



## BIPI CARDIO

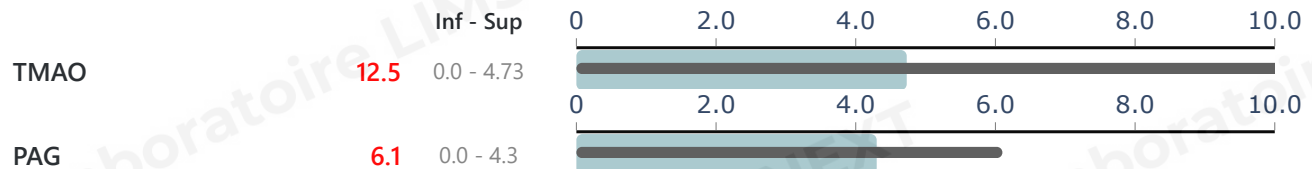


lms  
LABORATOIRE  
D'ANALYSES MÉDICALES  
mbnext group  
EUROPE

### Homocystéine



### Métabolites microbiote intestinal



## AVANT-PROPOS

Les maladies cardiovasculaires restent une cause majeure de mortalité prématurée et ce malgré les traitements largement prescrits qui visent à réduire le taux de cholestérol, considéré comme le coupable meurtrier de cette épidémie morbide. De nombreuses études suggèrent fortement que l'hypercholestérolémie est une conséquence et non la cause des affections cardiovasculaires. Depuis plusieurs années, de nouveaux biomarqueurs indépendants sont incriminés comme facteur étiopathogéniques dont, entre autres, l'hyperhomocystéinémie et des taux élevés de deux métabolites endothélio-toxiques issus du microbiote intestinal : le **TMAO (triméthylamine oxyde)** et le **PAG (phénylacétylglucosamine)**.

Le **BIPI CARDIO** évalue ces trois biomarqueurs et a le potentiel de pouvoir proposer à votre patient une prise en charge juste de prévention cardiovasculaire primaire et secondaire!

### Profil perturbé :

Le **BIPI CARDIO** de votre patient présente certaines anomalies significatives concernant les paramètres analysés. En effet, certaines valeurs mesurées chez votre patient ne sont pas dans les normes santé. Il est donc encouragé d'optimiser ces valeurs par des adaptations alimentaires et/ou la prise de compléments adéquats.

Les perturbations détectées sont les suivantes :

## Homocystéine

### Homocystéine ↗

**Physiologie :** L'homocystéine est un métabolite intermédiaire au carrefour de deux voies métabolique essentielles pour le fonctionnement de notre organisme : la méthylation et la trans-sulfuration. La méthylation concerne plus d'une centaine de réactions biochimiques comprenant : la régulation épigénétique, la détoxification, le métabolisme des neuromédiateurs, la synthèse de la carnitine, de la créatine et de la mélatonine. La trans-sulfuration concerne la synthèse du sulfate de la cystéine, de glutathion réduit et de la taurine. En plus d'être associée à un déficit de méthylation et/ou de transulfuration, l'hyperhomocystéinémie représente un risque accru de maladies vasculaires dont l'hypertension, les troubles de l'érection le accidents vasculaires cardiaques et cérébraux.

**Excès :** Le taux d'homocystéine de votre patient est anormalement augmenté. Plusieurs études récentes indiquent qu'un taux élevé d'homocystéine est associé à un risque accru de morbidité et mortalité cardiovasculaire et oncologique, de troubles cognitifs et affectifs, d'infertilité, de trouble de la détoxification, entre autres... L'hyperhomocystéinémie est le plus souvent liée à une carence fonctionnelle en vitamine B9 (acide folique) mais peut également être due à un apport insuffisant de vitamine B12 ou de vitamine B6. Il est dès lors important de vérifier les taux de ces vitamines chez votre patient et de corriger les carences éventuelles observées. La concentration optimale santé de l'homocystéinémie est égale ou inférieure à 8 micro-molaires.

Un pourcentage élevé d'individus présente un polymorphisme d'une enzyme impliquée dans le métabolisme de l'homocystéine qui altère le bon fonctionnement du cycle de la méthylation. Il s'agit de la MTHFR (méthylène tétrahydrofolate réductase). Il pourrait être intéressant de rechercher ce polymorphisme chez votre patient pour corriger efficacement cette hyperhomocystéinémie

**Conseils nutritionnels et micronutritionnels :** Il est important de déterminer le statut de votre patient en vitamine B6, B9 (érythrocytaire) et B12 active (méthylcobalamine). En cas de carence en vitamine B9, les meilleures sources alimentaires sont les abats (en particulier le foie) les légumineuses, les céréales non raffinées, les épinards, les brocolis, les graines de tournesol,...En cas de carence en vitamine B6, les meilleures sources alimentaires sont la volaille, le foie, le saumon, la morue, les pois chiches, les pistaches,...En cas de carence en vitamine B12, les meilleures sources alimentaires sont les palourdes, le foie, le rognon, les abats, les sardines, les œufs... Une supplémentation personnalisée et précise en fonction du statut spécifique de votre patient pour les vitamines B6, B9 et B12 peut être prescrite. Une telle supplémentation s'est avérée efficace pour normaliser le taux d'homocystéine. Doses journalières recommandées : B6 : 2 mg/jour; B9 : 200 µg/jour; B12 : 2,5 µg/jour. L'objectif est de normaliser le taux d'homocystéine même si le taux des vitamines est supérieur à la normale. Il est important de contrôler le taux d'homocystéine et des vitamines B6, B9 et B12 après trois mois de supplémentation et d'adapter les doses en fonction des taux atteints.

### Références

- 1: Guieu R, Ruf J, Mottola G. Hyperhomocysteinemia and cardiovascular diseases. Ann Biol Clin (Paris). 2022 Feb 1;80(1):7-14.
- 2: Guéant JL, Guéant-Rodriguez RM, Oussalah A, Zuily S, Rosenberg I. Hyperhomocysteinemia in Cardiovascular Diseases: Revisiting Observational Studies and Clinical Trials. Thromb Haemost. 2023 Mar;123(3):270-282.
- 3: Andrews SG, Koehle AM, Paudel D, Neuberger T, Ross AC, Singh V, Bottiglieri T, Castro R. Diet-Induced Severe Hyperhomocysteinemia Promotes Atherosclerosis Progression and Dysregulates the Plasma Metabolome in Apolipoprotein-E-Deficient Mice. Nutrients. 2024 Jan 23;16(3):330.
- 4: Prasad K. Atherogenic Effect of Homocysteine, a Biomarker of Inflammation and Its Treatment. Int J Angiol. 2024 Jul 8;33(4):262-270.
- 5: Chatterjee B, Fatima F, Seth S, Sinha Roy S. Moderate Elevation of Homocysteine Induces Endothelial Dysfunction through Adaptive UPR Activation and Metabolic Rewiring. Cells. 2024 Jan 24;13(3):214.
- 6: Bruk G, Rostomov F, Tyulekbayeva D, Alexey I, Nasirov S, Almanova E, Sharipova E, Dzedaeva A. HYPERHOMOCYSTEINEMIA AS A CAUSE OF ERECTILE DYSFUNCTION. Georgian Med News. 2024 May; (350):54-56.
- 7: Tian W, Ju J, Guan B, Wang T, Zhang J, Song L, Xu H. Role of hyperhomocysteinemia in atherosclerosis: from bench to bedside. Ann Med. 2025 Dec;57(1):2457527.
- 8: Jakubowski H, Witucki Ł. Homocysteine Metabolites, Endothelial Dysfunction, and Cardiovascular Disease. Int J Mol Sci. 2025 Jan 16;26(2):746.

## Métabolites microbiote intestinal

### TMAO ↗

**Physiologie :** Le TMAO est l'oxyde de triméthylamine. Il provient de l'oxydation hépatique de la triméthylamine, un métabolite produit par le microbiote via transformation de la L-carnitine et/ou de la choline. Des travaux récents ont démontré que le TMAO exerce une activité endothélio-toxique et pourrait être un facteur de risque de développement d'athérosclérose et des maladies cardiovasculaires associées. Le taux de TMAO est lié à l'entérotipe du microbiote du patient, son profil de détoxification hépatique mais surtout à son alimentation.

**Excès :** Votre patient présente un taux anormalement élevé de TMAO. Celui-ci est prédictif d'un risque accru de maladie cardiovasculaires (crise cardiaque, accident vasculaire cérébral) chez des personnes ne présentant, jusque-là, aucun signe ou facteur de risque. De nombreuses études récentes ont validé le TMAO comme nouveau marqueur indépendant de risque cardiovasculaire.

**Conseils nutritionnels et micronutritionnels :** Il est recommandé de vérifier la présence chez votre patient d'une éventuelle dysbiose (analyse DMI) et de la corriger si cela est le cas. Cependant, un taux élevé de TMAO peut être présent sans dysbiose et lié à l'entérotipe (composition de son microbiote personnel) spécifique de votre patient. Dans ce cas, il conviendra de limiter la consommation de viande et d'aliments riches en choline (œufs, fromages, crustacés...). Il est néanmoins possible de réduire la production de TMAO en consommant ces aliments avec du vin riche en resvératrol, de l'huile d'olive, du vinaigre balsamique et de l'ail. Un contrôle du taux de TMAO est conseillé deux à trois mois après les corrections alimentaires recommandées au patient.

### Références

- 1: Canyelles M, Borrás C, Rotllan N, Tondo M, Escolà-Gil JC, Blanco-Vaca F. Gut Microbiota-Derived TMAO: A Causal Factor Promoting Atherosclerotic Cardiovascular Disease? Int J Mol Sci. 2023 Jan 18;24(3):1940.
- 2: Thomas MS, Fernandez ML. Trimethylamine N-Oxide (TMAO), Diet and Cardiovascular Disease. Curr Atheroscler Rep. 2021 Feb 17;23(4):12.
- 3: Guasti L, Galliazzo S, Molaro M, Visconti E, Pennella B, Gaudio GV, Lupi A, Grandi AM, Squizzato A. TMAO as a biomarker of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. Intern Emerg Med. 2021 Jan;16(1):201-207.
- 4: Wu WK, Lo YL, Chiu JY, Hsu CL, Lo IH, Panyod S, Liao YC, Chiu THT, Yang YT, Kuo HC, Zou HB, Chen YH, Chuang HL, Yen JY, Wang JT, Chiu HM, Hsu CC, Kuo CH, Sheen LY, Kao HL, Wu MS. Gut microbes with the gut genes determine TMAO production from L-carnitine intake and serve as a biomarker for precision nutrition. Gut Microbes. 2025 Dec;17(1):2446374.
- 5: Garcia-Fernandez H, Alcalá-Díaz JF, Quintana-Navarro GM, Lopez-Moreno J, Luque-Cordoba D, Ruiz-Díaz Narvaez E, Arenas-de Larriva AP, Gutierrez-Mariscal FM, Torres-Peña JD, Rodríguez-Cano D, Luque RM, Priego-Capote F, Lopez-Miranda J, Camargo A. Trimethylamine Oxidation into the Proatherogenic Trimethylamine N-Oxide Is Higher in Coronary Heart Disease Men: From the CORDIOPREV Study. World J Mens Health. 2025 Jan;43(1):249-258.
- 6: Vakadaris G, Korovesis T, Balomenakis C, Papazoglou AS, Papadakis SP, Karniadakis I, Moysidis DV, Arvanitakis K, Germanidis G, Brilakis ES, Milkas A. Prognostic Value of Serum TMAO Measurement in Patients with STEMI: A Systematic Literature Review. Curr Vasc Pharmacol. 2025 Jan 7.
- 7: Yang X, Wang Y, Feng Y, Wang F, Gao L, Wang Y. Trimethylamine oxide promotes myocardial fibrosis through activating JAK2-STAT3 pathway. Biochem Biophys Res Commun. 2025 Mar 1;750:151390.
- 9: Aksoyalp ZŞ, Erdoğan BR, Aksun S, Sözmen MK, Aksun M, Buharalıoğlu CK, Altıncı-Karahan N, Turgut NH, Kaya-Temiz T. Trimethylamine N-oxide as a potential prognostic biomarker for mortality in patients with COVID-19 disease. Adv Med Sci. 2025 Feb 5;S1896-1126(25)00012-4.
- 9: Yang HH, Chen YC, Liu CH, Hsu BG. Serum Trimethylamine N-Oxide Levels as a Predictor of Peripheral Arterial Disease in Kidney Transplant Recipients. Med Sci Monit. 2025 Feb 4;31:e947197.

### PAG ↗

**Physiologie :** Le PAG, (phénylacétylalanine) est un métabolite issu du microbiote intestinal récemment lié cliniquement et mécaniquement aux maladies cardiovasculaires, notamment à l'infarctus du myocarde et à l'insuffisance cardiaque. Il provient de la métabolisation par certaines bactéries intestinales de la phénylalanine, un acide aminé essentiel en acide phénylpyruvique qui sera rapidement transformé per le foie en phénylacétylalanine. Des travaux récents ont démontré que le PAG augmente l'agrégabilité des plaquettes et le risque de thrombose, il module l'activité des récepteurs adrénergiques au niveau des cardiomyocytes.

**Excès :** Votre patient présente un taux anormalement élevé de PAG. Celui-ci est prédictif d'un risque accru de maladie cardiovasculaires (crise cardiaque et insuffisance myocardique), chez des personnes ne présentant aucun signe ou facteur de risque. Des études récentes montrent que des taux élevés de PAG représentent un risque indépendant de pronostic de morbidité (décompensation cardiaque) et mortalité cardiovasculaire(infarctus).

**Conseils nutritionnels et micronutritionnels :** Il est recommandé de vérifier la présence chez votre patient d'une éventuelle dysbiose (analyse DMI) et de la corriger si cela est le cas. Cependant, un taux élevé de PGA peut être présent sans dysbiose et lié à l'entérotipe (composition de son microbiote personnel) spécifique de votre patient. Dans ce cas, il conviendra de limiter la consommation d'aliments riches en phénylalanine (voir liste ci-dessous).

Aliment (100 g)	Phénylalanine (mg)	Aliment (100 g)	Phénylalanine (mg)
Parmesan	2234	Spiruline	2777
Bifteck	1603	Tofu	2334
Dinde	1527	Haricot mungo	1473
Veau	1410	Noix	1442
Brie	1158	Lentilles	1383
Mozzarella	1127	Fèves	586
Thon - Saumon	1101	Poireau	559
Roquefort	1023	Poivron	550
Oeuf	747	Blé complet	531
Feta	675	Petits pois	200

## Références

- Song Y, Wei H, Zhou Z, Wang H, Hang W, Wu J, Wang DW. Gut microbiota-dependent phenylacetylglutamine in cardiovascular disease: current knowledge and new insights. *Front Med.* 2024 Feb;18(1):31-45.
- Zhu Y, Dwidar M, Nemet I, Buffa JA, Sangwan N, Li XS, Anderson JT, Romano KA, Fu X, Funabashi M, Wang Z, Keranahalli P, Battle S, Tittle AN, Hajjar AM, Gogonea V, Fischbach MA, DiDonato JA, Hazen SL. Two distinct gut microbial pathways contribute to meta-organismal production of phenylacetylglutamine with links to cardiovascular disease. *Cell Host Microbe.* 2023 Jan 11;31(1):18-32.e9.
- Romano KA, Nemet I, Prasad Saha P, Haghikia A, Li XS, Mohan ML, Lovano B, Castel L, Witkowski M, Buffa JA, Sun Y, Li L, Menge CM, Demuth I, König M, Steinhagen-Thiessen E, DiDonato JA, Deb A, Bäckhed F, Tang WHW, Naga Prasad SV, Landmesser U, Van Wagoner DR, Hazen SL. Gut Microbiota-Generated Phenylacetylglutamine and Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2023 Jan;16(1):e009972
- Saha PP, Gogonea V, Sweet W, Mohan ML, Singh KD, Anderson JT, Mallela D, Witherow C, Kar N, Stenson K, Harford T, Fischbach MA, Brown JM, Karnik SS, Moravec CS, DiDonato JA, Naga Prasad SV, Hazen SL. Gut microbe-generated phenylacetylglutamine is an endogenous allosteric modulator of  $\beta$ 2-adrenergic receptors. *Nat Commun.* 2024 Aug 6;15(1):6696.
- Poesen R, Claes K, Evenepoel P, de Loor H, Augustijns P, Kuypers D, Meijers B. Microbiota-Derived Phenylacetylglutamine Associates with Overall Mortality and Cardiovascular Disease in Patients with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2016 Nov;27(11):3479-3487.
- Awoyemi A, Hov JR, Trøseid M. Phenylacetylglutamine From the Gut Microbiota: A Future Therapeutic Target in Heart Failure? *Circ Heart Fail.* 2023 Jan;16(1):e010222.
- Tang WHW, Nemet I, Li XS, Wu Y, Haghikia A, Witkowski M, Koeth RA, Demuth I, König M, Steinhagen-Thiessen E, Bäckhed F, Fischbach MA, Deb A, Landmesser U, Hazen SL. Prognostic value of gut microbe-generated metabolite phenylacetylglutamine in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2024 Feb;26(2):233-241. doi: 10.1002/ejhf.3111.
- Zheng S, Liu Z, Liu H, Lim JY, Li DW, Zhang S, Luo F, Wang X, Sun C, Tang R, Zheng W, Xie Q. Research development on gut microbiota and vulnerable atherosclerotic plaque. *Heliyon.* 2024 Feb 8;10(4):e25186.
- Zong X, Fan Q, Yang Q, Pan R, Zhuang L, Tao R. Phenylacetylglutamine as a risk factor and prognostic indicator of heart failure. *ESC Heart Fail.* 2022 Aug;9(4):2645-2653.
- Zhao P, Dong N, Wang Y, Zhao S, Tian Y, Qin Z, Ban X, Han F, Meng L, Yang F, Wang Y, Wu Y, Yu Z, Xu Q, Li X, Li S, Liu H, Fang S, Xie W, Yu B, Liu X, Tian J. Association of Circulating Phenylacetylglutamine With Multi-Vessel Coronary Disease Severity and Outcomes in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc.* 2025 Jan 23:e038175.
- Heianza Y, Tiwari S, Wang X, Watrous JD, Rexrode KM, Hu FB, Alotaibi M, Jain M, Sun Q, Manson JE, Qi L. Gut-Microbiota-Related Metabolite Phenylacetylglutamine and Risk of Incident Coronary Heart Disease among Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024 Jul 30:dgae525
- Wang G, He Q, Shuai W, Yang H, Kong B, Lu S, Gong Y. The gut microbial metabolite phenylacetylglutamine increases susceptibility to atrial fibrillation after myocardial infarction through ferroptosis and NLRP3 inflammasome. *Apoptosis.* 2025 Feb;30(1-2):210-225.
- Xu X, Jia L, Qiao B, Gong Y, Gao S, Wang Y, Du J. Changes in Phenylacetylglutamine Levels Provide Add-On Value in Risk Stratification of Hypertensive Patients: A Longitudinal Cohort Study. *Metabolites.* 2025 Jan 20;15(1):64.
- Canyelles M, Borràs C, Rotllan N, Tondo M, Escolà-Gil JC, Blanco-Vaca F. Gut Microbiota-Derived TMAO: A Causal Factor Promoting Atherosclerotic Cardiovascular Disease? *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 18;24(3):1940.
- Thomas MS, Fernandez ML. Trimethylamine N-Oxide (TMAO), Diet and Cardiovascular Disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2021 Feb 17;23(4):12.
- Guasti L, Galliazzo S, Molaro M, Visconti E, Pennella B, Gaudio GV, Lupi A, Grandi AM, Squizzato A. TMAO as a biomarker of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med.* 2021 Jan;16(1):201-207.