



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2018

Thèse N°235

L'hyperhomocystéinémie, prévalence chez une population de sujets diabétiques

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 18/10/2018

PAR

Mlle. **Fatima LACHGAR**

Née le 19 Octobre 1990 à Taroudant

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Hyperhomocystéinémie – Diabète type 2 – Prévalence – Homocystéine
Complications cardiovasculaires – Hôpital militaire

JURY

Mr.	A. BOUKHIRA Professeur de Biochimie-chimie	PRESIDENT
Mme.	S. CHELLAK Professeur de Biochimie-chimie	RAPPORTEUR
Mr.	H. BAIZRI Professeur agrégé d'Endocrinologie et maladies métaboliques	JUGES



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك

التي أنعمت عليّ وعلى والديّ

وأن أعمل صالحاً ترضاه

وأصلح لي في ذريّتي

إنّي تبت إليك و إنّي من المسلمين"

صدق الله العظيم





Serment d'hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.





*LISTE
DES PROFESSEURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie

AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOUAÏTY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SARF Ismail	Urologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	TASSI Noura	Maladies infectieuses

ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICHY Mohamed Amine	Urologie

BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELKHOUS Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie B	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	RADA Noureddine	Pédiatrie A
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	RAFIK Redda	Neurologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie

EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZYANI Mohammed	Médecine interne

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	Hammoune Nabil	Radiologie
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	JALLAL Hamid	Cardiologie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie

AMINE Abdellah	Cardiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BABA Hicham	Chirurgie générale	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BELBACHIR Anass	Anatomie-pathologique	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio - Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHRAA Mohamed	Physiologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-pathologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie

ELBAZ Meriem	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ELOATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	TAMZAOURTE Mouna	Gastro - entérologie
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio-organique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	YASSIR Zakaria	Pneumo- phtisiologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
HAMMI Salah Eddine	Médecine interne	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-Vasculaire



DEDICACES

Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »

Marcel Proust.



Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que...

je dédie cette thèse ...

A Ma très chère mère Mme. Aïcha NEAAMANI

A une personne qui m'a tout donné sans compter. Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur l'amour, le dévouement et le respect que je porte pour toi.

Merci d'avoir été toujours là pour moi, un grand soutien tout au long de mes études. Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités humaines, et ta générosité hors pair.

J'espère que ta bénédiction m'accompagnera toujours...

Je t'aime MAMAN...

A Mon très cher père M. Ali LACHGAR

Aucune dédicace ne saurait exprimer tout ce que je ressens pour vous.

De tous les pères, tu as été le meilleur, tu as su m'entourer d'attention et d'amour, m'inculquer les valeurs nobles de la vie, m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.

Que Dieu te préserve des malheurs de la vie afin que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin...

J'aimerais pouvoir te rendre tout l'amour et la dévotion que tu nous as offerts, mais une vie entière n'y suffirait pas. J'espère au moins que ce modeste travail y contribuera en partie...

Je t'aime PAPA...

A ma très chère sœur Naïma:

C'est avec un amour très intense que je t'offre ce modeste travail. Tu as toujours été pour moi l'amie et la complice. Ton affection et ton soutien m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie. Tu es la personne sur qui je pouvais toujours compter.

Je te remercie pour tous les moments de plénitude que l'on a partagés. Je suis et je serai toujours fière de toi.

Je te souhaite du fond de cœur un avenir plein de bonheur et de réussite.

J'implore Dieu qu'il te garde & te procure santé & longue vie.

Je t'aime énormément

A ma très chère sœur Aziza (zizoo) et son mari Abdellah :
Tu as été à mes cotés pendant toutes ces années, et même pendant les étapes de ce travail, je t'en suis très reconnaissante. Aucune dédicace ne peut exprimer la profondeur des sentiments fraternels et d'amour, d'attachement que j'éprouve à votre égard. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection en souvenirs de notre indéfectible union qui s'est tissée au fil des jours. Puisse dieu vous protéger, garder et renforcer notre fraternité.

A ma très chère sœur Rachida et son mari Abdelkader:
En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous. Malgré la distance, vous êtes toujours dans mon cœur. Je vous remercie pour votre hospitalité sans égal et votre affection si sincère. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A mes très chers frères Rachid et Mohamed :
J'espère que vous trouverez dans cette thèse l'expression de mon amour, ma sympathie et ma grande gratitude. Je suis très reconnaissante pour le bonheur que vous m'apportez, pour votre aide et vos encouragements. Je vous remercie infiniment. J'implore Dieu qu'il vous apporte tout le bonheur et toute la réussite et vous aide à réaliser tous vos rêves. Je vous adore !

A mes petits Fatima Ezzahra et Anir :
Mes petits, mes mots seront incapables de décrire l'amour que je ressens pour vous. Votre présence me procure beaucoup de bonheur. Que Dieu le plus grand vous bénies et vous protège de tout mal, et vous accorde une longue vie pleine de bonheur, et de réussite.

A ma très chère amie soumia BEKAR (bamsi) ou plutôt chère sœur:
Sans toi les études médicales n'auraient pas été les mêmes. Nos fous-rires et notre bonne humeur ont su faire face à toutes les épreuves imposées par ce parcours en médecine, et pour cela, merci. ... Merci de toujours être là au bon moment, merci pour tes sourires, ton soutien, tes repas délicieux, bref, merci d'exister. Nous avons vécu et partagé tellement d'évènements ensemble que tu fais partie intégrante de ma vie quotidienne. Je dédie ce travail à notre grande amitié, qui je l'espère sera éternelle.

A ma très très chère amie Hajar SAFFOUR (mjíntí) ou plutôt chère sœur:

Tu es pour moi plus qu'une amie! Je ne saurais trouver une expression témoignant de ma reconnaissance et des sentiments de fraternité que je te porte. J'ai trouvé à toi le refuge de mes chagrins et mes secrets. Nous avons passé la majeure partie de notre chemin ensemble. Un grand merci pour ton soutien, tes encouragements, ton aide. Je te souhaite tout le bonheur du monde à toi et ton mari Amine et ta future fille inchaallah.

Je dédie ce travail en témoignage de ma grande affection et en souvenir des agréables moments passés ensemble. Je vous aime fort...

*A ma très chère amie Aicha BEKAR ou plutôt chère sœur:
Pour tous les moments forts, les folies et les petites aventures qui pimentent notre jeunesse, T'avoir à mes coté depuis toutes ces années est un don du Ciel, et j'en remercie le bon Dieu. Je te souhaite toute une vie pleine de joie et de bonheur et que tu réaliseras inchaallah tous tes rêves (kamarine).*

*A Mon cher grand père maternel:
Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières. Tous les mots ne sauraient exprimer l'amour, le respect et la reconnaissance sincères que j'ai pour vous. Que Dieu vous préserve santé et longue vie.*

*A la mémoire de mon grand père paternel, Et mes grands-mères:
Qui ont été toujours dans mon esprit et dans mon cœur, je vous dédie aujourd'hui ma réussite. Que Dieu, le tout puissant, vous couvre de Sa Sainte miséricorde et vous accueille dans son éternel paradis.*

*À mes chers oncles, tantes, leurs époux et épouses
à mes chers cousins cousines:
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.*

À ma très chère amie Radia LAANAÏT:

Merci ma chérie pour tous tes conseils et tes encouragements, tu as toujours été là pour moi depuis qu'on s'est connu, de même qu'au cours de l'élaboration de ce travail, tu n'as point hésité à me soutenir et m'encourager pour aller de l'avant. Je sais que je pourrais toujours compter sur toi à n'importe quels moments. J'espère que tu trouveras dans ce travail l'expression de mon estime et de mon grand amour. Que Dieu te protège et te comble de bonheur, santé et prospérité. Je te dédie ce travail et je te souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

*À la famille de BEKAR : Mohamed BEKAR et Safia KASSEM
À la famille de SAFFOUR : Kaddour SAFFOUR et Zhour HALOUA*

*Vous êtes ma deuxième famille, merci d'être là.
Soyez assuré de mon respect le plus sincère et de toute ma reconnaissance*

*À mes très chères amies : Chaïmae, Nadia, Nour el houda, Jamila,
Sara, Ikbal, Asmae, Samira, Mouna*

*À tous les moments qu'on a passé ensemble, à tous nos souvenirs !
Je vous souhaite à tous longue vie pleine de bonheur et de prospérité. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.*

Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagés.

*À mon maître Lahcen BOULAMBA:
Grace à vous, après mon dieu, j'ai fait la médecine
Soyez assuré de mon respect le plus sincère et de toute ma
reconnaissance*

À tous ceux qui m'ont enseigné depuis la maternelle

À tous mes anciens binômes

À tous les étudiants de médecine de ma promotion

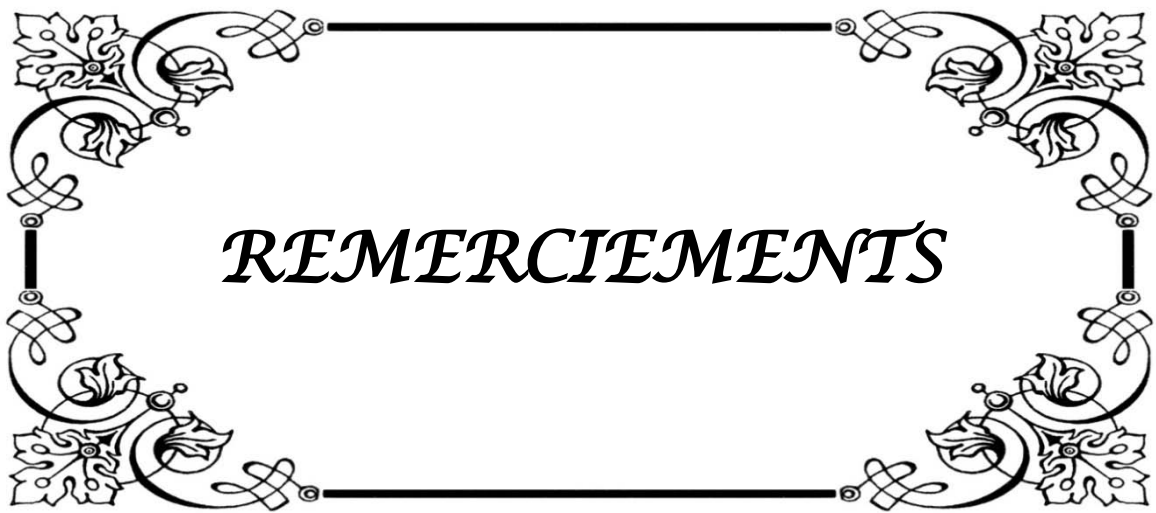
À tous ceux qui me sont si chers et que j'ai omis de citer

*À tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin, à l'élaboration de
ce travail*

A tous les diabétiques



Merci à tous !



REMERCIEMENTS



*À notre maître et Président de thèse, Pr. A. BOUKHIRA
Professeur de Biochimie- chimie à l'hôpital militaire Avicenne
Marrakech*

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury. Nous garderons de vous l'image d'un maître dévoué et serviable, et d'un homme dont la présence rassure et la parole apaise. Veuillez trouver ici le témoignage de notre profond respect et nos remerciements les plus sincères.

*À mon maître et Rapporteur de thèse, Pr. S. CHELLAK,
Professeur de Biochimie- chimie à l'hôpital militaire Avicenne
Marrakech*

Ces quelques mots ne suffisent certainement pas pour exprimer le grand honneur et l'immense plaisir que j'ai eu à travailler sous votre direction, pour vous témoigner ma profonde reconnaissance de m'avoir confié ce travail, pour le précieux temps que vous avez consacré à diriger chacune des étapes de cette thèse avec une grande rigueur et perspicacité. Votre compétence, votre dynamisme et votre rigueur ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect. Veuillez croire en l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon grand respect.

*A notre maître et juge de thèse, Monsieur H. BAÏZRI
Professeur d'Endocrinologie- Diabétologie-Maladies métaboliques
A l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech*

*Aucune expression ne saurait témoigner de notre gratitude et de la
profonde estime que nous portons à votre personne.*

*Votre rigueur, vos qualités humaine, votre disponibilité et vos
précieuses directives tout au long de la réalisation de ce travail
nous ont beaucoup impressionnés.*

*Veuillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre haute
considération, de notre profonde reconnaissance et de nos respects
les plus distingués.*

*Spécial remerciement au professeur Majda SEBBANI,
Professeure assistante d'Epidémiologie clinique.*

*Nous vous remercions vivement et Nous vous sommes très
reconnaissant pour votre aide et vos conseils et de la spontanéité et
de L'amabilité avec lesquelles vous nous accueillez à chaque fois et
pour le temps que vous nous avez accordé.*

*Veuillez trouver, chère Maître, le témoignage de notre grande
Reconnaissance et de notre profond respect.*

*A Dr Jihane BELKHIR, Dr ABAÏNO Lahoussaine, Dr Sanae, Dr
EL JADI Hamza, résidents et résidentes en Biologie et en
Endocrinologie, Hôpital militaire Avicenne*

*Votre aide a été sans pareil dans la réalisation de ce travail. Nous
tenons à vous remercier profondément pour tout le temps que vous
m'aviez accordé, votre disponibilité, gentillesse, vos
encouragements. Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères
remerciements*

*A toute l'équipe du service de biochimie,
A toute l'équipe du service d'endocrinologie,
A toute l'équipe du service de médecine interne de l'Hôpital
militaire Avicenne
A toute l'équipe du service de recherche clinique*

En témoignage de ma reconnaissance

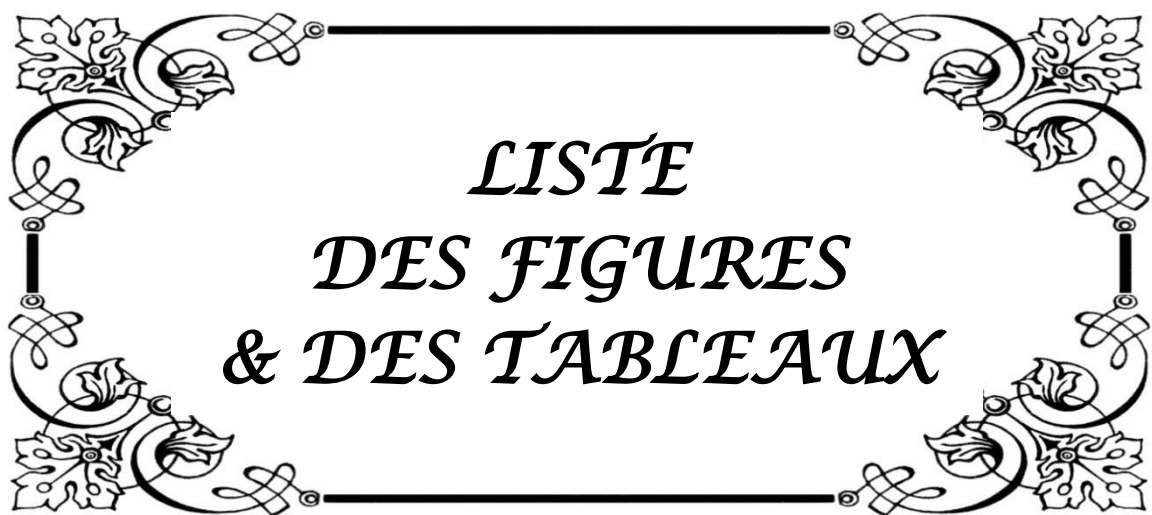


ABBREVIATIONS

Liste des abréviations

ADA	:	American Diabetes Association.
ADO	:	Antidiabétiques oraux
ADN	:	Acide Désoxyribonucléique
ALAT	:	Alanine aminotransférases
AOMI	:	Artériopathie oblitérante des membres inférieur
ASAT	:	Aspartate aminotransférases
ATCD	:	Antécédents
AVC	:	Accident vasculaire cérébral
CBS	:	Cystathionine β synthase
CT	:	Cholestérol total
DFG	:	Débit de filtration glomérulaire
DT2	:	Diabète de type 2
ECL	:	Eléctrochemiluminescence
EDTA	:	Acide éthylène diamine tétra-acétique
EPIMIL	:	Etude longitudinale en milieu militaire
FID	:	Fédération Internationale du Diabète.
FRCV	:	Facteur de risque cardio-vasculaire
GGT	:	Gamma glutamyl transpeptidases
GLDH	:	Glutamate déshydrogénase
HbA1c	:	Hémoglobine glyquée
Hcy	:	Homocystéine
HDL	:	Lipoprotéine de haute densité
HGPO	:	Hyperglycémie provoquée par voie orale
HHcy	:	Hyperhomocystéinémie
HMTase	:	Hcy S-méthyltransférase

HPLC	:	Chromatographie en phase liquide à haute performance
HTA	:	Hypertension artérielle
IC	:	Intervalle de confiance
IDM	:	Infarctus de myocarde
IMC	:	Indice de masse corporelle
IL-1 β	:	L'interleukine 1 beta
IL-6	:	L'interleukine 6
LDL	:	Lipoprotéine de basse densité
MHD	:	Mesure hygiéno-diététique
MTHFR	:	Méthylène tétrahydrofolate réductase
NAD ⁺	:	Le nicotinamide adénine dinucléotide forme oxydée
NADH,H ⁺	:	Le nicotinamide adénine dinucléotide forme réduite
NH ₃	:	Ammoniac
NO	:	Oxyde nitrique
NSE	:	Niveau socioéconomique
OMS	:	Organisation mondiale de la santé
PAL	:	Phosphatase alcaline
PNPP	:	Paranitrophényl phosphate
SAH	:	S-adénosylhomocystéine
SAHase	:	S- adénosylhomocystéine -hydrolase
SAM	:	S-adénosyl-Lméthionine
T4Libre	:	La thyroxine 4 libre
TA	:	Tension artérielle
TG	:	Triglycéride
TSH	:	La thyrostimuline
TNF	:	Facteur de nécrose tumorale
UKPDS	:	United Kingdom Prospective Diabetes Study)
Vit. B12	:	Vitamine B12



*LISTE
DES FIGURES
& DES TABLEAUX*

Liste des figures

Figure 1 : Principe du dosage de l'homocystéine

Figure 2 : Répartition des patients diabétiques selon les tranches d'âge.

Figure 3 : Répartition selon le sexe des malades étudiés

Figure 4 : Répartition des diabétiques selon le niveau socioéconomique

Figure 5 : Répartition des malades selon l'IMC

Figure 6 : Répartition des facteurs de risques cardiovasculaires dans notre étude

Figure 7 : Répartition de la population d'étude selon la durée du diabète

Figure 8 : Répartition des patients en fonction du taux de l'HbA1c

Figure 9 : Répartition des patients selon le type de traitement

Figure 10 : Répartition des macroangiopathies dans notre échantillon

Figure 11 : Prévalence de l'hyperhomocystéinémie en fonction des différents stades

Figure 12 : Répartition des diabétiques ayant une hyperhomocystéinémie selon l'âge

Figure 13 : Répartition des diabétiques ayant une hyperhomocystéinémie selon le sexe

Figure 14 : Répartition des diabétiques ayant une hyperhomocystéinémie selon le niveau socioéconomique

Figure 15 : Répartition des malades ayant une hyperhomocystéinémie selon l'IMC

Figure 16 : Répartition des facteurs de risques cardiovasculaires chez les diabétiques ayant une hyperhomocystéinémie

Figure 17 : Répartition des malades ayant une hyperhomocystéinémie selon la durée du diabète

Figure 18 : Répartition des patients ayant une hyperhomocystéinémie en fonction du taux de l'HbA1c

Figure 19 : Répartition des patients ayant une hyperhomocystéinémie selon le type de traitement

Figure 20 : Répartition des macroangiopathies chez les malades ayant une hyperhomocystéinémie

Figure 21 : Critères de diagnostic du diabète, selon l'ADA 2018.

Figure 22 : Classification du diabète selon l'OMS

Figure 23 : Répartition mondiale des diabétiques par région en 2017 en 2045 selon la FID

Figure 24 : Histoire naturelle du diabète de type 2

Figure 25 : Contribution relative des facteurs génétiques et environnementaux dans le diabète de type 2

Figure 26 : Facteurs de risque et histoire naturelle du diabète de type 2

Figure 27 : Structure chimique de l'homocystéine

Figure 28: Métabolisme de l'homocystéine

Figure 29 : Différentes formes de l'homocystéine dans le plasma humain

Liste des tableaux

- Tableau I : Paramètres biologiques mesurés, leurs techniques de mesure ainsi que les valeurs normales.
- Tableau II : La répartition des microangiopathies dans notre échantillon
- Tableau III : Association entre l'hyperhomocystéinémie et l'IMC
- Tableau IIII : Association entre l'hyperhomocystéinémie et l'âge (n=129)
- Tableau V : Association entre l'hyperhomocystéinémie et le sexe
- Tableau IV : Association entre l'hyperhomocystéinémie et l'hypertension artérielle
- Tableau V : Association entre l'hyperhomocystéinémie et la dyslipidémie
- Tableau VIII : Association entre l'hyperhomocystéinémie et la sédentarité
- Tableau IVI : Association entre l'hyperhomocystéinémie et la ménopause
- Tableau X : Association entre l'hyperhomocystéinémie et l'ancienneté du diabète
- Tableau VII : Association entre l'hyperhomocystéinémie et l'équilibre glycémique
- Tableau VIII : Association entre l'hyperhomocystéinémie et l'IDM
- Tableau XIII : Association entre l'hyperhomocystéinémie et l'AOMI
- Tableau IX : Association entre l'hyperhomocystéinémie et l'AVC
- Tableau XV : Association entre l'hyperhomocystéinémie et Les paramètres du bilan lipidique
- Tableau X : Association entre l'hyperhomocystéinémie et les paramètres du bilan rénal
- Tableau XI : Association entre l'hyperhomocystéinémie et le syndrome métabolique
- Tableau XVIII : Valeurs pathologiques d'homocystéine
- Tableau XII : Valeurs de l'homocystéine en fonction de l'âge et du sexe
- Tableau XX : Sévérité de l'hyperhomocystéinémie selon les facteurs étiologiques

Tableau XIII : Prévalence de l'hyperhomocystéinémie chez les patients diabétiques dans les différentes séries de la littérature

Tableau XIV : Association entre l'hyperhomocystéinémie et l'IMC dans les différentes études

Tableau XV : Association entre l'hyperhomocystéinémie et l'âge dans les différentes études

Tableau XVI : Association entre l'hyperhomocystéinémie et le sexe dans les différentes études

Tableau XVII : Association entre l'hyperhomocystéinémie et l'hypertension artérielle dans les différentes études

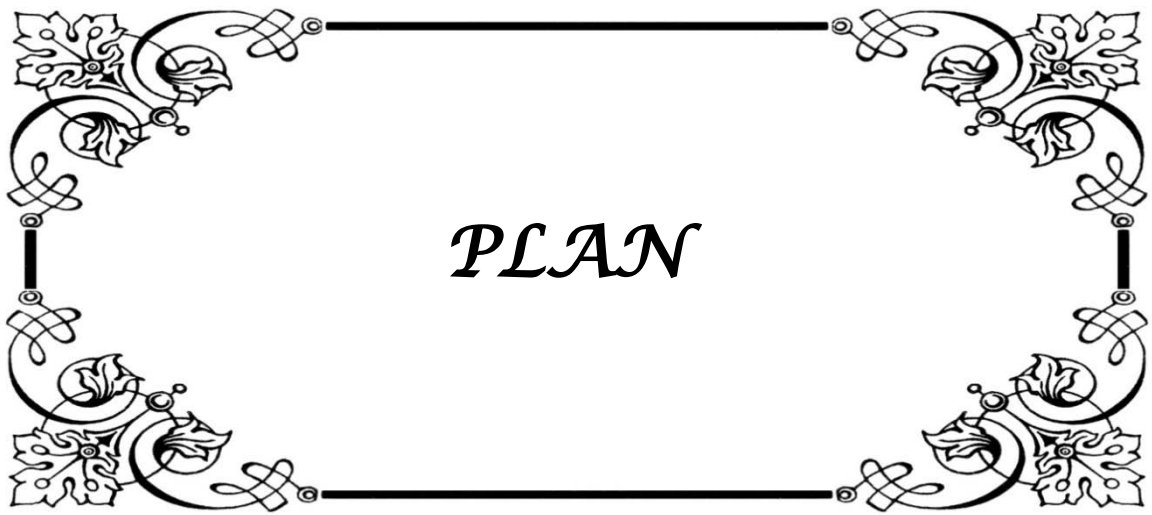
Tableau XVIII : Association entre l'hyperhomocystéinémie et l'ancienneté du diabète dans les différentes études

Tableau XIX : Association entre l'hyperhomocystéinémie et le taux d'HbA1c dans les différentes études

Tableau XX : Association entre l'hyperhomocystéinémie et le bilan lipidique dans les différentes études

Tableau XXIX : Association entre l'hyperhomocystéinémie et le bilan rénal dans les différentes études

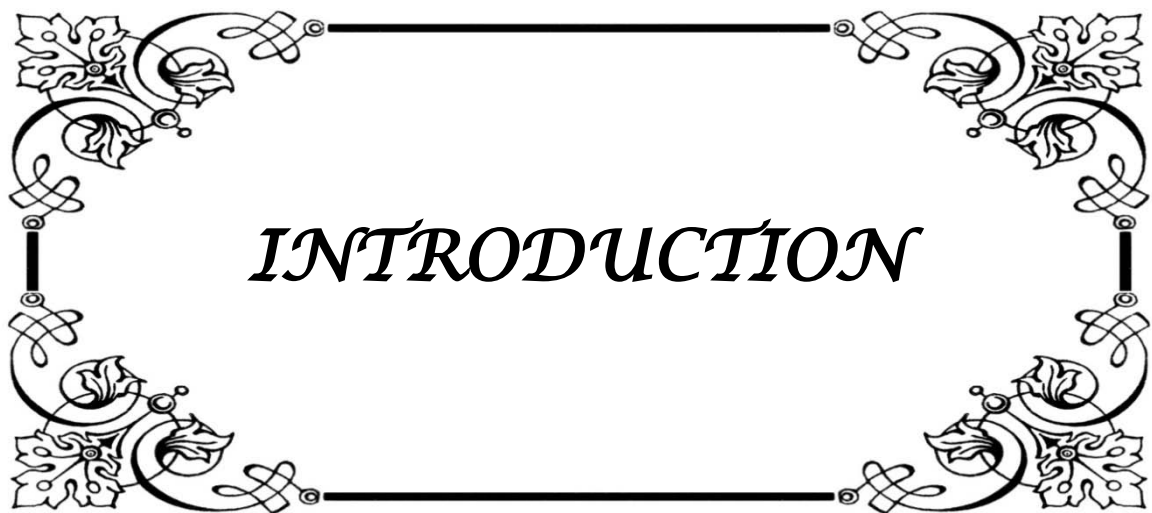
Tableau XXX : Association entre l'hyperhomocystéinémie et le syndrome métabolique dans les différentes études



PLAN

INTRODUCTION	01
PATIENTS ET MÉTHODES	04
I. Type et durée de l'étude	05
II. Population étudiée	05
1. Population cible de l'étude	05
2. Echantillonnage	05
III. Méthodes	06
1. Recueil des données	06
2. Examens biologiques	06
3. Analyse des données	11
4. Aspects éthiques	11
RÉSULTATS	12
I. Les données sociodémographiques et cliniques de la population générale	13
1. Les données sociodémographiques	13
2. Les données cliniques	15
II. Prévalence de l'hyperhomocystéinémie	20
1. Calcul de la prévalence	20
2. Caractéristiques des patients diabétiques ayant une hyperhomocystéinémie	21
III. Etude des paramètres associés à l'hyperhomocystéinémie	29
1. Mesure anthropométrique	29
2. Homocystéine et facteurs de risques cardiovasculaires	29
3. Homocystéine et diabète	33
4. Paramètres biologiques	35
5. Syndrome métabolique	36
DISCUSSION	37
Première partie : rappel bibliographique	38
I. Diabète type 2	39
1. Définition	39
2. Epidémiologie	41
3. Physiopathologie	43
4. Complications	46
II. L'homocystéine	50
1. Structure et métabolisme	50
2. Dosage de l'homocystéine	54
3. Variations physiologiques	56
4. Intérêt du dosage de l'homocystéine	57
5. Thérapeutiques de l'hyperhomocystéinémie	61
Deuxième partie : Discussion de la présente étude	63
I. Prévalence de l'hyperhomocystéinémie	65
II. Profil des patients présentant une hyperhomocystéinémie	66

III. Paramètres associés à l'hyperhomocystéinémie	67
CONCLUSION	79
RÉSUMÉS	81
ANNEXES	87
BIBLIOGRAPHIE	94



INTRODUCTION

Le diabète est une des plus grandes crises de santé mondiale du XXI^e siècle.

Chaque année, de plus en plus de personnes développent cette maladie pouvant entraîner des complications qui bouleversent la vie. En 2017 la Fédération Internationale du Diabète a estimé la prévalence mondiale du diabète à 8,8% (soit 425 millions de personnes), qui devrait atteindre 9,9% en 2045 (soit 629 millions de la population mondiale) [1].

Au Maroc, la prévalence du diabète selon l'OMS est estimée à 12,4% en 2014 [2].

Il est à noter que 12% des dépenses mondiales en soins de santé sont consacrés au traitement du diabète ; les complications associées à la maladie représentant la majeure partie du total de ces dépenses [1] ;

Parmi ces complications, les maladies cardio-vasculaires représentent d'ailleurs la première cause de mortalité dans cette population, dont l'accident vasculaire cérébral cause d'environ 80% de décès chez ces diabétiques [3], [4]. Ceci souligne l'intérêt de rechercher et de corriger tout facteur pouvant aggraver la mortalité cardio-vasculaire au cours du diabète, à savoir la dyslipidémie, l'hypertension, la sédentarité, et le tabac, sans oublier l'hyperhomocystéinémie qui est un nouveau facteur récemment prouvé.

Par définition, l'homocystéine est un acide aminé soufré résultant du catabolisme de la méthionine. Son métabolisme normal est contrôlé par les vitamines (vitamines B6, B12 et folates) dans l'alimentation. Les valeurs usuelles de l'homocystéine sont comprises entre 5 et 15 $\mu\text{mol/l}$. L'hyperhomocystéinémie peut avoir une étiologie primitive (mutation du gène MTHFR) ou secondaire à des troubles d'ordre nutritionnel ou thérapeutique [5].

Depuis les travaux de Mc Cully en 1969 [5] qui ont démontré que l'hyperhomocystéinémie était responsable de pathologies athéro-thrombotiques, des nombreux auteurs ont établi une association entre l'hyperhomocystéinémie et les maladies cardiovasculaires [6], concluant que l'hyperhomocystéinémie est également un facteur de risque d'accidents cardiovasculaires à prendre en compte dans la population générale [7],[8],[9].

La découverte d'une hyperhomocystéinémie, donc, chez le patient diabétique serait un facteur de risque aggravant de sa maladie et imposerait un renforcement des mesures diététiques et thérapeutiques.

➤ **Les objectifs :**

Notre thèse vise :

D'une part l'évaluation de la prévalence de l'hyperhomocystéinémie dans une population de diabétiques type 2,

D'autre part étudier son association avec les FRCV et certains paramètres épidémiologiques, cliniques, et biologiques de cette même population.



*PATIENTS
& MÉTHODES*

I. Type et durée de l'étude :

Il s'agit d'une étude épidémiologique transversale descriptive et analytique, portant sur 129 patients suivis pour DT2 à l'Hôpital Militaire Avicenne Marrakech, sur une période de 4 mois s'étalant du mois de Décembre 2017 au mois de Mars 2018.

II. Population étudiée :

1. Population cible de l'étude :

- La population cible était constituée de patients diabétiques type 2.

Le consentement des patients a été obtenu avant leur participation.

1.1. Critères d'inclusion :

Notre étude a concerné les patients diabétiques de types 2 et âgés de plus de 18 ans.

1.2. Critères d'exclusion :

Nous avons exclu les autres types du diabète et tout patient ayant un des facteurs pouvant influencer la concentration de l'homocystéine à savoir :

- Déficit en vitamine B12 et acide folique ;
- Insuffisance rénale chronique sévère ;
- Insuffisance hépatique ;
- Hypothyroïdie ;
- Cancers.

2. Echantillonnage :

Le recrutement des patients a été fait au service d'Endocrinologie-Diabétologie-maladies métaboliques et au service de médecine interne soit au cours de leur hospitalisation soit pendant la consultation à laquelle nous avons assisté en présence du médecin endocrinologue ou interniste.

III. Méthodes :

1. Recueil des données :

Les données ont été collectées sur une fiche d'exploitation (annexe 1), qui a permis de renseigner l'identité du patient, les facteurs de risques cardiovasculaires, son diabète, son ancienneté et ses complications et aussi les thérapies utilisées.

Un bilan biologique a été demandé pour chaque patient et les résultats ont été communiqués au médecin traitant.

2. Examens biologiques :

Le bilan global comportait les paramètres suivants :

- Glycémie à jeun
- HbA1c
- Bilan lipidique : cholestérol total, triglycérides, HDL, LDL
- Dosage de la vitamine B12 et des folates
- Bilan hépatique : ASAT, ALAT, PAL, GGT
- Bilan rénal : urée, créatinine
- TSH et T4libre
- Et l'homocystéine à laquelle nous nous intéressons le plus.

2.1. Phase pré analytique :

Cette étape est nécessaire pour un bon déroulement de la phase analytique, elle consiste en tout premier lieu à recueillir les renseignements cliniques des patients à partir des fiches d'examens établies par le thésard lui-même. En deuxième lieu, il faut s'assurer du bon déroulement du prélèvement sanguin, en respectant la procédure de réalisation ainsi que les recommandations pour le choix des tubes de prélèvement.

- ❖ Prélèvement et préparation des échantillons:
 - Le Prélèvement veineux a été recueilli sur tube contenant l'héparinate de lithium (bouchon vert) ou tube sec avec ou sans gel séparateur (bouchon rouge, bouchon jaune), pour l'ensemble des examens de routine et un tube contenant l'EDTA pour l'exécution de l'HbA1c au sang total.
 - Un jeûne de 10 à 12h a été respecté.
 - Pose du garrot moins d'une minute.
 - L'ordre de prélèvement : en 3^{ème} position pour le tube hépariné et en 4^{ème} position pour le tube à l'EDTA (après tube sec (1^{ère} position) et tube de citrate de sodium en 2^{ème} position).
 - Retournement des tubes 4 à 8 fois.
 - La centrifugation des tubes héparinés immédiatement après le prélèvement pour séparer le plasma des éléments figurés à raison de 2000 g/min pendant 15 min, ou 3000 tours/min pendant 15min.

Après centrifugation et élimination du culot, les prélèvements peuvent être conservés au maximum sept jours au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).

2.2. Phase analytique :

a. Homocystéine :

a.1. Principe d'analyse :

Un grand nombre de méthodes sont actuellement disponibles pour déterminer l'homocystéine plasmatique totale. Dans notre étude, l'homocystéine a été déterminée selon un dosage par la technique enzymatique (Homocystéine Enzymatique Assay) sur l'autoanalyseuse Cobas 6000® (Roche Diagnostics) (annexe 2).

L'homocystéine liée (forme oxydée) est d'abord réduite en Hcy libre qui est à son tour convertie enzymatiquement en s- adénosyl-méthionine (SAM), pour former de la méthionine

L'hyperhomocystéinémie, prévalence chez une population de sujets diabétiques

(Mét) et de la s- adénosyl-L-homocystéine (SAH). La SAH est déterminée par une réaction enzymatique couplée lors de laquelle elle est hydrolysée en adénosine (Ado) et Hcy.

L'Hcy est réinjectée dans le cycle de conversion, ce qui induit une amplification du signal de détection et L'adénosine formée est hydrolysée en inosine et ammoniac.

Dans la dernière étape, l'enzyme glutamate déshydrogénase (GLDH) catalyse la réaction de l'ammoniac en présence de 2-oxoglutarate et de NADH, H⁺ pour former du NAD⁺.

La concentration en Hcy de l'échantillon est directement proportionnelle à la quantité de NADH, H⁺ converti en NAD⁺ (ΔA 340nm) (figure 1).

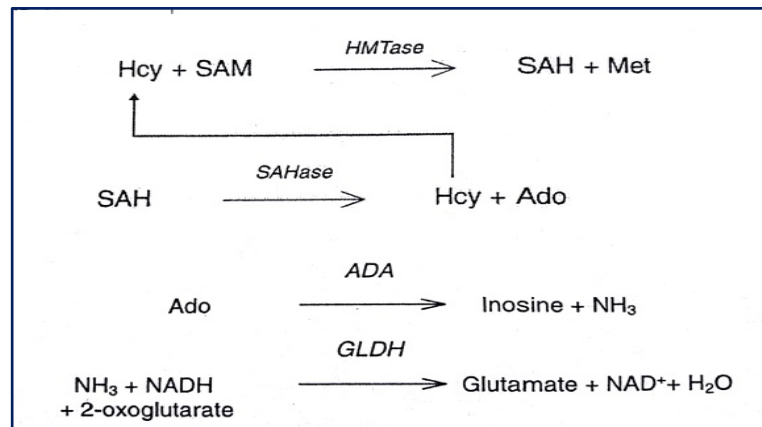


Figure 01 : Principe du dosage de l'homocystéine

HMTase : Hcy S-méthyltransférase

SAHase : SAH-hydrolase

GLDH : Glutamate déshydrogénase

a.2. Valeurs de référence :

La valeur normale de l'homocystéine varie entre : 5 et 15 $\mu\text{mol/l}$

Il est possible de définir différents niveaux d'hyperhomocystéinémie :

- Modérée : 15–30 $\mu\text{mol/l}$
- Intermédiaire : 30–100 $\mu\text{mol/l}$
- Sévère : >100 $\mu\text{mol/l}$

L'âge, la grossesse et la fonction rénale ont une influence importante. L'acide folique absorbé sous forme de complément alimentaire ou par supplémentation doit être pris en considération. On va expliquer cette influence dans la partie de discussion.

a.3. Cotation du test :

Le prix de ce test d'homocystéine à l'hôpital militaire est de 600,00 DH.

b. Autres paramètres biologiques :

Pour les autres paramètres biologiques demandés, les techniques de mesures ainsi que les valeurs normales sont mentionnées dans le tableau 1.

L'objectif de ces différents dosages était d'évaluer le statut glycémique, et lipidique, et aussi d'éliminer une insuffisance rénale sévère, une hypothyroïdie, une hépatopathie, un déficit en vitamine B12, ou en acide folique pouvant interagir avec le métabolisme de l'homocystéine. Dans notre étude 18 malades ont été éliminés à cause de l'une de ces anomalies.

Tableau I : Paramètres biologiques mesurés, leurs techniques de mesure ainsi que les valeurs normales.

Analyse biologique	Technique	Valeurs normales
Glycémie à jeun	Enzymatique (hexokinase)	3,90-6,10 mmol/L
HbA1c	HPLC	<6,0%
Cholestérol total	Enzymatique	3,6-5,2 mmol/L
TG	Enzymatique	<1,70 mmol/L
HDL	Directe à la concavoline A	>1,30 mmol/L
LDL	Directe	1,6-4,4 mmol/L
Urée	Enzymatique (uréase)	2,50-7,5 mmol/L
Créatinine	Colorimétrie/Jaffé	50-120 µmol/L
TSHus	Électrochemiluminescence (ECL) [sandwich]	0,27-4,20 µUI/ml
T4L	ECL (compétition)	12-22 pmol/L
ASAT	Enzymatique colorimétrique	<50 U/L
ALAT	Enzymatique colorimétrique	<65 U/L
PAL	PNPP, tampon AMP	35-104 U/L
GGT	G-glutamyl carboxyl-nitroamilide IFCC	8-21 U/L
Vitamine B12	ECL	141-480 pg/ml
Acide folique	ECL	4,5-32,1 ng/ml

-L'instrument utilisé pour tous ces paramètres biologiques est le Cobas 6000® (Roche diagnostic).

- Nous avons calculé le débit de filtration glomérulaire par la formule MDRD (exprimé en ml/min/1,73 m² SC).

-Le syndrome métabolique est défini selon les critères de NCEP ATP III.

2.3. Phase post analytique :

Cette dernière étape englobe la validation biologique faite par le biologiste et la transmission des résultats aux patients et /ou prescripteur.

3. Analyse des données :

La saisie des données a été faite sur le logiciel utilisé SPSS (Statistical Package for the Social Science), version 16,0 au laboratoire d'épidémiologie médicale de la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech Université CADI AYAD.

Les analyses statistiques essentiellement de type descriptif, ont fait appel au :

- Calcul des effectifs et des pourcentages, pour les variables qualitatives
- Calcul des mesures de tendances centrales (moyennes et médianes) et des mesures de dispersion (écart-type) pour les variables quantitatives.

Pour les comparaisons de variables qualitatives, un test du χ^2 a été réalisé.

Le seuil statistique (α) a été fixé à 0,05. Les valeurs de p inférieures à 0,05 étaient considérées comme significatives.

4. Aspects éthiques :

Un consentement préalable du malade pour la participation à l'étude a été demandé, avec respect de l'anonymat et de la confidentialité des dossiers et des malades.



RÉSULTATS

Dans ce chapitre, nous exposons les différents résultats épidémiologiques, cliniques et biologiques relevant de notre travail de thèse qui a porté sur 129 diabétiques suivis au sein de l'hôpital militaire Avicenne.

Nous avons choisi d'aborder les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques de notre échantillon dans un premier temps, ensuite calculer la prévalence de l'hyperhomocystéinémie, étudier les caractéristiques épidémiologiques et cliniques de ces malades ayant une HHcy, après nous étudions l'association entre l'hyperhomocystéinémie et certains de ces paramètres, afin de garder une homogénéité du traitement des résultats et aborder plus facilement la comparaison à d'autres études dans la partie discussion.

I. Les données sociodémographiques et cliniques de la population générale

1. Les données sociodémographiques :

1.1. Age :

L'âge des patients de notre échantillon a varié entre 29 ans et 86 ans, avec une moyenne de 57,89 ans et un écart type de 10,89 ans. La répartition selon les tranches d'âge est représentée sur la figure 2.

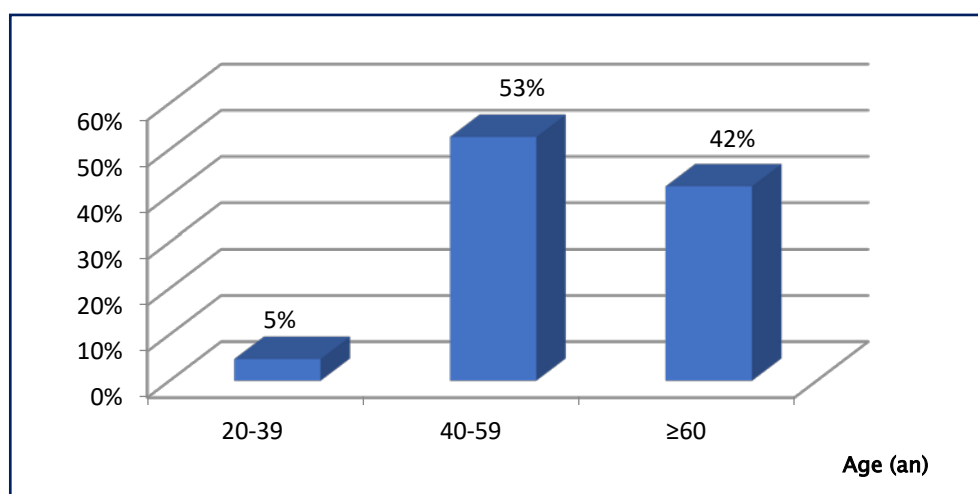


Figure 02 : Répartition des patients diabétiques selon les tranches d'âge.

1.2. Sexe :

La série étudiée a compris 66 sujets de sexe masculin et 63 sujets de sexe féminin, soit respectivement 51,20 % et 48,80 % de l'ensemble des cas. Nous avons noté donc une légère prédominance masculine avec un sexe ratio H/F de 1,05.

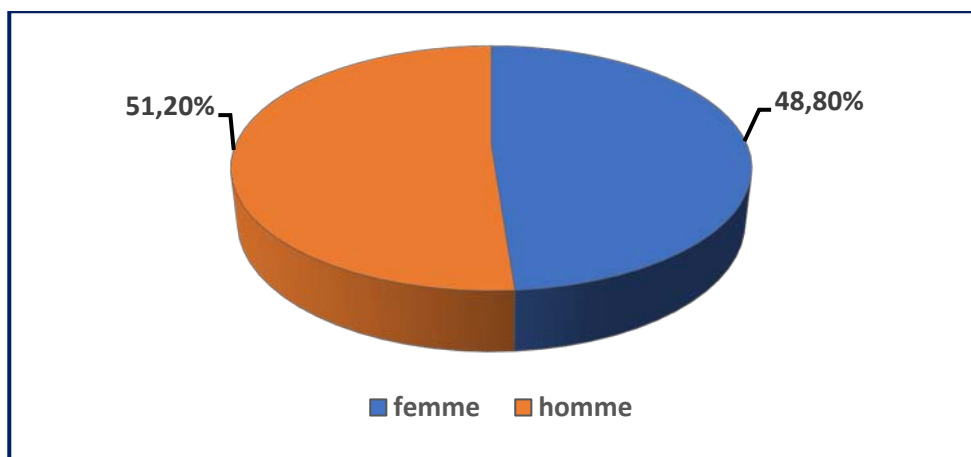


Figure 03 : Répartition selon le sexe des malades étudiés

1.3. Niveau socioéconomique :

- Un nombre de 122 des patients avait un niveau socio-économique moyen soit 94,60%, 4 sujets avaient un niveau bas soit 3,10%, et 2,30% avaient un niveau élevé (n=3). Voir figure4.
- La totalité de nos patients avaient une couverture sociale.

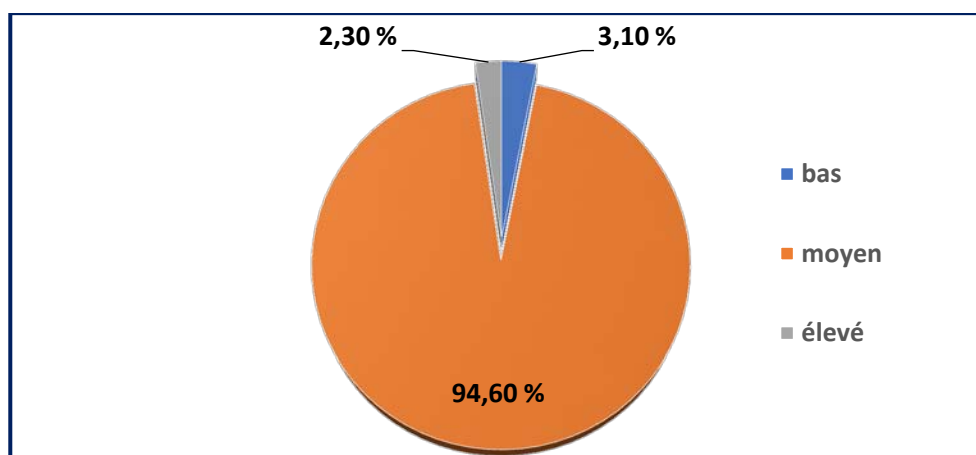


Figure 04 : Répartition des diabétiques selon le niveau socioéconomique

2. Les données cliniques :

2.1. Mesures anthropométriques :

▪ **IMC :**

- L'indice de masse corporelle (IMC), dans notre population, a été en moyenne de $37,33 \pm 5,37 \text{kg/m}^2$ avec des extrêmes allant de 14,69 à $51,77 \text{kg/m}^2$.
- Parmi 129 diabétiques, 90 de nos malades soit (69,80%) avaient un poids normal ou surpoids et 39 diabétiques soit 30,20% avaient une obésité (figure 5).

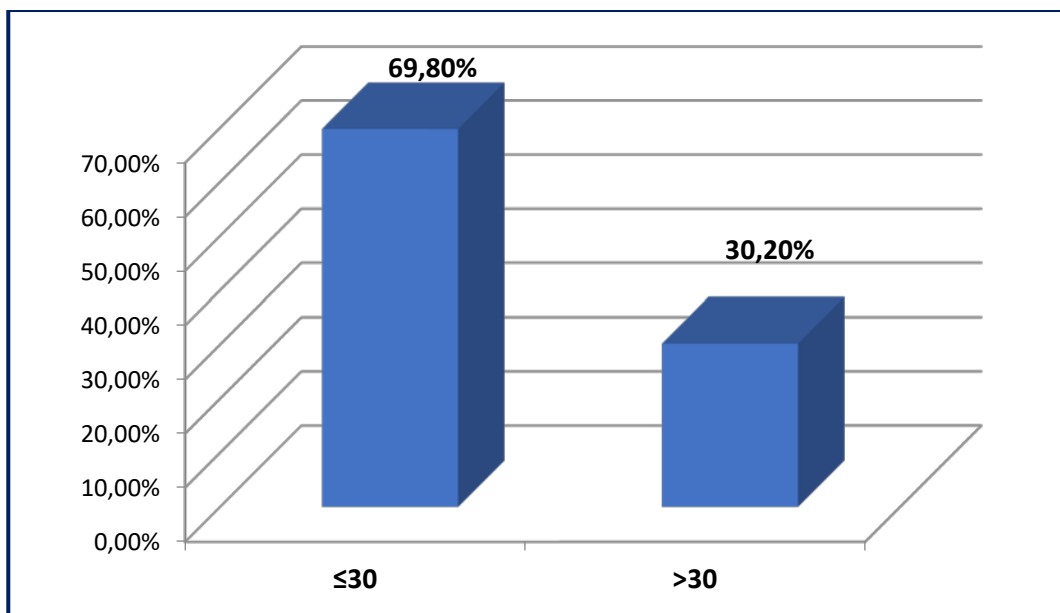


Figure 21 : Répartition des malades selon l'IMC

▪ **Tension artérielle (TA)**

- La moyenne de la TA systolique dans notre population a été de $13,10 \pm 0,98 \text{ mmHg}$ avec des extrêmes de 10 et 16mmHg.
- La moyenne de la TA diastolique dans notre population a été de $7,19 \pm 0,98 \text{ mmHg}$ avec des extrêmes de 5 et 10mmHg.

▪ **Tour de taille :**

- Chez nos patientes femmes, le tour de taille a varié entre 52 et 160 cm, avec une moyenne de 105 ± 16.86 cm.
- Chez nos patients hommes, le tour de taille a varié entre 95 et 123 cm, avec une moyenne de $98 \pm 11,13$ cm.

2.2. Autres facteurs de risques cardiovasculaires (figure 5) :

- **HTA** : une hypertension connue a été retrouvée chez 45,7% des patients.
- **Dyslipidémie** : une dyslipidémie a été retrouvée chez 31% de nos patients.
- **Sédentarité** : 14% de nos malades ont rapporté un mode de vie sédentaire.
- **Tabagisme** : Seulement 7,8% de nos patients (n=10) ont été activement tabagiques ou sevrés depuis moins de 3 ans lors de l'enquête.
- **Ménopause** : 81% des femmes étudiées ont été ménopausées.

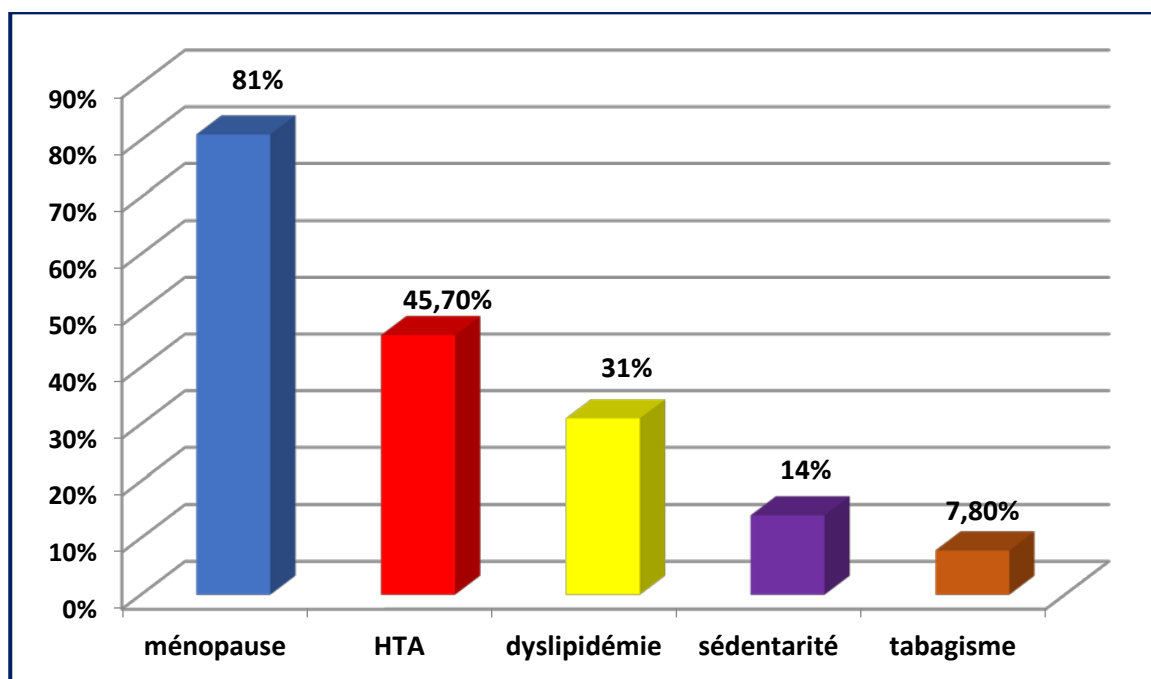


Figure 06 : Répartition des facteurs de risques cardiovasculaires dans notre étude

2.3. Histoire du diabète :

a. Durée du diabète :

- La médiane de la durée d'évolution du diabète de type 2 de notre population était de 10 ans avec une durée minimale de 2 mois et maximale de 35 ans.
- Le diagnostic de diabète remonte à plus de 10 ans chez 43,40% des diabétiques (figure 7).

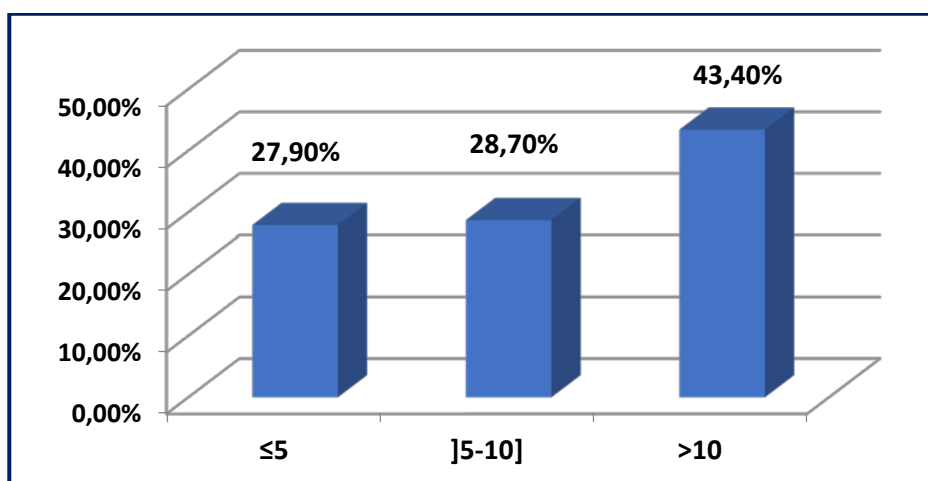


Figure 07 : Répartition de la population d'étude selon la durée du diabète

b. Equilibre glycémique :

- Dans notre population, la glycémie à jeun a varié entre 3,2 et 20,25 mmol/L, avec une moyenne de $9,23 \pm 3,74$ mmol/L.
- Les patients diabétiques de type 2 ont été classés en trois groupes en fonction de leurs taux d'hémoglobine A1c, Groupe 1 < 7% ; Groupe 2 : 7 à <9% ; Groupe 3 \geq 9%.
- Seulement 31% de nos malades avaient un diabète bien équilibré (figure 8).

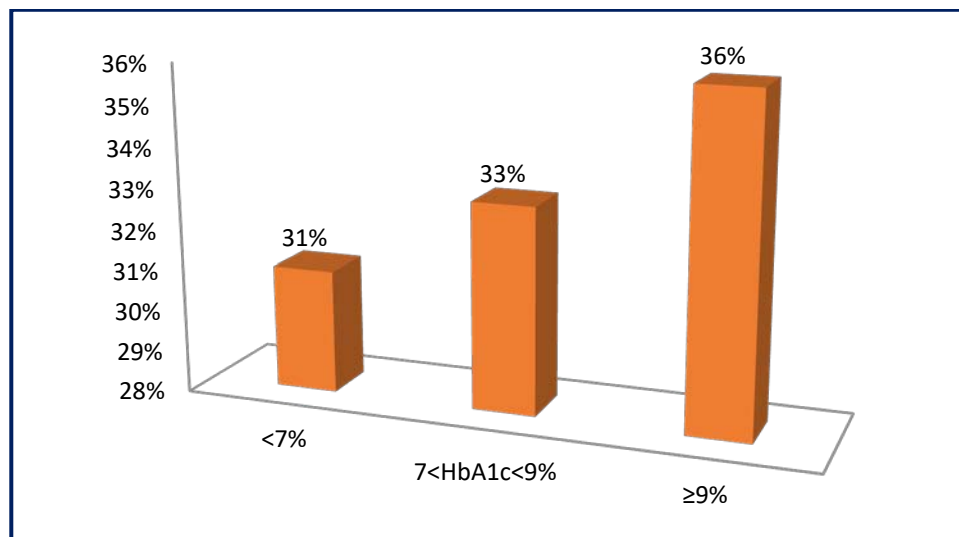


Figure 08 : Répartition des patients en fonction du taux de l'HbA1c

c. Traitement :

La prise en charge du diabète de type 2 chez nos patients a reposé sur des mesures hygiéno-diététiques (MHD) seules ou en association avec des antidiabétiques oraux et/ou en association avec l'insuline (figure 9).

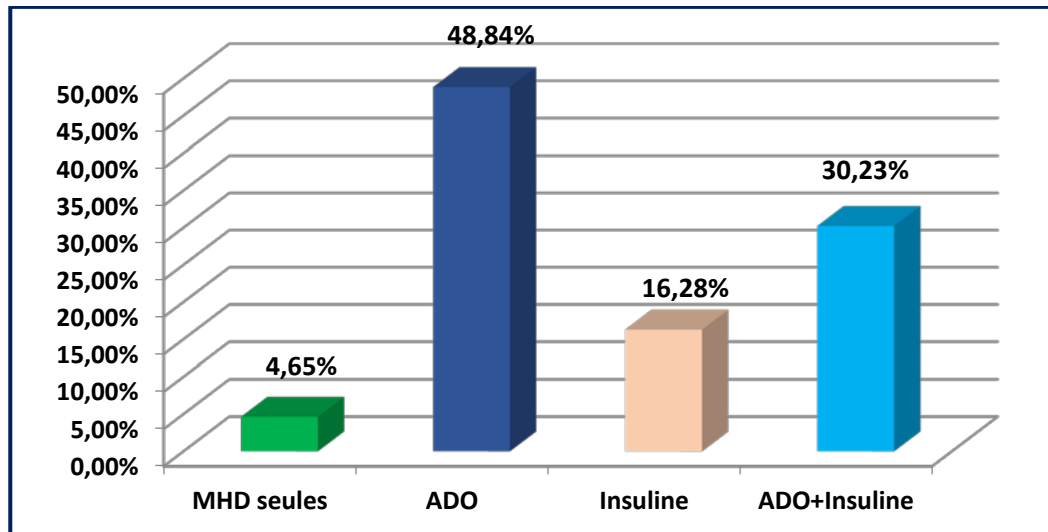


Figure 09 : Répartition des patients selon le type de traitement

- Après entretien avec les patients, 90,7% des cas respectent les MHD.
- Les patients connus hypertendus étaient sous antihypertenseurs (45,7%).

- Les patients avec une dyslipidémie étaient mis sous hypolipémiants (31%).

d. Complications dégénératives :

➤ **Microangiopathies :**

Dans notre échantillon, nous avons décelé 20 patients diabétiques type 2 atteints de rétinopathie, un seul malade avait une néphropathie débutante, et un autre avait une neuropathie.

Tableau II : Répartition des microangiopathies dans notre échantillon

Complications microangiopathiques	Effectifs	Pourcentages
Rétinopathie	20	15,6%
Néphropathie	1	0,8%
Neuropathie	1	0,8%

➤ **Macroangiopathies :**

Dans notre population 8,5% des patients (11 malades) avaient un antécédent d'IDM, 2,3% (3 malades) avaient un antécédent AVCI, et 1,6% (2 malades) étaient atteints d'AOMI, (Figure 10).

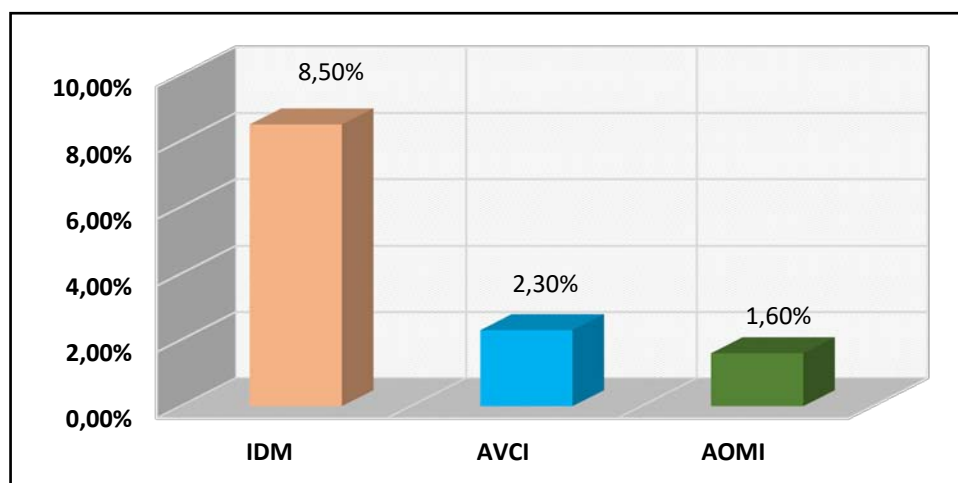


Figure 10 : Répartition des macroangiopathies dans notre échantillon

II. Prévalence de l'hyperhomocystéinémie :

1. Calcul de la prévalence :

- La prévalence de l'hyperhomocystéinémie chez nos patients diabétiques était de 38,8% (95% IC 30,8 ; 47,4) de nos patients (n=50). Dont : (figure 11)
 - 36,4% (soit n= 47) des cas ont présenté une hyperhomocystéinémie modérée
 - 2,3% (n=3) ont présenté une hyperhomocystéinémie intermédiaire
 - aucun cas d'hyperhomocystéinémie sévère n'a été relevé
- La moyenne de l'homocystéine était de $15,22 \pm 6,53$ $\mu\text{mol/L}$ avec des extrêmes de 6,5 et 52,7 et une médiane de 14,20 $\mu\text{mol/L}$.

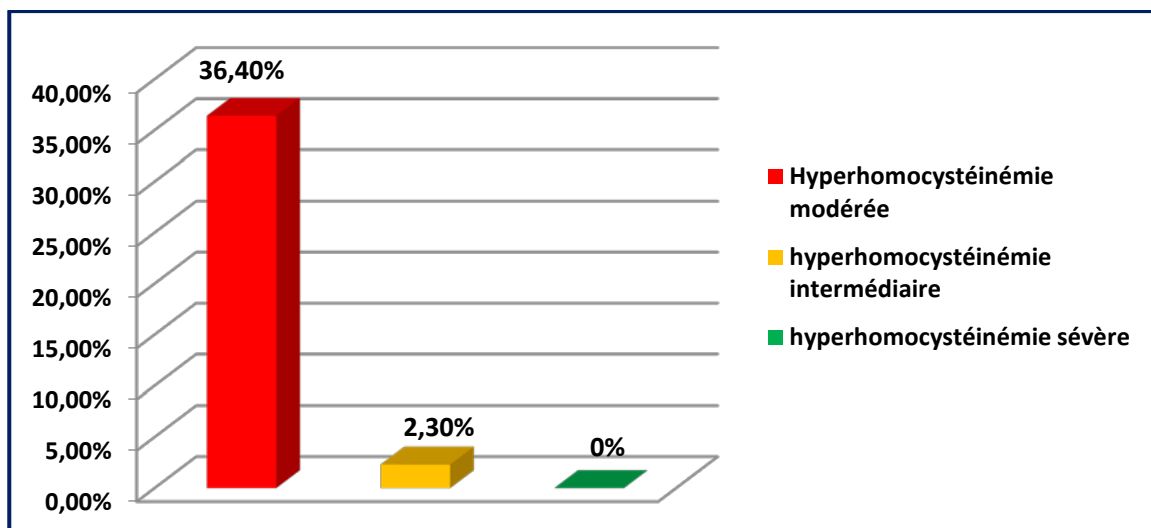


Figure 11 : La prévalence de l'hyperhomocystéinémie en fonction des différents stades

2. Caractéristiques des diabétiques ayant une hyperhomocystéinémie :

2.1. Caractéristiques socio démographiques :

a. Age :

L'âge des patients ayant une hyperhomocystéinémie au moment du diagnostic a varié entre 38 ans et 86 ans, avec une moyenne de 65,12 ans et un écart type de 8,87 ans.

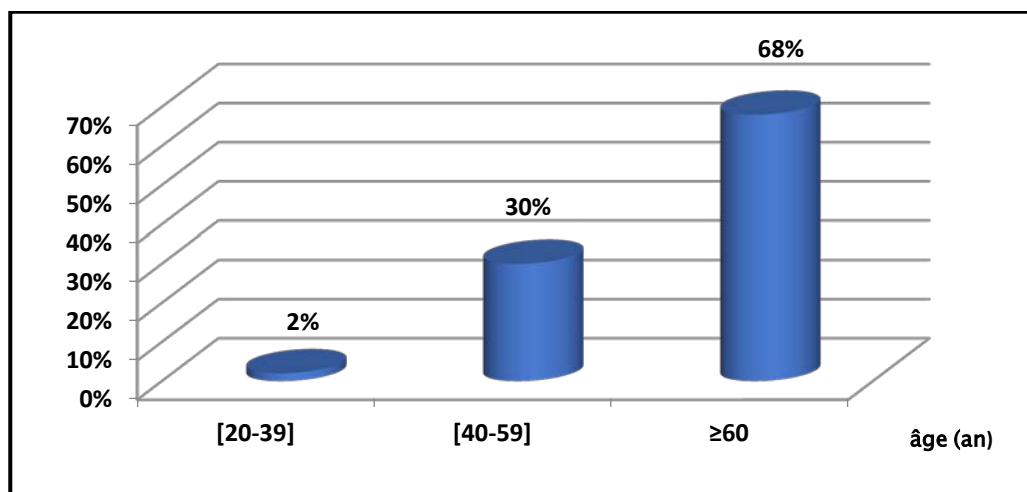


Figure 12 : Répartition des diabétiques ayant une hyperhomocystéinémie selon l'âge

b. Sexe :

La série étudiée a compris 34 sujets de sexe masculin et 16 de sexe féminin, soit respectivement 68% et 32% des diabétiques ayant une hyperhomocystéinémie. Nous avons noté donc une prédominance masculine avec un sexe ratio H/F de 2,12 (figure 13).

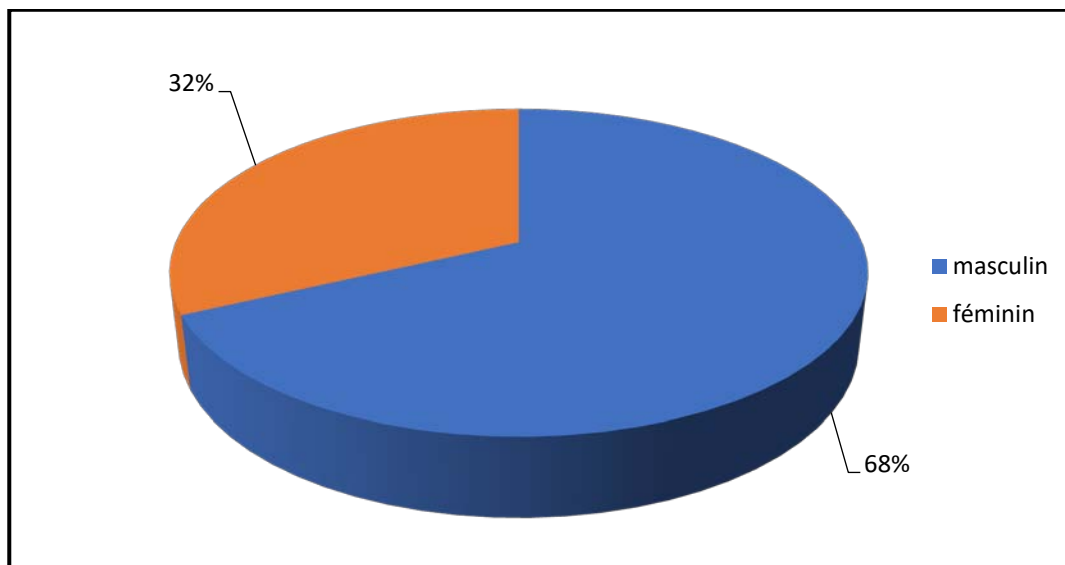


Figure 13 : Répartition des diabétiques ayant une hyperhomocystéinémie selon le sexe

c. Niveau socioéconomique :

La majorité des malades avaient un niveau socioéconomique (NSE) moyen (94%), 2 malades soit 4% avaient un NSE bas, alors que seulement une seule personne avait un NSE élevé (figure 14).

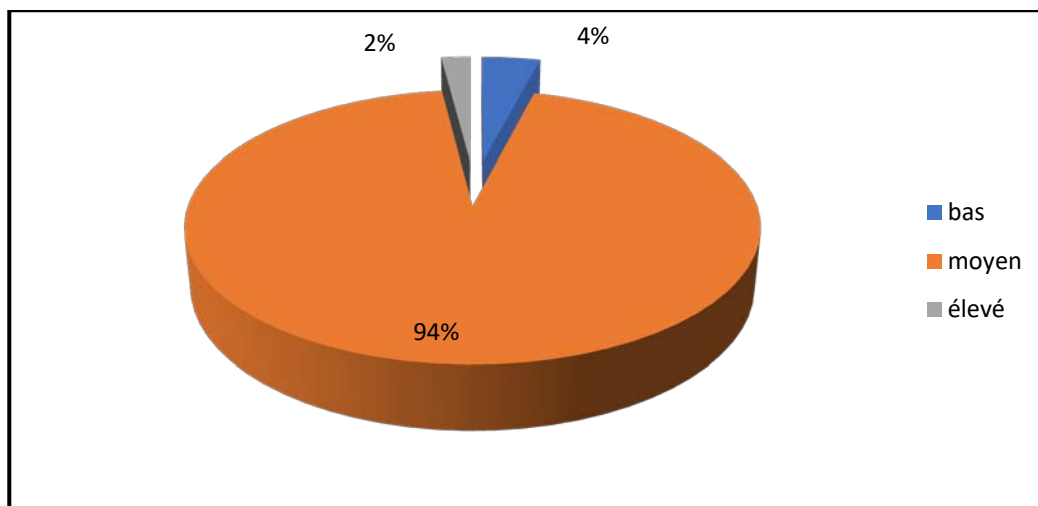


Figure 14 : Répartition des diabétiques ayant une hyperhomocystéinémie selon le niveau socioéconomique

2.2. Les données cliniques :

a. Mesures anthropométriques :

➤ **IMC :**

- L'indice de masse corporelle (IMC) a été en moyenne de $29,06 \pm 5,87 \text{Kg/m}^2$ avec des extrêmes allant de 21,60 à $51,77 \text{Kg/m}^2$.
- Seulement 32% soit 16 diabétiques ayant une hyperhomocystéinémie avaient une obésité, et 68% des malades avaient un poids normal ou un surpoids (figure 15).

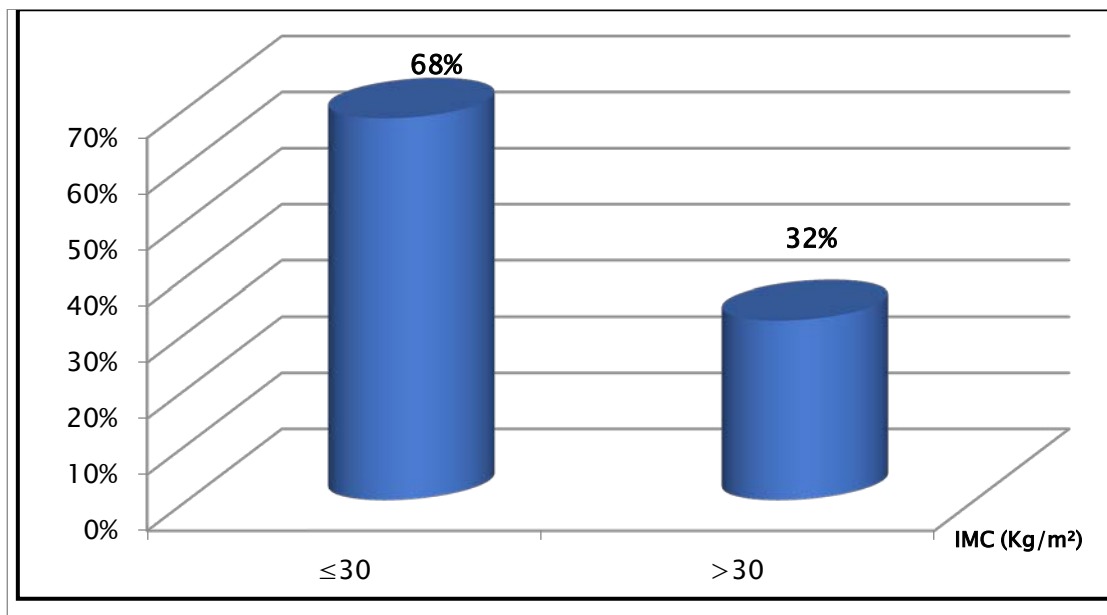


Figure 15 : Répartition des malades ayant une hyperhomocystéinémie selon l'IMC

➤ **Tension artérielle :**

- La moyenne de la TA systolique des malades ayant une hyperhomocystéinémie a été de $13,18 \pm 1,15 \text{ mmHg}$ avec des extrêmes de 10 et 16 mmHg.
- La moyenne de la TA diastolique des malades ayant une hyperhomocystéinémie a été de $7,22 \pm 0,89 \text{ mmHg}$ avec des extrêmes de 5 et 9 mmHg.

➤ **Tour de taille :**

- Chez nos patientes femmes, le tour de taille a varié entre 75 et 160 cm, avec une moyenne de 108 ± 20.82 cm.
- Chez nos patients hommes, le tour de taille a varié entre 59 et 123 cm, avec une moyenne de $99,15 \pm 12,86$ cm.

b. Autres facteurs de risques cardiovasculaires (figure 16)

- **HTA** : Une hypertension connue a été retrouvée chez 62% des patients.
- **Dyslipidémie** : Une dyslipidémie a été retrouvée chez 38% de nos patients.
- **Sédentarité** : 18% de nos malades ont rapporté un mode de vie sédentaire.
- **Tabagisme** : Seulement 12% de nos patients (n=6) ont été activement tabagiques ou sevrés depuis moins de 3 ans lors de l'enquête.
- **Ménopause** : 94% des femmes étudiées ont été ménopausées.

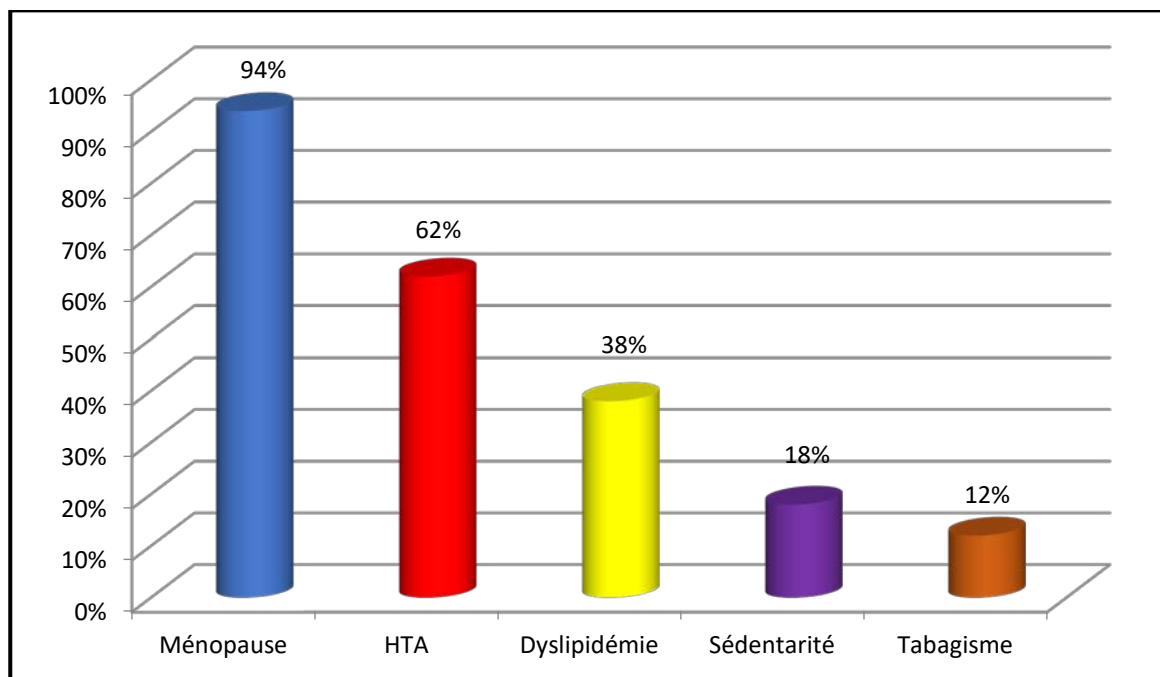


Figure 16 : Répartition des facteurs de risques cardiovasculaires chez les patients ayant une hyperhomocystéinémie

c. Histoire de diabète :

➤ **Durée du diabète :**

La moyenne de la durée d'évolution du diabète de type 2 chez les malades ayant une HHcy a été de $16,39 \pm 7,27$ ans avec une durée minimale de 4 mois et maximale de 29 ans.

Le diagnostic de diabète remonte à plus de 10 ans chez 42% des diabétiques ayant une hyperhomocystéinémie (figure 17).

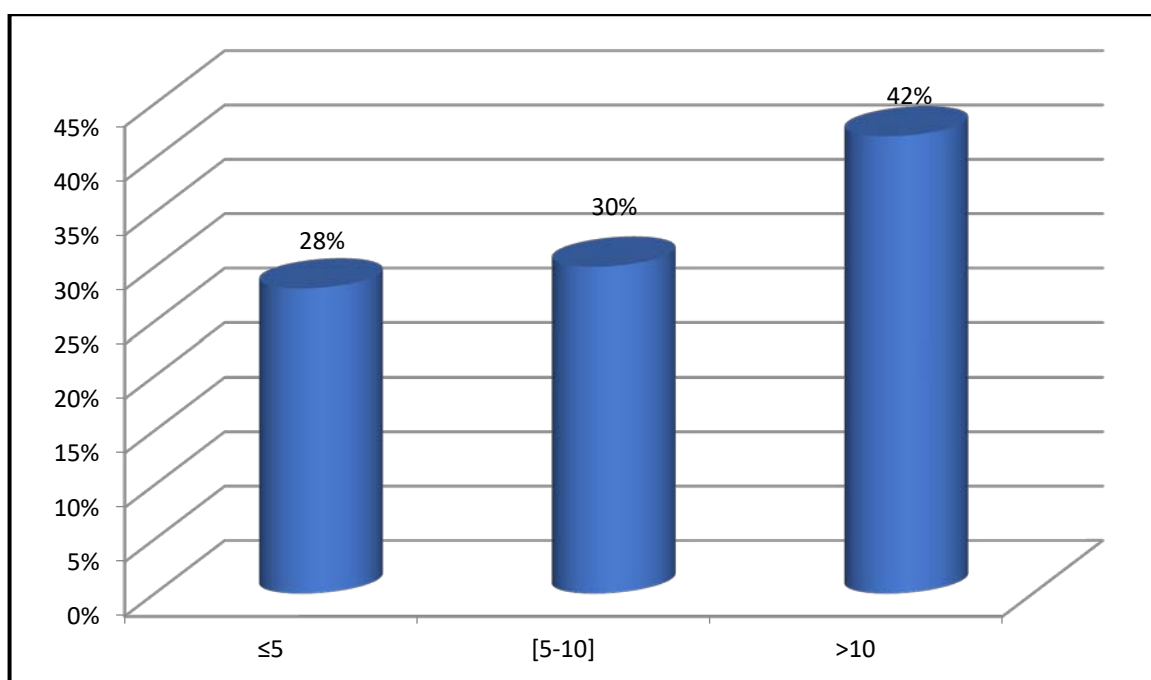


Figure 17 : Répartition des malades ayant une hyperhomocystéinémie selon la durée du diabète

➤ **Equilibre glycémique :**

- Dans notre population, la glycémie à jeun a varié entre 4,29 et 20,25 mmol/L, avec une moyenne de $9,09 \pm 4,14$ mmol/L.
- Les patients diabétiques de type 2 ayant une hyperhomocystéinémie ont été classés en trois groupes en fonction de leurs taux d'hémoglobineA1c :

Groupe 1 < 7% ;

Groupe 2 : 7 à <9% ;

Groupe 3 $\geq 9\%$ (figure 18).

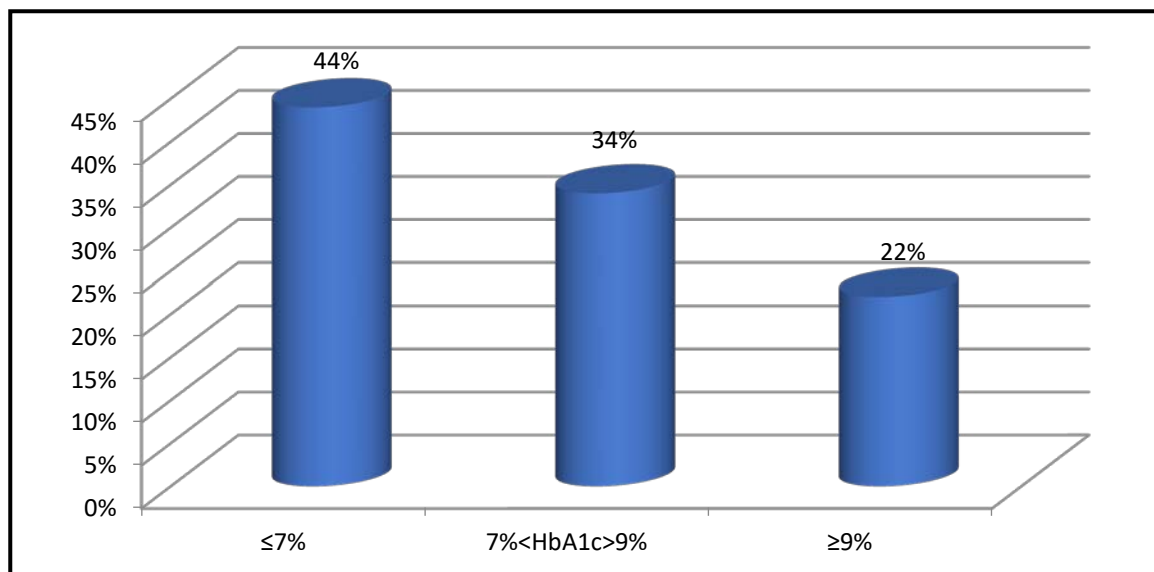


Figure 18 : Répartition des patients ayant une hyperhomocystéinémie en fonction du taux de l'HbA1c

➤ **Traitement :**

La prise en charge du diabète de type 2 chez nos patients a reposé sur des mesures hygiéno-diététiques seules ou en association avec des antidiabétiques oraux et/ou en association avec l'insuline (figure 19).

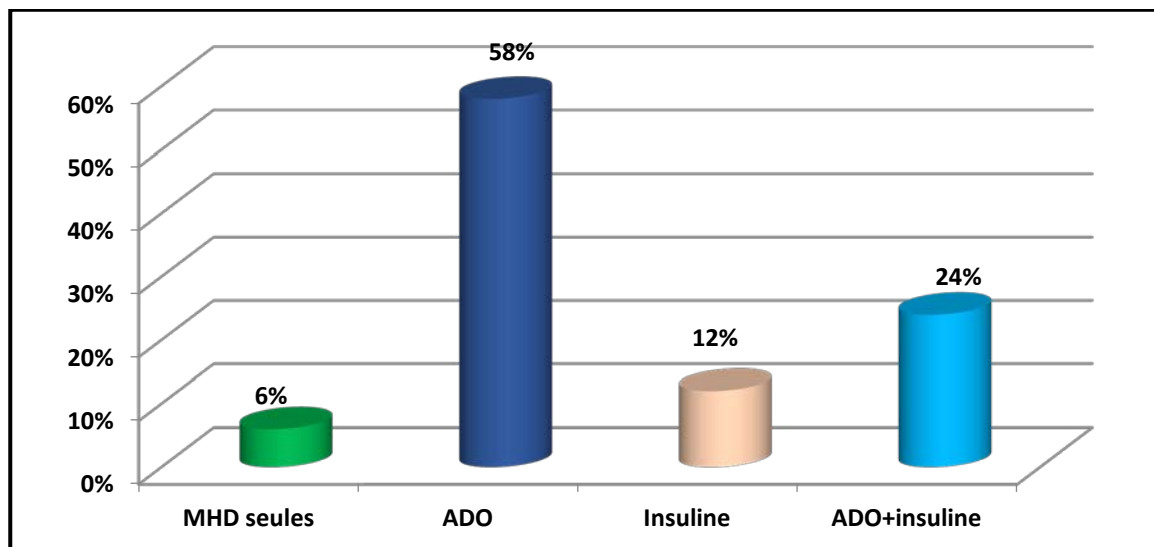


Figure 19 : Répartition des patients ayant une hyperhomocystéinémie selon le type de traitement

➤ **Complications dégénératives :**

– **Microangiopathies :**

Parmi les 50 diabétiques ayant une hyperhomocystéinémie, nous avons décelé 7 patients (soit 14%) atteints de rétinopathie, aucun malade n'était atteint de néphropathie, ni de neuropathie.

– **Macroangiopathies :**

Dans notre échantillon 12% des patients (6 malades) avaient un antécédent d'IDM, 4% (2 malades) avaient un antécédent AVCI, et 4% (2 malades) étaient atteints d'AOMI, (figure 20).

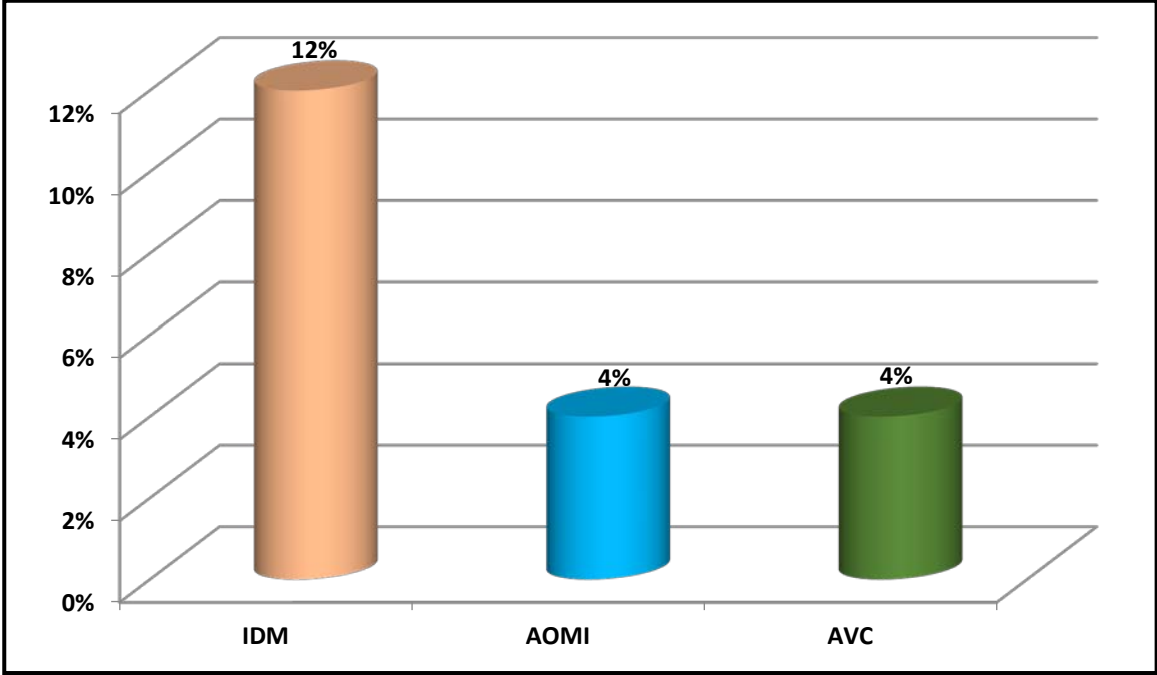


Figure 20 : Répartition des macroangiopathies chez les malades ayant une HHcy

III. Etude des paramètres associés à l'hyperhomocystéinémie :

1. Mesure anthropométrique : IMC

- La fréquence de l'hyperhomocystéinémie était plus élevée chez le groupe des malades obèses par rapport à l'autre groupe, mais la différence était statistiquement non significative ($p=0,438$).
- La moyenne de l'IMC chez les malades en hyperhomocystéinémie était plus élevée par rapport aux diabétiques avec une homocystéine normale ($29,06 \pm 5,87\text{Kg/m}^2$ contre $28,23 \pm 4,83\text{Kg/m}^2$; $p=0,40$).

Tableau III : Association entre l'hyperhomocystéinémie et l'IMC

			Hyperhomocystéinémie		Total	Valeur p
			Non	Oui		
IMC	≤30	N	56	34	90	0,438
		%	62,2	37,8	100	
	>30	N	23	16	39	
		%	59	41	100	

2. Homocystéine et facteurs de risques cardiovasculaires :

2.1. Age :

La prévalence de l'hyperhomocystéinémie a été plus élevée chez le groupe des malades âgés plus de 60 ans par rapport au groupe de patients plus jeune, avec une différence statistiquement significative ($p=0,0001$)

Tableau IV : Association entre l'hyperhomocystéinémie et l'âge (n=129)

			Hyperhomocystéinémie		Total	Valeur p
			Non	Oui		
Groupe d'âge	<60	N	58	16	74	0,0001
		%	78,4	21,6	100	
	≥60	N	21	34	55	
		%	38,2	61,8	100	

2.2. Le sexe :

La prévalence de l'hyperhomocystéinémie était significativement plus élevée chez les hommes que chez les femmes ($p=0,02$). Trente-quatre diabétiques de sexe masculin (soit 51,5%) et 16 diabétiques de sexe féminin (soit 25,4%) ont été en hyperhomocystéinémie.

Le tableau V décrit l'association de l'hyperhomocystéinémie au sexe.

Tableau V : Association entre l'hyperhomocystéinémie et le sexe

			Hyperhomocystéinémie		Valeur p
			Non	Oui	
Sexe	Femme	N	47	16	0,02
		%	74,6	25,4	
	Homme	N	32	34	
		%	48,5	51,5	
Total		N	79	50	
		%	61,2	38,8	

2.3. L'HTA :

La fréquence de l'HTA a été plus élevée chez le groupe des malades ayant une hyperhomocystéinémie par rapport au groupe des malades avec homocystéine normal. La différence a été statistiquement significative ($p=0,03$).

Tableau VI : Association entre l'hyperhomocystéinémie et l'hypertension artérielle

			Hyperhomocystéinémie		Total	Valeur p
			Non	Oui		
HTA	Non	N	51	19	70	0,03
		%	72,9	27,1	100	
	Oui	N	28	31	59	
		%	47,5	52,5	100	

2.4. Dyslipidémie :

La proportion de l'hyperhomocystéinémie a été plus élevée chez le groupe des malades ayant une dyslipidémie par rapport au groupe sans dyslipidémie, mais la différence a été statistiquement non significative ($p=0,121$)

Tableau VII : Association entre l'hyperhomocystéinémie et la dyslipidémie

			Hyperhomocystéinémie		Total	Valeur p
			Non	Oui		
Dyslipidémie	Non	N	58	31	89	0,121
		%	65,2	34,8	100	
	Oui	N	21	19	40	
		%	52,5	47,5	100	

2.5. Sédentarité :

Nous avons noté une HHcy chez 50% des patients menant un mode de vie sédentaire, contre 63,9% chez les patients ayant une activité physique régulière, la différence a été statistiquement non significative ($p=0,210$). (Tableau VIII)

Tableau VIII : Association entre l'hyperhomocystéinémie et Sédentarité

			Hyperhomocystéinémie		Total	Valeur p
			Non	Oui		
Sédentarité	Non	N	70	41	111	0,212
		%	63,1	63,9	100	
	Oui	N	9	9	18	
		%	50	50	100	

2.6. La ménopause :

La fréquence de l'HHcy a été plus élevée chez les femmes en ménopause par rapport aux femmes en période d'activité génitale (29,4% contre 8,3% des patientes en période d'activité génitale), mais la différence a été statistiquement non significative ($p=0,124$) tableau IX.

Tableau IX : Association entre l'hyperhomocystéinémie et la ménopause

			Hyperhomocystéinémie		Total	Valeur p
			Non	Oui		
Ménopause	Non	N	11	1	12	0,124
		%	91,7	8,3	100	
	Oui	N	36	15	51	
		%	70,6	29,4	100	

3. Homocystéine et diabète :

3.1. Ancienneté du diabète

Parmi les sujets présentant une hyperhomocystéinémie, 37,5% (n=21) avaient un diabète ancien de plus de 10 ans, avec une valeur P non significative de 0,957.

Tableau X : Association entre l'hyperhomocystéinémie et l'ancienneté du diabète

			Hyperhomocystéinémie		Total	Valeur p
			Non	Oui		
Ancienneté	≤5	N	22	14	36	0,957
		%	61,1	38,9	100	
]5-10]	N	22	15	37	
		%	59,5	40,5	100	
	>10	N	35	21	56	
		%	62,5	37,5	100	

3.2. Equilibre glycémique :

La fréquence de l'hyperhomocystéinémie a été plus élevée chez les diabétiques avec une HbA1c bien équilibré (soit 55%), chez les diabétiques avec une HbA1c entre 7 et 9% a été de 36,3% et de 26,7% chez les diabétiques avec HbA1c >9%, la différence a été statistiquement significative (p=0,026)

Tableau XI : Association entre l'hyperhomocystéinémie et l'équilibre glycémique

			Hyperhomocystéinémie		Total	Valeur p
			Non	Oui		
HbA1c	≤7%	N	18	22	40	0,026
		%	45	55	100	
] 7-9%]	N	28	16	44	
		%	63,6	36,3	100	
	>9%	N	33	12	45	
		%	73,3	26,7	100	

3.3. Complications Macroangiopathiques:

- IDM

Parmi les 11 malades ayant un antécédent d'IDM, 54,5%(n=6) avaient une hyperhomocystéinémie contre 37,3% chez les malades sans antécédent d'IDM, mais la différence a été statistiquement non significative ($p=0,210$).

Tableau XII : Association entre l'hyperhomocystéinémie et l'IDM

			Hyperhomocystéinémie		Total	Valeur p
			Non	Oui		
IDM	Non	N	74	44	118	0,210
		%	62,7	37,3	100	
	Oui	N	5	6	11	
		%	45,5	54,5	100	

- AOMI :

Les deux malades présentant une AOMI, avaient l'hyperhomocystéinémie, sans aucune différence statistiquement significative ($p=0,148$) tableau XIII

Tableau XIII : Association entre l'hyperhomocystéinémie et l'AOMI

			Hyperhomocystéinémie		Total	Valeur p
			Non	Oui		
AOMI	Non	N	79	48	127	0,148
		%	62,2	37,8	100	
	Oui	N	0	2	2	
		%	0	100	100	

- AVC :

La fréquence de l'HHcy était plus élevée chez le groupe présentant un ATCD d'AVC, par rapport au groupe qui ne le présentait pas. Tableau XIV.

Tableau XIV : Association entre l'hyperhomocystéinémie et l'AVC

			Hyperhomocystéinémie		Total	Valeur P
			Non	Oui		
AVC	Non	N	78	48	126	0,33
		%	61,9	38,1	100	
	Oui	N	1	2	3	
		%	33,3	66,7	100	

4. Paramètres biologiques :

4.1. Bilan lipidique

- Parmi les paramètres du bilan lipidique (CT, TG, HDL, LDL), seule la moyenne de la cholestérolémie totale était significativement moins élevée chez les diabétiques en hyperhomocystéinémie que chez les diabétiques avec homocystéine normale ($p=0,038$), Tableau XV.

Tableau XV : Association entre l'hyperhomocystéinémie et les paramètres du bilan lipidique

	Hyperhomocystéinémie		Valeur P
	Non	Oui	
CT	4,74±0,98	4,37±0,97	0,038
TG	1,60±0,85	1,60±0,6	NS
HDL	1,21±0,36	1,19±0,36	NS
LDL	2,84±0,85	2,59±1	NS

4.2. Bilan rénal :

- La moyenne de la créatinine des malades en hyperhomocystéinémie était significativement plus élevée que chez les diabétiques avec un statut d'homocystéine normal ($84,66 \pm 33,52 \mu\text{mol/L}$ contre $67,71 \pm 20,25 \mu\text{mol/L}$; $p=0,02$).
- La moyenne de l'urée des malades avec hyperhomocystéinémie était de $5,66 \pm 2,12 \text{mmol/L}$ contre $4,50 \pm 1,3 \text{mmol/L}$ chez les malades avec homocystéine normale. La différence était statistiquement significative avec $p=0,01$. Tableau XVI

Tableau XVI : Association entre l'hyperhomocystéinémie et les paramètres du bilan rénal

	Hyperhomocystéinémie		Valeur P
	Non	Oui	
Créatinine ($\mu\text{mol/L}$)	$67,71 \pm 20,25$	$84,66 \pm 33,52$	0,02
Urée (mmol/L)	$4,50 \pm 1,30$	$5,66 \pm 2,12$	0,01
DFG($\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$)	$110 \pm 38,97$	$106,04 \pm 30,84$	NS

5. Syndrome métabolique :

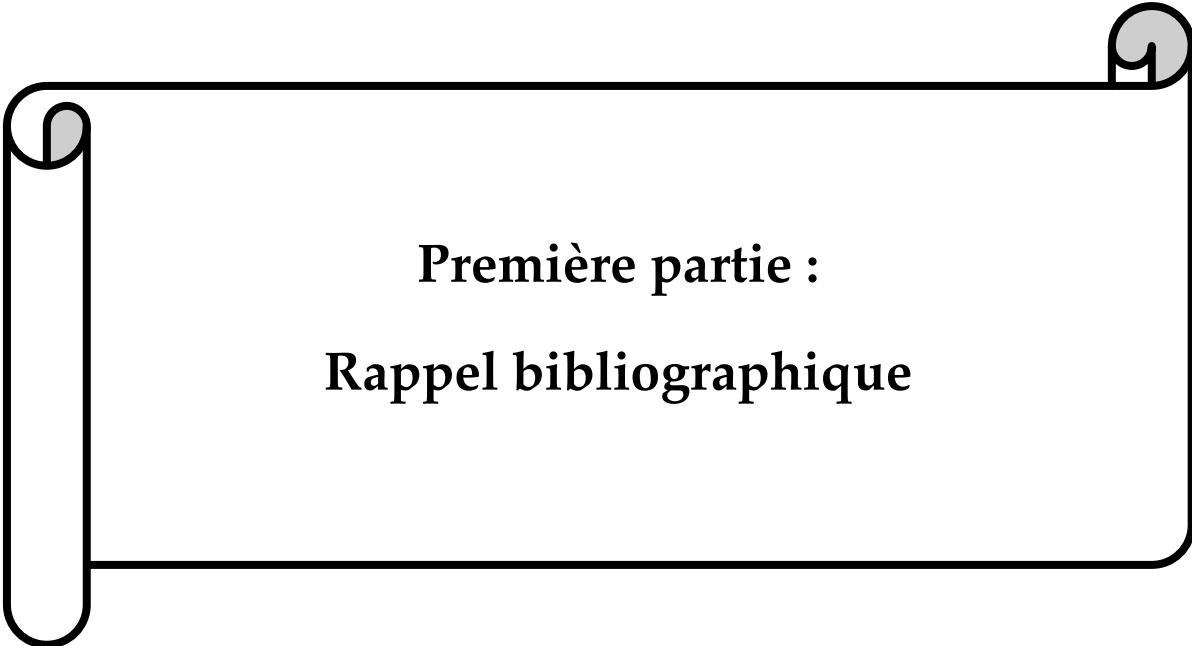
La proportion de l'hyperhomocystéinémie a été plus élevée chez le groupe des malades ayant un syndrome métabolique par rapport au groupe sans syndrome métabolique, mais la différence a été statistiquement non significative ($p=0,173$).

Tableau XVII : Association entre l'hyperhomocystéinémie et le syndrome métabolique

			Hyperhomocystéinémie		Total	Valeur p
			Non	Oui		
Syndrome métabolique	Non	N	30	24	54	0,173
		%	55,6	40,4	100	
	Oui	N	49	26	75	
		%	65,3	34,7	100	



DISCUSSION



Première partie :
Rappel bibliographique

I. Diabète type 2 :

1. Définition :

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit le terme « diabète » comme étant un trouble métabolique à l'étiologie multiple, caractérisé par une hyperglycémie chronique accompagnée de perturbations du métabolisme des hydrates de carbone, des lipides et des protéines dues à des désordres dans la sécrétion et/ou l'action de l'insuline (insulino-résistance) [10,11].

Le diabète de type 2, non insulino-dépendant, résulte de l'incapacité de l'organisme à réagir correctement à l'action de l'insuline produite par le pancréas. Elle entraîne sur le long terme des lésions, des dysfonctionnements et des insuffisances de divers organes [10].

De point de vue biologique, les critères proposés par la Société américaine de diabétologie (ADA) et reconnus par l'OMS pour diagnostiquer le diabète sont [12] (Figure 21) :

- Une glycémie $> 1,26$ g/l (7,0 mmol/l) après un jeûne de 10 heures et vérifiée à deux reprises ;
- Ou la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie (sur plasma veineux) > 2 g/l (11,1 mmol/l) ;
- Ou une glycémie (sur plasma veineux) > 2 g/l (11,1 mmol/l) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose (hgpo).
- Ou un taux d'hba1c ("*hémoglobine glyquée*") $\geq 6,5\%$ (11,1 mmol/l) quantifié selon des méthodes étalonnées sur des références internationales. Ce paramètre traduit la glycémie moyenne des trois derniers mois.

Des niveaux intermédiaires d'hyperglycémie (Glycémie à jeun entre 1,1 et 1,25 g/l, HGPO entre 1,4 et 1,99 g/l et HbA1c entre 5.7 et 6.4%) sont aussi observés. Ils définissent un stade

d'un pré-diabète qui serait associé à une augmentation du risque de progression vers le diabète de type 2 [12].

Table 2.2—Criteria for the diagnosis of diabetes
FPG \geq 126 mg/dL (7.0 mmol/L). Fasting is defined as no caloric intake for at least 8 h.*
OR
2-h PG \geq 200 mg/dL (11.1 mmol/L) during OGTT. The test should be performed as described by the WHO, using a glucose load containing the equivalent of 75-g anhydrous glucose dissolved in water.*
OR
A1C \geq 6.5% (48 mmol/mol). The test should be performed in a laboratory using a method that is NGSP certified and standardized to the DCCT assay.*
OR
In a patient with classic symptoms of hyperglycemia or hyperglycemic crisis, a random plasma glucose \geq 200 mg/dL (11.1 mmol/L).
*In the absence of unequivocal hyperglycemia, results should be confirmed by repeat testing.

Figure 21 : Critères de diagnostic du diabète, selon l'ADA 2018. [12]

➤ **Classification du diabète selon l'ADA 2018 [12]**

Le diabète peut être classé dans les catégories générales suivantes :

- 1- Diabète de type 1 (en raison de la destruction auto-immune des cellules β , menant généralement à une carence en insuline)
- 2- Diabète de type 2 (en raison d'une perte progressive de la sécrétion d'insuline des cellules β fréquente dans le contexte de la résistance à l'insuline).
- 3- Diabète sucré gestationnel (DG) (diabète diagnostiqué au deuxième ou au troisième trimestre de la grossesse qui n'était pas clairement le diabète manifeste avant la gestation)
- 4- Types spécifiques de diabète dus à d'autres causes, par exemple syndromes diabétiques monogéniques (comme le diabète néonatal et le diabète de début de maturité du jeune [MODY]), les maladies du pancréas exocrine (comme la fibrose kystique et la pancréatite),

et le diabète induit par des médicaments ou des produits chimiques (comme avec l'utilisation de glucocorticoïdes, dans le traitement du VIH / SIDA, ou après une greffe d'organe)

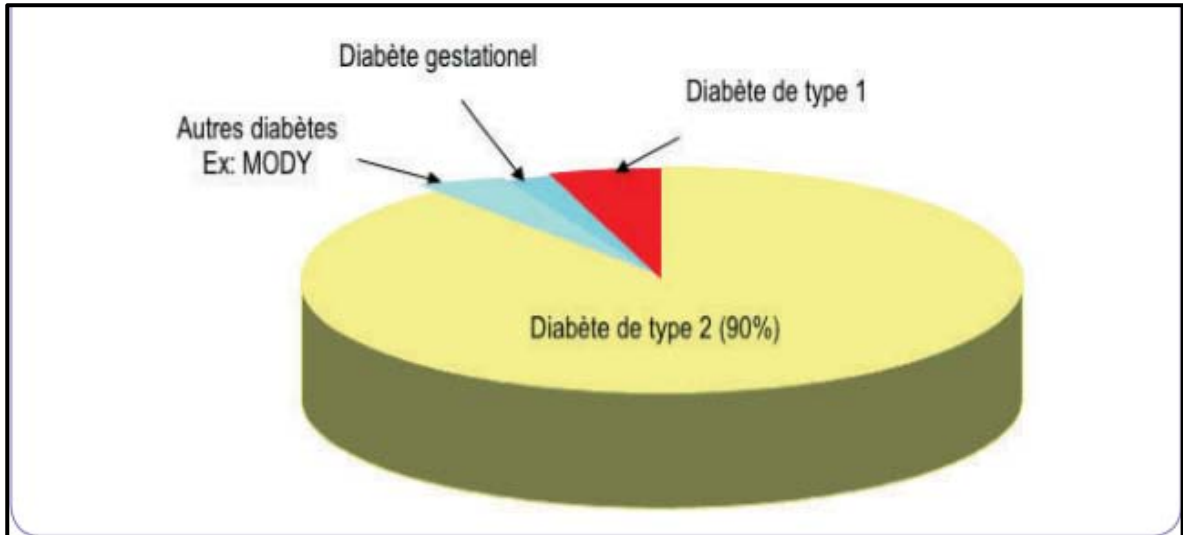


Figure 22 : Classification du diabète selon l'OMS [13]

2. Epidémiologie :

Dans un rapport publié en 2017, la fédération internationale des diabètes fait état de 425 millions de diabétiques dans le monde, auxquels il faut ajouter le nombre de 175 millions de diabétiques non diagnostiqués et quelque 352 millions de personnes souffrant d'une intolérance au glucose avec un fort risque de diabète. Ce nombre devrait donc continuer de croître dans les années à venir pour atteindre 629 millions de diabétiques en 2045 [1] (figure 23), rendant compte de l'importance de cette épidémie mondiale.

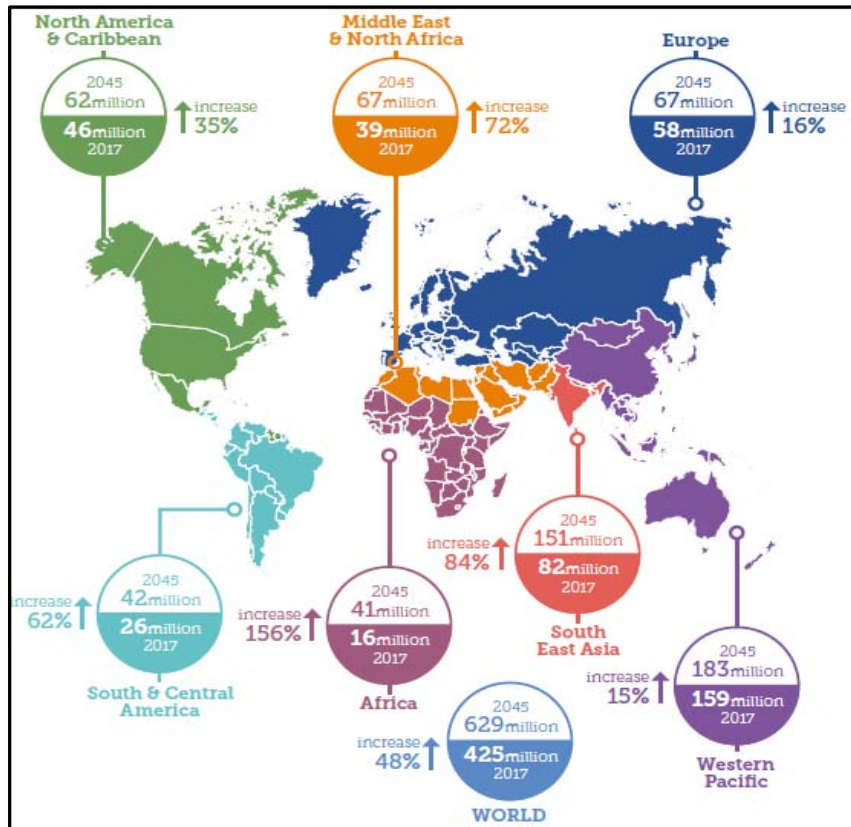


Figure 23 : Répartition mondiale des diabétiques par région en 2017 et en 2045 selon la FID [1]

L'incidence de ce type de diabète augmente notamment avec l'urbanisation, le vieillissement des populations et la précarité. Plus d'un tiers des cas de diabète seraient le résultat de la croissance et du vieillissement de la population, 28 % d'une hausse de la prévalence selon l'âge et 32 % de l'interaction de ces trois facteurs [1].

Les décès liés au diabète comptent plus de 4 millions au monde [1], soit un taux de mortalité voisin de 4,9 % sur les décès de 2012.

Au Maroc, la maladie constitue un problème de santé publique de par sa double retombée épidémiologique et économique.

Le nombre de diabétiques marocains est estimé à 2 millions chez les personnes âgées de 25 ans et plus dont 50% méconnaissent leur maladie [14]. Avec un taux de mortalité voisin de 6,3% sur les décès de 2014 [15].

Ainsi, la maladie est considérée comme l'une des priorités inscrite dans la Stratégie Sectorielle de Santé 2017–2021 [14].

3. Physiopathologie :

La pathogenèse du diabète de type 2 est caractérisée par deux types d'anomalies qui s'installent en deux temps [16] :

- D'abord, une insulino-résistance avec normo-glycémie maintenue au prix d'une hypersécrétion insuliniqne « compensatrice » ;
- Ensuite, basculement vers une insulino-déficience lorsque le pancréas n'arrive plus à produire la quantité d'insuline nécessaire à l'homéostasie métabolique (insulinopénie). Le défaut de l'insulosécrétion est prédominant dans l'apparition du diabète de type 2 et dans son aggravation progressive dans le temps.

Il faut souligner que ces 2 mécanismes majeurs vont continuer d'évoluer tout au long de la vie du patient diabétique de type2, conduisant à une aggravation constante des processus sous tendant la maladie (figure24).

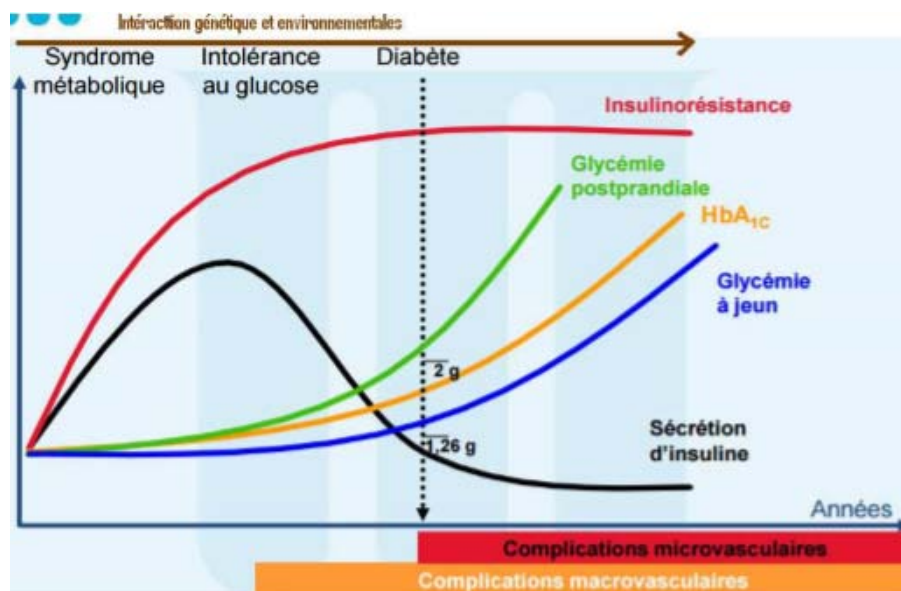


Figure 24 : Histoire naturelle du diabète de type 2 [17].

Dans l'histoire de la maladie, la perte relative ou absolue de la sensibilité de l'insuline précède le dysfonctionnement des cellules pancréatiques. Ce défaut fonctionnel serait ensuite accompagné par une réduction de la masse totale des cellules β , ce que participerait au développement de la maladie. En effet la réduction de 65% de la masse totale des cellules pancréatiques est associée au DT2 [13].

L'étiologie de la maladie est complexe, impliquant à la fois, les facteurs génétiques et environnementaux (figure 25).

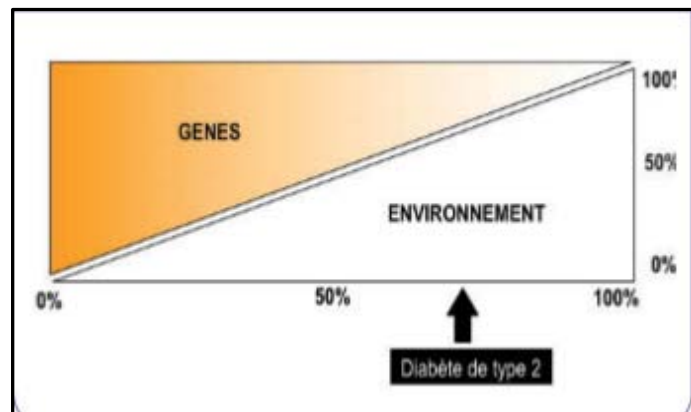


Figure 25 : Contribution relative des facteurs génétiques et environnementaux dans le diabète de type 2 [13]

Le dysfonctionnement des cellules β pancréatiques pourrait être favorisé par des facteurs génétiques ou héréditaires qui s'apprécient par une histoire familiale positive et l'appartenance à une ethnie à risque élevée.

L'excès d'apport lipidique et l'insulino-résistance systémique, associés à l'obésité, jouerait un rôle clé dans le déclin de la masse et de la fonction des cellules β .

Les mécanismes impliqués dans la pathogénèse de l'obésité résident dans l'installation de l'insulinorésistance [18,19,20] favorisé par les sécrétions des adipocytes viscéraux : cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6, IL-1 β), résistine, acides gras libres, augmentation de la production de leptine et diminution de la sécrétion d'adiponectine [21].

L'infiltration du tissu adipeux avec macrophages pourrait être la raison de l'évolution de son état sécrétoire [22,23].

Les acides gras libres diminuent le captage musculaire du glucose et augmentent sa production par le foie [21,24]. Beaucoup d'études ont établi des associations entre plusieurs facteurs de risque et le DT2 (figure 38). L'IMC [22], des niveaux anormaux de lipides [23], l'hypertension [25], le tabagisme [26], l'alimentation [27], l'inactivité physique [28], la sédentarité [29], les antécédents familiaux de diabète [30], un prédiabète ou un diabète gestationnel [31], l'inflammation [32], l'environnement intra-utérin [33], l'âge [30], le sexe [34], l'ethnicité [22] et le statut socioéconomique [35] sont les plus fréquemment documentés.

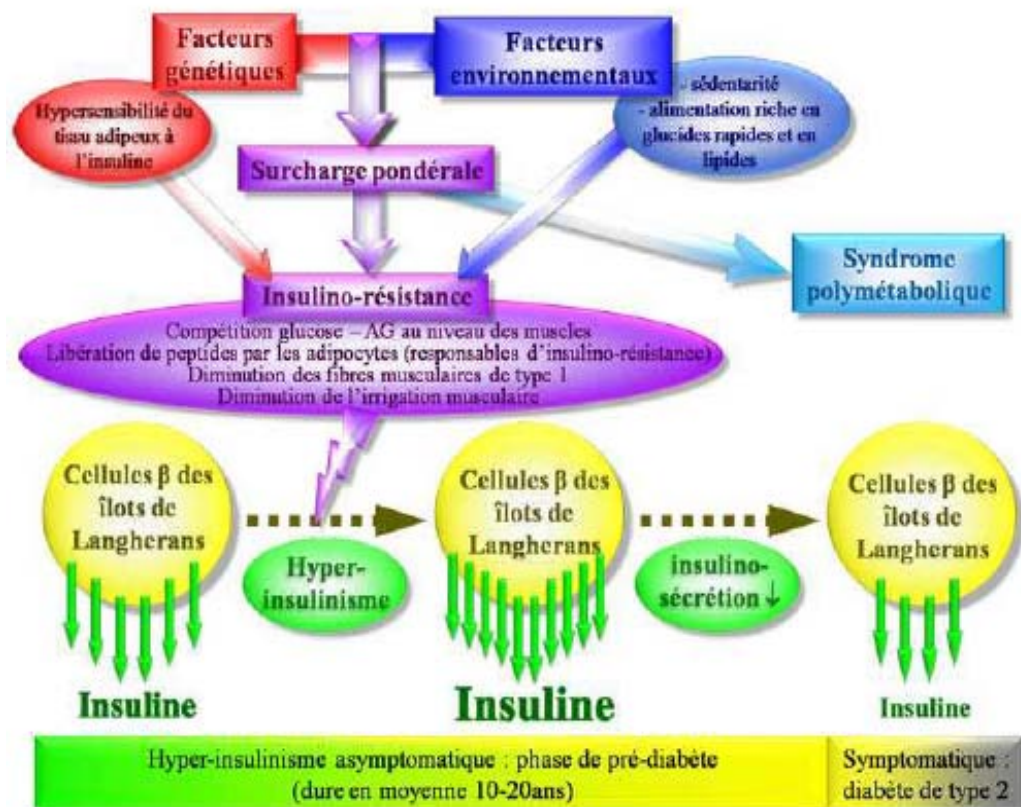


Figure 26 : Facteurs de risque et histoire naturelle du diabète de type 2 [36]

4. Complications :

La morbidité du diabète est essentiellement liée à l'apparition de complications dégénératives micro vasculaires et macrovasculaires sur des organes cibles (rein, œil, système nerveux et système cardiovasculaire).

L'UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) [37] est une étude multicentrique prospective, randomisée et comparative qui sert de référence pour la prise en charge du diabète de type 2. Cette étude a duré en moyenne 10 ans et a pris en charge plus de 4000 patients dont le diagnostic de diabète venait d'être établi. Elle a comparé l'apparition des complications micro et macro vasculaires en fonction d'un traitement hypoglycémiant intensif ou conventionnel.

Les résultats ont très clairement démontré que l'obtention d'un contrôle glycémique strict est nécessaire pour prévenir les complications. L'UKPDS a également montré que la prise en charge des facteurs de risques cardiovasculaires associés au diabète (HTA, dyslipidémie, tabac) est, elle aussi, indispensable.

4.1. Complications aiguës :

Tout diabétique de type 2 peut un jour présenter des désordres métaboliques graves, constituant souvent une urgence thérapeutique. En phase de complication confirmée, l'hospitalisation devient indispensable. Certaines de ces complications sont en rapport direct avec la maladie (acidocétose et coma hyperosmolaire). Les malades sont aussi exposés aux risques d'hypoglycémies [38] et à l'acidose lactique qui peuvent être occasionnées par le traitement pharmacologique.

4.2. Complications chroniques :

Le diabète correspond à une accumulation du glucose dans les tissus, responsable de nombreuses complications par altération de la structure et la fonctionnalité des vaisseaux sanguins : athérosclérose, atteinte des micro-vaisseaux ou de nerfs.

Ces complications surviennent plusieurs années après le début de la maladie.

On a deux grands types de complications : macro-angiopathie et micro-angiopathie.

Les complications, qu'elles soient micro- ou macro vasculaires, justifient la prise en compte de leur gravité comme une priorité de santé publique. En effet, ces complications représentent la 1^{ère} cause de cécité acquise, d'insuffisance rénale terminale, de neuropathie, d'amputation de membre non-traumatique et 25 à 35% des accidents vasculaires-cérébraux et des coronaropathies [39].

➤ **Macroangiopathie :**

La macroangiopathie diabétique est l'atteinte des gros vaisseaux sanguins.

En plus de l'hyperglycémie, d'autres facteurs de risque cardiovasculaires peuvent favoriser l'apparition de ces complications, comme l'hypertension artérielle, un taux de lipides (graisses) trop important dans le sang et la consommation de tabac.

Dans une cohorte de diabétiques de type 2, 70% des patients ayant une HHcy avaient une macro-angiopathie comparativement à 40% des normohomocystéinémiques ($p < 0,001$) [40].

Une autre étude a été réalisée chez 185 diabétiques de type 2 et après ajustement pour l'âge et la créatinine, l'Hcy était de $13,1 \pm 2,3 \mu\text{mol/l}$ chez les patients sans complications cardiovasculaires alors qu'elle était de $15,4 \pm 3,5 \mu\text{mol/l}$ chez ceux ayant des complications cardiovasculaires ($p < 0,001$) [41].

De ce fait, les auteurs ont conclu que l'HHcy était un facteur de risque de complications cardiovasculaires pour les patients souffrant de diabète de type 2 indépendamment de leur âge et de leur fonction rénale [36] [42].

○ **Cardiopathie ischémique :**

La coronaropathie, ou maladie coronarienne se manifeste par des douleurs dans la poitrine, à l'effort physique ou au froid.

La particularité chez le diabétique c'est qu'elle est très souvent silencieuse. Si une artère se bouche, on parle d'infarctus du myocarde.

Le risque de développer une coronaropathie ou une insuffisance cardiaque est plus élevé chez les diabétiques. A terme, lorsque les plaques obstruent presque complètement les artères (athérosclérose), il y a un risque élevé d'infarctus.

Environ les deux tiers des personnes atteintes de diabète de type 2 meurent de maladies cardiaques ou d'un AVC [43]. Le risque relatif pour les diabétiques de développer une complication coronarienne se situe entre 2 et 4 fois. Ce taux est plus élevé chez les femmes [44]. La fragilisation de l'os suite à une mauvaise irrigation, prédispose 5 fois le diabétique aux fractures.

○ **AOMI :**

Artériopathie oblitérante des membres inférieurs se manifeste principalement par une douleur à la marche, qui peut obliger à s'arrêter.

À la longue, cette douleur survient pour des efforts de plus en plus réduits. Si l'atteinte des artères évolue, le périmètre de marche (distance parcourue sans douleur) risque de se réduire.

○ **AVC :**

Le risque d'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) est de même ordre que l'infarctus cardiaque. Ces incidents surviennent suite à l'obstruction d'une artère cervicale ou conduisant au cerveau, ou par la rupture d'un vaisseau sanguin dans le cerveau.

Un diabétique sur deux décède d'une cardiopathie ou d'un accident vasculaire cérébral [44]. Les incidences de ces deux attaques semblent diminuer durant les deux dernières décennies.

➤ **La microangiopathie :**

La microangiopathie diabétique est l'atteinte des petites vaisseaux sanguins comme les capillaires ;

○ **La rétinopathie :**

La rétinopathie diabétique se manifeste par des lésions des petits vaisseaux qui irriguent la rétine.

C'est la première cause de malvoyance et de cécité chez les diabétiques de moins de 60 ans. Le risque croît avec l'évolution du diabète puisque plus de 75% des sujets présentent les symptômes après deux décennies d'ancienneté de diabète [44].

Globalement, 2% des diabétiques deviennent aveugles [45] Le mauvais contrôle de la glycémie amplifie la sévérité de cette complication. Le suivi ophtalmologique, tel qu'il est recommandé, doit être au moins annuel pour pouvoir mettre en place l'intervention adaptée [46]

○ **La néphropathie diabétique :**

La néphropathie diabétique est la première cause d'insuffisance rénale terminale dans la plupart des pays occidentaux.

Environ 15% des diabétiques de type 2 développent une insuffisance rénale après 10 à 25 ans d'évolution. Lorsque la fonction du rein est perdue, la médecine fait recours à la dialyse ou à la transplantation rénale [44].

○ **La neuropathie :**

L'hyperglycémie chronique finit par nuire au fonctionnement du système nerveux.

Elle atteint les grandes fibres myélinisées de type $A\alpha$ & (responsable de la sensibilité proprioceptive et vibratoire) ainsi que les petites fibres $A\alpha$ et β (responsables de la sensibilité thermoalgésiques). La personne ressent alors des picotements, des douleurs et une perte de sensibilité, d'abord aux extrémités (orteils et doigts), puis le long des membres.

La neuropathie augmente la probabilité d'infection et empêche la cicatrisation des plaies qui peuvent générer des ulcères intraitables. Selon l'OMS, [47]. Le risque d'amputation est dix fois plus élevé chez les diabétiques [44]. Au Etats unies, plus de la moitié des amputations

localisées au niveau des membres inférieurs sont la conséquence des ulcérations liée au diabète [48]

II. L'homocystéine

1. Structure et métabolisme:

L'homocystéine, découverte en 1932 par Du Vigneaud [49], est un acide aminé soufré formé au niveau intracellulaire à partir de la méthionine apportée par l'alimentation (figure 27). Elle est synthétisée par toutes les cellules de l'organisme, et catabolisée principalement au niveau du foie et des reins, ceci se fait à travers l'une des deux voies : la voie de la reméthylation et la voie de la trans-sulfuration.

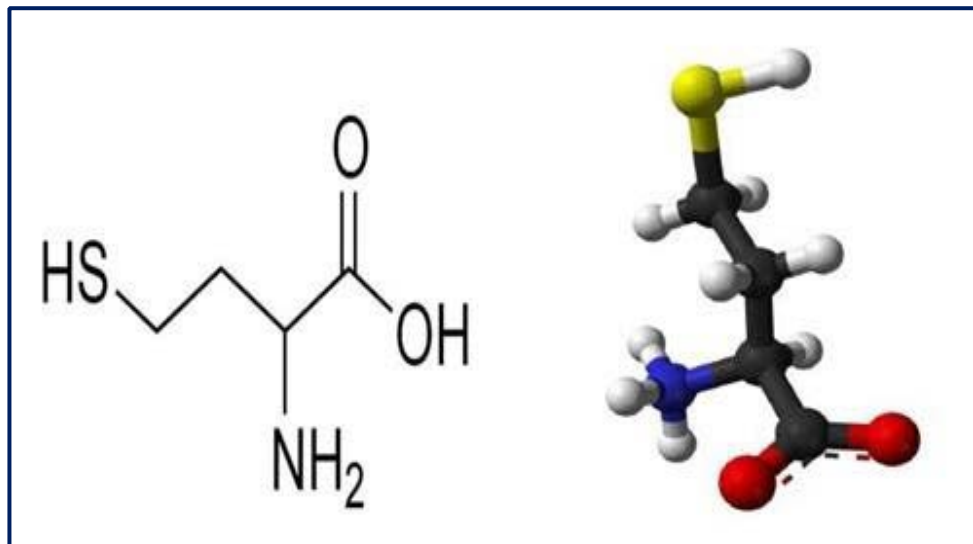


Figure 27 : Structure chimique de l'homocystéine [50]

➤ **Les voies du métabolisme (figure 28) :**

L'homocystéine est initialement formée par reméthylation de la méthionine et éliminée à travers l'une des deux voies vitamine-dépendantes, en plus d'une troisième, non vitamine-dépendante, exclusivement hépatique.

Ce rôle de donneur de groupe méthyl est essentiel pour de nombreuses réactions biochimiques (synthèse d'ADN, de protéines, de neurotransmetteurs, d'hormones, de phospholipides...).

Cet acide aminé soufré peut être soit reméthylé en méthionine, acide aminé essentiel : par la voie de reméthylation, folates et vitamine B12 dépendantes, la méthionine synthase catalyse la conversion de l'homocystéine en méthionine en présence du donneur de groupement méthyl : le n-5-méthyltetrahydrofolate (MTHFR). [51]

L'homocystéine peut également être métabolisée en cystéine : l'homocystéine emprunte alors la voie de transsulfuration, pour former, avec la sérine, la cystathionine par l'action de l'enzyme vitamine B6-dépendante : la cystathionine bêta synthase (CBS) [52]. La cystéine est à l'origine d'un antioxydant majeur, le glutathion, et d'autres acides aminés tels que la taurine, neurotransmetteur intervenant également dans les fonctions cardiaques et musculaires [51].

Cette dernière voie ne se déroule qu'au niveau du foie, du rein, de pancréas et d'intestin [53]. Elle est irréversible, contrairement aux autres voies métaboliques, ce qui a pour conséquence que la cystéine ne peut être un précurseur pour la synthèse de méthionine. Ce fait revêt surtout une importance dans le cadre de recommandations diététiques [54,55].

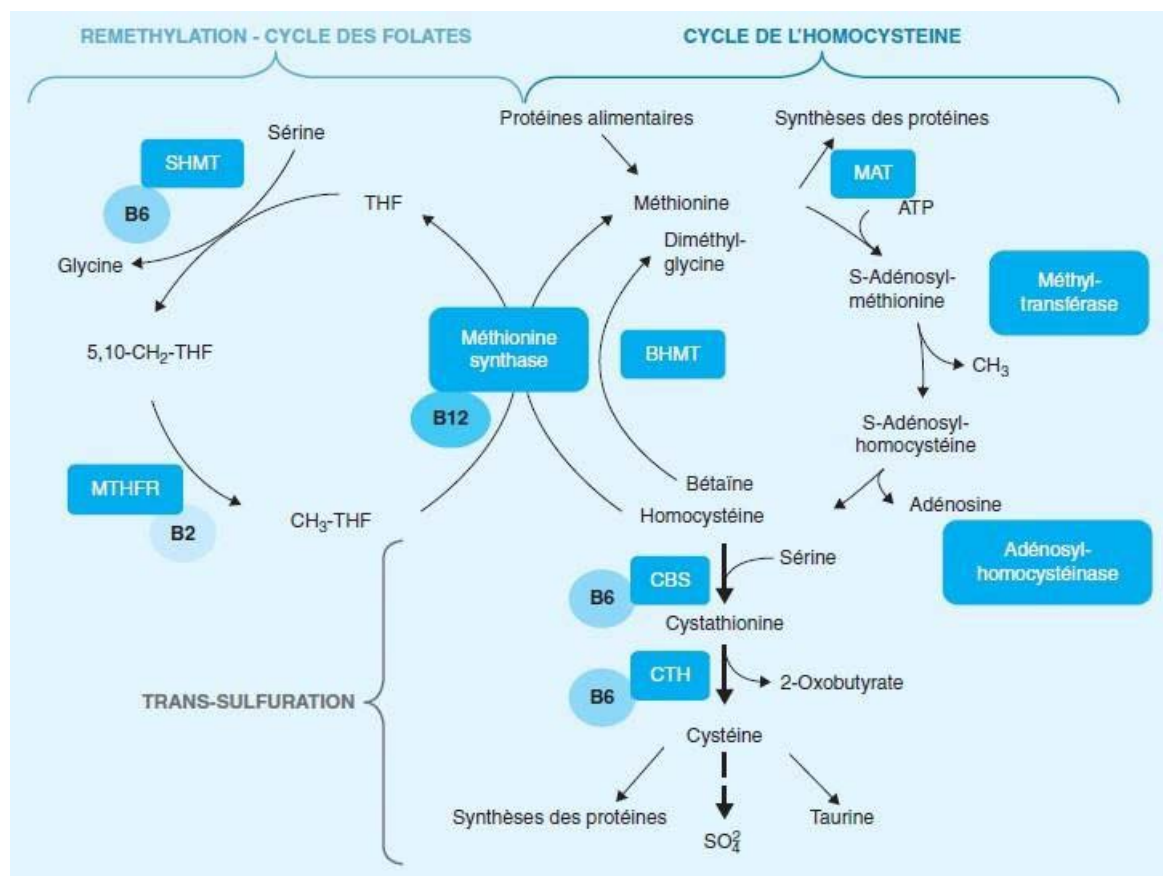


Figure 28 : Métabolisme de l'homocystéine [56]

➤ Les voies d'élimination :

L'Homocystéine intracellulaire est rapidement éliminée via le plasma qui renferme des concentrations d'Hcy avoisinant 10 µmol/l. Ce mécanisme d'élimination hors des cellules, complète le catabolisme de l'Hcy par la voie de transsulfuration et permet de maintenir des concentrations intracellulaires basses de cet acide aminé potentiellement cytotoxique [57].

Le devenir de l'Hcy plasmatique n'est pas bien connu. Chez les sujets sains, l'excrétion rénale est faible, compte tenu de l'Hcy formée. Il est possible que l'Hcy plasmatique soit captée par les cellules et ensuite métabolisée et que la reméthylation de l'Hcy en méthionine pourrait être une voie importante d'élimination de l'Hcy [57].

➤ Les différentes formes de l'homocystéine circulante :

Le plasma humain contient des quantités réduites et oxydées d'Hcy. Le sulfhydryle ou la forme réduite s'appelle homocystéine et le disulfure ou la forme oxydée connue sous le nom d'homocystéine. Les formes du disulfure existent également avec la cystéine et avec des protéines contenant les résidus réactifs de cystéine (Hcy liée aux protéines) [58].

L'Hcy donc peut se trouver sous 3 formes : environ 70 % de l'Hcy est liée aux protéines, près de 30 % est sous forme de disulfures. À peine 1 % de l'Hcy est présente dans le plasma à l'état libre. Le terme d'Hcy plasmatique totale représente l'addition de ces trois formes [59].

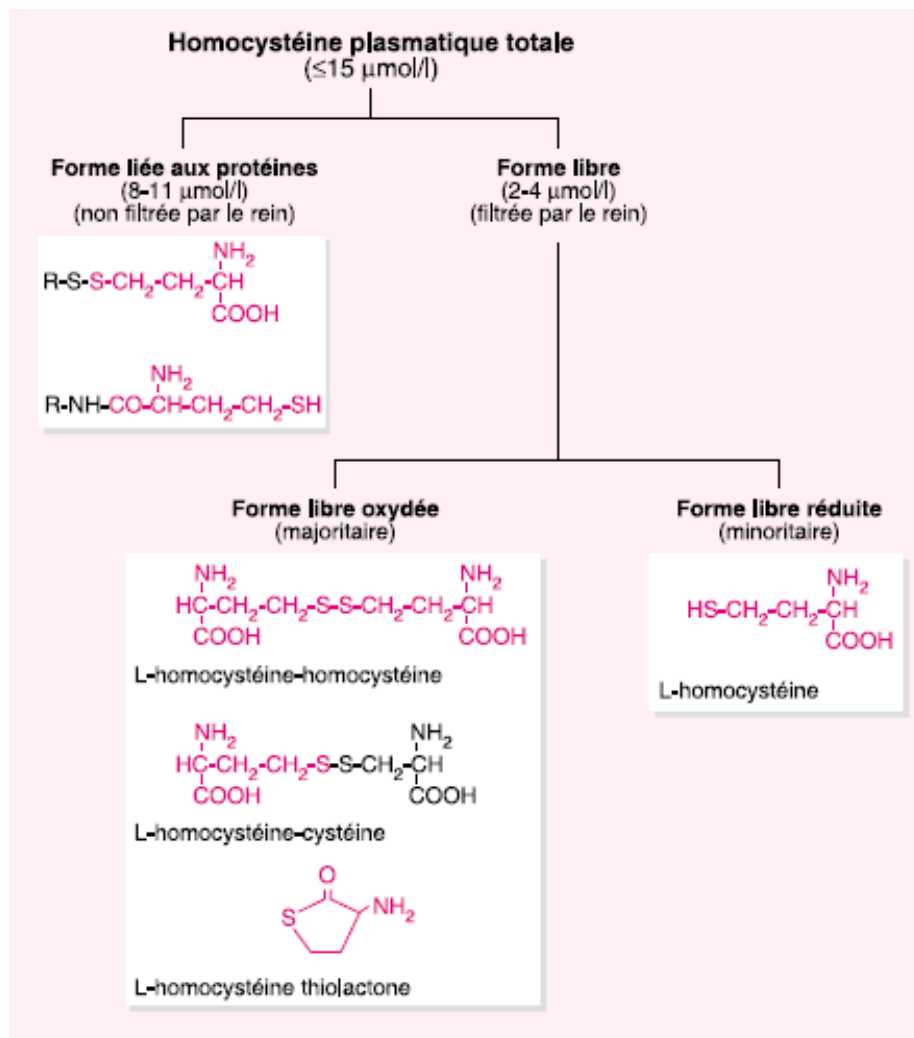


Figure 29 : Différentes formes de l'homocystéine dans le plasma humain [60]

➤ **Régulation de la concentration plasmatique de l'homocystéine :**

Les activités de reméthylation et de transsulfuration sont coordonnées : quand une voie ne fonctionne pas, l'autre prend le relais : cela évite une accumulation d'homocystéine lorsqu'une voie métabolique est altérée.

Lors d'une alimentation normale, le métabolisme de l'homocystéine chez des sujets sains se divise entre la transsulfuration et la reméthylation. Lorsque l'apport en méthionine est normal, la molécule d'homocystéine est recyclée environ deux fois par la voie de reméthylation avant d'être catabolisée par la voie de la transsulfuration. La capacité de l'organisme à adapter l'utilisation de l'homocystéine en fonction de l'apport en méthionine implique l'existence d'une régulation commune aux deux voies. Cette régulation commune va se faire par la S-adenosyl-méthionine (SAM), qui en fonction de sa concentration, peut inhiber ou non la MTHFR, orientant ainsi l'homocystéine vers la voie de la transsulfuration ou de la reméthylation.

Lorsque l'apport en méthionine est élevé, il va en résulter une augmentation de la concentration intracellulaire de la SAM ce qui inhibe la MTHFR et active la CBS pour permettre la dégradation de l'homocystéine. À l'opposé, lorsque l'apport en méthionine est faible, la concentration en SAM pour inhiber la MTHFR est faible, la voie de reméthylation est alors favorisée et la CBS n'est pas stimulée [61].

Un autre mécanisme pour maintenir l'homocystéine basse dans la cellule est l'export de l'homocystéine à l'extérieur de la cellule, entraînant une hyperhomocystéinémie et une hyperhomocystéinurie.

2. Dosage de l'homocystéine :

2.1. Techniques de dosage

Depuis sa découverte, de nombreuses méthodes de dosage de l'homocystéine se sont développées :

➤ **Chromatographie liquide haute performance (CLHP) avec détection par fluorimétrie :**

La technique la plus utilisée pour le dosage de l'homocystéine. Il convient de mesurer l'homocystéine totale après respect d'un jeûne de 12h et à distance d'événement aigu vasculaire thrombotique (minimum 3 mois) sur un tube EDTA. Il est important de centrifuger l'échantillon immédiatement, car le passage de l'homocystéine des globules rouges vers le plasma provoque de fausses hyperhomocystéinémie plasmatiques [62].

➤ **Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse :**

Après une étape de réduction par le dithiothréitol (DTT), l'homocystéine totale est extraite par passage sur une résine échangeuse d'ions puis silylée par le N-(tert-butyl-diméthylsilyl)-N-méthyltrifluoroacétamide (MBSTFA). La chromatographie en phase gazeuse permet la séparation des composés silylés en quelques minutes [62].

➤ **Electrophorèse capillaire couplée à la détection de fluorescence induite par laser (CE-LIF):**

Après réduction par le tris 2-carboxyéthylphosphine (TCEP) puis déprotéinisation par l'acide sulfosalicylique, l'homocystéine est dérivée par la 6-iodoacétamide fluorescéine (6-IAF) et analysée par électrophorèse capillaire [62].

➤ **Méthode immunoenzymatique :**

Suivie d'une détection en polarisation de fluorescence (FPIA), c'est une méthode automatisée qui comprend une étape de réduction par le dithiothréitol (DTT), puis une conversion enzymatique de l'homocystéine en S- adénylhomocystéine (SAH). L'addition d'un anticorps monoclonal anti-S- adénylhomocystéine et celle d'un traceur, la S- adénylcystéine marquée à la fluorescéine entraîne un phénomène de compétition vis-à-vis de la SAH.

2.2. Valeurs de référence de l'homocystéine :

Sur la base des travaux menés, la gamme de la concentration totale en Hcy dans le plasma « des adultes en bonne santé » est de 5 à 15 $\mu\text{mol/L}$ [63], au-dessus de laquelle il existe un risque de maladie cardio-cérébrovasculaire.

L'Hyperhomocystéinémie (HHcy) signifie l'élévation de la concentration d'Hcy totale dans le sang au-delà de 15 $\mu\text{mol/l}$ [64] due à une perturbation dans le métabolisme de l'Hcy causée par des facteurs génétiques, nutritionnels ou environnementaux. La classification des différentes HHcy est présentée dans le tableau XVIII.

Tableau XVIII : Valeurs pathologiques d'homocystéine [56]

Hyperhomocystéinémie	Valeur ($\mu\text{mol/l}$)
Modérée	15-30
Intermédiaire	30-100
Sévère	>100

3. Variations physiologiques :

Malgré qu'elles soient faibles, des variations physiologiques des valeurs de l'homocystéine ont été constatées :

- L'âge : l'homocystéine est plus basse de 30% chez l'enfant, puis elle augmente avec l'âge.
- Le sexe : elle est plus élevée chez l'homme que chez la femme de manière significative et plus basse chez les femmes en période d'activité génitale que chez les femmes ménopausées. Le traitement hormonal substitutif de la ménopause permet de réduire les taux d'Hcy de 10 à 15%. Ainsi, les taux d'Hcy baissent pendant la grossesse.

Tableau XIX : Valeurs de l'homocystéine en fonction de l'âge et du sexe

Tranche d'âge	Hommes	Femmes
12-19 ans	$\leq 9,9$	$\leq 7,2$
20-39 ans	$\leq 11,4$	$\leq 10,4$
40-59 ans	$\leq 12,9$	$\leq 10,2$
≤ 60 ans	$\leq 15,3$	$\leq 11,6$

4. Intérêt du dosage de l'homocystéine :

4.1. Homocystéine et risque vasculaire en clinique :

En 1969, McCully et al. rapportent le cas d'un enfant souffrant d'homocystéinurie, de cystathioninurie et de méthylmalonurie secondaires à une anomalie du métabolisme de la cobalamine, qui présentait des lésions artérielles ressemblant particulièrement à celles observées chez les patients souffrant de déficit en cystathionine- β -synthase (CBS) [65]. Cette observation a permis de proposer l'hypothèse que des taux plasmatiques élevés d'Hcy, retrouvés chez les patients avec une homocystéinurie, étaient responsables de l'apparition de lésions vasculaires précoces.

Si le rôle des facteurs de risque comme le tabac, l'hypertension artérielle, le diabète sucré et les dyslipidémies est clairement établi dans la pathogénie des maladies cardio-vasculaires, les médecins généralistes rencontrent parfois des patients qui ne présentent aucun de ces facteurs de risque classiques, mais développent néanmoins une manifestation athéromateuse ou une maladie veineuse thromboembolique précoce.

Des études épidémiologiques suggèrent que la moitié à deux tiers du risque de développer une maladie cardio-vasculaire découle vraisemblablement des facteurs de risque « traditionnels ». De « nouveaux » facteurs de risque sont étudiés depuis quelques années, comme la protéine C-réactive (CRP) ou l'interleukine 6, deux marqueurs inflammatoires. L'hyperhomocystéinémie a été également incriminée et cette problématique fait couler beaucoup d'encre depuis plusieurs décades.

En 1976, Wilcken et al. rapportent pour la première fois que les concentrations du disulfure mixte 'cystéine-homocystéine' étaient plus élevées chez les patients avec une coronaropathie en comparaison aux sujets témoins après un test de charge en méthionine. Cette étude princeps a pavé la voie à plusieurs travaux depuis les années 1990 pour culminer en une méta-analyse en 1995 [66,67]. Cette méta-analyse a identifié 27 études ayant inclus 4000 patients avec une atteinte vasculaire sténosante (coronaropathie, pathologies vasculaires

périphériques et cérébrovasculaires) et 4000 sujets témoins et a démontré que l'Hcy était un facteur de risque indépendant de ces pathologies vasculaires occlusives.

L'hyperhomocystéinémie a par ailleurs été impliquée dans le défaut de fermeture du tube neural, dans la maladie d'Alzheimer, la démence et la perte de la fonction cognitive.

Il est important de souligner que la relation entre l'hyperhomocystéinémie et les diverses affections suscitées est basée sur des données épidémiologiques sans que le lien de causalité ne soit formellement établi [51,68].

Néanmoins, le dosage de l'homocystéine s'avère indispensable chez les patients à risque cardio-vasculaire et chez qui des facteurs augmentant les taux plasmatiques de cet acide aminé peuvent être associés.

4.2. Pathogénicité vasculaire de l'homocystéine :

Une hyperhomocystéinémie a des effets délétères vasculaires démontrés [67]. L'hyperhomocystéinémie favorise l'athérogenèse en intervenant à divers sites de la promotion de la maladie athéro-thrombotique.

De nombreuses études expérimentales et observationnelles ont établi que l'homocystéine induit une prolifération de cellules musculaires lisses, une dysfonction endothéliale avec diminution de la production de NO, une synthèse de collagène avec destruction du composant élastique du mur artériel, une production de stress oxydant avec peroxydation lipidique, une inflammation vasculaire et enfin une élévation de l'activité pro-coagulante [68].

Ainsi, des taux élevés d'homocystéine transforment les propriétés naturelles anticoagulantes de l'endothélium en phénotype pro-coagulant [69] par divers mécanismes: blocage de l'activation de la protéine C [70] ; blocage de l'expression de la thrombomoduline à la surface des cellules endothéliales [71], activation du cofacteur V pro-coagulant et du facteur tissulaire [72].

Une hyperhomocystéinémie, même modérée, est corrélée à l'existence de lésions anatomiques d'athérosclérose et à leur importance (et leur diffusion dans plusieurs territoires vasculaires), au niveau carotidien [73], coronaire [74] ou des membres inférieurs [75].

Cependant, la majorité des études expérimentales sont réalisées dans des conditions de concentrations élevées d'homocystéine. Il n'est pas certain que les conséquences vasculaires seraient les mêmes en cas d'hyperhomocystéinémie chronique modérée [51].

4.3. Principaux facteurs favorisant l'hyperhomocystéinémie :

L'hyperhomocystéinémie modérée est bien différente du cas de l'homocystéinurie. Elle est fréquente, multifactorielle et d'origine mal élucidée. Il s'agit principalement de défauts génétiques du métabolisme de l'homocystéine et de déficits nutritionnels [76-79].

Les principales causes d'élévation de l'homocystéine plasmatique sont :

➤ **Origine génétique :**

Il s'agit d'une altération génétique des enzymes impliquées dans le métabolisme de l'homocystéine. Dans les hyperhomocystéinémies sévères avec hyperhomocystéinurie, le déficit habituel concerne l'enzyme CBS (cystathionine-beta-synthase) et se traduit par des élévations importantes de l'homocystéine totale à jeun. Il s'agit d'une anomalie autosomique récessive. Le déficit enzymatique le plus commun associé à une élévation modérée de l'homocystéine totale correspond à une mutation du gène de la MTHFR avec un variant thermolabile entraînant une diminution de 50 % de son activité. Il semblerait que la mutation en MTHFR ne s'accompagne d'une hyperhomocystéinémie qu'en cas de faible taux sérique associé d'acide folique [80].

➤ **Déficit nutritionnel :**

Le taux des folates sériques, de la vitamine B12 et, à un moindre degré, de la vitamine B6 sont inversement corrélés à l'homocystéine totale. Des déficits vitaminiques entraînent une hyperhomocystéinémie modérée. Environ deux tiers des hyperhomocystéinémies modérées sont dues à des déficits vitaminiques, principalement chez les sujets âgés [81].

On relève diverses causes de déficit en vitamines B6, B9, B12 [82] :

- Apport insuffisant (surtout en vitamine B12 chez les végétaliens),
 - Malabsorption (maladie cœliaque, sprue tropicale),
 - Utilisation excessive (grossesse, hémolyse, cancer),
 - Déficience en facteur intrinsèque (anémie de Biermer, gastrectomie, gastroplastie)
- Autres causes d'hyperhomocystéinémie modérée
- Certains médicaments : antagonistes des folates (méthotrexate, phénytoïne, carbamazépine), des antagonistes de la vitamine B6 (niacine, isoniazide, théophylline, procarbazine, pénicillamine, contraceptifs oraux), fibrates, hypocholestérolémiants, métformine, ciclosporine, protoxyde d'azote.
 - Certaines substances : acide nicotinique (tabac), café, alcool [82]
 - Certaines situations pathologiques : insuffisance rénale chronique [83], diabète, hypothyroïdie [84], et certaines affections plus rares, associées à des déficits vitaminiques : anémie de Biermer, atrophie gastrique, leucémie aigue lymphoblastique, cancers du sein, de l'ovaire, du pancréas, psoriasis sévère.

Tableau XX : Sévérité de l'hyperhomocystéinémie selon les facteurs étiologiques [85]

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

5. Thérapeutiques de l'hyperhomocystéinémie :

Plus de 90% des patients ayant une hyperhomocystéinémie sont répondeurs à un traitement multi vitaminique en deux à six semaines. L'acide folique est le traitement le plus efficace. Sa biodisponibilité est deux fois plus importante que les folates d'origine alimentaire (céréales, pain, fruits et légumes) [51].

L'acide folique associé à la vitamine B6 et à la vitamine B12 diminue l'homocystéinémie même en l'absence de déficit vitaminique patent [51].

Les résultats de la supplémentation vitaminique sont d'autant plus importants en valeur absolue que l'homocystéine totale initiale est plus élevée et les taux de folates sériques bas.

Les posologies efficaces d'acide folique varient entre 0,5 et 5mg par jour. Cela se traduit par une diminution moyenne de 25 % de l'homocystéine basale [51].

L'adjonction de vitamine B12 (en moyenne 0,5 mg par jour par voie orale) entraîne une réduction supplémentaire de l'homocystéine de 7 % [51].

La vitamine B6 (en moyenne 15 mg par jour) ne semble pas entraîner d'effets additionnels significatifs et peut être responsable à forte dose prolongée, de neuropathies périphériques sensibles.

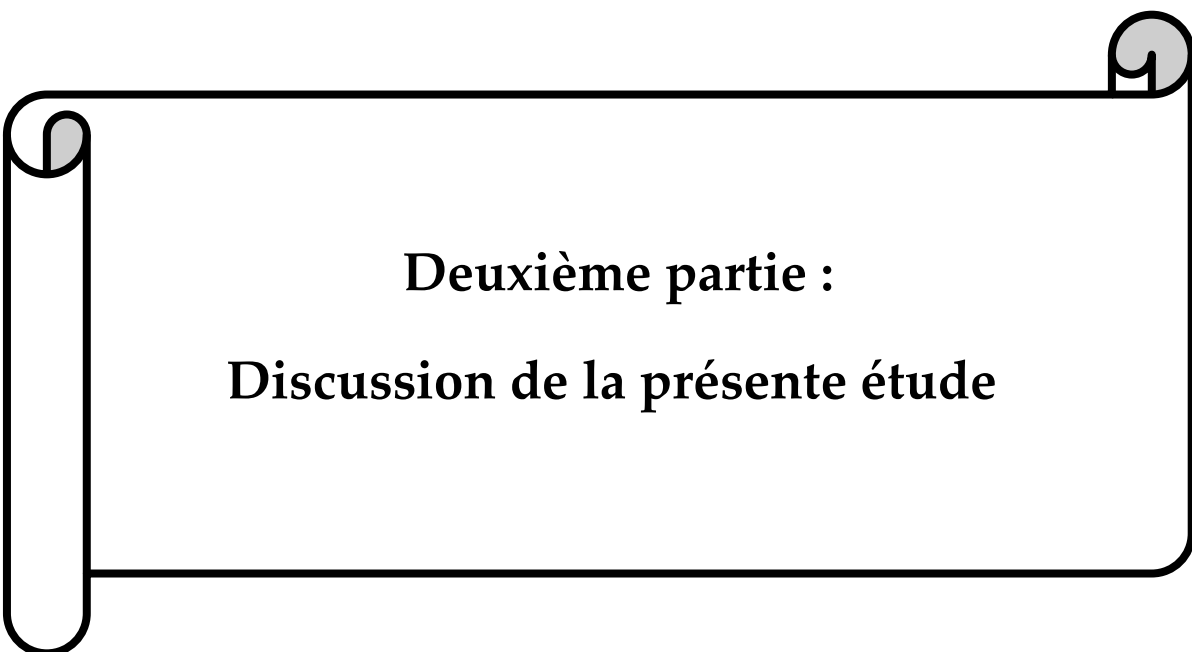
La réponse thérapeutique n'est pas uniforme et dépend probablement de facteurs génétiques, notamment le génotype thermolabile de la MTHFR. Aucune étude n'a cependant pu évaluer formellement une corrélation entre des marqueurs génétiques et l'élévation de l'homocystéine.

Les risques thérapeutiques liés à la prescription d'acide folique sont exceptionnels, survenant en règle seulement en cas de déficit en vitamine B12 méconnu.

Une alimentation équilibrée et diversifiée sans supplémentation, devrait être suffisante pour prévenir les déficits vitaminiques dans la population générale. Ce type d'alimentation

pourrait prévenir utilement des élévations modérées de l'homocystéinémie dont les effets délétères sur l'évolution de l'athérombose sont bien établis.

Si dans la population générale, une supplémentation vitaminique B n'est pas recommandée ; pour les patients à risque (personnes âgées, insuffisants rénaux, déficients en facteur intrinsèque, patients sous anticonvulsivants ou méthotrexate.), une supplémentation individuelle et préventive peut être proposée [85]. L'enrichissement des produits céréaliers en acide folique peut constituer une autre mesure préventive.



Deuxième partie :
Discussion de la présente étude

Les dernières décennies ont été marquées par une progression de la prévalence du diabète de type 2 à l'échelle mondiale. C'est une maladie chronique, insidieuse, plurifactorielle touchant toutes les classes sociales, dont la prise en charge nécessite une collaboration multidisciplinaire, surtout lorsque la glycémie n'est pas bien régulée et que d'autres maladies chroniques s'ajoutent.

Des études d'intervention ont démontré que l'homocystéine est considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire chez le diabétique, ce type d'étude s'avère intéressant pour évaluer l'intérêt du dosage de cette molécule dans le suivi et la prévention des complications du diabète. Dans ce sens, l'étude de la prévalence de l'hyperhomocystéinémie chez les patients diabétiques type 2 sera la première étape.

Notre étude, s'est intéressée dans un premier temps à évaluer la prévalence de l'hyperhomocystéinémie sur un échantillon de 129 patients diabétiques de type 2, dont l'échantillonnage s'est fait de manière aléatoire au service d'Endocrinologie et de Maladies Métaboliques, et dans le service de médecine interne de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech. Dans un deuxième temps nous avons étudié l'association entre l'hyperhomocystéinémie et les différents paramètres cliniques et biologiques des patients étudiés.

Notre population de 129 patients diabétiques type 2 a été répartie entre 63 femmes et 66 hommes avec une moyenne d'âge de $57,98 \pm 10,89$ ans. La durée moyenne d'évolution du diabète a été de 10 ans, avec un profil mal équilibré chez 69% des patients.

À noter que notre étude est la première au Maroc à étudier la prévalence de l'hyperhomocystéinémie chez une population de diabétiques.

I. Prévalence de l'hyperhomocystéinémie :

Dans notre série, parmi les 129 diabétiques étudiés, 50 patients ont présenté une hyperhomocystéinémie, soit une prévalence de 38,8%.

Nos résultats concordent avec ceux de Buyschaert et al [86] en Belgique, et de Goldstein et al [87] qui ont rapporté une prévalence d'hyperhomocystéinémie parmi les patients diabétiques de 31% et 32% respectivement.

Shaikh et al [88] au Pakistan, ainsi que Otmane et al [89] en Algérie, ont trouvé des prévalences plus augmentées de 60 et 53 % respectivement. D'autres études, par contre, ont révélé des pourcentages moins importants [40,90, 91, 92]. Voir tableau N° XXI.

Tableau XXI : Prévalence de l'hyperhomocystéinémie chez les patients diabétiques dans les différentes séries de la littérature

Auteur	Pays	Prévalence
Shaikh et al [88] 2012 (n=80)	Pakistan	60%
Otmane et al [89] 2007 (n=96)	Algérie	53%
Goldstein et al [87] 2004 (n=179)	Palestine	32%
Buyschaert et al [86] 2000 (n=122)	Belgique	31%
Okada et al [90] 1999 (n=46)	Japon	28%
Hoogeveen et al [40] 1998 (n=171)	Hollande	26%
Emoto et al [91] 2000 (n=75)	Japon	21%
Chico et al [92] 1998 (n=90)	Espagne	18%
Notre série 2018 (n=129)	Maroc	38,8%

Habituellement, selon la littérature les diabétiques type 2 présentent des HHcy intermédiaires et modérées, par contre les hyperhomocystéinémies sévères sont fréquentes dans les déficits enzymatiques.

Nos résultats ne s'éloignent pas des données de la littérature, et on a trouvé que 36,4% des patients de notre série avaient des hyperhomocystéinémies modérées, 2,3% avaient des HHcy intermédiaires, et pas d'HHcy sévère.

II. Profil des patients présentant une hyperhomocystéinémie :

1. Epidémiologie :

1.1. Age :

Comme il a été souligné dans la partie des résultats, l'âge des malades ayant une hyperhomocystéinémie a varié entre 38 ans et 86 ans, avec une moyenne de 65,12 ans et un écart type de 8,87 ans.

Ce résultat est comparable à celui trouvé dans l'étude de Buyschaert et al. [86] qui ont rapporté une moyenne de 66 ± 10 ans.

1.2. Le sexe :

Dans la série étudiée, nous avons noté une prédominance masculine (68% d'hommes contre 32% de femme) soit un sex-ratio de 2,12.

Ce résultat est en concordance avec celui de Buyschaert et al [86] qui ont trouvé une prédominance masculine (66% d'hommes contre 34% de femme) avec un sex-ratio de 1,94.

2. Caractéristiques cliniques des diabétiques ayant une hyperhomocystéinémie :

2.1. Mesure anthropométrique : IMC

Pour les 50 diabétiques ayant une hyperhomocystéinémie, nous avons noté que l'indice de masse corporelle (IMC) a été en moyenne de $29,06 \pm 5,87 \text{Kg/m}^2$ avec des extrêmes allant de 21,60 à $51,77 \text{Kg/m}^2$.

Ce résultat est en concordance avec celui de Buyschaert et al [86] qui ont trouvé une moyenne de $31 \pm 6 \text{ Kg/m}^2$.

2.2. Certains facteurs de risque CV :

D'après nos données, nous avons relevé 62% des malades suivis pour une hypertension artérielle, et 12% ont été activement tabagiques ou sevrés depuis moins de 3 ans lors de l'enquête.

Par contre, Buyschaert et al [86] ont trouvé 84% des hypertendus et 19% des tabagiques chez le groupe du malades ayant une hyperhomocystéinémie.

III. Facteurs associés à l'hyperhomocystéinémie :

Les niveaux plasmatiques de l'Hcy sont influencés par des facteurs environnementaux et génétiques, ainsi que par l'âge, le sexe, la durée d'évolution du diabète, les habitudes tabagiques, l'indice de masse corporelle, le contrôle métabolique, la clairance de la créatinine, l'altération de la fonction rénale.

Pour cela, nous avons comparé l'hyperhomocystéinémie en présence et en absence de l'un des paramètres cliniques et biologiques du diabète type 2.

Dans notre travail, certains de ces facteurs ont été mis en évidence après analyse bivariée de l'hyperhomocystéinémie avec les différentes variables. Cependant notre étude est limitée par le manque d'analyse de régression multiple permettant d'apparier les variables aux principaux facteurs confondants pour déduire les vrais facteurs de risques.

1. Mesures anthropométriques : Indice de masse corporelle :

Dans notre étude malgré que nous ayons trouvé une fréquence de l'hyperhomocystéinémie plus élevée chez le groupe des malades obèses par rapport à ceux avec un IMC dans la norme, la différence n'était pas significative.

Ceci concorde avec les résultats d'autres études, notamment, Buysschaert et al [86] et Emoto et al [91], en présence de 122 et 75 diabétiques, respectivement.

Cependant, l'étude de Luis et al [93] en 2003 menée sur 155 diabétiques, ainsi que celles de Hoorn [40] et Russo et al [94], n'ont trouvé aucune corrélation entre l'hcy et l'IMC.

Tableau XXII : Association entre l'hyperhomocystéinémie et l'IMC dans les différentes études

Auteur	Pays	Valeur p
Buysschaert et al [86] 2000	Belgique	NS
Emoto et al [91] 2001	Japon	NS
Notre étude 2018	Maroc	NS

2. Facteurs de risques cardio-vasculaires :

2.1. Age :

D'après nos données, nous avons relevé un pourcentage significativement élevé de cas d'hyperhomocystéinémie chez les personnes âgées de plus de 60 ans, soit 61,8% des cas recensés.

Egalement, l'étude de Kaya et al [95], menée sur une population de diabétiques en Turquie, a montré une corrélation positive entre les taux élevés de l'hcy et l'âge.

Ces constatations sont conformes aux données de la littérature, l'augmentation des taux d'homocystéine est, en effet, souvent associée à l'âge avancé chez les diabétiques [86,40, 96,97]. En plus, physiologiquement, les concentrations de l'homocystéine également augmentent avec l'âge [98].

Tableau XXIII : Association entre l'hyperhomocystéinémie et l'âge dans les différentes études

Auteur		Pays	Valeur P
Buysschaert et al [86]	2000	Belgique	<0,05
Hoogeveen et al [40]	1998	Hollande	<0,05
Masuda et al [96]	2008	Japon	<0,05
Platt et al [97]	2017	Liban	<0,05
Notre étude	2018	Maroc	<0,05

2.2. Sexe :

Selon la littérature, les hommes ont une hcy plus élevée que les femmes, due à une plus grande masse musculaire ou aux effets des hormones sexuelles [101]. Dans ce sens une étude a démontré que l'administration d'œstrogènes, en association avec des anti- androgènes diminue l'homocystéine chez les transsexuels masculins alors qu'elle est augmentée chez les transsexuelles féminines [100].

Notre étude conclut que la prévalence de l'hyperhomocystéinémie a été significativement plus importante chez les diabétiques de sexe masculin que ceux de sexe féminin (51,5% des hommes contre 25,4% des femmes).

Une étude Pakistanaise menée par Shaikh et al [88], sur une population de diabétiques type 1 et 2, a trouvé que 75.9% des hommes avaient une hyperhomocystéinémie contre 24,1% des femmes. D'autres études à travers le monde montrent une prévalence importante chez les hommes [89,97].

Cependant, une étude Algérienne menée par Karam et al [101], a trouvé des taux élevés d'homocystéine chez les femmes par rapport aux hommes, ceci peut être expliqué par la présence marquée d'une HTA dans le sexe féminin, de rhumatisme articulaire, et de pathologie thyroïdienne. Selon différentes études l'élévation de la concentration de l'homocystéine est associée à ces facteurs.

Tableau XXIV : Association entre l'hyperhomocystéinémie et le sexe dans les différentes études

Auteur		Pays	Valeur p
Shaikh et al. [88]	2012	Pakistan	0,02
Otmane et al [89]	2007	Algérie	<0,05
Platt et al [97]	2017	Liban	0,02
Karam et al [101]		Algérie	-
Notre étude	2018	Maroc	0,02

2.3. Hypertension artérielle :

Notre étude conclut que l'hyperhomocystéinémie est associée à l'HTA. La fréquence de l'HTA a été plus élevée chez le groupe des malades ayant une hyperhomocystéinémie par rapport au groupe des malades avec homocystéine normal, ce qui concorde avec les résultats retrouvés dans la plupart des séries de la littérature [86, 96, 97, 102].

Tableau XXV : Association entre l'hyperhomocystéinémie et l'hypertension artérielle dans les différentes études

Auteur		Pays	Valeur p
Buysschaert et al [86]	2000	Belgique	<0,05
Masuda et al [96]	2008	Japon	0,001
Platt et al [97]	2017	Liban	<0,05
Tarkun et al [102]	2003	Turque	0,01
Notre étude	2018	Maroc	0,03

L'association de l'homocystéine à l'hypertension peut être due au fait que l'homocystéine induit une constriction artériolaire, un dysfonctionnement rénal et une augmentation de l'absorption du sodium, avec une augmentation de la rigidité artériolaire. Elle augmente le stress oxydatif, provoquant une lésion oxydative de l'endothélium vasculaire diminuant la vasodilatation par l'oxyde nitrique. Il stimule également la prolifération des cellules musculaires

lisses vasculaires et altère les propriétés élastiques de la paroi vasculaire, entraînant une augmentation de l'hypertension artérielle [103].

2.4. Dyslipidémie :

Selon la littérature, une association entre l'hyperlipidémie et l'hyperhomocystéinémie a été suggérée. Ce lien est cliniquement important dans la gestion des facteurs de risque vasculaires en particulier chez les personnes âgées et les patients atteints du syndrome métabolique. Une homocystéine plasmatique plus élevée (Hcy) était associée à une baisse du taux de lipoprotéines de haute densité (HDL) -cholestérol [104]. De plus, HHcy était associée à des lipides plasmatiques perturbés ou à un foie gras. Il semble que l'hypométhylation associée à HHcy est responsable de l'accumulation de lipides dans les tissus.

Cependant, dans notre étude, la fréquence de l'HHcy était importante chez les diabétiques avec la dyslipidémie par rapport aux diabétiques sans dyslipidémie, mais cette différence n'était pas significative.

2.5. Sédentarité :

Selon la littérature, une étude menée par Nygard et al [105] en 1995 sur 16176 sujets sains, a démontré que le niveau de taux d'homocystéine et inversement lié à l'activité physique avec une différence plus prononcée, dans le groupe d'âge plus avancé, entre les sujets actifs et les sujets inactifs (mode de vie sédentaire). En plus l'activité physique lourde a permis une réduction marquée du rapport de cote pour l'HHcy.

Cela contraste avec l'étude de De Bree [54], dont une relation positive entre l'activité physique et le taux d'homocystéine a été observée chez les femmes saines.

Dans notre étude, nous avons constaté que la prévalence de l'HHcy a été plus élevée chez les diabétiques avec activité physique régulière que chez les diabétiques avec un mode de vie sédentaire, notre constatation est à l'opposé de ce qu'on pourrait attendre.

Des études d'intervention pourraient être en mesure d'élucider l'effet de l'activité ou la sédentarité sur les HHcy.

2.6. La ménopause :

D'après nos résultats, la fréquence de l'HHcy a été plus importante chez les femmes ménopausées par rapport aux femmes en période d'activité génitale (29,4% contre 8,3%), mais la différence n'a pas été significative.

Une étude turque menée par Kaya et al [95], sur une population diabétique type 2, n'a pas trouvé de différence significative dans les valeurs de l'homocystéine en termes de statut ménopausique chez les femmes.

3. Diabète :

3.1. Ancienneté

Selon la littérature, l'homocystéine augmente avec la durée d'évolution du diabète et se majore avec l'insulino-résistance [106].

Dans l'étude d'Otmane et al [89], l'HHcy a été plus prononcée chez les malades dont le diabète a été diagnostiqué depuis plus de 10 ans comparativement à ceux connus depuis 2ans.

Huang et al. [107], ont également rapporté des taux d'homocystéine significativement plus élevés chez les diabétiques avec durée d'évolution >10 ans par rapport à ceux évoluant depuis moins de 5 ans.

Cependant, aucune association avec la durée d'évolution du diabète, n'a été trouvée dans l'étude de Russo et al [94] menée sur 312 patients diabétiques de type 2.

Dans notre série, les résultats ne s'éloignent pas des données de la littérature. Nous avons relevé une fréquence d'HHcy plus basse chez le groupe des malades dont le diagnostic remonte à moins de 5 ans, sans qu'elle soit significative.

Des études plus approfondies, semblent être nécessaires pour pouvoir déterminer l'existence ou non d'une relation de cause à effet.

Tableau XXVI : Association entre l'hyperhomocystéinémie et l'ancienneté du diabète dans les différentes études

Auteur		Pays	Valeur p
Huang et al [107]	2006	Taiwan	<0,05
Russo et al [94]	2004	Italie	NS
Otmane et al [89]	2007	Algérie	NS
Notre étude	2018	Maroc	NS

3.2. HbA1C

Dans notre étude, l'hyperhomocystéinémie a été significativement associée au contrôle glycémique (HbA1C).

Nos résultats sont concordants avec ceux de Sahu et al. [108] en Inde et ce d'Abdella et al [109] au Kuweit, ces derniers qui ont trouvé une association entre l'homocystéine et l'HbA1c dans une étude portant sur 358 patients diabétiques de type 2.

Ainsi les résultats obtenus par Drzewoski et al [110], indiquent que le contrôle métabolique du diabète peut influencer les niveaux de Hcy. Ces auteurs ont montré que les patients avec un contrôle métabolique déséquilibré (HbA1c :9,8%) avaient des niveaux d'Hcy significativement plus élevés par rapport aux diabétiques avec des taux d'HbA1c normaux (6,6%).

Toutefois, pour Russo et al [94], l'hyperhomocystéinémie n'a pas été significativement associée au contrôle glycémique.

La corrélation entre la concentration de l'Hcy et l'HbA1C a été également remarquée dans l'étude de Ramachandran et al [111], Rashid et al [112] et Kaya et al [95], cependant Hoogeveen et al [40], n'ont pas noté une telle dépendance.

Tableau XXVII : Association entre l'hyperhomocystéinémie et le taux d'HbA1c dans les différentes études

Auteur		Pays	Valeur p
Sahu et al [108]	2016	Inde	<0,01
Abdella et al [109]	2002	Kuwait	<0,05
Drzewoski et al [110]	2000	Pologne	<0,05
Russo et al [94]	2004	Italie	NS
Notre étude	2018	Maroc	0,026

3.3. Complications macroangiopathiques :

L'hyperhomocystéinémie est considéré comme un facteur de risque indépendant pour l'athérosclérose chez les sujets avec une tolérance normale au glucose. Bien que le diabète type 2 soit définitivement associé à l'athérosclérose prématurée, seules quelques études ont traité l'association entre hyperhomocystéinémie et la macro-angiopathie avec une controverse dans les résultats.

Hoogeveen et al [113] ont montré que chaque augmentation de 5µmol/L d'homocystéine accroît le risque de maladies cardiovasculaires de 38% chez les malades non diabétiques contre 133% chez les sujets diabétiques type 2, et augmente le risque de mortalité à 5 ans de 17% en l'absence d'un diabète contre 60% en présence de diabète type 2.

Dans une étude menée sur 122 diabétiques, Buyschaert et al [86] ont trouvé une incidence plus élevée de la macro-angiopathie dans le groupe avec hyperhomocystéinémie par rapport aux patients avec niveau normal de Hcy.

- **Infarctus du myocarde :**

D'après nos résultats, il n'existe pas de différence significative de l'homocystéine entre le groupe atteint d'IDM (groupe 1) et le groupe indemne de cette complication (groupe 2), malgré la prévalence élevée de l'hyperhomocystéinémie chez le groupe 1 par rapport au groupe 2

(54,5% contre 37,3%). Ce qui concorde avec les résultats trouvés dans l'étude française menée par Vangelder et al [36], sur 185 diabétiques type 2.

Cependant, l'étude de Buyschaert et al [86] a trouvé une forte significativité entre les taux d'homocystéine et l'infarctus de myocarde ($p < 0,02$).

- **Artériopathie oblitérante des membres inférieurs :**

Notre étude n'a pas trouvé de différence significative de l'homocystéine entre le groupe présentant un ATCD d'AOMI et le groupe indemne de cette complication, malgré la fréquence élevée d'Hhcy chez eux. Ce qui concorde avec les résultats trouvés dans l'étude de Buyschaert et al [86].

Cependant, l'étude de Luis et al [93] en Espagne menée sur 155 diabétiques type 2 a trouvé une différence significative avec une $p < 0,05$

- **Accident vasculaire cérébral :**

Dans notre série, nous n'avons pas trouvé de différence significative de l'homocystéine entre le groupe présentant un ATCD d'AVC et le groupe indemne de cette complication.

Cependant, l'étude de Pezzini et al [114] a montré que les concentrations totales d'homocystéine étaient nettement plus élevées chez les jeunes patients ayant un AVC ischémique.

Le manque de puissance lié à la taille de l'échantillon (11 diabétiques avec ATCD d'IDM, 2 avec AOMI, et 3 diabétiques présentant un ATCD d'AVC) pourrait expliquer ces résultats non significatifs.

4. Paramètres biologiques :

4.1. Bilan lipidique :

Selon la littérature, l'étude EPIMIL menée par Chellak et al [115] sur 2045 militaires français a trouvé une forte association entre l'homocystéine et le cholestérol total, ainsi qu'avec

les triglycérides, de même dans l'étude de Hordaland [105] et dans l'étude de Sahu et al [108], bien qu'on ait trouvé une relation juste entre l'homocystéine et le cholestérol total.

Nos résultats ne s'éloignent pas de ces études, nous avons trouvé une association significative entre la concentration du cholestérol total et l'homocystéine.

Cependant d'autres études, n'ont trouvé aucune relation entre le cholestérol total, les triglycérides, le cholestérol LDL, le cholestérol HDL et l'homocystéine chez les patients diabétiques [86, 93, 95].

Tableau XXVIII : Association entre l'hyperhomocystéinémie et le bilan lipidique dans les différentes études

Auteur	Pays	Résultat de l'étude	Valeur p
Chellak et al [115] 2005	France	CT	0,04
		TG	0,004
Nygaard et al [105] 1998	Norvège	CT	<0,05
Sahu et al [108] 2016	Inde	TG	<0,01
Buyschaert [86] 2000	Belgique	Bilan lipidique	NS
Luis et al [93] 2003	Espagne	Bilan lipidique	NS
Kaya et al [95] 2009	Turque	Bilan lipidique	NS
Notre étude	Maroc	CT	0,038

4.2. Bilan rénal :

Selon la littérature, l'altération de la fonction rénale est un facteur majeur d'élévation de l'hcy. Elle s'élève pour des créatinémies de l'ordre de 200 à 300 $\mu\text{mol/L}$, pour atteindre le double des valeurs observées chez le groupe témoin. Par ailleurs, il existe une forte corrélation

entre la créatinémie et l'hcy à jeun après test de charge en méthionine chez les sujets avec fonction rénale normale ou modérément altérée [116].

Abdella et al [109] ont observé une tendance à l'augmentation de l'homocystéine plasmatique et une diminution des taux de filtration glomérulaire ($p < 0,001$), avec une corrélation statistiquement significative entre l'homocystéine et la créatinine sérique. Ainsi les résultats obtenu par Emoto et al [91] une forte association entre l'hcy et la créatinine et aussi avec l'urée ($p < 0,0001$).

Nos résultats concordent avec la littérature, nous avons trouvé une forte association entre l'homocystéine et la créatinine sérique, aussi avec l'urée, mais pas avec le débit de filtration glomérulaire ($p = 0,02$, $p = 0,01$, $p > 0,05$ respectivement).

Tableau XXIX : Association entre l'hyperhomocystéinémie et le bilan rénal dans les différentes études

Auteur	Pays	Résultat de l'étude	Valeur p
Emoto et al [91] 2000	Japon	urée	0,0001
		créatinine	0,0001
Abdella et al [109] 2002	Kuweit	DFG	<0,001
Notre étude 2018	Maroc	urée	0,01
		créatinine	0,02
		DFG	NS

5. Syndrome métabolique :

Selon la littérature, une étude menée par Ferjani et al [116] en 2011 sur 77 patients atteints du syndrome métabolique en Tunisie, n'a pas trouvé de corrélation entre l'Hcy et les composantes du SM. En revanche, il a trouvé une forte corrélation entre le nombre de critère du SM et l'Hcy. De même l'étude EPIMIL menée par Chellak et al [115] et l'étude de Zendjabil et al

[117] en 2016 n'ont pas trouvé de différence significative entre l'homocystéine et le syndrome métabolique.

Nos résultats concordent avec la littérature, et nous n'avons trouvé aucune différence statistiquement significative, malgré que la proportion de l'hyperhomocystéinémie a été plus élevée chez le groupe des malades ayant un syndrome métabolique par rapport au groupe sans syndrome métabolique.

Tableau XXX : Association entre l'hyperhomocystéinémie et le syndrome métabolique dans les différentes études

Auteur		Pays	Valeur p
Ferjani et al [116]	2011	Tunisie	NS
Chellak et al [115]	2005	France	NS
Zendjabil et al [117]	2016	Algérie	NS
Notre étude	2018	Maroc	NS

➤ **Limites de notre étude:**

La limitation la plus importante de notre travail est l'absence d'un groupe de contrôle sain. En outre, le fait que de nombreux facteurs affectent l'homocystéine chez les personnes en bonne santé et diabétiques et l'absence de consensus sur certains de ces facteurs, laissent les résultats ouverts au débat.

D'autres facteurs liés à l'Hcy, y compris les facteurs liés au mode de vie tels que la consommation de café, les données génétiques, l'apport en vitamine B sauf les folates et la vitamine B12, n'ont pas été évalués en détail.

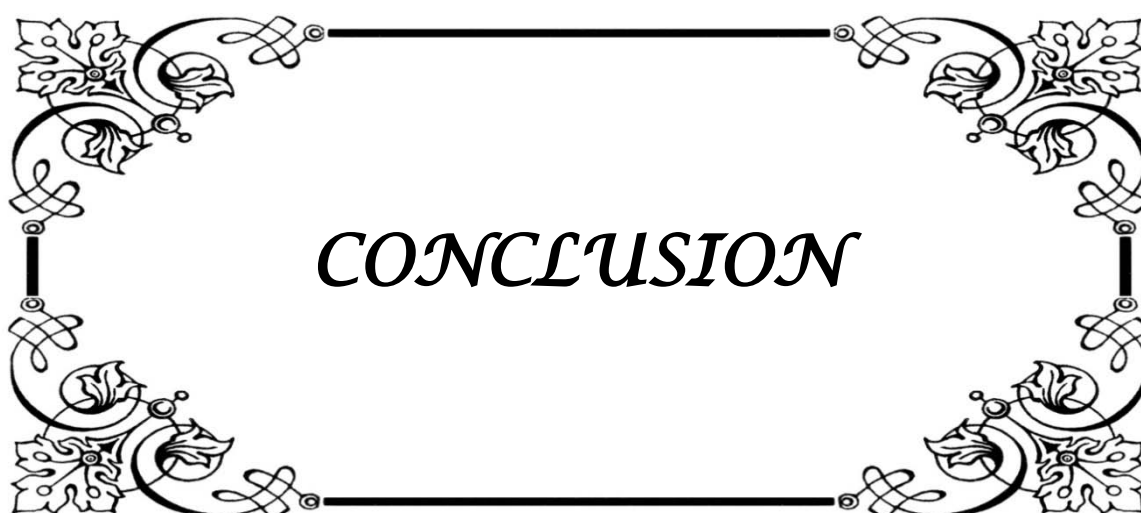
De plus, comme cette étude était de type transversal, de nombreuses associations statistiques avec l'homocystéine trouvées dans cette étude ne pouvaient pas être correctement interprétées.

➤ **Recommandations :**

L'homocystéine est fortement associée à l'HbA1c et les taux sériques de cholestérol qui sont également des indicateurs de contrôle diabétique. Par conséquent, l'hyperhomocystéinémie pourrait servir comme un autre paramètre de contrôle diabétique.

Ainsi, les niveaux d'homocystéine devraient être surveillés dans le diabète de type 2 et la thérapie pour abaissement de l'homocystéine peut être administré à ceux qui souffrent d'hyperhomocystéinémie.

L'homocystéine est considérée comme un facteur de risque indépendant de maladie cardiovasculaire et un essai multicentrique, large, prospectif, randomisé et contrôlé de tous les autres facteurs liés au diabète, sera utile.



CONCLUSION

L'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque d'accident cardiovasculaire à prendre en compte dans la population générale, et chez les diabétiques. Les maladies cardio-vasculaires représentent d'ailleurs la première cause de mortalité. Ceci souligne l'intérêt de rechercher et de corriger ce facteur qui pourrait aggraver la mortalité dans cette population.

Notre travail a pour objectif d'évaluer la prévalence de l'hyperhomocystéinémie chez les diabétiques type 2, et d'étudier son association avec certains paramètres. Il était réalisé sur 129 diabétiques type 2 colligées à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech sur une durée de 4 mois.

La prévalence de l'hyperhomocystéinémie dans notre échantillon a été de 38,8%, et nous avons trouvé une association entre l'âge, le sexe, l'HbA1c, la créatinémie, l'urée, et le cholestérol total avec l'hyperhomocystéinémie chez les diabétiques type 2 dans notre étude.

S'agissant de la relation de l'HHcy avec les facteurs de risque cardio-métabolique, nous avons trouvé aussi une association avec l'hypertension, ce qui pourrait accélérer dans certains cas le processus athérogène et ainsi contribuer aux atteintes vasculaires dans cette population.

Comme les taux élevés de HbA1c et de cholestérol total sont associés au contrôle glycémique chez les diabétiques, leur corrélation avec des niveaux élevés d'homocystéine suggèrent que les niveaux d'homocystéine pourraient être un autre marqueur de mauvais contrôle glycémique et un prédicteur de complications chez les patients diabétiques. La normalisation des niveaux d'homocystéine pourrait être bénéfique pour réduire le risque de complications du diabète. Il serait intéressant de voir l'effet de contrôle glycémique dans les niveaux d'homocystéine chez les patients après traitement, et l'effet de vit. B 12 et la thérapie à l'acide folique en abaissant les niveaux d'homocystéine.



RÉSUMÉS

Résumé

Contexte : L'homocystéine est un acide aminé soufré qui résulte de la déméthylation de la méthionine. A la recherche de nouveaux facteurs de risque cardiovasculaires associés au diabète, une attention particulière ces dernières années fut attribuée à l'élévation de l'homocystéine totale

Objectifs : les objectifs de notre étude est d'évaluer la prévalence de l'hyperhomocystéinémie chez une population marocaine de diabétiques de type 2, et d'étudier l'existence éventuelle d'associations avec d'autres facteurs de risque de cardiovasculaire et certains paramètres épidémiologiques, cliniques, et biologiques de cette même population.

Patients et méthodes : c'est une étude prospective de type descriptive et analytique de 129 patients diabétiques type 2 (66 hommes et 63 femmes) recrutés des services d'Endocrinologie-Diabétologie-Maladies Métaboliques et de Médecine interne de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech, sur une période de 4 mois allant de Décembre 2017 jusqu'au Mars 2018.

Un questionnaire a été utilisé dans cette étude, concernant les paramètres démographiques, les antécédents pathologiques, le diagnostic du diabète et sa durée, les thérapies utilisées ainsi que les informations sur les complications. Nos patients ont bénéficié d'un bilan biologique avec un dosage des concentrations plasmatiques de l'homocystéine.

Résultats : Dans notre étude, la prévalence de l'hyperhomocystéinémie a été de l'ordre de 38,8% ; le taux moyen de l'homocystéine a été de $15,22 \pm 6,53$ μmol . Nous avons trouvé une association entre l'hyperhomocystéinémie et l'âge ($p=0,0001$), le sexe ($p=0,02$), l'HTA ($p=0,03$), l'HbA1c ($p=0,026$), la créatinémie ($p=0,02$), l'urée ($p=0,01$), et le cholestérol total ($p=0,038$). Aucune association significative avec les complications macroangiopathiques (IDM, AOMI, AVC) n'a été déterminée.

Conclusion : à la lumière de nos résultats, l'homocystéine est considérée comme un facteur de risque indépendant de maladie cardiovasculaire. Une étude multicentrique, large, prospective, randomisée et contrôlée de tous les autres facteurs liés au diabète, sera utile.

Summary

Context: Homocysteine is a sulfhydryl amino acid that occurs as a result of demethylation of methionine. In search of new cardiovascular risk factors associated with diabetes, particular attention, in recent years, has been attributed to the elevation of total homocysteine.

Objectives : The objectives of our study were to evaluate the prevalence of hyperhomocysteinemia in a Moroccan population of type 2 diabetics and to study possible associations with other cardiovascular risk factors and certain epidemiological, clinical, and biological parameters of the same population.

Subjects and methods: This is a prospective descriptive and analytic study of 129 patients with type 2 diabetes (66 men and 63 women) recruited from the Endocrinology–Diabetology–Metabolic Diseases and Internal Medicine departments of the Avicenne Military Hospital in Marrakech, on a period of 4 months from December 2017 to March 2018. A questionnaire was used in this study, concerning demographic parameters, pathological history, diabetes diagnosis and duration, therapies used, as well as informations about complications. Our patients benefited from biological tests with determination of plasma concentrations of homocysteine.

Results: In our study, the prevalence of hyperhomocysteinemia was of the order of 38.8%; the average homocysteine level was $15.22 \pm 6.53 \mu\text{mol}$. We found an association between hyperhomocysteinemia and age ($p = 0.0001$), sex ($p = 0.02$), hypertension ($p = 0.03$), HbA1c ($p = 0.026$), serum creatinemia ($p = 0.02$), urea ($p = 0.01$), and total cholesterol ($p = 0.038$). No significant association with macroangiopathic complications (myocardial infarction, obliterative arteriopathy, stroke) was determined.

Conclusion : Based on our results, homocysteine is considered as an independent risk factor for cardiovascular disease. A multicenter, large, prospective, randomized and controlled study of all other diabetes–related factors will be helpful.

ملخص

الهيموسيستين هو حمض أميني يحتوي على الكبريت، ينتج أثناء عملية إزالة الميثيل. خلال البحث عن عوامل الخطر القلبية الوعائية الجديدة المرتبطة بمرض السكري، تم الانتباه بشكل خاص في السنوات الأخيرة إلى ارتفاع إجمالي الهيموسيستين.

الهدف: الهدف من هذه الدراسة هو تقييم مدى انتشار فرط الهيموسيستين في الدم لدى مجموعة مغربية من مرضى السكري من النوع الثاني. وكذا دراسة إمكانية وجود ارتباطات مع عوامل الخطر القلبية الوعائية الأخرى وبعض البرامترات الوعائية، السريرية و البيولوجية لنفس الساكنة.

الطرق و الادوات: هي دراسة استطلاعية و صفية و تحليلية ل 129 مريضا مصابا بداء السكري النوع 2 (66 رجلا و 63 امرأة) تم استقدامهم من خدمات الغدد الصماء و السكري والأمراض الاستقلابية و الأمراض الباطنية في مستشفى ابن سينا العسكري بمراكش، خلال 4 أشهر من ديسمبر 2017 حتى مارس 2018.

في هذه الدراسة تمت الإجابة على استبيان يضم البيانات الديموغرافية، السوابق المرضية، تشخيص مرض السكري و مدته، و العلاجات المستخدمة و كذلك مضاعفاته. ثم تلقى مرضانا تقييما بيولوجيا من بينه، استخدام اختبار تركيز الهيموسيستين في البلازما.

النتائج : في دراستنا كان معدل انتشار فرط الهيموسيستين في الدم هو 38,8%. أما متوسط الهيموسيستين فكان $15,22 \pm 16,3 \mu\text{mol}$. وجدنا علاقة بين فرط الهيموسيستين في الدم و العمر ($P=0,0001$)، والجنس ($p=0,02$)، وارتفاع ضغط الدم ($p=0,036$)، ($p=0,026$) و HbA1c، و الكرياتين ($p=0,02$) واليوريا ($p=0,01$) وكذا الكولسترول الكلي ($p=0,038$).

في حين لم يتم تحديد أي ارتباط مع المضاعفات القلبية (احتشاء عضلة القلب، اعتلال الشرايين الطامس للأطراف السفلية، السكتة الدماغية)

خلاصة : في ضوء النتائج التي توصلنا إليها يعتبر الهيموسيسيتين عامل خطر مستقل لأمراض القلب و الشرايين. لذا فإن دراسة متعددة المراكز، واسعة، محتملة، عشوائية، ومراقبة لجميع العوامل الأخرى المرتبطة بالسكري ستكون مفيدة.



ANNEXES

Annexe 1

Fiche d'exploitation

1. L'identité :

Nom et prénom : Lieu de résidence :

Age : N° du dossier :

Sexe : F M N° du téléphone :

Niveau socio-économique : Bas Moyen Elevé

2. Diabète :

Type de diabète :

Ancienneté :

Mesure hygiéno-diétitique : Oui Non

Sous traitement : Oui Non

Si oui, lequel :

3. Autre FDR cardio-vx :

Dyslipidémie : Oui Non

Si oui, quel traitement :

HTA : Oui Non

Si oui, quel traitement :

Sédentarité : Oui Non

Tabagisme : Oui Non

Si oui, nombre de paquet /année :

Ménopause : Oui Non

4. Complications du diabète :

Métabolique : Oui Non

Si oui, laquelle :

Dégénérative :

a. Macroangiopathie :

▪ Cardiopathie ischémique : Oui Non

▪ AVCI : Oui Non

▪ AOMI : Oui Non

b. Microangiopathie :

Rétinopathie diabétique : Oui Non

Si oui, quel stade :

Néphropathie : Oui Non

Si oui, quel stade :

Neuropathie : Oui Non

Si oui, quel type :

c. Autres :

6. Donnés cliniques :

Poids : Taille : IMC :

Tour de taille :

TA :

7. Examens complémentaires :

❖ Homocystéinémie :

❖ Bilan métabolique :

- GAJ :
- HbA1c :
- Cholestérol total :
- TG :
- HDL CH :
- LDL CH :

❖ Bilan rénal :

- Créatinine :
- Urée :
- DFG :
- Microalbuminurie /créatinine et/ou microalb/24h :

❖ TSHus :

❖ T4L :

Annexe 2

0105385415190=5011V3.0

HCYS

Homocysteine Enzymatic Assay

Références de commande

REF	CONTENT	System-ID 07 7487 1	cobas c pack(s) utilisable(s) sur les analyseurs suivants
05385415 190	Homocysteine Enzymatic Assay 100 tests	System-ID 07 7487 1	Roche/Hitachi cobas c 311 , cobas c 501/502
05385504 190	HCYS Calibrator Kit (2 x 3 mL)	Code 590	
05142423 190	HCYS Control Kit Control 1 (2 x 3 mL)	Code 254	
	HCYS Control Kit Control 2 (2 x 3 mL)	Code 255	
04489357 190	Diluent: NaCl 9 % (50 mL)	System-ID 07 6889 3	

cobas[®]

Français

Informations techniques

Pour les analyseurs **cobas c 311/501**:

HCYS: ACN 778

Pour l'analyseur **cobas c 502**:

HCYS: ACN 8778

Domaine d'utilisation

Test in vitro pour la détermination quantitative de la L-homocystéine totale dans le sérum et le plasma humains sur les systèmes Roche/Hitachi **cobas c**. Le test peut être une aide dans le diagnostic des patients chez lesquels on suspecte une hyperhomocystéinémie ou une homocystinurie.

Caractéristiques^{1,2,3}

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

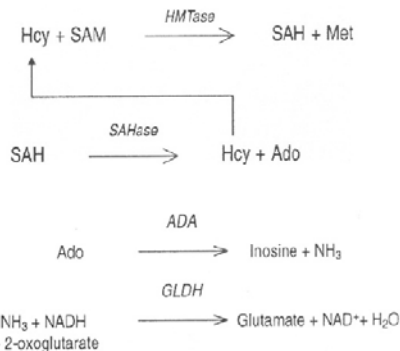
Un taux élevé de tHcy s'est avéré être un important facteur de risque de maladie cardiovasculaire.^{1,2,3} En raison de sa nature irritante, un excès d'Hcy dans le sang circulant peut être à l'origine de lésions des vaisseaux artériels, et conduire à une inflammation et à la formation de plaques pouvant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

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

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

Principe

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



Réactifs - composition et concentrations

R1 Réactif NADH

S-adénosylméthionine 0,1 mmol/L, TCEP* > 0,5 mmol/L, 2-oxoglutarate < 5,0 mmol/L, NADH > 0,2 mmol/L, tampon, pH 9,1 (25 °C), conservateur, stabilisateur

R2 Réactif enzyme

Homocystéine S-méthyltransférase (HMTase) 5,0 kU/L, glutamate déshydrogénase (GLDH) 10 kU/L, caséine (bovine) \leq 0,2 %, tampon, pH 7,2 (25 °C), conservateur, détergent

R3 Réactif de démarrage

Adénosine désaminase (bovine) 5,0 kU/L, S-adénosyl-homocystéine hydrolase (SAHase) 3,0 kU/L, caséine (bovine) \leq 0,2 %, tampon, pH 7,2 (25 °C), conservateur, stabilisateur

* Tris(2-carboxyéthyl)phosphine

R1 est en position A, R2 en position B et R3 en position C.

Précautions d'emploi et mises en garde

Pour diagnostic in vitro.

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

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

Préparation des réactifs

Prêt à l'emploi.

Conservation et stabilité

HCYS

Avant ouverture, entre 2 et 8 °C:

Voir date de péremption sur l'étiquette du **cobas c pack**.

A bord, en cours d'utilisation et réfrigéré sur l'analyseur:

4 semaines

0105385415190c501V3.0

HCYS

Homocysteine Enzymatic Assay

cobas[®]

Diluent NaCl 9 %

Avant ouverture, entre 2 et 8 °C:

Voir date de
péréemption sur
l'étiquette du
cobas c pack.

A bord, en cours d'utilisation et réfrigéré sur
l'analyseur:

12 semaines

Ne pas congeler.

Prélèvement et préparation des échantillons

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

Seuls les types d'échantillons indiqués ci-dessous ont été testés et peuvent être utilisés.

Sérum

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

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

Les différents types d'échantillons indiqués ci-dessous ont été testés à l'aide d'une sélection de tubes de prélèvement disponibles dans le commerce au moment du test: les tubes de prélèvement des différents fabricants n'ont pas tous été testés. Les systèmes de prélèvement du sang de divers fabricants peuvent contenir différents matériaux pouvant, dans certains cas, influencer le résultat du test. En cas d'utilisation de tubes primaires (systèmes de prélèvement du sang), suivre les instructions données par le fabricant.

Stabilité:^{8,9,10}

4 jours entre 15 et 25 °C
4 semaines entre 2 et 8 °C
10 mois à -20 °C

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

Matériel fourni

Voir paragraphe « Réactifs - composition et concentrations ».

Matériel auxiliaire nécessaire

▪ Voir paragraphe « Références de commande ».

Équipement habituel de laboratoire

Réalisation du test

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

En cas d'utilisation de tests non validés par Roche, les performances analytiques ne sont pas garanties et doivent être définies par l'utilisateur.

Application pour le sérum et le plasma

cobas c 311 Définition du test

Mode de mesure Point Final 2

Temps de dosage/points de mesure 10 / 36-57

Longueur d'ondes (sec/princ) 700/340 nm

Sens de la réaction Décroissant

Unités $\mu\text{mol/L}$

Pipetage des réactifs Diluant (H₂O)

R1 176 μL -

R2 28 μL -

R3 20 μL -

Volumes échantillon

Echantillon

Dilution échantillon

		<i>Echantillon</i>	<i>Diluant (NaCl)</i>
Normal	14 μL	-	-
Diminué	14 μL	30 μL	120 μL
Augmenté	14 μL	-	-

cobas c 501/502 Définition du test

Mode de mesure Point Final 2

Temps de dosage/points de mesure 10 / 51-70

Longueur d'ondes (sec/princ) 700/340 nm

Sens de la réaction Décroissant

Unités $\mu\text{mol/L}$

Pipetage des réactifs Diluant (H₂O)

R1 176 μL -

R2 28 μL -

R3 20 μL -

Volumes échantillon

Echantillon

Dilution échantillon

		<i>Echantillon</i>	<i>Diluant (NaCl)</i>
Normal	14 μL	-	-
Diminué	14 μL	30 μL	120 μL
Augmenté	14 μL	-	-

Calibration

Calibrateurs S1-5: HCYS Calibrator Kit

Facteurs multiplicateurs de la valeur du calibrateur HCYS Calibrator Kit pour le calcul des concentrations des standards de la courbe de calibration (calibration en 5 points):

S1: 0.050 S4: 0.500
S2: 0.100 S5: 1.00
S3: 0.250

Type calibration RCM

Fréquence des calibrations Calibration complète

- tous les 7 jours
- à chaque nouveau lot de réactifs
- et si le contrôle de qualité l'exige

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

Contrôle de qualité

Pour le contrôle de qualité, utiliser les matériaux de contrôle indiqués dans la section « Références de commande ».

D'autres contrôles appropriés peuvent également être utilisés.

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

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

Calcul des résultats

Les systèmes Roche/Hitachi cobas c calculent automatiquement la concentration en analyte de chaque échantillon.

Limites d'utilisation - interférences

Critère d'acceptabilité: Recouvrement $\pm 10\%$ de la valeur initiale pour des concentrations en analyte $> 15 \mu\text{mol/L}$ ou $\pm 1.5 \mu\text{mol/L}$ pour des concentrations en analyte $\leq 15 \mu\text{mol/L}$.

01053854151806501V3.0

HCYS

Homocysteine Enzymatic Assay

cobas[®]

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

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

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

Médicaments: Aucune interférence n'a été trouvée aux concentrations thérapeutiques dans un panel de médicaments fréquemment administrés.^{12, 13}

Exceptions: Glutathione 0.5 mmol/L, Cystathionine 100 µmol/L, Pyruvate 0.5 mmol/L.

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

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

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

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

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

ACTION NÉCESSAIRE

Programmation de lavages spéciaux: Sur les analyseurs Roche/Hitachi **cobas c**, certaines combinaisons de tests nécessitent la programmation d'étapes de lavage spéciales. La dernière version de la liste de prévention des contaminations (Carry over evasion list) figure dans les fiches techniques de NaOH-SMS-SmpCln1+2-SCCS. Pour de plus amples instructions, se référer au manuel de l'utilisateur. Analyseur **cobas c 502**: Toutes les programmations de lavages spéciaux pour la prévention des contaminations se font via **cobas link**. Aucune entrée manuelle n'est nécessaire.

Le cas échéant, la programmation des lavages spéciaux/de prévention des contaminations doit être implémentée avant d'effectuer le rapport de ce test.

Limites et intervalles

Domaine de mesure

3-50 µmol/L

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

Limites inférieures de mesure

Limite du Blanc (LdB), Limite de Détection (LdD) et Limite de Quantification (LdQ)

Limite du Blanc	= 3 µmol/L
Limite de Détection	= 3 µmol/L
Limite de Quantification	= 5.5 µmol/L

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

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

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

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

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

Valeurs de référence

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

Dans les laboratoires européens, la valeur seuil utilisée pour les taux normaux de Hcy chez l'adulte est 12 µmol/L.⁹

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

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

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

Performances analytiques

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

Précision

La précision a été déterminée à l'aide d'échantillons humains et de contrôles selon les directives EP5 du CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): répétabilité (n = 21) et précision intermédiaire (2 aliquotes par série, 2 séries par jour, 21 jours). Les résultats suivants ont été obtenus:

Répétabilité	Moyenne	SD	CV
	µmol/L	µmol/L	%
Homocysteine Control 1	12.2	0.2	1.5
Homocysteine Control 2	39.1	0.7	1.8
Sérum humain 1	8.26	0.16	2.0
Sérum humain 2	13.1	0.2	1.8
Sérum humain 3	30.0	0.4	1.4
Sérum humain 4	44.4	0.9	2.0
Précision intermédiaire	Moyenne	SD	CV
	µmol/L	µmol/L	%
Homocysteine Control 1	12.2	0.3	2.1
Homocysteine Control 2	39.1	0.8	2.0
Sérum humain 1	8.26	0.19	2.3
Sérum humain 2	13.1	0.3	2.1
Sérum humain 3	30.0	0.5	1.8
Sérum humain 4	44.4	1.0	2.2

Comparaison de méthodes

Les taux de Hcy déterminés dans des échantillons de sérum humains sur l'analyseur **cobas c 501 (y)** ont été comparés à ceux obtenus avec le réactif correspondant sur un analyseur **COBAS INTEGRA 400 (x)**.

n = 56

0105385415190:501 V3.0

HCYS

Homocysteine Enzymatic Assay

Passing/Bablok¹⁶

$$y = 0.962x + 0.248 \mu\text{mol/L}$$

$$r = 0.971$$

Régression linéaire

$$y = 0.993x - 0.175 \mu\text{mol/L}$$

$$r = 0.999$$

Les concentrations des échantillons étaient situées entre 3,03 et 47,2 $\mu\text{mol/L}$.

Références bibliographiques

- 1 Eikelboom JW, Lonn E, Genest J Jr, et al. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: A critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 1999;131(5):363-375.
- 2 Scott J, Weir D. Homocysteine and cardiovascular disease. *Q J Med* 1996;89(8):561-563.
- 3 Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;337(4):230-236.
- 4 Seshadri S, Beiser A, Selhub J, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002;346(7):476-483.
- 5 Stanger O, Fowler B, Piertz K, et al. Homocysteine, folate and vitamin B12 in neuropsychiatric diseases: review and treatment recommendations. *Expert Rev Neurother* 2009;9(9):1393-1412.
- 6 McLean RR, Jacques PF, Selhub J, et al. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. *N Engl J Med* 2004;350(20):2042-2049.
- 7 Refsum H. Total Homocysteine: Guidelines for Determination in the Clinical Laboratory. *Clin Lab News* 2002 May;12-14 (www.aacc.org).
- 8 Refsum H, Smith AD, Ueland PM, et al. Facts and Recommendations about Total Homocysteine Determinations: An Expert Opinion. *Clin Chem* 2004;50(1):3-32.
- 9 Fiskerstrand T, Refsum H, Kvalheim G, et al. Homocysteine and other thiols in plasma and urine: Automated determination and sample stability. *Clin Chem* 1993 Feb;39(2):263-271.
- 10 Rasmussen K and Moller J. Total homocysteine measurement in clinical practice. *Ann Clin Biochem* 2000;37:627-648.
- 11 Glick MR, Ryder KW, Jackson SA. Graphical Comparisons of Interferences in Clinical Chemistry Instrumentation. *Clin Chem* 1986;32:470-475.
- 12 Breuer J. Report on the Symposium "Drug effects in Clinical Chemistry Methods". *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996;34:385-386.
- 13 Sonntag O, Scholer A. Drug interference in clinical chemistry: recommendation of drugs and their concentrations to be used in drug interference studies. *Ann Clin Biochem* 2001;38:376-385.
- 14 Loehrer FM, Angst CP, Brunner FP, et al. Evidence for disturbed S-adenosylmethionine: S-adenosylhomocysteine ratio in patients with end-stage renal failure: a cause for disturbed methylation reactions? *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(3):656-661.
- 15 Bakker AJ, Mücke M. Gammopathy interference in clinical chemistry assays: mechanisms, detection and prevention. *Clin Chem Lab Med* 2007;45(9):1240-1243.
- 16 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

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

Symboles

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

 **CONTENT**

Contenu du coffret



Volume après reconstitution ou homogénéisation

 **GTIN**

Code article international

cobas[®]

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

© 2015, Roche Diagnostics



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





BIBLIOGRAPHIE

1. **Fédération Internationale du Diabète.**
Atlas du diabète de la FID. 8e éd. Bruxelles : FID; 2017.
<URL > : <http://www.diabetesatlas.org/>.
2. **OMS**
<URL> : http://www.who.int/nmh/countries/2014/mar_fr.pdf?ua=1
3. **Buysschaert M.**
Homocystéine et pathologie vasculaire cérébral chez le diabétique....mais encore ?.
louvain Med.122(2003) S132-S133
4. **Buysschaert M, Vandeleene B, Paris I, Hermans M.P.**
Le diabète sucré : d'une réalité d'aujourd'hui à un défi de demain
louvain Med.118(1999)
5. **Attia A, Douki W, Neffati F, Mezzour H, Ben Amo A, Najjar MF.**
Homocystéine : métabolisme, dosage et implications en pathologie humaine.
FeuillBiol 2005 ; 266 : 33-42
6. **Vesin C, Horellou MH, Mairesse S, Conard J, Safar M, Blacher J.**
Homocystéine et risque CV.
Sang Thrombose Vaisseaux 2007 ; 19, n° 3 : 143-9
7. **Becker A, Kostense PJ, Bos G, et al.**
Hyperhomocysteinaemia is associated with coronary events in type 2 diabetes.
J Intern Med 2003 ; 253 : 293-300.
8. **Soinio M, Marniemi J, Laakso M, Lehto S, Tapani R.**
Elevated plasma homocysteine level is an independent predictor of coronary heart disease events in patients with type 2 diabetes mellitus.
Ann Intern Med 2004 ; 140 : 94-100.

9. **Wald DS, Law M, Morris JK.**
Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis.
BMJ 2002 ; 325 : 1202.
10. **Observatoire Régional de la santé Réunion.**
Le diabète.
Ile de La Réunion, France: ORS Réunion; 2015
11. **Haute Autorité de Santé.**
Guide de parcours de soins: Diabète de type 2.
Saint – Denis La Plaine: HAS; 2014
12. **American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetesd2018.**
13. **Tenenbaum M, BonnefondA ,Froguel P, Abderrahmani A,**
Physiopathologie du diabète.
Revue francophone des laboratoires. 2018 ; 502 : 26–32
14. **Ministre de la santé.**
Bulletin de l'épidémiologie et de la santé publique.
<URL> : <http://www.sante.gov.ma/>.
15. **Ministre de la santé.**
Santé en chiffres 2015 édition 2016
<URL> : <http://www.sante.gov.ma/>.
16. **Fontbonne A.**
Epidémiologies des états diabétiques.
In : Diabétologie. 2e éd. Paris: Elviesier Masson; 2014. ISBN: 9782294739545.
17. **Rabasa–Lhoret R, Laville M.**
Physiopathologie des obésités et du diabète de type 2.
Enc Med Chir 2003.506–516

18. **Frank R.**
Diabetic retinopathy.
N Engl J Med 350, 48–58
19. **Shapiro, A. M. et al.**
International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation.
N Engl J Med, 2006, 355, 1318–1330.
20. **Schauer, P. R. et al.**
Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes.
N Engl J Med. 2012, 366, 1567–1576
21. **Mingrone, G. et al.**
Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes.
N Engl J Med. 2012, 366, 1577–1585.
22. **Shai, I. et al.**
Ethnicity, obesity, and risk of type 2 diabetes in women: a 20-year follow-up study.
Diabetes Care. 2006, 29, 1585–1590.
23. **Krauss, R. M.**
Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes.
Diabetes Care 27, 1496–1504 (2004).
24. **Tamborlane, W. V., Sherwin, R. S., Genel, M. & Felig, P.**
Reduction to normal of plasma glucose in juvenile diabetes by subcutaneous administration of insulin with a portable infusion pump.
N Engl J Med. 1979, 300, 573–578.
25. **Lunetta, M. et al.**
Hypertension and related risk factors in type 2 diabetes mellitus.
Panminerva medica. 1998, 40, 169–173.
26. **Besingi, W. & Johansson, A.**
Smoke-related DNA methylation changes in the etiology of human disease.
Hum Mol Genet , 2014, 23, 2290–2297.

27. **Montonen, J. et al.**
Dietary patterns and the incidence of type 2 diabetes.
American journal of epidemiology, 2005, 161, 219–227.
28. **Nelson, K. M., Reiber, G., Boyko, E. J. & Nhanes, III.**
Diet and exercise among adult with type 2 diabetes : findings from the third national health and nutrition examination survey (NHANES III).
Diabetes Care, 2002, 25, 1722–1728.
29. **George, E. S., Rosenkranz, R. R. & Kolt, G. S.**
Chronic disease and sitting time in middle-aged Australian males: findings from the 45 and Up Study.
The international journal of behavioral nutrition and physical activity, 2013, 10, 20.
30. **Fletcher, B., Gulanick, M. & Lamendola, C.**
Risk factors for type 2 diabetes mellitus.
The Journal of cardiovascular nursing, 2002, 16, 17–23.
31. **Kim, C., Newton, K. M. & Knopp, R. H.**
Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes : asystematic review.
Diabetes Care, 2002, 25, 1862–1868.
32. **Spranger, J. et al.**
Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes : results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study.
Diabetes, 2003, 52, 812–817.
33. **Dabelea, D. et al.**
Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sib ships.
Diabetes, 2000, 49, 2208–2211.

- 34. Meisinger, C. et al.**
Sex differences in risk factors for incident type 2 diabetes mellitus: the MONICA Augsburg cohort study.
Arch Intern Med, 2002, 162, 82-89.
- 35. Kivimäki, M. et al.**
Long working hours, socioeconomic status, and the risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of published and unpublished data from 22220 individuals. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, Memo Bio. Diabète de type 2 : physiopathologie [Internet]. Lyon: MemoBio.fr (France).c n.a. [updated s.d.].
<URL >:http://www.memobio.fr/html/bioc/bi_dni_ph.html
- 36. MemoBio.**
Diabète de type 2 : physiopathologie [Internet]. Lyon: MemoBio.fr (France).c
<URL>:http://www.memobio.fr/html/bioc/bi_dni_ph.html.
- 37. UKPDS group.**
Intensive blood glucose with sulphonylureas or insulin compared
With conventional treatment and risk of complication with type 2 diabetes.
UKPDS 33; Lancet 1998, 352 : 837-853
- 38. Dufey A, Köhler Ballan B, Philippe J.**
Hypoglycémie non diabétique : diagnostic et prise en charge.
Rev Med Suisse 2013; 9: 1186-1191.
- 39. Fowler MJ.**
Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes.
Clinical Diabetes, 2001 ; 29:116-122.
- 40. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Eysink PE, Polak BC, Beks PJ, Jakobs C, et al.**
Hyperhomocysteinemia is associated with the presence of retinopathy in type 2 diabetes mellitus: the Hoorn study.
Arch Intern Med. 2000;160:2984-2990.

41. **E. Vangelder, F. Delecourt, M.-B. Cardozo, J.-L. Dhondt, G. Forzy.**
Hyperhomocystéinémie et diabète de type 2.
Ann Biol Clin 2006 ; 64 (5) : 485-9.
42. **Dailey G, Wang E.**
A Review of Cardiovascular Outcomes in the Treatment of People with Type 2 Diabetes.
Diabetes Ther 2014; 5:385-402.
43. **Jeanrenaud C, Dreyer G.**
Les coûts directs médicaux du diabète : Une estimation pour le canton de Vaud.
Neuchâtel, Suisse: Institut de recherches économiques de l'Université de Neuchâtel; 2012.
44. **Ahsan H.**
Diabetic retinopathy Biomolecules and multiple pathophysiology. Diabetes et Metabolic Syndrome: Clinical Research et Reviews.
Diabetes India 2015; 9: 51-54.
45. **Haute Autorité Sanitaire :**
Dépistage de la rétinopathie diabétique par lecture différée des photographies du fond d'œil.
Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010.
46. **Icks A, Haastert B, Trautner C, et al.**
Incidence of lower-limb amputations in the diabetic compared to the non-diabetic population. Findings from nation wide insurance data, Germany, 2005-2007.
Exp Clin Endocrinol Diabetes 2009;117(9):500-504.
47. **Maessen DEM, Scheijen JLJM, Gaens KH, van Greevenbroek MMJ, van der Kallen CJ, et al.**
Higher Plasma Concentrations of the Methyl glyoxal Metabolite D-lactate Are Independently Associated with Insulin Resistance : The CODAM Study.
J Diabetes Metab 2014; 5:457-458.

48. **Michelle C. McKinley.**
Nutritional aspects and possible pathological mechanisms of hyperhomocysteinaemia: an independent risk factor for vascular disease.
Proceedings of the Nutrition Society (2000), 59 : 221-237

49. **<http://chemistry.about.com/od/factsstructures/ig/Chemical-Structures--H/Homocysteine.htm>**

50. **De Jaeger C, Fraoucene N, voranska E, Cherin P.**
Rôle de l'homocystéine en pathologie.
Médecine et Longévité 2010, 2: 63-73

51. **Blacher J, Czernichow S, Horellou MH, et al.**
Homocystéine, acide folique, vitamines du groupe B, et risque cardiovasculaire.
Arch Mal Cœur Vaiss 2005;98:145-52.

52. **Gillery Ph.**
Métabolisme de l'homocystéine.
Laboratoire central de biochimie, hôpital Robert-Debré, Reims, Le Courrier de l'Arcol (1), juin 1999 ; n° 2.

53. **McCully KS, Wilson RB.**
Homocysteine theory of arteriosclerosis.
Atherosclerosis, 1975; 22: 215-27

54. **De Bree A., Verschuren WM., Kromhout D., Kluijtmans LA., Blom HJ.**
Homocysteine determinants and the evidence to what extent homocysteine determines the risk of coronary heart disease.
PharmacolRev, 2002 ; 54: 599-618.

55. **C. Veyrat-Durebex, H. Blasco, J. Crinier, C. Vayne, P. Emond, F. Labarthe, et al.**
Exploration d'une hyperhomocystéinémie.
Ann Biol Clin 2013 ; 71 (5) : 517-525.

56. **Zittoun J.**
Homocystéine et pathologie vasculaire.
Hématologie, 1998, 4 (1): 7-16
57. **Demuth K., Drunat S., Paul J.L. Moatti N.**
Hyperhomocystéinémie et athérosclérose.
Médecine/Science, 2000, 16 : 1081-1090.
58. **Mairesse S., Drevillon T., Swebel T. A., Horellou M. H., Conard J., Le Jeune C. et al.**
Homocystéine et maladie veineuse thromboembolique : la fin d'une belle histoire ?.
Sang Thrombose Vaisseaux, 2010, 22 (3) : 144-149.
59. **<http://www.karger.com/Article/Fulltext/110876>**
60. **K. Demuth, S. Drunat, JL Paul, N. Moatti**
Hyperhomocystéinémie et athérosclérose.
médecine/sciences 2000 ; 16 : 1081-90
61. **V. Ducros, M. Candito, E. Caussé, R. Couderc, K. Demuth, M.-E. Diop, et al.**
Comparaison du dosage de l'homocystéine plasmatique totale dans neuf laboratoires par six techniques différentes.
Annales de Biologie Clinique.2002 ; 421-8.
62. **Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Andersson A, Allen RH.**
Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications.
Clin Chem 1993; 39: 1764-79
63. **Refsum H, Ueland P.M, Nygard O, Vollset S.E.**
Homocysteine and cardiovascular disease.
Annu. Rev. Med. 1998, 49 : 31-62
64. **McCully KS.**
Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis.
Am J Pathol 1969;56:111-28.

65. **Wilcken DE, Wilcken B.**
The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism.
J Clin Invest 1976;57:1079-82.
66. **Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG.**
A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes.
JAMA 1995;274:1049-57
67. **Abdulle AM, Pathan JY, Moussa N, Gariballa S.**
Association between homocysteine and endothelial dysfunction markers in stroke disease.
Nutr Neurosci 2010;13:2-6.
68. **Dangelo A, Selhub J.**
Homocysteine and thrombotic disease.
Blood 1997;90:1-11.
69. **Rodgers GM, Conn MT.**
Homocysteine, an atherogenic stimulus, reduces protein C activation by arterial and venous endothelial cells.
Blood 1990;75:895-901.
70. **Lentz SR, Sadler JE.**
Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein C activation by the thrombogenic agent homocysteine.
J Clin Invest 1991;88:1906-14.
71. **Fryer RH, Wilson BD, Gubler GM, Fitzgerald LA, Rodgers GM.**
Homocysteine, a risk factor for premature vascular disease and thrombosis induces tissue factor activity in endothelial cells.
Arterioscler Thromb 1997;13:1327-33.

72. **Malinow MR, Nieto FJ, Szklo M, Chambless LE, Bong G.**
Carotid arterial intimal–medial wall thickening and plasma homocysteine in asymptomatic adults. The Atherosclerosis Risk in Communities Study.
Circulation 1993;87:1107–13.
73. **Montalescot G, Ankri A, Chadeaux–Vekemans B, et al.**
Plasma homocysteine and the extent of atherosclerosis in patient with coronary artery disease.
Int J Cardiol 1997;60:295–300.
74. **Van Den Berg M, Stehouwer CD, Bierdrager E, Rauwerda JA.**
Plasma homocysteine and severity of atherosclerosis in young patients with lower–limb atherosclerotic disease.
ArteriosclerThromb VascBiol 1996;16:165–71.
75. **Mudd SH, Skovby F, Levy HL, et al.**
The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta–synthase deficiency.
Am J Hum Genet 1985;37:1–31.
76. **Kang SS, Zhou J, Wong PWK, Kowalisyn J, Strokosch G.**
Intermediate homocysteinemia: a thermolabile variant of methylene tetra hydrofolate reductase.
Am J Hum Genet 1988;43:414–21.
77. **Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al.**
A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylene tetra hydrofolate reductase.
Nat Genet 1995;10:111–3.
78. **Malinow MR, Nieto FJ, Kruger WD, et al.**
The effects of folic acid supplementation on plasma total homocysteine are modulated by multivitamin use and methylene tetra hydrofolate reductase genotypes.
ArteriosclerThrombVascBiol 1997;17:1157–62.

79. **Jacques PF, Boston AG, Williams RR, et al.**
Relation between folate status, a common mutation in methylene tetra hydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations.
Circulation 1996;93:7–9.
80. **Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH.**
Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteine miain an elderly population.
J Am Med Assoc 1993;270:2693–8.
81. **N. GIRS, D. GIET.**
Le dosage de l'homocysteine intéresse-t-il le médecin généraliste ?.
Rev Med Liege 2006; 61 : 5-6 : 352-36
82. **Dierhes J, Westphal S, Luley C.**
Serum homocysteine in creases after therapy with fenofibrate or bezafibrate.
Lancet 1999;354:219–20.
83. **Bostom AG, Lathrop L.**
Homocysteinemia in end-stage renal disease: prevalence, etiology, and potential relationship to arterio sclerotic outcomes.
Kidney Int 1997;52:10–20.
84. **Hussein WI, Green R, Jacobsen DW, Faiman C.**
Normalization of hyperhomocysteinemia with L-Thyroxine in hypothyroidism.
Ann Int Med 1999;131:348–51.
85. **Fryer RH, Wilson BD, Gubler DB, Fitzgerald LA, Rodgers GM.**
Homocysteine, a risk factor for premature vascular disease and thrombosis, induces tissue factor activity in endothelial cells.
ArteriosclerThromb; 1993; 13:1327–1333.
86. **Buysschaert M, Dramais AS, Wallemacq PE, Hermans ME.**
Hyperhomocysteinemia in Type 2 Diabetes : Relationship to macroangiopathy, nephropathy, and insulin resistance.
Diabetes Care. 2000, 23:1816–1822.

87. **Goldstein M, Leibovitch I, Yeffimov I, Gavendo S, Sela BA, Loewenstein A.**
Hyperhomocysteinemia in patients with diabetes mellitus with and without diabetic retinopathy.
Eye (Lond) 2004;18:460-465.
88. **Shaikh MH, Devrajani BR, Shaikh A, Shah SA, Shaikh S, Singh D.**
Plasma Homocysteine Level in Patients with Diabetes mellitus.
World Applied Sciences Journal. 2012, 16 (9): 1269-1273
89. **Otmane A, Makrelouf M, Bouchama R, Boucelma M, Berrah A, Zenati A.**
Dosage de l'homocystéine totale chez une cohorte de diabétiques de type 2.
Revue Francophone des Laboratoires. 2007, 396 : 21-24
90. **Okada E, Oida K, Tada H, Asazuma K, Eguchi K, Tohda G.**
Hyperhomocysteinemia is a risk factor for coronary arteriosclerosis in japanese patients with type 2 diabetes.
Diabetes Care 22:484-490, 1999
91. **Emoto E, Kanda H, Sholi T, Kawagishi T, Komatsu M, Mori K, et al.**
Impact of Insulin Resistance and Nephropathy on Homocysteine in Type 2 Diabetes.
Diabetes Care 24:533-538, 2001
92. **Chico A, Perez A, Cordoba A, Arcelus R, Carreras G, de Leiva A, Gonzalez-Sastre F, Blanco-Vaca F.**
Plasma homocysteine is related to albumin excretion rate in patients with diabetes mellitus: a new link between diabetic nephropathy and cardiovascular disease? .
Diabetologia. 1998;41:684-693.
93. **De Luis DA, Fernandez N, Aller R, De Luis J, Arranz M, Izaola O.**
Relation between total homocysteine levels and beer intake in patients with diabetes mellitus Type 2.
Ann Nutr Metab. 2003;47(3-4):119-23.

94. **Russo GT, Di Benedetto A, Giorda C, Alessi E, Crisafulli G, Ientile R, et al.**
Correlates of total homocysteine plasma concentration in type 2 diabetes.
Eur J Clin Invest. 2004 Mar ; 34(3) : 197-204.
95. **Kaya R, Didem S, Uc Z, Ali Akkuş M.**
Homocysteine levels and related factors with high homocystein levels in type 2 diabetes mellitus patients taking oral antidiabetic medication.
Türk Aile Hekimliği Dergisi. 2017 ; 21. 17-25.
96. **Masuda Y, Kubo A, Kokaze A, Yoshida M, Fukuhara N, Takashima Y.**
Factors associated with serum total homocysteine level in type 2 diabetes.
Environmental Health and Preventive Medicine. 2008;13(3):148-155.
97. **Platt DE, Hariri E, Salameh P, Merhi M, Sabbah N, Helou M, et al.**
Type II diabetes mellitus and hyperhomocysteinemia : acomplex interaction.
Diabetology et Metabolic Syndrome. 2017;9:19.
98. **Krauss RM.**
Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes.
Diabetes Care 27, 1496-1504 (2004).
99. **Attia A, Douki W, Neffati F, Mezzour H, Ben Amo A, Najjar MF.**
Homocystéine : métabolisme, dosage et implications en pathologie humaine.
FeuillBiol 2005 ; 266 : 33-42
100. **Fayal V.**
Donnés récente sur l'hyperhomocystéinémie.
Immuno anal Biolspéc. 2001 ; 16 :78-86.
101. **Karam R, Madaci Y.**
Étude de la relation : taux plasmatique de l'homocystéine, et la survenue de complications cardiovasculaires chez le diabétique de type 2 à l'Est Algérien.
Mémoire pour obtention du MASTER en Biochimie. Constantine, Algérie 2016.

102. **Tarkun I, Arslan B, Cantürk Z, Tarkun P, Kozdag G, Topsever P.** Homocysteine Concentrations in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Without Cardiovascular Disease: Relationship to Metabolic Parameters and Diabetic Complications.
Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism, (2003) 1 : 11-17.
103. **Xu C, Wu Y, Liu G, Liu X, Wang F, Yu J.**
Relationship between homocysteine level and diabetic retinopathy : a systematic review and meta-analysis.
Diagnostic Pathology. 2014;9:167.
104. **Obeid R, Herrmann W.**
Homocysteine and lipids: S-adenosylmethionine as a key intermediate.
FEBS Lett. 2009 ; 583(18):3107.
105. **Nygård O, Vollset S, Refsum H, Stensvold I , Tverdal A , Nordrehaug JE, et al.**
Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study.
JAMA. 1995 Nov 15;274(19):1526-33.
106. **Benmerabet S, Fredenrich A, Robillon JF, Canivet B, Candito M, Van Obberghen E.**
Faut-il doser l'homocystéine chez le patient diabétique ? .
Diabetes Metab (paris), 2002, 28, 510-515
107. **Huang EJ, Kuo WW, Chen YJ, Chen TH, Chang MH, Lu MC, et al.**
Homocysteine and other biochemical parameters in Type 2 diabetes mellitus with different diabetic duration or diabetic retinopathy.
Clinica Chimica Acta : International Journal of Clinical Chemistry 2005, 366(1-2):293-298.
108. **Ashok Sahu, Trapti Gupta, Arvind Kavishwar, R. K. Singh.**
Cardiovascular disease among patients with type 2 diabetes : Role of Homocysteine as an inflammatory marker.
Ukr. Biochem. 2016 Mar-Apr;88(2):35-44

109. **N.A. Abdella · O.A. Mojiminiyi · A.O. Akanji · M.A. Moussa.**
Associations of plasma homocysteine concentration in subjects with type 2 diabetes mellitus.
Acta Diabetol (2002) 39:183-190
110. **Drzewoski J, Czupryniak L, Chwatko G, Bald E.**
Hyperhomocysteinemia in poorly controlled type 2 diabetes patients.
Diabetes Nutr Metab. 2000 ; 13(6):319-24.
111. **L. Ramachandran, NS Negi, B Gupta.**
Prevalence of hyperhomocysteinaemia in type-2 diabetes mellitus and its correlation with its complications.
JIACM 2012; 13(4): 277-81.
112. **Rashid S, Gul I, Rasool I, Dilaver M, Gul3 S, Arshraf A.**
Relationship between Peripheral Neuropathy and Serum Homocysteine Level in Type 2 Diabetic Patients.
Annals of International Medical and Dental Research. 2017 March-April : 45-50
113. **Hoogeveen EK, Kostense PJ, Beks PJ, et al.**
Hyperhomocysteinemia is associated with an increased risk of cardiovascular disease, especially in non-insulin-dependent diabetes mellitus : a population based study.
Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1998, 18, 133-138.
114. **Pezzini A, Del Zotto E, Padovani A.**
Homocysteine and cerebral ischemia: pathogenic and therapeutical implications.
Curr Med Chem. 2007;14(3):249-63.
115. **Chellak S, Bigaillon C, El Jahiri Y, Garcia C, Ceppia F, Mayaudon H, et al.** *Homocystéine et paramètres du syndrome métabolique et du risque cardiovasculaire chez 2045 militaires : étude EPIMIL.*
Immunoanal Biol Special 2005;20(3):169-72.

- 116. Ferjani W, Bouzid K, Khiari K, Tekaya R, Mchirgui N, Abdallah NB, et al.**

Relation entre l'homocystéine et la créatinine sanguines chez des sujets atteints de syndrome métabolique et association entre l'hyperhomocystéinémie et le syndrome métabolique.

Immunoanal Biol Special 2011;26(5):244–9.

- 117. M. Zendjabil, O. Abbou, Z. Chellouai.**

Association entre syndrome métabolique et hyperhomocystéinémie dans une population algérienne.

Ann Pharm Fr (2016),

يا الهي القادر على كل شيء لقد خلقت جسد الإنسان بحكمة متناهية و باركت أرضك وأنهارك و
جبالك فمحتها مواد شافية و هي تعين مخلوقاتك على تخفيف معاناتهم و تشفي أمراضهم و منحت
الحكمة للإنسان ليخفف من معاناة أخيه الإنسان و للتعرف على متاعبه و لاستخلاص المواد الشافية
ولاكتشاف قدراتها و لإعدادها و استخدامها لتلاءم كل داء و اخترتني بحكمتك الإلهية للعناية بحياة
وصحة مخلوقاتك و انا الآن على وشك أن أكرس نفسي لواجبات مهنتي فيا الهي القدير هبني العون في
هذه الأعمال الجليلة لتنفيذ الجنس البشري لأنه بدون مساعدتك فلن يكمل النجاح أبسط الأشياء.

رب ألهمني لحب مهنتي و لمخلوقاتك و لا تدع التعطش للربح و الطموح للشهرة و الإعجاب أن
تتدخل في مهنتي حيث إنها أعداء للحقيقة و لحب الجنس البشري و يمكنها ان تفصيني بعيدا عن المهنة
الكبرى المتمثلة في صنع الخير لمخلوقاتك, اللهم أحفظ قوى بدني وروضها بحيث تكون دائما مستعدة
ببشاشة لمساعدة و معاونة الغني و الفقير الصالح و الطالح الصديق و العدو على حد سواء.

رب دعني لا أرى فقط فيمن يعاني الآلام الجانب الإنساني وحده و أثر عقلي حتى يمكنه التعرف
على ما هو موجود فعلا الأمر الذي قد يساعد على تفهم ما هو غائب او خفي.

رب دع من هم أكثر في الحكمة يرغبون في إفادتي و تعليمي و دع نفسي تتبع إرشاداتهم بكل
عرفان رب هبني الدماثة و الهدوء و امنحني القناعة في كل شيء إلا في العلم العظيم الخاص بمهنتي
ولا تدع الغرور يملكني أبدا فاعتقد إنني قد بلغت ما يكفي من المعرفة و لكن هبني دائما القوة و الوقت
و الطموح لتوسيع معارفي فالعلم واسع و لكن عقل الإنسان يتسع باستمرار.

يا الهي لقد اخترتني برحمتك للعناية بأمر حياة و موت مخلوقاتك واني الآن أكرس نفسي لمهنتي
فاعني على أداء هذه المهمة الجليلة لكي انفع الجنس البشري فبدون عونك لن أنجح في أبسط الأشياء.

دعاء موسى بن ميمون ,طبيب صلاح الدين الأيوبي

أُقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أَرِاقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ وَالْأَحْوَالِ

بِأَدْلَةٍ وَسُعي فِي إِنْقَادِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، مَسْخَرَةً كُلِّ رِعَايَتِي الطَّبِيبَةِ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ،
لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَتَأَبَّرَ عَلَى طَلَبِ الْعِلْمِ الْمُسَخَّرِ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ .. لَا لِأَذَاهِ.

وَأَنْ أُوَقِّرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرُنِي، وَأَكُونَ أَخْتًا لِكُلِّ زَمِيلٍ

فِي الْمِهْنَةِ الطَّبِيبَةِ مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي،

نَقِيَّةً مِمَّا يَشِينُهَا تُجَاهَ اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ.

أطروحة رقم 235

سنة 2018

فرط الهيموسيتين في الدم، نسبة الانتشار لدى عينة من مرضى السكري

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2018/10/18

من طرف

الآنسة فاطمة لشكر

المزداة في 19 أكتوبر 1990 بتارودانت

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

فرط الهيموسيتين في الدم - داء السكري نوع 2 - نسبة انتشار - هيموسيتين
مضاعفات القلب و الشرايين - المستشفى العسكري

اللجنة

الرئيس

ع. بوخيرة

السيد

المشرفة

أستاذ في علم الكيمياء والكيمياء الحيوية

ص. شلاق

السيدة

الحكم

أستاذة في علم الكيمياء والكيمياء الحيوية

هـ. بايزري

السيد

أستاذ مبرز في طب أمراض الغدد والأمراض الاستقلابية