ADMA et inhiber la synthèse de NO.

L'Hcy peut également inhiber la NOS et réduire la synthèse de NO dans les CE en activant la protéine kinase C (PKC).

Une synthèse réduite de NO entraîne une lésion endothéliale en aggravant le stress oxydatif et l'inflammation (Yuan et *al.*, 2023).

Inflammation

Des études expérimentales sur des cultures de CE ont montré que l'Hcy peut induire une inflammation en stimulant la production de diverses cytokines inflammatoires, telles que l'interleukine IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18, et le TNF α . Cela pourrait être dû à l'accumulation des ROS, à l'activation de l'inflammasome et à l'activation du facteur nucléaire kappa B (NF- κ B).

L'Hcy peut également favoriser la sénescence des CE en régulant positivement l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 (PAI-1) (Sun et *al.*, 2019). Le raccourcissement et le dysfonctionnement des télomères pourraient également être à l'origine de la sénescence des CE induite par l'Hcy. La sénescence des CE accélère

encore l'inflammation et la lésion endothéliale par le biais du phénotype sécrétoire associé à la sénescence (SASP).

Lorsque les dommages causés par l'Hcy aux CE s'aggravent, les cellules peuvent aller vers la mort, entraînant des lésions endothéliales. De nombreuses études ont montré que l'Hcy peut provoquer diverses formes de mort des CE, telles que l'apoptose, la pyroptose et la ferroptose (Yuan et *al.*, 2023).

Métabolisme anormal des lipoprotéines

Les modifications métaboliques extracellulaires provoquées par l'HHcy peuvent également endommager l'endothélium et favoriser l'athérosclérose. Le dysfonctionnement du métabolisme des lipides et des lipoprotéines est un facteur de risque important de l'athérosclérose (We et *al.*, 2019). Les lipoprotéines telles que les LDL et les lipoprotéines de haute densité (HDL) sont principalement responsables du transport des lipides comme le cholestérol et les triglycérides (Yang Civelek, 2020).

Plusieurs études cliniques et expérimentales ont montré que l'HHcy affecte le métabolisme lipidique. Une étude clinique portant sur 7898 sujets a montré une association négative entre l'Hcy plasmatique et le cholestérol HDL (HDL-C) et l'apolipoprotéine A1 (ApoA1), et une association positive avec les triglycérides (TG) (Zhou et *al.*, 2022). De plus, une étude a révélé que les taux de lipides sanguins chez des lapins atteints d'une HHcy étaient significativement plus élevés que ceux du groupe témoin, le taux de TG montrant une augmentation d'environ 52 fois (Zhang et *al.*, 2020).

Les HDL transportent principalement le cholestérol des tissus périphériques, tels que les vaisseaux sanguins, vers le foie pour son élimination métabolique. Les HDL plasmatiques ont donc un effet anti-athérosclérotique. Cependant, la diminution des HDL chez les patients atteints d'HHcy indique que le transport inverse du cholestérol est altéré, ce qui perturbe le métabolisme lipidique et favorise l'athérosclérose.

Lorsque l'endothélium est endommagé, les LDL peuvent s'infiltrer dans l'intima et être oxydées en lipoprotéines de basse densité oxydées (Ox-LDL), qui peuvent être phagocytées par les macrophages et les cellules musculaires lisses vasculaires

(CMLV) pour former des cellules spumeuses et progressivement des plaques d'athérome. On sait déjà que l'Hcy peut induire l'accumulation des ROS et générer un stress oxydatif, ce qui peut favoriser l'oxydation des LDL et promouvoir l'athérosclérose. Par conséquent, l'Hcy peut endommager l'intimité vasculaire et favoriser le développement de l'athérosclérose en affectant le trouble métabolique des lipoprotéines (Yuan et *al.*, 2023).

Homocystéinylation des protéines

La forme la plus abondante de l'Hcy dans le sang, est sa forme oxydée. Seulement 1% de l'Hcy existe sous sa forme réduite. La forme oxydée se présente soit par sa forme homodimère (Hcy-Hcy) ou hétérodimère (liaison avec d'autres thiols comme la cystéine Hcy-Cys ou avec des protéines possédant un thiol libre). L'Hcy possède une très grande affinité pour les protéines plasmatiques (Majors et *al.*, 2002).

Un mécanisme par lequel l'Hcy peut causer la dysfonction endothéliale est l'homocystéinylation irréversible des protéines. L'homocystéinylation cible principalement les protéines, et se classe en S-homocystéinylation et N-homocystéinylation. Lorsque le taux plasmatique d'Hcy est élevé, la N-homocystéinylation de nombreuses protéines cellulaires se produit en raison de l'interaction entre la thiolactone d'Hcy (HTL) hautement réactive et les résidus lysine d'une protéine cible.

Le HTL est un thioester cyclique actif qui acyle les groupes amino libres et généré pendant la biosynthèse des protéines en raison d'une réaction d'édition d'erreur d'Hcy avec la méthionyl-ARNt synthétase (MetRS). La N-homocystéinylation des protéines peut conduire à une structure protéique anormale et à une fonction biochimique altérée, ce qui est étroitement lié à la lésion de l'intima vasculaire causée par l'HHcy (Balint et *al.*, 2020, Yuan et *al.*, 2023).

III-1-2-2- Effet d'Hcy sur la media

Plusieurs études montrent que l'Hcy peut influencer des changements dans les cellules musculaires lisses (CML) qui favorisent le développement de l'athérosclérose. Dans les conditions normales, les CML vasculaires sont non

prolifératives et contractiles, résidant dans la couche médiane où elles assurent la stabilité et les forces contractiles du vaisseau. Cependant, en réponse à une exposition à court terme à l'Hcy, les CML aortiques humaines et de rat sont induites à subir une prolifération généralisée. Cela rappelle les CML dans l'athérosclérose, où la prolifération des CML est une caractéristique distinctive.

De plus, l'induction d'une HHcy par un apport élevé en méthionine a induit une prolifération des CML dans l'aorte, avec d'autres caractéristiques d'athérosclérose, y compris une augmentation de l'épaisseur des vaisseaux et la présence de stries graisseuses. La réduction de cette réponse après l'administration de bétaine pour abaisser l'Hcy constitue une preuve supplémentaire que cet effet était dû à l'HHcy (Balint et *al.*, 2020).

III-1-2-3- Effet d'Hcy sur l'adventice

L'adventice est la couche la plus externe des vaisseaux sanguins. Bien que l'inflammation vasculaire soit classiquement considérée comme débutant dans l'endothélium, des preuves suggèrent que l'inflammation de la paroi vasculaire peut également être initiée dans la couche adventitielle et progresser à travers la media vers l'endothélium (Enzerink et Vaheri, 2011).

Comme mentionné précédemment, l'Hcy induit une réponse inflammatoire dans les CE. Cependant, le rôle de l'Hcy sur les cellules adventitielles est moins bien compris. Une étude sur l'anévrisme aortique chez des souris ApoE^{-/-} a révélé que l'HHcy amplifiait le recrutement de cellules inflammatoires dans l'adventice et augmentait l'activité des métalloprotéases matricielles (MMP), en particulier dans la couche adventitielle.

Une autre étude a montré que l'HHcy provoquait un dépôt accru de collagène adventiciel et une hyperplasie adventitielle accrue en réponse à une blessure par ballonnet dans les artères carotides du rat. Ces résultats indiquent un rôle de la pathologie adventitielle induite par l'Hcy, mais des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre comment l'Hcy aggrave l'adventice. (Balint et *al.*, 2020, Yao et Sun, 2014).

III-2- La thrombose

Des différentes études ont trouvé que l'Hcy favorise la thrombose vasculaire chez les patients porteurs de thromboses artérielles (Damiens, 2000). L'HHcy est donc reconnue comme un facteur de risque de thrombose vasculaire et sa détermination est maintenant demandée en clinique pour les pathologies prothrombogènes (Belkhiria *et al.*, 2007).

L'HHcy perturbe la coagulation sanguine par une action multiforme sur les plaquettes, la protéine C et les facteurs de coagulation. Cette perturbation augmente significativement le risque de thrombose et de MCV.

III-2-1- Dysfonctionnement plaquettaire

L'Hcy altère la fonction plaquettaire en favorisant leur activation et leur agrégation, augmentant ainsi le risque de formation de caillots sanguins. Ce phénomène s'explique par plusieurs mécanismes, dont l'altération du métabolisme du thiol, l'augmentation de la production de radicaux libres et une diminution de la production du monoxyde d'azote (NO).

III-2-2- Résistance à la protéine C

La protéine C joue un rôle crucial dans la régulation de la coagulation en inhibant des facteurs de coagulation clés. L'Hcy entrave l'activité de la protéine C, en réduisant son efficacité anticoagulante. Cette résistance à la protéine C augmente le risque de thrombose en laissant s'opérer la coagulation sanguine de manière incontrôlée.

III-2-3- Modulation des facteurs de coagulation

L'Hcy influence les niveaux de divers facteurs de coagulation dans le sang, notamment le facteur V et le facteur VIII. L'élévation de ces facteurs, induite par l'Hcy, potentialise la formation de caillots sanguins en augmentant la capacité du sang à coaguler (Dionisio *et al.*, 2010).

CHAPITRE 3 :
AUTRES PATHOLOGIES
LIES A L'HOMOCYSTEINE

Introduction

Les maladies neurodégénératives, telles que la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson, sont caractérisées par une dégénérescence progressive des neurones. Des recherches ont montré que des niveaux élevés d'Hcy peuvent contribuer à ce processus dégénératif par divers mécanismes vasculaires et non vasculaires. Ces effets délétères sur les cellules nerveuses peuvent accélérer la progression de ces maladies et aggraver leurs symptômes.

En outre, l'HHcy a été associée à un risque accru de divers types de cancers, notamment les cancers du sein, du côlon et de l'estomac. Une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents à ces associations pourrait ouvrir de nouvelles voies pour des stratégies thérapeutiques efficaces.

I - Homocystéine et maladies neurodégénératives

I-1- Généralité sur le système nerveux

Le système nerveux est formé d'un ensemble d'organes reliés entre eux et dont le fonctionnement complexe permet de contrôler les autres systèmes de l'organisme. Il prend son origine à partir du tube neural, en réponse à l'expression du gène de la mise en place du système nerveux au cours de la 4^{ème} semaine du développement embryonnaire. Il existe un système nerveux central et un système nerveux périphérique (Vigué et Orte, 2004, Marieb et *al.*, 2014).

I-1-1- Le système nerveux central

Le système nerveux central (SNC), constitué par l'encéphale comprenant le cerveau, le tronc cérébral, et le cervelet situés dans la boîte crânienne, et la moelle épinière située dans le canal rachidien. Son rôle est de recevoir, enregistrer, interpréter les signaux qui parviennent de la périphérie, organiser et coordonner la réponse à envoyer (Vigué, 2004).

I-1-2- système nerveux périphérique

Le système nerveux périphérique (SNP), constitué par les nerfs crâniens et les nerfs spinaux qui sont rattachés au système nerveux central. Son rôle est de conduire

jusqu'au SNC les informations issues des récepteurs périphériques, et de transmettre les ordres moteurs et sensitifs émis par les centres nerveux (Marieb et *al.*, 2014).

I- 1-3- Les cellules nerveuses

Le tissu nerveux se compose de deux types cellulaires majoritaires : les neurones (ou cellules nerveuses), et les cellules gliales (cellules de soutien et d'enveloppement) (Vigué, 2004).

I-2- Les maladies neurodégénératives

I-2-1- Définition

Etymologiquement, le mot neurodégénérescence est composé du préfixe « neuro » qui désigne les neurones et le radical « dégénérescence » signifiant, dans le cas des organes et des tissus, la perte de la structure ou de la fonction. La neurodégénérescence est donc la perte progressive de populations sélectivement plus vulnérables de cellules nerveuses, ce qui contraste avec une perte neuronale statique sélective due à des troubles métaboliques ou toxiques. (Dugger et Dickson, 2017).

Les pathologies neurodégénératives affectent le fonctionnement du cerveau ou plus généralement le système nerveux de façon progressive au cours de son évolution. Le processus en cause consiste généralement en une détérioration du fonctionnement des neurones, aboutissant éventuellement à leur mort. La conséquence pour le malade est donc une altération progressive souvent irréversible des fonctions nerveuses qui peut conduire à son décès. En fonction des régions du système nerveux atteintes par la maladie, les troubles pourront affecter la motricité, le langage, la mémoire, la perception et la cognition. Les maladies les plus connues sont la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie de Huntington et la sclérose latérale (El Kadmiri et *al.*, 2014).

I-2-2- la maladie d'Alzheimer

I-2-2-1-Historique

La maladie d'Alzheimer (MA) est la principale forme de démence à travers le monde (60-70%). En 1901, Alois Alzheimer (psychiatre et neurologue) examina

une patiente du nom d'Auguste Deter âgée de 51 ans. Cette patiente présentait des troubles mnésiques, de langage, ainsi que des hallucinations et de la confusion mentale. À l'époque, ces symptômes étaient caractéristiques de la démence, mais à son âge étonnamment précoce suscita un intérêt particulier pour le Dr. Alzheimer. N'ayant jamais vu de cas similaire. Il l'a suivi jusqu'à sa mort, cinq années plus tard, le Dr. Alzheimer demanda l'autorisation à la famille de la patiente de pratiquer son autopsie. C'est ainsi qu'il découvrit au niveau macroscopique : la présence d'atrophies, en particulier au niveau des régions impliquées dans la mémoire et le langage, et au niveau microscopique : des dépôts anormaux, connus aujourd'hui sous le terme de dégénérescences neuro fibrillaires et de plaques séniles.

Le Dr A. Alzheimer présenta ces résultats lors de la 37ème conférence de psychiatre, en Allemagne, comme une « maladie particulière du cortex cérébral ». Ce n'est qu'en 1910, qu'elle fut baptisée maladie d'Alzheimer par le psychiatre Emil Kraepelin, considéré comme le fondateur de la psychiatrie scientifique moderne et directeur de recherche du Dr. A. Alzheimer.

À l'époque, la MA était encore restreinte aux cas de démences de type précoce (avant 65 ans), alors que les troubles démentiels des personnes âgées étaient classés parmi les pathologies de type vasculaire ou considérés comme des conséquences naturelles du vieillissement. Ce n'est qu'en 1980, que les cas tardifs de démences furent retirés des causes normales du vieillissement pour être regroupés avec les cas précoces de la MA. Dès lors, les découvertes scientifiques sur cette pathologie ont connu un fort essor, avec l'identification de marqueurs pathologiques (Reddy et *al.*, 2017).

I-2-2-2-Définition

La MA peut se définir comme une démence d'origine neurodégénérative. C'est une affection dégénérative du cerveau qui associe des altérations progressives et irréversibles des fonctions cognitives et plus particulièrement de la mémoire (El Kadmiri et *al.*, 2013). Cette pathologie se traduit par un faisceau de symptômes incluant des pertes de mémoire, une altération du jugement et du raisonnement, des

changements d'humeur et de comportement, ainsi que des troubles du langage, entraînant une perte d'autonomie (Agathe, 2004).

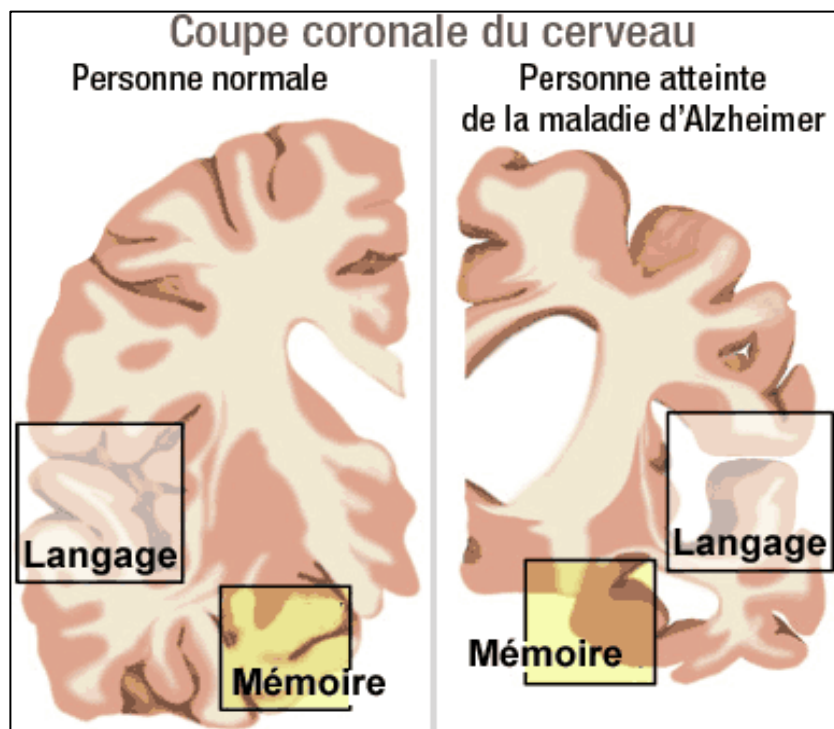


Figure 10 : Localisation des centres de la mémoire et du langage dans un cerveau normal (à gauche) et chez un malade atteint de la MA (à droite)
(Web MD Corporation, 2001)

I-2-2-3- Physiopathologie de la MA

La MA se traduit à l'échelle macroscopique par une atrophie du cortex cérébrale ayant pour conséquence directe une diminution du poids du cerveau. C'est au niveau microscopique que l'on observe les lésions les plus évocatrices représentées par les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires. Ces lésions corticales touchent principalement les zones frontales, temporales, pariétales et l'hippocampe (Cudennec et teillet, 2002).

Les plaques séniles : sont des lésions extracellulaires, sous forme d'agrégats sphériques denses de protéines organisées en fibrilles. Le peptide β -amyloïde ($A\beta$) en est le composant principal. Ces lésions sont présentes principalement dans les régions limbiques du cerveau telles que l'hippocampe et le complexe amygdalien, ainsi que dans des régions corticales et subcorticales spécifiques (Ollat, 2009).

Les dégénérescences neurofibrillaires (DNF) : La DNF est une lésion inter-neuronale, constituée d'un conglomérat de filaments anormaux, composé d'une forme hyperphosphorylée de la protéine Tau (Tubule Associated Unit). Cette dernière est une molécule de cytosquelette (un ensemble de protéines qui permettent le mouvement cellulaire) dont le rôle est de stabiliser les microtubules. Les protéines Tau présentes dans le cerveau des patients sont hyperphosphorylées et le blocage du transport causé par les microtubules entraînerait la mort cellulaire.

D'autres modifications post traductionnelles de cette protéine comme la glycosylation contribuent également à la formation de ces lésions. Ces amas sont localisés dans la région intracytoplasmique périnucléaire des neurones et dans les dendrites proximales (Takahashi et *al.*, 2002).

D'autres lésions : des fibres tortueuses, une perte neuronale et synaptique et une angiopathie amyloïde peuvent également être retrouvées (Cudennec et teillet, 2002).

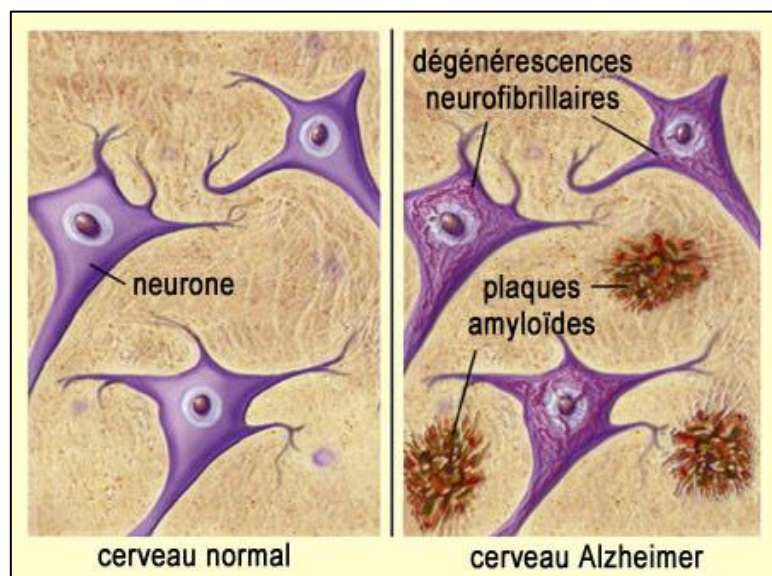


Figure 11 : les plaques amyloïdes (séniles) et les DNF de la MA

(<http://www.linternaute.com/science/biologie/dossiers/06/0602-cerveau>)

I-2-2-4- Les facteurs de risque de la MA

De nombreux facteurs ont été associés au développement de la MA, parmi eux :

La présence d'une pathologie cardiovasculaire ou d'un de ses facteurs de risque (diabète de type II, tabagisme, hypertension, obésité).

Les antécédents cardiovasculaires : Comme l'AVC qui est associé à un risque accru de démence en raison d'une perte de tissu neuronal, et l'insuffisance cardiaque responsable de l'hypoperfusion, qui entraîne une hypoxie et des lésions neuronales (Mayeux et Stern, 2012).

L'âge : qui est le facteur le plus important, la plupart des cas ont un début tardif qui commence après 65 ans (Guerreiro et Bras, 2015).

Le sexe : le risque pour développer une MA semble être plus élevé chez les femmes. Cependant, d'autres facteurs de risque affectent plus les hommes que les femmes.

Les facteurs génétiques : Ils jouent un rôle majeur dans le développement de la MA, dont 70% des cas sont liés à des facteurs génétiques. Avoir un parent atteint de la MA augmente le risque de 10 à 30%, avoir au moins 2 frères et sœurs atteints du stade tardif de la MA multiplie par 3 le risque de contracter la MA (Breijyeh et Karaman, 2020).

Facteurs environnementaux : notamment l'alimentation, la pollution, les infections, les métaux et bien d'autres, qui peuvent induire un stress oxydatif et une inflammation et augmenter le risque de développer la MA. De plus, les aliments ultra-transformés ont été associés à un déclin cognitif accéléré associé au vieillissement et à un risque accru de développer une démence. Les facteurs psychologiques ne peuvent être exclus non plus, l'isolement sociale a été récemment attribué à un risque de développer la MA.

I-2-2-5- L'Hcy, un facteur de risque pour la MA

Les personnes atteintes de la MA présentent un taux plasmatique d'Hcy en moyenne plus élevée que la population témoin du même âge (Clarke et *al.*, 1998).

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

Regland a été le premier à mentionner les taux élevés d'Hcy dans la démence dégénérative primaire, après, plusieurs études ont été menées pour confirmer que le niveau élevé d'Hcy est associé à la MA. L'excès d'Hcy dans le corps montre des symptômes et des signes de la MN comme l'ont confirmé plusieurs modèles animaux (Sharma et Tiwari, 2015).

Des résultats obtenus en post-mortem sur des cerveaux de patients atteints de la MA confirment que le transport et la voie d'action d'Hcy sont particulièrement altérés chez ces sujets et laissent supposer qu'il existe une corrélation directe entre les taux élevés d'Hcy et le dépôt d'A β dans les cerveaux des patients atteints de la MA, et que l'Hcy peut induire et même potentialiser l'accumulation extra et intracellulaire d'A β . Aujourd'hui, l'Hcy est considéré comme un facteur de risque indépendant pour les troubles neurodégénératifs (Smach et *al.*, 2013, Nguyen et *al.*, 2023).

I-2-2-6- Mécanismes pathologiques de l'Hcy dans la MA

I-2-2-6-1-Mécanismes non vasculaires

Production des stress oxydatif

La production continue des espèces réactives d'oxygène cause un stress oxydatif chronique et des effets indiscernables. Cela est particulièrement dangereux pour les organes dont les tissus présentent les niveaux les plus bas de défense en antioxydants intrinsèques. L'altération de la voie de transsulfuration perturbe l'homéostasie du système redox et diminue le taux de la Cystéine (le précurseur de glutathion ; l'antioxydant principal du cerveau), contribuant ainsi à des dommages neurologiques, notamment la perturbation de la barrière hémato encéphalique (BHE). Les radicaux libres induisent l'activité de la sous-unité NR1 du récepteur NMDA, ce qui entraîne une sensibilité accrue de ces cellules aux AA excitateurs, et enfin la perturbation de la BHE. L'augmentation de la perméabilité de la BHE précède le début d'une pathologie cérébrale liée à la progression de la MA chez les patients atteints une HHcy modérée (Škovierová et *al.*, 2016).

Par ailleurs, l'association Hcy et peptide A β 42 potentialise le stress oxydatif qui provoque la mort des cellules cérébrales en activant la voie mitochondriale de

l'apoptose (Smach et *al.*, 2014). De plus, il a été rapporté que l'Hcy favorise le dysfonctionnement mitochondrial via la chélation du Cu^{2+} , ce qui entraîne l'inactivation du Cytochrome C oxydase (Tinelli et *al.*, 2019).

Agonisme des récepteurs NMDA

L'Hcy est récemment apparue comme un agent régulateur nécessaire au fonctionnement du système nerveux central et à la croissance neuronale. Il s'agit d'un antagoniste endogène aux récepteurs du glutamate dit N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA) (Lipton et *al.*, 1997). En effet, l'acide homocystéique (AH), produit par les neurones suite à une oxydation de l'Hcy, fonctionne comme un neurotransmetteur excitateur des récepteurs NMDA (Smach et *al.*, 2013). Ces derniers interagissent et coopèrent avec d'autres récepteurs dits récepteurs métabotropiques du glutamate. Cela est probablement médié par une interaction réciproque de type rétrocontrôle positif entre ces deux sous-types de récepteur de glutamate. Cette activation s'accompagne à une entrée massive de calcium dans la synapse activée (Robert, et *al.*, 2005).

Le calcium intracellulaire active à son tour un certain nombre d'enzymes qui dégradent alors les structures cellulaires du cytosquelette, les membranes cellulaires et l'ADN. En effet, en présence de faible concentration de glycine, l'AH peut agir comme antagoniste partiel des glycines sur leurs sites au niveau du NMDA (rôle neuroprotecteur). En revanche, dans le cas où la concentration de glycine est importante dans le système nerveux central (en cas de traumatisme crânien, migraine, etc.), une faible concentration en Hcy suffit pour engendrer une excitotoxicité. Cependant, la neurotoxicité de AH peut être bloquée par les antagonistes sélectifs aux récepteurs du glutamate NMDA (Smach et *al.*, 2013, Moretti et Caruso, 2019).

Hypométhylation de l'ADN

L'hypométhylation de l'ADN génomique et la dérégulation de l'expression des gènes sont les deux principales causes de l'altération neuronale (Calvaresi et Bryan, 2001). Ce phénomène est dû à l'augmentation de la synthèse de SAH et à la diminution de SAM, donneur universel du groupement méthyle. L'accumulation

intracellulaire de la SAH est causée principalement par l'inhibition de la SAHH. Cette dernière, en régulant le taux de la SAH, contrôle indirectement le potentiel de méthylation. Une propriété importante de la SAH est sa bonne affinité pour les transméthylases qui la génèrent. Son rôle d'inhibiteur de ces enzymes et sa participation directe à la régulation des transméthylases sont maintenant bien établis (Smach et *al.*, 2013).

Pour maintenir le potentiel de méthylation *in vivo*, la SAH doit être dégradée en continu. Une étude a démontré que l'élévation modérée de l'Hcy plasmatique était fortement liée à l'augmentation du taux de la SAH. De plus, la SAH a été signalée comme un inhibiteur puissant de la catéchol O-méthyltransférase de l'histonelysine N-méthyltransférase, de l'ARN-méthyltransférase, l'histamine N-méthyltransférase et bien d'autres. Cela a pour conséquence une démyélinisation du système nerveux central, une synthèse réduite des neurotransmetteurs, une diminution du chimiotactisme et de la phagocytose, une modification de la composition des phospholipides et de la fluidité membranaire, une dérégulation de l'expression des gènes et la différenciation cellulaire (Smach et *al.*, 2013, James et *al.*, 2002).

Une autre étude a démontré que l'Hcy est à l'origine de la dérégulation de l'expression du gène du préséniline-1 au cours des démences de type Alzheimer. L'hyper expression de cette enzyme est responsable de l'augmentation de production de A β . Par ailleurs, il a été souligné que la SAM exogène inhibe l'expression du gène de PS1 et diminue donc la formation de A β (Fuso et *al.*, 2005).

Diminution de l'activité des PP2A

Les protéines phosphatases ont un rôle indispensable dans la transmission synaptique. Les principales phosphatases impliquées dans la potentialisation à long terme sont PP1, PP2A et PP2B. Ces trois phosphatases sont impliquées dans le phénomène de dépotentialisation en réduisant la probabilité d'ouverture des récepteurs NMDA (Jouveneau et *al.*, 2006). Les PP2A sont des Sérine/Thréonine phosphatases majeures et impliquées dans la déphosphorylation de la protéine Tau. Cependant, une méthylation de ces enzymes est nécessaire pour leur activation (Smach et *al.*, 2013). Dans la MA, une diminution de l'activité de PP2A a été

suggérée au niveau cérébral conduisant à l'hyperphosphorylation de la protéine Tau. Cette diminution de l'activité enzymatique est due à la baisse de la disponibilité en SAM (Sontag et *al.*, 2007).

Les effets neurotoxiques de l'HTL

L'Hcy Thiolactone (HTL) est un thioester intramoléculaire d'Hcy synthétisé lors de la correction d'erreur qui empêche l'incorporation post-traductionnelle de l'Hcy dans les protéines. L'HTL contribue à la neurotoxicité de l'Hcy. Il se comporte comme un inhibiteur de la pompe Na⁺/K⁺ ATPase dans l'hippocampe, le cortex et les cellules des rats et modifie le potentiel membranaire. Très récemment, il a été démontré que l'Hcy et l'HTL augmente l'interaction entre le fibrinogène et l'Aβ, favorisent la formation de caillots de fibrine plus serrés et retardent la fibrinolyse du caillot (Škovierová et *al.*, 2016).

I-2-2-6-2-Mécanismes vasculaires

De plus en plus de preuves ont montré que l'Hcy est associée à différents types de maladies cardio et cérébro-vasculaires. L'athérosclérose est un facteur de risque significatif pour la démence vasculaire (DV), parce qu'elle interfère avec la circulation sanguine cérébrale et peut entraîner des AVC (Smach et *al.*, 2013).

L'HHcy représente un facteur de risque potentiellement modifiable d'AVC. Des niveaux accrus d'Hcy peuvent provoquer une neurotoxicité et une activité inflammatoire et affecter la coagulation par activation du facteur tissulaire et du facteur endogène V de coagulation. La toxicité directe et les lésions endothéliales vasculaires chez les patients ayant subi un AVC ischémique peuvent présenter un risque accru de maladies cardio et cérébrovasculaires (Moretti et Caruso, 2019). Le risque d'être atteint d'une démence d'origine vasculaire ou de la MA est augmenté chez les patients qui ont fait un AVC ou qui présentent des altérations vasculaires : le risque de démence est multiplié par neuf la première année et par deux les années suivantes (Smach et *al.*, 2013). De plus, l'ischémie de la substance blanche est provoquée par une atteinte des petites artères cérébrales et s'accompagne d'un risque accru de déclin cognitif et de démence (Nguyen et *al.*, 2023).

II- Les cancers

II-1- Généralité

Le cancer est une croissance anormale de cellules provoquée par de multiples changements dans l'expression génique conduisant à un déséquilibre de la prolifération cellulaire et de la mort cellulaire, évoluant finalement en une population de cellules capables d'envahir les tissus et de métastaser vers des sites distants, entraînant une morbidité significative et, en l'absence de traitement, la mort du malade (Ruddon, 2007). Le cancer est la deuxième cause de décès après les maladies cardiovasculaires (Majumder, 2023).

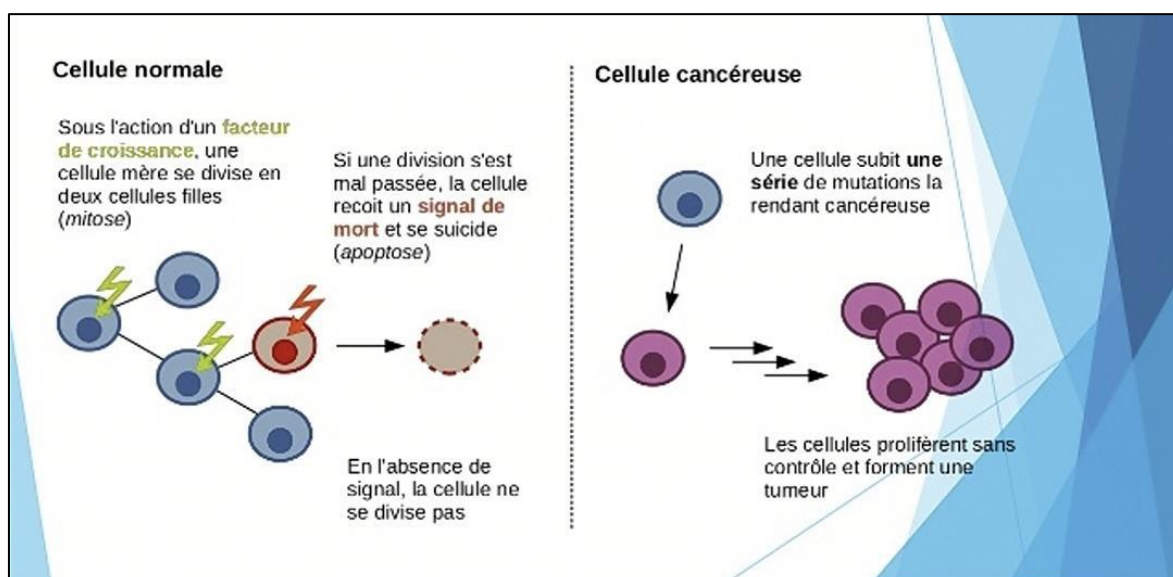


Figure 12 : Comparaison entre une cellule normale et une cellule tumorale (Hanahan et Weinberg, 2000).

II-2- L'Hcy, un facteur de risque pour le cancer

L'étude de Wu LL. et Wu JT. (2002) a montré que les patients atteints de cancer du sein, de l'ovaire et du pancréas (et qui ne prennent pas de médicaments antifolates), avaient des taux sériques élevés d'Hcy. Une HHcy est également associée à un taux de prolifération rapide des tumeurs chez les patients atteints de leucémie et de cancer de l'ovaire. Les cellules cancéreuses ont un taux de prolifération élevé, donc elles dépendent davantage du cycle de la méthionine pour les réactions de

méthylation de l'ADN et de l'ARN. Cette dépendance à la méthionine ou cette surproduction d'Hcy pourrait être une expression phénotypique de la malignité. Cela suggère qu'une Hcy élevée pourrait être un marqueur précoce de la cancérogenèse et un marqueur sensible pour détecter les récives.

Les marqueurs tumoraux sériques ont été utilisés le plus fréquemment pour surveiller les patients cancéreux pendant le traitement (Majumder, 2023). Des taux plus élevés d'Hcy plasmatique ont été observés chez les patients atteints de cancer. Anisi, la thromboembolie veineuse (TEV) est la deuxième cause de décès chez les patients atteints de cancer. Par ailleurs, Plusieurs polymorphismes d'enzymes impliquées dans les voies de détoxification d'Hcy (la transsulfuration et la reméthylation) ont des liens cliniques étroits avec plusieurs types de cancer. De plus, le folate, qui joue un rôle essentiel dans la prolifération cellulaire, a une relation inverse avec l'Hcy (Tauheed, 2019).

II-3- Mécanismes pathologiques d'Hcy

II-3-1- Méthylation aberrante de l'ADN

La méthylation de l'ADN ou le métabolisme de la méthionine est souvent interrompu dans les cellules cancéreuses, L'altération de la méthylation est un mécanisme important dans la formation des cancers (Brunaud et Laurent, 2018).

Contrairement à l'ADN extrait des tissus normaux, l'ADN dans les tumeurs est souvent hypométhylé. De plus, l'hypométhylation globale des gènes de séquences répétitives, ainsi que l'hypométhylation de certains gènes connus pour être impliqués dans la suppression des tumeurs, sont observées simultanément dans les cellules cancéreuses (Maddocks et *al.*, 2016). Cette défaillance engendre une augmentation d'adénosyl Hcy et une diminution du rapport adénosyl méthionine/adénosyl Hcy (Ducret, 2018).

En outre, la plupart des cellules tumorales sont en grande partie dépendantes de la méthionine qu'elles ne peuvent synthétiser correctement. Cette incapacité à synthétiser la méthionine résulte le plus souvent de leur incapacité à convertir l'Hcy en méthionine. Ainsi, les cellules cancéreuses ne pourraient éliminer l'Hcy produite

qui s'accumulerait dans le sang, ce qui va engendrer une HHcy (Wu LL et Wu JT, 2002).

II-3-2- Carence en folate

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

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

II-3-3- Homocysteine thiolactone

La synthèse d'Hcy thiolactone (HTL) 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 (Ducret, 2018). Ainsi, des concentrations accrues de HTL peuvent être observées chez les patients atteints d'HHcy.

La thiolactone peut réagir avec l'amine primaire des résidus de lysine protéinique dans des conditions physiologiques, un cas d'acylation. Cependant, les cellules malignes sont généralement incapables de métaboliser l'HTL en sulfate comme le font les cellules normales. Par conséquent, l'HTL s'accumule dans les cellules malignes, causant ainsi des dommages aux macromolécules cellulaires. De plus, la transformation oncogène des cellules humaines a été trouvée en association avec la synthèse accrue de l'HTL.

Le taux d'Hcy dans la circulation sanguine semble être un meilleur marqueur de tumeur pour le suivi des patients cancéreux pendant le traitement, car elle ne reflète pas seulement avec précision les taux de prolifération des cellules tumorales, mais répond également à la mort des cellules tumorales (Schmutte et Fishel, 2013).

CONCLUSION

Conclusion

Plusieurs études ont montré que l'Hcy est considéré comme un facteur de risque pour plusieurs pathologies, notamment les pathologies cardiovasculaires, les maladies neurodégénératives, ainsi que les cancers.

Dans ce modeste travail nous avons tenté d'expliquer la relation entre l'Hcy et ces pathologies, ainsi que les mécanismes par lesquels l'Hcy exerce son effet pathogène dans ces maladies.

Sur la base des recherches bibliographiques que nous avons menées, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

- L'HHcy semble contribuer à l'athérosclérose en favorisant le dysfonctionnement endothélial, via différents mécanismes, notamment le stress oxydatif, la diminution de la production du NO, l'inflammation, l'oxydation des LDL et l'homocystéinylation des protéines. Ainsi, elle favorise la prolifération des cellules musculaires lisses, le recrutement des cellules inflammatoires, et l'augmentation du dépôt de collagène dans la couche adventitielle des artères.
- En outre, l'HHcy peut favoriser la thrombose à travers une altération prothrombotique de l'hémostase.
- En tant que facteur de risque indépendant pour la maladie d'Alzheimer, l'Hcy contribue au développement et à la progression de la maladie par une neurotoxicité directe, ou par un dysfonctionnement vasculaire.
- Dans les cancers, l'Hcy peut exercer un effet oncogène, en induisant une méthylation aberrante de l'ADN, une instabilité de l'ADN, ainsi qu'une accumulation de thiolactone.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

Aird, W. (2011). Discovery of the cardiovascular system: from Galen to William Harvey, *Jurnal on thrombosis hameostasis*, 9(1), 118-129.

Anaes, (2004). Méthodes d'évaluation du risque cardiovasculaire global.

Atazadegan, M., Bagherniya, M., Askari, G., Tasbandi, A., & Sahebkar, A. (2021). The effects of medicinal plants and bioactive natural compounds on homocysteine. *Molecules*, 26(11), 308.

Attias, D., & Lellouche, N., Pezel, T. (2018) *Cardiologie vasculaire*. (8e éd.). Vernazobres-Grego, iKB, 83.

Backer, (2003). Profile nutritionnelle et paramètre biochimique chez les personnes adultes atteints de maladie cardiovasculaire dans la Wilaya de Tlemcen.

Bajic, Z., Sobot, T., Skrbic, R., Stojiljkovic, M. P., Ponorac, N., Matavulj, A., & Djuric, D. M. (2022). Homocysteine, vitamins B6 and folic acid in experimental models of myocardial infarction and heart failure - how strong is that link? *Biomolecules*, 12(4), 536.

Bakehe, M. (2013). *Système cardiovasculaire I*. Xlibris Corporation. 13(978-1479763610).

Balint, B., Jepchumba, K., Guéant, J., & Guéant-Rodriguez, R. (2020). Mechanisms of homocysteine-induced damage to the endothelial, medial and adventitial layers of the arterial wall. *Biochimie*, 173, 100-106.

Baszczuk, A., & Kopczyński, Z. (2014). Hyperhomocysteinemia in patients with cardiovascular disease. *Postępy higieny medycyny doświadczalnej*, 68, 579-589.

Belkhiria, M., Ducros, V., Harzallah, K., Jarraya, F., Cordonnier, D., Favier, A. et Achour, A. (2007). Évaluation d'un transfert de méthode : dosage de l'homocystéine

plasmatique par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. *Annales de biologie clinique*, 65(4), 393-8.

Bergmark, C., Mansoor, MA., Svardal, A., De Faire, U. (1997) Redox status of plasma homocysteine and related aminothiols in smoking and nonsmoking young adults. *Clinical chemistry*, 43, 1997-1999.

Bostom AG, Lathrop L. (1997). Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: Prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney international*, 52(1), 10-20.

Bottiglieri T. (2005). Homocysteine and folate metabolism in depression. *Prog Neuropsychopharmacol biolpsychiatry*, 29, 1103-1112.

Brosnan, JT., Jacob, RL., Stead, LM., & Brosnan ME. (2004). Methylation demand: a key determinant of homocysteine metabolism. *Acta biochimica polonica*, 51(2), 405-413.

Brunaud, L. (2018). Déterminants nutritionnels et génétiques de l'homocysteine et méthylation de l'ADN : modèles expérimentaux et implications en pathologie, thèse de doctorat, Université de Paris.

Buysschaert M., Hermans B. (2003). Comment je traite et prend en charge une hyperhomocystéinémie. *Médecine-Science*, 9(2), 229-237.

Çakal, B., çakal, E., Demirbaş, B., Özkaya, M., Karaahmetoğlu, S., Serter, R., et al. (2007). Homocysteine and Fibrinogen Changes with L-thyroxine in Subclinical Hypothyroid Patients. *Journal of Korean medical science*, 22(3), 431-432.

Cambou, JP., Ferrieres, J., Ruidavets, JB., Ducimetière, P. (1996). Epidemiology according to the European and French scales of myocardial infarction. Data of the MONICA Project. *Archives des maladies du cœur et des vaisseaux*, 89(3), 13-18.

- Caussé, E. (2008). Intérêt du dosage de l'homocystéine en médecine générale. *20ème Forum Médical de Ranguel 16 octobre, France, 2-3.*
- Chango, A., Parrot-Rouland, F., Nicolas, J. (1999). Génétique moléculaire de la reméthylation de l'homocysteine. *Annales de biologie clinique, 57(1), 37- 42.*
- Chubarov, AS. (2021). Homocysteine Thiollance: *Biology and chemistry encyclopedia, 1(2), 445-459.*
- Cohen, JC., Noakes, T., Benade, AJ. (1988). Serum triglyceride responses to fatty meals: effects of meal fat content. *American journal of clinical nutrition, 47, 825-827.*
- Cordaro, M., Siracusa, R., Fusco, R., Cuzzocrea, S., Di paola, R., & Impellizzeri, D. (2021). Involvements of hyperhomocysteinemia in neurological disorders. *Metabolites, 11(1), 37.*
- Couch, SC., Isasi, CR., Karmally, W., Blaner, WS., Starc, TJ., Kaluski, D., Deckelbaum, RJ., Ginsberg, HN., Shea, S., Berglund, L. (2000). Predictors of postprandial triacylglycerol response in children: The Columbia University Biomarkers Study. *American journal of clinical nutrition, 72, 1119-1127.*
- Coujard, R., Poirier, J. (1980). *Précis d'histologie humaine. Paris: Masson.*
- Yao, D., Sun, N. (2014). Hyperhomocysteinemia accelerates collagen accumulation in the adventitia of balloon-injured rat carotid arteries via angiotensin II type 1 receptor. *International journal of molecular science, 15(11), 19487-19498.*
- Attias, D., & Lellouche, N., Pezel, T. (2018). *Cardiologie vasculaire. (8e éd.). Vernazobres-Grego, iKB, 83.*
- De Bree, A., Verschuren, WM., Blom, HJ., Kromhout, D. (2001). Association between B vitamin intake and plasma homocysteine concentration in the general Dutch population aged 20-65. *American journal of clinic nutrition, 73, 1027-1033.*

- De Bree, A., Verschuren, WM., Komhout, D., Kluijtmans, LA., Blom HJ. (2002). Homocysteine determinants and the evidence to what extent homocysteine determines the risk of coronary heart disease. *Pharmacol reviews*, 54, 599-618.
- De Jaeger, C., Fraoucene, N., Voronska, E., Cherin, P. (2010). Rôle de l'homocystéine en pathologie. *Médecine & Longévité*, 2(2), 73-86.
- Demuth, K., Drunat, S., Paul, JL., Moatti, N. (2000). Hyperhomocystéinémie et athérosclérose. *Médecine sciences*, 16(10), 1081-1090.
- Dee Unglaud, S. (2007). Physiologie Humaine. Une approche intégrée. 4ème édition. *Ed. Pearson Education*, 433-437.
- Dimitris, T., Christos, P., Gîorgos, G. (2005). Homocysteine : A Risk. Factor for Coronary Artery Disease. *Hellenic Journal of Cardiology*, 46, 59-67.
- Dionisio, N., Jardin, I., Salido, GM., Rosado, JA. (2010). Homocysteine, intracellular signaling and thrombotic disorders. *Current medicinal Chemistry*, 17(27), 3109-31197.
- Ducret, C. C. (2018). Hyperhomocystéinémie et pathologie oxydative, thèse de doctorat, Université de Paris.
- Eberhardt, RT., Forgione, MA., Cap, A., Leopold, JA., Rudd, MA., Tolliet, M., Heyrick, S., Stark, R., Klings, ES., Moldovan, NI., Yaghoubi, M., Goldschmidt-Clermont, PJ., Farber, HW., Cohen, R., Loscalzo, J. (2000). Endothelial dysfunction in a murine model of mild hyperhomocysteinemia. *Journal clinical investigation*, 106, 483-491.
- Edith, M., Girard, C.L., Guay, F. et Matte, J. (2010). Les taux d'homocystéine chez le porcelet nouveau-né : les façons et l'importance de les diminuer. *Porc Québec*, 48-49.

- Endemann, D. H., and E. L. Schiffrin. (2004). 'Endothelial dysfunction', *Journal American society nephrology*, 15(8), 1983-1992.
- Ferchich, S., Khelil, S., Gammoudi, I., Jaidane, Z., Chahed, H., Dandana, A., Noichri, Y., Chalghoum, A., Ernez, S., Jeridi, G., & Miled, A. (2010). Hyperhomocystéinémie et stress oxydant chez les insuffisants cardiaques. *Immuno-analyse & biologie spécialisée*, 25(4), 191-196.
- Ferrières, J. (2010). Dyslipidémies et risque cardiovasculaire : données épidémiologiques. *EMC-Endocrinologie – Nutrition*, 7(4), 1-8.
- Finkelstein JD. (1998). The metabolism of homocysteine: pathways and regulation. *European journal pediatrics*. 157 Suppl 2, 40-44.
- Ford, E., Smith, S., Stroup, D., Steinberg, K., Mueller, P., & Thacker, S. (2002). Homocystéine and cardiovascular disease: a systematic review of the evidence with special emphasis on case-control studies and nested case-control studies. *International journal of epidemiology*, 31(1), 59-70.
- Forstermann, U., Xia, N., Li, H. (2017). Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circulation research*; 35(3):116-122.
- Galluzzi, L., Vacchelli, E., Michels, J., Garcia, P., Kepp, O., Senovilla, I., Vitale, L., Kroemer, G. (2013). Effects of vitamin B6 metabolism on oncogenesis, tumor progression and therapeutic responses. *Oncogene*,1-10.
- Ganguly, P., & Alam, S. F. (2015). Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutrition journal*, 14(1), 1-10.
- Garcin, J M., Mayaudon, H., Bauduceau, B., Abouzahir, A., Burnat, P., Gardet, V., Bordier, L., Dupay, O., & Baigts, F. (2005). L'hyperhomocystéinémie est-elle un facteur de risque supplémentaire du syndrome métabolique ? *La revue de médecine interne*, 26(9), 695-702.

Girs, N., & Giet, D. (2006). Le dosage de l'homocystéine intéresse-t-il le médecin généraliste ? *Revue médicale de Liégé*, 61(5-6),352-36.

Guilland, JC., Lequeu, B. (1992). Les vitamines : Du nutriment au médicament. *EM internationals*, 357.

Hermann, W., Quast, S., Ulrich, M, Schiltze, H, Bodies, M, Geisel, J. (1999). Hyperhomocysteinemia in high-aged subjects: relation of B-vitamins, folic acid, renal function and the methylenetetrahydrofolatevreductase mutation. *Atherosclerosis*; 144(1), 91-101.

Ian, M., Leslie, M., Refsum, MD. (1977). Plasma Homocysteine as a Risk Factor for Vascular Disease: The European Concerted Action Project. *Jama*, 277(22), 1775-1781.

Jackson, K., Knapper-Francis, JM., Morgan, LM., Webb, DH., Zampelas, A., Williams, CM. (2003). Exaggerated postprandial lipaemia and lower post-heparin lipoprotein lipase activity in middle-aged men. *Clinical science*, 105, 457-466.

Jakubowski, H. (2017). Homocysteine Editing, Thioester chemistry, Coenzyme A, and the origin of Coded Peptide synthesis. *Life Basel*, 7(1), 6

Jay blank, B. (2009). Changes in serum homocysteine levels after roux in gastric by-pass surgery in severe obesity. Thesis Submitter for the degree of Master of Science. Wake Forest University, *North carolina*, 1, 7-19.

Kiechl, S., Willeit, J., Rungger, G., Egger, G., Oberhollenzer, F., Bonora, E. (1998). Alcohol consumption and atherosclerosis: what is the relation? Prospective results from the Bruneck Study. *Stroke* 29(5), 900-907.

Krebs, HA., Hems, R., Tyler, B. (1976). The regulation of folate and methionine metabolism. *The biochemical journal*,158(2), 341-53.

Lamas, GA, Boineau, R, Goertz, C, Mark, DB, Rosenberg, Y, Stylianou, M, Rozema, T, Majors, AK., Sengupta, S., Willard, B., Kinter, MT., Pyeritz, RE., & Jacobsen, DW. (2002). Homocysteine Binds to Human Plasma Fibronectin and Inhibits Its interaction With Fibrin. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 22(8), 1354-1359.

Laufer, EM., Hartman, TJ., Baer, DJ., Gunter, EW., Dorgan, GF., Campbell, WS., Clevidence, BA., Brown, ED., Albanes, A., Joud, JT., Taylor, PR. (2004). Effects of moderate alcohol consumption of folate and vitamin B12 status in postmenopausal women. *European journal of clinical nutrition*, 58(11), 1518-1524.

Lebreton, A., Bonneau, C., Bouvier, D., Albert, A., Ughetto, S., Mulliez, A. (2009). Dosage de l'homocystéine plasmatique, comparaison de deux méthodes : CLHP versus immunonéphélométrie. *Immuno-Analyse & Biologie Spécialisé*, 24(3), 155-159.

Lentz, SR. (2005). Mechanisms of homocysteine-induced atherothrombosis. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 3(8), 1646-1654.

Li, D., Zhao, Q., Huang, X., Zhang, C., Godfrey, O., & Zhang, W. (2020). Association of genetic and epigenetic variants in one-carbon metabolism gene with folate treatment response in hyperhomocysteinemia. *European Journal of Clinical Nutrition*, 74(7), 1073-1083.

Loup-Leuciuc, A., Loup, PJ., Lombardi, T., Samson, J. (2011). Carence en vitamine B12 (1re partie) : mise au point. *Médecine Buccale Chirurgie Buccale*, 17, 211-224.

Majumder, A. (2023). Targeting homocysteine and hydrogen sulfide balance as future therapeutics in cancer treatment. *Antioxidants*, 12(8), 15-20.

Maron, BA., & Loscalzo, J. (2009). The Treatment of Hyperhomocysteinemia. *Annual review of medicine*, 60, 39-54.

Mato, J., Alvarez, L., Ortiz, p., Pajares, MA. (1997). S-adenosylmethionine synthesis: Molecular mechanisms and clinical implications. *Pharmacology & Therapeutics*, 73(3), 265-280.

McCaddon, A., Miller, JW. (2023). Homocysteine-a retrospective and prospective appraisal. *Frontiers in Nutrition*, 10, 1-12

McGill, HC Jr., McMahan, CA., Herderick, EE., Malcom, GT., Tracy, RE., Strong, JP. (2000). Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *American journal of clinic nutrition*, 72, 1307-1315.

McGill, HC., McMahan, CA., Malcom, GT., Oalman, MC., Strong, JP. (1995). Relation of glycohemoglobin and adiposity to atherosclerosis in youth. Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth (PDAY) research group. *Arteriosclerosis, Thrombosis and vascular Biology*, 15, 431-40.

Mikawa, T. (1999). Cardiac lineages. In: Harvey RP, Rosenthal N, editors. *Heart development*. San Diego CA: Academic Press, 19-33.

Moretti, R., Giuffré, M., Caruso, P., Gazzin, S., & Tiribelli, C. (2021). Homocysteine in neurology: A possible contributing factor to small vessel disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4), 20-51.

Morozova, S., Suc-Royer I, Auwerx J, (2004). Modulateurs du métabolisme du cholestérol et avenir du traitement de l'athérosclérose. *Médecine/Sciences*, 20, 6-7.

Mouchabac, S. (2008). Homocystéine, hyperhomocystéinémie et dépression. *Neuropsychiatrie : Tendances et débats*, 32(9), 9-18.

Mudd, SH., Finkelstein, JD., Refsum, H., Ueland, PM., Malinow, MR., Lentz, SR. (2000). Homocysteine and its disulfide derivative: a suggested consensus terminology. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular biology*, 20(7), 1704-1706.

Nahin, RL., Lindblad, L., Lewis, EF. (2013). Oral high-dose multivitamins and minerals after myocardial infarction: a randomized trial. *Annals of international medicine*, 159(12), 797-805.

Naseem, KM. (2005). The role of nitric oxide in cardiovascular diseases. *Molecular aspects of medicine*, 26(1-2), 33-65.

Norland, L., Grubb, A., Fex, G., Leksell, H., Nilson, JE., Schenk, H., Hultberg, B. (1998). The Increase of Plasma homocysteine concentration with age is partly due to the deterioration of renal function as determined by plasma cystatin c. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 36, 175-178.

Nygad, O., Vollset, SE., Refsum, H. (1995). Total Plasma Homocysteine and Cardiovascular Risk Profile: The Hordaland Homocysteine Study. *Jama*, 274, 1526–1533.

Padovani, D. (2017). Un Nouveau Lien Entre des taux élevés d'homocystéine, Les cancers et les maladies neurodégénératives. *Médecine/Sciences*, 33(5), 494-497.

Paganelli, F., Mottola, G., Fromonot, J., Marlinge, M., Deharo, P., Guieu, R., & Ruf, J. (2021). Hyperhomocysteinemia and cardiovascular disease: Is the ADENOSINERGIC system the missing link? *International journal of molecular sciences*, 22(4), 1690.

Pate, RR., Pratt, M., Blair, SN., Haskell, WL., Macera, CA., Bouchard, C., Buchner, D., Ettinger, W., Heath, GW., King, AC. (1995). Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *Jama* 273:402-407.

Perta-Kaján, J., Twardowski, T., Jakubowski, H. (2007). Mechanisms of homocysteine toxicity in humans. *Amino Acids*, 32: 561-72.

Pfeiffer, CM., Hughes, JP., Lacher, DA., Bailey, RL., Berry, RJ., Zhang, M. (2012). Estimation of Trends in Serum and RBC Folate in the U.S. Population from Pre- to

Postfortification Using Assay-Adjusted Data from the NHANES 1988–2010. *The journal of nutrition*, 142(5), 886-893.

Physiologie Humaine. Une approche intégrée. 4ème édition. *Ed. Pearson Education*, 433-437.

Refsum, H., Nurk, E., Smith, D., Ueland, PM., Gjesdal, CG., Bjelland, I., Tverdal, A., Tell, GS., Nygard, O., Vollset, SE. (2006). The Hordaland Homocysteine study: A Community-Based Study of homocysteine, its determinants, and associations with disease. *The journal of nutrition*, 136, 1731-1740.

Refsum, H., Smith, D., Ueland, PM., Nexø, E., Clarke, R., McPartlin, J., Johnston, C., Engbaek, F., Schneede, J., McPartlin, C., Scott, JM. (2004). Facts and recommendations about total homocysteine determinations: An expert opinion. *Clinical chemistry*, 50, 30-32.

Rimm, EB., Giovannucci, EL., Willett, WC., Colditz, GA., Ascherio, A., Rosner, B., Stampfer, MJ. (1991). Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet*, 338, 464-468.

Roblin, X., Pofelski, J. et Zarski, J.P. (2007). Rôle de l'homocystéine au cours de la stéatose hépatique et de l'hépatite chronique C. *Gastroenterol Clin Biol*, 31, 415-420.

Ruddon, R. W. (2007). Cancer Biology. United Kingdom: *Oxford University Press*, USA.

Schäffler, A., Menche N. (2004). Anatomie Physiologie Biologie. *Ed. Maloine, Paris*: 261-290.

Sengupta, S., Wehbe, C., Majors, AK., Ketterer, ME., DiBello, PM., Jacobsen, DW. (2001). Relative roles of albumin and ceruloplasmin in the formation of homocysteine, homocysteine-cysteinemixed disulfide and cystine in circulation. *Journal of biological chemistry*, 276, 46896-46904.

Serraj, K., Federici, L., Kaltenbach, G., Andrès, E. (2008). Anémies carencielles du sujet âgé. *Presse Médicale*, 37(9), 1319-1326.

Silverthorn, D., Ober, WC., Silverthorn, A., Johnson, B. (2007). Physiologie

Soedamah-Muthu SS, Fuller JH, Mulnier HE, Raleigh VS, Lawrenson RA, Colhoun HM. All- cause mortality rates in patients with type 1 diabetes mellitus compared with a non-diabetic population from the UK general practice research database, 1992–1999. *Diabetologia*, 49, 660-6.

Stampfer, MJ., Colditz, GA., Willett, WC., Speizer, FE., Hennekens, CH. (1988). A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. *New England journal of medicine*, 319(5), 267-273.

Stanger, O., Herrmann, W., Pietrzik, K., Fowler, B., Geisel, J., Dierkes, J. (2003). Homocysteine, German, Austrian and Swiss Homocysteine Society: Consensus Paper on the Rational Clinical Use of Homocysteine, Folic Acid and B-Vitamins in Cardiovascular and Thrombotic Diseases: Guidelines and Recommendations. *Clinical chemistry laboratory medicine*, 41(11), 1392-1403.

Sun, T., Ghosh, A., Eren, M., Miyata, T., Vaughan, DE. (2019). PAI-1 contributes to homocysteine-induced cellular senescence. *Cellular Signaling*, 64, 109-114.

Tewari, P., Zhang B., Bluestein, B. (2004). Analytical and Clinicat Evaluation of the Bayer AD VIA Centaur Homocysteine Assay. *Clinica Chimica Acta*, 342, 171-178.

Thomas, D. (2016). Epidemiology of smoking: An update. *Archive des maladies du coeur vaisseau Pratique*, 245, 4-9.

Ueland, PM., Refsum, H., Beresford, SA., Vollset, SE. (2000). The controversy over Homocysteine and cardiovascular risk. *The American journal of clinical nutrition*, 72(2), 324-332.

Ueland, PM., Nygard, O., Vollset, SE., Refsum, H. (2001). The Hordaland Homocysteine Studies. *Lipids*, 36, 33-39.

Van Beynum, IM., Heijer M., Thomas, CM., Afman, L., Oppenraay-van E., Blom, HJ. (2005). Total homocysteine and its predictors in Dutch children. *The American journal of clinical nutrition*, 81(5), 1110-1116.

Veauville, A., Acquaviva-Bourdain, C., Nowoczyn, M., Read, MH., Corne, C., Dessein, AF. (2020). Recommandations concernant l'analyse de la chromatographie des acides aminés. *Annales Biologie Clinique*, 78(5), 555-564.

Vermeulen, E., Stehouwer, C., Twisk, J., van den Berg, M., de Jong, S., Mackaay, A. Rauwerda, J. (2000). Effect of homocysteine-lowering treatment with folic acid plus vitamin B6 on progression of subclinical atherosclerosis: a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 355(9203), 517-522.

Vigué, J., Orte, ME. (2004). Atlas d'anatomie humaine. Edition DésIris ; 276.

Williams, R., & Maggiore, J. (1999). Hyperhomocysteinemia: Pathogenesis, clinical significance, laboratory assessment, and treatment. *Laboratory Medicine*, 30(7), 468-475.

Wu, Z., Jin, F., Wang, L., Zhao, Y., Jiang, Y., Li, J. (2019). Antioxidant effects of baoyuan decoction on dysfunctional erythrocytes in high-fat diet-induced hyperlipidemic ApoE (-/-) Mice. *Oxidative medicine cellular Longevity*, 20(4), 184-190.

Yang, Q., Civelek, M. (2020). Transcription factor KLF14 and metabolic syndrome. *Frontiers Cardiovascular medicine*. 7(91), 110-119.

Yuan, D., Chu, J., Lin, H., Zhu, G., Qian, J., Yu, Y., Yao, T., Ping, F., Chen, F., & Liu, X. (2023). Mechanism of homocysteine-mediated endothelial injury and its consequences for atherosclerosis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9, 1109445.

Zaric, BL., Obradovic, M., Bajic, V., Haidara, M. A., Jovanovic, M., & Isenovic, E. R. (2019). Homocysteine and hyperhomocysteinemia. *Current Medicinal Chemistry*, 26(16), 2948-2961.

Zhang, T., Lu, R., Chen, Y., Yuan, Y., Song, S., Yan, K. (2020). Hyperhomocysteinemia and dyslipidemia in point mutation G307S of cystathionine beta-synthase-deficient rabbit generated using CRISPR/Cas9. *Lipids Health Dis.* 19, 224.

Zhou, J., Austin, RC. (2009). Contributions of hyperhomocysteinemia to atherosclerosis: causal relationship and potential mechanisms. *Biofactors*, 35(2), 120-129.

Zhou, L., Liu, J., An, Y., Wang, Y., Wang, G. (2022). Plasma homocysteine level is independently associated with conventional atherogenic lipid profile and remnant cholesterol in adults. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9(1), 16-21.

Résumé

L'homocystéine (Hcy) est un acide aminé soufré, synthétisé au niveau intracellulaire à partir de la méthionine. Dans les conditions physiologiques, un équilibre entre la formation et la dégradation d'Hcy est présent. En cas d'excès, l'hyperhomocystéinémie (HHcy) peut causer énormément d'altérations moléculaires et cellulaires.

L'objectif principal de cette étude est de clarifier la relation entre l'HHcy et certaines pathologies vasculaires et neurodégénératives, en plus du cancer, en expliquant les mécanismes par lesquels l'Hcy exerce son effet pathogène.

Les études épidémiologiques ont montré que l'HHcy est associée à un risque accru de maladies cardiovasculaires. Ainsi, l'Hcy est considéré comme un facteur de risque d'athérosclérose et de thrombose en raison de ses effets délétères sur les différentes parties du vaisseau sanguin. Les mécanismes impliqués dans ces associations incluent la dysfonction endothéliale, induite par la production du stress oxydatif, la diminution de NO, la prolifération des cellules musculaires lisses, et l'altération de l'hémostase.

L'Hcy est également liée au développement des maladies neurodégénératives, notamment la maladie d'Alzheimer, en affectant les cellules nerveuses et les vaisseaux sanguins dans le cerveau.

De plus, l'HHcy est associée à un risque accru de divers types de cancers, en induisant des dommages au niveau de l'ADN.

Mots clés : Homocystéine, Hyperhomocystéinémie, Pathologies cardiovasculaires, Maladie d'Alzheimer, Cancer.

Abstract

Homocysteine (Hcy) is a sulfur amino acid, synthesized intracellularly from the metabolism of methionine. There is a balance in the metabolism of Hcy at physiological conditions. At high level, the hyperhomocysteinemia (HHcy) can cause enormous cellular and molecular alterations.

The main objective of this study is to clarify the relationship between HHcy and some vascular and neurodegenerative pathologies, in addition to cancer, by explaining the mechanisms by which Hcy exerts its pathogenic effect.

The main objective of this study is to clarify the relationship between elevated homocysteine and some vascular and neurodegenerative diseases, as well as cancer, by explaining the mechanisms by which homocysteine exerts its pathogenic effect.

Epidemiological studies have shown that HHcy is associated with an increased risk of cardiovascular diseases. Thus, Hcy is considered as a risk factor for atherosclerosis and thrombosis due to its deleterious effects on different parts of the blood vessel. Mechanisms involved in these associations include endothelial dysfunction, induced by the production of oxidative stress, decreased NO, smooth muscle cell proliferation, and impaired hemostasis.

Hcy is also linked to the development of neurodegenerative diseases, including Alzheimer's disease, by affecting nerve cells and blood vessels in the brain.

In addition, HHcy is associated with an increased risk of various types of cancer, by inducing DNA damage.

Keywords : Homocysteine, hyperhomocysteinemia, cardiovascular diseases, Alzheimer's disease, Cancer.

ملخص

الهوموسستيين هو عبارة عن حمض أميني مكبرت، يتشكل من ميتابوليزم الميثيونين. في الظروف الفيزيولوجية الطبيعية، يوجد دائما توازن في ميتابولزم الهوموسستيين.

إن ارتفاع الهوموسستيين في بلازما الدم يعتبر عاملاً مستقلاً في تصلب شرايين القلب، حيث يؤدي إلى اختلالات جزيئية وخلوية عديدة.

الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو توضيح العلاقة بين ارتفاع الهوموسستيين وبعض أمراض الأوعية الدموية والتنكس العصبي، بالإضافة إلى السرطان، وذلك من خلال شرح الآليات التي يمارس بها الهوموسستيين تأثيره الممرض.

أظهرت الدراسات الباثية أنّ ارتفاع الهوموسستيين يرتبط بزيادة خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية. وبالتالي، يعتبر الهوموسستيين عامل خطر لتصلب الشرايين والتخثر بسبب آثاره الضارة على مختلف أجزاء الأوعية الدموية. تشمل الآليات المشاركة في هذه الارتباطات الخلل البطاني، الناجم عن إنتاج الإجهاد التأكسدي، تقليل أكسيد النيتريك (NO)، انتشار خلايا العضلات الملساء، وتغيير الإرقاء.

ويرتبط الهوموسستيين أيضاً بتطور أمراض التنكس العصبي، بما في ذلك مرض الزهايمر، من خلال التأثير على الخلايا العصبية والأوعية الدموية في الدماغ.

بالإضافة إلى ذلك، يرتبط ارتفاع الهوموسستيين بزيادة خطر الإصابة بأنواع مختلفة من السرطان، عن طريق تحفيز تلف الحمض النووي.

الكلمات المفتاحية: الهوموسستيين، ارتفاع الهوموسستيين، أمراض القلب والأوعية الدموية، مرض الزهايمر، السرطان.