

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1



FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Relation entre l'homocysteine et cancer de sein

Thèse d'exercice de fin d'études

Présentée en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en pharmacie

Session : juillet 2021

Présentée par :

-RAHMANI Khaoula

-GUEBLI Imene.

Devant le jury :

- Président : Pr BOUDJELLA Professeur en oncologie Centre Anti Cancer Blida.

-Examineur : Pr CHERIF.RA Maître de Conférence A en chimie analytique Faculté de médecine d'Alger.

-Examinatrice : Dr DOUAIBIA.M Maître Assistante Hospitalo-universitaire en Biochimie Faculté de médecine d'Alger.

-Promotrice : Dr MEHERHERA.S Maître Assistante Hospitalo-universitaire en Biochimie Laboratoire Central CHU Blida.

Remerciements

Nous commençons par remercier **ALLAH** le tout puissant de nous avoir donné le courage, la santé, la volonté, l'amour du savoir et surtout la patience pour pouvoir produire ce modeste travail.

Nous tenons particulièrement à adresser nos remerciements à la directrice de ce mémoire, notre encadreur Docteur **MEHERHERA**, d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse. Merci pour votre disponibilité, votre patience et vos encouragements, ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'il a bien voulu nous consacrer. Trouve dans ce travail l'expression de notre respect et de notre gratitude.

Nous tenons également à remercier Professeur **BOUDJELLA** qui a bien voulu honoré ce travail en acceptant de présider le jury, et qui nous a accueilli au niveau du Centre Anti Cancer Unité Cancer de Sein.

Nous souhaitons exprimer notre gratitude à **Pr. CHERIF.RA** et **Dr. DOUAIBIA .M** pour avoir examiné et évalué cette thèse. Nous vous remercions pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail et pour vos précieux conseils et remarques..

Nous tenons aussi à remercier vivement tout le personnel du service d'oncologie, Unité Cancer du Sein.

Enfin, nous adressons nos plus sincères remerciements à notre chef de département **BENAZIZ OUARDA** et à tous nos enseignants pour la richesse et la rigueur de leurs enseignement tout au long de notre étude à la département de pharmacie.

Dédicaces

J'ai le grand plaisir de dédier ce modeste travail :

A ma très chère **mère**, qui me donne toujours l'espoir de vivre et qui n'a jamais cessé de prier pour moi.

A mon très cher **père**, pour ses encouragements, son soutien, surtout pour son amour et son sacrifice afin que rien n'entrave le déroulement de mes études.

A mon cher frère **FAISSAL**, quoi que je fasse ou que je dise je ne saurai point te remercier comme il se doit, tu reste toujours mon support et mon exemple éternel.

A ma très chère sœur **KARIMA**, pour son soutien surtout moral pendant mon cursus universitaire, pour ses conseils, et son encouragement qui me pousse toujours vers l'avant.

A mes chères sœurs, **ZOHRA, SAMIA** et mes chers frères **MOHAMED, KAMEL, HALIM, ABDERAHMANE**.

A mes neveux et nièces, spécialement à **ZINOUE**.

A mon très cher fiancé **ISMAIL**, je te remercie de tes encouragements et soutiens. Aucun mot ne pourrait exprimer ma gratitude, et mon respect.

A ma grand-mère paternelle et l'âme de ma grand-mère maternelle.

A ma deuxième famille, **OUALI et NOUR EL HOUDA**.

A tous les membres de la famille **RAHMANI et BOUDERGA**.

A mes meilleurs amis : **HINDOU, AMINA, SABRINA, RANIA, CHAIMA, MERIEM, KAOUTHAR, AMANI** et d'autres avec qui j'ai partagé les plus agréables moments de ma vie.

A tous les enseignants qui ont marqué mon parcours scolaire.

Khaoula

Dédicaces

Je remercie **Dieu** de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'ou bout du rêve et le bonheur de lever mes mains vers le ciel et de dire

« الحمد لله ».

Avec amour et fierté je dédie ce modeste travail à l'être le plus cher au monde pour qui tous les mots ne pourraient rendre le millième de ce qu'il a pu me donner. Tu es le modèle de la sincérité, de l'intégrité et du dévouement ; tes prières et tes immenses sacrifices m'ont toujours poussé à donner le meilleur de moi-même, mon cher **PAPA**, puisse Dieu tout puissant, te prêter longue vie afin que je puisse te combler à mon tour. Que ce travail soit pour toi le gage de ma profonde reconnaissance et de ma tendre affection.

Quelques soient mes expressions en ce moment, aucun mot ne saurait exprimer l'estime, le respect et le profond amour que je te porte, ma chère **MAMAN**.

Je dédie également ce travail à mon adorable sœur **NOUR- ELHOUDA**, la prunelle de mes yeux, à son mari **KARIM** et mon neveu **YOUSEF**, également à mon frère **HANI** que j'aime profondément ; votre joie et votre gaieté me comblent de bonheur, puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers.

Imene

Table des matières :

Liste des figures :..... 5

Liste des Tableaux..... 7

Partie théorique :

INTRODUCTION 8

CHAPITRE 1 : LES ACIDES AMINES 11

1 Définition : 12

2 Classification des acides aminés : 12

2.1 Classification des acides aminés basée sur leur structure : 13

2.2 Classification des acides aminés basé sur leur fonction et leur devenir métaboliques :
14

2.2.1 Les acides aminés protéinogènes : 14

2.2.2 Les acides aminées non protéinogènes : 15

CHAPITRE 2 : L'HOMOCYSTEINE 16

1. Définition et structure de l'homocysteine :..... 17

2. Le métabolisme de l'homocysteine :..... 17

2.1. Voie de synthèse de l'homocysteine : 17

2.2 Les différentes voies d'utilisation de l'homocysteine : 20

2.2.1 La voie de la trans-sulfuration : 20

2.3 Les voies de passage et de régulation: 27

3 Méthode de dosage de l'homocysteine : 30

3.1 Les valeurs physiologiques de l'homocysteine dans l'organisme : 31

3.2 Les facteurs influençant le taux de l'homocysteine : 32

3.2.1 Variations physiologiques : 32

3.2.2 Variations secondaires à une Thérapeutique : 33

3.2.3	Variations pathologique :	34
4	L'hyperhomocysteinémie:	34
4.1	Circonstance de découverte de l'hyperhomocysteinémie	34
4.2	Etiologies de l'hyperhomocysteinémie :	35
4.2.1	Les hyperhomocysteinémies héréditaires :	35
4.2.2	Les hyperhomocysteinémies acquises :	38
4.3	Les effets cellulaires de l'hyperhomocysteinémie :	41
4.3.1	L'hypométhylation:	41
4.3.2	Le stress oxydatif :	41
	CHAPITRE 3 : LE CANCER DE SEIN	43
1	Définition globale :	44
2	Cancer de sein :	44
2.1	Définition du cancer du sein :	44
2.2	Oncogénèse du cancer du sein :	44
2.3	Facteurs de risques du cancer du sein :	45
2.4	Prise en charge thérapeutique du cancer du sein :	46
2.4.1	Traitement locorégional	47
2.4.2	Traitement systémique	47
	CHAPITRE 4 : RELATION ENTRE L'HOMOCYSTEINE ET LE CANCER DE SEIN	50
1	Carence en folates :	51
2	Le stress oxydatif :	51
3	Méthylation aberrante de l'ADN :	53
4	Homocystéine thiolactone :	54

Partie pratique :

1 Objectifs :	56
2 Matériels et méthodes :	57
2.1 -Type et cadre d'étude :.....	57
2.2 Population d'étude :	57
2.3 Fiche de renseignement :.....	57
2.4 Prélèvement sanguin :	58
2.5 Enregistrement :	58
2.6 Matériels :.....	59
2.7 Méthode :.....	60
2.8 Analyse statistique :	61
3 Résultats :	61
3.1 Etude descriptive :.....	61
3.1.1 Répartition des patients selon le sexe:.....	62
3.1.2 Répartition des patients selon l'âge :.....	62
3.1.3 Répartition des patients selon le poids :	63
3.1.4 Répartition des patients selon la taille:.....	64
3.1.5 Répartition des patients selon leur Indice de masse corporel (IMC) :	65
3.1.6 Répartition des patients selon le pourcentage des antécédents familiaux ayant le cancer du sein :	67
3.1.7 Répartition des patients selon le taux d'homocystéine :	68
3.1.8 Répartition des patients selon l'hyperhomocystéinémie :.....	69
3.1.9 Relation entre les cas hyperhomocysteinemiques et la métastase :	70
4 Discussion :	71
CONCLUSION	73

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	75
ANNEXE	90
GLOSSAIRE :	98
RESUME :	100
ABSTRACT :.....	102

Liste des figures :

Figure 1: La structure générale des acides aminés chez l' homme (12).....	12
Figure 2: Structure des acides aminés selon leurs polarité (14).....	13
Figure 3:Structure chimique de l'homocysteine (30).....	17
Figure 4:Activation de la methionine (32)	17
Figure 5:Les réactions de méthylation lors du métabolisme de la methionine: (35).....	18
Figure 6:La structure chimique du SAM (37)	18
Figure 7:L'activation du SAM (39).....	19
Figure 8:Les réactions de trans-sulfuration lors du métabolisme de methionine (49).....	20
Figure 9:Organisation moléculaire du CBS (53)	21
Figure 10: Rôle de la CBS et d'autres enzymes dans la régulation du métabolisme des acides aminés soufrés (61)	22
Figure 11:Les différentes formes de la vitamines b (66).....	23
Figure 12:Les réactions de trans-sulfuration (68)	24
Figure 13:L' action de BHMT sur l'homocysteine (72).....	25
Figure 14: Schéma récapitulatif du métabolisme de la méthionine (81)	27
Figure 15: la synthèse de spermine / spermidine a partir du SAM (95).....	29
Figure 16: Les taux de l'homocysteinémie au cours de la grossesse (104).	32
Figure 17:Représentation schématique des 41 mutations du gène de la MTHFR. (125).....	36
Figure 18:Carte des fréquences des homozygoties 677T dans le monde (128)	37
Figure 19:Ectopie du cristallin (129)	38
Figure 20:Schéma représentatif des effets cellulaires de l'hyperhomocysteinémie (159).....	42
Figure 21: Certaines bases moléculaires de la toxicité cellulaire de l'homocystéine Source spécifiée non valide.....	53
Figure 22: Les sérums des patientes.....	58

Figure 23:Histogramme montrant la répartition des patients en fonction de l'âge.....	63
Figure 24:Histogramme montrant la répartition des patients en fonction du poids.	64
Figure 25:Histogramme montrant la répartition des patients en fonction de la taille	65
Figure 26:Histogramme montrant la répartition des patients en fonction de l'indice de masse corporel.	66
Figure 27:Histogramme montrant la répartition des patients en fonction d'antécédents familiaux du cancer de sein.	67
Figure 28:Histogramme montrant la répartition des patients en fonction de taux de l'homocystéine ..	68
Figure 29:Répartition des patients en fonction de l'hyperhomocystéinémie	69
Figure 30: Répartition des patientes cancéreuses hyperhomocystéinémique en fonction de la métastase.	70

Liste des Tableaux

Tableau 1:Les acides aminés essentiels et leurs fonctions spécifiques supposées (20)	14
Tableau 2: Principales caractéristiques des méthodes les plus utilisées (100)	31
Tableau 3 :Différentes Familles D’anticancéreux Utilisés dans le Cancer du Sein Ainsi Que Leurs Mécanismes D’action (177).....	48
Tableau 4:Moyennes d’âge de la population globale, cas et témoin.	62
Tableau 5:Moyennes de poids de la population globale, cas et témoin	63
Tableau 6:Moyennes de taille de la population globale, cas et témoin	64
Tableau 7:Moyennes d’IMC de la population globale, cas et témoins.	66
Tableau 8:Tableau croisé Antécédents familiaux * population (cas et témoins).	67
Tableau 9:Moyennes de taux de l’homocystéine de la population globale, cas et témoin.....	68
Tableau 10:Tableau croisé hyperhomocystéinémie * population (cas et témoins)	69
Tableau 11:Tableau croisé Métastase* hyperhomocystéinémie (cas).....	70

INTRODUCTION

Introduction

Le cancer est une maladie laborieuse et pesante, considérée comme la maladie du siècle, elle constitue la deuxième cause de mortalité en Algérie et dans le monde.

En 2017, dernière année d'enregistrement publiée, 43.920 nouveaux cas de cancers ont été enregistrés sur toute l'Algérie, 57.5% d'entre eux étaient survenus chez les femmes et 42.5% chez les hommes. Le taux national moyen d'incidence brute des cancers était de 112.2 nouveaux cas pour 100.000. Il était beaucoup plus élevé chez les femmes (131.7 nouveaux cas pour 100.000) que chez les hommes (93.7 nouveaux cas pour 100.000) (1).

Le cancer du sein féminin est, de loin, le plus fréquent de tous les cancers dans toutes les wilayas, c'est le cancer le plus commun chez la femme dans les pays développés, la même tendance est observée dans les pays en développement avec cependant une incidence deux à trois fois plus basse dans ces derniers (2)

Sur le plan biologique il existe des marqueurs tumoraux qui sont des substances présentes dans le sang (ou éventuellement les urines) des malades cancéreux de façon anormale, et qui signent de façon plus ou moins spécifique la présence de cancer Mais ils peuvent aussi être fabriqués par le corps lorsqu'une tumeur se développe, ou par les cellules cancéreuses elles-mêmes (3) Les marqueurs tumoraux peuvent être spécifiques à certains cancers, ou communs à différents cancers, tels que : **Antigène prostatique spécifique (PSA), Epidermal growth factor receptor (EGFR), Human epidermal growth factor receptor-2(Her2/neu)...** (4)

Des avancées récentes ont prouvé qu'il existe un lien étroit entre l'homocystéine et le cancer du sein, des taux plus élevés d'homocystéine plasmatique ont été observés chez les patients cancéreux (5). Également il a été proposé comme biomarqueur tumoral potentiel pour une variété des cancers (6)

L'homocystéine est un acide aminé soufré non protéinogène résultant du catabolisme de la méthionine ou de la cystathionine, c'est un SAA essentiel dont la masse molaire est de 135,18 g/mol, Une élévation anormale du taux de Hcy dans le plasma (supérieure à 15 $\mu\text{mol/L}$) est appelée hyperhomocystéinémie (HHcy) (7).

L'hyperhomocystéinémie est caractérisée par un taux accru d'homocystéine toxique dans le plasma, un taux élevé d'homocystéine est plus étroitement associé à des complications

Introduction

cardiovasculaires, de maladies neurodégénératives (notamment la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et la démence) (8), d'athérosclérose, de diabète, de syndrome de Down et d'anémie mégaloblastique, entre autres. Ces dernières années, il a également été démontré que l'augmentation de l'homocystéine plasmatique a une éventuelle corrélation avec le cancer (9).

Dans le présent travail, nous avons tenté d'évaluer le taux de l'homocystéine sanguin chez les malades souffrant de cancer du sein ; et de rechercher par la suite s'il existerait une éventuelle relation entre l'hyperhomocystéinémie et cette maladie.

CHAPITRE 1 : LES ACIDES AMINES

1 Définition :

Les acides aminés (ou amino-acides) sont des molécules qui possèdent une fonction carboxylique et une fonction amine primaire portée par un même atome de carbone (10), l'atome du carbone (α) ce sont des acides α -aminés. Ils diffèrent par la nature de la chaîne latérale (le radical R) (11) (figure 1). Les acides aminés les plus répandus chez l'homme sont définie par la formule suivante, voir la figure 1 :

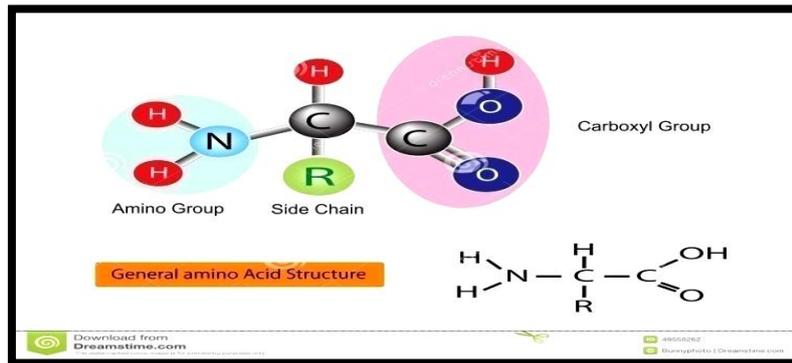
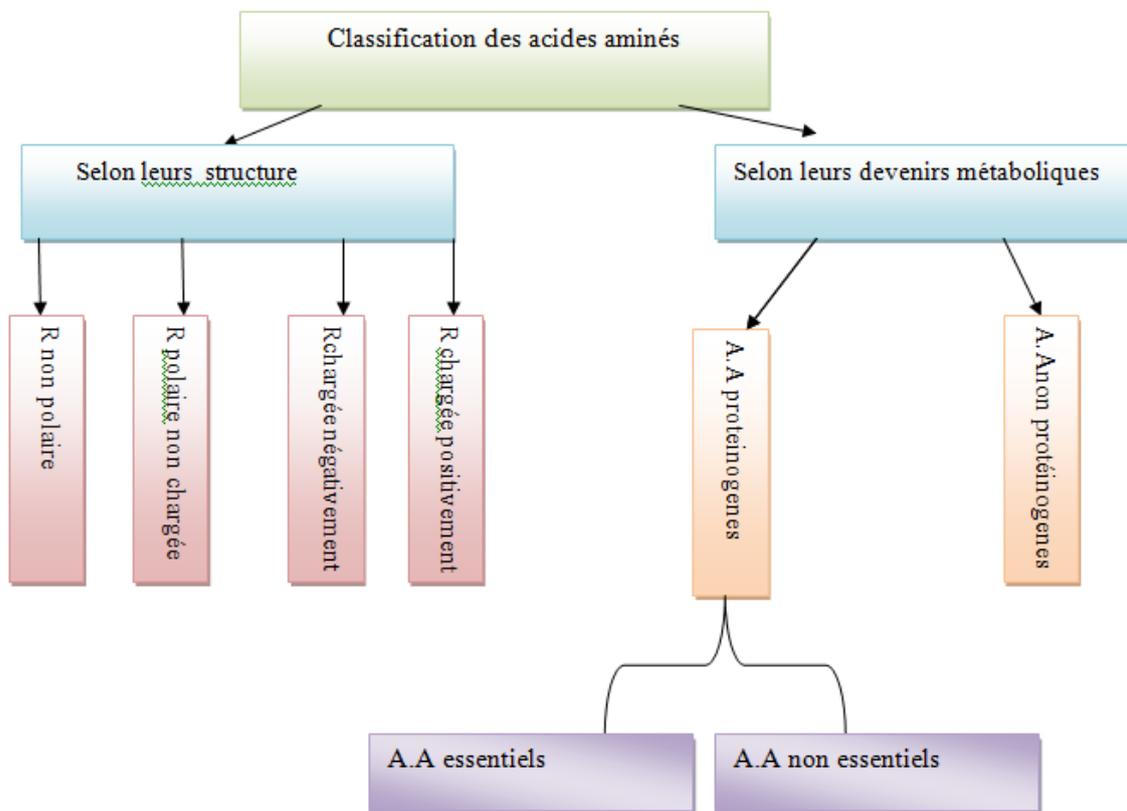


Figure 1: La structure générale des acides aminés chez l' homme (12)

2 Classification des acides aminés :



Chapitre 1 : Les acides aminés

2.1 Classification des acides aminés basée sur leur structure :

Les acides aminés peuvent être classés d'après la structure et la complexité de leur chaîne latérale R. Parmi les différentes classifications possibles, l'une des plus intéressantes repose sur la polarité et les possibilités d'ionisation de cette chaîne (13), voir la figure 2 :

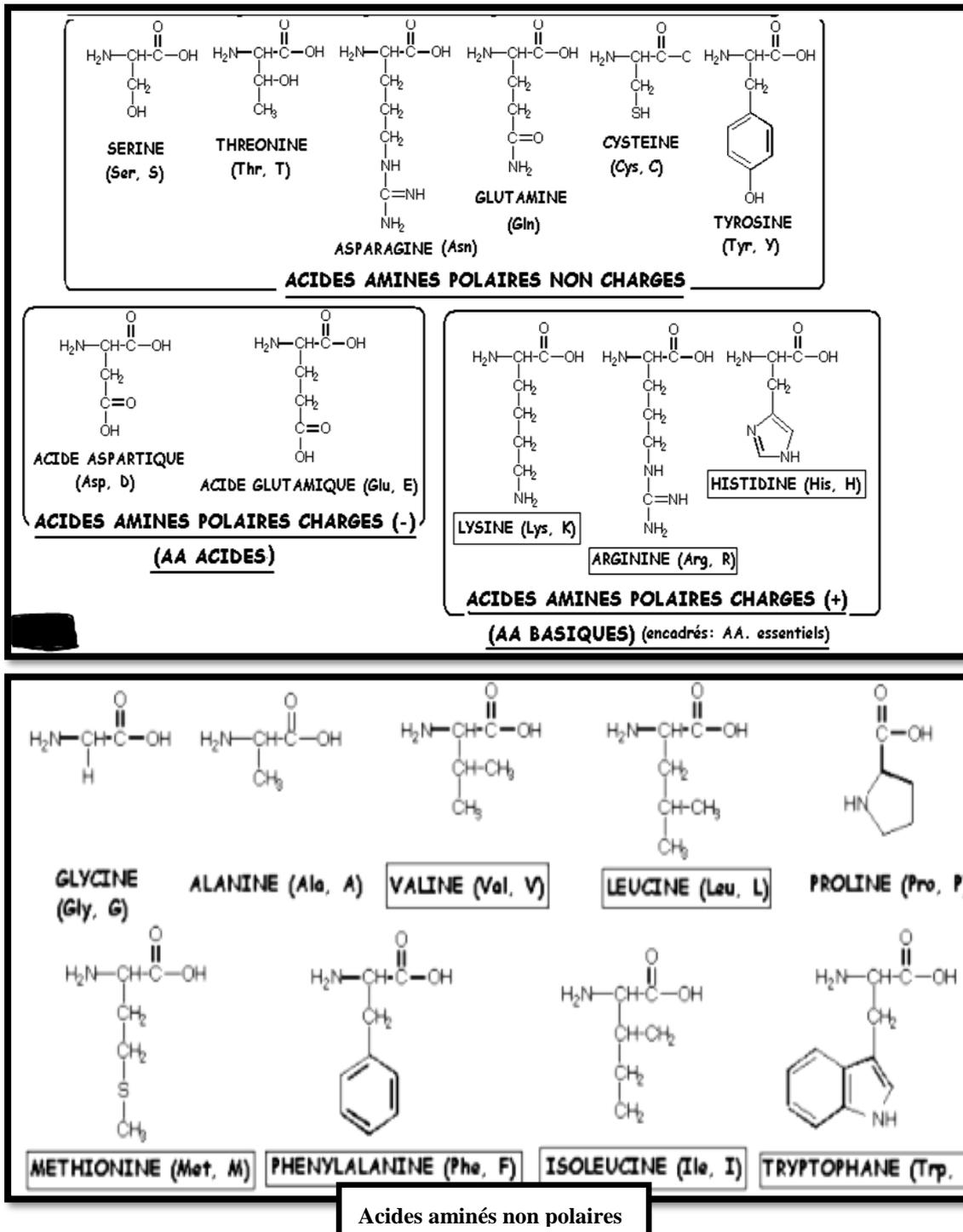


Figure 2: Structure des acides aminés selon leur polarité (14)

2.2 Classification des acides aminés basé sur leur fonction et leur devenir métaboliques :

2.2.1 Les acides aminés protéinogènes :

Un acide aminé protéinogène est un acide aminé incorporé dans les protéines lors de la traduction de l'ARN messager par les ribosomes. (15)

Il existe en tout 22 acides aminés protéinogènes, ce qualificatif étant forgé à partir de racines grecques signifiant précisément «qui donne naissance aux protéines». Parmi ceux-ci, 20 acides aminés, dits acides aminés standards, sont codés directement par un codon de l'ADN nucléaire. (16)

Deux autres acides aminés protéinogènes sont codés indirectement par des codons-stop qui sont recodés en codons d'acides aminés en présence de séquences d'insertion particulières, appelées élément SECIS pour la sélénocystéine (17) et élément PYLIS pour la pyrrolysine. La pyrrolysine n'est présente que dans les protéines de certaines archées méthanogènes, de sorte que les eucaryotes et les bactéries n'utilisent que 21 acides aminés protéinogènes. (18)

-Les acides aminés essentiels :

Les acides aminés essentiels ou indispensables ont été définis dans les années 1950 comme étant les acides aminés dont l'organisme humain est incapable de faire la synthèse. (19). Ils doivent être apportés par l'alimentation. **Voir le tableau 1**

Tableau 1:Les acides aminés essentiels et leurs fonctions spécifiques supposées (20)

L'acide aminé essentiel	Fonctions spécifiques supposées
1.leucine (Leu)	Régulation de la synthèse protéique
2.Isoleucine(Ile)	Régulation de la synthèse protéique
3.Valine(Val)	Régulation de la synthèse protéique
4.Phénylalanine(Phe)	Synthèse des catécholamines et des hormones thyroïdiens
5.tryptophane(Trp)	Synthèse de mucus
6.thréonine (Thr)	Synthèse de glutathion
7.Méthionine(Met)	Méthylation des gènes (régulation épigénétique de l'expression des gènes).
8.lysine (Lys)	Synthèse de la carnitine

Remarque :

(Il est possible qu'une pathologie rende un AA non essentiels en essentiel (21))

-Les acides aminés semi essentiels ou conditionnellement essentiels :

Il est admis que certains acides aminés qui sont non essentiels pour l'équilibre protéique chez les sujet adulte sain peuvent devenir indispensables dans certain situation clinique (22), lorsque leur synthèse endogène ne suffit plus aux besoins de l'organisme, exemple : seuls les nourrissons ont besoin d'un apport exogène en Histidine et Arginine (23) .

2.2.2 Les acides aminés non protéinogènes :

Un acide aminé non protéinogène est un acide aminé qui ne peut pas être incorporé dans les protéines lors de la traduction de l'ARN messager par les ribosomes (24). De tels acides aminés peuvent malgré tout être présents dans les protéines, mais dans ce cas ils se forment à partir de résidus d'acides aminés protéinogènes par modification post-traductionnelle (25) ; ils peuvent également ne jamais se trouver dans des protéines et remplir d'autres fonctions physiologiques au sein des cellules (26). On connaît environ 500 acides aminés différents, définis simplement comme des acides carboxyliques portant également une fonction amine, tandis qu'on ne connaît que 22 acides aminés protéinogènes — 23 si l'on considère que la *N*-formylméthionine en fait partie — ce qui signifie que la grande majorité des acides aminés sont non protéinogènes. (27)

Un grand nombre d'acides aminés assurent des fonctions métaboliques et physiologiques variées. Ils peuvent ainsi intervenir comme : Intermédiaires du métabolisme : ornithine (28), homocystéine....

CHAPITRE 2 : L'HOMOCYSTEINE

Chapitre 2 : L'homocystéine

1. Définition et structure de l'homocystéine :

L'**homocystéine** est un acide aminé non protéinogène soufré résultant du catabolisme de la méthionine ou de la cystathionine. Son nom provient de sa structure analogue avec la cystéine, cet autre acide aminé ayant un groupement méthylène $-CH_2-$ en moins. La cystéine, par contre, rentre dans la fabrication des protéines (28). L'homocystéine peut être recyclée en méthionine ou convertie en cystéine grâce à l'aide de vitamines de type B (29). Voir la figure (3)

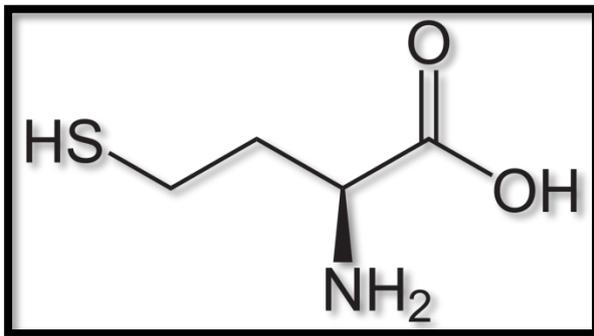


Figure 3:Structure chimique de l'homocystéine_(30)

2. Le métabolisme de l'homocystéine :

2.1. Voie de synthèse de l'homocystéine :

-La voie de la méthylation :

Cette voie métabolique est centrale par sa forte capacité de méthylation des substrats.

La méthionine est activée en S-adénosylméthionine par la méthionine adénosyltransférase (MAT) avec consommation d'ATP (31).voir la figure (4)

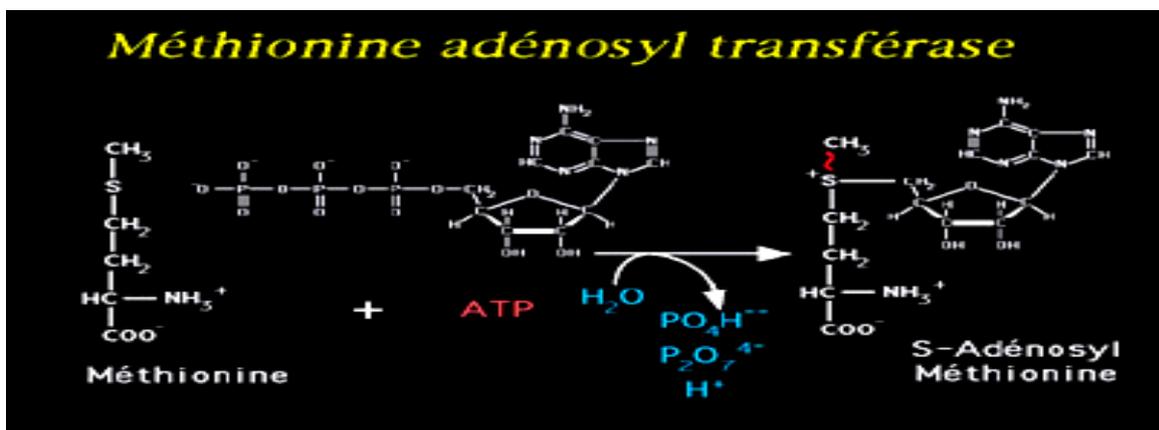


Figure 4:Activation de la methionine (32)

Chapitre 2 : L'homocystéine

Puis, sous le contrôle des méthyltransférases (MT), le transfert du CH₃ se fait depuis la SAM vers des substrats accepteurs tels que l'ADN, les phospholipides, les neurotransmetteurs (33).

La SAM déméthylée devient la S-adenosyl homocystéine (SAH), qui est hydrolysée en homocystéine et adénosine par l'adénosyl-homocystéinase (34). Voir la figure (5)

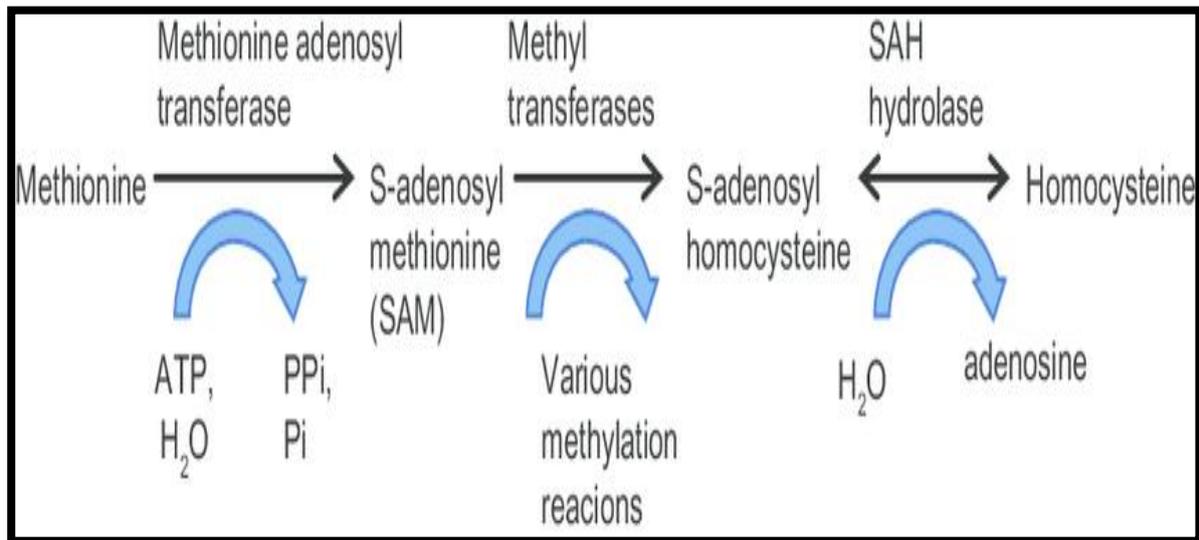


Figure 5: Les réactions de méthylation lors du métabolisme de la méthionine: (35)

Pour que les réactions de méthylation soient assurées dans les conditions optimales, il faut que la cellule dispose d'une source suffisante de méthionine, acide aminé essentiel, et de sa forme active, la S-adenosylméthionine (SAM) (36). voir la figure (6)

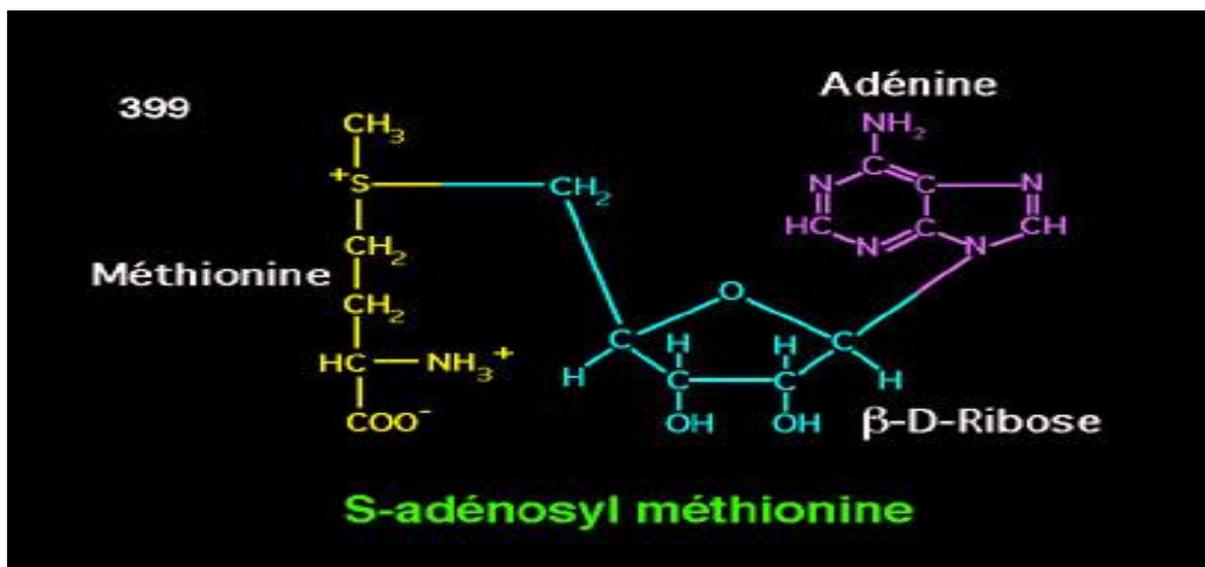


Figure 6: La structure chimique du SAM (37)

Chapitre 2 : L'homocystéine

Le rôle principal du SAM (aussi connu comme AdoMet, SAME) est le don d'un radical méthyl (CH_3) à une infinité de receveurs. (38) .voir la figure (7)

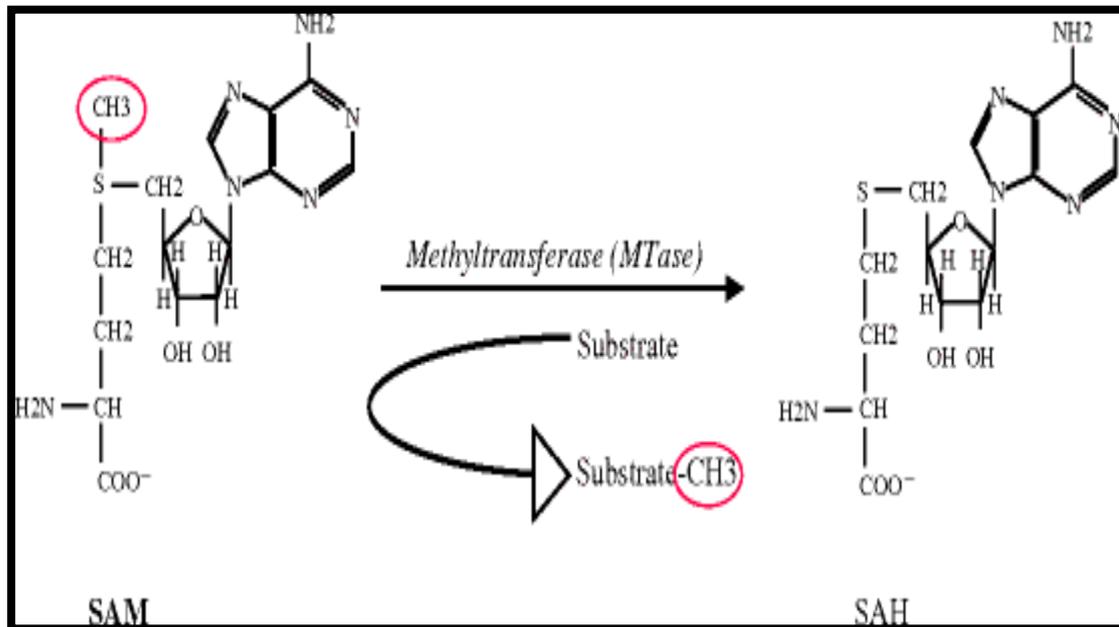


Figure 7: L'activation du SAM (39)

La quantité de SAM formée régule le devenir de l'homocystéine (40) :

- Lorsque la concentration de méthionine est suffisante, environ 50 % de l'homocystéine est convertie en cystathionine (41).
- Lorsque la concentration en méthionine est trop élevée, l'excès d'homocystéine est transformé en cystathionine (41).
- Lorsque la concentration de méthionine est trop faible, l'homocystéine est reméthylée en méthionine (42), soit via le CH_3THF , soit via la bétaine ou son précurseur, la choline (43). Les deux voies sont d'égale importance. La réaction utilisant le CH_3THF est catalysée par la méthionine synthase, dont le cofacteur est la cyanocobalamine (vitamine B12) (44). Il se forme transitoirement la méthylcyanocobalamine. La réaction utilisant la bétaine comme source de CH_3 est catalysée par la bétaine homocystéine méthyl transférase (BHMT), enzyme à zinc (45).

Remarque : Les réactions de méthylation sont des réactions physiologiques, essentielles à la vie, catalysées par les méthyltransférases. Par exemple, la méthylation des ADN joue un rôle prépondérant dans l'expression génique. Elle détermine l'inactivation de certains gènes, dont le déverrouillage, en cas d'hypométhylation, est impliqué dans de nombreuses pathologies. La molécule donneuse du groupe CH_3 est le plus souvent la S- adénosylméthionine, (SAM), forme active de la méthionine (46).

2.2 Les différentes voies d'utilisation de l'homocystéine :

2.2.1 La voie de la trans-sulfuration :

2.2.1.1 Formation de la cystathionine :

Une majorité de l'homocystéine est catabolisée avec la sérine en cystathionine grâce à une enzyme la cystathionine B-synthétase et un co-enzyme, le pyridoxal-5'-phosphate ou vitamine B 6 (47)

Ainsi, le catabolisme de l'homocystéine est sensible aux concentrations de sérine et de vitamine B 6. La cystathionine est, à son tour, hydrolysée en cystéine et a-kéobutyrate par la γ -cystathionase qui est, elle aussi, vitamine B 6 dépendante (48). Voir la figure (8)

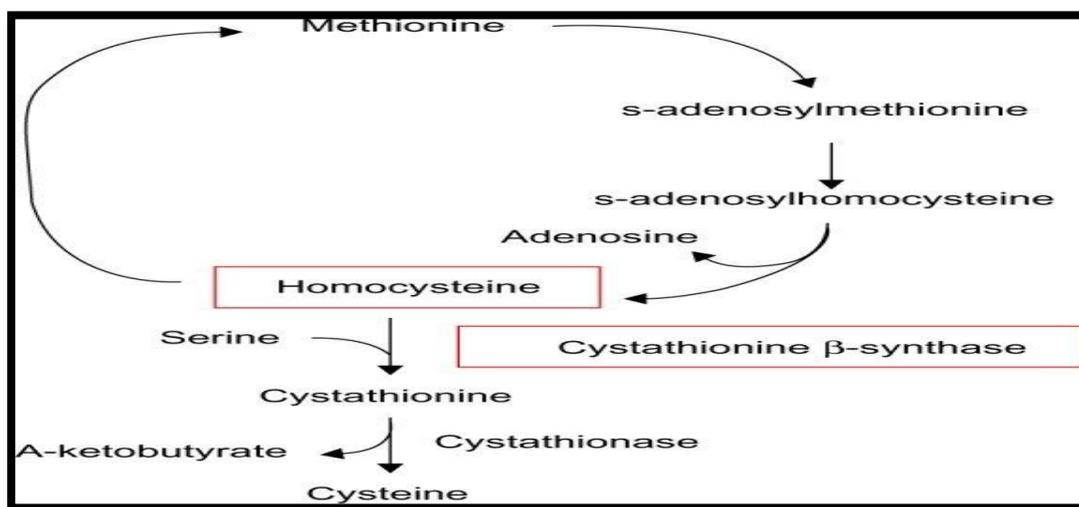


Figure 8: Les réactions de trans-sulfuration lors du métabolisme de méthionine (49)

L'homocystéine transformée en cystathionine ne peut plus être utilisée comme précurseur de la méthionine. L'importance de la synthèse de la cystathionine à partir de l'homocystéine est méconnue, de même le rôle de ce composé dans la physiologie cellulaire, particulièrement au niveau du système nerveux central, est mal connu. Le taux de cystathionine est très élevé au niveau des cellules cérébrales, plus que dans tous les autres tissus. Ce métabolisme pourrait avoir un rôle important sur le plan du développement et de la fonction du cerveau (50).

-La cystathionine synthétase:CS :

a) L' apo-enzyme :

La CBS humaine est un tétramère de sous-unités de 63 kDa (voir la Figure 9) Chaque sous-unité lie, en plus de ses deux substrats (homocystéine et sérine) trois ligands supplémentaires : le pyridoxal-5'-phosphate (PLP, la forme active de la vitamine B6), formant une base de

Chapitre 2 : L'homocysteine

Schiff avec Lys119, la S-adénosylméthionine (SAM), un activateur allostérique), et l'hème. En tant qu'enzyme PLP-dépendante, la CBS appartient à la famille β (ou famille des plis de type II) partageant une grande similarité de son noyau catalytique avec la sous-unité β de la tryptophane synthase, un prototype de la famille (51), responsable des réactions de β -remplacement ou de β -élimination. Dans la protéine repliée, ce site actif peut être atteint par un canal étroit, le centre catalytique d'un monomère étant structuré par deux feuillets β centraux entourés d' α -hélices, entre les domaines N- et C-terminaux (52)

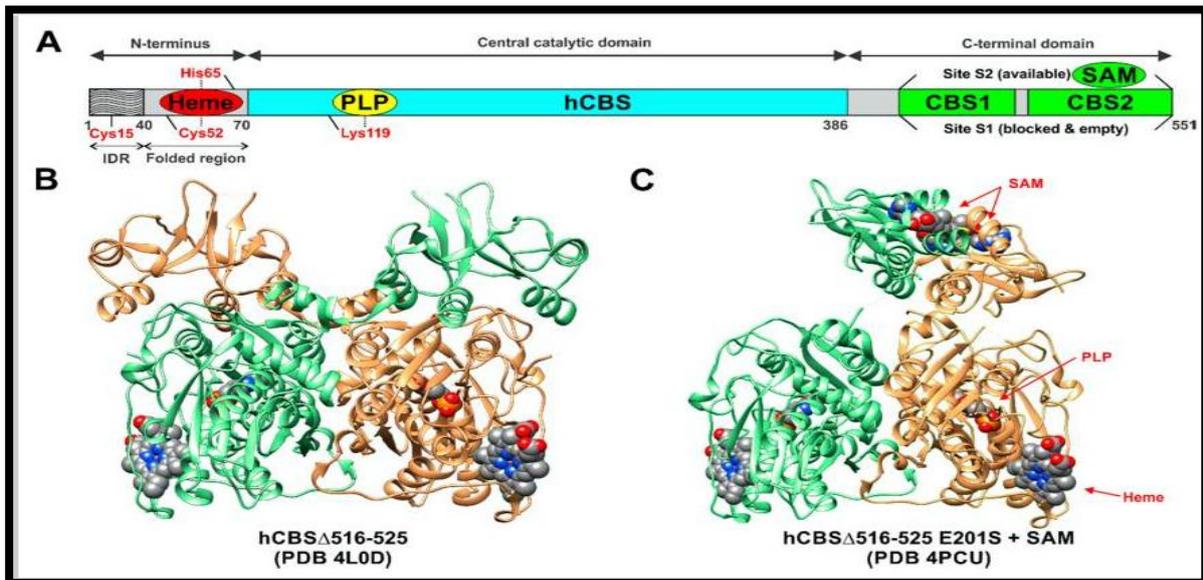


Figure 9: Organisation moléculaire du CBS (53)

Le gène CBS est situé sur le chromosome humain 21 dans la région subtélomérique q.22.3 (54)

Chez les mammifères, l'ARNm et la protéine de la CBS sont principalement présents dans le foie, le cerveau, les reins et le pancréas. (55)

-Régulation physiologique de l'activité enzymatique de la CBS : activation allostérique de la CBS par la SAM

Parmi ses nombreuses fonctions, la SAM régule le flux de soufre organique à travers les voies de transsulfuration et de reméthylation concurrentes par l'activation allostérique de la CBS et l'inhibition du MTHFR (56)

La régulation par la SAM représente le mécanisme modulateur le plus important, qui va au-delà de la simple activation de l'activité catalytique de la CBS (57) Des études calorimétriques ont montré que la capacité de liaison totale de la CBS humaine est de six molécules de SAM par tétramère de CBS natif, deux SAM se liant à des sites de haute affinité (K_d 10 nM) et quatre SAM à des sites de faible affinité (K_d 400 nM) (58).

Chapitre 2 : L'homocysteine

La première SAM stabilise cinétiquement le domaine régulateur, comme le démontre la diminution significative des taux de dénaturation *in vitro*. La stabilisation cinétique de la CBS par les SAM a déjà été démontrée *in vivo* (59). Des concentrations croissantes de SAM stabilisent davantage la CBS, mais la SAM augmente également le renouvellement catalytique de l'enzyme. La SAM est un activateur de type V de la CBS, ce qui signifie qu'elle augmente l'efficacité catalytique en augmentant le V_{max} de la CBS sans aucun effet significatif sur l'affinité des substrats (K_m). Les structures cristallines de la CBS humaine, à la fois dans la conformation basale sans SAM et dans la conformation activée liée à la SAM, ont permis de mieux comprendre le mécanisme moléculaire de la régulation allostérique de la CBS par la SAM (60) . voir la figure 10.

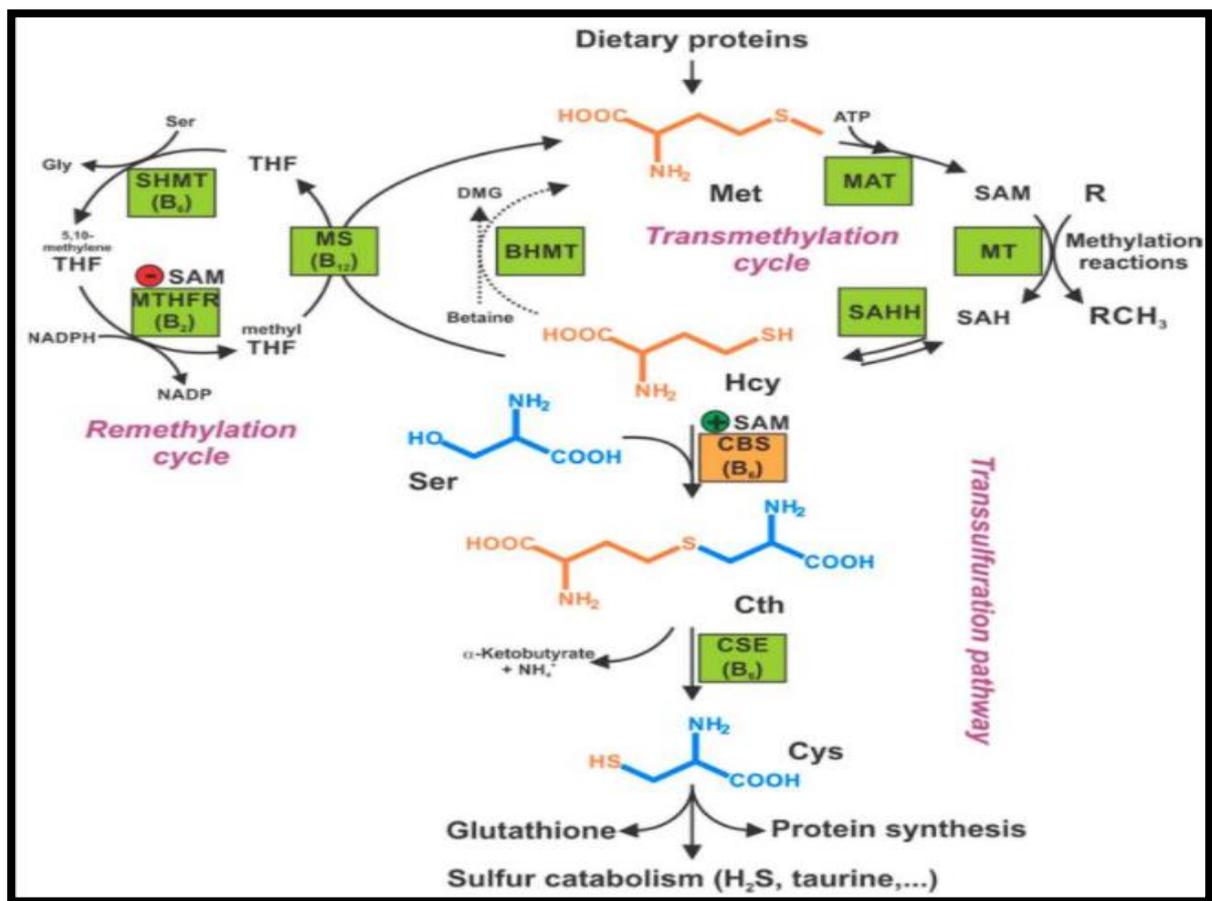


Figure 10: Rôle de la CBS et d'autres enzymes dans la régulation du métabolisme des acides aminés sulfurés (61)

b) Le co-enzyme :

La CS a pour cofacteur le phosphate de pyridoxal. Le phosphate de pyridoxal est la forme active intracellulaire la plus importante de la vitamine B6 (62).

Chapitre 2 : L'homocysteine

la vitamine b 6 existe sous trois formes: Pyridoxine, pyridoxal et pyridoxamine (voir la figure 11) (63) , qui sont probablement d'égale activité et qui peuvent passer d'une forme à l'autre par une réaction enzymatique. La forme 16 pyridoxal de la vitamine b6 est la forme active d'un grand nombre de réactions enzymatiques. Les formes phosphorylées de ces composés sont souvent utilisables comme source de vitamine b6 (64). En fonction de son équipement enzymatique , chaque organisme, chaque tissu peut utiliser préférentiellement ou avec plus ou moins de possibilités chacune des six formes. Chacun des passages d'une forme à l'autre est sous la dépendance d'une enzyme qui peut être déficitaire. Quand une mutation intéresse l'apo-enzyme , il peut y avoir une modification de l'affinité ou de la spécificité de la vitamine b6. Si l'affinité pour ce co-enzyme diminue, l'activité de l'enzyme va être abaissée. On peut essayer de restaurer cette activité en augmentant le co-enzyme : La vitamine b6 (65).

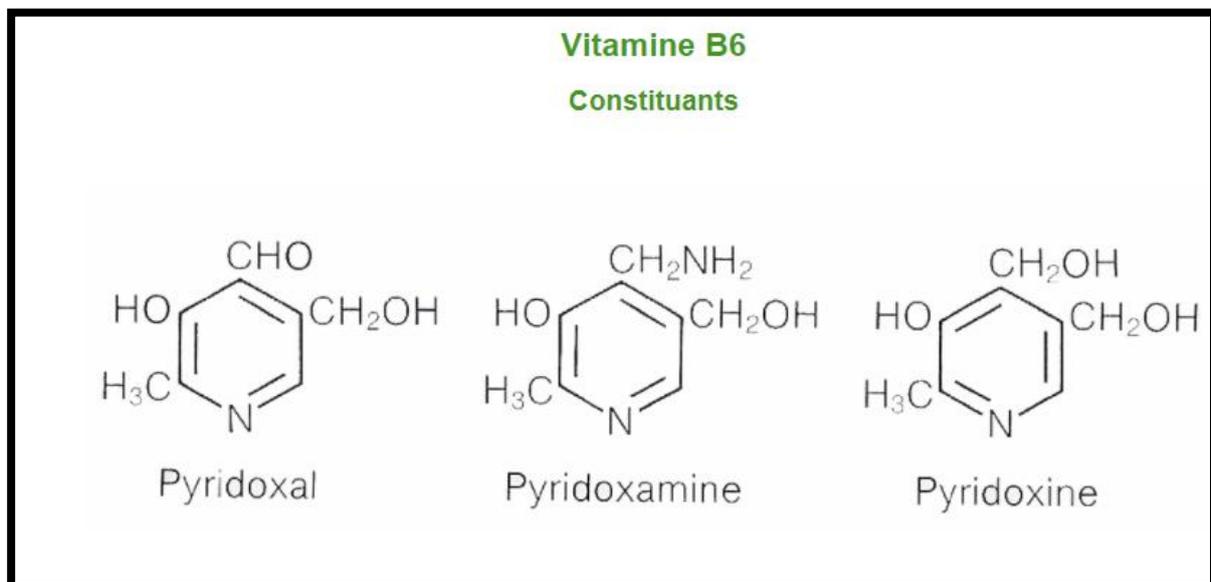


Figure 11:Les différentes formes de la vitamines b (66)

2.2.1.2 . clivage de la cystathionine en cystéine et les sulfates :

La séquence de transulfuration s'achève par le clivage de la cystathionine en cystéine + a cétobutyrate. Cette réaction est catalysée par la y cystathionase qui fonctionne aussi avec le phosphate de pyridoxal comme co-enzyme. La cystéine est transformée en sulfate par oxydation du groupe sulphydryl. Il y a là de nombreuses étapes intermédiaires libérant des composés de grande importance physiologique comme la taurine (67).voir la figure (12)

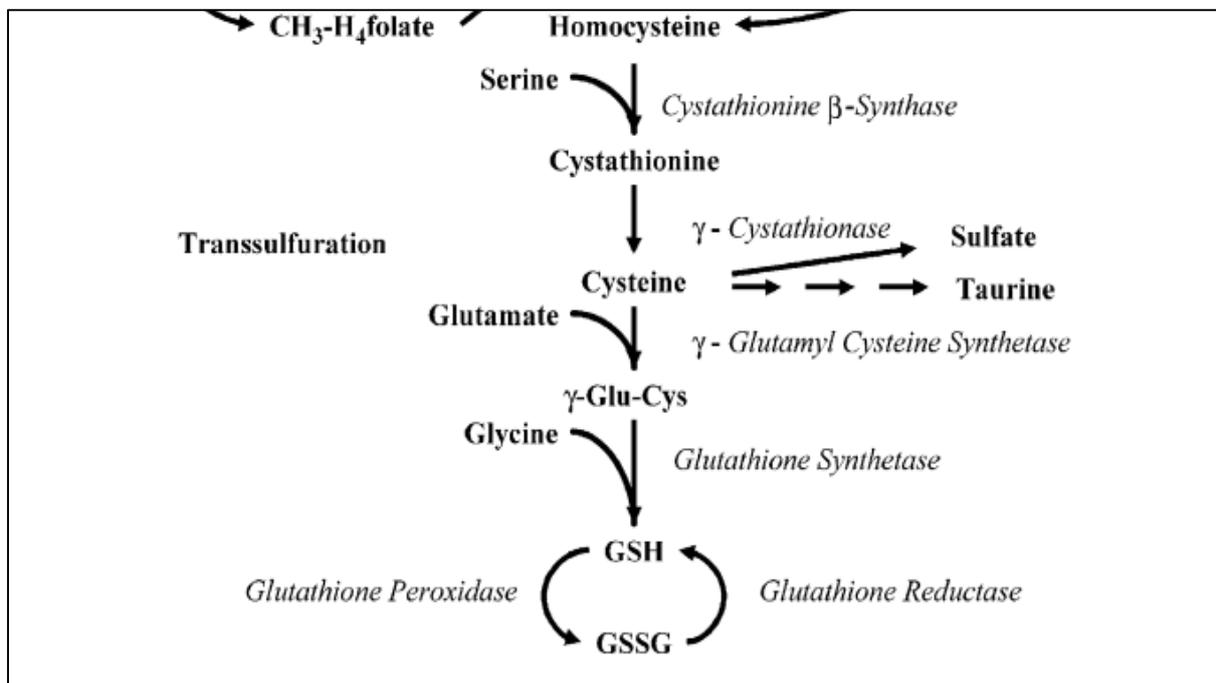


Figure 12: Les réactions de trans-sulfuration (68)

2.2.2.2. La voie de reméthylation :

La reméthylation désigne le transfert enzymatique de groupes méthyles à l'homocystéine et l'apparition ultérieure de méthionine. Dans des conditions alimentaires normales chez l'adulte, il a été estimé que la méthionine passe par la reméthylation $\sim 1,5\text{-}2,0$ fois avant d'être oxydée, mais cette estimation est approximativement doublée lors d'une restriction en méthionine (69). En effet, la reméthylation est un processus métabolique majeur qui est régulé par le flux de méthionine. De même, les enfants tirent $\sim 25\%$ du flux de méthionine de la reméthylation, quel que soit leur état nutritionnel. Par conséquent, bien que la reméthylation contribue grandement au métabolisme de la méthionine, elle peut être limitée par l'apport de méthionine alimentaire ; ainsi, la mesure dans laquelle la reméthylation contribue aux besoins en méthionine n'est pas évidente (70).

Cette reconversion se fait soit:

a) Par action de la bétaine homocystéine méthyltransférase (BHMT): qui demande de la bétaine, un dérivé de la choline comme donneur de CH_3 . (cette voie métabolique semble mineure).

La BHMT catalyse le transfert d'un groupe méthyle de la glycine bétaine à l'homocystéine, formant ainsi de la méthionine et de la diméthylglycine (71). Voir la figure 14

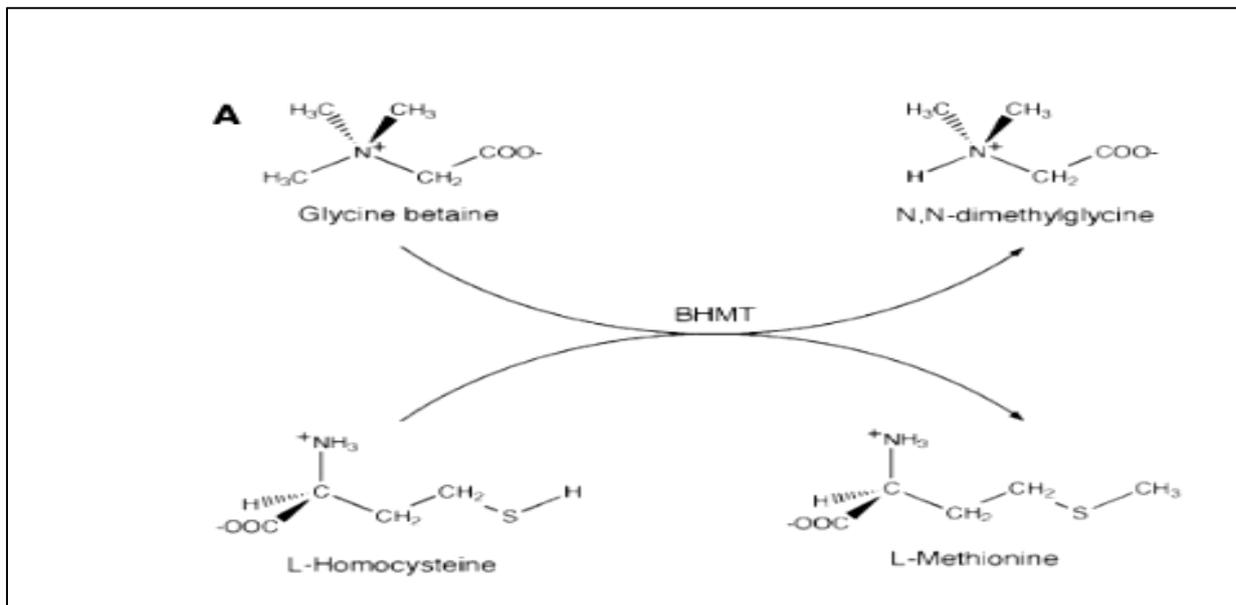


Figure 13: L' action de BHMT sur l'homocysteine (72)

A noter que le BHMT est l'enzyme cytosolique dépendante du zinc. La découverte que l'ion zinc est essentiel pour l'alkylation des thiols catalysés par le BHMT, le MetH et les sous-familles apparentées des méthyltransférases est relativement récente (73). Les premiers indices sont venus de la mutation des résidus conservés de cystéine, en particulier, le Cys-Cys vicinal incorporé dans les séquences de Gly-Gly-Cys-Cys de BHMT 15 16 B₁₂-dépendante de la méthionine synthase (74). L'épuisement du zinc et la perte d'activité dans ces mutants, ainsi que l'élimination et la reconstitution du zinc dans les enzymes de type sauvage, ont établi un rôle essentiel pour l'ion métallique (75).

b) Par action de l'homocystéine méthyl tétrahydrofolate méthyl transférase: Le groupe méthyl transféré est dérivé du pool à un carbone et représente un groupe CH₃ nouvellement formé. Cette synthèse de la méthionine à partir de l'homocystéine demande l'intervention de la vitamine B₁₂ et des folates. Le cycle des folates fait intervenir plusieurs enzymes dont deux ont une grande importance dans le cadre des homocystinuries. . (76)

- **La N méthyl tétrahydrofolate méthyl transférase ou Methionine synthase (MS) dont le co-enzyme est la vitamine B₁₂ :**

La MS cobalamine dépendant a été initialement caractérisé par les laboratoires Wood, Weissbach et Huennekens. Leurs études ont établi la participation de la cobalamine (Vitamine B₁₂) comme cofacteur dans le transfert du méthyl du méthylène tétrahydrofolate vers l'homocystéine et ont défini les modalités du turn-over catalytique. Ce turn-over catalytique

Chapitre 2 : L'homocystéine

nécessite la présence d'oxygène, d'homocystéine, de méthylène tétrahydrofolate, d'AdoMet et d'un système réducteur. (77).

- **La 5-10 N méthylène THF réductase : La MTHFR**

Cet enzyme contient un équivalent non covalent de brin de flavine adénine nucléotide (FAD) pour chaque sous-unité d'enzyme. C'est un dimère de deux sous-unités égales de 37 kDa chacune. La dénaturation de chaque sous-unité montre qu'elles se clivent en deux portions : un fragment N-terminal de 40 kDa et un autre C-terminal de 37 kDa. Le clivage protéolytique entraîne la perte de la régulation allostérique de l'activité de l'enzyme avec l'AdoMet mais pas la perte de sa capacité catalytique, ce qui suggère que les deux zones de régulation et de catalyse soient distinctes. Puisque l'AdoMet est très affine pour la région C-terminale de 37 kDa, on peut considérer que celle-ci est donc la région régulatrice (76) .

-Remarque :

La reméthylation a suscité un intérêt clinique considérable en raison de l'élimination de l'homocystéine qui en résulte. En effet, une élévation des concentrations d'homocystéine dans le sang (c'est-à-dire l'hyperhomocystéinémie) est un facteur de risque indépendant de plusieurs maladies chroniques (78) ; de plus, les enfants qui présentent une hyperhomocystéinémie ont un risque considérable de développer une obésité et une hypertension à l'âge adulte . Bien que les séquelles de l'hyperhomocystéinémie n'entrent pas dans le cadre de cette revue, une stratégie simple pour atténuer les risques associés à l'hyperhomocystéinémie consiste à éliminer l'homocystéine par reméthylation. Par conséquent, des suppléments de donneurs de méthyle alimentaires, à savoir le folate (79) , la bétaine et la choline , ont été administrés aux patients atteints d'hyperhomocystéinémie pour tenter d'augmenter le taux d'élimination de l'homocystéine. Bien que ces suppléments abaissent efficacement les concentrations d'homocystéine, les essais ont eu une efficacité mitigée en ce qui concerne l'atténuation du risque de maladie (28, 31). Néanmoins, l'étude de la réduction de l'homocystéine a permis de mieux comprendre comment les donneurs de méthyle alimentaires contribuent à la reméthylation. (80).

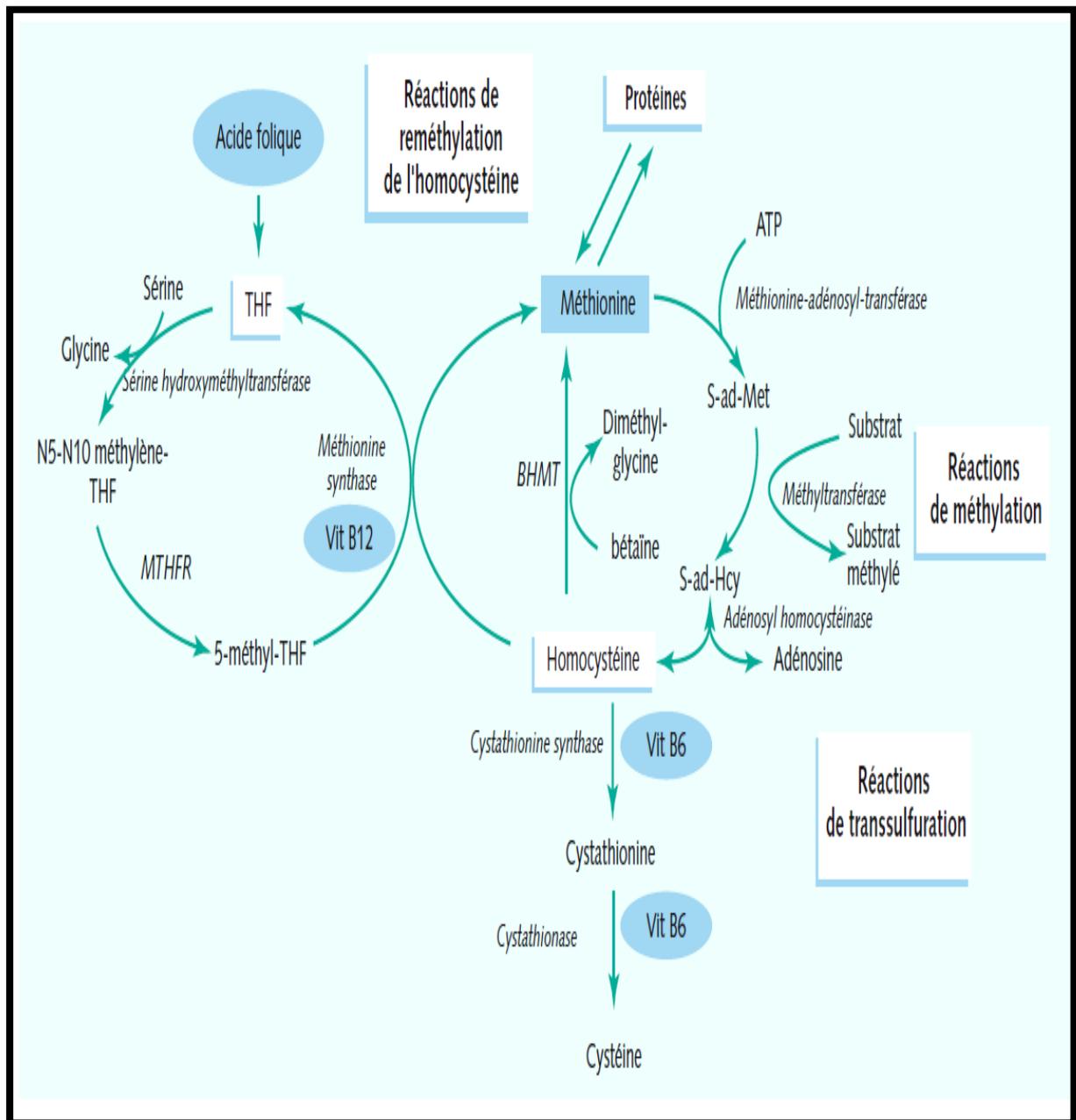


Figure 14: Schéma récapitulatif du métabolisme de la méthionine (81)

2.3 Les voies de passage et de régulation:

La voie métabolique intéressant la méthionine est présente dans tous les tissus. Ceci se conçoit aisément étant donné l'importance des réactions de transméthylation dans: le métabolisme des acides nucléiques, la synthèse des protéines, le métabolisme des phospholipides, la synthèse de la créatine, la formation de l'adrénaline par méthylation de la noradrénaline (82).

Chapitre 2 : L'homocystéine

Cependant, l'activité de chaque enzyme varie considérablement selon les tissus. Le foie est le seul organe qui possède toutes les activités enzymatiques de cette voie métabolique. Il a été démontré sur le foie de rat que l'apport protidique augmente les activités de l'enzyme activant la méthionine : augmentation de la CS et de la cystathionase. Il diminue celle de la N méthyl THF homocystéine méthyl transférase et celle de la bétaine homocystéine méthyl transférase (83)

Quand il y a de basses concentrations de méthionine et d'homocystéine il y a plutôt reméthylation que transsulfuration. Il y a utilisation préférentielle de la méthionine pour la synthèse protéique plutôt que pour la synthèse de la S adénosyl méthionine (84) . Quand la concentration de la méthionine ou de ses dérivés augmente, le taux de synthèse de la S adénosyl méthionine s'accroît et les réactions de transsulfuration augmentent. D' autres modes de régulation peuvent entrer en jeu: ainsi quand la formation d'homocystéine excède les possibilités de la CS et des réactions de méthylation, la réversibilité de l'hydrolyse de la S adénosyl homocystéine peut constituer une valve de sécurité (85). Le bon fonctionnement du métabolisme de la méthionine, grâce à l'activité des enzymes spécifiques et de leur cofacteurs, permet l'utilisation des métabolites formés par la cellule (85).

Plusieurs régulations interviennent dans le métabolisme de la méthionine et de ses cycles associés. Parmi ces régulations on cite :

- **Le rapport SAM/SAH :**

Quand le ratio SAM/SAH est élevé, la méthyltétrahydrofolate réductase (MTHFR) est inhibée (86).

- Si Le taux de méthyltétrahydrofolate est faible et l'homocystéine est dégradée par la voie de transsulfuration. Quand la concentration en SAM augmente, la méthylation de l'homocystéine est diminuée et la transsulfuration est activée (87).

-Si ce ratio est faible, cela montre un besoin de synthèse plus élevée de SAM et par conséquent l'inhibition de la MTHFR est levée et le méthyltétrahydrofolate est produit pour soutenir la réaction de la méthionine synthase. MTHFR est allostériquement régulée par le ratio SAM/SAH, la SAM étant inhibiteur et la SAH étant compétiteur de la SAM en se liant à la réductase mais n'agissant pas elle-même comme un inhibiteur de la MTHFR) (88).

- Dans les cellules hépatiques, la glycine N méthyltransférase est une enzyme capable de convertir la glycine en sarcosine en présence de SAM. Cette enzyme peut être inhibée par le 5-méthyltétrahydrofolate mais pas par la SAM. Elle permet donc de réguler le ratio SAM/SAH.

Chapitre 2 : L'homocysteine

-Par contre, dans les cellules non hépatiques, le taux de SAM est constant alors que la concentration de SAH varie plus. Donc le ratio SAM/SAH varie essentiellement par le taux de SAH La majorité des méthyltransférases sont inhibées par l'accumulation de SAH (89) .

- **La MAT(adénosylméthionine transférase) :**

La MAT inhibe l'utilisation de SAM sans inhiber la dégradation de la SAH.

Elle existe sous la forme de 3 iso enzymes. Une des deux iso enzymes produites par le foie a une forte affinité pour la méthionine et il est affecté positivement par le produit de la réaction, à savoir le SAM (90). Pour cette raison, seul le foie peut synthétiser plus d'enzymes en réponse à une concentration élevée de méthionine (91). Dans les tissus extra hépatiques, les concentrations en SAM sont relativement constantes.

Ainsi, virtuellement, tout le SAM est retenu dans la cellule d'origine. Le SAM peut donner son groupe méthyl à une des multiples réactions de méthylation ou, suivant le cycle de décarboxylation, peut transférer son radical propylamine pour la synthèse de spermine ou spermidine (92).

Cette voie permet la resynthèse de la méthionine par le biais de la 5- méthylthioadénosine (93). Dans les tissus normaux, cette dérivation vers la spermine ne représente que 10 % de la distribution du catabolisme du SAM (94). Voir la figure(16)

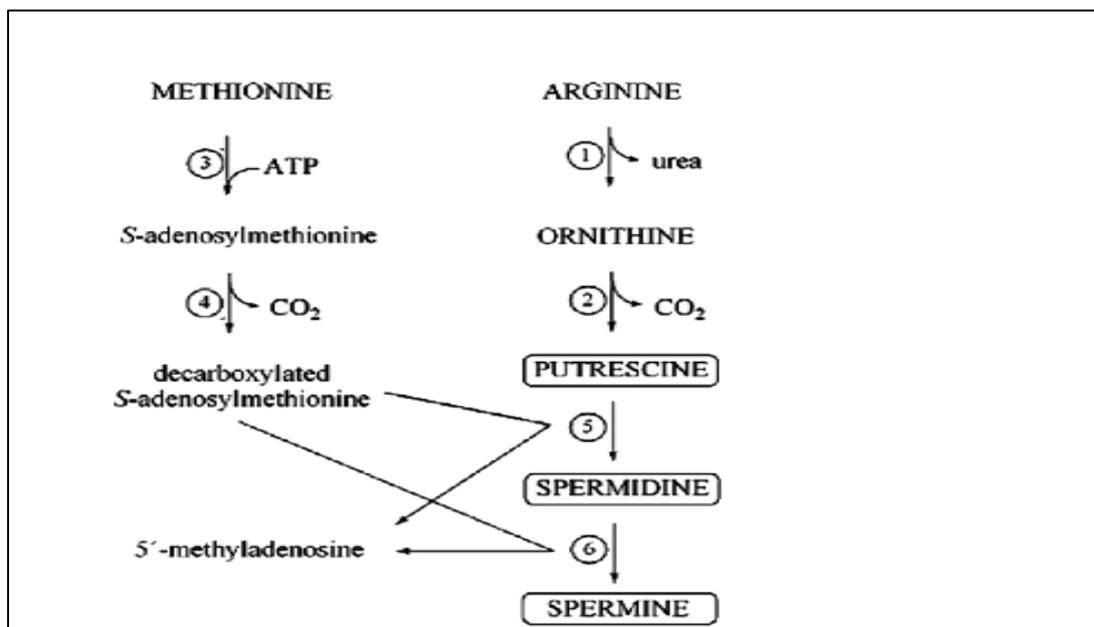


Figure 15: la synthèse de spermine / spermidine a partir du SAM (95)

Chapitre 2 : L'homocysteine

Au total , bien que le cycle de la méthionine soit ubiquitaire, il existe de nombreuses différences dans la distribution des différentes enzymes intervenant dans ce cycle. Nous avons déjà noté la distribution limitée de la bétaine-homocystéine méthyltransférase dans le foie et de la restriction au foie de l'unique iso enzyme de la MAT à avoir une forte affinité pour la méthionine (96). De plus, la cystathionine-B-synthétase est absente du cœur, des poumons, des testicules, des surrénales et de la rate. Le cerveau et les tissus adipeux possèdent la cystathionine-B-synthétase mais sont déficitaires en γ -cystathioninase et sont donc dépendant d'un apport externe en cystéine (97).

Ainsi, le cycle complet de transsulfuration est seulement présent dans quatre tissus (le foie, les reins, l'intestin grêle et le pancréas). Ces tissus ayant le plus rapide turn-over de glutathione, il est vraisemblable que le cycle complet de transsulfuration permette la régénération de ce métabolite très important (98).

Connaître cette disparité de répartition des enzymes est essentiel pour comprendre, d'une part les bases biochimiques de l'hyperhomocystéinémie et d'autre part pour comprendre l'histopathologie des séquelles vasculaires et neurologiques, par exemple (99).

3 Méthode de dosage de l'homocysteine :

Les techniques de dosage de l'homocysteine peuvent être classées en quatre groupes :

- les techniques enzymatiques(radioenzymatiques , immunoenzymatiques) , dont la technique immunoenzymatique est illustrée dans la partie pratique
- la chromatographie d'échange d'ions
- la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CG-SM).
- la chromatographie en phase liquide haute performance (CHLP) : Méthode de référence.

Les principales caractéristiques des méthodes les plus utilisées sont présentées dans le tableau 2. (100)

Tableau 2: Principales caractéristiques des méthodes les plus utilisées (100)

Méthode	Réduction	Volume d'échantillon en ml	Extraction	Dérivation/ modification	Nombre par 24 h	Avantages	Inconvénients
CG-SM (chromatographie en phase gazeuse- Spectrométrie de masse)	DTT (dithiothréitol)	0,1	oui	t-butyldiméthylsilyl	150	spécifique, sensible, codétermination cystéine et méthionine, auto-injection	préparation des échantillons longue, pas d'appareil de routine, cher
CLHP-Fluo (chromatographie liquide haute performance)	Tris-n-butylphosphine	0,15	non	SBD-F (acide 7-fluorobenzo-2-oxa-1,3-diazole-4-sulfonique)	90	spécifique, sensible, détermination des autres thiols, auto-injection	incubation longue (60 min) et chauffage à 60 °C agent de réduction toxique
CLHP-Fluo	Na BH4 (borohydrure de sodium)	0,1	non	mBrB (monobromobimane)	105	spécifique, sensible, détermination des autres thiols	nécessité d'un équipement cher
CLHP-Fluo	trialkylphosphine	0,050	non	ABD-F 4-aminosulfonyl-7-fluoro-2,1,3-benzoxadiazole	150	spécifique, sensible, détermination des autres thiols, auto-injection	agent de réduction toxique
Analyseur d'acides aminés	DTT	0,5	non	ninhydrine post-colonne	24	auto-injection, mesure de la méthionine	sensibilité faible
Analyseur d'acides aminés	2-mercapto-éthanol	0,5	non	S-carboxy-méthylation avec acide iodoacétique	24	auto-injection, mesure des autres acides aminés, fiable	préparation des échantillons longue sensibilité faible, temps d'analyse long
Radioenzymatique avec CCM (chromatographie en couche mince)	DTE ou DTT	0,01	non	conversion enzymatique en S-adenosyl-L-Hcy	selon le nombre de cuves environ 50	spécifique, sensible, équipement peu coûteux	sensible à la dénaturation de l'enzyme, utilisation de radioactivité
Immunoenzymatique/ polarisation de fluorescence	DTT	0,05	non	conversion enzymatique en S-adenosyl-L-Hcy	20 tests par heure 1 ^{er} résultat en 1 heure	spécifique, sensible, automatisé	nécessité d'un équipement spécifique (IMx [®] Abbott)
Immunoenzymatique/ peroxydase	DTT	0,025	non	conversion enzymatique en S-adenosyl-L-Hcy	microplaques (Axis Biochemicals)	spécifique, sensible,	peu adapté aux analyses en petite série

3.1 Les valeurs physiologiques de l'homocysteine dans l'organisme :

On considère une homocystéinémie normale lorsque la concentration plasmatique à jeun est inférieure à 15 $\mu\text{mol/L}$ chez l'adulte. Chez les personnes de plus de 60 ans, elle doit être inférieure à 20 $\mu\text{mol/L}$. Chez les femmes enceintes et les enfants, la limite est ramenée à 10 $\mu\text{mol/L}$. (101)

En raison de la répartition de l'homocystéine, seuls 20% de l'homocystéine totale (correspondant à la forme libre) pourront être filtrés par le rein et catabolisés par les cellules tubulaires. Au final, l'excrétion urinaire d'homocystéine est très faible, de l'ordre de 3,5 à 10 $\mu\text{mol/24h}$ (102).

3.2 Les facteurs influençant le taux de l'homocystéine :

3.2.1 Variations physiologiques :

-L'âge et le genre :

Il existe de nombreuses variables physiologiques qui peuvent agir sur le taux d'homocystéine.

Les concentrations circulantes d'homocystéine sont 25% plus importantes chez l'homme que chez la femme non ménopausée, et les taux augmentent dans les deux genres avec l'âge, cela étant probablement dû à une décroissance de la fonction rénale, à un déficit vitaminique ou à tout autre facteur métabolique indépendant. L'âge croissant, en particulier, peut entraîner une baisse de l'activité de la CBS (103).

-La grossesse

Les taux d'homocystéine au niveau sanguin décroissent régulièrement durant la grossesse pour atteindre le nadir lors du second trimestre. La chute de ce taux est à corrélérer avec la chute du taux d'albumine puisque celle-ci est la principale protéine transporteuse. Une autre explication de la chute de ce taux est sa possible utilisation par le fœtus. En effet, il existe un gradient de concentration décroissant entre le système veineux maternel et le système veineux fœtal d'une part et entre ce dernier et le système artériel fœtal d'autre part ; ce qui suggère une intégration de l'homocystéine dans le processus métabolique de l'enfant (104). voir la figure(16)

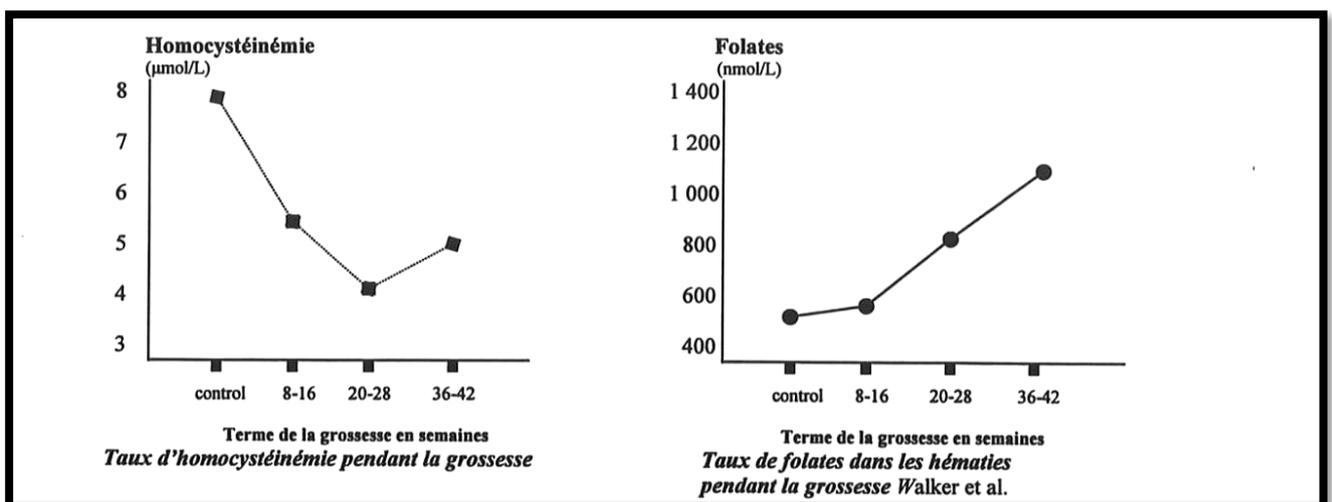


Figure 16: Les taux de l'homocystéinémie au cours de la grossesse (104).

Chapitre 2 : L'homocysteine

-Les oestrogènes :

Les différences entre hommes et femmes diminuent après la ménopause mais il persiste quand même une différence entre les deux sexes. Le traitement hormonal substitutif de la ménopause fait baisser le taux d'homocystéine et il existe une forte corrélation négative entre le taux d'estradiol et l'homocystéinémie chez la femme ménopausée (105).

-La nourriture et les vitamines :

Il est important de tenir compte de l'alimentation du sujet chez qui on doit doser l'homocystéinémie. En effet, les taux diminuent de façon modeste dans les quelques heures qui suivent la prise d'un repas mais ils dépendent surtout de la méthionine que contient le repas. Ces taux sont directement dépendants de la quantité de vitamines surtout B6, folates et B12 contenues dans le repas. Ainsi, des aliments riches en protéines animales contiennent 2 à 3 fois plus de méthionine que des aliments issus de végétaux. Par contre, ces derniers de part l'importante quantité de vitamines qu'ils contiennent peuvent faire baisser les taux d'homocystéine (106).

-Le mode de vie :

De même que le statut vitaminique est un déterminant important de l'homocystéinémie, le style de vie est aussi prépondérant. The Hordaland Homocysteine Study a été une des premières études à montrer que la cigarette, le café à hautes doses et l'absence d'exercice physique sont associés à une élévation du taux sanguin d'homocystéine mais l'influence de l'alcool n'est pas encore très claire. Quoique le café soit souvent associé, dans les habitudes de vie à la cigarette et à une faible consommation de vitamines sous forme de fruits et de légumes, l'association café à hautes doses/homocystéinémie n'est que peu influencée par l'ajustement de ces variables. Par contre l'association cigarette/café est bien corrélée avec un taux particulièrement élevé d'homocystéine. Il est intéressant de noter que c'est l'effet inverse qui se produit pour le thé (103).

3.2.2 Variations secondaires à une Thérapeutique :

Les effets des médicaments sur les taux d'homocystéine sont très variables.

Ceux connus pour l'augmenter sont (107) :

- La cyclosporine
- Le méthotrexate
- L'aminoglutéthimide (ORIMETENE®)
- L'azaribine

Chapitre 2 : L'homocysteine

-Le NO

-Les diurétiques

-Les corticostéroïdes

-Les anticonvulsivants comme la carbamazépine et la phénytoïne.

-La théophylline.

Ceux connus pour le diminuer sont (107) :

-Le tamoxifène.

- La contraception orale.

-Le traitement hormonal substitutif de la ménopause.

-La pénicillamine .

-La N-acétylcystéine .

En générale :

Les médicaments qui interagissent avec le métabolisme des folates peuvent induire une hyperhomocystéinémie. Il en est de même de l'acide nitrique. Les agents absorbants, comme la cholestéramine ou le cholestérol, ainsi que les médicaments hypoglycémisants peuvent également conduire à une hyperhomocystéinémie (108).

3.2.3 Variations pathologique :

Voir la partie suivante

4 L'hyperhomocystéinémie:

4.1 Circonstance de découverte de l'hyperhomocystéinémie

"L'homocystine elle-même peut être présente dans les protéines. possibilité qu'il faut garder à l'esprit et qu'il vaut la peine d'étudier. Vincent Du Vigneaud (lauréat du prix Nobel de chimie en 1955). (109)

Carson et al ont mis en évidence en 1962 en Irlande une nouvelle pathologie lors d'une campagne de surveillance de jeunes retardés mentaux. Cette pathologie entraînait une anomalie biochimique importante sous la forme d'une excrétion urinaire importante d'un acide aminé, l'homocystéine, qui n'est normalement pas présent dans les urines. En étudiant ces patients, Carson s'est aperçu qu'il existait une forte incidence des pathologies vasculaires allant jusqu'à la mort prématurée (110). Ce n'est qu'en 1969 que Mc Cully et al ont découvert que ces pathologies vasculaires étaient essentiellement dues à des concentrations sériques

Chapitre 2 : L'homocystéine

d'homocystéine élevées dans le sang et non dues à un autre dérèglement métabolique dont pouvaient être atteints ces jeunes patients (111). Des lors, l'homocystéine a suscité un intérêt croissant. En 1976, Wilcken et al ont publié la première étude montrant que l'homocystéine était significativement plus élevée chez les patients présentant une pathologie coronarienne. Depuis, de nombreuses méta analyses n'ont fait que confirmer ce rôle (112). La pathogénicité de l'hyperhomocystéinémie ne s'est pas seulement révélée dans la pathologie coronarienne (113) mais a été mise en évidence en rhéologie dans la thrombose veineuse profonde (114), dans les accidents vasculaires ischémiques cérébraux, en psychiatrie dans divers syndromes (115) ; en oncologie dans divers forme de cancers (116)

4.2 Etiologies de l'hyperhomocystéinémie :

Habituellement dans la littérature, les hyperhomocystéinémies sont classées selon leur taux d'homocystéine plasmatique (tHcy) : Elles peuvent être (117) :

- modérées : $15 \mu\text{mol/L} < \text{tHcy} < 30 \mu\text{mol/L}$ → elles sont généralement du a des déficits acquis
- moyennes : $30 \mu\text{mol/L} < \text{tHcy} < 100 \mu\text{mol/L}$ → idem
- sévères : $> 100 \mu\text{mol/L}$ → Représentés par les homocystéinuries (déficits héréditaires)

Les hyperhomocystéinémies sont multifactorielles et de causes souvent mal élucidées. Elles résultent le plus souvent d'une interaction entre plusieurs composantes d'ordre environnemental, alimentaire, physiologique, pathologique (118).

4.2.1 Les hyperhomocystéinémies héréditaires :

Représentés par les homocystéinuries

A.Définition :

Elles sont caractérisées par une homocystéinémie jusqu'à cent fois supérieure au taux plasmatique physiologique ($>100 \mu\text{mol/L}$) et par une excrétion urinaire atteignant jusqu'à 300 mg par jour. L'homocystinurie peut aussi être accompagnée d'une élimination de la SAM dans les urines (119).

Cette maladie a toujours une composante génétique qui se caractérise par un déficit enzymatique touchant soit le cycle des folates soit la voie de transsulfuration. Notons qu'une carence ou une malabsorption vitaminique (vitamine B6, B9 et/ou B12) peut aggraver l'évolution et les conséquences de la maladie (120).

B.Etiologies :

Deux enzymes sont principalement incriminées dans ces pathologies :

Chapitre 2 : L'homocysteine

- La CBS
- La MTHFR.

Ces pathologies, considérées comme maladies orphelines, touchent une naissance sur 160 000 dans les pays développés . Elles se transmettent selon le mode autosomique Récessif (121) .

a.Déficit en CBS :

Il s'agit de la forme classique de la maladie et représente 80% des homocystinuries (122).

Au niveau biochimique, il se caractérise par une accumulation d'homocystéine et de méthionine en amont du déficit enzymatique. Parallèlement, une diminution de cystathionine et de cystéine est constatée en aval. Il existe deux phénotypes clinico-biochimiques différents selon la sensibilité de l'enzyme à la vitamine B6, son cofacteur

- la forme sensible : l'activité enzymatique peut être stimulée par une forte dose de vitamine B6.
- la forme résistante : l'activité enzymatique est totalement déficiente et ne répond à aucune stimulation vitaminique (123).

b.Déficit en MTHFR :

Considéré comme « l'autre forme d'homocystinurie », il représente 20% des cas. Une soixantaine de polymorphismes ont été identifiés, tous n'ayant pas de conséquence sur l'activité enzymatique de la MTHFR. 41 mutations graves ont été retrouvées dans des familles de patients homocystinuriques et c'est une association de plusieurs mutations du gène de la MTHFR qui est à l'origine d'une homocystinurie ,voir la figure (18). De par cette diminution d'activité enzymatique, il en résulte un déficit en 5- méthyltétrahydrofolate, substrat de reméthylation de la MS (124)

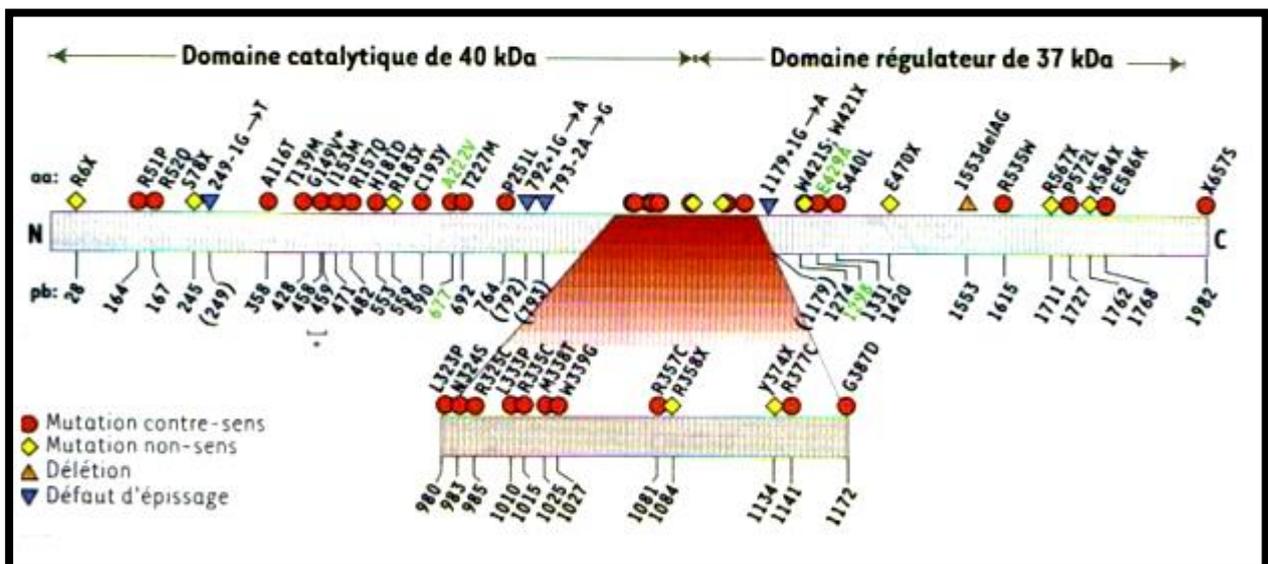


Figure 17: Représentation schématique des 41 mutations du gène de la MTHFR. (125)

Chapitre 2 : L'homocysteine

Un variant commun de l'enzyme MTHFR a été mis en évidence chez un groupe de patients homocystinuriques. Il s'agit du polymorphisme C677T caractérisé comme responsable de la synthèse d'un mutant thermolabile de la MTHFR possédant une activité moindre par substitution d'un résidu alanine par une valine (126).

A l'état homozygote, l'allèle 677T diminue de 70% l'activité de l'enzyme contre 35% à l'état hétérozygote. Or le polymorphisme C677T se retrouve autant dans des groupes de patients homocystinuriques que dans des groupes témoins... d'où la complexité à définir une relation génotype-phénotype. Néanmoins, les patients homocystinuriques présentent en plus d'autres mutations graves sur ce gène, expliquant leur concentration en homocystéine urinaire. La fréquence des homozygoties 677T varie selon les régions géographiques. Une fréquence élevée est observée notamment en Europe (entre 10 et 20%) contrairement à d'autres continents (Afrique : $\leq 1\%$) (127). Voir la figure (19)

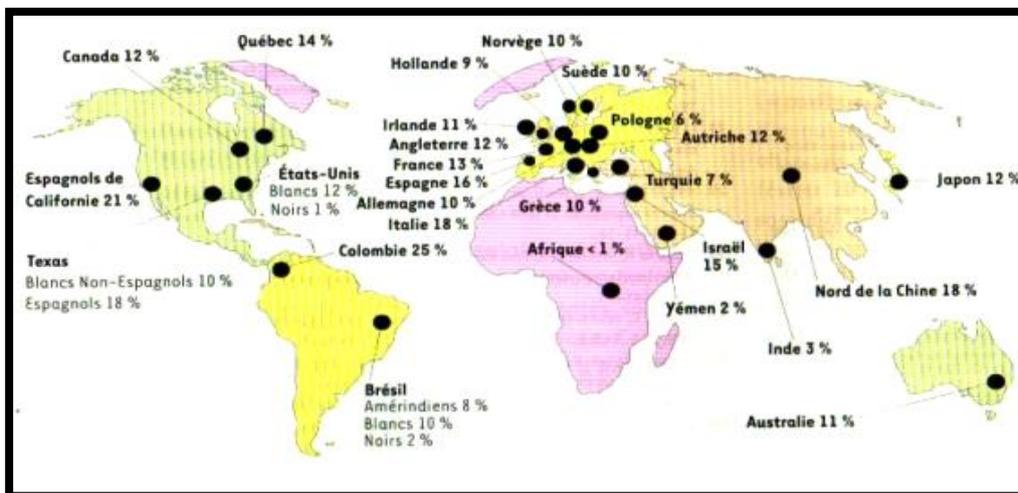


Figure 18: Carte des fréquences des homozygoties 677T dans le monde (128)

C. L'expression clinique :

Les signes cliniques décrits sont ceux retrouvés dans des homocystinuries développées chez des enfants, liées à un déficit en CBS. Ils touchent un grand nombre de systèmes dans l'organisme.

-Manifestations ophtalmologiques :

L'ectopie du cristallin, par rupture des fibres zonulaires, et les lésions dégénératives de la rétine sont retrouvés le plus fréquemment avec des risques de décollement du cristallin (129). Voir la figure (20)

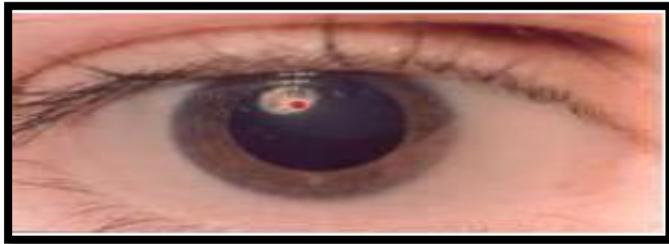


Figure 19: Ectopie du cristallin (129)

-Manifestations squelettiques :

Malformations osseuses similaires à celles du syndrome de Marfan et ostéoporose sont les deux principales manifestations. Les patients homocystinuriques présentent une grande taille, avec notamment une longueur excessive des os. Durant l'enfance, une ostéopénie franche apparaît et sera suivie au cours de la vie par une ostéoporose (130)

-Manifestations neurologiques :

Elles débutent par un retard d'acquisition de la marche et de la parole accompagné par la suite d'un retard mental (quotient intellectuel (QI) compris entre 30 et 75). D'autres signes cliniques plus rares ont été décrits comme des troubles thymiques ou du comportement (131).

-Manifestations vasculaires : La survenue de thromboses artérielles et veineuses chez l'enfant est l'une des manifestations caractéristiques de l'homocystinurie (132).

4.2.2 Les hyperhomocysténémies acquises :

4.2.2.1 Secondaire à une carence vitaminique :

-La carence en cofacteur vitaminique (B6 ou B12) ou en donneur de groupement méthyle (vitamine B9) entraîne dans les deux cas, un risque d'accumulation d'homocystéine :

- Par défaut de conversion de l'homocystéine en méthionine (cycle de la méthionine) : carence en vitamine B12 ou en vitamine B9 (cycle des folates) (133)

- Par défaut de synthèse de la cystathionine (voie de transsulfuration) : carence en vitamine B6 (134).

A. Carence en vitamine B6 :

Les cas les plus fréquents de carence en vitamine B6 sont des situations d'alcoolisme chronique et des traitements par isoniazide (135).

Cette molécule est capable de neutraliser la vitamine B6 par formation d'une hydrazone avec une protéine liant une pénicilline (PLP). Le coenzyme B6 est apporté par l'alimentation (végétale et animale), les compléments alimentaires et les formules polyvitaminiques . (136)

B. Carence en vitamine B9 :

Elle s'explique le plus fréquemment par un déficit d'apport car l'Homme ne peut synthétiser cette molécule. Les réserves en vitamine B9 sont limitées à environ 3 à 4 mois dans l'organisme (137) . Il existe également des carences liées à des affections intestinales à l'origine d'une malabsorption (maladie cœliaque de l'adulte, intolérance au gluten) ou à des

résections du grêle. Enfin certains médicaments peuvent aussi être incriminés : le méthotrexate (antagoniste compétitif de la dihydrofolate reductase, de l'absorption intestinale et du transport plasmatique) et les antiépileptiques tels que le phénobarbital, également par altération de l'absorption. Les aliments les plus riches en folates sont les légumes verts (épinards, asperges, salade verte, petits pois...), les fruits (orange, pamplemousse), les céréales et les fruits secs (138).

C. Carence en vitamine B12 :

La vitamine B12 est exclusivement synthétisée par les micro-organismes (139). Elle est retrouvée à l'état de trace dans les abats, les poissons, les fruits de mer, les œufs, le fromage et la viande (Le Moël et al. 1998) (140). Une carence d'apport est uniquement observée chez les végétaliens par absence de consommation de tout aliment d'origine animale. Le plus souvent, le défaut en vitamine B12 concerne des cas de malabsorptions et de troubles de son métabolisme (141).

4.2.2.2 Secondaire à une pathologie :

-L'insuffisance rénale :

L'hyperhomocystéinémie est suspectée d'être un facteur de risque indépendant de développement d'une mortalité et d'une morbidité dans la phase terminale de la maladie rénale, et d'être un facteur de risque de maladie vasculaire chez le dialysé. Le mécanisme exact de cette influence néfaste est peu connu. Parmi ces mécanismes, citons (142) :

- L'accumulation de toxines inhibant le métabolisme de l'homocystéine.
- Le déficit ou l'altération du métabolisme des vitamines B6, B12 et folates.
- h La vitamino résistance.
- La réduction de la clearance rénale de l'homocystéine.
- La diminution de la dégradation rénale de l'homocystéine (142).

L'hyperhomocystéinémie est corrélée aux niveaux importants de créatinine associés à la perte de la fonction glomérulaire rénale. Néanmoins, le taux plasmatique d'homocystéine peut être normal chez des patients présentant une fonction glomérulaire modérément réduite et une créatininémie normale. De plus, l'hyperhomocystéinémie due à un dysfonctionnement rénal n'est qu'incomplètement réduite par l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale. L'inaptitude du rein à corriger les taux d'homocystéinémie, malgré la réduction effective de la clearance à la créatinine, semble refléter la perte de la capacité du rein à cataboliser l'homocystéine (143).

Nombre de facteurs conduisent à l'hyperhomocystéinémie mais la cause ultime de l'élévation plasmatique du taux d'homocystéine dans la maladie rénale semble liée au défaut de balance entre l'apparition et la disparition de ce composé dans le courant plasmatique. En effet, la fonction rénale occupe une place importante dans l'élimination du plasma de l'homocystéine (144).

Chapitre 2 : L'homocystéine

Avec une fonction rénale normale, virtuellement toute l'homocystéine liée à une protéine porteuse se situe dans le compartiment plasmatique et l'homocystéine libre qui est filtrée est recaptée par le tube proximal assurant, ainsi une filtration urinaire nette minime. Comme cela a été vu précédemment, le rein possède les enzymes nécessaires pour assurer la métabolisation complète de l'homocystéine, à savoir, à la fois la voie de la méthylation mais aussi celle de la transulfuration. Cette donnée peut expliquer que la perte de la dualité des voies dans le traitement métabolique de l'homocystéine dans un rein déficient peut être un important déterminant dans l'apparition d'une hyperhomocystéinémie observée dans la phase terminale de l'insuffisance rénale (144)..

-Le diabète :

Les études portant sur des patients diabétiques sont assez rares. Ceux-ci qu'ils soient insulino ou non insulino dépendants possèdent une forte propension à développer une hyperhomocystéinémie par rapport aux individus sains. Les taux élevés d'homocystéine ne sont pas simplement dus à une anomalie du fonctionnement rénal. Les patients diabétiques souffrant d'hyperhomocystéinémie ont significativement plus de lésions micro et macroangiopathiques (145).

De plus, étant donné que l'apolipoprotéine a est augmentée chez les patients diabétiques insulino dépendants avec une néphropathie diabétique, et que, de plus, l'hyperhomocystéinémie peut entraîner un dérèglement de la fibrinolyse contrôlée par l'apolipoprotéine a, il peut expliquer un lien étroit entre le taux d'homocystéine et l'athéromatose chez ces patients (146).

-Les transplantations :

Arnadottir et al ont documenté l'association entre le traitement par cyclosporine et l'hyperhomocystéinémie chez des patients ayant subi une transplantation rénale. Les données des études faites sur l'hyperhomocystéinémie ont démontré le risque qu'elle fait encourir aux transplantés rénaux en contribuant à augmenter le risque de maladie cardiovasculaire précoce qui est une cause fréquente de morbidité et de mortalité chez ces patients (147).

-L'arthrite rhumatoïde :

Il semble que le taux d'homocystéine plasmatique soit plus élevé chez les patients atteints de cette maladie. Pettersson et al ont prouvé que ces patients avaient un déficit en vitamine B12 et une fonction gastrique perturbée. L'hyperhomocystéinémie, dans ces cas, peut être associée à un déficit fonctionnel en B12 et à une diminution de la fonction rénale, les deux contribuant à faire que ces patients ont plus de risque de développer une maladie cardiovasculaire (148).

-La maladie thyroïdienne :

La concentration moyenne de l'homocystéine observée chez des patients hypothyroïdiens est plus élevée que dans la population euthyroïdienne alors qu'elle n'est pas significativement différente chez les patients hyperthyroïdiens (149).

-Autres maladies :

L'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant pour les patients souffrant de lupus érythémateux disséminé (150). Il en est de même chez les enfants leucémiques et chez les patients présentant un psoriasis (151)

4.3 Les effets cellulaires de l'hyperhomocystéinémie :

Deux grands effets sont constatés sur la cellule dans les cas d'hyperhomocystéinémie ; voir la figure (12) :

- L'hypométhylation des phospholipides, des protéines et de l'ADN (152)
- Le stress oxydatif dû à une modification du potentiel redox de la cellule (153).

4.3.1 L'hypométhylation:

la S-adénosyl-méthionine et la S-adénosyl-homocystéine sont d'importants indicateurs métaboliques de l'activité de méthylation de la cellule, le premier en temps que substrat et le deuxième en temps que produit des principales réactions de méthylations de la cellule (154).

Toutes les méthyltransférases présentes dans la cellule sont régulés in vivo par le ratio SAH/SAM. Le SAH régule aussi la synthèse de méthyltétrahydrofolate indirectement par la levée de l'inhibition de la MTHFR par le SAM (155).

Une élévation chronique de la SAH réduit la méthylation de l'ADN, de l'ARN, des protéines et des phospholipides. Il existe une grande affinité de la SAH pour le site actif des méthyltransférases cellulaires ; cette affinité induit une inhibition de l'enzyme (156).

4.3.2 Le stress oxydatif :

Le glutathion est issu du métabolisme de l'homocystéine via la voie de la transsulfuration. Il protège la cellule des dommages causés par l'oxydation en maintenant le stock de protéines du groupe sulfhydryl ainsi que d'autres composants dans leur forme réduite. C'est le principal système tampon de la cellule. Une baisse de la production de glutathion entraîne une variation importante et très toxique du pH intracellulaire (157).

Chapitre 2 : L'homocystéine

Un mécanisme cellulaire important affecté par une variation du status redox de la cellule est la synthèse des glycoprotéines dans le reticulum endoplasmique qui dépend de la formation de ponts disulfides à l'intérieur des chaînes protéiques pour en assurer la cohérence (158).

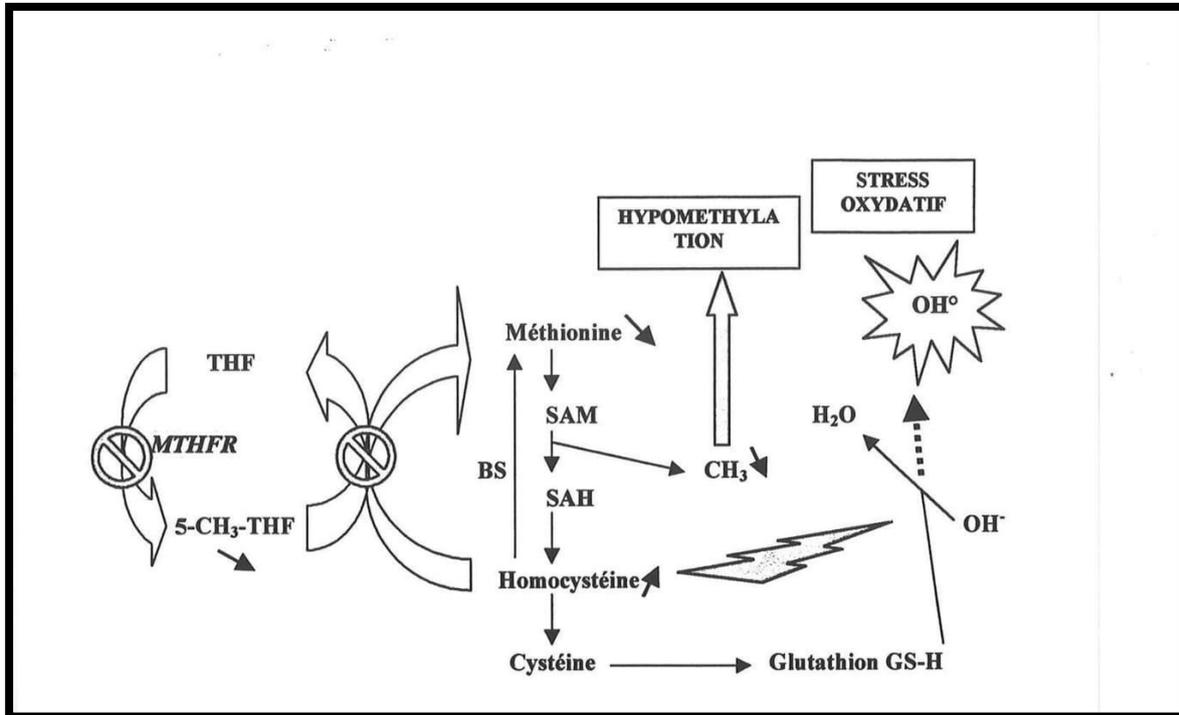


Figure 20:Schéma représentatif des effets cellulaires de l'hyperhomocystéinémie (159)

CHAPITRE 3 : LE CANCER DE SEIN

1 Définition globale :

Selon l'OMS : Le cancer est un terme général appliqué à un grand groupe de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. L'une de ses caractéristiques est

la prolifération cellulaire monoclonale rapide de cellules anormales échappant ainsi à l'homéostasie, ces derniers peuvent essaimer dans d'autres organes, formant ce qu'on appelle des métastases et entrainer spontanément la mort du malade du fait que cette désorganisation tissulaire Provoquant une perte de structures et de fonctions (160) .

2 Cancer de sein :

2.1 Définition du cancer du sein :

Il s'agit d'un cancer qui se développe dans le sein, généralement dans les canaux galactophores (conduits qui transportent le lait jusqu'au mamelon) et dans les lobules (les glandes qui produisent le lait). Il touche les femmes et les hommes, même si le cancer du sein masculin est rare (161).

2.2 Oncogenèse du cancer du sein :

Les récents progrès de la biologie moléculaire permettent de considérer actuellement le cancer du sein, de même que la plupart des autres cancers, comme une maladie génétique somatique complexe, impliquant une accumulation clonale d'altérations géniques, conférant aux cellules concernées un avantage de prolifération sélectif (162).

Ces anomalies génomiques peuvent être soit spontanées, soit liées à l'action d'agents mutagènes, et aboutissent à une rupture de l'équilibre tissulaire physiologique existant entre prolifération, différenciation et mort cellulaire (163)

La tumorigenèse résulte d'une cascade d'événements génétiques, s'étalant sur plusieurs générations cellulaires, pour aboutir à une prolifération sélective et non contrôlée du clone tumoral (164)

La séquence exacte de ces événements successifs et cumulatifs n'est pas connue pour le cancer du sein cependant, on a pu identifier certaines altérations géniques, permettant aux cellules tumorales d'échapper aux mécanismes régulateurs propres à la cellule normale et à l'environnement cellulaire : ces étapes consistent en des altérations d'un ou de plusieurs gènes clés du fonctionnement cellulaire normal, appelés « oncogènes » et « anti-oncogènes » (165).

Les principaux gènes et anomalies géniques impliquées dans le cancer du sein sont :

Chapitre 3 : Le cancer de sein

- **Oncogène MYC** : situé sur la région chromosomique 10q26 : code pour une protéine membranaire, qui régule l'expression de nombreux autres gènes ; il est amplifié dans plus de 30% des cancers du sein. (166).
- **Oncogène ErbB2** : situé sur la région chromosomique 8q12 : code pour un récepteur de facteur de croissance ; il est amplifié et surexprimé dans 15 à 20% des cancers du sein (166)
- **Anti-oncogène p53** : situé sur la région 17q13 : c'est un gène suppresseur de tumeurs qui présente une mutation dans 20 à 40% des cancers du sein (167).
- **Anti-oncogène RB** : situé sur 13q14 : code pour une protéine qui intervient dans la réplication de l'ADN ; dans 15 à 30% des cancers du sein, ce gène présente des délétions et des mutations (167)
- **BRCA1 et BRCA2** : situés respectivement au niveau des loci 17q21 et 13q12 : sont des gènes de prédisposition héréditaire au cancer du sein : codent pour des protéines dont les fonctions ne sont pas encore connues, et jouent un rôle fondamental dans la carcinogenèse mammaire. La connaissance de certaines de ces anomalies a déjà permis des avancées majeures sur les plans du diagnostic, du pronostic et de la thérapeutique (168).

2.3 Facteurs de risques du cancer du sein :

-Age :

L'incidence du cancer du sein augmente dès 30-34 ans et enregistre deux pics à 50-54 ans et 60-64 ans puis diminue au-delà, d'après le registre des tumeurs d'Alger 2014 (169) .

- Sexe :

Le cancer du sein survient de manière quasi-exclusive chez la femme, mais peut toucher l'homme dans 1% des cas (170).

- Obésité :

Chez les femmes non ménopausées, l'obésité n'a pas d'effet sur le risque de cancer du sein, le contraire a été observé chez les femmes ménopausées ; et cela pourrait s'expliquer en partie par la conversion accrue de la Δ^4 -androstène-dione en estrone dans le tissu adipeux (171)

- Aliments :

La consommation de graisses saturées d'origine animale augmenterait le risque, au contraire les graisses d'origine végétales (huile d'olive) le diminueraient, ainsi qu'une alimentation riche en fibres (171).

Chapitre 3 : Le cancer de sein

-Activité physique :

La sédentarité serait responsable de 11 % des cancers du sein. Une activité physique régulière diminue ce risque de 20 à 30 %. (172)

-Alcool :

Il existe une relation linéaire entre la dose consommée et le risque de cancer du sein. (172)

-Facteurs hormonaux

- **Age précoce des premières menstruations**

De nombreuses études ont montré que la survenue des menstruations avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein de 5%

- **Ménopause tardive**

L'âge tardif de la ménopause naturelle ou résultant d'une ovariectomie bilatérale constitue un risque de cancer du sein, ce risque augmente d'environ 3 % pour chaque année supplémentaire à partir de l'âge présumé de la ménopause. Ceci étant expliqué par une sécrétion plus longue d'œstrogènes, en particulier lors de la péri-ménopause .

- **Contraceptifs oraux**

Le rôle de la contraception orale dans la survenue du cancer du sein paraît plus important chez la femme jeune que chez la femme âgée. Plusieurs études s'accordent sur le fait que ce risque est d'autant plus important que l'âge de la première utilisation est précoce (avant 20 ans) et qu'il est débuté avant la 1ère grossesse menée à terme . Le risque de survenue de cancer mammaire chez les femmes utilisant la contraception orale est d'autant plus élevé que la femme est porteuse du gène BRCA1 et BRCA2 (173)

- Facteurs liés à la reproduction : Antécédents familiaux de cancer du sein

Les facteurs génétiques interviennent dans 5 à 10 % des cancers du sein. Ils sont responsables des cancers qui surviennent avant 40 ans. Le risque est plus important si le cancer s'est déclaré chez une parente de premier degré (sœur, mère, fille) (174)

2.4 Prise en charge thérapeutique du cancer du sein :

2.4.1 Traitement locorégional

2.4.1.1 . Chirurgie

On distingue deux types de chirurgie :

- **Conservatrice** : on parle généralement de tumorectomie (de zonectomie ou de quadrantectomie), qui consiste en l'ablation de la tumeur primitive et d'une zone du parenchyme péri-tumoral,
- **Non conservatrice /radicale (on parle de mastectomie)** : Elle est pratiquée chaque fois que le traitement conservateur est contre-indiqué, en raison d'une taille tumorale importante, ou en cas de récurrences après traitement conservateur.

Le curage ganglionnaire axillaire peut être réalisé parallèlement aux techniques chirurgicales de même que la technique du ganglion sentinelle. (175)

2.4.1.2 Radiothérapie

La radiothérapie peut être indiquée en complément d'une chirurgie limitée, elle permet de réduire le risque de rechute locale. Dans ce cas, la radiothérapie débute trois à quatre semaines après la chirurgie et dure cinq semaines. Après une chirurgie, la radiothérapie du sein peut diminuer le risque de récurrence locale de plus de 60% et améliorer la survie (176).

2.4.2 Traitement systémique

2.4.2.1 . Chimiothérapie

L'intérêt de la chimiothérapie est actuellement démontré dans le traitement adjuvant des cancers du sein, car elle réduit significativement le risque de rechute et de décès quand elle est appliquée pour des malades avec un envahissement ganglionnaire.

Généralement le traitement par chimiothérapie débute 3 à 6 semaines après la chirurgie. Il existe différents protocoles de chimiothérapie, qui possèdent des schémas d'administration qui peuvent différer selon les protocoles (177)

La chimiothérapie utilisée dans le cadre du cancer du sein est administrée le plus souvent par perfusion, ou parfois par voie orale sous forme de comprimés (178)

Différentes molécules sont représentées dans le tableau I.

Tableau 3 : Différentes Familles D'anticancéreux Utilisés dans le Cancer du Sein Ainsi Que Leurs Mécanismes D'action (177).

Classes	Molécule	Mécanisme d'action
Anthracyclines (Intercalant) Administrées en intraveineux	Doxorubicine (D)	<ul style="list-style-type: none"> - Elles permettent d'induire ou d'inhiber les coupures de l'ADN. - Elles agissent en empêchant la progression des ARN et ADN polymérases, inhibant ainsi la réplication et la transcription.
	D liposomiale	
	D liposomiale pégylée	
	Epirubicine Mitoxantrone	
Poisons de fuseau Antimitotiques	Docétaxel	<ul style="list-style-type: none"> - Ils bloquent la cellule en mitose, en se fixant à la β-tubuline ; la polymérisation de celle-ci est nécessaire à la construction du fuseau mitotique
	Eribuline	
	Paclitaxel	
	Vincristine	
	Vinorelbine	
Agents alkylants	Cyclophosphamide	<ul style="list-style-type: none"> - Ils possèdent des groupements alkyles très nucléophiles qui forment des liaisons covalentes avec les substrats nucléophiles. - Ils inhibent la transcription et la réplication de l'ADN
	Ifosfamide	
	Melphan	
	Mitomycine	
	Thiotépa	
Anti-metabolites	Gemcitabine	<ul style="list-style-type: none"> - Ce sont des analogues structuraux des bases puriques et pyrimidiques. - Ils interfèrent avec la synthèse de l'ADN soit en inhibant des enzymes clés de celle-ci soit en agissant comme un faux substrat dans la synthèse de l'ADN. - Ils agissent sur les cellules en phase S.
	5-fluoro-uracile (5-FU) (administré en IV)	
	Méthotrexate	
	Capécitabine (voie orale ou IV)	

2.4.2.2 . Hormonothérapie

Elle tient son intérêt du fait que le cancer du sein est une tumeur hormono dépendante, c'est-à-dire lorsque les récepteurs hormonaux sont exprimés, son rythme de croissance est stimulé par les œstrogènes et à l'inverse ralenti par leur suppression, par un moyen physique ou pharmacologique ; ce traitement doit être pris au long cours, pendant cinq années ou plus, il permet de diminuer le risque de rechute (179)

- Les anti-œstrogènes

Ce sont des antagonistes compétitifs au niveau des récepteurs aux œstrogènes, situés au niveau des seins, mais ils possèdent des propriétés agonistes sur d'autres sites tels que l'utérus, les os, etc. Ils sont indiqués chez la femme non ménopausée et chez la femme ménopausée en deuxième intention. L'anti-œstrogène le plus prescrit est le Tamoxifène (180).

- Les inhibiteurs de l'Aromatase

Ils inhibent l'Aromatase du tissu graisseux qui permet la synthèse d'œstrogènes à partir des androgènes, cette voie correspondant à la principale source d'œstrogènes après la ménopause, réservée donc à la femme ménopausée (181).

2.4.2.3 . Traitements ciblés

Les thérapies ciblées anticancéreuses se sont beaucoup développées ces deux dernières décennies, on distingue :

- **Les anti-HER2** : Une surexpression d'HER2 associée à un risque élevé de récurrence et de décès, est observée dans 15 à 20 % des cancers du sein, ex : Trastusumab, cible de l'HER2.

- **Les anti-VEGF** : Dans le cancer du sein invasif, on note une surexpression du facteur VEGF qui a un rôle majeur dans l'angiogenèse, c'est-à-dire dans la formation et le maintien de nouveaux vaisseaux et l'inhibition de l'apoptose des cellules endothéliales ; Bévacicumab : est un anticorps monoclonal recombiné humanisé qui cible ce VEGF (182)

- **Pertuzumab** : Ce médicament a reçu son AMM en Algérie dans la prise en charge du cancer du sein HER-2 positif en situation métastatique. Il est indiqué en association à Herceptin® et au Docétaxel dans le traitement de patients souffrant d'un cancer du sein HER-2 positif métastatique ou localement récurrent (182) .

**CHAPITRE 4 : RELATION ENTRE
L'HOMOCYSTEINE ET LE CANCER
DE SEIN**

1 Carence en folates :

L'hyperhomocystéinémie est fréquemment associée à une carence en folates. En fait, l'homocystéine est devenue un marqueur sensible de la carence en folates et la majorité du risque de cancer dérivé de l'hyperhomocystéinémie est probablement liée au statut folate (183) .

Le polymorphisme de la méthylène-tétrahydrofolate réductase, une enzyme essentielle du métabolisme de l'acide folique, peut réduire la production de son produit, le 5-méthyl-tétrahydrofolate (5-méthyl THF), et augmenter le risque de cancer. Le 5-méthylTHF est la principale forme de folate dans le sérum qui fournit le groupe éthyle pour la méthylation de l'ADN. La réduction du 5-méthylTHF entraîne une hypométhylation génomique globale, qui est observée dans plusieurs néoplasies. (183) .

La déplétion en folate est également connue pour interférer avec la conversion du désoxyuridylate en thymidylate et entraîne une incorporation massive d'uracile dans l'ADN humain, provoquant des cassures chromosomiques, une autre raison pour laquelle une carence en folate contribuerait à l'augmentation du risque de cancer (184).

Lorsque la réaction de la méthionine synthase est inhibée, la conversion du 5-méthylTHF en THF est bloquée et le folate réduit est piégé sous forme de 5-méthylTHF, ce qui entraîne une carence en 5,10-méthylène THF et l'apparition d'une hyperhomocystéinémie. Comme nous le savons, le 5,10-méthylène THF est nécessaire à la synthèse de l'ADN purique, La carence en 5,10-méthylène THF détourne les folates réduits de la synthèse des purines et des pyrimidines et inhibe ainsi la prolifération cellulaire (185).

Ueland et Refsum ont suggéré que le taux de prolifération rapide des cellules tumorales était associé à une carence en folates. Par conséquent, l'acide folique ne module pas seulement la réparation de l'ADN, mais affecte également la rupture des brins d'ADN, diminue la stabilité de l'ADN dans les cellules (186) .

2 Le stress oxydatif :

Le stress oxydatif résulte d'un déséquilibre entre la production d'espèces radicalaires de l'oxygène (Reactive Oxygen Species ; ROS) et les capacités antioxydantes des cellules. Les espèces radicalaires de l'oxygène ont longtemps été considérées comme des sous-produits

toxiques du métabolisme normal de l'oxygène et impliquées dans de nombreuses pathologies comme le cancer (187)

Le cancer est une pathologie qui résulte de dérégulations dans l'homéostasie des systèmes biologiques. Cette pathologie présente une altération, en partie similaire, des concentrations intracellulaires de nombreux métabolites, de certaines voies de signalisation et de diverses fonctions biologiques. Par exemple, l'eau oxygénée (H_2O_2), qui module, dans des conditions normales, des voies de signalisation cellulaire, peut aussi perturber le fonctionnement cellulaire et participer à l'éclosion et/ou la progression des cancers (188)**Source spécifiée non valide.**

Ainsi, H_2O_2 et les espèces activées de l'oxygène produites à la suite de divers stimulus (carcinogènes, inflammation, vieillissement, etc.) provoquent des dommages au matériel génétique de la cellule qui induisent une activation de voies oncogéniques. Lorsqu'ils ne sont pas maîtrisés, ceux-ci peuvent aboutir à la transformation des cellules « normales »

en cellules cancéreuses qui peuvent à leur tour produire et libérer du H_2O_2 , favorisant l'induction d'un stress oxydant dans les cellules adjacentes (189).

D'autre part, des taux anormaux d'HCys, associés à une perturbation de l'homéostasie des métaux de transition, pourraient jouer un rôle central dans l'étiologie des cancers et via l'inactivation de la catalase, conduisant ainsi à une augmentation des concentrations cellulaires de H_2O_2 et à une modification de ses voies de signalisation (190).

Dans les conditions pathologiques précitées, c'est-à-dire des taux anormaux d'HCys et une perturbation de l'homéostasie des métaux de transition, l'HCys participe à l'inhibition irréversible de la catalase via la formation d'un sulfhème (incorporation d'un atome de soufre à la périphérie de l'hème prosthétiques). La formation de cet état inactif est initiée par la production de radicaux libres homocystéinyles ($R-S\bullet$) par réaction de l'HCys ($R-SH$) avec l'hème de la catalase native et/ou les métaux de transition. Ensuite, se forme l'acide sulfénique ($R-SOH$), issu d'une réaction de S-oxygénation jusqu'alors inconnue dans de tels systèmes, qui participe à la modification du groupement prosthétique de la catalase en sulfhème (Figure 1) (191)

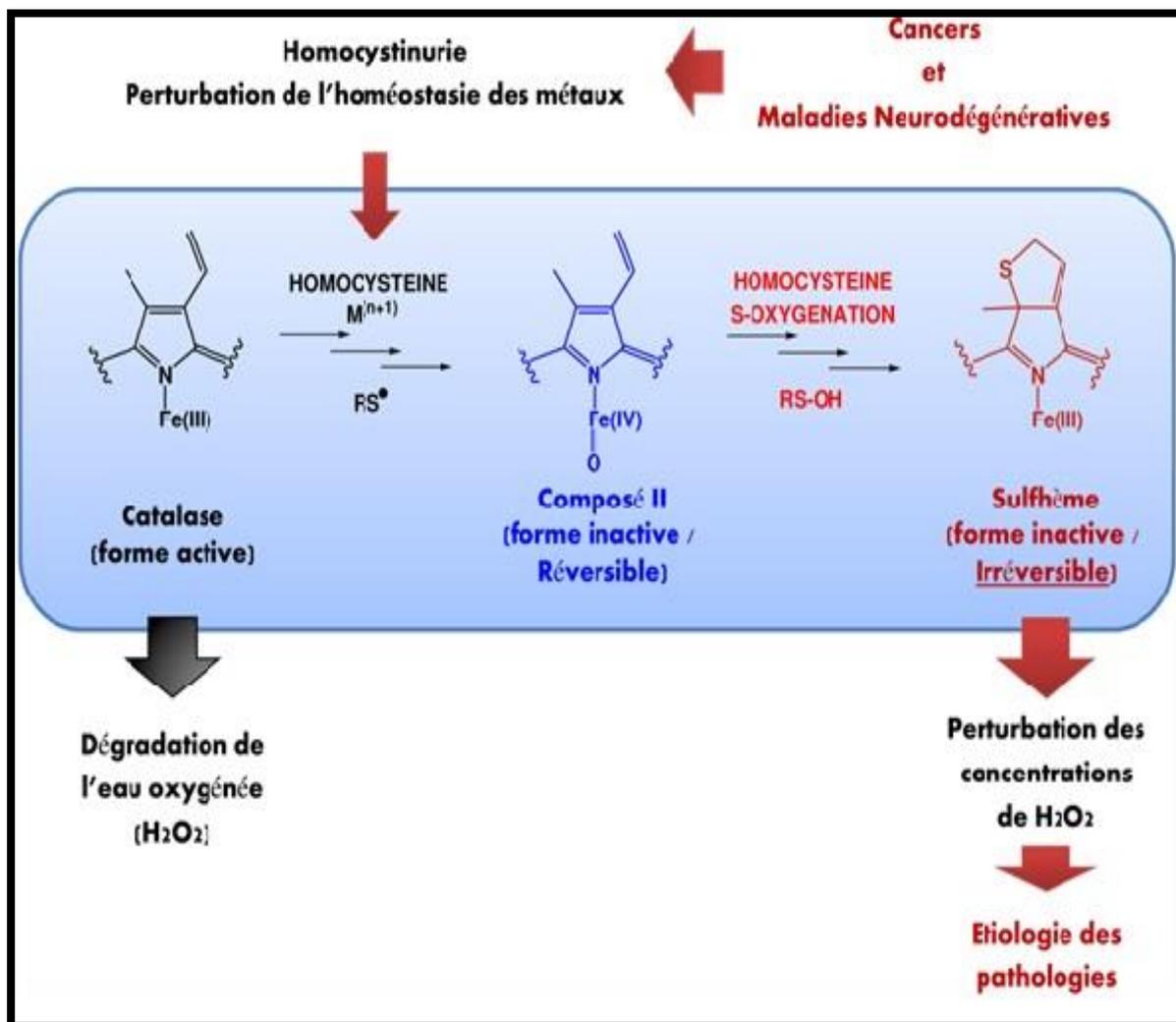


Figure 21: Certaines bases moléculaires de la toxicité cellulaire de l'homocystéine Source spécifiée non valide..

3 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 de l'apparition de cancers (192).

Dans les tumeurs, l'ADN est souvent globalement hypométhylé par rapport à l'ADN extrait de tissus normaux. L'hypométhylation globale des gènes de séquences répétitives, ainsi que l'hyperméthylation de certains gènes connus pour être impliqués dans la suppression des tumeurs, sont observées simultanément dans les cellules cancéreuses (193)

Cette défaillance engendre une augmentation d'adénosyl homocystéine et une diminution du rapport adénosyl méthionine/adénosyl homocystéine (194).

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'homocystéine en méthionine. Ainsi, les cellules cancéreuses ne pourraient éliminer l'homocystéine produite qui s'accumulerait dans le sang ce qui va engendrer une hyperhomocysteinémie (195).

4 Homocystéine thiolactone :

La synthèse d'HT à partir de la méthionine est augmentée dans les cellules transformées à cause d'un déficit présumé de thiorétinaco; ce qui produit les changements physiopathologiques caractéristiques des cellules cancéreuses (194). Ainsi, des concentrations accrues de thiolactone d'homocystéine peuvent être trouvées chez les patients atteints d'hyperhomocysteinémie (196)

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'homocystéine-thiolactone en sulfate comme le font les cellules normales. Par conséquent, l'homocystéine thiolactone s'accumule dans les cellules malignes, causant des dommages aux macromolécules cellulaires.

La transformation oncogène des cellules humaines a été trouvée en association avec la synthèse accrue de l'Hcy thiolactone (197).

En conclusion, la tHcy 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. Il a également le potentiel d'être un marqueur précoce de la carcinogenèse et un marqueur sensible pour la détection des récidives. L'association de l'hyperhomocysteinémie à une carence en folates, au stress oxydatif, à une méthylation aberrante de l'ADN et à la thiolactone Hcy fournit également des arguments solides pour considérer l'hyperhomocysteinémie comme un facteur de risque de cancer.

Partie pratique



1 **Objectifs :**

-L'objectif principal :

- ✓ Rechercher un lien entre l'hyperhomocystéinémie et le cancer du sein.

-Les objectifs secondaires :

- ✓ Mise en place de technique de dosage de l'homocystéine.
- ✓ Déterminer l'intérêt du dosage de l'homocystéine chez les patientes ayant un cancer du sein.

Si les résultats seront concluants, lancer une hypothèse de prévention du cancer du sein.

2 Matériels et méthodes :

2.1 -Type et cadre d'étude :

Il s'agit d'une étude cas-témoins, réalisée prospectivement au niveau du service d'oncologie médicale, unité du cancer du sein à l'établissement hospitalo-universitaire Frantz Fanon – Blida, menée entre février et Juin 2021.

Le dosage de l'homocystéine a été effectué au niveau du laboratoire central d'analyses médicales, CHU FRANTZ FANON- Blida

2.2 Population d'étude :

-Nombre de malade :

La population concernée par notre étude était composée de deux groupes de femmes, 30 patientes atteintes d'un cancer de sein et 30 témoins.

a/Les cas :

✓ Critères d'inclusion :

-Toutes les patientes présentant un cancer du sein et n'ayant pas subi de traitement par chimiothérapie (avant la première cure).

-Les récurrences.

✓ Critères d'exclusion :

- patientes présentant un cancer du sein et ayant subi de traitement par chimiothérapie.

- Toute patiente dont le dossier n'est pas assez complet pour l'exploitation, ou ne désirant pas faire part de l'étude.

b/Les témoins :

✓ Critères d'inclusion :

- Sujets ne présentant pas de pathologie tumorale maligne.

2.3 Fiche de renseignement :

La fiche de renseignement regroupe les données suivantes :

- Nom et prénom.
- Age.
- Poids.
- Taille.
- Cancer métastatique ou non (pour les cas)
- Antécédents.
- Antécédents familiaux.

2.4 Prélèvement sanguin :

- Prélever un tube de sang total sur tube hépariné .
- Centrifuger le sang pour le séparer et avoir le sérum.
- Conserver le sérum dans des tubes eppendorfs et les mettre au congélateur (-20°C).



Figure 22: Les sérums des patientes

2.5 Enregistrement :

Tous les prélèvements sont étiquetés, portant le nom et prénom avec une numérotation selon l'ordre suivant : Hcy01, Hcy02 , puis sont enregistrés sur un registre.

2.6 Matériels :

- Tube hépariné.
- Centrifugeuse.
- Micropipettes
- Embouts.
- Eppendorfs.
- Portoir.
- Congélateur.
- Bain marie.
- Automate : COBAS INTEGRA 400 plus.

***L'Automate : COBAS INTEGRA 400 plus :**

Informations techniques :

Test HCYS, test ID 0-006

Domaine d'utilisation :

Test in vitro pour la détermination quantitative de la L-homocystéine totale dans le sérum et le plasma humains sur les analyseurs COBAS INTEGRA.

Le test peut être une aide dans le diagnostic des patients chez lesquels on suspecte une hyperhomocystéinémie ou une homocystinurie.

Réactifs - composition et concentrations :

R1 Réactif NADH

S-adenosylméthionine 0.1 mmol/L, TCEPa) > 0.5 mmol/L, 2-oxoglutarate < 5.0 mmol/L, NADH > 0.2 mmol/L, tampon, pH 9.1 (25 °C), conservateur, stabilisateur

R2 Réactif Enzyme

Homocystéine S-méthyltransférase (HMTase) 5.0 kU/L, glutamate déshydrogénase (GLDH) 10 kU/L, caséine (bovine) ≤ 0.2 %, tampon, pH 7.2 (25 °C), conservateur, détergent

SR Réactif de démarrage

Adénosine désaminase (bovine) 5.0 kU/L, S-adénosyl-homocystéine hydrolase (SAHase) 3.0 kU/L, caséine (bovine) ≤ 0.2 %, tampon, pH 7.2 (25 °C), conservateur, stabilisateur

Calibré par :

Homocysteine Calibrator Kit (calibrateur prêt à l'emploi à base de sérum humain).

Contrôlé par :

Homocysteine Control Kit : consiste en 2 solutions de contrôle prêtes à l'emploi à base de sérum humain, s'utilise pour le contrôle de qualité et permet d'évaluer l'exactitude et la précision des tests quantitatifs indiqués dans les fiches de valeurs.

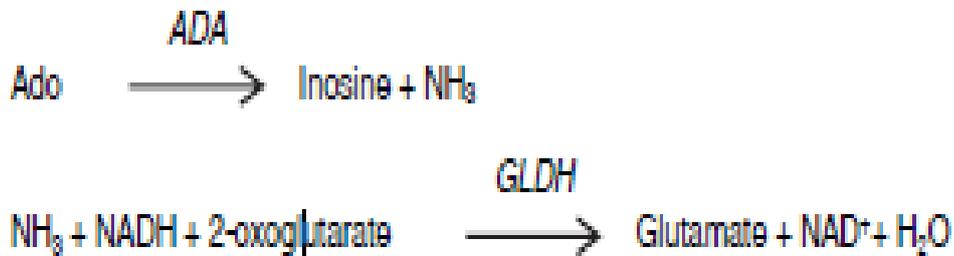
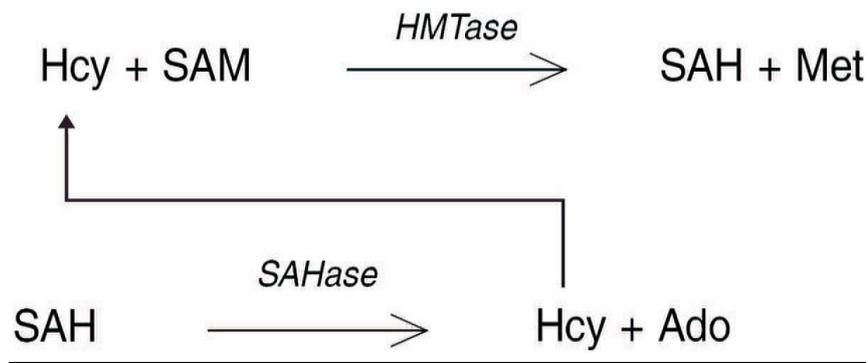
2.7 Méthode :

Le test Homocysteine Enzymatic Assay est basé sur un principe d'analyse innovant qui utilise un cycle enzymatique permettant d'évaluer le produit de conversion du co-substrat plutôt que le co-substrat lui-même ou les produits de conversion homocystéinés de l'Hcy. L'Hcy oxydée est d'abord réduite en Hcy libre qui réagit par la suite avec un co-substrat, la

S-adénosyl-méthionine (SAM), pour former de la méthionine (Mét) et de la S-adénosyl-L-homocystéine (SAH) dans une réaction catalysée par une Hcy S-méthyltransférase. La SAH est déterminée par une réaction enzymatique couplée lors de laquelle elle est hydrolysée en adénosine (Ado) et Hcy en présence de SAH-hydrolase. L'Hcy est réinjectée dans le cycle de conversion, ce qui induit une amplification du signal de détection.

L'Ado formée est immédiatement hydrolysée en inosine et ammoniac. Dans la dernière étape, l'enzyme glutamate déshydrogénase (GLDH) catalyse la réaction de l'ammoniac en présence de 2-oxoglutarate et de NADH pour former du NAD⁺. La concentration en Hcy de

l'échantillon est directement proportionnelle à la quantité de NADH converti en NAD⁺ (ΔA340 nm).



2.8 Analyse statistique :

L'analyse statistique de nos résultats a été effectuée par le logiciel « SPSS » (Statistical Package for the Social Sciences) version 25, les graphes ont été confectionnés par Microsoft Excel 2016.

Les résultats étaient présentés sous forme de moyenne ± erreur standard ou des pourcentages. Après analyse de la variance, la comparaison des moyennes entre patientes et témoins était réalisée par le test « t » de Student pour les variables continues et le test de khi deux (X²) pour les variables qualitatives.

Lors de l'analyse de nos résultats, une valeur de p < 0,05 a été retenue comme statistiquement significative.

3 Résultats :

3.1 Etude descriptive :

Notre étude a été réalisée sur 60 patientes dont 30 étaient porteuses du cancer du sein (cas) et 30 étaient saines (témoins).

3.1.1 Répartition des patients selon le sexe:

La population étudiée est 100 % du sexe féminin.

3.1.2 Répartition des patients selon l'âge :

- L'âge de notre population d'étude s'étale sur un étendu de 25 à 85 ans, avec une moyenne de 47,08 ans, un écart type de 13,61 ans.
- La moyenne d'âge des cas est de 45,83 ans avec un écart type de 11,216 ans.
- La moyenne d'âge des témoins est de 48,33 avec un écart type de 15,747ans.

Selon le test de Student Il n'y a pas de différence significative d'âge entre les cas et les témoins ($p= 0,482$)

Tableau 4: Moyennes d'âge de la population globale, cas et témoin.

	<i>Etat de santé</i>	<i>N</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Ecart-type</i>	<i>t</i>	<i>ddl</i>	<i>P Student</i>
<i>Age</i>	cas	30	45,83	11,216	0,708	58	0,482
	témoins	30	48,33	15,747			

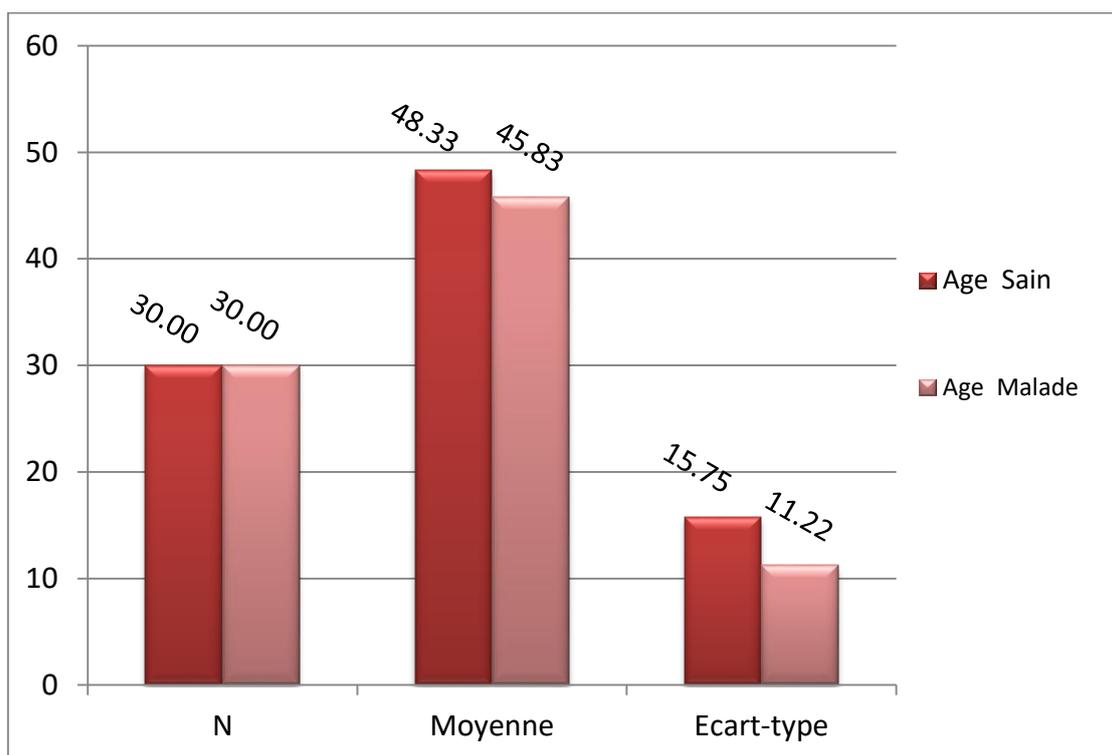


Figure 23: Histogramme montrant la répartition des patients en fonction de l'âge

3.1.3 Répartition des patients selon le poids :

- La moyenne de poids des cas est de 72,4kg avec un écart type de 11,216 kg.
 - La moyenne de poids des témoins est de 70,43kg avec un écart type de 9,573 kg.
- le test de Student ne montre aucune différence significative des moyennes de poids chez les cas et les témoins avec une valeur de $P > 0,05$. ($P = 0,471$).

Tableau 5: Moyennes de poids de la population globale, cas et témoin

<i>Etat de santé</i>		<i>N</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Ecart-type</i>	<i>t</i>	<i>ddl</i>	<i>P Student</i>
<i>Poids</i>	Cas	30	72,4	11,355	-0,725	58	0,471
	Témoin	30	70,43	9,57			

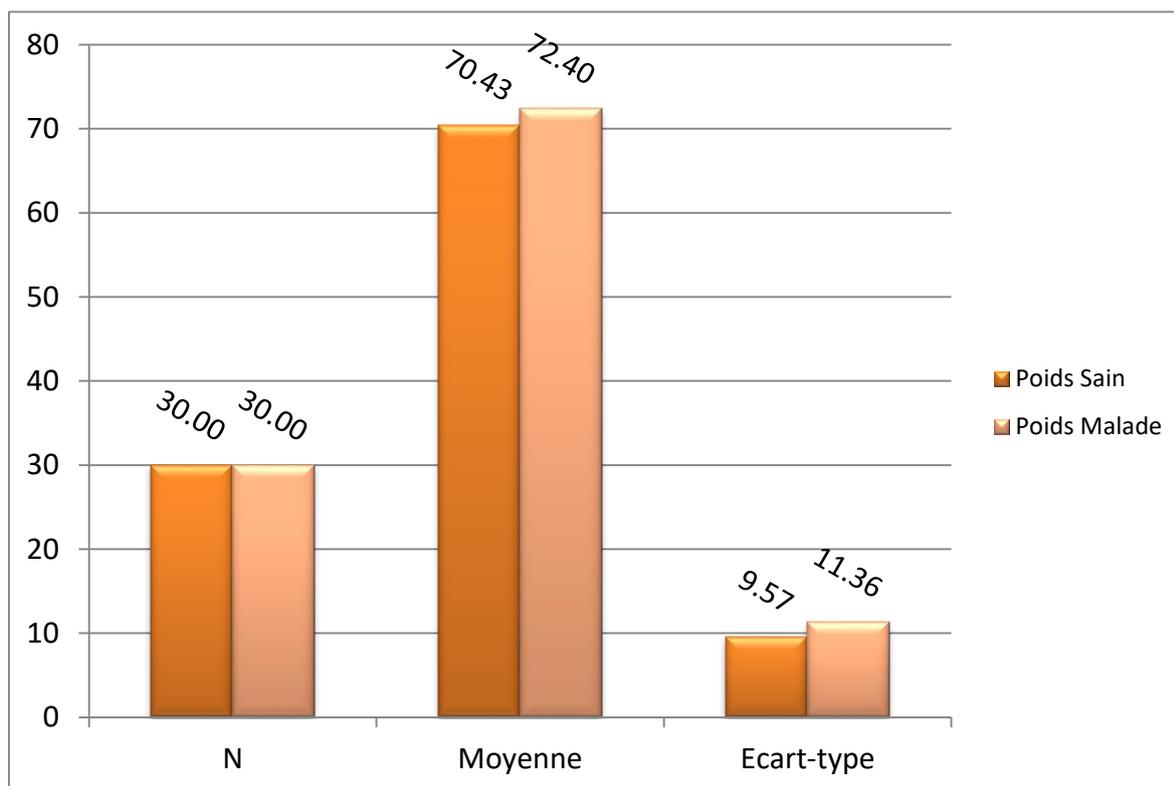


Figure 24: Histogramme montrant la répartition des patients en fonction du poids.

3.1.4 Répartition des patients selon la taille:

- La taille moyenne des cas est de 1,5903m avec un écart type de 0,06283m.
- La taille moyenne des témoins est de 1,6343m avec un écart type de 0,07403m.

le test de Student ne montre aucune différence significative des moyennes de tailles chez les cas et les témoins avec une valeur de $P > 0,05$. ($P = 0,309$)

Tableau 6: Moyennes de taille de la population globale, cas et témoin

<i>Etat de santé</i>		<i>N</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Ecart-type</i>	<i>T</i>	<i>ddl</i>	<i>P</i> Student
<i>Taille</i>	Cas	30	1,59	0.062	2,482	58	0,309
	Témoins	30	1,63	0.074			

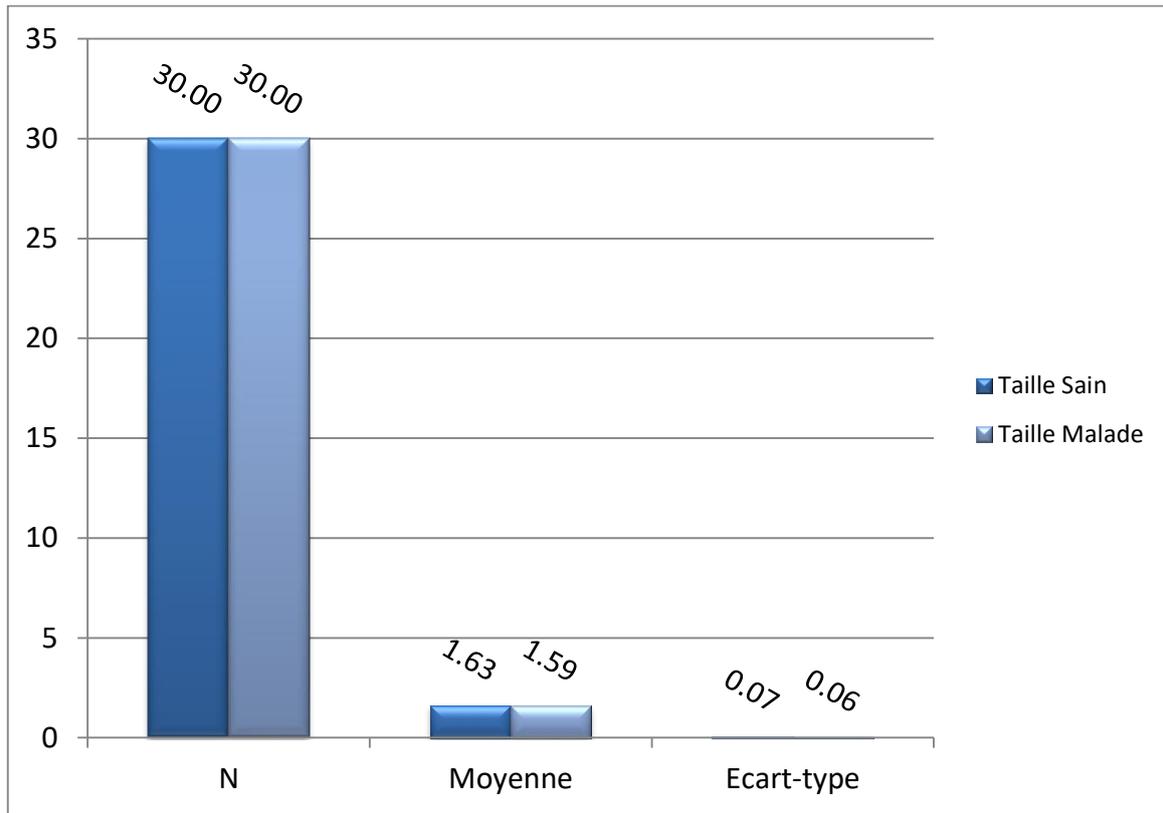


Figure 25: Histogramme montrant la répartition des patients en fonction de la taille

3.1.5 Répartition des patients selon leur Indice de masse corporel (IMC) :

Définition :

L'Indice de masse corporelle (IMC) est une mesure simple du poids par rapport à la taille couramment utilisée pour classer la maigreur, le surpoids et l'obésité chez les individus adultes.

Il correspond au poids en kilogrammes divisé par le carré de la taille en mètres (kg/m²).

$$\text{IMC} = \frac{\text{poids (kg)}}{\text{taille (m)} \times \text{taille (m)}}$$

- La moyenne de l'IMC de notre population d'étude est de 27,48 Kg/m² avec un écart type de 3,78 Kg/m².
- La moyenne de l'IMC chez les cas est de 28,64 Kg/m² avec un écart type de 4,39 Kg/m².

- La moyenne de l'IMC chez les témoins est de 26,32Kg/m² avec un écart type de 2.68Kg/m².

Le test de Student (t) a été effectué démontrant la présence de différence significative entre les cas et les témoins en terme d'IMC avec un $P < 0,05$ ($P=0.022$).

Tableau 7: Moyennes d'IMC de la population globale, cas et témoins.

<i>Etat de santé</i>		<i>N</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Ecart-type</i>	<i>t</i>	<i>ddl</i>	<i>P</i>
<i>indice de masse corporelle</i>							Student
<i>indice de masse corporelle</i>	Cas	30	28.64	4,39	-	58	0,022
	Témoin	30	26.32	2,68			
					2,463		

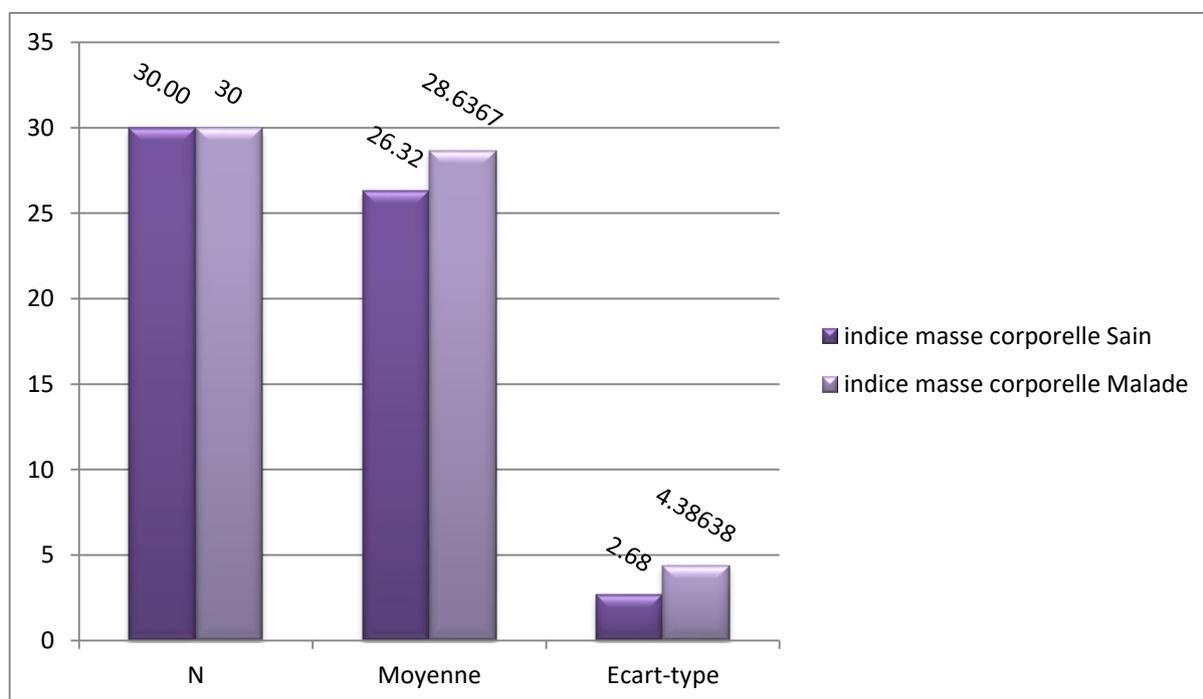


Figure 26: Histogramme montrant la répartition des patients en fonction de l'indice de masse corporelle.

3.1.6 Répartition des patients selon le pourcentage des antécédents familiaux ayant le cancer du sein :

L'analyse de nos résultats a révélé que 46,7 % des cas ayant des antécédents familiaux du cancer du sein contre 40 % chez les témoins.

Tableau 8:Tableau croisé Antécédents familiaux * population (cas et témoins).

			Etat de santé		Total
			Cas	Témoin	
antécédents familiaux ayant le cancer du sein	<i>Oui</i>	Effectif	14	12	26
		Pourcentage %	46,7%	40,0%	43,3%
		% du total	23,3%	20,0%	43,3%
	<i>Non</i>	Effectif	16	18	34
		%	53,3%	60,0%	56,7%

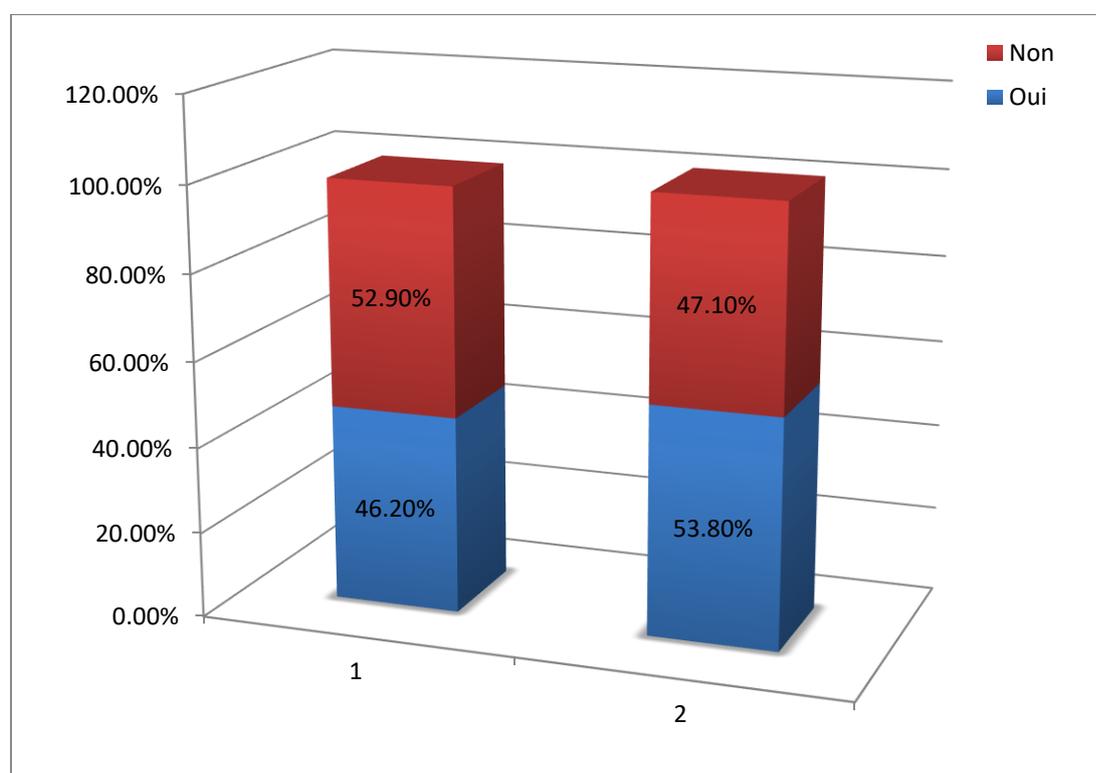


Figure 27:Histogramme montrant la répartition des patients en fonction d'antécédents familiaux du cancer de sein.

3.1.7 Répartition des patients selon le taux d'homocystéine :

- La moyenne de taux d'homocystéine chez les cas est de 15,37 $\mu\text{mol/l}$ avec un écart type de 17,34 $\mu\text{mol/l}$
- La moyenne de taux d'homocystéine chez les témoins est de 10,46 $\mu\text{mol/l}$ avec un écart type de 4,37 $\mu\text{mol/l}$

Le test de Student (t) a été effectué démontrant la présence de différence significative entre les cas et les témoins en terme de taux d'homocystéine avec un $P < 0,05$ ($P=0.031$).

Tableau 9: Moyennes de taux de l'homocystéine de la population globale, cas et témoin

<i>Etat de santé</i>		<i>N</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Ecart-type</i>	t	ddl	P Student
<i>Taux de l'homocystéine</i>	cas	30	15,37	17.34	-	58	0,031
	Témoins	30	10,46	4,37			

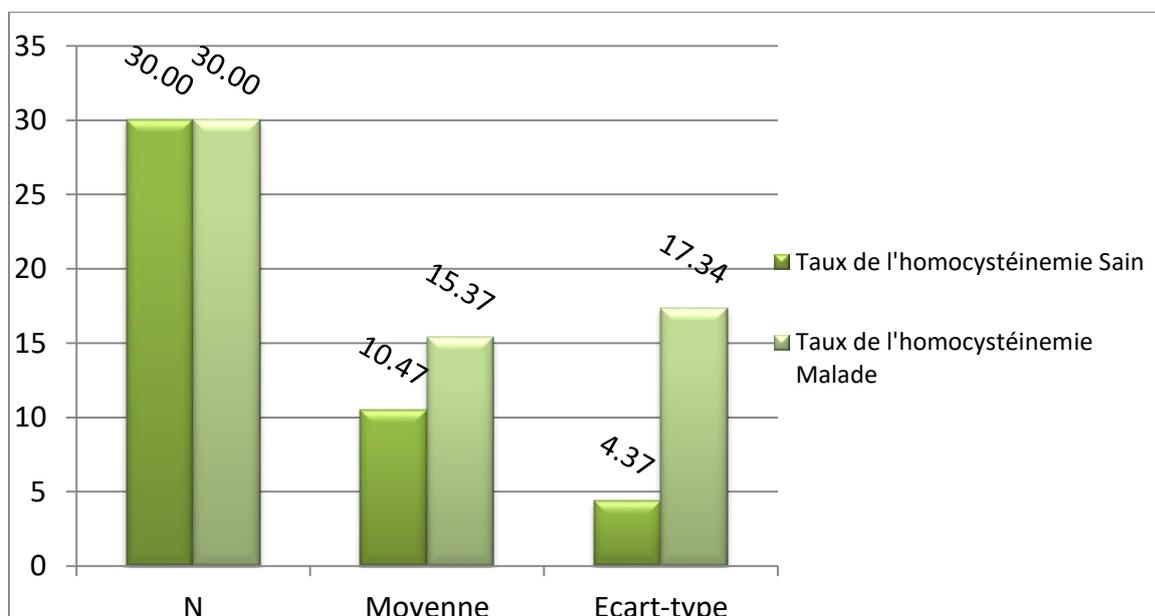


Figure 28: Histogramme montrant la répartition des patients en fonction de taux de l'homocystéine

3.1.8 Répartition des patients selon l'hyperhomocystéinémie :

-64,3% des cas présentent une hyperhomocystéinémie contrairement au témoins dont seulement 35,7% en sont affectés.

D'après le test de Khi deux, le tableau présent ci-dessous ne montre pas une différence significative entre les cas et les témoins, avec une valeur de $P > 0,05$ ($P=0,37$)

Tableau 10: Tableau croisé hyperhomocystéinémie * population (cas et témoins)

<i>Hyperhomocystéinémie</i>		Etat de santé		Total	P Khi deux
		Cas	témoins		
	<i>Effectif</i>	9	5	14	0,37
	<i>% compris dans Hhcy</i>	64,3 %	35,7%	100,0 %	

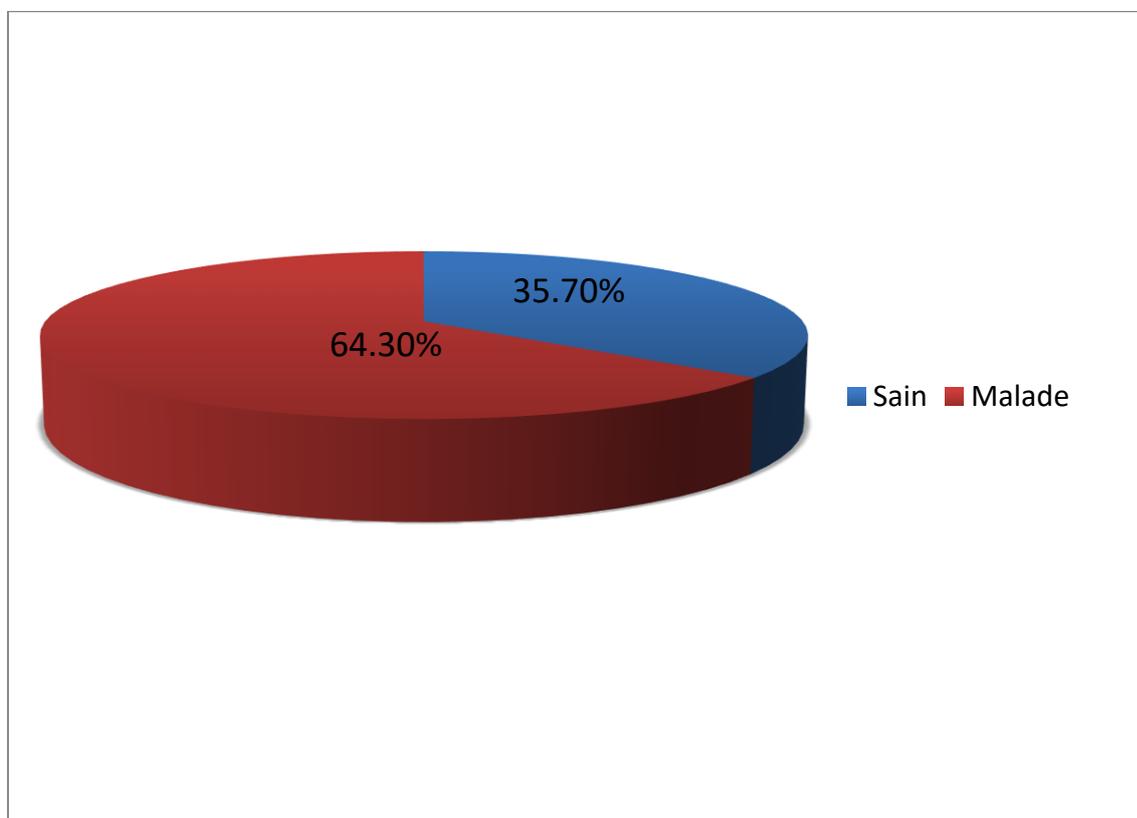


Figure 29: Répartition des patients en fonction de l'hyperhomocystéinémie

3.1.9 Relation entre les cas hyperhomocysteinemiques et la métastase :

-44,4% Des cas ayant une hyperhomocystéinémie ont présenté un néoplasie métastatique alors qu'il était absent chez 55,6% des cas.

D'après le test de Khi deux, le tableau présent ci-dessous ne montre pas une différence significative entre les cas hyperhomocystéinémique et métastase, avec $P > 0,05$ ($P=0,34$).

Tableau 11:Tableau croisé Métastase* hyperhomocystéinémie (cas).

		Métastase		Total 9	P Khi deux 0,342
		Oui	Non		
Total	<i>Effectif</i>	4	5		
	<i>% compris dans hyper</i>	44,4%	55,6%	100,0%	

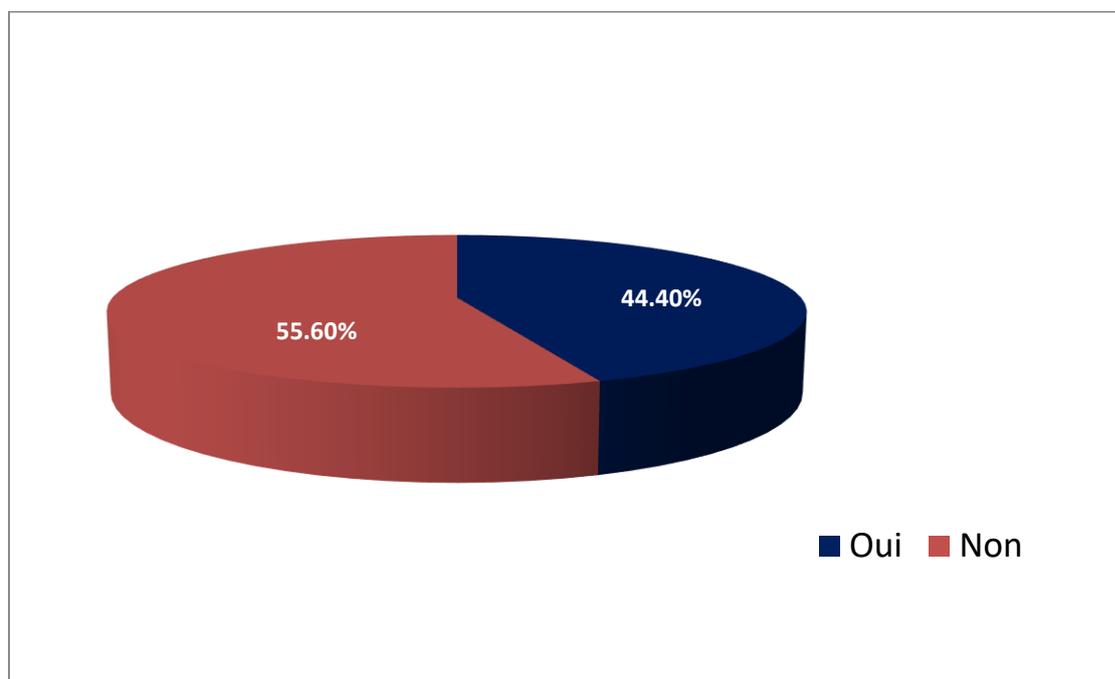


Figure 30: Répartition des patientes cancéreuses hyperhomocystéinémique en fonction de la métastase.

4 Discussion :

Il s'agit d'une étude cas témoin qui a été réalisée sur 60 sujets dont 30 sont atteints du cancer de sein et 30 sont sains.

Les 60 sujets étudiés ont été choisis de toute âge et de sexe 100% Féminin, selon GUIU-LAHAYE 2015, le cancer de sein c'est une pathologie féminine dans 99% des cas (198)

Tous les patients ont bénéficié d'un dosage sanguin d'homocysteine au sein de laboratoire centrale de biochimie, CHU FRANTZ FANON BLIDA.

L'analyse des données d'âge, de poids et de taille ne présentaient aucune différence significative entre les cas et les témoins selon le test de student.

On remarque que la plupart de nos patients atteint de cancer de sein dépassent les quarantaines, cela peut être expliqué par le fait que l'âge est le facteur de risque le plus important vis-à-vis du cancer du sein. La maladie est rare chez les femmes de moins de 30 ans. Le risque augmente entre 50 et 75 ans (près des deux tiers des cancers du sein) démontré par Nkondjock et al (199).

Cette tranche d'âge moyenne de survenue du cancer de nos patientes (46 ans) est la même que celle trouvée par Sakhri (2015) au centre d'oncologie de tizi ouzou mais légèrement supérieur à celle rapportée au Maroc par Lakhrissi (2016) qui est de 45 ans. Alors qu'en Tunisie l'âge moyen est plutôt de 50 ans (Ben Ahmed et al, 2002) soit un écart de 1 an (200)

En effet, les résultats du test student ont démontré une différence significative entre les moyennes de l'IMC entre cas et témoin, ainsi une prédominance de l'obésité. Selon Baillet et al. (2015) (200), l'obésité s'accompagne d'un risque accru de survenue d'un cancer du sein. Cela va de pair avec un excès de graisse dans l'alimentation. L'augmentation du risque semble en rapport avec la production d'oestrogènes au niveau du tissu conjonctif.

D'après le test de Khi², il n'existait pas une différence significative entre les antécédents familiaux de cancer de sein et la survenue de la maladie, 46.7% des cas avaient un cancer de sein au niveau de leurs familles, cela nous oriente vers une prévention contre la maladie par le dépistage annuel.

Le dosage de l'homocysteine a décelé une différence significative entre les cas et les témoins, dont la moyenne chez les cas était de 15.37 supérieur à celle des témoins (10.46), cela signifie que les taux sanguin d'homocysteine sont considérablement élevés chez les patients atteints de cancer de sein.

Nos résultats sont compatibles avec une étude publiée en 2007 par N.Falvo, F.Ghiringhelli, S.Berthier, B.Bonnotte (201), sur 65 patients, cette dernière montre que les patients atteints de cancer de sein sont plus fréquemment porteurs d'une hyperhomocystéinémie (un patient sur 2) que des patients témoins, cette hyperhomocystéinémie est probablement d'origine multifactorielle.

Ces résultats, s'ils sont confirmés par d'autres études, incitent à étudier l'intérêt du dosage de l'homocystéinémie et du bilan vitaminique chez les patients atteints de cancer de sein.

30% des cas présentent une hyperhomocystéinémie contrairement au témoin dont seulement 16.66 sont affectés. Dans une hypothèse similaire faite par MC Cully (202) qui a réalisé d'importantes recherches sur les pathologies associées à l'homocystéine, les résultats de cette étude ont abouti à faire le lien entre ce métabolite et la cancérogenèse.

L'étude de corrélation réalisée entre la métastase et les cancéreux ayant une hyperhomocystéinémie ne montre pas une différence significative. La métastase qu'il s'agissait d'une propagation de cellules cancéreuses à partir d'une tumeur primitive vers des sites et des organes distincts, sans contiguïté avec la tumeur primitive d'origine,

limites :

Plusieurs limites ont été rencontrées au cours de la réalisation de notre travail notamment en terme de taille de l'échantillon à cause de la situation sanitaire actuelle (la pandémie de COVID19), la durée d'étude, la difficulté de faire des prélèvements sanguins sur des patients cancéreux, critères d'inclusion des patients (avant la première cure de la chimiothérapie).

On aurait aimé compléter l'exploration des vitamines impliquées dans le métabolisme de l'homocystéine (B9 et B12), mais par manque de moyen cela n'était pas possible.

CONCLUSION

Conclusion

Conclusion

Le cancer de sein représente un enjeu majeur de santé publique en perpétuel essor, dont le diagnostic et la prise en charge doivent être assurés par des méthodes rigoureuses.

Le dosage de l'homocysteine a décelé une différence significative entre les cas et les témoins, cela montre que les patients atteints de cancer de sein sont plus fréquemment porteur d'une hyperhomocysteinémie.

Cette hyperhomocysteinémie peut être la cause du processus malin ou vice versa.

La question qui se pose : est-ce que une éventuelle supplémentation en vitamines B pourrait être utilisé pour la prévention de la survenue de cancer de sein ?

D'autres études dans ce sens sont nécessaires sur un nombre d'échantillon plus grand et une période plus longue.

Ces résultats, s'ils sont confirmés par d'autres études, incitent à étudier l'intérêt du dosage de l'homocysteinémie et du bilan vitaminique chez les patients atteints de cancer.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

1. *Surveillance épidémiologique Des Cancers : Résultats Préliminaires Nationaux*. Leila., Hammouda Doudja . Boutekdjiret. s.l. : Algerian Journal of Health Sciences , 2020.
2. *epidemiologie de cancer de sein en algerie*. A, Mahnane. fevier 2018. .
3. A. Sarivalasis M.-L. Amram P.-Y. Dietrich : *Marqueurs tumoraux : quelle utilité en pratique clinique ?* *Revue Médicale Suisse – www.revmed.ch – 22 mai 2013 Rev Med Suisse 2013; 9 : 1102-7. .*
4. *Marqueurs tumoraux :Utilité en cancérologie et en pratique clinique*. F. Hadjarab, K. bouzid,. Centre Pierre & Marie Curie, Alger. : s.n., Janvier 2019.
5. *Determinants of homocysteine levels in colorectal and breast cancer patients*. Ferroni P, Palmirotta R, Martini F, Riondino S, Savonarola A, Spila A, et al. 2011, pp. 29: 4131–4138. .
6. *Disturbed homocysteine metabolism is associated with cancer*. Tauheed Hasan, Reetika Arora, Aniket Kumar Bansal, Reshmee Bhattacharya, Gurumayum Suraj Sharma & Laishram Rajendrakumar Singh. 2019. .
7. Ntaios, G. (2015). *Homocysteine, B Vitamins, and Cardiovascular Risk*. In *Foods and Dietary Supplements in the Prevention and Treatment of Disease in Older Adults* (pp. 309–318). Elsevier. .
8. Shen, L., & Ji, H.-F. (2015). *Associations between homocysteine, folic acid, vitamin B12 and Alzheimer's disease: Insights from meta-analyses*. *Journal of Alzheimer's Disease*, 46(3), 777– 790. .
9. Sreckovic, B., Sreckovic, V. D., Soldatovic, I., Colak, E., Sumarac-Dumanovic, M., Janeski, H., ... Mrdovic, I. (2017). *Homocysteine is a marker for metabolic syndrome and atherosclerosis*. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 11(3), 1.
10. L.parkin, srinivasan damodaran kirk. *Food Chimistry 5th edition; chapitre 05:Amino acid ,peptid and proteines*. fifth edition. 2017. p. 235.
11. *amino acids in cancers*. Ngugen, Elizebeth L lieu Tu et Kim, Sham Rhyne and J Yeon. s.l. : expiremental and molécular Medecine, 2020, p. 15.
12. *Nature Chemical Biology*. Alexandre Ambrogelly, Sotiria Palioura et Die. 2017, pp. p. 29-35 .
13. Françoise QUENTIN, Paul-françois GALLET, Michel GUILLOTON et Bernadette QUINTARD. *biochimie en 84 fiches.Edition dunod (paris)*. 2015. p. p215.
14. *structure des acides aminés*. SEVE, Michel. s.l. : université Joseph Fourie de Grenoble , 2012.
15. *les acides aminés*. Camus, Grilles. s.l. : université pierre et marrie currie, 2015. p. p1.
16. *amino acid frequency*. M.Beals, L.Gross,s.Harrell. s.l. : université tennessee, 2015. pp. p23-24.

Références bibliographiques

17. Gruber, Stephane sandeau. *etude structurale et enzymatique du complexe entre ARNT sec et le Selecysteine Synthethase sell A*. 2012. pp. chapitre 1: page 34-35.
18. Felix Quitterer, Philipp Beck, Prof. Dr. Adelbert Bacher, Prof. Dr. Michael Groll. *Structure and Reaction Mechanism of Pyrrolysine Synthase (PylD)[†]*. 2013. pp. p15-16.
19. Darmaum, D. *nutrition clinique et métabolisme*. 2013.
20. PUISIEUX, r A. *les acides aminés esseniels*. s.l. : université lyon sud, 2017. pp. p5-6.
21. Antonio J, Ellerbroek A, Silver T, Vargas L, Peacock C. *The effects of a high protein diet*. 2020. pp. p32-33.
22. Boirie Y, Walrand S, Beaufrère B. *Control of amino acid metabolism by lipids, ketone bodies and glucose substrates In Metabolic and therapeutic aspects of*. 2014. pp. 241-252.
23. *alimentation du nourrisson*. clavel, lucie, [éd.]. 2016. p. chapitre 3 :page 34 .
24. *Protein-protein docking with simultaneous optimization of rigid-body displacement and side-chain conformations*. Gray, S. Moughon, C. Wang, O. Schueler-Furman, B. Kuhlman, C.A. 2013, p. 281.
25. *Journal for Biochemistry in press*. et, Cadwell. 2012, pp. p56-57.
26. *caractérisation des fonctions des modifications post traductionnelles de PCNA a l aide d 'un nouvel outil génétique*. Dietsch, Frank. 2019, pp. p10-11.
27. *methionin or not methionin at the begining of a rotein*. sherman, fred et Tsunasawa, John W. Sterwart et susumu. reconstitué en 2013, pp. p33-34.
28. *Homocysteine excess: delineating the possible mechanism of neurotoxicity and depression*. Pankaj Bhatia 1, Nirmal Singh. 2015.
29. *The Molecular and Cellular Effect of Homocysteine Metabolism Imbalance on Human Health*. Henrieta Škovierová 1, Eva Vidomanová 2, Silvia Mahmood 3, Janka Sopková 4 5, Anna Drgová 6 7, Tatiana Červeňová 8, Erika Halašová 9 10, Ján Lehotský 11. 2016.
30. *Structure and dynamics of a dl-homocysteine functionalized fullerene-C60–gold nanocomposite: a femtomolar l-histidine sensor*. Sanjeeb Sutradhar, a Geevarghese Vadakken Jacoba and Archita Patnaik ORCID. 2017.
31. *S-Adenosylmethionine (SAME) for Neuropsychiatric Disorders: A Clinician-Oriented Review of Research*. Anup Sharma 1 2, Patricia Gerbarg 3, Teodoro Bottiglieri 4, Lila Massoumi 5, Linda L Carpenter 6, Helen Lavretsky 7, Philip R Muskin 8, Richard P Brown 8, David Mischoulon 9, as Work Group of the American Psychiatric Association Council on Research. 2017, pp. 78(6):e656-e667.
32. *S-adenosylmethionine: A metabolite critical to the regulation of autophagy*. Yang Ouyang, Qi Wu 1, Juanjuan Li , Si Sun , Shengrong Sun. 2020, p. 53(11):e12891.

Références bibliographiques

33. *Crosstalk of homocysteinylation, methylation and acétylation on histone H3*. 341. Xu L, Chen J, Gao J, Yu H, Yang P. 2015, pp. 140: 3057–3063.
34. *S-adenosylmethionine in liver health, injury, and cancer*. Shelly C Lu 1, José M Mato. 2012, pp. 1515-42.
35. *the metabolism of homocysteine :pathways and régulation*. J., D.Finkelstein. rénové en 2012, pp. 157(suppl 2) :S40-S44.
36. *Methionine adenosyltransferases in liver cancer*. Ben Murray 1, Lucia Barbier-Torres 1, Wei Fan 1, José M Mato 2, Shelly C Lu. 2019, pp. 25(31):4300-4319.
37. *Methionine inhibits autophagy and promotes growth by inducing the SAM-responsive methylation of PP2A*. Benjamin M Sutter 1, Xi Wu, Sunil Laxman, Benjamin. 2013, pp. 154(2):403-15.
38. *Human liver methionine cycle: MAT1A and GNMT gene resequencing, functional genomics, and hepatic genotype-phenotype correlation*. Yuan Ji 1, Kendra K S Nordgren, Yubo Chai, Scott J Hebring, Gregory D Jenkins, Ryan P Abo, Yi Peng, Linda L Pellemounter, Irene Moon, Bruce W Eckloff, Xiaoshan Chai, Jianping Zhang, Brooke L Fridley, Vivien C Yee, Eric D Wieben, Richard M Weinshilboum. 2012, pp. 40(10):1984-92.
39. *Methionine and S-adenosylmethionine levels are critical regulators of PP2A activity modulating lipophagy during steatosis*. Imanol Zubiete-Franco 1, Juan Luis García-Rodríguez 1, Maite Martínez-Uña 2, Nuria Martínez-Lopez 1, Ashwin Woodhoo 3, Virginia Gutiérrez-De Juan 1, Naiara Beraza 3, Sergio Lage-Medina 4, Fernando Andrade 4, Marta Llarena Fernandez 4, Luis Aldámiz-Echevar. 2016, pp. 64(2):409-418.
40. *S-Adenosyl Methionine Cofactor Modifications Enhance the Biocatalytic Repertoire of Small Molecule C-Alkylation*. Iain J W McKean 1 2, Joanna C Sadler 1 3, Anibal Cuetos 4, Amina Frese , Luke D Humphreys , Gideon Grogan , Paul A Hoskisson , Glenn A Burley. 2019, pp. 58(49):17583-17588.
41. *Imaging Intracellular S-Adenosyl Methionine Dynamics in Live Mammalian Cells with a Genetically Encoded Red Fluorescent RNA-Based Sensor*. 2020, pp. 142(33):14117-14124.
42. *An enzyme captured in two conformational states: crystal structure of S-adenosyl-L-homocysteine hydrolase from Bradyrhizobium elkanii*. Tomasz Manszewski, Kriti Singh , Barbara Imiolczyk , Mariusz Jaskolski. 2015, pp. 71(Pt 12):2422-32.
43. *Choline, Other Methyl-Donors and Epigenetics*. Zeisel, Steven. 2017, p. 9(5):445.
44. *Vitamin B 12*. A David Smith, Martin J Warren , Helga Refsum. 2018, pp. 83:215-279.
45. *Genetic and epigenetic regulation of BHMT is associated with folate therapy efficacy in hyperhomocysteinaemia*. 2019, pp. 28(4):879-887.
46. *DNA Methylation Clocks in Aging: Categories, Causes, and Consequences*. Adam E Field, Neil A Robertson , Tina Wang , Aaron Havas , Trey Ideker , Peter D Adams. 2018, pp. 71(6):882-895.

Références bibliographiques

47. *Inhibition of betaine-homocysteine S-methyltransferase in rats causes hyperhomocysteinemia and reduces liver cystathionine β -synthase activity and methylation capacity.* Jana Strakova 1, Sapna Gupta, Warren D Kruger, Ryan N Dilger, Katherine Tryon, Lucas Li, Timothy A Garrow. 2011, pp. 31(7):563-71.
48. *Methionine metabolism and methyltransferases in the regulation of aging and lifespan extension across species.* Andrey A Parkhitko 1, Patrick Jouandin 1, Stephanie E Mohr 1, Norbert Perrimon 1 2. 2019, p. 8(6):e13034.
49. *Protein-protein interactions involving enzymes of the mammalian methionine and homocysteine metabolism.* Francisco Portillo, Jesús Vázquez , María A Pajares. 2020.
50. *Enzyme replacement with PEGylated cystathionine β -synthase ameliorates homocystinuria in murine model.* *J. Clin. Investig.* 2016, pp. 126:2372–2384.
51. *Cystathionine β -Synthase: Structure, Function, Regulation, and Location of Homocystinuria-causing Mutations.* 14. Miles E.W., Kraus J.P. 2014, pp. 279:29871–29874. .
52. *Structure of human cystathionine beta-synthase: A unique pyridoxal 5'-phosphate-dependent heme protein.* *EMBO J.* . Meier M., Janosik M., Kery V., Kraus J.P., Burkhard P. 2011, pp. 20:3910–3916.
53. *The Human Cystathionine β -Synthase (CBS) Gene: Complete Sequence, Alternative Splicing, and Polymorphisms.* Kraus J.P., Oliveriusova J., Sokolová J., Kraus E., Vlček Č., De Franchis R., MacLean K.N., Bao L., Bukovská G., Patterson D. 2011, pp. 52:312–324.
54. *he gene for cystathionine β -synthase (CBS) maps to the subtelomeric region on human chromosome 21q and to proximal mouse chromosome.* Münke M., Kraus J.P., Ohura T., Francke U. 2012, pp. 42:550–559.
55. *Characterization of the enzymic capacity for cysteine desulphhydration in liver and kidney of the rat.* Stipanuk M.H., Beck P.W. 2011, pp. 206:267–277.
56. *Methionine: A metabolically unique amino acid.* *Lives.* Brosnan J.T., Brosnan M.E., Bertolo R.F., Brunton J. 2011, pp. 112:2–7.
57. *Potential Pharmacological Chaperones for Cystathionine Beta-Synthase-Deficient Homocystinuria.* *Handbook of Experimental Pharmacology.* Majtan T., Mascarell P.G., Martínez-Cruz L.A., Kožich V., Pey A.L., Szabo C., Kraus J.P. 2017, pp. 245:345–383.
58. *Human cystathionine beta-synthase (cbs) contains two classes of binding sites for s-adenosylmethionine (sam): Complex regulation of cbs activity and stability by SAM.* *Biochem. J.* Pey A.L., Majtan T., Sanchez-Ruiz J.M., Kraus J.P. 2013, pp. 449:109–121.
59. *S-adenosylmethionine stabilizes cystathionine beta-synthase and modulates redox capacity.* Prudova A., Bauman Z., Braun A., Vitvitsky V., Lu S.C., Banerjee R. 2011, pp. 103:6489–6494.

Références bibliographiques

60. *Structural insight into the molecular mechanism of allosteric activation of human cystathionine beta-synthase by s-adenosylmethionine*. Ereno-Orbea J., Majtan T., Oyenarte I., Kraus J.P., Martinez-Cruz L.A. 2014, pp. E3845–E3852.
61. *CBS and CSE Are Critical for Maintenance of Mitochondrial Function and Glucocorticoid Production in Adrenal Cortex. Antioxidants Redox Signal*. Wang C.-N., Liu Y., Duan G.-L., Zhao W., Li X.-H., Zhu X., Ni X. 2014, pp. 21:2192–2207.
62. *Reduction of hydrogen sulfide synthesis enzymes cystathionine- β -synthase and cystathionine- γ -lyase in the colon of patients with Hirschsprungs disease*. J. Tomuschat C., O'Donnell A.M., Coyle D., Puri P. 2017, pp. 53:525–530.
63. *B Vitamins and Their Role in Immune Regulation and Cancer*. Christine Tara Peterson, Dmitry A Rodionov , Andrei L Osterman , Scott N Peterson. 2020, p. 12(11):3380.
64. *Pyridoxal phosphate-dependent reactions in the biosynthesis of natural products*. Yi-Ling Du, Katherine S Ryan. 2019, pp. 36(3):430-457.
65. *Pyridoxal 5'-phosphate enzymes as targets for therapeutic agents*. Alessio Amadasi 1, Mariarita Bertoldi, Roberto Contestabile, Stefano Bettati, Barbara Cellini, Martino Luigi di Salvo, Carla Borri-Voltattorni, Francesco Bossa, Andrea Mozzarelli. 2011, pp. 14(12):1291-324.
66. *Emergence of oxygen- and pyridoxal phosphate-dependent reactions*. Elesha R Hoffarth 1, Kristina W Rothchild 1, Katherine S Ryan. 2020, pp. 287(7):1403-1428.
67. *Characterization of Hydrogen Sulfide and Its Synthases, Cystathionine β -Synthase and Cystathionine γ -Lyase, in Human Prostatic Tissue and Cells*. Urology. Guo H., Gai J.-W., Wang Y., Jin H., Du J.-B., Jin J. 2012, pp. 79:483.e1–483.
68. *The Transsulfuration Pathway Makes, the Tumor Takes*. Ross Weber, Kıvanç Birsoy. 2019, pp. 30(5):845-846.
69. *Phenotype, treatment practice and outcome in the cobalamin-dependent remethylation disorders and MTHFR deficiency*. Martina Huemer 1 2 3, Daria Diodato 4, Diego Martinelli 4, Giorgia Olivieri 4, Henk Blom 5, Florian Gleich 6, Stefan Kölker 6. 2019, pp. 42(2):333-352.
70. *Methionine Restriction and Cancer Biology*. Desiree Wanders 1, Katherine Hobson 1, Xiangming Ji. 2020, p. 12(3):684.
71. *Hepatic betaine-homocysteine methyltransferase and methionine synthase activity and intermediates of the methionine cycle are altered by choline supply during negative energy balance in Holstein cows*. J.Loor, Danielle N.Coleman1MarioVailati-Riboni1Ahmed A.Elolimy1Felipe C.Cardoso1Sandra L.Rodriguez-Zas1MakotoMiura2Yuan-XiangPan34Juan. 2019, pp. 8305-8318.
72. *Betaine homocysteine S-methyltransferase: just a regulator of homocysteine metabolism?* Pérez-Sala, M. A. Pajares & D. 2016, pp. 2792–2803 .

Références bibliographiques

73. *Improved Sp1 and Betaine Homocysteine-S-Methyltransferase Expression and Homocysteine Clearance Are Involved in the Effects of Zinc on Oxidative Stress in High-Fat-Diet-Pretreated Mice.* Li Wu, Xihong Zhou, Tiejun Li, Juyun He, Linli Huang, Zicheng Ouyang, Liuqin He, Tao Wei & Qinghua He. 2018, pp. 436–441.
74. *Effects of zinc supplementation and betaine substitution to methionine on hepatic betaine - homocysteine methyltransferase and lipogenic genes expression in laying hens under heat stress.* Mahmood Naziri, Somayeh Salari, Mohammadreza Ghorbani. 2017.
75. *Identification of hepatic protein-protein interaction targets for betaine homocysteine S-methyltransferase.* Francisco Garrido, María Pacheco, Rocio Vargas-Martínez, Roberto Velasco-García, Inmaculada Jorge, Horacio Serrano, Francisco Portillo, Jesús Vázquez, María Ángeles Pajares. 2018, pp. 55-65.
76. *Methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR, polymorphisms and predisposition to different multifactorial disorders.* Carlotta Pia Cristalli, Chiara Zannini, Giorgia Comai, Olga Baraldi, Vania Cuna, Maria Cappuccilli, Vilma Mantovani, Niccolò Natali, Giuseppe Cianciolo & Gaetano La Manna. 2017, pp. 39, pages 689–699.
77. *The plasma homocysteine, folic acid and vitamin B12 levels in young people with high risk for cardiovascular disease and its relation to methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphism.* Valéria Klujber 1, Boglárka Lengyel, Teréz Szabó, Agnes Németh, Márta Dobó. 2011.
78. *MTHFR: Addressing Genetic Counseling Dilemmas Using Evidence-Based Literature.* Brooke Levenseller Levin, Elizabeth Varga. 2016, pp. 25(5):901-11.
79. *Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor and Potential Nutraceutical Target for Certain Pathologies.* Caterina Tinelli, Antonella Di Pino, Elena Ficulle, Serena Marcelli and Marco Feligioni. 2019.
80. *Methionine transsulfuration pathway is upregulated in long-lived humans.* Natàlia Mota-Martorell 1, Mariona Jové 2, Consuelo Borrás 3, Rebeca Berdún 4, Èlia Obis 5, Joaquim Sol 6, Rosanna Cabré 7, Irene Pradas 8, José Daniel Galo-Licon 9, Josep Puig 10, José Viña 11, Reinald Pamplona 12. 2020, pp. 162:38-52.
81. *High-methionine diet in skeletal muscle remodeling: epigenetic mechanism of homocysteine-mediated growth retardation.* Mahavir Singh 1, Akash K George 1, Wintana Eyob 2, Rubens P Homme 1, Dragana Stansic 3, Suresh C Tyagi 1. janvier 2021.
82. *One-Carbon Metabolism in Health and Disease.* Gregory S Ducker, Joshua D Rabinowitz. 2016, pp. 25(1):27-42.
83. *Nuclear metabolism and the regulation of the epigenome.* Ruben Boon, Giorgia G Silveira, Raul Mostoslavsky. 2020, pp. 2(11):1190-1203.
84. *Methionine Dependence of Cancer.* Kaiser, Peter. 2020, p. 10(4):568.

Références bibliographiques

85. *Sensing and Signaling of Methionine Metabolism*. Linda Lauinger, Peter Kaiser. 2021, p. 11(2):83.
86. *S-Adenosyl methionine/S-adenosyl-L-homocysteine ratio determination by capillary electrophoresis employed as a monitoring tool for the antiviral effectiveness of adenosine analogs*. Elena Sbrana, Emilia Bramanti, Maria C. Spinetti, Giorgio Raspi. 2014.
87. *S-adenosylmethionine synthesis: Molecular mechanisms and clinical implications*. JoséMMato, LuisAlvarez, PabloOrtiz et APajares, María. 2011, pp. 265-280.
88. *Folate, folic acid and 5-methyltetrahydrofolate are not the same thing*. Francesco Scaglione 1, Giscardo Panzavolta. 2014, pp. 44(5):480-8.
89. *Association of vitamin B6, vitamin B12 and methionine with risk of breast cancer: a dose-response meta-analysis*. W Wu 1, S Kang, D Zhang. 2013.
90. *S-adenosylmethionine biosynthesis is a targetable metabolic vulnerability of cancer stem cells*. Elena Strekalova 1, Dmitry Malin 1, Erin M M Weisenhorn 2, Jason D Russell 3 4, Dominik Hoelper 2, Aayushi Jain 2, Joshua J Coon 2 3 4 5, Peter W Lewis 2, Vincent L Cryns 6. 2019, pp. 175(1):39-50.
91. *Alterations of Methionine Metabolism as Potential Targets for the Prevention and Therapy of Hepatocellular Carcinoma*. Rosa M Pascale 1, Graziella Peitta 2, Maria M Simile 3, Francesco Feo 4. 2019, p. 55(6):296.
92. *Spermine and gene methylation: a mechanism of lifespan extension induced by polyamine-rich diet*. Soda, Kuniyasu. 2020 , pp. 52(2):213-224.
93. *5'-Methylthioadenosine and Cancer: old molecules, new understanding*. Yaofeng Li 1, Yubo Wang 2, Ping Wu 1. 2019, pp. 10(4):927-936.
94. *The structure of the SAM/SAH-binding riboswitch*. A Katharina Weickhmann 1, Heiko Keller 1, Jan P Wurm 1 2, Elisabeth Strebitzer 3, Michael A Juen 3, Johannes Kremser 3, Zasha Weinberg 4, Christoph Kreutz 3, Elke Duchardt-Ferner 1, Jens Wöhnert 1. 2019, pp. 47(5):2654-2665.
95. *Metabolic Regulation of Methionine Restriction in Diabetes*. Jie Yin 1 2 3, Wenkai Ren 1 4, Shuai Chen 2 3, Yuying Li 2 3, Hui Han 2 3, Jing Gao 2 3, Gang Liu 2, Xin Wu 2 5, Tiejun Li 2 5, Sung Woo Kim 6, Yulong Yin 1 2. 2018, p. 62(10):e1700951.
96. *Identification of hepatic protein-protein interaction targets for betaine homocysteine S-methyltransferase*. Francisco Garrido 1, María Pacheco 1, Rocío Vargas-Martínez 1, Roberto Velasco-García 1, Inmaculada Jorge 2, Horacio Serrano 3, Francisco Portillo 1 4 5 6, Jesús Vázquez 2, María Ángeles Pajares. 2018 , p. 3(6):e0199472.
97. *Estimation of Homocysteine Level and Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Gene and Cystathionine B Synthase (CBS) Gene Polymorphisms in Vitiligo Patients*. K.S.a, El Tahlawi S.a · Abdel Halim D.M.a · El Hadidi H.a · Fawzy M.M.a · Hegazy R.A.a · Ezzat M.a · Elgohary S.M.a · Shaker O.b · Sayed. 2020, pp. 33:38–43.

Références bibliographiques

98. *Epigenetic Factors in Late-Onset Alzheimer's Disease: MTHFR and CTH Gene Polymorphisms, Metabolic Transsulfuration and Methylation Pathways, and B Vitamins*. Bernal, by Gustavo C. Román Oscar Mancera-Páez and Camilo. 2019.
99. *The significance of methionine cycle enzymes in plant virus infections*. Kristiina Mäkinen, Swarnalok. 2019, pp. 50:67-75.
100. *Techniques de dosage de l'homocystéine*. R. Couderc*, V. Ducros*. 2009.
101. *Reference interval determination of total plasma homocysteine in*. Lahiri KD, Datta H, Das HN. s.l. : Indian J Clin Biochem, 2014;, pp. 29(1):74–8. .
102. *The theory of reference values: An unfinished symphony*. Siest G, Henny J, Gräsbeck R, Wilding P, Petitclerc C, Queraltó JM, et al. s.l. : Clin Chem Lab Med, 2013, pp. 51(1):47–64. .
103. *Serum Homocysteine Levels Had Important Associations with Activity and Quality of Daily Living in Chinese Centenarians*. S Fu 1, Y Yao, F Lv, F Zhang, Y Zhao, F Luan. 2019, pp. 23(5):479-482.
104. *Association between Maternal Serum Homocysteine Concentrations in Early Pregnancy and Adverse Pregnancy Outcomes*. Chidinma Magnus Nwogu, Kehinde Sharafadeen Okunade,1 Muisi A. Adenekan, Adebayo Isaiah Sekumade, Sarah John-olabode,2 and Ayodeji Ayotunde Oluwole1. 2020.
105. *Hyperhomocystéinémie et récepteurs des*. Dr A. Ghoul a, Pr N. Kaci-Ouchefouna, Dr F. Zerrouka, Dr B. Chaouada,. 2020, pp. 250-259.
106. *Homocysteine, B Vitamins, and Cognitive Impairment*. A David Smith, Helga Refsum. 2016, pp. 36:211-39.
107. *Homocystéine, hyperhomocystéinémie et dépression*. Mouchabac, Stéphane. 2011, pp. 32 : 9 - 18.
108. *De l'épigénétique à la régulation de l'homocystéinémie :Quelle place pour la complémentation ?* ROUSSEL, Pr Anne-Marie. s.l. : Université Joseph Fourier Grenoble, 2018.
109. *hocysteine modification in proteine structure ,fonction and humain disease*. Jakubowski, hiernonim. novembre 2018, p. p:555.
110. CARson NA, Neil DW. *metabolic abnormalities detected in survey of mentally backward individuals in Northern Ireland .arch dis child*. révéés en 2011. pp. 37:505-13.
111. KS, McCully. *vascular pathology of homocysteinémie :implications for the pathogenesis of arteriosclerosis am j pathol*. révéés en 2011. pp. 56:11-28.
112. SCi, Lagman L.J. *Homocysteine .Crit rev clin Lab*. révéés en 2011. pp. 305-406.
113. *Homocysteine and the pathogenesis of atherosclerosis*. McCully, Kilmer S. published on feb 2015.

Références bibliographiques

114. *Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events, Cochrane Database of Systematic Reviews*. Arturo J Martí-Carvajal, Ivan Solà, Dimitrios Lathyris, Mark Dayer. 2017.
115. *the controversial role of homocysteine in Neurology :from labs to clinical practice*. Moretti R, Caruso P. jan 2019, p. :231.
116. *Homocysteine excess delineating the possible mechanism of neurotoxicity and depression*. N, Bhatia P Singh. 29 dec 2015, pp. 522-8.
117. *exploration d'une hyperhomocysteinémie*. Charlotte Veyrat-Durebex, Hélène Blasco, Julie Crinier, Caroline Vayne, Patrick Emond, François Labarthe, Christian R Andres, François Maillot. 2013.
118. *causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance*. ihyun Kim, Hyunhee Kim, Heewon Roh & Youngjoo Kwon. 2018.
119. *Homocysteinuria: Therapeutic approach*. Tarun Kumar, Gurumayum Suraj Sharma , Laishram Rajendrakumar Singh. 2016, pp. 458:55-62.
120. *Vitamine B12 , folate and methionine remethylation cycle -biochemistry , pathway and Regulation*. Sean Froese 1, Brian Fowler 1, Matthias R Baumgartner 1. 2019.
121. *guidelines for diagnosis and management of cystathionine beta synthase Deficiency*. Andrew A M Morris, Viktor Kožich , Saikat Santra , Generoso Andria , Tawfeg I M Ben-Omran. 017, pp. 40(1):49-47.
122. *Classical homocystinuria: From cystathionine beta-synthase deficiency to novel enzyme therapies*. 2020. pp. 173:48-56. Erez M Bublil, Tomas Majtan. 2020, pp. 173:48-56.
123. *Clinical aspects of cystathionine beta-synthase deficiency: how wide is the spectrum? The Italian Collaborative Study Group on Homocystinuria*. Eur J Pediatr. De Franchis R, Sperandeo MP, Sebastio G, Andria G. 2012, pp. 157 Suppl 2:S67-70.
124. *Elizabeth A. Varga, Amy C. Sturm, Caron P. Misita, and Stephan Moll .2011, pp. 45-88*. Homocysteine and MTHFR Mutations. Elizabeth A. Varga, Amy C. Sturm, Caron P. Misita, and Stephan Moll. 2011, pp. 45-88. 2011, pp. . 45-88.
125. *Génétique moléculaire de MTHFR*. Rozen, Daniel Leclerc et Rima. 2017, pp. 23 : 297–302.
126. *Fréquence du polymorphisme C677T du gène de laméthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR) dans les populations arabe et berbère du Maroc*. They-They1, Thierry Paluku. 2011.
127. *Association of the C677T polymorphism in the MTHFR gene with breast and/or ovarian cancer risk in Jewish women*. R Gershoni-Baruch, E.Dagan,D.Israeli,L.Kasinetz,EKadouri,EFriedman. 2011, pp. Pages 2313-2316.
128. *Association du polymorphisme de la méthylène tétrahydrofolate réductase C677T avec le risque de cancer colorectal sporadique*. Imane Baghdad, Driss Erreguibi, Rachid Boufettal, Saad Rifki Eljai, Farid Chihab, et Sellama Nadifi. Mars 2021, p. 38: 287.

Références bibliographiques

129. *Ocular complications in homocystinuria--early and late treated.* *Br J Ophthalmol.* Burke JP, O'Keefe M, Howell R, Naughten ER. 2011, pp. 73(6):427-31.
130. *Homocysteine – a newly recognised risk factor for osteoporosis.* Markus Herrmann, Thomas Widmann and Wolfgang Herrmann. 2011, pp. 43(10):1111-1117.
131. *Homocystéinurie à révélation tardive : aspect clinique, biologique et évolutif* Late revelation of homocystinuria: *Clinical, biological and progressive aspects.* N.Khalfallaha, S.Azzabia A.Barhoumia S.Omarb L.Ben Hassinea E.Chérifa C.Koolia R.MradH.Chaabounic N.Kaabachib. 2011, pp. 451-455.
132. *Les manifestations vasculaires de l'homocystinurie : étude rétrospective multicentrique.* B.Simorre, G.Berrut,H.Bellet,P.Kamoun,J.M.Saudubray. 2011, pp. Pages 267-272.
133. *Homocystéine, vitamine B12 et acide folique dans le déclin cognitif chez les personnes âgées.* AbdallahL.B.OthmenA.LetaefK.Limem, M.A.SmachS.NaffetiB.CharfeddineJ.Ben. 2013, pp. 184-192.
134. *Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients.* ANDRES E., LOUKILI N.H., KALTENBACH G., BEN ABDELGHENI M., PERRIN A.E.,. 2014, pp. 251-260.
135. *Les vitamines du groupe B : structures et rôles dans le métabolisme, déficits nutritionnels.* BrunoBaudin. 2019, pp. 36-44.
136. *Vitamine B6 et cancer : des données cliniques aux mécanismes moléculaires.* GuillaumeSujol, AurélieDocquier,AbdelhayBoulahtouf,4AudreyCastet-Nicolas ,VincentCavaillès. 2011, pp. 1201-1208.
137. *Les vitamines B9 et B12 : rôle métabolique, étiologies et conséquences des carences, méthodes d'exploration et recommandations nutritionnelles.* LeGuyaderLoïcGarçon, Maïlys. 2019, pp. 55-64.
138. *Vitamin B9.* Jean-Claude Guillard, Isabelle Aimone-Gastin. 2013, pp. 63(8):1079, 1081-4.
139. *Metabolic vitamin B12 deficiency: a missed opportunity to prevent dementia and stroke.* Spence, J David. 2016, pp. 36(2):109-16.
140. *Folate Metabolism and Requirements.* Lynn B. Bailey, Jesse F. Gregory, III. 2011, pp. 779–782.
141. *Folate: methods of analysis.* JayashreeArcot, AshokShrestha. 2011, pp. 253-266.
142. *Hyperhomocysteinemia and kidney diseases.* Yun-Feng Zhou, You-Fei Guan. 2018, pp. 70(6):607-611.
143. *Creatine and the Liver: Metabolism and Possible Interactions.* R P Barcelos, S T Stefanello, J L Mauriz, J Gonzalez-Gallego, F A A Soares. 2016, pp. 16(1):12-8.
144. *Homocysteine and chronic kidney disease: an ongoing narrative.* Alessandra F Perna, Diego Ingrosso. 2019, pp. 32(5):673-675.

Références bibliographiques

145. *Etude de l'homocysteine et du Metabolisme Lipidique Chez des* . Jarir, Jamal, Mohammad, Hicham et Naamane, Abderrahim. 2012.
146. *Hyperhomocysteinémie et diabète de type 2*. CISSE, Fatou. 2015, pp. p3-4.
147. *Evaluation of immunosuppressive treatment on homocystein levels in patients after kidney transplantation during a 2 year observation period*. Dariusz Aksamit 1, Katarzyna Janda, Marek Kuźniewski, Marcin Krzanowski, Ewa Ignacak, Alina Betkowska-Prokop, Eve Chowaniec, Władysław Sułowicz. 2013, pp. 69(11):1175-9.
148. *Colite ischémique et polyarthrite rhumatoïde sous méthotrexate : l'hyperhomocysteinémie et intérêt de la supplémentation folique. À propos d'un cas avec revue de la littérature*. Fatima Azzahra Ibn Ghazala, Asmae El Khalifa, Ahmed Bellebah, Mohamed Tahiri, Fouad Haddad, Wafae Hliwa, Wafae Badre. 2015, pp. 130-133.
149. *Hypothyroïdie et hyperhomocysteinémie*. DrR.KliiDrl.Khochtali, DrM.Kechid DrR.Mesfar DrH.Sayadi DrS.Daada DrS.Hammami. 2018, p. 168.
150. *Homocystéine et risque cardiovasculaire au cours*. M. Frigui a, M. Mseddi. 2011, p. s355.
151. *Homocysteine, vitamin B12 and folic acid levels in psoriasis patients*. SK Çakmak, Ü Gül, C Kılıç, M Gönül, S Soylu, A Kılıç. 2011.
152. *Hyperhomocysteinemia-mediated DNA Hypomethylation and its Potential Epigenetic Role in Rats*. Yideng JIANG, Tao SUN, Jiantuan XIONG, Jun CAO, Guizhong LI, Shuren WANG. rénové en 2011, pp. 657-667.
153. *Étude in vitro de glutathionylation et homocystéinylation induite par le stress oxydatif*. Kouakou, Ahuie Grace. 2019.
154. *Crystal structure and ligand-induced folding of the SAM/SAH riboswitch*. Lin Huang, Ting-Wei Liao , Jia Wang , Taekjip Ha , David M J Lilley. 2020, pp. 48(13):7545-7556.
155. *NMR resonance assignments for the SAM/SAH-binding riboswitch RNA bound to S-adenosylhomocysteine*. A Katharina Weickmann 1, Heiko Keller 1, Elke Duchardt-Ferner 1, Elisabeth Strebitzer 2, Michael A Juen , Johannes Kremser , Jan Philip Wurm , Christoph Kreutz , Jens Wöhnert. 2018, pp. 12(2):329-334.
156. *Crystal structure and ligand-induced folding of the SAM/SAH riboswitch*. Lin Huang, Ting-Wei Liao , Jia Wang , Taekjip Ha , David M J Lilley. 2020, pp. 48(13):7545-7556.
157. *Glutathione synthesis*. Lu, Shelly C. 2013, pp. 830(5):3143-53.
158. *Analyzing the Redox Status of Intracellular Glutathione and Its Application to an Intestinal Bowel Disease Mode*. Hatori, Yuta. 2019, pp. 139(12):1523-1530.

Références bibliographiques

159. *Causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance*. Jihyun Kim, Hyunhee Kim, Heewon Roh & Youngjoo Kwon. 2018.
160. *O.M.S, O.M.d.I.S.; Available from: <https://www.who.int/topics/cancer/fr/>.* .
161. *OMS. Cancer du sein: prévention et lutte contre la maladie*. 2017.
162. *A conçalves , P.V.H.S., D Maraninchi; FBertuci, Alterations moléculaires des cancers du sein :applications cliniques et nouveaux outils d'analyse. la revue de medecine interne 26 2015. .*
163. *Baillet F., Genestie C., Auclerc G., Blondon J. et Votadoro, A., 2015. Cancérologie*.
164. *GUILLAUMOT M-A., 2012. Cancérologie hématologie. 2e Edition, Vernazobres-Grego*.
165. *13. F Bertuci , A. Gene expression profiling of breast carcinoma using Nylon DNA arrays 2003. .*
166. *Wang, W., et al., Pathway-based discovery of genetic interactions in breast cancer. PLoS Genet, 2017. 13(9): p. e1006973. .*
167. *Wang, W., et al., Pathway-based discovery of genetic interactions in breast cancer. PLoS Genet, 2017. 13(9): p. e1006973.*
168. *EM John, A.M., G Gong;Al, Prevalence of pathogenic BRCA1 mutation carries in 5US racial/ethnic groups. JAMA 298:2869-2876, 2017. .*
169. *S difi, K.B., epidemiologie du cancer du sein en algerie 2017*.
170. *GUILLAUMOT M-A., 2012. Cancérologie hématologie. 2e Edition, Vernazobres-Grego, Paris, France*.
171. *Rehman AG, Zwaan M, Egger M. Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. Nat Rev Cancer 2015 ; 15 : 484–498.*
172. *Seitz HK, Pelucchi C, Bagnardi V, Vecchia CL. Epidemiology and Pathophysiology of Alcohol and Breast Cancer: Update 2012. Alcohol Alcohol. 1mai 2012;47(3):204-12.*
173. *Jaba, S., Cancer du sein chez la femme jeune facteurs de risque et prévention. 2016, université mohammed V-RABAT.*
174. *Viassolo V, Ayme A, Chappuis PO. Cancer du sein : risque génétique. Imag Femme. juin 2016;26(2):95-104.*
175. *nstitut National du Cancer. Mastectomie -Chirurgie (tumorectomie et mastectomie) [Internet]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie/Mastectomie>.*

Références bibliographiques

176. -C. Hennequina, I.Barillot b, D.Azriac, Y.Belkacémid, M.Bollet e, B.Chauvetf, D.Coweng, B. Cutulih, A.Fourqueti, J.M.Hannoun-Lévi, M.Lebanck, M.A.Mahék, *Radiothérapie du cancer du sein* 2016.
177. Bocquel, C., *Cancer du sein et soins de support : prise en charge des effets indésirables par les médecines complémentaires*. 2016. p. 121.
178. *Chimiothérapie du cancer du sein*. Institut national du cancer.
179. Odermatt R, Wolfer A, Zaman K. *Hormonothérapie dans le cancer du sein : efficacité et effets adverses*. *Rev Médicale Suisse*.2013; 9 : 1090-4.
180. NSM. *Résumé des Caractéristiques du Produit-Tamoxifène [Internet]*. 2013.Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0222224.htm>.
181. Brahmi, S.A., et al., [Chemotherapy-induced amenorrhea in moroccan population: a retrospective cohort study]. *Pan Afr Med J*, 2016. 24: p. 58.
182. ANSM. *Résumé des Caractéristiques du Produit-Pertuzumab*. [Internet].2013. Disponible sur:https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171208139392/anx_139392_fr.pdf.
183. Prasad VV, Wilkhoo H. *Association of the functional polymorphism C677T in the methylenetetrahydrofolate reductase gene with colorectal, thyroid, breast, ovarian, and cervical cancers*. *Onkologie*. 2011;34(8-9):422-6. .
184. Blount BC, Mack MM, Wehr CM, MacGregor JT, Hiatt RA, Wang G, et al. *Folate deficiency causes uracil misincorporation into human DNA and chromosome breakage: implications for cancer and neuronal damage*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:3290-5(cité en 2018). .
185. Guimaraes JL, Ayrizono Mde L, Coy CS, Lima CS. *Gene polymorphisms involved in folate and methionine metabolism and increased risk of sporadic colorectal adenocarcinoma*. *Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology*.
186. Duthie SJ, Narayanan S, Blum S, Pirie L, Brand GM. *Folate deficiency in vitro induces uracil misincorporation and DNA hypomethylation and inhibits DNA excision repair in immortalized normal human colon epithelial cells*. *Nutr Cancer* 2000;37:245-51. .
187. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology* . Oct-Dec 2019, Vol. 13 Issue 4, p842-848. 7p. . .
188. Lisanti MP, Martinez-Outschoorn UE, Lin Z, et al. *Hydrogen peroxide fuels aging, inflammation, cancer metabolism and metastasis: the seed and soil also needs "fertilizer"*. *Cell Cycle* 2011 ; 10 : 2440-49. .
189. Martinez-Outschoorn UE, Lin Z, Trimmer C, Flomenberg N, Wang C, Pavlides S, et al. *Cancer cells metabolically "fertilize" the tumor microenvironment with hydrogen peroxide, driving the reverse Warburg effect: Implications for PET imaging of human tumors*. .

Références bibliographiques

190. Padovani D, Hessani A, Castillo FT, et al. Sulfheme formation during homocysteine S-oxygenation by catalase in cancers and neurodegenerative diseases. *Nat Commun* 2016 ; 7 : 13386.
191. Padovani, D. (2017). Un nouveau lien entre des taux élevés d'homocystéine, les cancers et les maladies neurodégénératives. *Médecine/sciences*, 33(5), 494–497. .
192. Brunaud, Laurent. Déterminants nutritionnels et génétiques del'homocystéine et méthylation de l'ADN : modèlesexpérimentaux et implications en pathologie. 29 Mar 2018. .
193. Maddocks O.D.K., Labuschagne C.F., Adams P.D., Vousden K.H. Serine Metabolism Supports the Methionine Cycle and DNA/RNA Methylation through De Novo ATP Synthesis in Cancer Cells. *Mol. Cell*. 2016;61:210–221. .
194. Ducret, Claire Chambreuil. Hyperhomocystéinémie et pathologie oxydative. 5 Nov 2018. .
195. Wu LL, Wu JT. Hyperhomocystéinemia is a risk factor for cancer and anew potential tumor marker. *Clin Chim Acta* 2002;322:21–8.
196. chmutte C, Fishel R. Genomic instability: first step to carci-nogenesis. *Anticancer Res* 2013;19:4665–96. .
197. Jakubowski H, Goldman E. Synthesis of homocysteine thio-lactone by methionyl-tRNA synthetase in cultured mammaliancells. *FEBS Lett* 1993;317:237–40.(published in 2016).
198. Guiu- Lahaye S ., 2015. Facteurs pronostiques et prédictifs dans le cancer du sein infiltrant.
199. Facteurs de risque du cancer du sein. André Nkondjock, Parviz Ghadirian. 2 fevrier 2005, pp. 175 - 180.
200. MEMOIRE DE FIN D'ETUDES EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME MASTER Domaine : SNV Filière : Sciences Biologiques . BOUIRA, HAMDJ Nassima & MERZOUK Kahina. 2017.
201. N.Falvo, F.Ghiringhelli, S.Berthier,B.Bonnotte. Case-control study of hyperhomocysteinemia in cancer-bearing patients in a internal medicine department. August 2007.
202. McCully, K. S. (2007). Homocysteine, vitamins, and vascular disease prevention. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 86(5), 1563S–1568S.

ANNEXE

REF	CONTENT		cobas c pack(s) utilisable(s) sur les analyseurs suivants
05385415 190	Homocysteine Enzymatic Assay (100 tests)	System-ID 07 7487 1	COBAS INTEGRA 400 plus COBAS INTEGRA 800
05385504 190	HCYS Calibrator Kit (2 x 3 mL)	System-ID 07 7493 6	
05142423 190	HCYS Control Kit Control 1 (2 x 3 mL)	System-ID 07 7490 1	
	HCYS Control Kit Control 2 (2 x 3 mL)	System-ID 07 7492 8	
20756350 322	NaCl Diluent 9 % (6 x 22 mL)	System-ID 07 5635 0	

Français

Informations techniques

Test HCYS, test ID 0-006

Domaine d'utilisation

Test in vitro pour la détermination quantitative de la L-homocystéine totale dans le sérum et le plasma humains sur les analyseurs COBAS INTEGRA. Le test peut être une aide dans le diagnostic des patients chez lesquels on suspecte une hyperhomocystéinémie ou une homocystinurie.

Caractéristiques^{1,2,3}

L'homocystéine (Hcy) est un acide aminé possédant un thiol. Elle est synthétisée par déméthylation intracellulaire de la méthionine. L'homocystéine totale (tHcy) représente la somme de toutes les formes d'homocystéine (oxydée, liée à des protéines et libre).

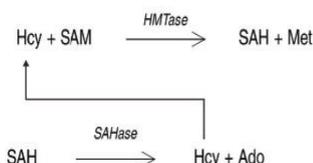
Un taux élevé de tHcy s'est avéré être un important facteur de risque de maladie cardiovasculaire.^{1,2,3} En raison de sa nature irritante, un excès d'Hcy dans le sang circulant peut être à l'origine de lésions des vaisseaux artériels, et conduire à une inflammation et à la formation de plaques pouvant conduire au blocage du flux sanguin vers le cœur.

L'augmentation des taux de tHcy est due à quatre facteurs principaux:

1. anomalies enzymatiques génétiques impliquées dans le métabolisme de l'Hcy: déficit en cystathionine bêta-synthase (CBS), en méthionine-synthase (MS) et en méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR),
2. carence nutritionnelle en vitamines B (B₆, B₁₂ et folates),
3. insuffisance rénale entravant la clairance efficace des acides aminés,
4. interactions médicamenteuses (oxyde nitrique, méthotrexate, phénytoïne) interférant avec le métabolisme de l'Hcy. Il existe également un lien entre les taux élevés de tHcy et la maladie d'Alzheimer⁴, les maladies neuropsychiatriques⁵ et l'ostéoporose.⁶ Des directives pour la détermination de la tHcy en laboratoire clinique ont été établies.^{7,8}

Principe

Le test Homocysteine Enzymatic Assay est basé sur un principe d'analyse innovant qui utilise un cycle enzymatique permettant d'évaluer le produit de conversion du co-substrat plutôt que le co-substrat lui-même ou les produits de conversion homocystéinés de l'Hcy. L'Hcy oxydée est d'abord réduite en Hcy libre qui réagit par la suite avec un co-substrat, la S-adénosyl-méthionine (SAM), pour former de la méthionine (Mét) et de la S-adénosyl-L-homocystéine (SAH) dans une réaction catalysée par une Hcy S-méthyltransférase. La SAH est déterminée par une réaction enzymatique couplée lors de laquelle elle est hydrolysée en adénosine (Ado) et Hcy en présence de SAH-hydrolase. L'Hcy est réinjectée dans le cycle de conversion, ce qui induit une amplification du signal de détection. L'Ado formée est immédiatement hydrolysée en inosine et ammoniac. Dans la dernière étape, l'enzyme glutamate déshydrogénase (GLDH) catalyse la réaction de l'ammoniac en présence de 2-oxoglutarate et de NADH pour former du NAD⁺. La concentration en Hcy de l'échantillon est directement proportionnelle à la quantité de NADH converti en NAD⁺ ($\Delta A_{340\text{ nm}}$).



Réactifs - composition et concentrations

R1 Réactif NADH

S-adénosyl(méthionine) 0.1 mmol/L, TCEP^{a)} > 0.5 mmol/L, 2-oxoglutarate < 5.0 mmol/L, NADH > 0.2 mmol/L, tampon, pH 9.1 (25 °C), conservateur, stabilisateur

R2 Réactif Enzyme

Homocystéine S-méthyltransférase (HMTase) 5.0 kU/L, glutamate déshydrogénase (GLDH) 10 kU/L, caséine (bovine) ≤ 0.2 %, tampon, pH 7.2 (25 °C), conservateur, détergent

SR Réactif de démarrage

Adénosine désaminase (bovine) 5.0 kU/L, S-adénosyl-homocystéine hydrolase (SAHase) 3.0 kU/L, caséine (bovine) ≤ 0.2 %, tampon, pH 7.2 (25 °C), conservateur, stabilisateur

a) Tris(2-carboxyéthyl)phosphine

R1 est en position A, R2 en position B et SR en position C.

Précautions d'emploi et mises en garde

Observer toutes les précautions d'emploi et mises en garde indiquée dans le Chapitre 1 / Introduction du présent Recueil de méthodologies.

Préparation des réactifs

Prêt à l'emploi.

Conservation et stabilité

Avant ouverture, entre 2 et 8 °C
Voir date de péremption sur l'étiquette du **cobas c pack**

Analyseur COBAS INTEGRA 400 plus

Sur l'analyseur, entre 10 et 15 °C 4 semaines

Analyseur COBAS INTEGRA 800

Sur l'analyseur, à 8 °C 4 semaines

Prélèvement et préparation des échantillons

Pour le prélèvement et la préparation des échantillons, utiliser uniquement des tubes ou récipients de recueil appropriés.

Seuls les types d'échantillons suivants ont été testés et peuvent être utilisés.

Sérum

Plasma: recueilli sur héparinate de lithium, EDTA dipotassique et EDTA tripotassique.

Il est important de centrifuger les échantillons de sang immédiatement après le prélèvement pour séparer le plasma des éléments figurés. Si une centrifugation immédiate n'est pas possible, les échantillons de sang doivent être conservés sur de la glace et centrifugés dans l'heure qui suit le prélèvement. L'analyse d'échantillons présentant une hémolyse, un précipité ou une forte lipémie n'est pas recommandée avec le test Hcy.

Les différents types d'échantillons indiqués ci-dessus ont été testés à l'aide d'une sélection de tubes de prélèvement disponibles dans le commerce au

moment du test: les tubes de prélèvement des différents fabricants n'ont pas tous été testés. Les systèmes de prélèvement du sang de divers fabricants peuvent contenir différents matériaux pouvant, dans certains cas, influencer le résultat du test. En cas d'utilisation de tubes primaires (systèmes de prélèvement du sang), suivre les instructions données par le fabricant.

Les échantillons qui contiennent un précipité doivent être centrifugés avant l'analyse.

Stabilité ^{8,9,10}	4 jours entre 15 et 25 °C
	4 semaines entre 2 et 8 °C
	10 mois à -20 °C

Matériel fourni

Voir paragraphe « Réactifs - composition et concentrations ».

Matériel auxiliaire nécessaire

NaCl Diluent 9 %, Réf. 20756350 322, system-ID 07 5635 0 pour la post-dilution automatique ou les séries de dilutions de standards. NaCl Diluent 9 % est placé sur le rack à une position prédéfinie. La solution est stable 4 semaines sur les analyseurs COBAS INTEGRA 400 plus/800.

Réalisation du test

Pour garantir le bon fonctionnement du test, se conformer aux instructions relatives à l'analyseur utilisé indiquées dans le présent document. Pour les instructions spécifiques de l'analyseur, se référer au manuel d'utilisation approprié.

Application pour le sérum et le plasma**COBAS INTEGRA 400 plus Définition du test**

Mode de mesure	Absorbance
Mode de calcul	Cinétique
Mode réactionnel	R1/R2-S-SR
Sens de la réaction	Décroissant
Longueur d'onde A/B	340/659 nm
Calc. premier/dernier	50/62
Unité	µmol/L

Paramètres de pipetage

		Diluant (H ₂ O)
R1	175 µL	-
R2	27 µL	-
Echantillon	14 µL	-
SR	18 µL	-
Volume total	234 µL	

COBAS INTEGRA 800 Définition du test

Mode de mesure	Absorbance
Mode de calcul	Cinétique
Mode réactionnel	R1/R2-S-SR
Sens de la réaction	Décroissant
Longueur d'onde A/B	340/659 nm
Calc. premier/dernier	73/95
Unité	µmol/L

Paramètres de pipetage

		Diluant (H ₂ O)
R1	175 µL	-
R2	27 µL	-
Echantillon	14 µL	-
SR	18 µL	-

Volume total	234 µL
Calibration	
Calibrateurs	HCYS Calibrator Kit Rapports de dilution du calibrateur: 1/1, 1/2, 1/4, 1/8, 1/18 Dilution automatique
Type calibration	Logit/log 5
Nombre de répliques	Duplication recommandée
Fréquence des calibrations	Calibration complète <ul style="list-style-type: none"> tous les 7 jours à chaque nouveau lot de réactifs si le contrôle de qualité l'exige

Traçabilité: la méthode a été standardisée par rapport au matériel de référence NIST SRM 1955.

Contrôle de qualité

Pour le contrôle de qualité, utiliser les matériaux de contrôle indiqués dans la section « Références de commande ». D'autres contrôles appropriés peuvent également être utilisés.

La fréquence des contrôles et les limites de confiance doivent être adaptées aux exigences du laboratoire. Les résultats doivent se situer dans les limites de confiance définies. Chaque laboratoire devra établir la procédure à suivre si les résultats se situent en dehors des limites définies.

Se conformer à la réglementation gouvernementale et aux directives locales en vigueur relatives au contrôle de qualité.

Calcul des résultats

Les analyseurs COBAS INTEGRA calculent automatiquement la concentration en analyte de chaque échantillon. Pour plus de détails, se référer à la partie Données analytiques de l'Aide en ligne (pour les analyseurs COBAS INTEGRA 400 plus/800).

Limites d'utilisation - interférences

Critère d'acceptabilité: Recouvrement ± 1.5 µmol/L de la valeur initiale pour les échantillons ≤ 15 µmol/L et ± 10 % pour les échantillons > 15 µmol/L.

Ictère:¹¹ Pas d'interférence significative jusqu'à un indice I de 20 pour la bilirubine conjuguée et non conjuguée (concentration approximative en bilirubine conjuguée et non conjuguée: 342 µmol/L ou 20 mg/dL).

Hémolyse:¹¹ Pas d'interférence significative jusqu'à un indice H de 100 (concentration approximative d'hémoglobine: 62 µmol/L ou 100 mg/dL).

Lipémie (Intralpid):¹¹ Pas d'interférence significative jusqu'à un indice L de 250. Il n'y a pas de concordance satisfaisante entre l'indice de turbidité L et la concentration en triglycérides.

Médicaments: Aucune interférence n'a été trouvée aux concentrations thérapeutiques dans un panel de médicaments fréquemment administrés.¹²
¹³ Exceptions: Glutathione 0.5 mmol/L, Cystathionine 100 µmol/L, Pyruvate 0.5 mmol/L.

Chez les patients traités par le méthotrexate, la carbamazépine, la phénytoïne, l'oxyde nitrique, les anticonvulsifs ou le 6-azuridine triacétate, les taux de Hcy peuvent être augmentés en raison d'une interférence avec le métabolisme de l'Hcy.^{7,10}

La S-Adénosylhomocystéine (SAH) conduit à une interférence positive significative. Néanmoins, la SAH n'est détectable dans le plasma normal qu'à des concentrations sub-nanomolaires et ne devrait pas gêner.¹⁴

L'addition de 3-déazaadénosine pour inhiber la production de Hcy dans les érythrocytes a été suggérée. Les échantillons contenant de la 3-déazaadénosine ne peuvent pas être analysés avec le test Homocysteine Enzymatic Assay, celle-ci inhibant une des enzymes clé utilisées dans le test.

Dans de très rares cas, la gammopathie, en particulier de type IgM (macroglobulinémie de Waldenström), peut conduire à des résultats erronés.¹⁵

Pour le diagnostic, les résultats doivent toujours être confrontés aux données de l'anamnèse du patient, au tableau clinique et aux résultats d'autres examens.

ACTION NÉCESSAIRE

Programmation de lavages spéciaux: Sur les analyseurs

COBAS INTEGRA, certaines combinaisons de tests nécessitent la programmation d'étapes de lavage spéciales. Pour de plus amples informations, se référer à la fiche technique CLEAN et la dernière version de la liste des cycles de lavage spéciaux (EWC).

Le cas échéant, des lavages spéciaux/de prévention des contaminations doivent être implémentés avant d'établir un rapport avec ce test.

Limites et intervalles

Domaine de mesure

3-50 µmol/L

La limite supérieure du domaine de mesure dépend de la valeur réelle du calibrateur.

Déterminer les échantillons ayant des concentrations plus élevées via la fonction Réanalyse. La dilution des échantillons déterminés par la fonction réanalyse est de 1/5. Les résultats des échantillons dilués pour la réanalyse sont automatiquement multipliés par le facteur 5.

Limites inférieures de mesure

Limite du Blanc, Limite de Détection et Limite de Quantification

Limite du Blanc = 3 µmol/L

Limite de Détection = 3 µmol/L

Limite de Quantification = 5.5 µmol/L

La Limite du Blanc, la Limite de Détection et la Limite de Quantification ont été déterminées conformément aux exigences EP17-A du CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute).

La Limite du Blanc correspond au 95^{ème} centile d'au moins 60 déterminations d'échantillons exempts d'analyte dans plusieurs séries indépendantes. La Limite du Blanc correspond à la concentration au-dessous de laquelle on obtient des échantillons exempts d'analyte avec une probabilité de 95 %.

La Limite de Détection a été déterminée sur la base de la Limite du Blanc et la déviation standard des échantillons de faible concentration.

La Limite de Détection correspond à la concentration en analyte la plus basse détectable (valeur située au-dessus de la Limite du Blanc avec une probabilité de 95 %).

La Limite de Quantification est définie comme étant la concentration en analyte la plus basse, mesurable de manière reproductible avec une erreur totale de 30 %. Elle a été déterminée à l'aide d'échantillons ayant une faible concentration en homocystéine.

Valeurs de référence

Dans la plupart des laboratoires des USA, la valeur seuil utilisée pour les taux normaux de Hcy chez l'adulte est 15 µmol/L.

Dans les laboratoires européens, la valeur seuil utilisée pour les taux normaux de Hcy chez l'adulte est 12 µmol/L.⁸

L'âge, la grossesse et la fonction rénale ont une influence importante. L'acide folique absorbé sous forme de compléments alimentaires ou par supplémentation doit être pris en considération:

Population	Supplément acide folique	Sans supplément
(tHcy à jeun/conc. basale, en µmol/L)		
Grossesse	8	10
Enfants < 15 ans	8	10
Adultes 15 à 65 ans	12	15
Personnes âgées > 65 ans	16	20

Chaque laboratoire devra vérifier la validité de ces valeurs et établir au besoin ses propres domaines de référence selon la population examinée.

Performances analytiques

Les performances analytiques indiquées ci-dessous sont représentatives. Les résultats obtenus au laboratoire peuvent différer de ceux-ci.

Précision

La précision a été déterminée à l'aide d'échantillons humains et de contrôles selon les directives EP5 du CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): répétabilité (n = 21) et précision intermédiaire

(2 aliquotes par série, 2 séries par jour, 21 jours). Les résultats suivants ont été obtenus:

Répétabilité	Moyenne µmol/L	SD µmol/L	CV %
Homocysteine Control 1	12.2	0.1	1.0
Homocysteine Control 2	38.9	0.5	1.3
Sérum humain 1	8.47	0.09	1.1
Sérum humain 2	13.5	0.1	0.9
Sérum humain 3	31.2	0.3	0.9
Sérum humain 4	45.5	0.6	1.4

Précision intermédiaire	Moyenne µmol/L	SD µmol/L	CV %
Homocysteine Control 1	12.2	0.2	1.4
Homocysteine Control 2	38.9	0.6	1.5
Sérum humain 1	8.47	0.11	1.3
Sérum humain 2	13.5	0.2	1.4
Sérum humain 3	31.2	0.5	1.4
Sérum humain 4	45.5	0.8	1.7

Comparaison de méthodes

Les taux de Hcy déterminés dans le sérum humain sur un analyseur COBAS INTEGRA 800 (y) ont été comparés à ceux obtenus avec le même réactif sur un analyseur COBAS INTEGRA 400 (x).

n = 56

Passing/Bablok¹⁶

y = 1.00x + 0.144 µmol/L

r = 0.967

Régression linéaire

y = 1.04x - 0.224 µmol/L

r = 0.998

Les concentrations des échantillons étaient situées entre 3.39 et 46.8 µmol/L.

Références bibliographiques

- Eikelboom JW, Lonn E, Genest J Jr, et al. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: A critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 1999;131(5):363-375.
- Scott J, Weir D. Homocysteine and cardiovascular disease. *Q J Med* 1996;89(8):561-563.
- Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;337(4):230-236.
- Seshadri S, Beiser A, Selhub J, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002;346(7):476-483.
- Stanger O, Fowler B, Piertzik K, et al. Homocysteine, folate and vitamin B12 in neuropsychiatric diseases: review and treatment recommendations. *Expert Rev Neurother* 2009;9(9):1393-1412.
- McLean RR, Jacques PF, Selhub J, et al. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. *N Engl J Med* 2004;350(20):2042-2049.
- Refsum H. Total Homocysteine: Guidelines for Determination in the Clinical Laboratory. *Clin Lab News* 2002 May;12-14 (www.aacc.org).
- Refsum H, Smith AD, Ueland PM, et al. Facts and Recommendations about Total Homocysteine Determinations: An Expert Opinion. *Clin Chem* 2004;50(1):3-32.
- Fiskerstrand T, Refsum H, Kvalheim G, et al. Homocysteine and other thiols in plasma and urine: Automated determination and sample stability. *Clin Chem* 1993 Feb;39(2):263-271.
- Rasmussen K and Moller J. Total homocysteine measurement in clinical practice. *Ann Clin Biochem* 2000;37:627-648.

0105385415190COINV3.0

HCYS

Homocysteine Enzymatic Assay

cobas[®]
Substrats

- 11 Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. Clin Chem 1986;32:470-475.
- 12 Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:385-386.
- 13 Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. Ann Clin Biochem 2001;38:376-385.
- 14 Loehrer FM, Angst CP, Brunner FP, et al. Evidence for disturbed S-adenosylmethionine: S-adenosylhomocysteine ratio in patients with end-stage renal failure: a cause for disturbed methylation reactions? Nephrol Dial Transplant 1998;13(3):656-661.
- 15 Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. Clin Chem Lab Med 2007;45(9):1240-1243.
- 16 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

Dans cette fiche technique, le séparateur décimal pour partager la partie décimale de la partie entière d'un nombre décimal est un point. Aucun séparateur de milliers n'est utilisé.

Symboles

Roche Diagnostics utilise les signes et les symboles suivants en plus de ceux de la norme ISO 15223-1.

CONTENT

Contenu du coffret



Volume après reconstitution ou homogénéisation

Les modifications importantes par rapport à la version précédente sont signalées par une barre verticale dans la marge.

© 2014, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com



05234727001V2.0

Homocysteine Calibrator Kit

cobas®

REF 05385504 190

2 x 3 mL de calibrateur

Français

Informations techniques

Sur les analyseurs Roche/Hitachi MODULAR et **cobas c**, le code du calibrateur est 590.

Sur les analyseurs COBAS INTEGRA, utiliser la référence System-ID 07 7493 6.

Domaine d'utilisation

Homocysteine Calibrator Kit s'utilise pour calibrer les tests quantitatifs de Roche sur les analyseurs de chimie clinique de Roche indiqués dans les fiches de valeurs.

Caractéristiques

Homocysteine Calibrator Kit est un calibrateur prêt à l'emploi à base de sérum humain.

Les concentrations des constituants du calibrateur ont été ajustées de manière à garantir une calibration optimale des tests Roche sur des analyseurs de chimie clinique.

Réactifs - composition et concentrations

Composants actifs:

Sérum humain, additifs chimiques.

Composants non-actifs:

Conservateur

Les concentrations des constituants du calibrateur sont spécifiques du lot. Les valeurs exactes du calibrateur figurent sur les fiches électroniques disponibles ou sur les fiches ci-jointes.

Les valeurs sont également encodées dans les fiches à codes-barres de calibrateurs pour les analyseurs Roche/Hitachi MODULAR, COBAS INTEGRA et **cobas c** 111.

Pour les analyseurs **cobas c** (excepté **cobas c** 111), les valeurs sont encodées dans des fiches électroniques transmises à l'analyseur via **cobas link**.

Valeurs des calibrateurs

Les valeurs du calibrateur ont été déterminées à l'aide de la méthode indiquée sur les fiches électroniques disponibles ou les fiches de valeurs jointes au coffret. Les déterminations ont été effectuées avec des réactifs Roche dans des conditions strictement standardisées sur des analyseurs Roche.

Remarque: Roche Diagnostics ne se porte pas garant des valeurs théoriques et de l'application sur l'analyseur **cobas c** 111.

La méthode de traçabilité utilisée est indiquée dans les fiches techniques des réactifs concernés.

Précautions d'emploi et mises en garde

Pour diagnostic in vitro.

Observer les précautions habituelles de manipulation en laboratoire. L'élimination de tous les déchets doit être effectuée conformément aux dispositions légales.

Fiche de données de sécurité disponible sur demande pour les professionnels.

Tous les matériaux d'origine humaine doivent être considérés comme potentiellement infectieux. Tous les dérivés de sang humain utilisés ont été préparés uniquement à partir de sang de donateurs où la recherche de l'antigène HBs et des anticorps anti-VHC et anti-VIH a conduit à un résultat négatif.

Les méthodes utilisées pour le dépistage étaient approuvées par la FDA ou conformes à la directive européenne 98/79/CE, Annexe II, liste A.

Cependant, comme le risque d'infection ne peut être exclu avec certitude par aucune méthode, ce produit doit être traité avec le même soin que les échantillons de patients. En cas d'exposition, suivre les directives de l'autorité compétente en matière de santé.^{1,2}

Préparation

Le produit est prêt à l'emploi. Mélanger soigneusement avant emploi. Éviter la formation de mousse.

Les étiquettes code-barres ci-jointes sont exclusivement prévues pour les automates d'analyse Roche/Hitachi MODULAR et **cobas c**. Elles servent à identifier le calibrateur. Coller les étiquettes code-barres sur les tubes à essai portant les godets de solution de calibration.

Conservation et stabilité

Conservation entre 2 et 8 °C.

Critère d'acceptabilité pour les données de stabilité définies par Roche: Recouvrement $\pm 10\%$ de la valeur initiale.

Stabilité:

Avant ouverture: entre 2 et 8 °C, jusqu'à la date de péremption indiquée

Après ouverture: 2 heures entre 15 et 25 °C ou 28 jours entre 2 et 8 °C, à condition que le calibrateur soit prélevé sans contamination microbienne, par exemple, par versement.

Conserver les flacons de calibrateurs bien fermés après usage.

Matériel fourni

- Voir paragraphe « Réactifs - composition et concentrations ».
- Etiquettes code-barres

Matériel auxiliaire nécessaire

- Réactifs et analyseurs de chimie clinique de Roche
- Equipement habituel de laboratoire

Réalisation du test

Utiliser Homocysteine Calibrator Kit conformément aux instructions indiquées dans la fiche technique des réactifs concernés.

Références bibliographiques

- 1 Occupational Safety and Health Standards: bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- 2 Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.

Dans cette fiche technique, le séparateur décimal pour partager la partie décimale de la partie entière d'un nombre décimal est un point. Aucun séparateur de milliers n'est utilisé.

Symboles

Roche Diagnostics utilise les signes et les symboles suivants en plus de ceux de la norme ISO 15223-1.

CONTENT	Contenu du coffret
CALIBRATOR	Calibrateur
→	Volume après reconstitution ou homogénéisation

Les modifications importantes par rapport à la version précédente sont signalées par une barre verticale dans la marge.

© 2013, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com

Distribution aux USA par:
Roche Diagnostics, Indianapolis, IN
Service clientèle USA, 1-800-428-2336



Homocysteine Control Kit

REF 05142423190

2 x 3 mL Control 1
2 x 3 mL Control 2

Français

Informations techniques

Pour les analyseurs **cobas c**, les codes des contrôles sont 254 (Control 1) et 255 (Control 2).

Sur les analyseurs COBAS INTEGRA, les références sont System-ID 07 7490 1 (Control 1) et System-ID 07 7492 8 (Control 2).

Domaine d'utilisation

Homocysteine Control Kit s'utilise pour le contrôle de qualité et permet d'évaluer l'exactitude et la précision des tests quantitatifs indiqués dans les fiches de valeurs.

Caractéristiques

Homocysteine Control Kit consiste en 2 solutions de contrôle prêtes à l'emploi à base de sérum humain.

Les concentrations des constituants du contrôle se situent, pour le contrôle 1, dans le domaine des concentrations basses et, pour le contrôle 2, dans le domaine des concentrations élevées.

Réactifs - composition et concentrations

Constituants actifs : Sérum humain, additifs chimiques

Constituants non-actifs : Conservateur

Les concentrations des constituants du contrôle sont spécifiques du lot. Les valeurs et les intervalles cibles exacts figurent sur les fiches de valeurs électroniques disponibles ou sur les fiches ci-jointes.

Les valeurs sont également encodées dans les fiches à codes-barres de contrôles pour les analyseurs COBAS INTEGRA.

Pour les analyseurs **cobas c**, les valeurs sont encodées dans des fiches électroniques transmises à l'analyseur via **cobas link**.

Valeurs et intervalles cibles

Les valeurs cibles ont été déterminées en utilisant la méthode indiquée sur les fiches électroniques disponibles et les fiches jointes au coffret. Les déterminations effectuées pour les méthodes Roche ont été effectuées avec des réactifs Roche dans des conditions strictement standardisées sur des analyseurs Roche. La valeur cible spécifiée correspond à la moyenne des valeurs obtenues. L'intervalle de contrôle est calculé et correspond à la cible $\pm 18\%$ de la valeur moyenne pour le contrôle 1 et $\pm 15\%$ de la valeur moyenne pour le contrôle 2.

Les résultats doivent se situer dans les limites de confiance définies.

Chaque laboratoire devra établir la procédure à suivre si les résultats se situent en dehors de ces limites.

Une différence peut être observée entre les valeurs listées sur la fiche de valeurs et les données obtenues par l'appareil. Celle-ci est sans intérêt clinique. Elle est due au fait que :

- Les valeurs sont arrondies lors de la conversion de l'unité rendue par l'analyseur vers l'unité utilisée pour le résultat.
- Les intervalles de confiance sont calculés par l'analyseur en utilisant les valeurs moyennes (en %) des intervalles encodés dans les codes-barres.

La traçabilité de la valeur cible est indiquée dans les fiches techniques des tests appropriés qui doivent être utilisés avec le calibrateur recommandé.

Précautions d'emploi et mises en garde

Pour diagnostic in vitro.

Observer les précautions habituelles de manipulation en laboratoire. L'élimination de tous les déchets devrait être effectuée conformément aux dispositions légales.

Fiche de données de sécurité disponible sur demande pour les professionnels.

Pour les USA: Attention: Selon la législation US, ce produit ne peut être vendu que sur ordre d'un médecin.

Tous les matériaux d'origine humaine doivent être considérés comme potentiellement infectieux. Tous les dérivés de sang humain utilisés ont été préparés uniquement à partir de sang de donateurs pour lesquels la recherche de l'antigène HBs et des anticorps anti-VHC et anti-VIH a conduit à un résultat négatif. Les méthodes utilisées pour le dépistage sont approuvées par la FDA ou conformes à la directive européenne 98/79/CE, Annexe II, liste A.

Cependant, comme le risque d'infection ne peut être exclu avec certitude par aucune méthode, ce produit doit être traité avec le même soin que les échantillons de patients. En cas d'exposition, suivre les directives de l'autorité compétente en matière de santé.^{1,2}

Préparation

Le produit est prêt à l'emploi. Mélanger soigneusement avant emploi. Eviter la formation de mousse.

Les étiquettes code-barres contenues dans le coffret sont exclusivement prévues pour les systèmes **cobas c**. Elles servent à identifier le contrôle. Coller les étiquettes code-barres sur les tubes à essai portant les flacons de solution de contrôle.

Conservation et stabilité

Conservation entre 2 et 8 °C.

Critère d'acceptabilité pour les données de stabilité définies par Roche : Recouvrement $\pm 18\%$ par rapport aux valeurs initiales $\leq 15 \mu\text{mol/L}$, $\pm 15\%$ par rapport aux valeurs initiales $> 15 \mu\text{mol/L}$.

Stabilité :

Avant ouverture : Entre 2 et 8 °C, jusqu'à la date de péremption indiquée

Après ouverture : 2 heures entre 15 et 25 °C ou 28 jours entre 2 et 8 °C, à condition que le contrôle soit prélevé sans contamination microbienne, par exemple, par versement.

Conserver les flacons de contrôle bien fermés après usage.

Matériel fourni

- Voir paragraphe « Réactifs - composition et concentrations ».
- Etiquettes code-barres

Matériel auxiliaire nécessaire

- Réactifs et analyseurs de chimie clinique de Roche
- Equipement habituel de laboratoire

Réalisation du test

Pipeter le volume requis dans un godet échantillon et effectuer l'analyse de la même manière que pour un échantillon de patient.

Les contrôles doivent être dosés une fois par jour en parallèle avec les échantillons de patients et après chaque calibration. La fréquence des contrôles doit être adaptée aux exigences du laboratoire.

Se conformer à la réglementation gouvernementale et aux directives locales en vigueur relatives au contrôle de qualité.

Références bibliographiques

- 1 Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- 2 Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.

Dans cette fiche technique, le séparateur décimal pour distinguer la partie décimale de la partie entière d'un nombre décimal est un point. Aucun séparateur de milliers n'est utilisé.

Symboles

Roche Diagnostics utilise les signes et les symboles suivants en plus de ceux de la norme ISO 15223-1 (pour les USA : voir dialog. Roche.com pour la définition des symboles utilisés) :

CONTENT	Contenu du coffret
	Volume après reconstitution ou homogénéisation
GTIN	Code article international

Les ajouts, modifications ou suppressions sont signalés par une barre verticale dans la marge.
© 2020, Roche Diagnostics

05234719001V6.0

Homocysteine Control Kit

cobas[®]

CE



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com

Distribution aux USA par:
Roche Diagnostics, Indianapolis, IN
Service clientèle USA 1-800-428-2336



GLOSSAIRE :

Apo enzyme: Fraction protéique de certaines enzymes, dépourvue d'activité enzymatique. (Pour constituer une enzyme active, l'apoenzyme doit être associée à une partie non protéique dite coenzyme).

Coenzyme: Partie non protéique d'une enzyme, liée à la partie protéique (apoenzyme) de certaines enzymes et indispensable à l'activité de celles-ci.

L'hypométhylation : C'est une modification épigénétique de l'ADN. La méthylation d'une base nucléotidique de l'ADN (ajout d'un groupement méthyle CH₃ sur la cytosine) influence l'expression des gènes : une faible méthylation (hypométhylation) se traduit le plus souvent par une forte expression du gène.

Le stress oxydatif : Le stress oxydatif ou stress oxydant correspond à une agression des cellules par des radicaux libres, aussi appelés « espèces réactives de l'oxygène » (ERO).

Syndrome de Marfan : C'est une maladie héréditaire rare du tissu conjonctif qui provoque des anomalies oculaires, osseuses, cardiaques, vasculaires, pulmonaires et au niveau du système nerveux central. Ce syndrome est causé par des mutations du gène codant pour une protéine qui s'appelle fibrilline.

Psoriasis : C'est une maladie inflammatoire de la peau. Il se caractérise généralement par l'apparition d'épaisses plaques de peau qui desquament (qui se détachent sous formes « d'écailles » blanches). Les plaques apparaissent à différents endroits du corps, le plus souvent sur les coudes, les genoux et le cuir chevelu.

GLOSSAIRE

Oncogène : Un oncogène est un gène dont l'expression favorise la survenue d'un cancer. Il résulte de la modification ou de la surexpression d'un gène normal, de ce fait baptisé proto-oncogène, impliqué dans le contrôle de la division cellulaire.

Oncogène MYC : est un proto-oncogène qui est surexprimé dans certains cancers humains. Quand il est soumis à des mutations ou à une surexpression, il stimule la prolifération des cellules et se conduit comme un oncogène.

Anti-oncogène p53 : C'est une protéine qui est mutée dans environ la moitié des cancers. C'est pourquoi cette molécule fait l'objet de nombreuses recherches, notamment en quête d'un nouveau médicament contre le cancer.

BRCA1 et BRCA2 : Gènes de prédisposition aux cancers du sein et des ovaires.

Métastase : foyer de cellules cancéreuses provenant d'un cancer initial, dit primitif, et développé sur un autre organe.

Mastectomie : ablation chirurgicale de la glande mammaire.

Référence de ce glossaire est le dictionnaire **Larousse Medical 2012**

RESUME :

Le cancer du sein est un véritable problème de santé publique, que ça soit en Algérie ou dans le monde entier.

Dans notre pays, il représente le premier cancer féminin par ordre de fréquence et la première cause de mortalité féminine.

L'homocystéine est un acide aminé soufré synthétisé par déméthylation au cours du catabolisme de la méthionine. La reméthylation de l'homocystéine en méthionine nécessite l'action de plusieurs enzymes, dont la méthionine synthétase et la méthyl-tétra-hydro-folate-réductase (MTHFR), qui ont comme cofacteurs respectifs les vitamines B₁₂ et B₉. La transsulfuration de l'homocystéine est une voie alternative d'élimination, avec comme cofacteur la vitamine B₆.

L'objectif principal est de chercher un lien entre l'hyperhomocystéinémie et le cancer du sein.

Notre travail porte sur une étude cas-témoin réalisé au niveau de service anti cancer, unité cancer du sein en collaboration avec le laboratoire central d'analyses médicales, CHU FRANTZ FANON- Blida .Etudiant le taux d'homocysteine plasmatique chez 60 patients dont 30 sont atteint de cancer de sein et 30 sont sains.

On a inclus toutes les patientes présentant un cancer du sein et n'ayant pas subi de traitement par chimiothérapie (avant la première cure) et les récidives.

On a effectué le dosage de l'homocystéine en utilisant l'automate : COBAS INTEGRA 400 plus, basé sur la détermination quantitative de la L-homocystéine totale dans le sérum et le plasma humains sur les analyseurs.

Lors de l'analyse de nos résultats, une valeur de $p < 0,05$ a été retenue comme statistiquement significative.

Les résultats des données d'âge, de poids et de taille ne présentaient aucune différence significative entre les cas et les témoins selon le test de student.

Parmi les 30 patients atteints de cancer de sein, 9 présentent une métastase dont 44.4 % ont une hyperhomocystéinémie et 55.6% présentent un taux normal d'homocysteine.

Selon le test de Khi 2, il n'existe pas une relation entre l'hyperhomocystéinémie et la survenue de métastase ($p = 0.34$).

RESUME

On ce qui concerne le dosage de l'homocysteine, l'analyse des données statistique montre une différence significative entre les cas et les témoins ($p = 0.031$). Si ces résultats seront concluants, lancer une hypothèse de prévention du cancer du sein.

Cette étude mérite d'être approfondie pour mieux cerner la relation entre l'homocystéine et le cancer du sein afin qu'il soit inclus dans le bilan de dépistage de cancer.

ABSTRACT :

Breast cancer is a real public health problem, both in Algeria and throughout the world.

Homocysteine is a sulphur-containing amino acid synthesised by demethylation during the catabolism of methionine. The remethylation of homocysteine to methionine requires the action of several enzymes, including methionine synthetase and methyl tetra-hydro-folate reductase (MTHFR), which have vitamins B12 and B9 as cofactors respectively. Transsulphuration of homocysteine is an alternative route of elimination, with vitamin B6 as a cofactor.

The main objective is to investigate a link between hyperhomocysteinemia and breast cancer.

Our work concerns a case-control study carried out at the level of the anti-cancer service, breast cancer unit in collaboration with the central laboratory of medical analyses, CHU FRANTZ FANON- Blida, studying the level of plasma homocysteine in 60 patients, 30 of whom had breast cancer and 30 of whom were healthy.

All patients with breast cancer who had not undergone chemotherapy (before the first treatment) and recurrences were included.

The homocysteine assay was performed using the COBAS INTEGRA 400 plus, based on the quantitative determination of total L-homocysteine in human serum and plasma on the analysers.

When analysing our results, a p-value < 0.05 was taken as statistically significant.

The results of the age, weight and height data showed no significant difference between cases and controls according to the student test.

Of the 30 breast cancer patients, 9 had metastasis, 44.4 of whom had hyperhomocysteinemia and 55.6 had normal homocysteine levels.

According to the chi-square test, there was no relationship between hyperhomocysteinemia and the occurrence of metastasis ($p = 0.34$).

With regard to homocysteine levels, statistical analysis shows a significant difference between cases and controls ($p = 0.031$). If these results are conclusive, a hypothesis of breast cancer prevention could be launched.

This study deserves further investigation to better understand the relationship between homocysteine and breast cancer so that it can be included in the cancer screening work-up.

RESUME
