

numéro 21

# la lettre

de l'Institut Européen de Physionutrition et de Phytothérapie

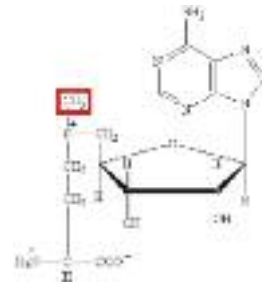
## **De l'épigénétique à la régulation de l'homocystéinémie : Quelle place pour la complémentation ?**

Pr Anne-Marie ROUSSEL  
Université Joseph Fourier  
Grenoble

## Introduction :

La réaction de méthylation : le groupe méthyl CH<sub>3</sub> est transféré vers un accepteur dont la méthylation va conditionner les fonctions biologiques et physiologiques.

- 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. [1]



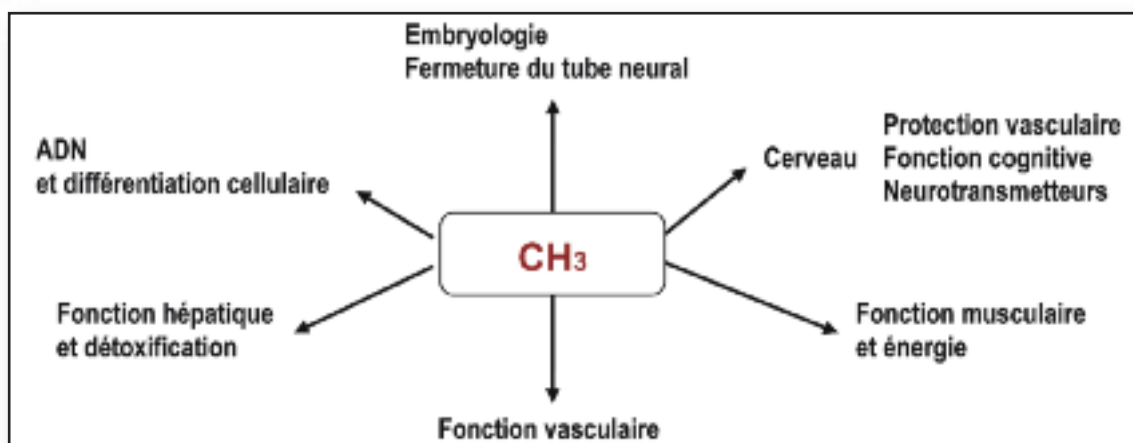
La molécule donneuse du groupe CH<sub>3</sub> est le plus souvent la S-Adénosylméthionine, (SAM), forme active de la méthionine.

Le tableau I donne quelques exemples de structures obtenues par méthylation, telles que ADN et histones, phospholipides, créatine, carnitine, neuromédiateurs, oestrogènes.

**Tableau I - Principales réactions de méthylation : quelques exemples**

Accepteur de méthyle	Dérivé méthylé	Fonction
phosphatidyléthanolamine	phosphatidylcholine	tissus nerveux, membranes
arginine	créatine	énergie, muscle
lysine	carnitine	énergie, muscle
noradrénaline	adrénaline	hormone
sérotinine	mélatonine	neurotransmetteur
récepteurs membranaires	actifs si méthylés	communication cellulaire
lysine	carnitine	oxydation des acides gras, énergie
oestrogènes	oestrogènes hydroxyméthylés	détoxification
guanosine	NCH <sub>3</sub> guanosine	stabilité des ARNm
Complexe ADN/histones	Cytosine méthylée Histones méthylées	Différentiation cellulaire Expression génique

Ces structures jouent un rôle essentiel dans l'organisme (figure 1).



**Figure 1 - Importance des réactions de méthylation**

La capacité de méthylation de notre organisme dépend non seulement de facteurs génétiques, mais aussi de facteurs épigénétiques environnementaux, dont l'un des plus importants est l'état nutritionnel.

Le lien entre nutrition et hypométhylation est, de ce fait, au cœur des recherches actuelles qui visent à optimiser l'environnement nutritionnel et à réduire l'impact des déficits nutritionnels sur le méthylome, c'est-à-dire sur la méthylation de l'ADN [2].

## I - Biochimie de la réaction de méthylation: Importance des facteurs nutritionnels

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).

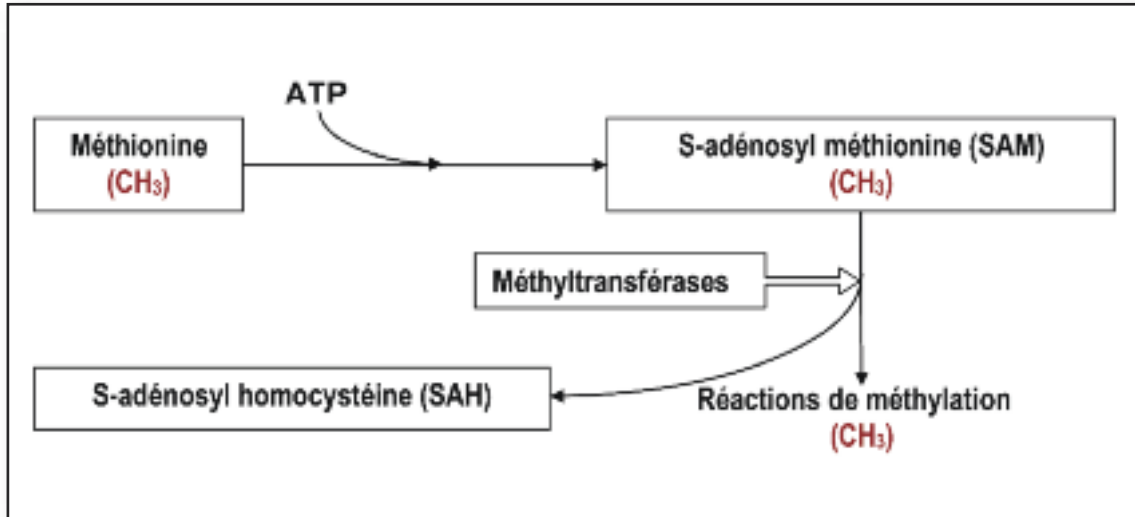


Figure 2 : Réactions de méthylation

Les voies de synthèse de la SAM et les transferts des groupes CH<sub>3</sub> depuis la SAM vers leurs accepteurs associent trois grandes séquences métaboliques qui interagissent et se régulent. (Figure 3 récapitulative)

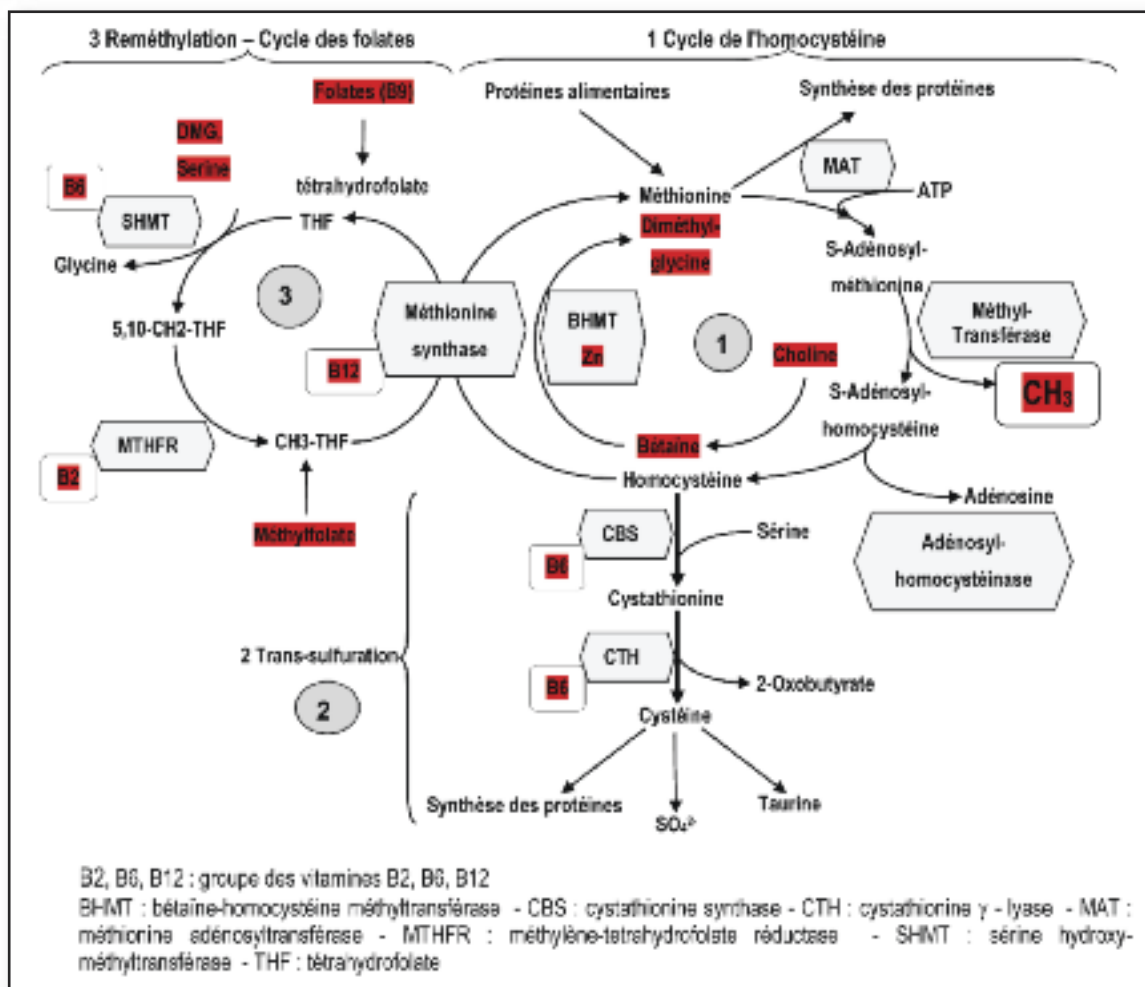
- 1 - La production de méthionine par méthylation de l'homocystéine (Hcy) soit à partir du CH<sub>3</sub> tétrahydrofolate (MTHF), soit à partir de la bétaine,
- 2 - Le cycle de trans-sulfuration de l'homocystéine, qui assure le catabolisme de l'homocystéine quand elle n'est pas méthylée en méthionine, et qui régule ainsi les quantités de méthionine disponibles pour donner de la SAM.
- 3 - Le cycle des folates, transporteurs des groupes monocarbonés C1 issus des catabolismes cellulaires. Dans ce cycle, c'est la forme méthyl tétrahydrofolate (CH<sub>3</sub>THF) qui transfère le groupe CH<sub>3</sub> à l'homocystéine.

Plusieurs nutriments sont indispensables au bon fonctionnement de ces cycles : folates, méthionine, vitamines B12, B6, B2, zinc, choline, bétaine.

### Remarque : d'où provient le maillon monocarboné C1 à l'origine du groupe CH<sub>3</sub> ?

Le groupe CH<sub>3</sub> dans notre organisme est issu :

- Soit de différentes réactions biochimiques comme la conversion de la sérine en glycine, et dans ce cas, le vecteur du maillon monocarboné sera l'acide tétrahydrofolique, THF, forme hydratée de l'acide folique, qui transportera le maillon C1 sous différents degrés d'oxydation jusqu'à la forme active de transfert, le CH<sub>3</sub>THF.
- Soit la source de CH<sub>3</sub> sera la bétaine (triméthylglycine), qui sera convertie en diméthylglycine, cette dernière étant à son tour transformée en glycine et sarcosine. Dans ce cas, le précurseur de la bétaine est souvent la choline.



**Figure 3 récapitulative : Nutrition et Métabolismes des transferts de méthyle et de l'homocystéine**

## 1- La formation de S-adénylméthionine (SAM) et le cycle de l'homocystéine [3]

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

La méthionine est activée en S-adénylméthionine par la méthionine adényltransférase (MAT) avec consommation d'ATP. Puis, sous le contrôle des méthyltransférases (MT), le transfert du CH<sub>3</sub> se fait depuis la SAM vers des substrats accepteurs tels que l'ADN, les phospholipides, les neurotransmetteurs, etc.

La SAM déméthylée devient la S-adényl homocystéine(SAH), qui est hydrolysée en homocystéine et adénosine par l'adényl-homocystéinase.

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

- Lorsque la concentration de méthionine est suffisante, environ 50 % de l'homocystéine est convertie en cystathionine.
- Lorsque la concentration en méthionine est trop élevée, l'excès d'homocystéine est transformé en cystathionine.
- Lorsque la concentration de méthionine est trop faible, l'homocystéine est reméthylée en méthionine, soit via le CH<sub>3</sub>THF, soit via la bétaine ou son précurseur, la choline. Les deux voies sont d'égale importance. La réaction utilisant le CH<sub>3</sub>THF est catalysée par la méthionine synthase, dont le cofacteur est la cyanocobalamine (vitamine B12). Il se forme transitoirement la méthyl-cyanocobalamine. La réaction utilisant la bétaine comme source de CH<sub>3</sub> est catalysée par la bétaine homocystéine méthyl transférase (BHMT), enzyme à zinc.

## 2- Les réactions de trans-sulfuration de l'homocystéine

En fonction des besoins en méthionine, l'homocystéine peut être éliminée par la voie de trans-sulfuration, voie irréversible, qui conduit à la dégradation de l'homocystéine en cystéine, précurseur du glutathion. Les deux enzymes qui catalysent cette voie, la cystathionine synthase (CBS) et la cystathionine lyase (CTLH), sont des enzymes B6-dépendantes.

## 3- Le cycle des folates et la reméthylation de l'homocystéine : importance des vitamines B

Alors que les différentes formes de transport du maillon C1 monocarboné (formyltétrahydrofolate et méthényltétrahydrofolate) sont utilisées pour la synthèse des bases puriques et pyrimidiques, le 5CH<sub>3</sub>THF (méthyltétrahydrofolate) est la seule forme qui est active dans la reméthylation de l'homocystéine.

Après la méthylation de l'homocystéine, le THF formé est à nouveau recyclé en 5CH<sub>3</sub>THF par des réactions impliquant les vitamines B6 et B2. Le cycle des folates est ainsi entièrement dépendant des apports en acide folique (vitamine B9), source de THF, en vitamines B6 et B2 cofacteurs des enzymes qui catalysent la formation des composés intermédiaires précurseurs du 5CH<sub>3</sub>THF, et en B12, indispensable à l'activité de la méthionine synthase.

### Régulation des réactions de méthylation :

Les transméthylations sont régulées par des mécanismes de feedback qui lient étroitement les métabolismes.

Ainsi :

- La SAM active la conversion de l'homocystéine en cystéine (cystathionine bêta synthase CBS) précurseur de glutathion et de taurine.
- La SAM inhibe la CH<sub>3</sub> hydrofolate réductase (CH<sub>3</sub>THFR) et réduit de ce fait la disponibilité du 5-CH<sub>3</sub>THF comme donneur de CH<sub>3</sub> pour la reméthylation de l'homocystéine.
- La diméthylglycine, produit de déméthylation de la bêtaïne, inhibe la BHMT et contrôle ainsi le transfert du groupe méthyl sur l'homocystéine.

### En résumé :

La synthèse de la SAM, indispensable à la réaction de méthylation, nécessite un apport d'énergie (ATP) et de micronutriments (Vitamines B9, B12, B6, B2, Zinc), un vecteur du maillon CH<sub>3</sub> qui est l'acide tétrahydrofolique (THF), ainsi que, pour compléter les voies de méthylation, des nutriments, donneurs de CH<sub>3</sub> comme la bêtaïne ou son précurseur, la choline.

Les rôles spécifiques de ces différents facteurs nutritionnels dans la réaction de méthylation sont étroitement interdépendants.

## II - Déficiences de méthylation et pathologies

L'hypométhylation induit des changements dans l'expression des gènes et dans l'équilibre des métabolismes<sup>[4]</sup> qui sont associés à plusieurs pathologies<sup>[5]</sup>.

### Origine des hypométhylations :

Le tableau II résume les principales causes identifiées de déficits de méthylation et d'hyperhomocystéinémie qui en sont la conséquence.

**Tableau II : Origine des hypométhylations**

<b>Nutritionnelles :</b> Déficiences d'apports en folates, en cyanocobalamines, en zinc, en vitamines du groupe B, en choline.
<b>Environnementales :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Alcool (B6, B9, B12).</li><li>- Tabac (B6, B2, folates, stress oxydant).</li><li>- Café (&gt; 4 tasses / j) (B6, B2, folates).</li><li>- Benzènes.</li></ul>
<b>Pathologies :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Hypothyroïdie (riboflavine).</li><li>- Insuffisance rénale (↓ clearance homocystéine).</li><li>- Cancers.</li><li>- Diabète, obésité.</li></ul>
<b>Médicamenteuses :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Méformine : absorption cobalamine (Cbl).</li><li>- Cholestyramine : absorption Cbl et acide folique.</li><li>- Contraceptifs oraux : folates, vitamine C.</li><li>- Cyclosporine : ↓ clearance rénale homocystéine.</li></ul>
<b>Polymorphismes génétiques :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- MTHFR (CH<sub>3</sub> tétrahydrofolate reductase).</li><li>- MS (Méthionine synthase).</li><li>- MSR (Méthionine synthase reductase)...</li></ul>

(selon Veyrat, Durabex. Ann Biol Clin 2013; 71(5):517-25.)

#### - Les déficiences nutritionnelles :

Les altérations des transferts de CH<sub>3</sub> peuvent être étroitement liées à des déficiences nutritionnelles<sup>[6]</sup>. Il existe une corrélation significative entre les déficiences de méthylation des ADN et les déficiences nutritionnelles, tels que les déficiences en folates, en vitamines du groupe B, en choline et en bétaine<sup>[7][8]</sup>.

#### - Les polymorphismes génétiques :

Les déficiences d'activité des enzymes des voies de transsulfuration et de reméthylation, en particulier de CH<sub>3</sub>THFR, sont fréquentes. Ainsi, plus de 40 % de la population seraient porteurs d'un polymorphisme génétique de l'enzyme MTHFR (MTHFR677C-T), qui compromet la conversion de l'acide folique en CH<sub>3</sub>THF, et donc la reméthylation de l'homocystéine en méthionine.

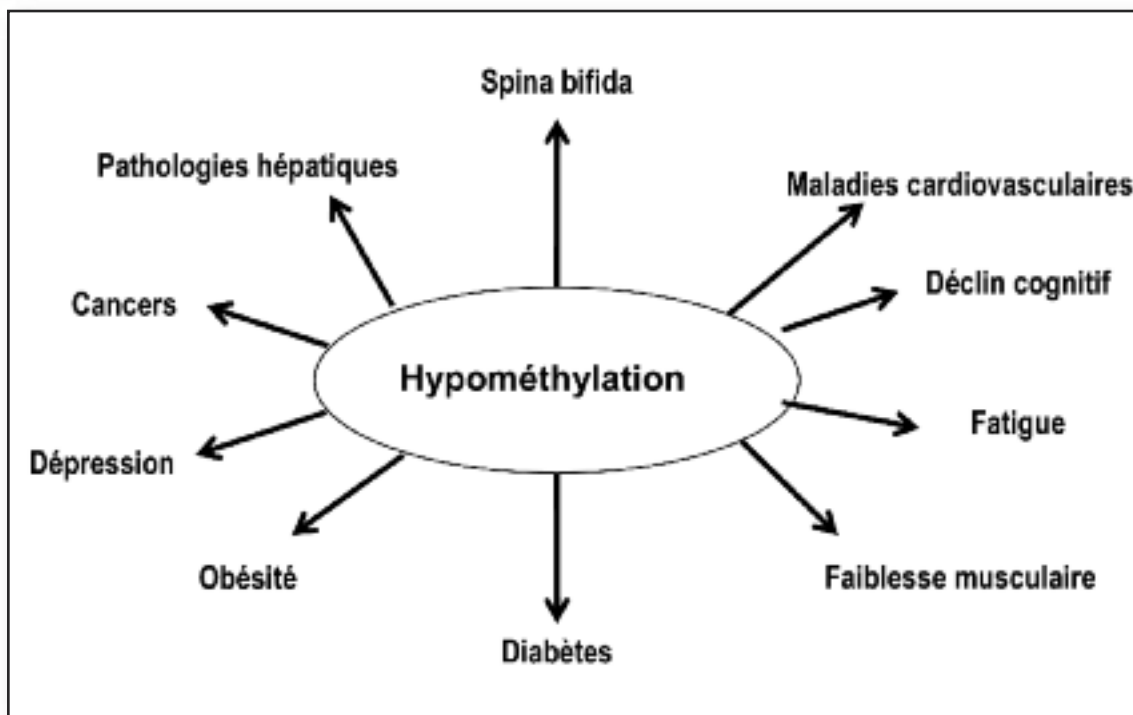
#### - Les facteurs environnementaux :

Les facteurs environnementaux tels que pollution de l'air, l'exposition au benzène, les pesticides, l'alcool, le surpoids, le tabac et le café sont des facteurs de risque d'hypométhylation<sup>[9]</sup>.

## Pathologies associées aux déficits de méthylation: (figure 4)

Historiquement, le dysfonctionnement des réactions de méthylation est identifié, depuis de nombreuses années, comme facteur de risque du Spina bifida<sup>[10]</sup>.

Plus récemment, il a aussi été démontré que les déficits de méthylation sont impliqués dans de nombreuses pathologies. Le risque de cancers<sup>[11]</sup>, d'obésité et de diabète<sup>[12]</sup>, d'accident vasculaire et d'AVC<sup>[13]</sup> est augmenté quand la méthylation est altérée. L'hypométhylation expose également à un défaut de détoxification hépatique<sup>[14]</sup>, à un dysfonctionnement musculaire<sup>[15]</sup>, ou encore une incidence élevée d'états dépressifs<sup>[16]</sup> et de déclin cognitif<sup>[17]</sup>.



*Figure 4 : Conséquences de l'hypométhylation*

### Quelques exemples :

#### Hypométhylation et cancers

La méthylation de l'ADN est un processus dans lequel une des quatre bases azotées nucléotidiques peut être modifiée par l'addition d'un groupement méthyle. Chez les vertébrés, la méthylation porte le plus souvent sur la cytosine, qui est méthylée en 5-CH<sub>3</sub>-cytosine (2 à 7 % de la quantité totale de la base) dans les séquences CpG de l'ADN.

De plus, au côté de la méthylation de la cytosine, un autre important mécanisme épigénétique est la méthylation de résidus spécifiques d'histones, protéines associées à la structure de l'ADN<sup>[18]</sup>.

La méthylation de l'ADN est considérée comme à l'origine de la différenciation cellulaire. Elle joue un rôle prépondérant dans l'expression des gènes, et sert, en réprimant l'expression de certains gènes<sup>[20]</sup>, à établir et à maintenir les profils d'expression génique spécifiques à chaque tissu<sup>[19]</sup>.

Au contraire, l'hypométhylation, en déverrouillant certains gènes, augmente l'expression des oncogènes [21].

Récemment, et de façon très intéressante, il a été démontré que la méthylation de l'ADN, mesurée dans le sang par le taux de 5-CH3-cytosine, était un marqueur négativement corrélé à l'incidence de cancers [22].

### **Hypométhylation, risque cardiovasculaire et risque de déclin cognitif :**

L'homocystéine (Hcy), qui s'accumule dans les déficits de méthylation, est décrite comme un facteur de risque sévère de maladies thrombo-emboliques veineuses et de maladies artérielles athéroscléreuses, telles que les maladies coronariennes ou les accidents vasculaires cérébraux ischémiques. L'hyper (Hcy), est dangereuse pour la fonction vasculaire, car elle augmente le stress oxydant, induit les thromboses, augmente l'hypertension, et favorise l'inflammation [23].

Parallèlement à ces risques bien décrits depuis plusieurs années, l'implication de l'hyper Hcy dans les maladies neurodégénératives et neuropsychiatriques fait l'objet de travaux récents avec un fort intérêt dans les troubles cognitifs [24] [25] allant des troubles de la mémoire à la maladie d'Alzheimer [26] [27] [28].

*Remarque :* Les déficits en vitamines B9, B12 dus à la prévalence d'atrophie gastrique étant fréquents chez le sujet âgé, un statut méthylé déficitaire ou un polymorphisme des CH3 transférases seraient, de ce fait, impliqués dans la maladie d'Alzheimer [29].

### **Hypométhylation et pathologies hépatiques :**

Les réactions de méthylation sont des réactions qui participent à la phase II de la détoxification hépatique. Elles prennent toute leur importance dans des voies métaboliques comme le catabolisme des catécholamines, catalysées alors par la catéchol-O-méthyl transférase (COMT), la détoxification de la nicotine, la clearance des hydroxy oestrogènes issus de la phase I ou encore le catabolisme de l'alcool.

L'altération du potentiel de méthylation du foie, principalement due à un déficit en choline ou bétaine, ou à des facteurs environnementaux comme l'alcool, les pesticides, ou le tabac, augmente le risque de cancers du foie et de stéatoses hépatiques [30] [31].

Chez le fumeur, l'alcoolique, le sujet en surpoids, la femme sous traitement hormonal substitutif, les sujets exposés aux polluants et aux pesticides, et les patients poly médicamentés, il est, de ce fait, essentiel de restaurer les réactions de méthylations hépatiques pour maintenir la phase II de détoxification.

### **Hypométhylation et dépression :**

La méthylation étant nécessaire à la fabrication de la noradrénaline, de la dopamine et de la sérotonine, les troubles de la synthèse des neurotransmetteurs dus à l'hypométhylation augmentent le risque dépressif et les troubles de l'humeur et du comportement [32].

### **Hypométhylation et désordres énergétiques :**

L'hypométhylation est une cause peu connue de désordres énergétiques. Pourtant, les méthylations participent au métabolisme énergétique en transformant la lysine en carnitine, nécessaire à l'entrée et à l'oxydation des acides gras à chaînes longues dans la mitochondrie. Elles sont également une des étapes de la synthèse de la créatine à partir de l'arginine. Or, la créatine, sous forme de créatine phosphate est indispensable à la contraction musculaire.

Ainsi, dans le méthylome de l'ADN de patients atteints du syndrome de grande fatigue, un déficit épigénétique de méthylation vient d'être mesuré [33].



## L'homocystéinémie, marqueur du potentiel d'hypométhylation ?

La détermination de l'homocystéine pourrait être un marqueur biologique d'hypométhylation des ADN et le reflet de la capacité de méthylation de l'organisme. Ce serait donc un indicateur de risque de cancers plus informatif que le dosage des vitamines du groupe B ou que le rapport SAM/SAH.

Plusieurs équipes travaillent actuellement aux relations entre hypométhylation épigénétique des ADN et hyperhomocystéinémie<sup>[34]</sup>.

A titre d'exemple, la relation entre homocystéinémie et hypométhylation des leucocytes a été démontrée chez des patients atteints de maladie vasculaire. Des gènes spécifiques semblent concernés, tels ceux codant pour les récepteurs alpha des œstrogènes qui ont un rôle dans la vasoprotection et la prolifération cellulaire<sup>[35]</sup>.

## III - Quelle complémentation ?

Comme illustré par la figure 3 récapitulative, chez l'homme, les métabolismes de la choline, de la bétaine et celui des folates sont étroitement impliqués dans la conversion de l'homocystéine en méthionine. Les rôles spécifiques de ces différents facteurs nutritionnels dans la réaction de méthylation sont de ce fait étroitement interdépendants. **Il est évident que toute manipulation qui modifiera un de ces facteurs retentira sur les autres.**

**Une approche intégrée de ces équilibres complexes est donc indispensable pour envisager une complémentation.**

### Les folates et les vitamines du groupe B:

Notre alimentation (légumes à feuilles vertes, foie ...) ne couvre que rarement nos besoins en folates qui sont estimés à 400 µg/j pour l'adulte. On sait que les déficits d'apport en folates, et plus globalement en vitamines du groupe B, sont très fréquents dans la population, en particulier chez les femmes<sup>[36]</sup>.

Chez le sujet sain, l'apport d'acide folique augmente significativement le taux sanguin de 5CH3THF, ce qui atteste de la transformation effective de la forme native en forme méthylée active. Cependant, l'âge, le surpoids, les malabsorptions, les problèmes hépatiques, digestifs ou les modifications épigénétiques sont autant de facteurs qui peuvent diminuer l'efficacité biologique des apports en acide folique.

### Risques liés aux déficits d'apport en folates et bénéfiques de la complémentation sur le potentiel de méthylation :

Le lien entre apports en folates et potentiel de méthylation est très fort. La méthylation de l'ADN, mesurée dans les lymphocytes, est étroitement corrélée au statut en folates<sup>[37]</sup>, et une déplétion des apports se traduit par une hypométhylation chez la femme âgée<sup>[38]</sup>.

#### Folates et cancer :

En relation avec l'hypométhylation des ADN, des apports bas en folates sont un facteur de risque identifié de cancer<sup>[39]</sup>. Dans une étude randomisée en double aveugle versus placebo, la complémentation à dose nutritionnelle augmente, chez des patients atteints de néoplasie colorectale, la méthylation des ADN dans les leucocytes, et restaure la muqueuse du colon<sup>[40]</sup>.

### **Folates, AVC, démences vasculaires et troubles cognitifs :**

Nombreuses sont les études qui rapportent le bénéfice d'apports complémentaires en folates sur l'hyperhomocystéinémie.

- Une méta-analyse récente, portant sur 39420 patients, montre que l'homocystéine et le risque d'AVC sont réduits par la supplémentation<sup>[41]</sup>.
- Dans une autre méta-analyse, la baisse de l'homocystéine et l'augmentation du FMD (Flow Mediated Dilatation) sont également obtenus après la supplémentation<sup>[42]</sup>.
- 200 µg/j de 5CH3 folate, administrés 13 semaines à 150 sujets présentant un taux modérément élevé d'homocystéine, diminuent significativement l'homocystéinémie<sup>[43]</sup>.

Plusieurs essais cliniques rapportent également les bénéfices d'apport en folates et en méthylfolate chez le patient dépressif<sup>[44][45][46][47]</sup> et soulignent l'intérêt de restaurer le potentiel de méthylation dans le cerveau.

### **Le CH3 folate, forme méthylée active : importance de la forme**

La formation du méthyl tétra hydrofolate (CH3THF) est une étape intestinale, puis hépatique, complexe. Elle demande non seulement des apports optimaux en vitamines du groupe B, mais aussi le bon fonctionnement des enzymes impliquées dans la transformation (dihydrofolate réductase (DHFR) et CH3 tétra hydrofolate réductase (MTHFR).

L'acide folique (vitamine B9) est le précurseur du tétrahydrofolate (THF), coenzyme transporteur de la plupart des radicaux monocarbonés C1. Cependant, pour être biologiquement actif dans la réaction de méthylation, le THF doit être converti en CH3THF.

Plusieurs revues récentes alertent sur les échecs possibles des supplémentations en acide folique et sur l'intérêt des complémentations par les formes méthylées<sup>[48][49][50]</sup>.

De plus, l'usage du 5CH3-folate permet de prévenir un effet potentiellement toxique dû à l'accumulation d'acide folique non métabolisé en cas de polymorphisme génétique.

*Remarque :* L'apport de CH3-folate doit obligatoirement être associé à celui de vitamine B12, compte tenu de la synergie d'action entre CH3THF et vitamine B12, cofacteur de la méthionine synthase. En effet, c'est la méthylcobalamine, forme méthylée de la vitamine B12, qui transfère ensuite le groupe CH3 pour recycler l'homocystéine en méthionine. Ainsi, chez des femmes américaines avec taux bas de vitamine B12, des taux plasmatiques élevés de folates (>59 nmol/L) augmentent l'incidence des anémies et des problèmes cognitifs<sup>[51]</sup>.

**Au côté des folates, les vitamines B2, B6 et B12**, hydrosolubles, participent elles aussi activement aux mécanismes de transfert du maillon CH3 :

- La cobalamine (B12) est indispensable à la synthèse de la méthionine; La vitamine B6 (pyridoxal), la pyridoxine et la pyridoxamine régénèrent le THF prêt à transporter un nouveau C1, et participent à la synthèse du glutathion à partir de l'homocystéine<sup>[52]</sup>.
- La riboflavine (vitamine B2), cofacteur de MTHFR, catalyse la formation de MTHF et lutte contre l'accumulation d'homocystéine, en synergie avec les folates.

Les bénéfices des associations de vitamines B sont bien établis.

Il est impératif de compléter simultanément en riboflavine et en folates, comme l'a montré une étude chez de jeunes sujets, car le statut en vitamine B2 peut être compromis par un apport trop important en vitamine B9<sup>[53]</sup>.

La supplémentation au long cours de vitamines B combinées augmente le statut en folates, et diminue l'homocystéine [54].

Des apports de vitamines B9, B6, B12 chez 104 patients seniors, 14 semaines, abaissent l'homocystéine et améliorent les scores cognitifs [55].

### La bétaine, la choline, et la di-CH3-glycine :

Ces trois molécules sont apportées par notre alimentation, et sont des donneurs potentiels de méthyl [56]. De façon intéressante, il vient d'être démontré que, chez l'adulte sain, les taux plasmatiques de choline et de bétaine étaient corrélés à ceux des folates et de la S Adénosyl méthionine, ce qui confirme l'importance de ces deux molécules dans les réactions de méthylation [57].(figure 5)

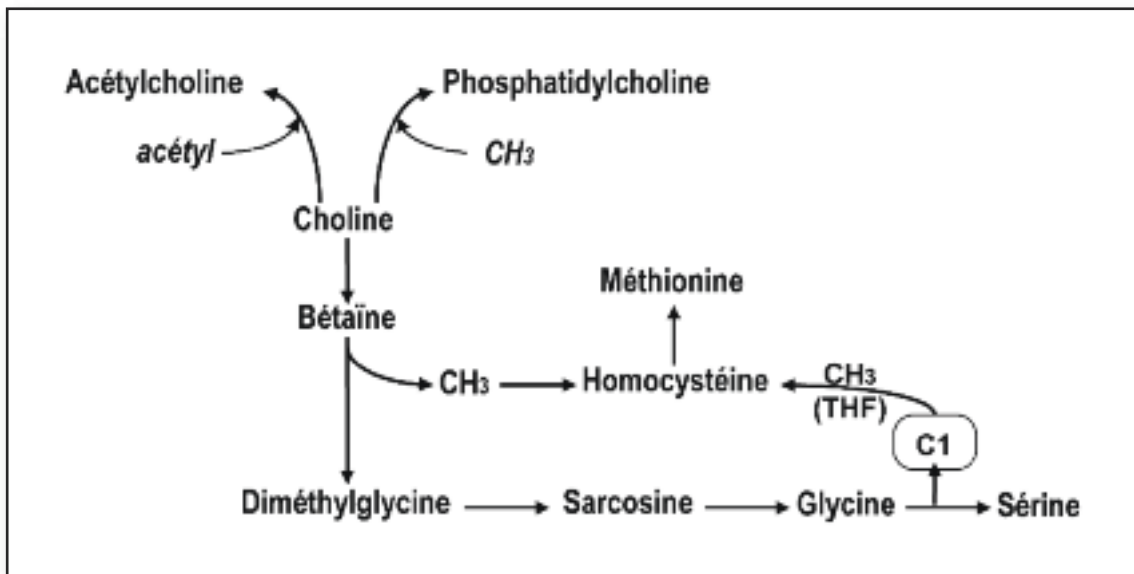
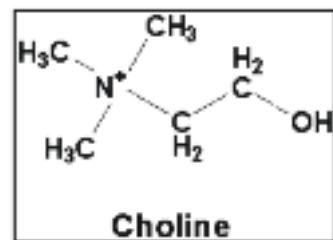


Figure 5 : Choline, bétaine et di CH3 glycine, donneurs de CH3.

#### La choline

La choline n'est pas à proprement parler une vitamine, car nous pouvons en synthétiser une petite quantité, mais c'est un nutriment essentiel, car nécessaire au maintien de fonctions biologiques importantes [58]. C'est un composant structural des lipoprotéines, des membranes cellulaires, et un précurseur de l'acétylcholine. C'est aussi un protecteur de la fonction hépatique qui, sous forme de phosphatidylcholine (triple méthylation de la phosphatidyléthanolamine), évite l'accumulation des graisses au niveau hépatique, et permet la clearance des VLDL.

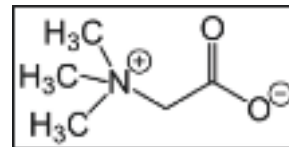


La choline est une structure importante dans le métabolisme des maillons monocarbonés, car son oxydation la transforme en bétaine ou triméthylglycine, qui assure une des voies de reméthylation de l'homocystéine. Cette réaction produit également la di-CH3-glycine qui, en transférant un maillon monocarboné sur le THF, participe également à la réaction de méthylation.

Environ 500 mg/j de choline, issus de la viande rouge, volaille, lait, œufs, foie, sont nécessaires chez l'adulte pour couvrir les besoins.

Les déficits en choline sont soupçonnés d'induire des cancers et des stéatoses hépatiques par plusieurs mécanismes: vulnérabilité hépatique via les VLDL, et/ou diminution de la méthylation des ADN et activation de gènes jusque là mués<sup>[59]</sup>.

La supplémentation de femmes ménopausées par du bitartrate de choline douze semaines à la dose de 1 g/j augmente significativement les taux plasmatiques de choline et de bétaine, et abaisse ceux d'homocystéine, suggérant une activation de la bétaine-homocystéine méthyl transférase (BHMT)<sup>[60]</sup>.



### La bétaine

La bétaine, triplement méthylée, est issue de l'alimentation (elle a été découverte dans le jus de betterave). Elle est largement distribuée dans les fruits de mer et le germe de blé, ou est produite par l'oxydation de la choline<sup>[61]</sup>.

La principale fonction physiologique de la bétaine est d'être un donneur de méthyle<sup>[62]</sup>.

*Remarque :* Les méthylations dues à la bétaine se passent essentiellement dans le foie et le rein alors que celles dues aux folates ont lieu dans la plupart des cellules. La supplémentation combinée folates/bétaine est de ce fait la plus efficace.

Les taux plasmatiques de bétaine sont de 20-60 µmol/L (femmes), 25-75 µmol/L (hommes). Chez l'adulte sain, les apports en bétaine augmentent les taux de méthionine, la vitesse de transméthylation et la reméthylation de l'homocystéine<sup>[63]</sup>.

## Bénéfices des suppléments

### Bétaine et alcool:

L'apport de bétaine est crucial chez l'alcoolique, pour éviter les déficits de méthylation. La méthionine synthase étant inactivée, la BHMT est stimulée par les apports en bétaine ce qui permet de maintenir la production hépatique de SAM<sup>[64]</sup>.

### Bétaine et homocystéine :

Dans plusieurs études d'intervention, la supplémentation en bétaine conduit à une baisse immédiate et au long cours de l'homocystéinémie<sup>[65] [66] [67] [68]</sup>. Ces résultats soulignent la complémentarité entre la voie de méthylation par le cycle des folates et celle de la bétaine. Les échecs fréquents des suppléments par les seules vitamines B, dus à une réponse faible à la supplémentation chez des patients dont les polymorphismes génétiques freinent la réaction de méthylation, pourraient être évités en associant la voie de la bétaine à celle des folates.

### Bétaine et fonctions cognitives:

Confirmant les études épidémiologiques démontrant le rôle des hypométhylations dans le déclin cognitif, une corrélation positive a été observée entre les taux plasmatiques de choline et de bétaine et les performances cognitives<sup>[69]</sup>.

**Tableau III : Les nutriments actifs dans les réactions de méthylation**

<b><u>Cycle homocystéine /méthionine</u></b>	
- Vitamine B12	cofacteur de la méthionine synthase,
- Zinc	cofacteur de la bétaine homocystéine méthyl transférase (BHMT),
- Choline	précurseur de la bétaine,
- Bétaine	méthylation de l'homocystéine.
<b><u>Cycle trans sulfuration</u></b>	
- Vitamine B6	cofacteur des enzymes de la voie métabolique.
<b><u>Cycle des folates</u></b>	
- Vitamine B9	précurseur du THF,
- CH <sub>3</sub> folate	précurseur du CH <sub>3</sub> THF,
- Vitamine B2 ( <i>riboflavine</i> )	cofacteur de la CH <sub>3</sub> THF réductase,
- Di-CH <sub>3</sub> glycine	donneur de CH <sub>3</sub> au THF

**En résumé :**

La réaction de méthylation est liée en grande partie à notre état nutritionnel, et sensible à notre environnement (tabac, alcool, surpoids, toxiques...).

L'hypométhylation augmente l'incidence des cancers, des dysfonctionnements hépatiques, des maladies neurodégénératives, des dépressions, des états de fatigue musculaire et entraîne l'augmentation sérique de l'homocystéine, facteur majeur d'agression vasculaire, de risque d'AVC et de démences.

Le tableau III résume les principaux nutriments, identifiés scientifiquement comme indispensables à la réaction de méthylation qui doivent impérativement être pris en compte pour lutter contre l'homocystéinémie et les pathologies associées au déficit de méthylation.

# Bibliographie

1. Johnson AA et al. The role of DNA methylation in aging, rejuvenation and age-related disease. *Rejuvenation Res*, 2012; 11(5):483-84.
2. Parle-McDermont A et al. The impact of nutrition on differential methylated regions of the genome. *Adv Nutr*, 2011; 2(6):463-471.
3. Lieber CS et Packer L. S-adenosylmethionine: molecular, biological and clinical aspects. An introduction. *Am J Clin Nutr*, 2002; 76(5):1148S-50S.
4. Jaenish R et al. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet*, 2003; 33 Suppl:245-54.
5. Jiang YH et al. Epigenetic and human diseases. *Ann Rev Genomics Hum Genet*. 2004; 5:479-510.
6. Mc Dermott AM et al. The impact of nutrition on differential methylated regions of the genome. *Adv Nutr*, 2011; 2(6):463-471.
7. Dominguez-Salas P et al. DNA methylation potential: dietary intakes and blood concentrations of one-carbon metabolites and cofactors in rural African women. *Am J Clin Nutr*, 2013; 97(6):1217-1227.
8. Ulrich CM et al. Metabolic, hormonal and immunological associations with global DNA methylation among postmenopausal women. *Epigenetics*, 2012; 7(9):1020-1028.
9. Madrigano J et al. Prolonged exposure to pollution, genes associated with glutathione pathways and DNA methylation in a cohort of older men. *Environ Health Perspect*, 2011; 119:977-82.
10. Finnell RH. Does global hypomethylation contribute to susceptibility to neural tube defect? *Am J Clin Nutr*, 2010; 91(5).
11. Cheishvili D et al. DNA methylation and invasive cancers: implications for therapeutics. *Br J Pharmacol*. 2014, Aug18, doi:10.1111/bph.12885
12. Simar D et al. DNA methylation is altered in obese and type 2 diabetic human. *Metabolism*, 2014, 63(9):1188-97.
13. Baccarelli A et al. Ischemic heart disease and stroke in relation to blood DNA methylation. *Epidemiology*, 2010, 21(6):819-28.
14. Zakhari S. Alcohol metabolism and epigenetic changes. *Alcohol Res.*, 2013,35(1):6-16.
15. Staines DR. Do cytosine guanine dinucleotide (CpG) fragments induce vasoactive neuropeptides mediated fatigue-related auto immune disorders. *Med Hypoth.*,2005;65(2):370-373.
16. Mc Gowan PO. Epigenetics in mood disorders. *Environ Health Prev Med.*,2008,13(1):16-24.
17. Dauncey MJ. Nutrition, the brain and cognitive decline: insights from epigenetic. *Eur J Clin Nutr.*, 2014,68(11):1179-1185.
18. Peterson CL et al. Histones and histone modifications. *Curr Biol*, 2004; 14:R546-51.
19. Song F et al. Associations of tissue-specific differentially methylated regions with differential gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005; 102:3336-41.
20. Gokul G et al. DNA methylation and cancer. *Subcell Biochem*, 2013; 61:597-625.
21. Barchitta M et al. LINE-1 hypomethylation in blood and tissue samples as an epigenetic marker for cancer risk: a systematic review and metaanalysis. *PLoS One*, 2014; 9(10):e109418.
22. Barciszewska AM et al. The degree of global DNA hypomethylation in peripheral blood correlates with that in matched tumor tissues in several neoplasia. *PLoS One*, 2014; 9(3) :e92599.
23. van Guldener et al. Hyperhomocysteinemia, vascular pathology and endothelium dysfunction. *Semin Thromb.Hemost*, 2000; 26,281-289.
24. Ansari R et al. Hyperhomocysteinemia and neurological disorders: a review. *J Clin Neurol*, 2014; 10(4):281-8.
25. Khanna S et al. Homocysteine in neurological disease: a marker or a cause ? *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2011; 10:361-9.
26. Kim H and Lee KJ. Serum homocysteine levels are correlated with behavioral and psychological symptoms of Alzheimer's disease ; *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2014; 10 :1887-96.
27. Zheng Z et al. Correlation between behavioural and psychological symptoms of Alzheimer type dementia and plasma homocysteine concentration. *Biomed Res Int*, 2014 ; 2014 :38349431.
28. Petras M et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for the neuronal system disorders. *J Physiol Pharmacol* 2014; 65(1):15-23.
29. Kennedy BP et al. Elevated S adenosylhomocysteine in Alzheimer brain: influence on methyltransferases and cognitive functions. *J Neural Transm*, 2004; 111:547-567.
30. Mann DA. Epigenetics in liver disease. *Hepatology*, 2014; 60:4, 1418-1425.
31. Obeid R. The metabolic burden of methyl donor deficiency with focus on the betaine homocysteine methyltransferase pathway. *Nutrients*, 2013; 5(9):3481-95.
32. Miller AL. The methylation, neurotransmitter and antioxidant connections between folate and depression. *Alt Med Rev*, 2008,13:216-225
33. de Vega WC et al. DNA methylation modifications associated with chronic fatigue. *PLoS One*, 2014, 9(8): e104757.
34. James SJ et al. Elevation of S-adenosylhomocysteine and DNA hypomethylation: potential epigenetic mechanisms for homocysteine related pathology. *J Nutr*, 2003; 132: 2361S-6S.
35. Zaina S et al. Nutrition and aberrant DNA methylation patterns in atherosclerosis: more than just hyperhomocysteinemia? *J Nutr*, 2005; 135:5-8.
36. Astorg P et al. Association of folate intakes with the occurrence of depressive episodes in middle-aged French menopausal women. *Br J Nutr.*, 2008,100(1): 183-7.
37. Crider KS et al. Folate and DNA methylation : a review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role; *Adv Nutr*, 2012; 3(1):21-38.
38. Rampersaud GC et al. Genomic DNA methylation decreases in response to moderate folate depletion in elderly women. *Am J Clin Nutr*, 2000; 72:998-1003.
39. Salbaum JM et Kappen C. Genetic and epigenomic footprints of folate. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2012; 108:129-58.
40. Pufulete M et al. Folate, DNA methylation and colorectal cancer. *Proc Nutr Soc*, 2003; 62(2):437-45.
41. Zeng R et al. The effects of folate fortification on folic acid-based homocysteine-lowering intervention and stroke risk: a meta analysis. *Public Health Nutr*, 2014,Oct.
42. Liu Y et al. The effect of homocysteine lowering therapy with folic acid on FMD in patients with coronary artery diseases: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*, 2014; 235(1):31-5.
43. Zappacosta B et al. Homocysteine lowering by folate rich diet or pharmacological supplementation in subjects with moderate hyperhomocysteinemia. *Nutrients*, 2013; 5(5):1531-43.
44. Zhao G et al. Use of folic acid and vitamin supplementation among adults with depression and anxiety: a cross-sectional, population-based survey. *Nutr J*, 2011; 10:102.
45. Nelson JC. The evolving story of folate in depression and the therapeutic potential of l methylfolate. *Am J Psychiatry*, 2012; 169(12):1223-5.
46. Fava M et al. Evidence for the use of l methylfolate combined with antidepressants in MDD. *J Clin Psychiatry*, 2011; 72(8):e25.
47. Farah A. The role of l methylfolate in depressive disorders. *CNS Spectr*, 2009; 14(1 Suppl2):2-.
48. Pietrzik K et al. Folic acid and 5 methyltetrahydrofolate comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet*, 2010; 49(8) :535-48.
49. Scaglione F et Panzavolta G. Folate, folic acid and 5CH3tetrahydrofolate are not the same thing. *Xenobiotica*, 2014, Feb 4.
50. Leemans L. Does 5 methylTHF offer any advantage over folic acid? *J Pharm Belg*, 2012; (4):16-22.
51. Shelhub J et Paul L. Folic acid fortification: why not vitamin B12 also? *Biofactors*, 2011; 37(4):269-71.
52. Cook S et Hess OM. Homocysteine et vitamins B. *Handb Exp Pharmacol*, 2005; 170 :325-38.
53. Moat SJ et al. Effect of riboflavin status on the homocystein-lowering effect of folate in relation to the MTHFR genotype. *Clin Chem*, 2003; 49(2):295-302.
54. Kirsch SH et al. One year B vitamins increases serum and whole blood folate forms and lowers plasma homocysteine in older germans. *Clin Chem Lab Med*, 2014 Octobre 6.
55. Cheng D et al. B Vitamin supplementation improves cognitive function in the middle aged and elderly with hyperhomocysteinemia. *Nutr Neurosci*, 2014 June.
56. Ueland PM. Choline and betaine in health and disease. *J Inherit Metab Dis*, 2011; 34(1):3-15.
57. Imbard A et al. Plasma choline and betaine correlate with serum folate, plasma S adenosyl methionine and S adenosyl homocysteine in healthy volunteers. *Clin Chem Lab Med*, 2013; 51(3) :683-92.
58. Zeisel SH. Nutritional genomics: Defining the dietary requirements and effects on choline. *Nutr*, 2011; doi :103945/jn110.130369.
59. Hollenbeck CB. The importance of being choline. *J Am Dietetic Assoc*, 2010; 110(8):1162-1165.
60. Wallace JM et al. Choline supplementation and measures of choline and betaine status: a randomized, controlled trial in postmenopausal women. *Br J Nutr*, 2012; 108:1264-1271.
61. Lever M et Slow S. The clinical significance of betaine, an osmolyte with a key role in methyl group. *Clin Biochem*, 2010; 43(9) :732-44.
62. Craig S. Betaine in human nutrition. *Am J Clin Nutr*, 2004; 80(3):539-549.
63. Atkinson W et al. Dietary and supplementary betaine: effects on betaine and homocysteine concentrations in males. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2009; 19(11):767-73.
64. Barak AJ et al. S-adenosylmethionine generation and prevention of alcoholic fatty liver by betaine. *Alcohol*, 1994; 11:501-503.
65. Steenge GR et al. Betaine supplementation lowers plasma homocysteine in healthy men and women. *J Nutr*, 2003; 133:1291-5.
66. Mc Rae MP. Betaine supplementation decreases plasma homocysteine in healthy adult participant. A meta-analysis. *J Chiropract Med*, 2013; 12(1):20-25.
67. Olthof MR et al. Low doses betaine supplementation leads to immediate and long term lowering of plasma homocystein in healthy men and women. *J Nutr*, 2003; 133(12):4135-8.
68. Schwab U et al. Betaine supplementation decreases plasma homocysteine concentrations but does not affect body weight, body composition, or resting energy expenditure in human subjects. *Am J Clin Nutr*, 2002; 76(5):961-967.
69. Nurk E et al. plasma free choline, betaine, and cognitive performance: the Hordaland Health Study. *Br J Nutr*, 2013; 109:511-519.



12/14, Rond-Point des Champs-Élysées - 75008 PARIS  
Tél. : 01 53 53 14 08 - Fax : 01 53 53 14 00

E. Mail : [info@iepp-fr.com](mailto:info@iepp-fr.com)  
Site Internet : [www.iepp-fr.com](http://www.iepp-fr.com)

