

L'hyperhomocystéinémie et taux abaissé des folates

*Facteur de risque de la
maladie d'Alzheimer*

Plan: homocystéinémie (risque CV et démences)

Homocystéine et risque CV et d'AVC

- métabolisme et causes de modifications des taux: 4-5
- épidémiologie (homocystéinémie et MTHFR): 6
- homocystéine et épaisseur intima-média: 7
- atteinte des petites et grosses artères: 8
- **risque d'infarctus et d'AVC et infarctus**: 9-10
- méta-analyse de 2002: 11
- **supplémentation en acide folique et vit B₁₂**: 13-17

Conclusions homocystéine et risque CV et d'AVC: 18

Homocystéinémie et démences

- homocystéine et leucoaraïose: 20-21
- homocystéine et Alzheimer: 21-24
- **effets de la supplémentation en acide folique et vitamine B₁₂**: 25

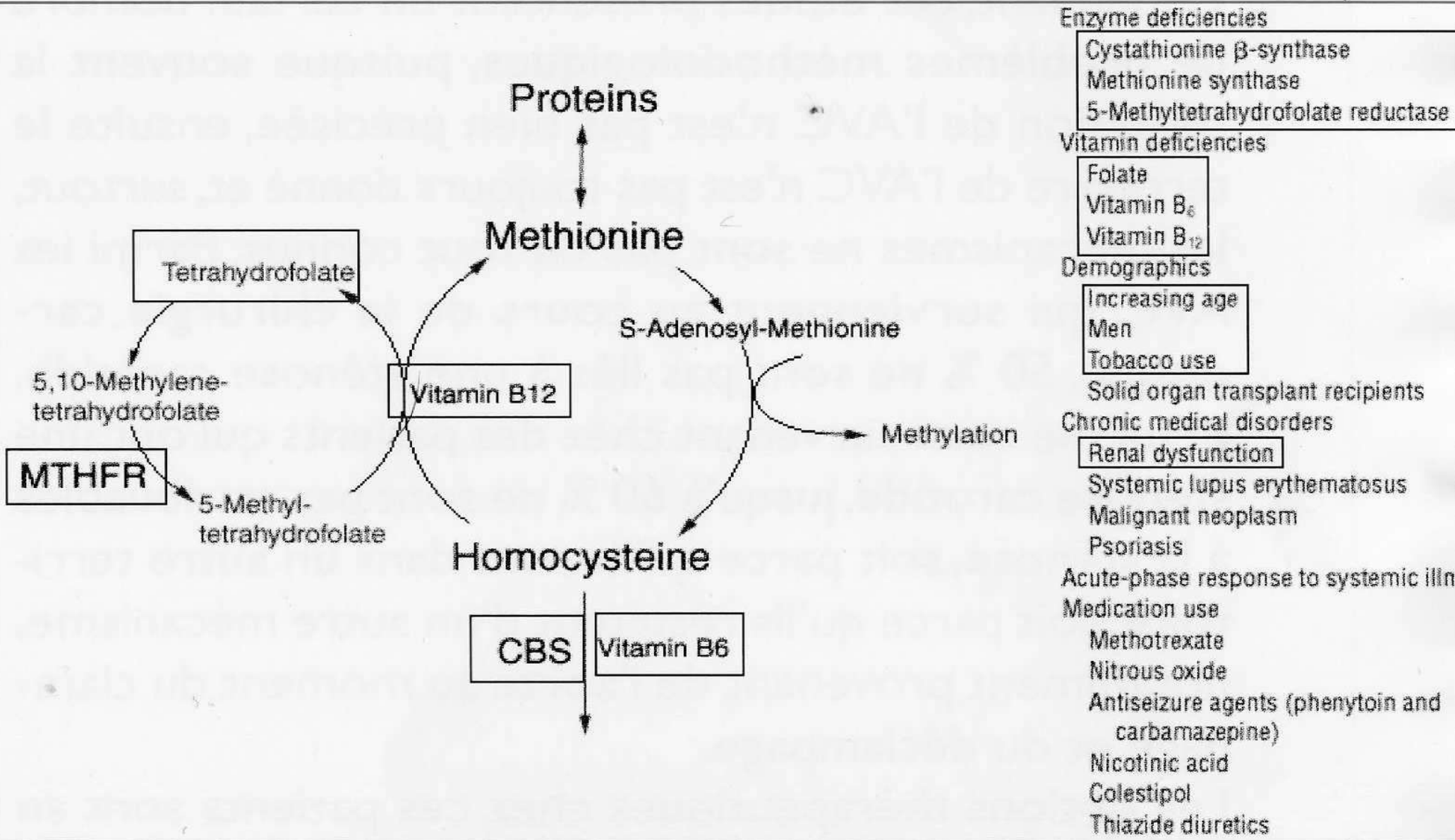
Conclusions sur homocystéinémie et démences ou maladie d'Alzheimer: 26

***Quid du risque
d'hyperhomocystéinémie ?
Effets du traitement par folate et
Vit B₁₂***

***pour les événements
cardio-vasculaires***

Homocystéine

Métabolisme et causes de modifications du taux



Variation du taux d'homocystéine en fonction des autres facteurs de risque et pathologies associées

en $\mu\text{mol/L}$: tabac (+0,29), PAS:+10mm Hg (+0,05), diabète (-0,98) antécédent d'AVC (+1,32), d'infarctus (+1,74), d'HTA (+0,59)

Table 2. Associations Between Cardiovascular Risk Factors and Total Homocysteine*

Characteristic	β Coefficient	95% CI
Age (per year)	0.19	0.15 to 0.24†
Female (women vs men)	-1.42	-2.19 to -0.65†
Smoking (yes vs no)	1.29	0.43 to 2.15†
Body mass index (per 10 kg/m ²)	0.40	-1.0 to 0.95
Blood pressure (per 10 mm Hg)		
Systolic	0.05	-0.22 to 0.13
Diastolic	0.03	-0.27 to 0.35
Hypertension (yes vs no)	0.59	-0.23 to 1.41
Total cholesterol (mmol/L)	0.12	-0.18 to 0.42
HDL cholesterol (mmol/L)	0.36	-0.58 to 1.31
Diabetes mellitus (yes vs no)	-0.98	-2.79 to 0.83
Previous myocardial infarction (yes vs no)	1.74	0.52 to 2.97†
Previous stroke (yes vs no)	1.32	-0.23 to 2.88

* The β coefficients reflect the mean change in total homocysteine level with the change in characteristic by 1 "unit": eg, in smokers, the mean total homocysteine level is 1.29 $\mu\text{mol/L}$ (95% CI, 0.43 to 2.15) higher than in nonsmokers, and an increase of 10 mm Hg in systolic blood pressure is associated with an increase in total homocysteine level of 0.05 $\mu\text{mol/L}$ (95% CI, -0.22 to 0.13). Results are adjusted for age and sex, by linear regression analysis. One subject with a homocysteine level of 202 $\mu\text{mol/L}$ was excluded. CI indicates confidence interval; HDL, high-density lipoprotein. † Statistically significant association ($P < .05$).

Homocystéinémie : cardiopathies ischémiques et accidents vasculaires cérébraux

-Une métaanalyse de 72 études de la MTHFR (gène de la méthylène tetrahydrofolate reductase) et 20 études prospectives d'homocystéinémies:

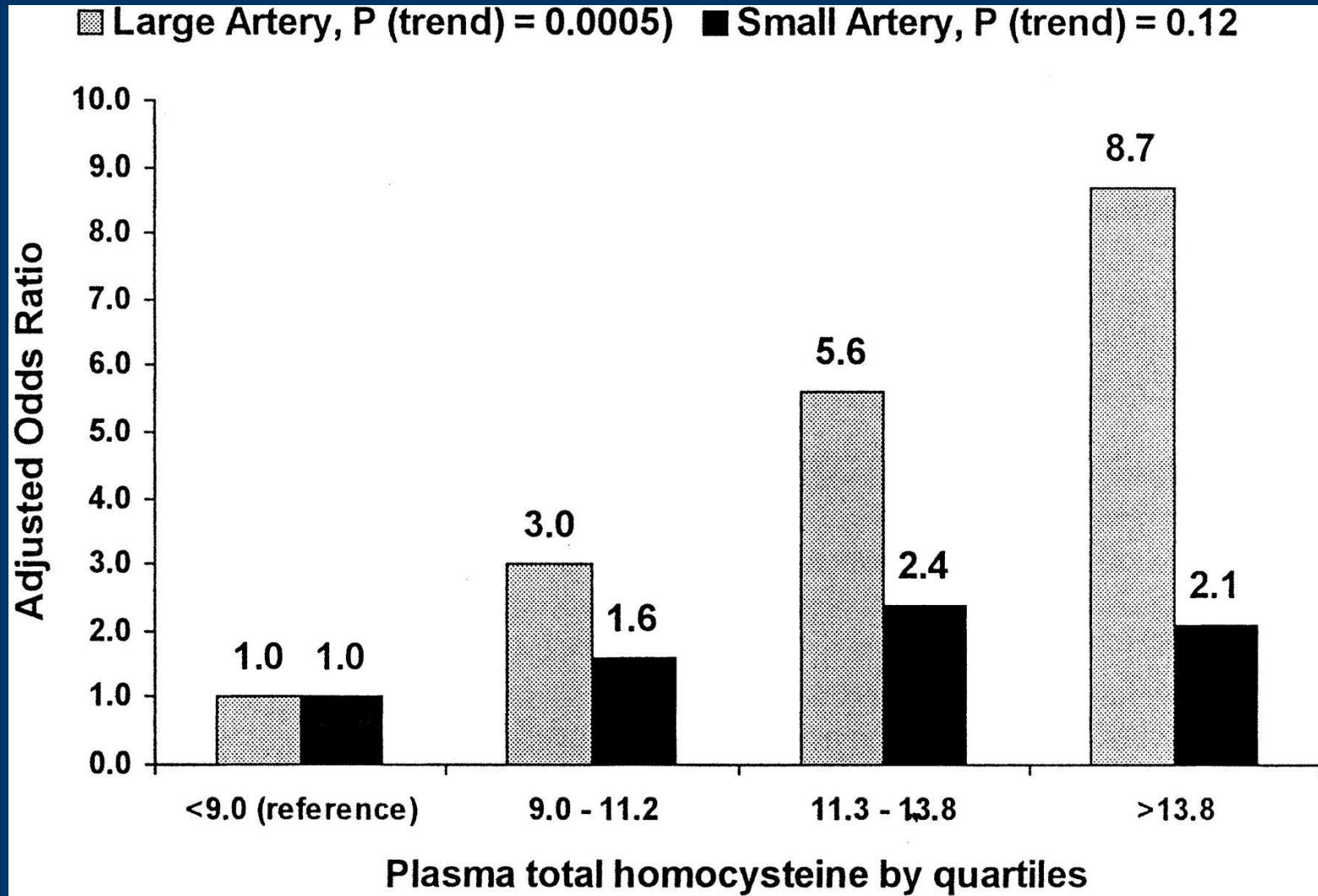
- * une **augmentation de 5 $\mu\text{mol/L}$ d'homocystéine** est associée à une **augmentation des cardiopathies ischémiques de + 42%** et d' **AVC de + 59%**
- * une **diminution de 3 $\mu\text{mol/L}$ d'homocystéine** est associée à une **diminution des cardiopathies ischémiques de - 16%** et des **AVC de - 24%**

Circulation. 1999; 100: 1154 –1160
BMJ. 2002; 325: 1202

Liens entre homocystéinémie et épaisseur intima-média des carotides

- Plusieurs études avaient montré un *lien entre l'épaisseur intima-média (EIM) et l'homocystéinémie* de plus l'acide nicotinique (niaspan LP*) ralentit l'épaississement intima média et diminue le taux d'homocystéine
- Méta-analyses reprenant 54 études :**
pas de mise en évidence d'un lien entre l' EIM et les niveaux d'homocystéinémie chez des sujets sains.

Association entre les quartiles d'homocystéine et le risque d'atteinte des larges ou petites artères ajusté à l'âge, au sexe, aux facteurs de risque, et aux antécédents vasculaires



Eikelboom, J. W. et al. Stroke 2000;31:1069-1075

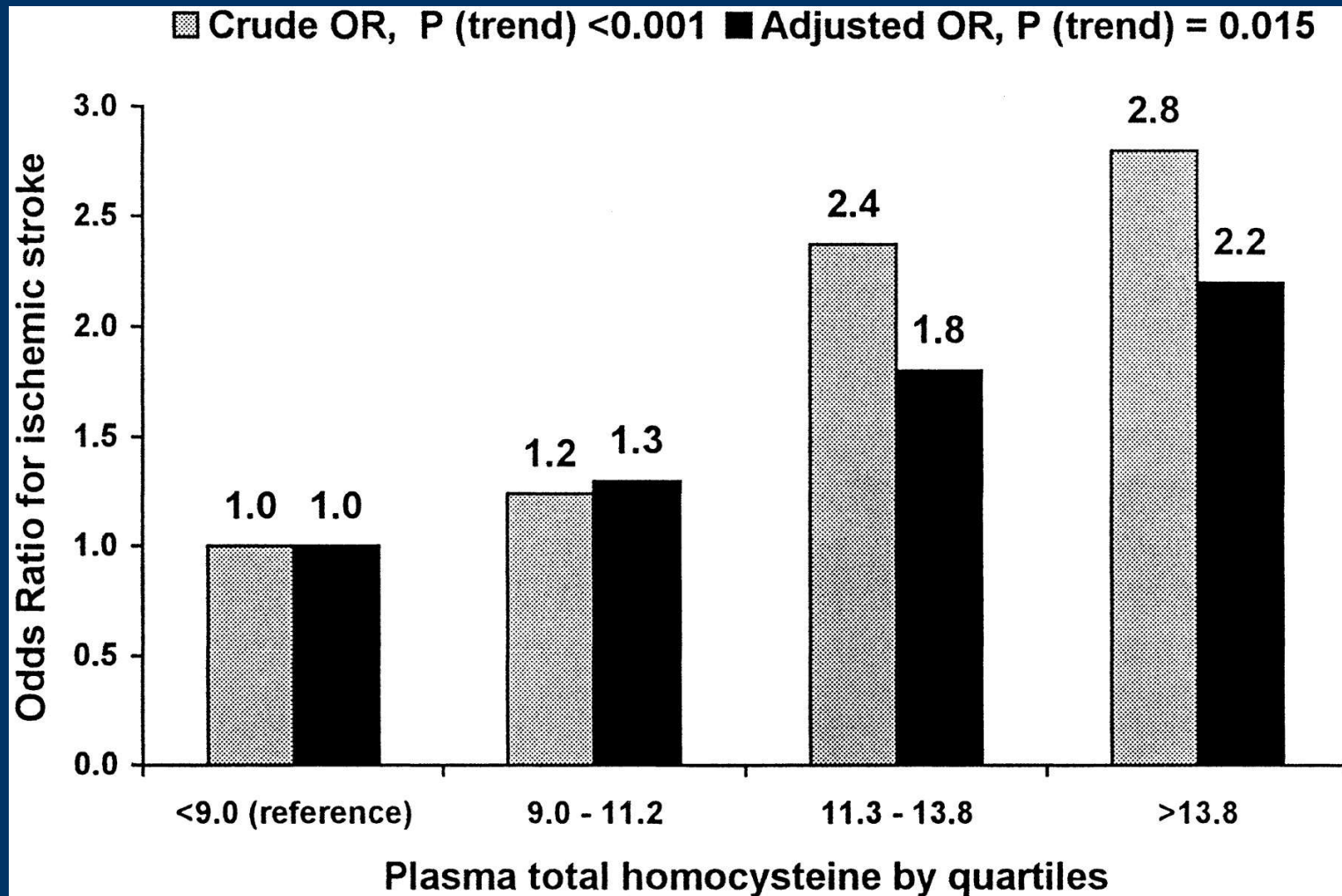
Risque relatif d'infarctus d'AVC et taux d'homocystéine > ou < à 18.5 µmg/l

Table 4. Association Between Total Homocysteine Level and Myocardial Infarction and Stroke by Several Potential Modifiers*

Modifiers	Myocardial Infarction			Stroke			Combined, OR (95% CI)
	Exposed	Nonexposed	OR (95% CI)	Exposed	Nonexposed	OR (95% CI)	
Age, y							
55-74	17/56	48/381	1.85 (0.96-3.55)	12/56	42/381	1.53 (0.75-3.14)	1.70 (1.01-2.88)
≥75	14/22	25/74	1.60 (0.69-3.70)	33/22	33/74	3.21 (1.52-6.76)	2.42 (1.27-4.61)
Sex							
Male	21/40	48/161	1.58 (0.83-2.97)	18/40	27/161	1.84 (0.88-3.87)	1.69 (0.99-2.92)
Female	10/38	25/294	2.11 (0.89-4.97)	27/38	48/294	2.48 (1.27-4.85)	2.33 (1.29-4.22)
Smoking							
No	24/52	53/352	2.21 (1.21-4.05)	29/52	55/352	2.16 (1.18-3.98)	2.23 (1.38-3.62)
Current	7/26	19/103	0.99 (0.37-2.81)	14/26	18/103	1.77 (0.69-4.53)	1.44 (0.67-3.10)
Hypertension							
No	17/61	49/322	1.06 (0.54-2.09)	16/61	38/322	1.31 (0.64-2.69)	1.14 (0.67-1.97)
Yes	13/17	17/126	4.80 (1.93-11.9)	19/17	34/126	2.65 (1.14-6.15)	3.67 (1.79-7.51)

*Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) are age and sex adjusted. Exposed indicates number of cases/controls among the exposed (homocysteine level, ≥ 18.6 µmol/L); nonexposed, number of cases/controls among the nonexposed (homocysteine level, ≤ 18.5 µmol/L).

Risques d'AVC et quartiles d'homocystéinémie



Eikelboom, J. W. et al. Stroke 2000;31:1069-1075

Homocystéine et risque cardio-vasculaire

Méta-analyse de 2002

- Pour des **études cas-témoins anciennes**, ***l'hyperhomocystéinémie serait un facteur de risque cardiovasculaire***, en contradiction avec des études plus récentes de **cohortes prospectives**
- 30 études prospectives ou rétrospectives, avec 5073 cas de cardiopathie ischémique et 1113 AVC ont été inclus
- **Dans les études rétrospectives: corrélation avec le risque CV**
- Dans les **études prospectives**: un ***taux d'homocystéine < de 25% aux valeurs habituelles*** (3 μ mol/l) est associé à une **diminution du risque de -11% pour la cardiopathie ischémique et de -19% pour l'AVC**
- Un ***taux élevé est faiblement prédictif du risque CV*** (sujet sain)

JAMA 2002; 288: 2015-2022

***Réduction du risque
cardio-vasculaire dans les
hyperhomocystéinémies par
les Vitamines B et l'acide
folique***



Métaanalyse et HOPE

supplémentation acide folique + vit B₁₂

- **Métaanalyse:** 14 000 sujets

* *Absence de de bénéfice de la vitamine B₁₂ sur les coronaropathies* OR 0.99

* *Absence de bénéfice sur les AVC* OR 0.89

Clinical Nutrition & Metabolic Care. 10(1): 32-39, January 2007

- **HOPE 2:** 5528 sujets randomisés, traitement actif par vit B₁₂+acide folique+vit B₆, *pas de bénéfice sur les événements cardiovasculaires sauf les AVC:*

* AVC, IDM et décès CV (RR 0.95)

* **AVC** (RR 0.75; p = 0.03)

N Engl J Med 2006 ; 354.

HOPE 2: effets de la baisse du taux d'homocystéine sur les événements cardio-vasculaires majeurs

acide folique + vitamines B₆ et B₁₂

Critère principal et décès toutes causes

	Traitement N=2758	Placebo N=2764	RR (IC 95%)	p
Décès CV, IDM, AVC	519 (18.8%)	547 (19.8%)	0.95 (0.84-1.07)	0.41
Décès CV *	279 (10.0%)	291 (10.5%)	0.96 (0.81-1.12)	0.59
IDM*	341 (12.4%)	349 (12.6%)	0.98 (0.85-1.14)	0.82
AVC*	111 (4.0%)	147 (5.3%)	0.75 (0.59-0.97)	0.03
Décès total	470 (17.0%)	475 (17.2%)	0.99 (0.88-1.13)	0.94

*Tous les patients avec suivi

Lone E. ESC 2006 : Hot Lines
N Engl J Med 2006 ; 354 157; 1567-77

Absence de réduction des événements cardio-vasculaires par les folates et vitamine B₁₂

Infarctus du myocarde

	Traitement	Témoins	OR (IC 95%)	p
HOPE -2	12.4%	12.6%	0.98 (0.83-1.15)	0.77
NORVIT	17.6%	16.7%	1.06 (0.90-1.26)	0.49
VISP	6.3%	6.7%	0.93 (0.72-1.21)	0.61
Total	784/6444 12.2%	783/6476 12.1%	1.00 (0.90-1.11)	0.98

P heterogeneity= 0.98

AVC

	Traitement	Témoins	OR (IC 95%)	p
HOPE -2	4.0%	5.3%	0.94 (0.82-1.07)	0.36
NORVIT	2.6%	2.6%	1.08 (0.92-1.27)	0.34
VISP	8.4%	8.1%	0.96 (0.81-1.15)	0.67
Total	312/6444 4.8%	344/6476 5.3%	0.91 (0.78-1.06)	0.23

P hétérogénéité = 0.23

Lone E. ESC 2006 : Hot Lines

Réduction des événements cardiovasculaires par Vit B₁₂, B₆ et acide folique (prévention secondaire post infarctus) étude NORVIT

- 3.749 hommes traités par vit B₆ dose forte, acide folique +vit B₆+vit B₁₂, ou acide folique +vit B₁₂, ou vit B₆ forte dose suivi de 40 mois
- **La moyenne de l'homocystéinémie est réduite de 27% dans le groupe: Acide folique + Vit B₁₂**
- L'association vit B₁₂, B₆, acide folique, ou la vit B₆ seule ou avec l'acide folique **ne réduisent pas les événements cardiovasculaires y compris les AVC; le groupe recevant la triple association voit le risque augmenter de 22% !**

Supplémentation par acide folique: cardiopathies ischémiques et accidents vasculaires cérébraux

Prévention primaire

- **Huit essais randomisés**, comptant **16 841 patients** ayant eu des antécédents (quelques AVC, coronariens, insuffisance rénale, dysplasies oesophage)
- **Réduction de 18% du risque d'AVC après supplémentation par acide folique** (RR 0.82)
- Effet maximum si la supplémentation > à 36 semaines (RR 0.71), **réduction de l'homocystéine > 20%** (RR 0.77), absence d'enrichissement en céréales (RR 0.75), absence d'antécédent d'AVC (RR 0.75),

NB: une seule étude avec antécédent d'AVC

Lancet 2007; 369:1841-2

Conclusions: *homocystéine, risque cardio vasculaire et cérébro-vasculaire*

- * L'homocystéinémie élevée, atteint de préférence les larges artères
 - * Un lien entre le taux d'homocystéinémie et l'épaisseur intima-médiane ne semble pas exister
 - * ***Pour une augmentation du taux d'homocystéinémie de 5 μ mol, le risque d'infarctus est augmenté de + 42 % et celui des AVC de + 59 %***
 - * ***Un taux abaissé d'homocystéine voit diminuer les événements cardiovasculaires y compris les AVC***
un taux élevé est faiblement prédictif
 - * ***L'utilisation de suppléments vitaminiques n'est pas recommandée dans la prévention CV*** des patients à risque vasculaire élevé, avec ou sans insuffisance rénale modérée
 - * Les ***effets sur le risque d'AVC montrent une tendance sur la réduction du risque*** qui reste à confirmer avec l'acide folique et la vit B₁₂
-
-

Homocystéine et risque de démences



Homocystéine et leucoaraïose

L'hyperhomocystéinémie est un *facteur de risque indépendant de l'atteinte diffuse des petites artères perforantes* avec création d'ischémie diffuse *en rapport avec une dysfonction endothéliale* (association avec les marqueurs de dysfonction endothéliale: ICAM et thrombomoduline) par lésions directes ou création d'une réponse inflammatoire.

L'hyperhomocystéinémie qui est nettement en cause dans la leucoaraïose l'est beaucoup moins dans les microathéromes des artérioles perforantes responsables d'infarctus lacunaires (augmentation modeste de l'homocystéinémie)

Polymorphisme du gène de la méthylentetrahydrofolate reductase (MTHFR): le génotype TT, est associé dans 1/4 des hyperhomocystéinémies

Ahama Hassan Brain (2004), 127,

Homocystéine-Folates-Vitamines B12 et B6

- L'homocystéine est un acide aminé soufré éliminé de la circulation sous forme de méthionine ce qui nécessite folates et vitamine B₁₂; elle peut être transformée en cystéine en présence de vit B₆
- Des **taux élevés d'homocystéine** sont un **facteur de risque indépendant de leucoaraïose et d'hypersignaux de la substance blanche** visualisés en IRM

Arch Neurol. 2002;59:787-793

Stroke.2005;36:1207-1211

- **On retrouve dans certaines maladies d'Alzheimer un taux abaissé de folates avec un déficit en thiamine et vit B₁₂**

Am J Med Sci 1989;298(1) : 20-7

- **Taux abaissé de folates dans le LCR de maladie d'Alzheimer à début tardif**

J Neural Transm 2001;108(1) :93-9

Homocystéine et risque de démences

- **Mécanismes** - Toxicité vasculaire sur les cellules endothéliales avec perte de fonction de la barrière hémato-méningée
 - Neurotoxicité directe
- Des **taux élevés d'homocystéine sont associés à des altérations de la substance blanche** avec des hypersignaux en IRM

Stroke 2005; 36: 1207-1211

- Des **déficiences en folates et un taux élevé d'homocystéine sont associés à un risque d'Alzheimer** ; 370 sujets non atteints sont suivis 3 ans, lorsque les **taux de Vit B12 et de folates sont initialement bas** le **risque d'Alzheimer est doublé**

Kungsholmen Project Wang et al. Neurology 2002;56:1188-94

Homocystéine et risque de démences

- Cohorte italienne de 816 sujets suivis 4 ans; ***l'hyperhomocystéinémie > 15 µmol/l augmente le risque de MA*** (RR 2.11) et de démence (2.08)
Une ***faible concentration de folates*** (< 11;8 nmol/l) est aussi ***associée*** indépendamment du taux d'homocystéine, ***à la maladie d'Alzheimer (RR 1.98)*** et à une démence (RR 1.87) Am J Clin Nutr 2005;82:636–43.
- **Cohorte mexicaine** de 1779 sujets âgés de 60 à 101 ans suivis 4 à 5 ans: un ***taux élevé d'homocystéine est un facteur de risque indépendant de démence*** et déclin cognitif (HR 2.39)
- ***Un taux élevé de vit B12 peut réduire le risque***
- Il existerait concernant l'association à une démence, une ***courbe en U pour le taux de Vit B12***, mais pas de relation avec les folates des globules rouges; cela expliquerait des déclin cognitifs rapides après des supplémentations en folates et vit B12 Arch Neurol 2005;62:6
Am J ClinNutr 2007; 85:511–7

Homocystéine et maladie d'Alzheimer

- Dans la **cohorte de Framingham**, une **homocystéinémie > à 14 $\mu\text{mol/L}$** correspond à une **augmentation du risque de démence (RR à 1,9)** indépendamment de l'âge, sexe, génotype Apo E, des vitamines et des autres facteurs de risque de démence
- Une **augmentation de 5 $\mu\text{mol/L}$ majore le risque de 40%**

N Engl J Med, Feb 14,2002; Vol.346, No. 7:476-82

- En 2004 le **WHICAP** ne retrouve **pas de lien entre un taux élevé et un déclin cognitif**

Neurology 2004; 62:1972-1976

Effets de la supplémentation en vit B12 et folates

Cochrane Database of Systematic Reviews 2003

- L'apport de folate et de vitamine B₁₂ diminue bien le taux d'homocystéinémie

- Il n'existe aucune preuve d'un effet bénéfique de l'apport de vitamines B₁₂ ou de folates (seuls ou associés) pour améliorer les fonctions cognitives et encore moins la maladie d'alzheimer, chez le sujet agé ou porteur d'une démence

Cochrane Database of Systematic Reviews 2008 Issue 1

Supplémentation en multivitamines (en traitement adjuvant d'un inhibiteur de la cholinesterase)

- Dans une population porteuse d'une maladie d'Alzheimer modérée, *la supplémentation avec vitamines B6, B12 etc acide folique, n'amène aucun bénéfice supplémentaire* à la cholinesterase en 26 semaines, sur la cognition ou l'évolution de la démence

Clin Ther. 2007;29: 2204-2214

Conclusions sur homocystéinémies et démences

- *L'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque indépendant de leucoaraïose* par dysfonction endothéliale, mais nettement moins dans les infarctus lacunaires (microathéromes des artérioles perforantes)
 - *Les déficits en folates, en vitamines B12 et les taux élevés d'homocystéine augmentent le risque de MA*
 - *Un taux élevé de Vit B12, peut réduire le risque de MA* (mais courbe en U)
-
-