

Une concentration plasmatique élevée en homocystéine est-elle un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer ?

L'homocystéine est un composé intermédiaire du métabolisme des acides aminés soufrés. L'augmentation de sa concentration plasmatique est un facteur de risque cardiovasculaire avéré, favorisant l'athérosclérose, et correspondant à une fréquence élevée d'insuffisance coronarienne et d'accidents vasculaires cérébraux (AVC). De même, il a été observé qu'une concentration plasmatique élevée en homocystéine était associée à des troubles cognitifs. Par ailleurs, le risque d'être atteint d'une démence d'origine vasculaire ou de la maladie d'Alzheimer est augmenté chez les patients qui ont fait un AVC ou qui présentent des altérations vasculaires. Partant de ces observations, les auteurs d'un article publié dans le *New England Journal of Medicine* se sont demandés si une augmentation de la concentration plasmatique en homocystéine pouvait être un facteur de risque propre de la maladie d'Alzheimer.

Pour tester leur hypothèse, ces derniers ont repris une partie des observations cliniques de l'étude de Framingham qu'ils ont corrélées avec des paramètres biochimiques. La population étudiée a été recrutée entre 1976 et 1978. Elle était composée de 2611 sujets ne présentant pas de signe de démence. La concentration plasmatique en homocystéine a été déterminée chez 1092 personnes âgées de 68 à 97 ans (moyenne 76 ans), dont 667 femmes et 425 hommes. Au début de l'étude, la concentration moyenne d'homocystéine dans le sang était proche de 13 μmol par litre entre 60 et 80 ans, 15 μmol par litre entre 80 et 90 ans, et 22 μmol par litre au delà. Durant les 8 années, en moyenne, du suivi, 111 personnes ont développé une démence et 83 avaient un diagnostic de maladie d'Alzheimer probable. Après ajustement sur l'âge, le sexe et le génotype de l'apolipoprotéine E, l'hyperhomocystéinémie, définie pour un taux plasmatique supérieure à 14 μmol par litre, était associée

à une augmentation du risque relatif de maladie d'Alzheimer de 1.9. Une élévation de 5 μmol par litre d'homocystéine plasmatique augmentait le risque d'être atteint de la maladie d'Alzheimer de 40%. Ces résultats n'étaient pas significativement modifiés par un ajustement sur la concentration plasmatique de folates ou de vitamine B12 ou B6, qui est souvent inversement corrélée au taux d'homocystéine.

Parmi les paramètres susceptibles d'interférer avec la fréquence d'apparition de la maladie d'Alzheimer, ont été testés le niveau d'éducation, la pression artérielle, la consommation de tabac, la présence ou absence d'un diabète ou d'un AVC, la cholestérolémie et la TSH plasmatique. L'ajustement des résultats par ces variables ne changeait en rien la relation entre hyperhomocystéinémie et fréquence de maladie d'Alzheimer.

Le risque accru de démence chez les sujets ayant un taux élevé en homocystéine plasmatique était superposable à celui retrouvé pour la mortalité cardiovasculaire ou, par AVC, dans la même étude de Framingham. Il n'est pas exclu que le lien entre concentration plasmatique en homocystéine et maladie d'Alzheimer soit indirect, l'athérosclérose et l'AVC étant eux-même des facteurs de risque de démence. Il est aussi possible que l'acide homocystéique, un métabolite de l'homocystéine agoniste des récepteurs du N-méthyl-D-aspartate, ait un effet toxique direct sur les neurones de l'hippocampe. Quoiqu'il en soit, les auteurs s'interrogent sur les possibles effets bénéfiques sur l'apparition des démences de type Alzheimer d'une diminution de l'hyperhomocystéinémie par une alimentation appropriée. En effet, les régimes enrichis en acide folique, associés ou non aux vitamines B6 et B12, sont connus pour réduire le taux plasmatique d'homocystéine.

L. Teillet
Hôpital Sainte-Périne, Paris.

<i>Incidence cumulée des démences, en %</i>		
années de suivi	sujets ayant les plus forts taux d'homocystéine plasmatique	reste de la population étudiée
0	0	0
2	2.5	1.5
4	5.5	3
6	11	7
8	14.5	9
10	18	11.5



Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, Wilson PWF, Wolf PA. **Plasma homocysteine as risk factor for dementia and Alzheimer disease.** *N. Engl. J. Med.* 2002, **346**: 476-483.