



Homocystéine et maladie thromboembolique

M. Stalder, P.-Y. Lovey, E. Dayer, Institut Central des Hôpitaux Valaisans, Sion

L'hyperhomocystéinémie sévère est un désordre génétique rare dû à l'absence d'activité de l'enzyme cystathionine- β -synthase. Elle est caractérisée par des valeurs très élevées d'homocystéine plasmatique ($>100 \mu\text{mol/L}$) et urinaire avec retard de développement, ostéoporose, maladie thromboembolique, artériosclérose précoce.

Une élévation plus modérée de l'homocystéine plasmatique se rencontre plus fréquemment dans la population (5-7%). Différentes études suggèrent que cette perturbation constitue un facteur de risque indépendant pour la maladie thromboembolique veineuse, abordée ici, et pour les maladies athérosclérotiques cardiovasculaires, non traitées ici.

Métabolisme de l'homocystéine

L'homocystéine est transformée en cystéine par la cystathionine- β -synthase qui nécessite la vitamine B6 (pyridoxine) comme co-facteur. L'homocystéine peut également être reméthylée et produire la méthionine sous l'action soit de la méthionine synthase soit de la bétaine-homocystéine méthyltransférase. La méthylcobalamine provenant de la vitamine B12 est co-facteur de la méthionine-synthase (Figure). Le métabolisme des folates intervient comme source de groupes méthyl par l'action de la méthylène tetrahydrofolate réductase (MTHFR).

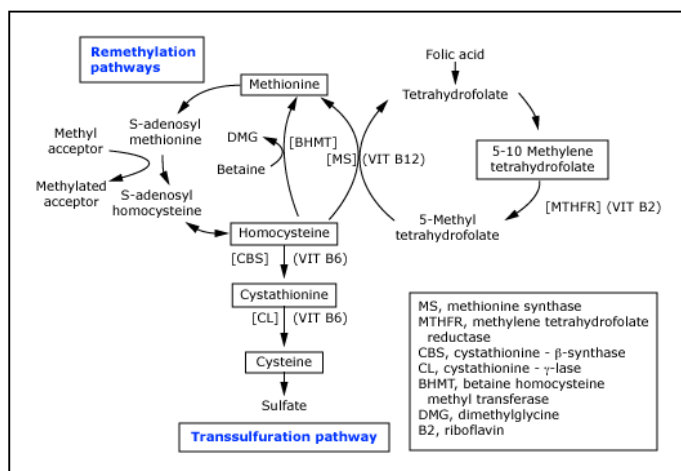


Figure : Schéma du métabolisme de l'homocystéine

Causes d'élévation de l'homocystéine plasmatique

- Altération génétique des enzymes impliquées dans le métabolisme de l'homocystéine. La plus fréquente est une variante thermolabile de la MTHFR avec activité enzymatique réduite, résultat d'une substitution d'une base en position 677 de son gène. La mutation homozygote est présente chez 5-15% de la population et cause une élévation modérée, d'environ 25% de l'homocystéine plasmatique
- Déficit en vitamine B6, B12 ou en folates (B9)
- Certains médicaments: fibrates hypocholestérolémiants, antiépileptiques, méthotrexate, théophylline, metformine
- Certaines substances: acide nicotinique (fumée)
- Certaines conditions médicales: insuffisance rénale chronique, diabète, hypothyroïdie.

Principe de l'analyse

Dans notre laboratoire, le dosage quantitatif de l'homocystéine dans le plasma (sang-EDTA) est effectué par immunonéphélométrie, en utilisant des particules de latex sensibilisées par des anticorps monoclonaux, en comparaison à une courbe standard de concentrations connues.

Intervalle de référence pour la maladie thromboembolique:
4.0-15.0 $\mu\text{mol/L}$ (± 3 déviations standard) avec CV de 5-8%.

On considère une hyperhomocystéinémie modérée (15-30 $\mu\text{mol/L}$), intermédiaire (30-100 $\mu\text{mol/L}$) et sévère ($>100 \mu\text{mol/L}$).

Association hyperhomocystéinémie et maladie thromboembolique veineuse

De nombreuses études de type cas-contrôles montrent une association entre une hyperhomocystéinémie (taux supérieur à 2 déviations standards au-dessus de la valeur moyenne des groupes contrôles) et la maladie thromboembolique veineuse avec un odds-ratio de 2.5-2.95 [1]. L'hyperhomocystéinémie semble également être un facteur de risque pour la récurrence de thrombose veineuse [2]. Les études prospectives de population étudiant l'association de l'hyperhomocystéinémie et la survenue d'accidents thrombotiques veineux, sont moins consistantes [3].

Recommandations pour le screening et le traitement

- La détermination du taux plasmatique d'homocystéine peut être justifiée lors d'accidents thrombotiques veineux après exclusion de toute autre explication sous-jacente.
- En cas d'hyperhomocystéinémie, il est indiqué de s'assurer qu'il n'existe pas une carence en vitamine B12, B6 ou folates (B9) ou une autre raison d'hyperhomocystéinémie (médicaments, conditions médicales, etc.)
- En cas d'hyperhomocystéinémie, après exclusion des causes mentionnées ci-dessus, il peut être indiqué, chez les patients avec accident thromboembolique veineux, d'introduire une supplémentation multivitaminée [acide folique (1 mg/jour), vitamine B6 (10 mg/jour) et vitamine B12 (0.4 mg/jour) per os] et de reconstruire l'effet sur le taux d'homocystéine après 6-8 semaines de traitement.
- La question de l'indication à une anticoagulation prolongée après accident thromboembolique veineux chez un patient avec hyperhomocystéinémie persistante reste ouverte.

Matériel

Monovette EDTA 2,7 mL (rouge): adressée au laboratoire sur glace ou centrifugée dans l'heure et envoyer le plasma EDTA
Position LA: 8616.00, 60 points

Références

- [1] M. den Heijer et al. Hyperhomocysteinemia and Venous Thrombosis: A Meta-analysis. *Thromb Haemost* 1998; 80:874-7
- [2] S. Eichinger et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1998; 80:566-9
- [3] J. Frederiksen et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism (C677T), hyperhomocysteinemia, and risk of ischemic cardiovascular disease and venous thromboembolism: prospective and case-control studies from the Copenhagen City Heart Study. *Blood* 2004;104:3046-51

Personnes de contact

Dr Michèle Stalder
Dr Pierre-Yves Lovey
Dr Eric Dayer

michele.stalder@ichv.ch
pyves.lovey@ichv.ch
eric.dayer@ichv.ch