

Homocystéine, hyperhomocystéinémie et dépression

Stéphane Mouchabac

1. Introduction

L'étiopathogénie des maladies mentales est complexe. Elles sont le résultat d'une interaction entre un individu, sa vulnérabilité et un environnement qui recouvre de nombreux facteurs (sociaux, psychologiques, nutritionnels, toxiques etc.). Les découvertes récentes ont permis de mettre en évidence certaines anomalies pouvant être à l'origine de ces troubles et bien souvent elles concernent directement le cerveau.

On sait pourtant depuis longtemps que certaines pathologies, dont l'origine n'est pas nécessairement une maladie du système nerveux central (SNC), peuvent s'accompagner de complications psychiatriques ou neurologiques. Par exemple, l'anémie mégalo-blastique en est une bonne illustration, car elle comporte des anomalies neurocomportementales très variées (celles-ci pouvant même précéder l'apparition des anomalies hématologiques) et son étiologie n'implique pas initialement une anomalie du SNC.

Ainsi, lorsque l'on a découvert certains mécanismes du métabolisme de la vitamine B12 et des folates, on a cru détenir une explication suffisante : l'origine carencielle explique le trouble. Ce type de mécanisme pouvait alors illustrer le poids de certains facteurs (ici nutritionnels) dans la survenue de troubles psychiatriques ou neurologiques et ceci, sans prédisposition évidente.

Mais plus récemment, d'autres causes sont venues étayer l'hypothèse que les troubles observés n'étaient pas imputables aux seuls déficits de la B12 et des folates : l'homocystéine et en particulier un taux élevé de cette dernière semble jouer un rôle important (1).

Des hyperhomocystéinémies ont été observées dans des pathologies psychiatriques (dépression, schizophrénie) et neurodégénératives (maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer), laissant supposer un rôle potentiel de celle-ci dans la pathogénie de ces troubles (2).

Alors, devant ce schéma en apparence simple, on comprend l'intérêt qu'a pu susciter cette nouvelle notion, puisque de nombreuses pathologies pouvaient y être rattachées et bénéficier dans l'absolu d'un traitement curatif ou préventif "simple et naturel" passant par une supplémentation alimentaire (3).

Ainsi, entre les défenseurs d'une médecine naturelle et les tenants des théories biologiques des troubles mentaux beaucoup de questions ont émergé, entraînant parfois des réponses simplistes ou réductionnistes.

Comme tout facteur de risque variable, c'est-à-dire pouvant changer du fait de caractéristiques du sujet (poids, âge, tabac etc.) ou par une intervention externe, la causalité et son poids réel sont bien souvent sur ou sous-estimés dans un premier temps. Les biais

méthodologiques sont nombreux et surtout le poids de l'association à d'autres facteurs de risques n'est pas toujours évalué correctement (4).

Qu'en est-il donc de cette explication dans la physiopathologie de la dépression et de son importance réelle quand on connaît la complexité de son étiologie ?

2. Rôle de l'homocystéine

L'homocystéine est un acide aminé soufré dont la synthèse est issue du métabolisme d'un autre acide aminé essentiel, la méthionine (cette dernière joue un rôle particulier dans la biosynthèse des protéines, puisque toutes les chaînes protéiques démarrent par l'incorporation d'une méthionine en position N-terminale).

La méthionine provient de l'absorption de protéines alimentaires ; aussi, lorsque les quantités augmentent, l'homocystéine va croître proportionnellement.

Mais, il existe une voie de reméthylation de l'homocystéine en méthionine, qui nécessite des cofacteurs, la vitamine B₁₂, et les folates, l'organisme devant aussi disposer de substances donneuses de méthyl en quantité suffisante pour pouvoir réaliser correctement ces transformations. La méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR) est une enzyme du cycle des folates qui joue un rôle essentiel dans cette reméthylation, son coenzyme étant la vit B12. Elle fournit le radical methyl nécessaire à l'action de la méthionine synthétase (qui transforme l'homocystéine en méthionine).

De plus, dans le cycle de la méthionine, d'autres molécules nécessaires au fonctionnement neurologique sont produites : la SAM (S-adenosyl méthionine) qui est le coenzyme donneur de radicaux méthyl pour la plupart des transméthylases et le DMG (diméthylglycine ou acide pangamique, appelé vitamine B15). Des coenzymes cobamides, dérivés de la vitamine B12 sont également nécessaires aux transméthylations.

Il existe une deuxième voie, dite de la transsulfuration, dont la fonction est la production d'autres substances à partir de l'homocystéine. Cette dernière est aussi fondamentale : grâce à la cystathionine-β-synthétase (CBS), elle transforme une grande quantité de l'homocystéine en cystéine à l'aide de la vitamine B6.

La cystéine est à l'origine d'un acide aminé soufré antioxydant majeur, le glutathion, et d'autres acides aminés tels que la taurine (qui outre ses propriétés dans la digestion des lipides, a été expérimentée pendant la guerre du Vietnam pour améliorer l'humeur des soldats et stimuler la vigilance, avec au final plus d'effets secondaires que d'un réel bénéfice militaire). La concentration de l'homocystéine dans le sang est donc un bon reflet du métabolisme intracellulaire (tableau 1).

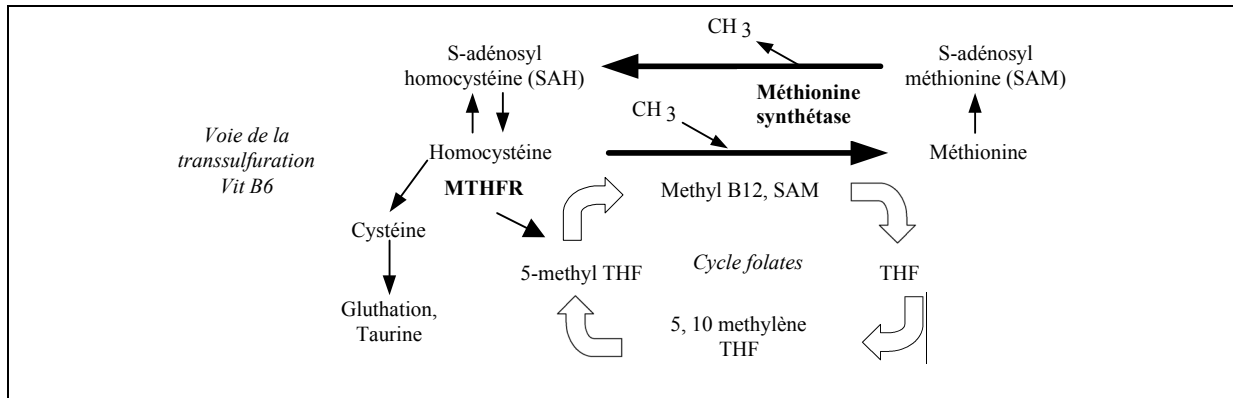


Tableau 1. Biochimie de l'homocystéine.

3. Classification des hyperhomocystéinémies (tableau 2)

Notre organisme synthétise environ 20 mmoles par jour d'homocystéine, mais très peu comparativement se retrouve dans le sang. Elle existe soit sous forme libre (30 %), soit liée aux protéines (70 %).

Les valeurs normales de l'homocystéine totale varient en fonction de la technique de dosage employée, mais on retient que des valeurs entre 7 et 14 µmol/l chez les sujets à jeun sont considérées comme normales. Le taux

d'homocystéine reste stable dans la durée et on n'observe que de très faibles variations, faisant conclure que les taux mesurés lors d'un examen biologique sont valides et peuvent être utilisés dans des études cliniques (5).

Ces valeurs peuvent varier selon du sexe (normales hommes supérieures aux normales femmes), de l'âge (pour les femmes elles sont plus basses avant 50 ans, après 50 ans les valeurs rejoignent celles des hommes) ; chez les enfants (3-14 ans) les concentrations normales sont plus basses et se situent autour de 6 µmol/l.

	dosage
Dosage moyen	10 µM/l (seuil 15 µM/l)
Hyperhomocystéinémie modérée	15 à 30 µM/l
Hyperhomocystéinémie intermédiaire	30 à 100 µM/l
Hyperhomocystéinémie sévère ou majeure	>100 µM/l

Tableau 2. Classification des hyperhomocystéinémies.

4. Causes d'hyperhomocystéinémie

Il existe de nombreuses situations dans lesquelles on va observer une augmentation des taux d'homocystéine

classées dans le *tableau 3*, pour revue (6) :

Etiologie	Sévérité
Altération de la voie de reméthylation de l'homocystéine	
Déficit d'absorption de la vitamine B12	Sévère
Déficit de la MTHFR d'origine génétique	Intermédiaire à sévère
Carence alimentaire en folates ou en vit B12	Intermédiaire
Déficit de l'activité de la CBS	
Carence en vitamine B6	Modérée
Déficit fonctionnel de la CBS	sévère
Pathologies médicales	
Insuffisance rénale	Intermédiaire
Diabète, Hypothyroïdie, Cancers	Modérée
Atrophie gastrique	Modérée à intermédiaire
Toxiques : alcool, tabac, caféisme (> 6 tasses / j)	Modérée
Médicaments	Modérée à intermédiaires

Tableau 3. Sévérité de l'hyperhomocystéinémie selon les facteurs étiologiques d'après (6)

4.1. Les facteurs nutritionnels

Comme nous l'avons vu, un apport important de méthionine peut majorer ce taux, en théorie cette augmentation devrait être rapidement régulée, grâce aux voies précédemment décrites.

Nous savons maintenant que les folates (vitamine B9) et la vitB12, sont aussi impliqués dans les mécanismes de synthèse de l'homocystéine : un déficit (bien souvent lié à un processus carenciel ou une malabsorption d'origine digestive) va donc avoir des répercussions sur le cycle de transformation de l'homocystéine, mais de manière moins importante qu'une carence prolongée en vitB6 (qui de plus, conduit à une élévation majeure de l'homocystéinémie en cas d'apport orale important de méthionine).

4.2. Pathologies génétiques (mutations)

4.2.1. Anomalies de la voie de transméthylation

Concernant la MTHFR, il existe des mutations non rares, autosomiques récessives, qui s'accompagnent d'une diminution d'au moins 50% de l'activité de cette voie. Deux SNPs (single nucleotide polymorphisms) du MTHFR ont été décrits :

Il existe une substitution C/T au niveau du nucléotide 677 de l'exon 4 (polymorphisme C677T) : chez les sujets homozygotes pour cette mutation, l'enzyme voit son activité réduite de 70% par rapport à son fonctionnement de base chez les homozygotes de la forme sauvage C (alors que les sujets hétérozygotes conservent environ 65% de l'activité normale).

On peut aussi observer une transversion A/C dans l'exon 7 en position 1298 (qui a été cependant moins étudiée) :

les homozygotes CC pour cette mutation conservent 60% de l'activité de la MTHFR du génotype courant AA. Certaines anomalies de la 5MTHFR peuvent donner des atteintes sévères, mais elles sont en contrepartie plus rares.

On sait que la fréquence de ces allèles varie selon les populations et la localisation géographique : par exemple on estime la fréquence dans la population générale à 10 % pour l'allèle C677T du MTHFR, mais les chiffres peuvent atteindre 20% dans certaines ethnies (plus de 20% chez les hispaniques, colombiens aux Etats-Unis, alors que seuls 2% des sujets afro-américains sont porteurs de cette allèle).

La méthionine synthétase qui permet la reméthylation de l'homocystéine (le radical methyl provenant de l'action de la MTHFR) peut aussi être moins fonctionnelle du fait d'une diminution du métabolisme de la vitamine B12 (dont l'origine est une anomalie génétique).

4.2.2. Anomalies de la voie de transsulfuration

En cas de mutations sur le gène de la CBS (cystathionine- β -synthétase), on va observer des dysfonctions de cette voie : il existe une forme homozygote (plutôt rare : 1/200000 environ), qui est associée à une atteinte sévère, alors que la forme hétérozygote (environ 1%) pour laquelle l'augmentation de l'homocystéine est plus modérée et non systématique (environ 40% des cas). Sont associées à cette mutation des pathologies vasculaires, des épilepsies et des retards mentaux.

4.3. Facteurs non spécifiques

Ces facteurs non spécifiques ne sont pas mutuellement exclusifs et on peut aussi considérer que bien souvent les

effets peuvent être additifs ou potentialisés chez certains sujets (par exemple ceux porteurs de mutations génétiques des voies de méthylation ou transsulfuration).

4.3.1. Pathologies somatiques : insuffisance rénale, certains cancers, hypothyroïdie

4.3.2. Sexe : probable influence hormonale puisque l'on observe un taux légèrement plus élevé chez l'homme, cette différence s'équilibrant à la ménopause

4.3.3. Iatrogénie : antifoliques (methotrexate et anticonvulsants tels que la carbamazépine et la phénytoïne), anti B6 (isoniazide, cyclosérine, azaurinidine, procarbazine), anti B12 (oxyde nitreux). Il a été démontré qu'une interaction "gène-médicament" pouvait aggraver l'hyperhomocystéinémie, par exemple dans le cas de sujets homozygotes pour la mutation TT vs CC du MTHFR, traités pour des pathologies rhumatologiques ou convulsives. Certains auteurs ont évoqué que cette interaction constitue un facteur pharmacogénétique.

4.3.4. Age : augmentation avec l'âge, mais cette variation ne conduit pas nécessairement à des taux anormaux élevés.

4.3.5. Toxiques : alcool, tabac, café.

5. Conséquences de l'hyperhomocystéinémie : de la pathologie vasculaire à la dépression

5.1. Hyperhomocystéinémie et pathologie vasculaire

La toxicité de l'homocystéine (en cas de taux trop élevé) a initialement été décrite dans le cas de certaines maladies vasculaires : coronaropathies et infarctus, thromboses veineuses, artériopathies, atteintes cérébrovasculaires.

En effet, il existe une action de l'homocystéine, sur les parois endothéliales : on a découvert qu'elle altérerait les propriétés antithrombotiques des cellules endothéliales via probablement une diminution de la biodisponibilité du monoxyde d'azote.

Or, l'endothélium des vaisseaux sanguins se sert du NO pour déclencher le relâchement de sa tunique de muscle lisse, provoquant ainsi une vasodilatation et un accroissement du débit sanguin, ainsi qu'une diminution de l'agrégation des plaquettes sanguines.

De plus, la cystéine pourrait protéger le NO en ralentissant son oxydation ; un déficit de la voie de transsulfuration aurait donc un impact sur ce mécanisme.

Le stress oxydatif, dû aux radicaux libres, entraînerait aussi des dégâts tissulaires essentiellement par l'oxydation des protéines de l'ADN ou des lipides. L'homocystéine est donc impliquée dans ce mécanisme en favorisant l'apparition d'un système pro-oxydant

(augmentation des espèces réactives oxygénées et azotées, favorisée par la présence de fer sous forme ionique).

Un taux situé entre 15 et 100 $\mu\text{M/l}$ (d'intermédiaire à modéré) peut être un facteur de risque indépendant des autres facteurs "classiques" (tabac, sédentarité, dyslipidémies, HTA, diabète), puisque des études ont montré une augmentation du risque de pathologie cardio-vasculaire du seul fait d'une augmentation du taux d'homocystéine.

De plus l'effet est additif, avec une taille qui peut devenir importante lorsqu'il est associé à d'autres facteurs spécifiques, laissant penser même qu'il puisse aggraver directement ces derniers (par exemple l'HTA s'aggraverait suite à une augmentation de la rigidité artérielle due à l'homocystéine).

Plusieurs méta-analyses viennent étayer ces hypothèses. Une première regroupant des études prospectives a montré que la diminution de 25% des taux d'homocystéine sanguins permettait de réduire le risque d'une maladie ischémique cardio-vasculaire de 11% et de 19% pour l'infarctus. Une autre renforce ces conclusions, puisque selon les auteurs, abaisser de 3 $\mu\text{M/l}$ réduirait le risque ischémique de 16%, de thrombose veineuse profonde de 25% et d'accident vasculaire cérébrale (AVC) de 24%. (7,8).

A l'inverse, le risque d'AVC et d'infarctus du myocarde augmenterait de 6 à 7% pour chaque pallier de 1 $\mu\text{M/l}$ du taux d'homocystéine, sachant que ces études ont été réalisées chez des sujets jeunes et âgés (9, 10).

5.2. Pathologie vasculaire, dépression et homocystéine : un lien direct ?

Folstein (11), dans sa revue récente propose alors un raisonnement qui part de l'association hyperhomocystéinémie et pathologie vasculaire pour argumenter le lien avec la dépression.

En effet, si la pathologie vasculaire est due en partie à l'hyperhomocystéinémie, la pathologie vasculaire ne peut-elle pas avoir un rôle intermédiaire dans l'association homocystéine et dépression ?

Par exemple, la dépression toucherait environ 50% (30 à 60 %) des patients après un AVC, avec une fréquence pouvant varier en fonction de l'approche diagnostic (outils de mesure). Elle apparaît généralement à la fin de la phase aiguë et sa prévalence reste élevée 2 et 3 ans après l'AVC. Quel serait alors le rôle potentiel de l'homocystéine dans cette association ?

En comparant la prévalence de la dépression dans d'autres types de pathologies chez des patients hospitalisés en orthopédie (où elle était plus faible), il a été suggéré que l'apparition d'une dépression n'était pas simplement réactionnelle à une situation de perte fonctionnelle ou de handicap, mais directement liées à des perturbations neurophysiologiques dues aux AVC ou ayant favorisé ceux-ci (par exemple l'hyperhomocystéinémie).

De même, des maladies vasculaires (dans les populations de déprimés) sont souvent retrouvées, en particulier chez le sujet âgé.

L'utilisation de l'imagerie cérébrale a montré de nombreuses anomalies de la substance blanche ou d'images évocatrices de pathologies cérébrovasculaires. En particulier, des images évocatrices d'infarctus "silencieux" étaient observées chez environ 66% des patients ayant un âge de début de la dépression avant 65 ans, ce chiffre passant à 93% pour ceux débutant après 65 ans (12). Aussi, plusieurs études ont montré que l'existence d'une dépression augmentait de manière significative le risque d'AVC dans les 10-15 années suivantes (13).

5.3. Homocystéine et physiopathologie

Dans le cycle biochimique méthionine -homocystéine, nous avons vu que la SAM (S-adenosyl méthionine) était une donneuse de méthyl. Aussi, une hyperhomocystéinémie, reflet de la dysfonction de ce cycle, diminuerait la concentration de SAM et par conséquent les processus de méthylation. Or on sait, que la méthylation est fondamentale dans la synthèse de nombreuses molécules (en outre la sérotonine) dont les déficits sont impliqués dans la physiopathologie de la dépression.

Pour certains auteurs (14), une partie des effets délétères de l'hyperhomocystéinémie passerait par l'action particulière de la S-adenosyl-homocystéine sur la catéchol-O-méthyltransférase (COMT). Pour rappel, la dégradation des catécholamines fait intervenir deux

enzymes : la (COMT) cytoplasmique et la monoamine oxydase (MAO) localisée sur la membrane externe des mitochondries.

La catéchol-O-méthyltransférase est spécifique des catécholamines, elle réalise une méthylation d'un des deux groupements hydroxyle du noyau catéchol, préférentiellement en position 3. La monoamine oxydase, qui apparaît dans les voies de catabolisme de nombreux composés, catalyse une désamination oxydative.

L'action de la COMT sur l'adrénaline et la noradrénaline conduit respectivement à la métanéphrine (MN) et à la normétanéphrine (NMN). Ces deux métabolites subissent alors l'action de la MAO et sont transformés en acide vanillyl-mandélique (VMA). L'action des enzymes MAO et COMT sur la dopamine conduit à l'acide homovanilique (HVA).

La SAM est une donneuse de méthyl comme nous l'avons vu ; elle se transforme alors en SAH (S-adenosyl-homocystéine). On suppose alors qu'il existe un site d'action commun sur la COMT pour ces deux molécules, sachant que dans un premier cas (avec la SAM) la COMT est activée, alors que la SAH en l'absence de méthyl rendrait inactive la COMT. Il s'agit donc d'un inhibiteur compétitif, dont on a montré que l'activité était très puissante. Ainsi, l'augmentation des taux de SAH va diminuer l'activité de la COMT sur le catabolisme de nombreuses catécholamines. Cette accumulation peut alors entraîner aussi une surstimulation de certaines régions du cerveau riches en récepteur noradrénergiques entraînant des réponses physiologiques inadaptées (cf tableau 4).

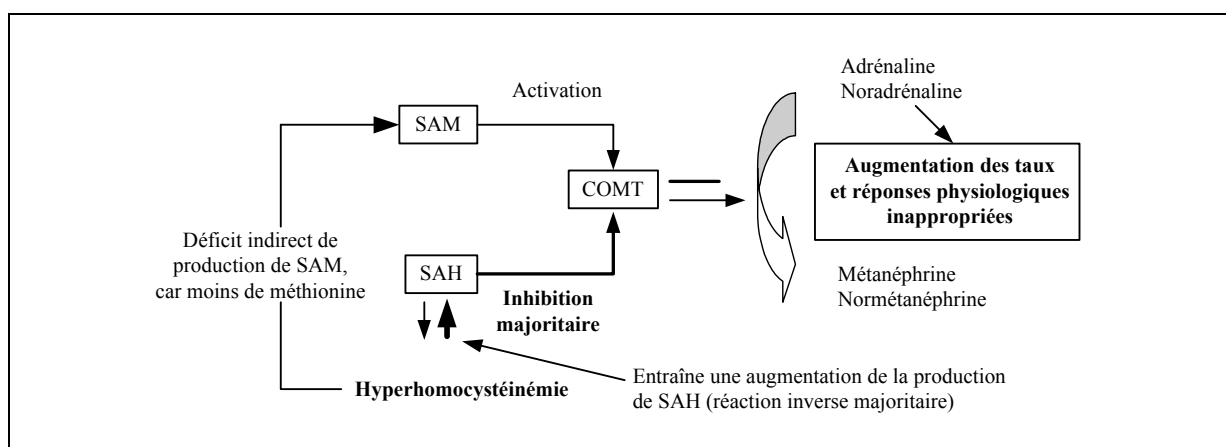


Tableau 4. Effet de l'hyperhomocystéinémie sur le métabolisme des catécholamines.

En cas d'accumulation d'homocystéine, la production de SAH peut être favorisée : la SAH hydroxylase permet la conversion réversible en homocystéine. Or normalement, comme les taux d'homocystéine sont bas, la réaction est favorisée dans le sens SAH → homocystéine, mais si cette dernière augmente, la réaction inverse est majoritaire. De ce fait, on aboutit à une accumulation de SAH. Par conséquent, la transformation de l'homocystéine en méthionine ne se fera plus en quantité suffisante (normalement réalisée par 5HMTP avec la B12 et les folates comme cofacteurs) et on observera aussi un déficit en SAM qui aura des répercussions sur de nombreux mécanismes de synthèse.

On sait aussi qu'une augmentation de catécholamines dans les tissus va augmenter la formation d'intermédiaires actifs au niveau chimique (catécholamines quinones et semiquinones), dont les différentes étapes de transformation (oxydations) vont générer de nombreux radicaux libres : ces derniers vont avoir une cytotoxicité locale importante. La MAO qui intervient dans un second temps fournit aussi des radicaux libres en présence d'ions fer par la réaction de Fenton.

Ces mécanismes ont donc été proposés comme une explication étiologique de certains troubles neurodégénératifs et cognitifs observés en cas d'hyperhomocystéinémie.

On a aussi démontré que l'homocystéine avait des propriétés d'antagoniste partiel sur le site glycine des récepteurs NMDA (15). En cas de niveau bas de glycine, l'homocystéine est antagoniste donc aurait des propriétés neuroprotectrices, mais lorsque les concentrations de glycine augmentent (par exemple lors d'une AVC où

l'homocystéine et la glycine passent la barrière hémato-encéphalique) elle perd cette propriété pour devenir cytotoxique par activation excessive (effet agoniste) des NMDA. Le lien avec la dépression n'a cependant pas été directement évoqué.

Une dernière hypothèse implique la tetrahydrobioptéine (BH4), cofacteur naturel donneur d'hydrogène qui intervient dans le métabolisme des monoamines. Elle est synthétisée par l'organisme à partir de la guanosine triphosphate et n'est pas considérée comme appartenant au groupe des vitamines (le rôle de l'apport exogène paraît négligeable). Elle intervient donc dans les réactions d'hydroxylation, notamment celle de la phénylalanine en tyrosine, de la tyrosine en dihydroxyphénylalanine et du tryptophane en 5-hydroxytryptophane, étapes limitantes de la biosynthèse des catécholamines et de la sérotonine (6). De plus elle régule le fonctionnement de la NO synthétase.

Cette voie est associée, en cas de déficit, à des troubles neuropsychiatriques. Or, on sait que la MTHFR et la dihydrofolate réductase (DHFR) participent à sa synthèse ; on comprend alors comment les déficits décrits précédemment peuvent contribuer au dysfonctionnement plus global de la synthèse des monoamines et donc à la vulnérabilité dépressive.

D'autres mécanismes ont été aussi évoqués tels que la potentialisation de la neurotoxicité du peptide amyloïde β (mort neuronale dans l'hippocampe) et l'effet de l'isoforme ApoE4 potentialisé du fait de l'interaction avec le MTHFR.

Le *tableau 5* synthétise les divers facteurs à l'origine de la neurotoxicité de l'homocystéine.

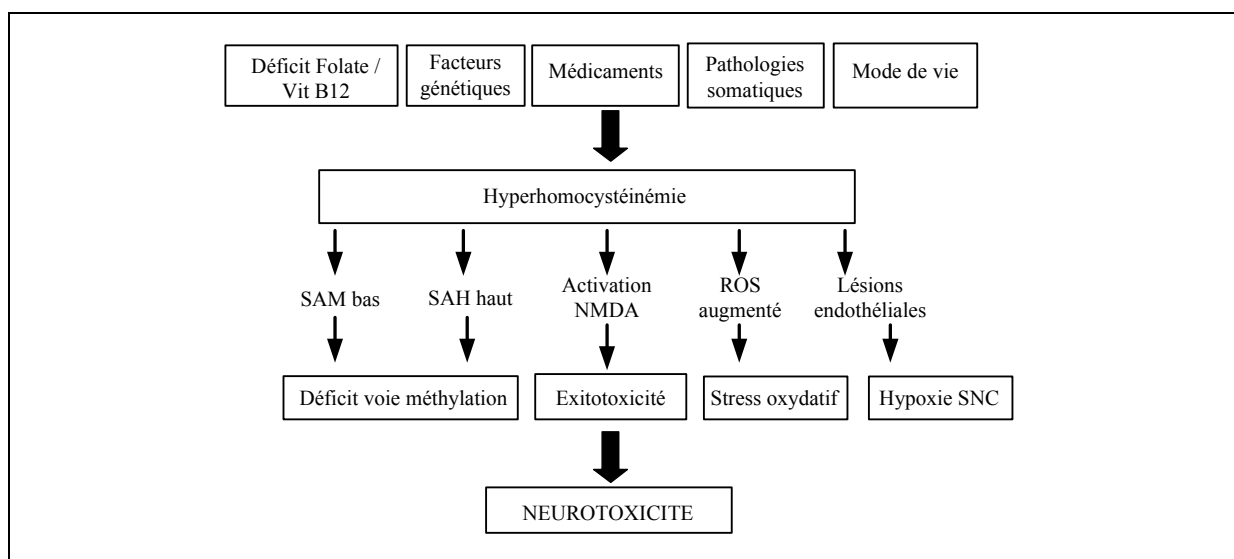


Tableau 5. Mécanismes neurotoxiques induits par l'homocystéine, d'après Bottigliéri(6).

5.4. Dépression et homocystéine : la preuve par le traitement ?

Pour argumenter le rôle de l'homocystéine dans la dépression, certains auteurs ont proposé d'évaluer l'action de molécules directement impliquées dans le cycle de l'homocystéine : SAM, Folates, Vit B12 (3).

Par exemple, *Bottiglieri* (16) a mesuré dans le sérum de 46 patients sévèrement déprimés, les taux de folates, B12, homocystéine, ainsi que dans le liquide cébrospinal chez un sous-groupe de 28 sujets (folates, SAM et les métabolites des neurotransmetteurs 5HIAA, HVA et MHGP). Les résultats obtenus étaient comparés à deux groupes contrôles (18 sujets sains et 20 patients atteints de maladies neurologiques). Plus de la moitié des sujets déprimés avaient une augmentation de l'homocystéine sérique, qui s'accompagnait de valeurs plus basses des folates, SAM et des métabolites des monoamines. Ce sous-groupe défini biologiquement apportait des éléments de compréhension des mécanismes dépressifs et pour les auteurs la nécessité de faire des examens peu pratiqués en routine, mais dont les implications thérapeutiques seraient importantes (apport vitaminique).

5.4.1. Traitement par la SAM

Les propriétés antidépressives de la SAM ont déjà été évoquées suite à quelques publications. Ces données sont anciennes, puisqu'en 1994, *Bressa* avait conduit une méta-analyse pour évaluer l'efficacité de la SAM dans le traitement de la dépression en la comparant au placebo et aux tricycliques (17). La réponse était supérieure au placebo avec une taille d'effet allant de 17 à 38%, selon la définition utilisée de la réponse à un traitement, l'effet était comparable à celui des tricycliques. Résultats considérés comme suffisants par *Thachil* (18) pour attribuer niveau de preuve de grade 1 à la SAM dans la dépression, malgré quelques études où le nombre de sujets était bas (15 et 18 patients dans 2 publications (19, 20), avec parfois une durée de l'essai très courte (10 et 14 jours).

Deux études multicentriques plus solides méthodologiquement et plus récentes ont été réalisées avec pour objectif la confirmation de l'efficacité et de la tolérance de la SAM dans cette indication. Dans une première étude 143 patients recevaient 1600 mg/j de SAM per os, dans la seconde étude, 147 recevaient 400 mg/j en IM. Le comparateur était l'imipramine donnée une dose de 150 mg/j (138 patients dans la première étude et 148 dans la seconde). Il s'agissait d'études randomisées double aveugle sur 4 et 6 semaines, les scores finaux aux différentes échelles étaient mesurés ainsi que la réponse, définie par une diminution d'au moins 50% à la HAMD et la CGI^(a) par rapport à l'inclusion. Les auteurs n'ont pas retrouvé de différence significative entre les différentes mesures d'efficacité pour les deux groupes, mais la tolérance était meilleure pour la SAM (21).

Di Rocco a publié les résultats d'un traitement par la SAM chez 13 parkinsoniens déprimés chez qui les antidépresseurs n'avaient pas été efficaces ou mal tolérés (22). Des doses de 800 à 3600 mg pendant 10 jours ont été données. Sur les 11 sujets ayant terminé le protocole, 10 avaient vu leurs scores initiaux à la Hamilton diminuer de 50 %. Avec une moyenne de 9.55 +/- 7.29 après traitement, la différence était significative et proche de la rémission.

Suite à ce travail préliminaire les auteurs ont mis en avant que la SAM était une alternative efficace et bien tolérée aux antidépresseurs chez le parkinsonien. Il s'agit plus d'une liste de cas qu'un essai clinique à haut niveau de preuve et il faut souligner que cette étude a été souvent citée hors contexte (maladie de parkinson) et ses résultats un peu trop mis en avant malgré les limitations épidémiologiques.

5.4.2. Traitement par les folates

Une première méta-analyse (23) a été dirigée par *Taylor* en 2003, pour évaluer l'efficacité de l'utilisation de folates dans le traitement de la dépression et ainsi que leur tolérance.

Trois études principales (randomisées, double aveugle) ont été retenues, et regroupaient au total 247 patients : une seule étude était en monothérapie et les deux autres associaient des folates ou ses dérivés avec des antidépresseurs.

Pour ces deux dernières études (24,25), sur 151 sujets, la diminution des scores à l'échelle de Hamilton était de 2,65 points (intervalle de confiance (IC) : 0,38 à 4,93) en moyenne pour le groupe "folates", mais peu de patients atteignaient une réponse satisfaisante en terme de réponse thérapeutique à 10 semaines (risque relatif : 0,47 IC: 0,24 à 0,92).

Il faut souligner qu'un des groupes était hétérogène puisqu'il regroupait des sujets déprimés et des schizophrènes (ce qui peut laisser supposer l'existence de quelques biais dans l'interprétation globale des résultats), tout en sachant que le taux initial de folates était contrôlé. Par contre l'étude folate vs trazodone chez 96 sujets (26), ne permettait pas de montrer de différence significative, mais il s'agissait d'une population de sujets déments (score MMSE : 12-23) et/ou déprimés évalués à 4 et 8 semaines. Or, il est connu que chez ce type de patients le délai de réponse thérapeutique peut être plus long, sous évaluant alors l'effet de l'adjonction de folates.

Les auteurs concluaient pourtant qu'un effet potentiel de ce type de traitement puisse exister, sachant qu'on ne pouvait exclure des différences du fait des taux initiaux de folates ou d'homocystéine chez les patients inclus.

Une étude prospective française (27) évaluait chez 1834 sujets (809 hommes et 1055 femmes) les habitudes diététiques, ainsi que l'occurrence d'un épisode dépressif (la prescription d'un antidépresseur étant considérée comme un indicateur fiable par les auteurs, ce qui reste cependant discutable dans ce type d'échantillons).

(a) CGI : Clinical Global Impression

La durée de l'évaluation s'étalait sur huit ans. Même si l'on ne mettait pas en évidence de lien entre la prise de folates

et le risque de survenue d'un épisode dépressif isolé, chez l'homme le risque de récurrences dépressives était diminué de manière importante (OR : 0,25), cet effet n'est pas retrouvé chez la femme.

Papakostas (28), à partir d'un essai sur 110 patients a recherché les liens potentiels entre les taux de folates, B12 et homocystéine et la réponse au traitement par un IRS (fluoxétine), après 8 semaines. Seul un taux initial anormalement bas d'acide folique était prédictif d'une réponse retardée de 10 jours en moyenne, alors que ce constat n'était pas retrouvé pour le statut initial de B12 et homocystéine.

5.5. Dépression et homocystéine

Mettre en évidence un lien entre un taux élevé d'homocystéine et la dépression est possible et a déjà été démontré sur le plan statistique (29, 30, 31), mais l'aspect causal et explicatif est plus complexe à appréhender. Car les causes d'hyperhomocystéinémie et les phénotypes de dépression sont nombreux.

On pouvait penser que des échantillons très importants confèreraient la puissance nécessaire à ce type d'analyses.

Aussi, une méta-analyse récente réalisée par *Gilbody* (32) portant sur 10 études (datas poolées de 11 709 sujets, soit 1280 déprimés vs 10429 contrôles) a permis de synthétiser des résultats impliquant certaines étiologies d'hyperhomocystéinémie et nous avons vu précédemment que des mutations d'enzymes impliqués dans la voie de la reméthylation pouvaient augmenter le taux d'homocystéine.

Neufs études se concentraient sur le polymorphisme C677T et une seule sur le A1298C, quant à la méthodologie, deux études étaient transversales et sept basées sur une approche cas témoins (33, 34).

Comme nous l'avions déjà évoqué, la stratification par sous groupes ethniques retrouvait une faible variation des résultats entre les populations asiatiques (OR TT vs CC 1.43, 95 percent CI: 0.84, 2.44 et européennes (OR : TT vs CC 1.35, 95 % IC:1.08, 1.68), mais sans différence significative globale après une régression logistique.

Concernant l'association possible avec le polymorphisme A1298C, l'étude européenne montrait une association positive avec la dépression pour les homozygotes AA comparés aux homozygotes de type sauvage CC (OR : CCvsAA 3.25, 95 % IC: 1.19, 8.88). Par contre, il n'a pas été mis en évidence d'association avec la dépression pour les hétérozygotes AC comparés aux homozygotes CC.

L'étude la plus large de cette meta-analyse (33) concernait 3478 patientes âgées de 60 à 79 ans (qui ont été génotypées afin d'évaluer l'association entre le génotype et trois indicateurs de dépression : diagnostic passé ou actuel de dépression, prise d'antidépresseurs et

évaluation psychométrique). Elle comparait 505 déprimées à 2933 contrôles et a permis de montrer une augmentation du risque de diagnostic de dépression chez les homozygotes TT comparés au CC (OR : 1.35, CI 1.01-1.8), même si les critères de dépression n'étaient pas ceux du DSM.

Ces résultats complètent une méta-analyse précédente des mêmes auteurs (35) où ils avaient mis en évidence un lien entre un taux abaissé de folates et la dépression. Les auteurs, devant un odd-ratio de 1,42 considéraient donc qu'un taux de folates diminué constituait un facteur de risque pour la dépression. La deuxième analyse réalisée au niveau des facteurs génétiques s'adresse directement aux mécanismes physiopathologiques et font le lien avec l'homocystéine.

Pendant, ils soulignent qu'il n'y avait qu'une seule étude prospective (avec évaluation initiale du taux de folates et des polymorphismes), le niveau de preuve des autres travaux est donc moins élevé (cas témoins et mesures transversales) et l'on doit ainsi considérer certaines limitations quant aux conclusions possibles.

A ces limitations, vient s'opposer la taille des échantillons initiaux qui reste importante pour ce type d'études (plus de 13000 sujets à l'inclusion, et environ 1000 déprimés). Ce chiffre peut permettre de différencier certains sous types phénotypiques de dépression (par exemple les sujets ayant des troubles cognitifs plus marqués ou un pôle ralentissement psychomoteur et émoussement plus prononcé qui se rapproche de certains versants symptomatiques observés dans d'autres pathologies où les taux d'homocystéine sont augmentés : parkinson, démences etc.).

Ces résultats ne sont pas confirmés par la publication récente de *Gaysina*, sur 1222 patients déprimés vs 835 contrôles, où l'association du polymorphisme MTHFR C677T avec la dépression n'apparaît pas de manière significative (36).

6. Conclusion

De cette revue, on dégage de nombreux éléments pouvant soutenir l'hypothèse du rôle de l'homocystéine dans la dépression. Les données statistiques, les aspects physiologiques et génétiques semblent aller dans ce sens.

Pendant les résultats restent variables, voir contradictoires et l'on doit considérer plusieurs facteurs de confusion dans ces études : les facteurs ethniques, géographiques, culturels (au niveau de l'alimentation) et l'âge sont autant d'éléments qui semblent intervenir et qui ne permettent pas toujours de savoir si l'hyperhomocystéinémie est une cause directe de dépression ou la conséquence de mécanismes liées aux carences en folates et B12.

C'est donc dans une autre voie qu'il faut s'engager, car devant une telle difficulté à mettre en évidence un lien direct, les études se tournent de plus en plus vers une

approche différente de la génétique pure, non exclusivement tournée vers la dépression per se, mais vers des endophénotypes (mécanismes pathologies repérés chez les malades et leurs apparentés, qui pourraient être plus directement liés à des gènes de vulnérabilité), ou vers des facteurs de risque connus tels que nous les avons décrit dans cette revue pour lesquels une interaction (gène x environnement, souvent dénommé GxE) pourrait être impliquée (37).

L'approche particulière qui serait la plus applicable consisterait donc à vérifier le rôle réel d'un facteur de risque tel que l'hyperhomocystéinémie, dont le poids semble déjà relativement solide et d'en comparer le poids face à d'autres facteurs de risque connus, et, dans un deuxième temps, d'analyser si ces différents facteurs de risque agissent de manière indépendante ou en interaction (ce qui a déjà été fait dans le cadre de la pathologie vasculaire).

Cette approche ouvre aussi sur le plan thérapeutique un champ d'investigation intéressant dans le domaine de la pharmacogénétique, puisque nous avons constaté des différences entre les polymorphismes impliqués dans la biochimie de l'homocystéine.

Or d'un point de vue de la santé publique, l'importance de ces domaines de recherche ne repose pas seulement

sur la découverte de facteurs étiologiques, mais sur la possibilité d'apporter des éléments pour une identification précoce pouvant mener à une meilleure prévention.

Bottiglieri considère ainsi que les folates par exemple, peu coûteux, sont un complément alimentaire qu'il serait simple à utiliser dans une logique préventive : la question de traitements spécifiques pour les sujets âgés a souvent été évoquée.

L'élaboration de schémas thérapeutiques adaptés et prenant en compte ces divers paramètres sera envisageable lorsque les dosages d'homocystéine, de Vit B12 et folates se feront de manière systématique, au moins pour certaines populations (sujets âgés, déprimés résistants, trouble dépressif récurrent) et que des études négatives ne viendront pas définitivement invalider ces hypothèses. On pourra discuter l'intérêt du génotypage de ces sujets à risque pour améliorer l'efficacité des traitements.

Mais au-delà de ces considérations, cet aspect "biochimique" de la dépression nous rappelle encore une fois la complexité du phénomène et le caractère réducteur du modèle aminergique.

REFERENCES

1. Reynolds E, Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol* 2006 ; 5 : 949-60.
2. Frankenburg FR. The role of one-carbon metabolism in schizophrenia and depression. *Harv Rev Psychiatry* 2007 ; 15 : 146-60.
3. Coppen A et al, Treatment of depression: time to consider folic acid and vitamin B12, *Journal of Psychopharmacology* 2005 ; 19 : 59-65.
4. Kraemer HC et al, Coming to terms with the terms of risk . *Arch Gen Psychiatry* 1997 ; 54 : 337-343.
5. Ueland PM. Total homocystéine in plasma or serum: Methods and clinical applications. *Clin Chem* 1993 ; 39 : 1764-1779.
6. Bottiglieri T. homocysteine and folate metabolism in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005 ; 29 : 1103-1112.
7. Wolters M et al, Age-associated changes in the metabolism of vitamin B(12) and folic acid: prevalence, aetiopathogenesis and pathophysiological consequences. *Z Gerontol Geriatr* 2004 ; 37 : 109-135.
8. Wald DS, Law M, Morris JK: Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002 ; 325 : 1202.
9. Bots ML et al: Homocysteine and shortterm risk of myocardial infarction and stroke in the elderly: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 1999 ; 59 : 38-44.
10. Kittner SJ et al, Homocystéine and risk of cerebral infarction in a biracial population: the stroke prevention in young women study. *Stroke* 1999 ; 30 : 1554-1560.
11. Folstein M. The homocystéine hypothesis of depression. *Am J Psychiatry* 2007 ; 164 : 861-867. Review. Erratum in: *Am J Psychiatry* 2007 ; 164 : 1123.
12. Fujikawa T et al, Incidence of silent cerebral infarction in patients with major depression. *Stroke* 1993 ; 24 : 1631-1634.
13. Larson SL et al : Depressive disorder, dysthymia, and risk of stroke : thirteen-year follow-up from the Baltimore epidemiologic catchment area study. *Stroke* 2001 ; 32 : 1979-1983.
14. Zhu BT. Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-mediated methylation metabolism of endogenous bioactive catechols and modulation by endobiotics and xenobiotics: importance in pathophysiology and pathogenesis. *Curr Drug Metab* 2002 ; 3 : 321-349.
15. Lipton SA et al. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-d-aspartate receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 5923-5928.
16. Bottiglieri T, et al. Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000 ; 69 : 228-232.
17. Bressa, G.M., S-adenosyl-L-methionine (SAME) as antidepressant: meta-analysis of clinical studies. *Acta Neurol. Scand., Suppl.* 1994 ; 154 : 7-14.
18. A.F. Thachil. The evidence base of complementary and alternative therapies in depression. *Journal of Affective Disorders . J Affect Disord* 2007 ; 97 : 23-35.

19. Kagan BL. Oral S-adenosylmethionine in depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 1990 ; 147 : 591-595.
20. Bell KM S-adenosylmethionine treatment of depression: a controlled clinical trial. *Am J Psychiatry* 1988 ; 145 : 1110-1114.
21. Delle Chiaie R et al, Efficacy and tolerability of oral and intramuscular S-adenosyl-L methionine 1,4-butanedisulfonate (SAME) in the treatment of major depression: comparison with imipramine in 2 multicenter studies. *Am J Clin Nutr* 2002 ; 76 : 1172S-1176S.
22. Di Rocco A et al. S-Adenosyl-Methionine improves depression in patients with Parkinson's disease in an open-label clinical trial. *Mov Disord* 2000 ; 15 : 1225-1229.
23. Taylor MJ, Folate for depressive disorders, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008 Issue 1.
24. Coppen, A., Bailey, J. Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: a randomised, placebo controlled trial. *J Affect Disord* 2000 ; 60 : 121-130.
25. Godfrey, P.S., Enhancement of recovery from psychiatric illness by methylfolate. *Lancet* 1990 ; 18 ; 336, 392-395.
26. Passeri, M, Oral 5Methyltetrahydrofolic acid in senile organic mental disorders with depression : results of a double-blind multicenter study. *Aging (Milano)* 1993 ; 5 : 63-71.
27. Astorg P, Association of folate intake with the occurrence of depressive episodes in middle-aged French men and women. *Br J Nutr* 2007 ; 6 : 1-5.
28. Papakostas GI et al, The relationship between serum folate, vitamin B12, and homocysteine levels in major depressive disorder and the timing of improvement with fluoxetine. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005 ; 8 : 523-528.
29. Fava M et al . Folate, vitamin B12 and homocysteine in major depressive disorder. *Am. J. Psychiatry* 1997 ; 154 : 426-428.
30. Tiemeier H et al, Vitamin B12, Folate, and Homocysteine in Depression: The Rotterdam Study, *Am J Psychiatry* 2002 ; 159 : 2099-2101.
31. Dimopoulos N. Correlation of folate, vitamin B₁₂ and homocysteine plasma levels with depression in an elderly Greek population *Clinical Biochemistry* 2007 ; 40 : 604-608.
32. Gilbody S. Is low folate a risk factor for depression? A meta-analysis and exploration of heterogeneity. *J Epidemiol Community Health* 2007 ; 61 : 631-637.
33. Lewis SJ et al. The thermolabile variant of MTHFR is associated with depression in the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2006 ; 11 : 352-360.
34. Bjelland, I., Folate, vitamin B12, homocysteine, and the MTHFR 677C->T polymorphism in anxiety and depression: the Hordaland Homocysteine Study *Arch Gen Psychiatry* 2003 ; 60 : 618- 626.
35. Gilbody et al. Methyltetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Genetic Polymorphisms and Psychiatric Disorders: A HuGE Review. *Am J Epidemiol* 2007 ; 165 : 1-13.
36. Gaysina D. No association with the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene and major depressive disorder: Results of the depression case control (DeCC) study and a meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007 ; Online in advance of print.
37. Ramoz N., Gorwood P. La recherche génétique en psychiatrie. In : *Manuel de Psychiatrie*. Edited by Julien-Daniel Guelfi & Frédéric Rouillon. Elsevier Masson, Paris France 2007 ; pp 43-46.

Mots clés : *dépression, homocystéine*