

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche**



**Scientifique**



**Université Saad Dahleb Blida 1**

**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie**

**Département de Biologie et Physiologie Cellulaire**

**Mémoire de fin d'études**

En vue de l'obtention du diplôme de Master en sciences biologiques

**Option : *BIOCHIMIE***

**Thème :**

**Prévalence de l'hyperhomocystéinémie  
chez les patients atteints de phlébite**

**Soutenu le : 24/09/2020**

***Présenté par :***

**BOUSBAA FADIA**

**KHELIFI NAWEL**

**BELLIL SOUMIA**

***Devant le jury :***

<b>Mme FEKNOUS S.</b>	<b>MAA</b>	<b>USDB1</b>	<b>Présidente</b>
<b>Mme EDDAIKRA A.</b>	<b>MCB</b>	<b>USDB1</b>	<b>Examinatrice</b>
<b>Mme CHALAL N.H.</b>	<b>MCB</b>	<b>USDB1</b>	<b>Promotrice</b>
<b>Mr BELHADJI A.</b>	<b>Maitre-assistant</b>	<b>CHU de Béni Messous</b>	<b>Co-promoteur</b>

**Promotion 2019-2020**

## *Remerciements*

Nous tenons tout d'abord à remercier **DIEU**, le Tout Puissant et Miséricordieux qui nous a donné la force, la volonté et le courage pour mener à bonne fin ce travail.

Nous tenons à exprimer toute notre reconnaissance et remerciements, en particulier à notre promotrice **Mme CHALAL N.H.**, Maitre de Conférences B à l'université de Blida-1 pour sa disponibilité tout au long de la réalisation de ce mémoire, elle a fait preuve d'une grande patience. Sa rigueur, sa confiance, ses conseils, ainsi que ses orientations nous ont permis de mener à terme ce projet.

Ainsi, qu'à notre co-promoteur **Mr BELHADJI A.** Maitre-assistant (CHU de Béni Messous). Nous le remercions pour nous avoir ouvert les portes du laboratoire mère et enfant unité d'hormonologie dans lequel il travaille.

À la présidente de jury **Mme FEKNOUS S.**, Maitre Assistante A à l'université de Blida-1 merci d'avoir accepté de présider ce jury, veuillez trouver ici l'expression de notre respect et considération.

Nous remercions également **Mme EDDAIKRA A.**, Maitre de Conférences B à l'université de Blida-1, pour avoir accepté de juger notre travail.

Nous tenons à remercier profondément et sincèrement tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Enfin, nous remercions tous les enseignants qui nous ont accompagné tout au long de notre cursus, et tout le personnel du département du BPC, ainsi que toute la promotion de biochimie 2020.

## *Dédicaces*

### **Je dédie cet humble travail...**

À ceux qui m'ont donné la vie, le symbole de la tendresse, qui se sont sacrifiés pour mon bonheur et mon succès.

*À ma très chère mère*

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti, pour mon instruction et mon bien être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices. Puisse Dieu le très haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie.

*À mon cher père*

Depuis ma tendre enfance, tu es mon fort repère, un être unique et magnifique, le meilleur des pères

Quand je pense à toi, les pleurs montent avec les souvenirs. Merci pour ce que tu as été pour moi, un chemin de sérénité

Merci à toi grand Homme, le bonheur dans ma vie tu as semé, Merci pour tout mon père, je t'aime éternellement, Merci papa, aujourd'hui, je marche sur tes pas de miel.

*À mes chers frères : Mohamed, Fouad et Meriem*

Merci pour votre amour, vos encouragements, vos conseils, je remercie Dieu pour ma présence parmi vous.

*À mon mari*

Aucun mot ne saurait t'exprimer mon profond attachement et ma reconnaissance pour l'amour, la tendresse et la gentillesse dont tu m'as toujours entouré.

Cher mari j'aimerais bien que tu trouves dans ce travail l'expression de mes sentiments de reconnaissance les plus sincères car grâce à ton aide et à ta patience avec moi que ce travail a pu voir le jour...

Que Dieu le tout puissant nous accorde un avenir meilleur.

**NAWEL**

## Je dédie ce modeste travail ...

### *À la mémoire de mon père : Bousbaa Ahmed*

Brutalement arraché à mon affection, ton honnêteté, ton dévouement, ton respect pour le prochain étaient toujours spontanés ; les sacrifices que tu as consentis pour mon éducation ont été fructueux. Ton esprit de grandeur m'a ouvert la voie de l'honneur et de la dignité. Ta présence m'aurait beaucoup réconfortée.

Tu constitues un modèle dont je m'inspirerai toujours ; paix à ton âme.

### *À ma très chère mère Aggouz Nacera*

Les mots me manquent pour qualifier tout l'amour que je porte pour toi. Ton dévouement, tes encouragements, ta confiance en moi, ta bénédiction et tes prières m'ont été d'un grand soutien pour mener à bien mes études, mais aussi pour faire de moi la personne que je suis aujourd'hui. Aucune dédicace ne pourrait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de faire, Je te dédie ce travail qui grâce à toi a pu voir le jour. Puisse ALLAH te préserve et t'accorde santé, bonheur et longue vie, afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.

### *À mon deuxième papa, mon oncle Rachid*

Que le bon Dieu vous procure santé, bonheur et longue vie.

### *À mes chères sœurs*

Que dieu vous préserve et vous procure bonheur et réussite.

### *À mes chères tantes*

Merci pour vos encouragements et vos conseils Qu'ALLAH vous préserve.

### *À Mes chers neveux, nièces, cousins et cousines.*

### *À mon très cher oncle Allal*

Je te suis très reconnaissante, et je ne te remercierai jamais assez pour ton amabilité, ta générosité, ton aide précieuse.

### *À mes chers beaux-frères Mourad et Sofien*

Avec tous mes vœux de bonheur et santé.

## Je dédie ce travail ...

### *À ma très chère maman : Baddja Zineb*

A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans. A une personne qui m'a tout donné sans compter. Maman, tu es ma meilleure amie, conseillère et confidente. Personne ne me connaît comme toi, Ta force, ton intelligence, ta beauté, et ton amour sont pour moi un modèle que je ne cesserai jamais d'essayer de reproduire dans ma vie. Sans toi, je ne suis rien, mais grâce à toi je deviendrais BIOCHIMISTE

Puisse Dieu tout puissant te protéger du mal, te procurer longue vie, santé et Bonheur

### *À mon très cher papa : Bellil Abdelkarim.*

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je te porte, ni la profonde gratitude que je te témoigne pour tout les sacrifices que tu as consentis pour moi. Être ta fille unique est une fierté et grâce à toi que je n'ai jamais rien manqué dans la vie.

Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite.

L'honneur de ce travail vous revient puisqu'il ne peut être qu'un de vos vœux les plus ardents. Je vous dois tout.

*Puisse ALLAH vous accorde santé et longue vie pour que je puisse vous combler à mon tour.*

*Je t'aime très fort maman et papa ...*

### *À mon fiancé Billet Derguil*

Toujours encourageant, toujours présent auprès de moi depuis le début du chemin et intéressé de me voir acquérir plus de science et de reconnaissance, Non seulement tu m'as donné des conseils prodigieux, mais aussi de m'épauler durant la période de mes études.

*Puisse dieu vous protège et vous donne une bonne santé et longue vie.*

### *À tous mes frères Zakaria Oussama et Yacine*

Vous êtes un cadeau du ciel. Nous étions toujours très proches et nous le serons pour toute la vie. Vous êtes le rayon de soleil qui illumine ma vie et me réchauffe le cœur. Je suis heureuse et chanceuse d'être parmi vous. Je vous aime infiniment.

### *À mon ange neveu Yahia*

Depuis le jour où tu es né, tu es devenu une source de bonheur et de douceur, Je remercie le bon Dieu de ta présence et je le prie de te protéger, tu m'as rendu la Tente la plus heureuse.

### *À toute ma grande famille*

A mes grands-parents, A tous mes tantes et oncles, cousines et cousins. Je vous dédie ce travail à travers lequel je vous exprime tout mon amour et affection. Je vous souhaite tout le bonheur.

## RESUME

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) incluant la phlébite veineuse profonde (TVP) ainsi que sa complication l'embolie pulmonaire (EP), est une pathologie fréquente ayant une forte morbi-mortalité.

Notre étude vise à élucider la réalité de la thrombophlébite veineuse dans la région centre d'Algérie, en déterminant sa fréquence et ses facteurs déclenchants particulièrement, l'hyperhomocystéinémie, qui joue un rôle important dans la thrombogénèse. Notre étude comportait deux principaux volets à savoir, une enquête épidémiologique rétrospective et une étude prospective de certains cas de phlébite.

Il s'agit d'une étude rétrospective ciblant les patients atteints de la MTEV, qui ont été hospitalisés au sein du service de médecine interne du CHU de Beni Messous, entre 1er Janvier 2016 et 31 Décembre 2019. D'autre part, le dosage de l'homocystéine total a été effectué, au moyen de la technique d'immuno-chimioluminescence sur analyseur de type IMMULITE 2000, chez certains cas de thrombophlébite.

100 patients atteints de la MTEV dont 56 hommes et 44 femmes, ont été enregistrés. L'âge moyen de nos patients était de  $51,43 \pm 18,31$  ans. La TVP isolée était notée chez 97,44% des cas, touchant principalement les membres inférieurs (92,11 %). Les facteurs contribuant majoritairement à la thrombogénèse étaient surtout: la chirurgie, Le tabagisme, le diabète, l'hypertension, l'obésité, le cancer et l'hyperhomocystéinémie chez les hommes tandis que, la chirurgie, l'insuffisance cardiaque, les varices et l'hypertension étaient les facteurs déclenchant, chez les femmes. La prévalence de l'hyperhomocystéinémie était de 7 % chez nos patients. Cet état d'hyperhomocystéinémie était particulièrement noté chez les hommes soit 86% des patients. 71,43% des cas d'HHC avaient une TVP isolée. L'hyperhomocystéinémie était principalement due aux déficits en vitamine B12, tabagisme et l'obésité. 83,33% des cas d'hyperhomocystéinémie avaient une TVP des membres inférieurs. 85,71% de nos patients avaient une HHC modérée. D'autre part, l'étude prospective démontre que, la prévalence de l'hyperhomocystéinémie était de 26,66%, touchant principalement les hommes soit 75% des patients. La TVP isolée a caractérisé 75 % des cas d'hyperhomocystéinémie. Tous nos cas d'HHC avaient une TVP proximale. 75 % des patients avaient une HHC modérée. Les principaux facteurs à l'origine de l'HHC étaient : le déficit en vitamine B12, le tabagisme et l'obésité.

Notre étude révèle l'implication de l'hyperhomocystéinémie dans le développement, la progression et la récurrence des événements thromboemboliques veineux. Néanmoins, d'autres travaux ciblant un échantillon plus important, sont indispensables afin de confirmer les résultats obtenus.

**Mots-clés:** Phlébite, fréquence, facteurs déclenchants, hyperhomocystéinémie, prévalence, thrombogénèse.

## ABSTRACT

Venous thromboembolic disease (VTE) including, deep vein thrombosis (DVT) and its complication, pulmonary embolism (PE), is a frequent disease, associated with increased morbidity and mortality.

The present study aims to shed light on the reality of phlebitis, in the central region of Algeria, by determining its frequency and its trigger factors mainly, hyperhomocysteinemia (HHC), which plays an important role in thrombogenesis. Our work involves two types of studies namely, a retrospective epidemiological study as well as a prospective investigation of some cases of thrombophlebitis.

A retrospective study has been conducted on hospitalized patients with VTE, within the internal medicine department of Beni Messous University Hospital Center. VTE patients included in the study are those hospitalized during the period between the 1<sup>st</sup> of January 2016 and the 31<sup>th</sup> of December 2019. On the other hand, total plasma homocysteine level measurements of some VTE cases, have been performed.

Overall, 100 VTE patients (56 men and 44 women) have been recorded. The mean age of patients was  $51,43 \pm 18,31$  years. The isolated form of DVT has been noted in 97,44 % of cases, affecting mainly, the lower limbs (92,11 %). The main factors contributing to thrombogenesis were: surgery, tobacco (smoking), diabetes, high blood pressure, obesity, cancer and hyperhomocysteinemia, among men whereas, surgery, heart failure, varicose veins and high blood pressure were the trigger factors, among women. The prevalence of hyperhomocysteinemia was 7 % in VTE patients. Hyperhomocysteinemia was particularly noted among men (86 % of patients). 71,43 % of HHC cases had an isolated DVT. Hyperhomocysteinemia was mainly due to vitamin B12 deficiency, tobacco and obesity. 83,33 % of hyperhomocysteinemia cases had lower limb DVT. 85,71 % of patients had moderate HHC. On the other hand, the results of our prospective study showed that the prevalence of homocysteinemia in VTE patients was 26,66 %. This state characterized particularly men (75 % of patients). Isolated DVT has been noted in 75 % of the hyperhomocysteinemia cases. All HHC cases had a proximal DVT. 75 % of patients had a moderate HHC. The main factors contributing to HHC were: vitamin B12 deficiency, tobacco use and obesity.

Our study reveals the implication of hyperhomocysteinemia in the development, the progression and the recurrence of venous thromboembolic events. Nevertheless, other works targeting a more important sample, are necessary, in order to confirm these results.

**Keywords:** Phlebitis, frequency, trigger factors, hyperhomocysteinemia, prevalence, thrombogenesis.

## ملخص

مرض الإنصمام الخثاري الوريدي بما في ذلك التهاب الوريد العميق و مضاعفاته الإنسداد الرئوي , هو مرض متكرر مع ارتفاع معدلات الإعتلال و الوفيات.

تهدف دراستنا إلى توضيح واقع التهاب الوريد الخثاري في منطقة وسط الجزائر ، بتحديد تردده ومحفظاته على وجه الخصوص ، فرط الهوموسيستئين في الدم ، الذي يلعب دورًا مهمًا في تجلط الدم . دراستنا تتألف من عنصرين رئيسيين، هما التحقيق الوبائي بأثر رجعي ودراسة مستقبلية لحالات معينة من التهاب الوريد.

يتعلق الأمر بدراسة بأثر رجعي تستهدف مرضى الإنصمام الخثاري الوريدي , الذين كانوا في قسم الطب الباطني بالمركز الإستشفائي الجامعي ببني مسوس , بين الأول جانفي 2016 و 31 ديسمبر 2019 . من ناحية أخرى ، كان فحص إجمالي الهوموسيستئين قد نفذ، باستخدام تقنية الكيمياء المناعية على محلل من نوع IMMULITE2000 , في بعض حالات التهاب الوريد الخثاري .

تم تسجيل 100 مصاب بمرض الإنصمام الخثاري الوريدي من بينهم 56 رجلا و 44 امرأة . كان متوسط عمر مرضانا  $51.43 \pm 18,31$  سنة. لوحظ وجود تجلط الأوردة العميقة المعزول في 97,44% من الحالات، مست بشكل رئيسي الأطراف السفلية (92,11%). كانت العوامل الرئيسية التي ساهمت في تكوين الجلطات كالتالي: الجراحة، التدخين، السكري، ارتفاع ضغط الدم، السمنة، السرطان وفرط الهوموسيستئين في الدم عند الرجال بينما، الجراحة، فشل القلب، الدوالي وارتفاع ضغط الدم كانت من العوامل المسببة، لدى النساء. كان إنتشار فرط الهوموسيستئين في الدم 7% في مرضانا . لوحظ فرط الهوموسيستئين في الدم بشكل خاص لدى الرجال أي 86% من المرضى. 71,43% من حالات فرط الهوموسيستئين في الدم مصابة بتجلط الأوردة العميقة المعزول. فرط الهوموسيستئين في الدم يرجع أساسا إلى نقص الفيتامين ب 12, التدخين والسمنة. 83,33% من حالات فرط الهوموسيستئين في الدم لديهم تخثر الأوردة العميقة في الأطراف السفلية. 85,71% من مرضانا يعانون من فرط الهوموسيستئين المعتدل في الدم. من ناحية أخرى , الدراسة المستقبلية أظهرت أن , إنتشار فرط الهوموسيستئين في الدم كان 26,66% , يؤثر بشكل رئيسي على الرجال , أي 75% من المرضى . يميز تجلط الأوردة العميقة المعزول 75% من حالات فرط الهوموسيستئين في الدم . جميع حالات فرط الهوموسيستئين في الدم لديها تجلط الأوردة العميقة القريبة . 75% من المرضى لديهم فرط الهوموسيستئين المعتدل في الدم . العوامل الرئيسية وراء فرط الهوموسيستئين في الدم كانت: نقص الفيتامين ب 12، التدخين والسمنة.

تكشف دراستنا عن تورط فرط الهوموسيستئين في الدم في تطور , وتكرر أحداث الإنصمام الخثاري الوريدي . ومع ذلك، أعمال أخرى تستهدف عينة أكبر، أمر ضروري لتأكيد النتائج التي تم الحصول عليها.

**الكلمات الرئيسية:** التهاب الوريد، التردد، العوامل المسببة، فرط الهوموسيستئين في الدم، الإنتشار، تجلط الدم.



## GLOSSAIRE

**Distale :** En anatomie, une zone distale, ou un point distal, qualifie l'extrémité d'un organe opposée à sa zone ou point de fixation, une position éloignée de la base d'un individu ou d'un organe. La thrombose est dite distale lorsque elle est sous poplitée et donc, elle est peu emboligène.

**Embole:** Lorsque le caillot se détache et migre vers les poumons, le thrombus est alors appelé embole.

**Embolie pulmonaire :** est une obstruction brutale, partielle ou totale, d'une ou plusieurs artères des poumons par un thrombus.

**Hyperhomocystéinémie :** est un facteur de risque cardiovasculaire, correspond à des taux élevés d'homocystéine dans le sang.

**Maladie thromboembolique veineuse :** cette pathologie est caractérisée par la formation d'un thrombus (caillot sanguin) dans la circulation sanguine. Ce dernier peut migrer dans certain cas, vers les poumons. Donc, ses deux formes principales sont la phlébite profonde et sa complication majeure, l'embolie pulmonaire.

**Phlébite profonde :** appelée aussi thrombose veineuse profonde (TVP), ou thrombophlébite, constitue avec l'embolie pulmonaire, les principales manifestations de la maladie thromboembolique. Elle est due à la formation d'un caillot (thrombus) dans le réseau veineux profond (thrombose veineuse).

**Proximale :** Le mot proximal est utilisé en anatomie humaine, pour désigner une partie du corps proche de la racine d'un membre. La thrombose est dite proximale lorsqu'elle est sus poplitée et alors le risque pulmonaire est plus important.

**Thrombolyse :** elle consiste à lyser par médicament, les thrombus obstruant les vaisseaux sanguins. Ce traitement reproduit de façon artificielle le phénomène physiologique de fibrinolyse et vient en complément du traitement anticoagulant.

**Thrombophilie:** peut être définie comme une anomalie héréditaire ou acquise qui prédispose à la survenue des thromboses. Elle constitue un facteur de risque d'obstruction partielle ou totale de certains vaisseaux sanguins.

**Thrombus :** est un caillot sanguin qui se forme dans une veine ou dans une artère conduisant ainsi à leur obstruction. On parle alors respectivement, de thrombose veineuse (ou phlébite) et de thrombose artérielle.

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>AdoCbl</b>	5-désoxyadénosyl-cobalamine.
<b>AODS</b>	Anticoagulants oraux directs.
<b>Apo B</b>	Apolipoprotéine B.
<b>ATIII</b>	Antithrombine III.
<b>ATP</b>	Adénosine triphosphate.
<b>AVC</b>	Accident vasculaire cérébrale.
<b>AVK</b>	Anti - vitamine K.
<b>C677T</b>	Cytosine 677 thymine.
<b>Cbl</b>	Cobalamine.
<b>CBS</b>	Cystathionine- $\beta$ -synthase.
<b>CC</b>	Cytosine – Cytosine.
<b>CH2THF</b>	5,10-méthylène tétrahydrofolate.
<b>CH3THF</b>	5-méthyltétrahydrofolate.
<b>Cys</b>	Cystéine.
<b>DHF</b>	Dihydrofolate.
<b>dl</b>	Décilitre.
<b>DTT</b>	Dithiothreitol.
<b>EDTA</b>	Éthylène diamine tétra acétique.
<b>EP</b>	Embolie pulmonaire.
<b>ET-1</b>	Endothéline 1.
<b>FT</b>	Facteur tissulaire.
<b>G</b>	Guanine.
<b>GCPIV</b>	Glutamate carboxypeptidase IV.
<b>HBPM</b>	Héparines de bas poids moléculaire.
<b>Hcy</b>	Homocystéine.
<b>HHC</b>	Hyperhomocystéinémie.
<b>HS</b>	Thiol libre.

<b>HTA</b>	Hypertension artérielle.
<b>HTL</b>	Homocystéine thiolactone.
<b>IL-6</b>	Interleukine -6.
<b>IMC</b>	Indice de masse corporel.
<b>JAK 2</b>	Janus Kinase 2.
<b>KDa</b>	kilo Dalton.
<b>L-Cth</b>	L-cystathionine.
<b>LDL-C</b>	Lipoprotéines de basse densité- cholestérol.
<b>L-Hcys</b>	L-homocystéine.
<b>L-Met</b>	L-méthionine.
<b>L-Ser</b>	L-sérine.
<b>MAT</b>	Méthionine-Adénosyl-Transférase.
<b>MeCbl</b>	Méthyl cobalamine.
<b>MET</b>	Méthionine.
<b>Méthyl-THF</b>	Méthyltétrahydrofurane
<b>MI</b>	Membre inférieur.
<b>Mm Hg</b>	Millimètre de mercure.
<b>MS</b>	Méthionine synthase.
<b>MTEV</b>	Maladie thromboembolique veineuse.
<b>MTHFR</b>	Méthylène-tétrahydrofolate réductase.
<b>N5-MeTHF</b>	N5- méthyle tétra hydrofolate.
<b>N-Hcy- albumine</b>	N-homocystéine- albumine.
<b>N-Hcy- protéine</b>	N-homocystéine- protéine.
<b>N-Hcy-hémoglobine</b>	N-homocystéine- hémoglobine.
<b>NO</b>	Monoxyde d'azote.
<b>PAI-1</b>	Inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène-1.
<b>PC</b>	Protéine C.
<b>PCa</b>	Protéine C activée.
<b>PgI2</b>	Prostacycline.

<b>PtéGlu1</b>	Ptéroylmonoglutamates.
<b>SAH</b>	S-Adenosine-L-Homocystéine.
<b>SAHH</b>	S-Adénosyl-L-Homocystéine Hydrolase.
<b>SAM</b>	S-Adénosyl-L-Méthionine.
<b>T</b>	Thymine.
<b>TAFI</b>	Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor.
<b>THcy</b>	Homocystéine totale.
<b>THF</b>	Acide tétra hydro folate.
<b>TNF alpha</b>	Facteur de nécrose tumorale alpha.
<b>t-PA</b>	Activateur du plasminogène de type tissulaire.
<b>TT</b>	Thymine - Thymine.
<b>TVP des MS</b>	Thrombose veineuse profonde des membres supérieurs.
<b>TVP</b>	Thrombose veineuse profonde.
<b>VCI</b>	Veine cave inferieure.
<b>VGEF</b>	Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.
<b>VLDL-C</b>	Lipoprotéine de très basse densité.
<b>VWf</b>	Facteur de von Willebrand.
<b>γ GH</b>	Gamma-glutamyl hydrolase

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure</b>	<b>Titre</b>	<b>page</b>
<b>Figure 1 :</b>	Maladie thromboembolique veineuse, cause majeure de décès dans le monde.	<b>3</b>
<b>Figure 2 :</b>	Triade de Virchow.	<b>8</b>
<b>Figure 3 :</b>	La thrombogénèse.	<b>10</b>
<b>Figure 4 :</b>	Développement des embolies pulmonaires comme conséquence de la thrombogénèse.	<b>11</b>
<b>Figure 5 :</b>	Algorithme de prise en charge de la MTEV.	<b>12</b>
<b>Figure 6 :</b>	Les différentes formes de l'homocystéine dans le plasma humain.	<b>16</b>
<b>Figure 7 :</b>	Métabolisme de l'homocystéine.	<b>17</b>
<b>Figure 8 :</b>	Influence de l'homocystéine sur la coagulation du sang et la fibrinolyse	<b>23</b>
<b>Figure 9 :</b>	Répartition des patients selon le sexe.	<b>29</b>
<b>Figure 10 :</b>	Répartition des patients selon l'âge par sexe.	<b>29</b>
<b>Figure 11 :</b>	Répartition des patients selon les entités cliniques.	<b>30</b>
<b>Figure 12 :</b>	Répartition des patients selon les facteurs de risque.	<b>31</b>
<b>Figure 13 :</b>	Répartition des patients selon le nombre de facteurs de risque.	<b>32</b>
<b>Figure 14 :</b>	Répartition des patients selon le siège de la TVP.	<b>32</b>
<b>Figure 15 :</b>	Répartition des patients selon la localisation de la TVP des membres inférieurs.	<b>33</b>
<b>Figure 16 :</b>	Répartition des cas de TVP des MI en fonction du territoire veineux touché.	<b>33</b>

<b>Figure 17 :</b>	Répartition des cas selon le siège veineux de la TVP des membres supérieurs.	<b>33</b>
<b>Figure 18 :</b>	Répartition des patients selon la localisation de l'embolie pulmonaire.	<b>34</b>
<b>Figure 19 :</b>	Répartition des patients selon la récidivité de l'évènement thrombotique.	<b>34</b>
<b>Figure 20 :</b>	Répartition des patients selon la récidivité de l'évènement thrombotique par sexe.	<b>35</b>
<b>Figure 21 :</b>	Répartition des patients selon le traitement administré.	<b>35</b>
<b>Figure 22:</b>	Répartition des patients selon l'évolution de la maladie.	<b>36</b>
<b>Figure 23 :</b>	Prévalence de l'hyperhomocystéinémie chez les patients atteints de la MTEV.	<b>36</b>
<b>Figure 24 :</b>	Répartition des cas d'HHC selon le sexe.	<b>37</b>
<b>Figure 25 :</b>	Répartition des cas d'HHC selon l'âge par sexe.	<b>37</b>
<b>Figure 26 :</b>	Répartition des cas d'HHC selon les entités cliniques.	<b>38</b>
<b>Figure 27 :</b>	Répartition des cas d'HHC selon les facteurs étiologiques.	<b>38</b>
<b>Figure 28 :</b>	Répartition des cas d'HCC selon le nombre de facteurs étiologiques.	<b>39</b>
<b>Figure 29 :</b>	Répartition des cas d'HHC selon le siège de la TVP.	<b>40</b>
<b>Figure 30 :</b>	Répartition des cas d'HHC selon la localisation de la TVP.	<b>40</b>
<b>Figure 31 :</b>	Répartition des cas d'HHC selon le siège veineux de la TVP.	<b>40</b>
<b>Figure 32 :</b>	Répartition des cas d'HHC selon le taux d'Hcy.	<b>41</b>
<b>Figure 33 :</b>	Répartition du taux d'homocystéine des patients selon l'âge.	<b>41</b>
<b>Figure 34 :</b>	Répartition des cas d'HHC selon la récidivité de l'évènement thrombotique.	<b>42</b>

<b>Figure 35 :</b>	Répartition des cas d'HHC selon la récidivité de l'évènement thrombotique par sexe.	<b>42</b>
<b>Figure 36 :</b>	Répartition du taux d'homocystéine selon la récidivité de l'évènement thrombotique.	<b>43</b>
<b>Figure 37 :</b>	Répartition des cas d'HHC selon le traitement anticoagulant administré.	<b>43</b>
<b>Figure 38 :</b>	Prévalence de l'hyperhomocystéinémie chez les patients atteints de la MTEV.	<b>44</b>
<b>Figure 39 :</b>	Répartition des cas d'HHC selon la forme clinique.	<b>45</b>
<b>Figure 40 :</b>	Répartition des cas d'HHC en fonction du siège de la pathologie.	<b>46</b>
<b>Figure 41 :</b>	Répartition des cas d'HHC selon le taux d'Hcy.	<b>47</b>
<b>Figure 42 :</b>	Répartition des cas d'HHC selon les facteurs favorisant l'état d'hyperhomocystéinémie.	<b>47</b>
<b>Figure 43 :</b>	Répartition des cas d'HCC selon le nombre de facteurs favorisant.	<b>48</b>
<b>Figure 44 :</b>	Répartition des cas d'HHC selon la récidivité de l'épisode thrombotique en fonction du taux d'Hcy.	<b>48</b>
<b>Figure 45 :</b>	Répartition des cas d'HHC selon le traitement antithrombotiques prescrit.	<b>49</b>



## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>Tableau I</b>	Facteurs de risque des phlébites.	<b>7</b>
<b>Tableau II</b>	Répartition des cas d'HHC selon l'âge par sexe.	<b>45</b>

# Sommaire

<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
--------------------------	----------

## **Partie I : Partie bibliographique**

### **Chapitre I. Généralités sur les phlébites**

I.1.Définition.....	2
I.2. Epidémiologie de la maladie thromboembolique .....	2
I.3. Facteurs de risque thrombotiques .....	3
I.3.1. Facteurs acquis ou persistants .....	3
I.3.2. Facteurs de risque transitoires.....	4
I.3.3. Facteurs de risque génétiques ou constitutionnels.....	5
I.3.4. Facteurs de risque mixtes ou intermédiaires.....	7
I.4. Physiopathologie des thrombophlébites .....	7
I.4.1. La stase veineuse .....	8
I.4.2. Lésion endothéliale.....	9
I.4.3. Etat hypercoagulable.....	9
I.5. Diagnostic et traitement de la thrombophlébite veineuse .....	11
I.5.1. Signes cliniques.....	11
I.5.2. Diagnostic et prise en charge.....	12
I.5.3. Traitement.....	13

### **Chapitre II. Implication de l'hyperhomocystéinémie dans le développement des phlébites**

II.1. Définition de l'homocystéine .....	15
II.2. Formes circulantes d'homocystéine .....	15
II.3. Métabolisme de l'homocystéine et vitamines du groupe B.....	16
II.3.1. Métabolisme de l'homocystéine .....	16
II.3.1.1. La voie de la reméthylation .....	17
II.3.1.2. La voie de la trans-sulfuration .....	17
II.3.2. Métabolisme des folates.....	15
II.3.3. Métabolisme du cobalamine.....	18
II.4. Facteurs de risque de l'hyperhomocystéinémie (HHC) .....	19
II.4.1. Facteurs nutritionnels (déficit en vitamine B6, B12 ou en folates B9).....	19
II.4.2. Facteurs génétiques .....	20
II.4.2.1. Polymorphisme C667T du méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR).....	20
II.4.2.2. Mutation de la cystathionine $\beta$ -synthase (CBS) .....	20
II.4.2.3. Déficit en méthionine synthase .....	21
II.4.3. Facteurs environnementaux .....	21

II.4.3.1. Médicaments.....	21
II.4.3.2. Age et Sexe .....	21
II.4.3.3. Alcool .....	22
II.4.3.4. Pathologies .....	22
II.5. Hyperhomocystéinémie et risque thromboembolique veineux.....	22

## **Partie II : Partie pratique**

### **Chapitre III. Matériel et méthodes**

III.1. Matériel .....	24
III.1.1. Matériel biologique .....	24
III.1.2. Matériel non biologique .....	24
III.2. Méthodes .....	24
III.2.1. Enquête épidémiologique.....	24
III.2.2. Dosage de l'homocystéine totale.....	25
III.2.2.1. Population d'étude.....	25
III.2.2.1.1. Critères d'inclusion .....	25
III.2.2.1.2. Critères d'exclusion .....	25
III.2.2.2. Prélèvements et recueil des échantillons .....	25
III.3. Méthode de dosage .....	26
III.4. Principe et protocole .....	26
III.5. Interférences et limites .....	27
III.6. Lecture et interprétation des résultats .....	28

### **Chapitre IV. Résultats**

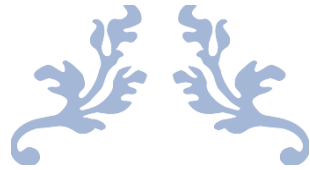
IV.1. Résultats de l'enquête rétrospective .....	29
IV.1.1. Caractéristiques des patients atteints de la MTEV.....	29
IV.1.2. Caractéristiques des patients atteints d'hyperhomocystéinémie .....	37
IV.2. Résultats de l'enquête prospective.....	44
IV.2.1. Caractéristiques des patients atteints d'hyperhomocystéinémie.....	44

<b>V. Discussion .....</b>	<b>50</b>
----------------------------	-----------

<b>Conclusion et perspectives.....</b>	<b>60</b>
--	-----------

### **Références bibliographiques**

### **Annexes**



# *Introduction*



## INTRODUCTION

La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) englobant la thrombophlébite veineuse (TVP) ainsi que sa complication l'embolie pulmonaire (EP), est une pathologie fréquente associée à une forte morbi-mortalité [1,2].

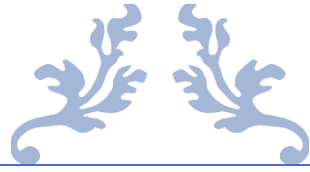
L'incidence de ce type de pathologies, augmente nettement avec l'âge qui est un facteur de risque de thromboembolie veineuse. Ce risque est d'autant plus important en cas de comorbidités associées. Cette incidence atteint 1% chez les patients de plus de 75 ans [3]. Les femmes en âge de procréer sont plus exposées aux phlébites veineuses que les hommes dans la même tranche d'âge. Cela est dû à l'association de l'événement thromboembolique, à la grossesse et à la contraception orale [4].

La thrombophlébite veineuse est multifactorielle s'appuyant principalement sur l'interaction des facteurs acquis et/ou constitutionnels à l'origine d'altérations physiologiques dont le risque sera potentialisé en fonction du nombre de facteurs déclenchants [5].

L'hyperhomocystéinémie, due aux déficits nutritionnels, métaboliques voire même constitutionnels, représente l'un des facteurs de risque des thrombophlébites veineuses. Ce facteur favorise le développement de la MTEV en provoquant un déséquilibre de coagulation via l'augmentation des facteurs procoagulants par rapport aux anticoagulants [6,7]. De plus, l'hyperhomocystéinémie peut intervenir dans n'importe quelle phase de l'hémostase en altérant les acteurs clés de la coagulation [8].

En Algérie, la phlébite veineuse prend de plus en plus d'ampleur, à défaut de travaux révélant sa fréquence et le pouvoir thrombogène des facteurs de risque qui lui sont associés particulièrement, l'hyperhomocystéinémie.

C'est dans cette optique que nous avons effectué une étude à la fois rétrospective et prospective en vue d'élucider la réalité de la phlébite veineuse dans la région centre du pays, en estimant sa fréquence et ses facteurs déclenchants. De plus, l'implication de l'hyperhomocystéinémie dans le développement, la progression et la récurrence de la thrombophlébite veineuse a été également investiguée, par notre étude. Enfin, notre étude visait non seulement, à déterminer la prévalence de l'hyperhomocystéinémie chez les patients souffrant de cette pathologie mais aussi, à expliquer l'origine de cet état d'hyperhomocystéinémie.



---

# *Partie I*

---

## *Partie bibliographique*



## CHAPITRE I : GENERALITES SUR LES PHLEBITES

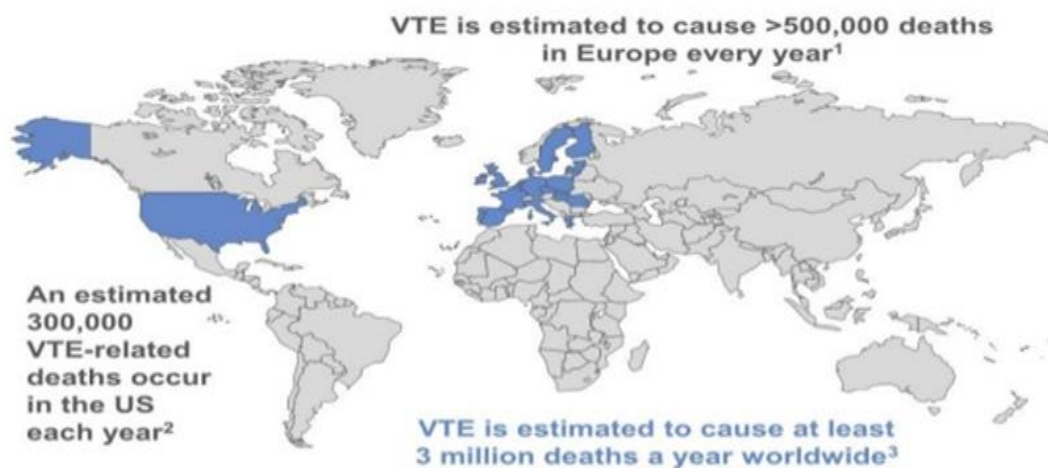
### I.1. DEFINITION

La thrombose veineuse, plus communément appelée phlébite ou thrombophlébite, est la formation d'un caillot ou thrombus à l'intérieur de la lumière d'un vaisseau sanguin empêchant le flux du sang dans le système circulatoire. La formation et la croissance de ce thrombus sont provoquées par une activation locale du phénomène de coagulation, entraînant ainsi un déséquilibre entre les facteurs procoagulants, anticoagulants et fibrinolytiques. Les thromboses veineuses, siègent dans la majorité des cas, au niveau du mollet, et pourraient évoluer vers les veines proximales, voire même dans certains cas, migré vers les poumons, causant l'embolie pulmonaire (EP) potentiellement mortelle [9]. La maladie thromboembolique veineuse (MTEV) s'exprime sous deux formes cliniques principales : thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire (EP) ; [10].

La phlébite consiste en une obstruction veineuse partielle ou totale par un thrombus endoluminal dont la localisation est possible dans tout l'arbre veineux avec prédominance aux membres inférieurs [11]. Les phlébites sont dites «profondes» lorsqu'elles touchent soit les veines collectrices intermusculaires, accompagnant les artères (fibulaires, tibiales antérieures et postérieures, poplitées, fémorales superficielles et communes, iliaques), soit les veines intramusculaires (gastrocnémienne, soléaires, fémorales profondes, circonflexes). Les thromboses des veines musculaires sont donc classées dans les thromboses profondes. L'embolie pulmonaire est la manifestation la plus grave de la pathologie thromboembolique veineuse. Elle est définie comme l'obstruction totale ou partielle des artères pulmonaires ou de leurs bronches par des emboles provenant le plus souvent de thromboses des veines profondes des membres inférieurs [12,1].

### I.2. EPIDEMIOLOGIE DE LA MALADIE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUSE

La maladie thromboembolique veineuse incluant la phlébite profonde et sa principale complication l'embolie pulmonaire, est un problème de santé publique et l'une des principales causes de décès cardiovasculaire dans le monde (**Figure 1**). C'est l'une des complications les plus fréquentes chez les patients hospitalisés, en particulier dans les pays à faible revenu [13,14].



**Figure 1 :** Maladie thromboembolique veineuse, cause majeur de décès dans le monde [15].

50-80% des cas de TVP, présentent une EP clinique ou asymptomatique concurrente. En outre, 50-60% des cas d'EP ont des diagnostics positifs de TVP [16-18].

Aux États-Unis, l'incidence hospitalière des MVTE est de 1,4 %, celle des TVP de 0,9 % et celle des EP de 0,7 %. En France, elles sont respectivement de 1,1 %, 0,6 % et de 0,5 %. Les taux annuels d'hospitalisation globaux sont respectivement de 274, 179 et 139 pour 100 000 habitants en France et de 239, 146 et 121 pour 100 000 habitants aux USA. Dans les deux pays et selon des proportions comparables, les taux annuels d'hospitalisation pour MVTE augmentent avec l'âge mais diffèrent peu en fonction du sexe [19].

En Algérie, ce type d'affection prend de plus en plus de l'ampleur, à défaut de publications révélant sa fréquence et le poids thrombogène des facteurs de risque qui lui sont associés [1].

### I.3. FACTEURS DE RISQUE THROMBOTIQUES

#### I.3.1. FACTEURS DE RISQUE ACQUIS OU PERSISTANTS

##### ➤ Age

L'âge représente un des plus importants facteurs de risque de la MTEV. Chez les sujets âgés de 45 à 69 ans, un taux d'incidence a été trouvé 3 fois supérieur à celui des sujets âgés entre 20 ans et 44 ans. Certaines conditions tendent à croître avec l'âge et participent à l'augmentation de la fréquence de MTEV à savoir : limitation de la mobilité physique, la



prise de poids fréquente avec augmentation de l'indice de masse corporel (IMC) et comorbidités (cancer, inflammation chronique) ; [20,21].

➤ **Obésité**

L'obésité, avec un IMC > 30 Kg/m<sup>2</sup> augmente le risque de phlébite. Elle est responsable d'une mobilité réduite et associée à une réduction de l'activité fibrinolytique. Certains facteurs de la coagulation VIII et IX sont retrouvés à des taux plus élevés chez les personnes obèses. De plus, la prise d'une contraception œstro-progestative chez la femme de 15 à 45 ans, a un effet synergique avec l'obésité sur le risque thromboembolique. En effet, le risque est augmenté de 10 fois pour les femmes ayant un IMC supérieur à 25 Kg/m<sup>2</sup> qui utilisent une contraception orale [22,23].

➤ **Cancer**

La relation entre phlébite et cancer est bien connue depuis la description d'Armand Trousseau en 1865. Les principaux types de cancer associés à la MTEV sont : cancers du pancréas, du cerveau et des poumons, les hémopathies et le cancer colorectal [24].

➤ **Antécédents de phlébites**

Les patients ayant un antécédent de TVP spontanée ont un risque de récurrence annuelle de 5 à 15% avec un risque cumulé de 25% en 4 ans. Les antécédents familiaux de phlébites augmentent le risque de thromboses veineuses. Ce risque est multiplié par deux si un seul parent du premier degré a présenté un antécédent thromboembolique et par quatre si plusieurs parents ont été concernés [25,26].

➤ **Insuffisance cardiaque**

L'insuffisance cardiaque congestive est considérée comme étant un facteur de risque indépendant de thrombose veineuse [27, 28].

### I.3.2. FACTEURS DE RISQUE TRANSITOIRES

➤ **Immobilité**

L'immobilisation a été considérée comme étant un facteur de risque de thromboembolie veineuse. Ainsi, la position allongée, peut conduire à un dysfonctionnement musculaire et

diaphragmatique, ce qui diminue le flux veineux dans les jambes et provoque la stase veineuse. Cette stase, peut à son tour induire un état d'hypercoagulabilité en activant la voie extrinsèque de la coagulation par l'intermédiaire d'une hypoxémie, par la production de lésions endothéliales ou par la réduction de l'activité fibrinolytique [29].

#### ➤ **Chirurgie**

En général, les interventions chirurgicales majeures sont associées à une incidence accrue des thromboses veineuses, en particulier chez les patients au-delà de 65 ans. Le contexte postopératoire est hautement thrombogène, en particulier en chirurgie orthopédique, traumatologie et neurochirurgie [30]. En effet, il a été démontré que, la chirurgie est associée à une coagulation active et à une diminution transitoire de la fibrinolyse [31].

#### ➤ **Contraceptifs oraux**

La prise d'une contraception orale oestroprogestative multiplie par quatre le risque de phlébite [32]. Les œstrogènes utilisés ont des effets au niveau du système de coagulation produisant une augmentation du fibrinogène, des facteurs de coagulation, une diminution des facteurs anticoagulants, antithrombine et protéine S et une résistance acquise à la protéine C activée, induisant un état pro-thrombotique. La contraception oestroprogestative induit donc, un état d'hypercoagulabilité [33].

#### ➤ **Grossesse**

La MTEV est l'une des complications les plus fréquentes de la grossesse, survenant en anténatal ou en post-partum. L'incidence de thrombophlébite est de 0,5 à 2,2 pour 1000 grossesses, soit un risque 2 à 5 fois supérieur par rapport aux femmes non enceintes [4].

### **I.3.3. FACTEURS DE RISQUE GENETIQUES OU CONSTITUTIONNELS**

#### ➤ **Déficit en antithrombine**

Un nombre croissant de troubles de la coagulation ont été identifiés comme facteurs de risque de phlébites. Ces défauts de thrombophilies comprennent des carences en antithrombine, taux élevés de F VIII, F IX, F XI. L'antithrombine inactive essentiellement

la thrombine et facteur Xa, mais également en présence d'héparine, les facteurs VIIa, XIa et XIIa. Les déficits constitutionnels en AT sont dus à des anomalies génétiques, au cours desquels la protéine est normalement sécrétée mais avec des anomalies fonctionnelles [34-36].

➤ **Déficit en protéine C**

Le système de coagulation est contrôlé par plusieurs mécanismes inhibiteurs dont le système de protéine C (PC). La PC est une protéine dont la synthèse dépend de la vit K, elle circule sous forme d'un zymogène inactif et acquiert une activité sérine protéase une fois clivée par la thrombine. Une fois activée, la PC peut dégrader par protéolyse limitée les cofacteurs Va, VIIIa indispensables à la coagulation et limiter ainsi la génération de thrombine. Le déficit congénital en protéine C, est un trouble héréditaire de la coagulation associé à un risque accru de phlébites en raison d'une synthèse réduite ou d'une baisse d'activité de la protéine C. La prévalence du déficit sévère (formes homozygotes ou hétérozygote composites) est estimée à 1/500000 [37,38].

➤ **Déficit en protéine S**

La protéine S est une glycoprotéine dépendante de vit K, synthétisée par les hépatocytes et les cellules endothéliales. Sa prévalence dans la population générale et chez les patients atteints de MTEV est de 1 à 2%. Elle multiplie le risque de MTEV par deux [16,17].

➤ **Mutation JAK2 V617F**

Le gène JAK2 est situé sur le chromosome 9 humain. JAK2 V617F est une mutation somatique, par changement d'un nucléotide T en G en position 1849 du gène JAK2. Cette substitution au codon 617, met la Valine en la place de la Phénylalanine. Elle augmente l'activité kinase de JAK2. Une relation est montrée entre JAK2 et l'activation de la coagulation. Au-delà de l'intérêt diagnostique de la mutation JAK2, des études rétrospectives ont montré qu'elle représentait un facteur de risque de phlébite [39,40].

### I.3.4. FACTEURS DE RISQUE MIXTES OU INTERMÉDIAIRES

#### ➤ Résistance à la protéine C activée

La résistance à la PCa héréditaire résulte d'une anomalie moléculaire due à une mutation sur le gène du facteur V à l'un des sites de clivage de la protéine C activée. Le facteur V ainsi muté est appelé « facteur V Leiden ». La mutation est associée à un risque relatif de phlébite [41].

#### ➤ Hyperhomocystéinémie

L'hyperhomocystéinémie est un trouble du métabolisme de MET et a été proposé par plusieurs investigations comme étant un facteur de risque modifiable de TVP et EP. Les données de la littérature indiquent qu'une hyperhomocystéinémie modérée est trouvée avec une fréquence de 10 à 25 % dans les thromboses veineuses (Tableau I) ; [18,42].

**Tableau I.** Facteurs de risque des phlébites [43].

Facteurs constitutionnels	Facteurs mixtes ou intermédiaires	Facteurs acquis ou persistants	Facteurs transitoires
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Déficit en antithrombine</li> <li>-Déficit en protéine C</li> <li>-Déficit en protéine S</li> <li>-Mutation JAK2 V617F</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Résistance à la protéine C activée</li> <li>-Hyperhomocystéinémie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Age</li> <li>-Insuffisance cardiaque</li> <li>- Obésité</li> <li>-Cancer</li> <li>-Antécédent de thrombose veineuse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-chirurgie</li> <li>-Immobilité</li> <li>-Contraception orale</li> <li>-Grossesse</li> </ul>

### I.4. PHYSIOPATHOLOGIE DES THROMBOPHLEBITES

La triade de Virchow décrite au XIXe siècle résume toujours les mécanismes impliqués dans la survenue des phlébites en l'occurrence, la stase sanguine, l'hypercoagulabilité et les lésions endothéliales (Figure 2) ; [44].

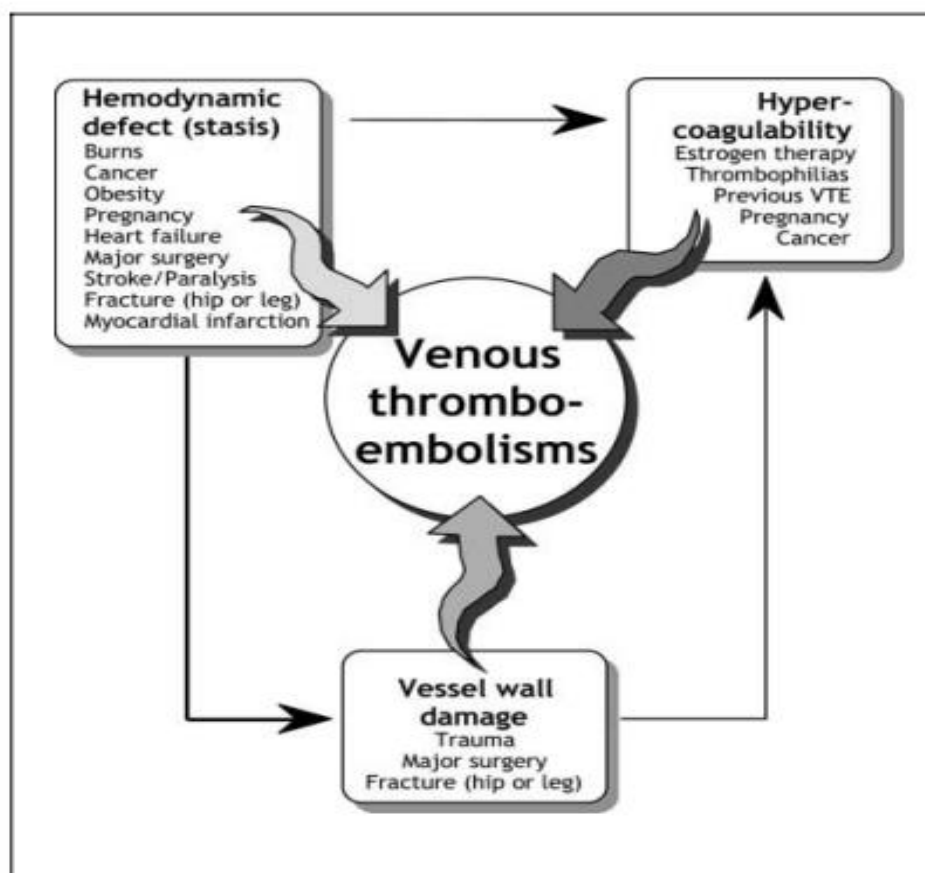


Figure 2 : Triade de Virchow [45].

#### I.4.1. Stase veineuse

La stase est un élément prépondérant de la thrombogénèse veineuse. Elle favorise, d'une part, l'accumulation des différents facteurs pro-coagulants, et d'autre part limite l'élimination des facteurs activés. Différents phénomènes peuvent être responsables du ralentissement du flux sanguin [46,47].

#### ✚ Hyperviscosité sanguine

Due à un hémocrite élevé (polycythémie), hypergammaglobulinémie, dysprotéïnémies ou cryoglobulinémie [48].

### **Déshydratation**

Elle peut renforcer l'hypercoagulabilité plasmatique éventuelle par l'hémoconcentration des facteurs procoagulants. Les diurétiques utilisés au cours d'une défaillance cardiaque congestive peuvent ainsi contribuer à accroître le risque thrombotique par la majoration de l'hémoconcentration associée à la stase sanguine [49].

### **Dilatations veineuses**

Les varices, l'insuffisance veineuse et d'autres facteurs sont responsables du ralentissement du flux sanguin notamment, l'immobilisation (hospitalisation, chirurgie) et la compression extrinsèque (hématome, kyste, tumeur) contribuant ainsi, au développement de la TVP des membres inférieurs [50,51].

#### **I.4.2. Lésion endothéliale**

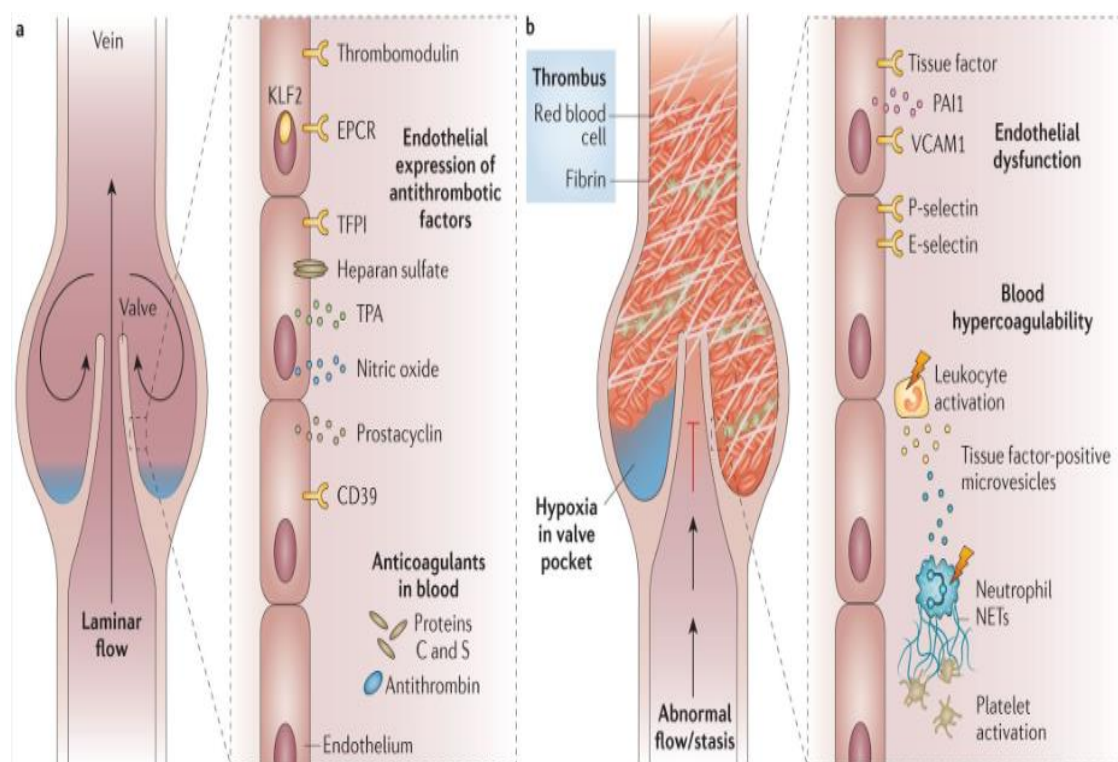
Bien que l'endothélium normal ne soit pas thrombogène, des dommages ou des blessures au niveau de l'endothélium vasculaire peut stimuler l'activation des plaquettes entraînant ainsi une sur activation de la coagulation. Les cellules endothéliales blessées synthétisent le facteur tissulaire et l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1) et internalisent la thrombomoduline, qui favorisent tous, la thrombogenèse. La chirurgie du genou, la prostatectomie, l'hystérectomie ou les fractures, représentent quelques exemples de conditions favorisant la lésion endothéliale. En outre, cet endothélium endommagé est également exposé à la thrombine et aux médiateurs inflammatoires, qui contribuent à la thrombose, aux sites de la blessure [48,50].

#### **I.4.3. Etat hypercoagulable**

Enfin, le troisième mécanisme physiopathologique contribuant à la thrombogenèse, est la présence d'un état hypercoagulable. Cet état caractérise la propension particulière du plasma à coaguler excessivement et anormalement sous l'effet d'un déficit en antithrombine, protéine C, protéine S, qui sont des inhibiteurs physiologiques de la coagulation et la mutation Leiden du facteur V ou G20210A du facteur II. De plus, de nombreuses situations ou maladies sont associées à une sur activation de la coagulation et donc, une hypercoagulabilité d'origine multifactorielle imputable à la tumeur, à

l'interaction des cellules de la circulation sanguine entre elles, et à l'influence des facteurs extrinsèques comme les traitements antinéoplasiques, ou les actes chirurgicaux [52-54].

Comme préalablement démontré, les trois éléments de la triade contribuent majoritairement à la formation des événements thromboemboliques veineux (**Figure 3**). Sur le plan physiopathologique, la maladie thromboembolique commence souvent par la constitution d'un thrombus. Ce dernier se forme à l'étage distal, au niveau des veines profondes des membres inférieurs, avant de migrer vers le territoire proximal et pulmonaire [55-59].

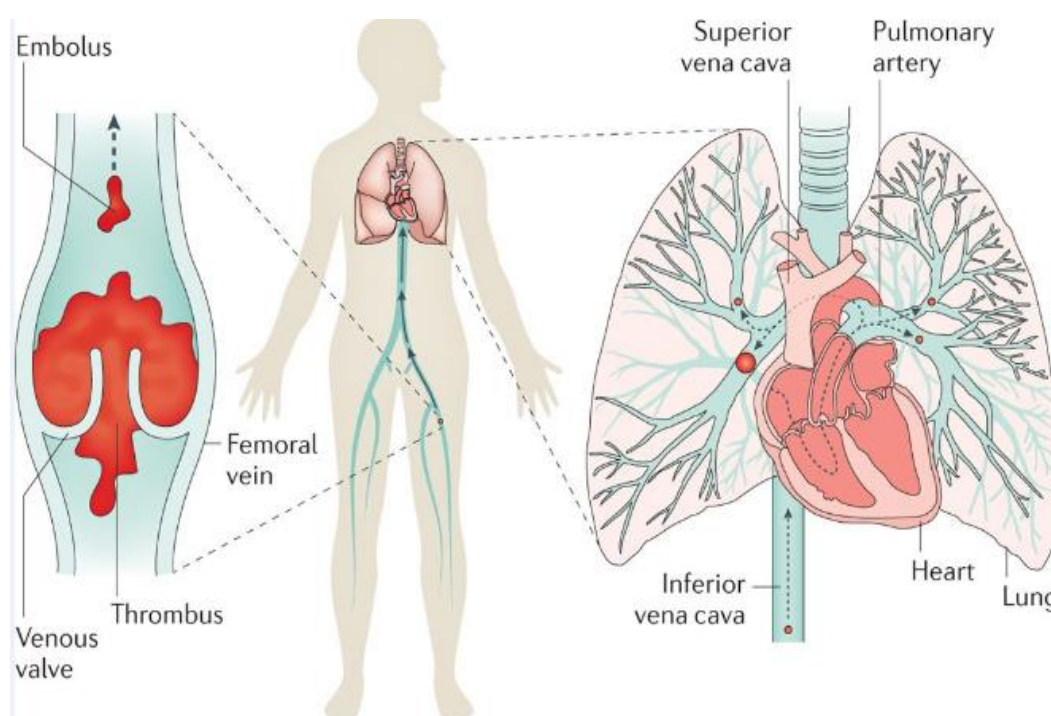


**Figure 3 : La thrombogénèse [60].**

Lorsque les capacités de lyse physiologique du patient sont dépassées, il y a un risque d'extension en amont et surtout en aval d'un embolie qui est formé par le thrombus lui-même ou le détachement d'un fragment de caillot comportant un risque important d'embolie pulmonaire (**figure 4**) ; [56,61]. L'extension du thrombus responsable de l'occlusion veineuse suit une progression rétrograde vers une veine proximale, la veine cave inférieure,

puis dans le tronc de l'artère pulmonaire ou l'une de ses branches, jusqu'à la formation d'une embolie pulmonaire [56, 62,63].

Les formes graves de l'embolie pulmonaire sont les formes s'accompagnant de signes de choc ou d'une baisse d'au moins 40mmHg de la pression artérielle par rapport à sa valeur habituelle. Cette défaillance circulatoire est directement en rapport avec l'importance de l'obstruction artérielle pulmonaire. La fréquence des embolies pulmonaires compliquées d'état de choc est heureusement faible (4 à 10 %) ; [49,56,64].



**Figure 4:** Développement des embolies pulmonaires comme conséquence de la thrombogénèse [65].

## I.5. DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT DE LA THROMBOEMBOLIE VEINEUSE

### I.5.1. Signes cliniques

Près de la moitié des patients souffrant de phlébite sont asymptomatiques. Chez d'autres patients, la TVP peut se manifester sous la forme d'un œdème du membre inférieur unilatéral, un érythème, une différence de chaleur, une douleur locale, avec une différence de circonférence entre les deux membres inférieurs, De même, si la veine d'un bras est



concernée, ce bras peut gonfler [66-68]. Les manifestations les plus fréquentes d'une EP sont la survenue d'une douleur thoracique, d'une dyspnée, d'une tachycardie ou encore d'une toux pouvant être couplée à des expectorations hémoptoïques. Une présentation d'emblée sévère, caractérisée par la survenue d'un état de choc, et associée à une hypoxémie sans anomalie auscultatoire, est néanmoins une circonstance de survenue nettement plus rare [69].

### I.5.2. Diagnostic et prise en charge

En cas de probabilité clinique faible, le dosage des D-Dimères qui est le produit de dégradation de la fibrine dans le processus de coagulation qui augmente dans le plasma lors d'un évènement thromboembolique, est indiqué. Si ce dernier est négatif, le diagnostic d'embolie pulmonaire ou de phlébite est considéré comme exclu. En cas de positivité, des explorations complémentaires doivent être effectuées. L'angioscanner thoracique constitue l'examen de référence dans le diagnostic de l'embolie pulmonaire, Il permet de mettre en évidence à la fois les embolies pulmonaires proximales ainsi que celles survenant dans des territoires plus distaux. L'écho-Doppler veineux est un outil validé dans la littérature pour le diagnostic de phlébite (figure 5) ; [70-72].

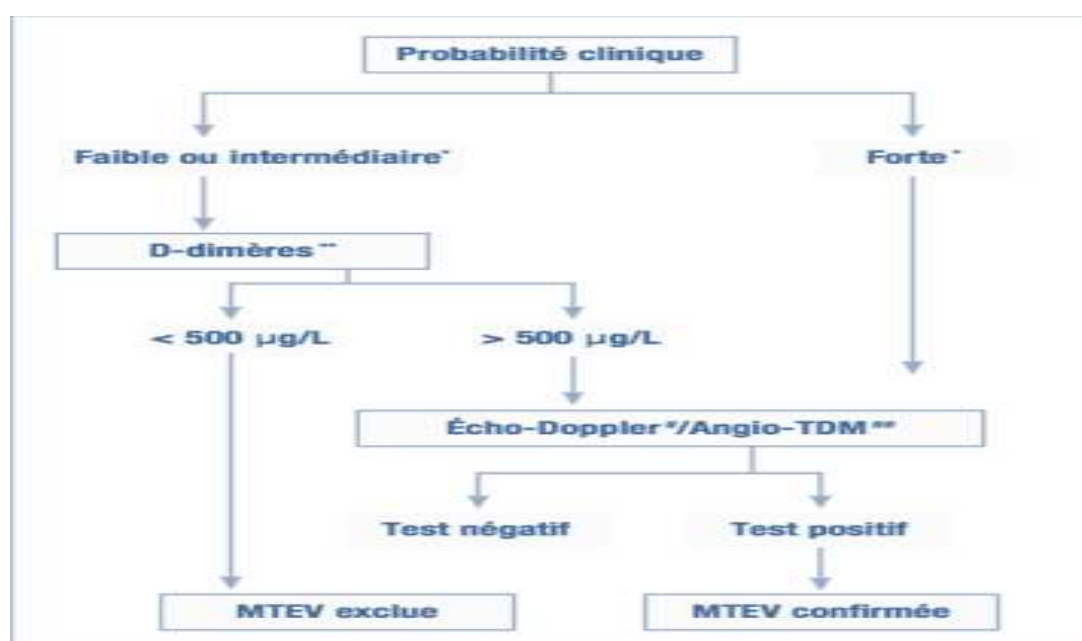


Figure 5 : Algorithme de prise en charge de la MTEV [73].

### I.5.3. Traitement

#### ✚ Héparines

Ce sont des inhibiteurs indirects de la thrombine et du facteur Xa et en parallèle, elles augmentent l'effet de l'antithrombine, elles incluent trois classes : les héparines non fractionnées On cite : (Calciparine®) et (Héparine Sodique Choay®), les héparines de bas poids moléculaires : Lovenox®, Fraxiparine® et Fragmine®, et les héparinoïdes : (Orgaron®) ; [74].

#### ✚ Traitement anti vitamine K (AVK)

L'effet anticoagulant des AVK est indirect, ils agissent en inhibant la synthèse de la forme active de certains facteurs de la coagulation (II-VII-IX et X) en diminuant la quantité de la vitamine K au niveau du foie. Les principales molécules utilisées sont : l'Acénocoumarol(Sintrom), Warfarine (Coumadine), Fluindione (Previscan) et le Phenprocoumone (Marcoumar) ; [75].

#### ✚ Anticoagulants oraux directs (AODS)

Les anticoagulants oraux directs constituent une avancée thérapeutique non négligeable dans le traitement des MTEV. Parmi ces nouvelles molécules on distingue : le rivaroxaban (Xarelto), l'edoxaban(Lexiana), l'apixaban (Eliquis) et le dabigatran (Pradaxa) ; [76].

#### ✚ Thrombolyse

Les thrombolytiques ne sont utilisés en première intention de routine car ils ont des indications limitées. Ils agissent en transformant le plasminogène en plasmine ce qui conduit à une dégradation du thrombus, ce dernier est sensible à la thrombolyse selon son ancienneté (plus le thrombus est récent, mieux est sensible aux thrombolytiques). Les médicaments thrombolytiques sont : l'urokinase (Actosolv urokinase), l'activateur tissulaire du plasminogène (Actilyse), reteplase (Rapilysin) et tenecteplase (Metalyse) ; [77, 71].

### **Thrombectomie**

Elle est d'indication rare, réservée aux patients qui présentent une contre-indication à la thrombolyse ou en cas d'échec de cette dernière [78].

### **Filtres caves**

Les filtres caves ont été développés dans les années 1960 dans le but d'empêcher la migration des thrombus du membre inférieur et donc la survenue d'une EP [79].

### **Traitement mécanique**

Le traitement préventif mécanique consiste en la contention élastique, la compression pneumatique intermittente et la compression plantaire [80].

## CHAPITRE II : IMPLICATION DE L'HYPERHOMOCYSTEINEMIE DANS LE DEVELOPPEMENT DES PHLEBITES

### II.1. DEFINITION DE L'HOMOCYSTEINE

L'homocystéine (Hcy) est un acide aminé non protéique qui apparaît comme intermédiaire dans le métabolisme des acides aminés soufrés [81,82]. C'est le produit de la déméthylation de la méthionine, un acide aminé essentiel apporté par les aliments contenant des protéines. L'Hcy possède une fonction thiol libre (HS) facilement oxydable ce qui lui permet de se fixer soit sur des protéines, soit sur une autre molécule possédant un thiol libre (cystéine ou Hcy elle-même) ; [83-86]. Il est fabriqué par toutes les cellules de l'organisme et son métabolisme nécessite les vitamines B6, B9, B12. Le foie et les reins sont les organes où l'Hcy est principalement catabolisé, ceci se fait à travers l'une des deux voies vitamine-dépendante : la voie de la reméthylation et la voie de la trans-sulfuration [87-89].

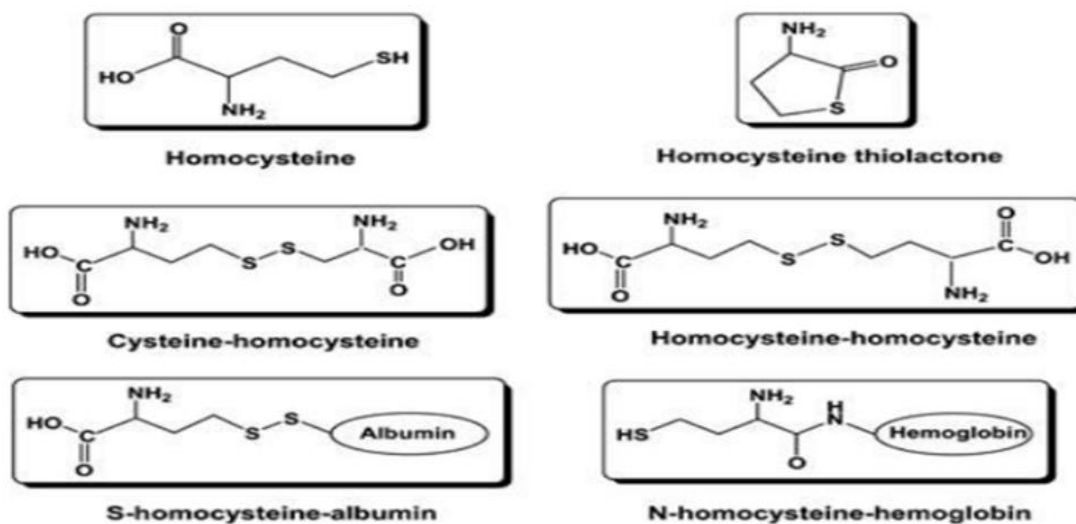
Notre organisme synthétise environ 20 mmole par jour d'Hcy mais une concentration très faible se retrouve dans le sang dont la concentration normale est de 5 à 15  $\mu\text{mol/L}$ . Les valeurs normales de l'Hcy totale varient en fonction de la technique de dosage employée, en prenant 12  $\mu\text{mol/l}$  comme valeur seuil de l'homocystéinémie [88,90,91]. L'hyperhomocystéinémie à jeun est classée en trois catégories : modérée (16-30  $\mu\text{mol/L}$ ), intermédiaire (31-100  $\mu\text{mol/L}$ ) et sévère (>100  $\mu\text{mol/L}$ ) ; [92].

L'hyperhomocystéinémie est incriminée comme facteur de risque indépendant dans la survenue des phlébites [93].

### II.2. FORMES CIRCULANTES D'HOMOCYSTEINE

L'homocystéine libre ne représente que 1 à 2% de l'homocystéine totale (tHcy). Les formes oxydées représentent habituellement 98 à 99% de tHcy dans le plasma humain [94]. L'Hcy peut également se lier aux protéines par liaison amide (N-Hcy- protéine). N-Hcy-hémoglobine et N-Hcy- albumine constituent respectivement 75% et 22% de la N-Hcy-protéine totale. L'homocystéine thiolactone (HTL), un thioester cyclique de l'Hcy représente 0,3% et 28% de l'Hcy totale, respectivement dans le plasma et l'urine [95]. Lorsqu'on mesure la concentration de l'Hcy, tous les ponts disulfures sont réduits par un agent réducteur et toutes les Hcy sous forme de ponts disulfures passeront sous forme libre.

Donc le terme homocystéine totale est la somme de l'Hcy libre et celle liée par ponts disulfures. Par contre, HTL et N-Hcy-protéine, dont les liaisons résistent au réactif réducteur, ne sont pas prises en compte par le dosage (**Figure 6**) ; [96].



**Figure 6** : Les différentes formes de l'homocystéine dans le plasma humain [97].

### II.3. METABOLISME DE L'HOMOCYSTEINE ET VITAMINES DU GROUPE B

#### II.3.1. Métabolisme de l'homocystéine

Le métabolisme de l'homocystéine est complexe, il occupe une position clé entre deux voies métaboliques (**Figure 7**). L'homocystéine est initialement formée par déméthylation de la méthionine et éliminée à travers l'une des deux voies vitamine-dépendantes : la voie de la reméthylation, vitamine B9 (N5-MeTHF) et vitamine B12 dépendant, et la voie de la trans-sulfuration, vitamine B6 (pyridoxal-5'-phosphate) dépendant [98,99].

La transformation de la méthionine en S-Adénosyl-L-Méthionine (SAM) se fait grâce à l'addition d'une molécule d'ATP sous l'influence de la Méthionine-Adénosyl-Transférase (MAT). La SAM, principal donneur de groupements méthyles de l'organisme, cède ensuite ce groupement pour donner naissance à la S-Adénosine-L-Homocystéine (SAH). Cette molécule est hydrolysée en adénosine et en homocystéine par la S-Adénosyl-L-Homocystéine Hydrolase (SAHH), Cette réaction est la seule réversible dans ce cycle [100,101].

### II.3.1.1. La voie de la reméthylation

Elle convertie l'homocystéine en méthionine, grâce à la méthionine synthase (MS) en utilisant la vitamine B12 en tant que cofacteur et N5-MeTHF comme substrat. La production de N5-MeTHF est catalysée par la méthylène-tétrahydrofolate réductase (MTHFR) ; [101].

### II.3.1.2. La voie de la trans-sulfuration

Lorsque la méthionine est en excès, l'homocystéine est irréversiblement convertie en cystéine dans la voie de trans-sulfuration, donc, dans cette voie l'homocystéine se condense avec la sérine pour donner la L-cystathionine sous l'action de la cystathionine- $\beta$ -synthase (CBS). La L-cystathionine est ensuite hydrolysée en cystéine et  $\alpha$ -cétobutyrate par la  $\gamma$ -cystathionase [98,101]. Ces deux réactions nécessitent la présence d'un cofacteur, le pyridoxal 5' phosphate ou vitamine B6. Cette dernière voie ne se déroule qu'au niveau du foie, du rein, du pancréas et de l'intestin [102,82].

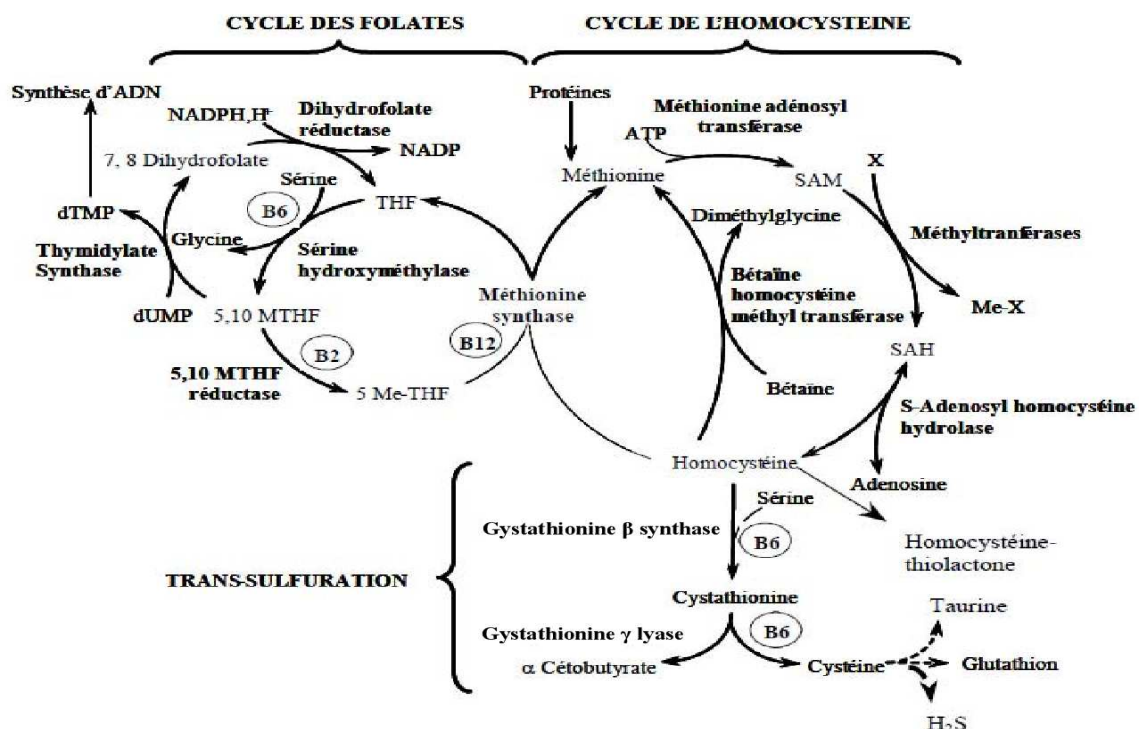


Figure 7 : Métabolisme de l'homocystéine [103].

### II.3.2. Métabolisme des folates

Le terme « folates » est le nom générique pour la vitamine B9, nommée aussi acide ptéroylglutamique, elle est présente en majorité dans les végétaux foliacés, les haricots secs, les pois, la levure de boulanger, le foie, etc. Leur apport alimentaire est essentiel car l'organisme n'est pas capable de la synthétiser. L'acide folique est une molécule conjuguée constituée d'une base de ptéridine attachée à l'acide para-amino-benzoïque et à un résidu d'acide glutamique. Les formes biologiquement actives sont les formes réduites : dihydrofolate (DHF) et acide tétrahydrofolate (THF) ; [104].

Les folates polyglutamates, qui constituent les formes naturellement présentes dans les aliments, doivent être hydrolysés en leurs formes monoglutamates avant leur absorption par la muqueuse intestinale. Cette hydrolyse peut être catalysée par 2 types de conjugases, l'une issue des sécrétions pancréatiques ( $\gamma$ -glutamyl hydrolase) et l'autre associée à la membrane de la bordure en brosse jéjunale (glutamate carboxypeptidase IV) ; [105-107]. Une fois absorbés dans la cellule intestinale et avant d'être libérés dans la veine porte, les folates monoglutamates sont réduits grâce à la dihydrofolate réductase en THF, et subissent une méthylation (5-MTHF) ; [108,109]. Le méthyl-THF ne subit aucune modification alors que les ptéroylmonoglutamates (PtéGlu1) seront préalablement réduits en DHF par hydrogénation en 7-8 du noyau ptéridine puis en THF par addition d'une paire d'atome d'hydrogène en 5-6 et enfin méthylés et convertis en 5MTHF, qui sera la forme plasmatique circulante de la vitamine [110- 112].

### II.3.3. Métabolisme de la cobalamine

La vitamine B12 ou cobalamine (Cbl), est uniquement synthétisée par les microorganismes. La vitamine B12 appartient à une classe de composés appelés corrinoïdes. Seules deux formes de Cbl sont des coenzymes intervenant dans le métabolisme chez l'homme : la 5'-désoxyadénosyl-cobalamine (AdoCbl) et la méthyl cobalamine (MeCbl). La principale réaction qui met en jeu la MeCbl comme coenzyme est la méthylation de l'homocystéine en méthionine. La MeCbl est un facteur Co -enzymatique d'un méthyle. Cette réaction permet la régénération du tétrahydrofolate à partir du N5-méthyl-tétrahydrofolate [113,114].

Tout d'abord les sécrétions acides de l'estomac libèrent la cobalamine des protéines alimentaires. Dans le milieu acide qu'est l'estomac, cette dernière va alors préférentiellement se lier à une protéine anciennement appelée « protéine R », l'haptocorrine, d'origine salivaire et gastrique, jusqu'à ce que les enzymes pancréatiques la détruisent, la vitamine B12 va pouvoir se complexer au facteur intrinsèque. Le facteur intrinsèque est une glycoprotéine (mucoprotéine) sécrétée par les cellules pariétales de l'estomac, qui va permettre à la cobalamine de franchir la barrière intestinale au niveau iléal. Le complexe facteur intrinsèque/vitamine B12 va se fixer sur un récepteur spécifique de la bordure en brosse des cellules épithéliales de l'iléon : la cubiline. Ce récepteur possède deux sites de liaison : l'un est spécifique à la partie protéique du facteur intrinsèque et l'autre spécifique à la cobalamine [115-117]. Une fois fixée au récepteur, le complexe va traverser la paroi du tube digestif par endocytose et le facteur intrinsèque est dégradé dans l'entérocyte libérant ainsi la vitamine B12 dans le sang sous une forme liée à une protéine : la trans-cobalamine II [118,119].

#### II.4. FACTEURS DE RISQUE DE L'HYPERHOMOCYSTEINEMIE (HHC)

L'HHC est une condition multifactorielle, qui peut avoir pour causes des facteurs nutritionnels, génétiques ou environnementaux [90, 120,121].

##### II.4.1. Facteurs nutritionnels

Les enzymes du cycle de l'homocystéine ont besoin de cofacteurs (vit. B6 et B12) et de substrat (vit B9) pour fonctionner normalement. Ainsi le déficit en vitamines B6, B9 et B12 perturbe le métabolisme de l'homocystéine et est responsable d'une augmentation des taux sanguins d'homocystéine [122]. Ce déficit en vitamines peut être dû à un apport vitaminique insuffisant pour répondre aux besoins, ou encore, à l'incapacité de l'organisme de les absorber [42].

Plusieurs études observationnelles ont confirmé la relation inverse entre les apports des vitamines B et l'homocystéinémie [123,124]. L'HHC est également considérée comme un marqueur de carence en folates et en vitamine B12. La consommation de café ainsi peut aussi, augmenter le taux plasmatique d'Hcy [101, 91].



Un apport important de méthionine peut majorer ce taux, en théorie cette augmentation devrait être rapidement régulée, grâce aux voies précédemment décrites [90].

## II.4.2. Facteurs génétiques

### II.4.2.1. Polymorphisme C677T du méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR)

La 5,10-méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR) joue un rôle crucial dans le métabolisme des folates et de l'homocystéine, catalysant la réduction irréversible du 5,10-méthylène tétrahydrofolate (CH<sub>2</sub>THF) en 5-méthyltétrahydrofolate (CH<sub>3</sub>THF). Le CH<sub>3</sub>THF est requis pour la reméthylation de l'homocystéine (Hcy) en méthionine (MET) ; [125].

Les causes de l'hyperhomocystéinémie incluent, entre autres, les déficits en vitamine B12 ou en acide folique et les anomalies enzymatiques. Une des anomalies enzymatiques les plus courantes est une altération de l'enzyme MTHFR (méthylène tétrahydrofolate réductase) qui résulte de la substitution d'une cytosine pour une thymine en position 677 du gène MTHFR, soit le variant C677T. Une mutation de ce gène entraîne une capacité jusqu'à 75% plus faible de générer le 5MTHF [6,126].

La MTHFR est requise pour la régénération de la méthionine à partir de l'homocystéine. Ce variant produit une enzyme dont l'activité est réduite. Notamment, le variant C677T du gène MTHFR peut mener à une hyperhomocystéinémie, qui est associée à un risque accru de thromboembolie veineuse [6,127].

### II.4.2.2. Mutation de la cystathionine β-synthase (CBS)

Le gène codant pour la CBS est localisé sur le bras court du chromosome 21 : 21q22.3. Il occupe la position 25-30 k Pb. L'enzyme humaine cystathionine β-synthase est un tétramère qui comprend 551 acides aminés d'un poids moléculaire de 61 kDa sous-unité. La (CBS) est une enzyme qui catalyse la condensation de la L-sérine (L-Ser) et de la L-homocystéine (L-Hcys), produisant la L-cystathionine (L-Cth), lors de la première étape engagée de la voie de trans-sulfuration, qui transfère l'atome de soufre de la L-homocystéine, un produit du métabolisme de la L-méthionine (L-Met), à la L-cystéine (Cys), Le diagnostic est posé par dosage de l'activité enzymatique de la CBS ou par la

recherche des mutations de CBS montrant une élévation de la méthionine, une diminution de la cystéine, et une hyperhomocystéinémie majeure [128-131].

### II.4.2.3. Déficit en méthionine synthase

Le déficit en MS est toujours associé à un trouble du métabolisme de la vitamine B12. Le métabolisme intracellulaire de la vitamine B12 correspond aux étapes d'activation de la méthionine synthase [132-134].

## II.4.3. Facteurs environnementaux

### II.4.3.1. Médicaments

Plusieurs médicaments comme les anti-foliques (methotrexate), anti-convulsants (la carbamazépine et la phénytoïne), anti B6 (isoniazide, cyclo sérine, azaurinidine, procarbazine), et anti B12 (oxyde nitreux) interfèrent avec l'absorption du folate et des vitamines B6 et B12 et provoquent une augmentation modérée de l'homocystéinémie [42,135]. Il a été démontré qu'une interaction "gène-médicament" pouvait aggraver l'hyperhomocystéinémie, par exemple dans le cas de sujets homozygotes pour la mutation TT vs CC du MTHFR, traités pour des pathologies rhumatologiques ou convulsives. Certains auteurs ont évoqué que cette interaction constitue un facteur pharmacogénétique [90].

### II.4.3.2. Age et Sexe

L'homocystéinémie augmente avec l'âge et chez le sexe masculin comparativement au sexe féminin après l'âge de 10 ans et continue d'augmenter graduellement tout au long de la vie sans nécessairement atteindre des taux anormaux élevés, ceci pourrait être lié au déclin de la fonction rénale avec l'âge et également à la baisse du statut en vitamine B chez les personnes âgées. Les taux d'Hcy élevés chez les hommes s'expliquent par la différence dans la masse musculaire, les hormones et le statut en vitamines. Chez les femmes, une augmentation d'homocystéinémie est observée après la ménopause [136-139].

### II.4.3.3. Alcool

Dans une étude chez des femmes post-ménopausées, une consommation quotidienne, même modérée de 5 ou 15 g d'alcool, était associée à une diminution de 5 % de la concentration sérique de vitamine B12 et à une augmentation d'Hcy sérique de l'ordre de 3 % en allant de 0 g à 30 g par jour, d'autant plus qu'il pourrait entraver l'absorption intestinale et le métabolisme de la vitamine B12. D'autres Causes d'élévation de l'homocystéine plasmatique est l'acide nicotinique (fumée) ; [140,141].

### II.4.3.4. Pathologies

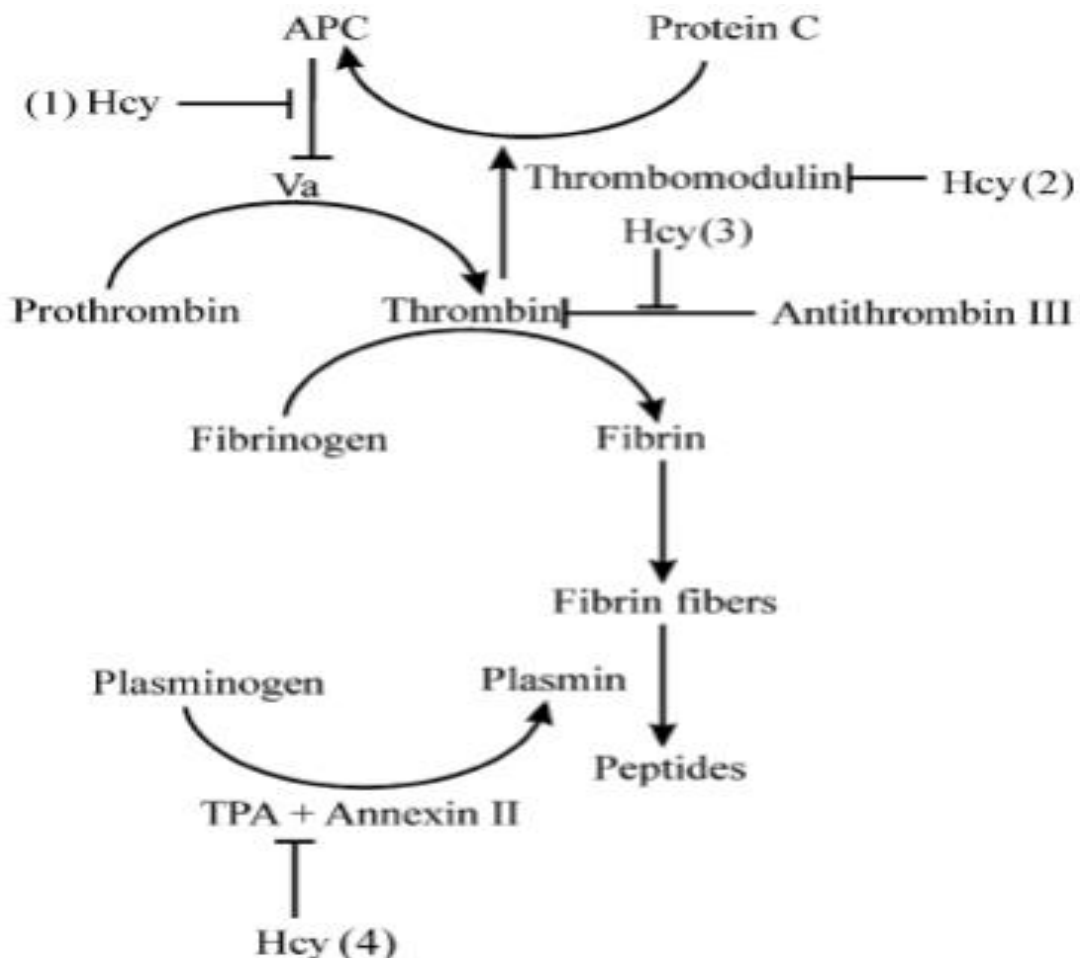
Une hyperhomocystéinémie modérée est ainsi observée chez des patients atteints de maladies comme l'arthrite rhumatoïde, l'insuffisance rénale, l'hypothyroïdie, les maladies inflammatoires chroniques et neurodégénératives et certains cancers [42], [142-145].

## II.5. HYPERHOMOCYSTEINEMIE ET RISQUE THROMBOEMBOLIQUE VEINEUX

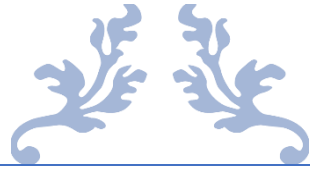
L'association de l'HHC à la phlébite peut être expliquée par des mécanismes multifactoriels, généralement par le déséquilibre entre la balance des facteurs procoagulants et anticoagulants. Néanmoins, des travaux semblent indiquer que l'hyperhomocystéinémie peut perturber la coagulation par l'action sur des étapes multiples de la voie de coagulation :  
- Altération de la capacité de la protéine C d'inactiver ses substrats principaux, facteur V via une réaction de S-thiolation. En outre l'HHC peut influencer plusieurs composants du processus hémostatique. Une grande partie des études ont montré que l'hyperhomocystéinémie est associée à un risque thrombotique. Une méta-analyse a montré qu'une augmentation de tHcy plasmatique de 5  $\mu\text{mol/L}$  était associée à un risque plus élevé de phlébites de 27% [6,8,146,147].

L'homocystéine altère les propriétés antithrombotiques de l'endothélium par la diminution des liaisons de l'antithrombine à l'endothélium [148]. Elle diminuerait la capacité des cellules endothéliales à inhiber l'agrégation plaquettaire. Par ailleurs, l'exposition des cellules endothéliales à l'homocystéine augmente l'expression du facteur tissulaire ainsi que l'activation du facteur V en facteur Va favorisant ainsi l'initiation et la propagation de la

coagulation génératrice de thrombine. De plus, cette exposition altère les systèmes anticoagulants thrombomoduline/protéine C et anti- thrombine III. Elle inhibe la synthèse et l'activité de la thrombomoduline, l'activité de la protéine C, l'activation du système anticoagulant thrombomoduline/protéine C par la thrombine ainsi que les capacités de liaison de l'antithrombine III à la surface endothéliale en diminuant l'expression de sulfate d'héparine. Par ailleurs, en diminuant la liaison et l'action de l'activateur du plasminogène de type tissulaire (t-PA) à la surface des cellules endothéliales, l'homocystéine inhiberait la fibrinolyse dépendante de l'endothélium (**Figure 8**). L'ensemble de ces observations suggèrent donc que l'hyperhomocystéinémie favorise le développement des phlébites [7]. Tous ces désordres ayant pour conséquence une augmentation des risques cardiovasculaires (infarctus du myocarde, embolie pulmonaire...) ; [120].



**Figure 8:** Influence de l'homocystéine sur la coagulation du sang et la fibrinolyse [149].



---

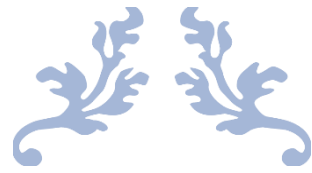
# *Partie II*

---

## *Partie pratique*

---





# *Matériel et Méthodes*



## OBJECTIFS

La visée fondamentale de notre étude est de :

- ✚ Elucider la réalité de la thrombophlébite veineuse dans la région centre d'Algérie en évaluant sa fréquence et le poids thrombogène des facteurs de risque qui lui sont corrélés.
- ✚ Investiguer l'hyperhomocystéinémie chez les patients atteints de phlébite.
- ✚ Déterminer la prévalence de l'hyperhomocystéinémie chez les patients présentant ce type de pathologies.
- ✚ Identifier les différents facteurs pouvant contribuer à l'hyperhomocystéinémie via consultation des dossiers médicaux.

## III.1. MATERIEL

### III.1.1. MATERIEL BIOLOGIQUE

Le seul matériel biologique utilisé est le sang hépariné prélevé chez des patients atteints de la maladie thromboembolique veineuse, après un jeûne de 12h.

### III.1.2. MATERIEL NON BIOLOGIQUE

Une variété d'appareillages et de réactifs était indispensable à la réalisation de notre étude. L'ensemble du matériel est clairement démontré dans **l'annexe 1**.

## III.2. METHODES

L'étude qu'on a menée sur la thrombophlébite veineuse comportait deux principaux volets à savoir: une enquête épidémiologique rétrospective ainsi qu'une étude prospective de certains cas via dosage de l'homocystéine totale.

### III.2.1. ENQUETE EPIDEMIOLOGIQUE

Il s'agit d'une étude rétrospective, s'étalant du **01 janvier 2016** au **31 décembre 2019**, ciblant les patients hospitalisés pour une TVP et /ou une EP, au sein du service de médecine interne du Centre Hospitalo-Universitaire de Beni Messous (Hôpital Isaad Hassani). Les patients inclus dans cette étude, sont ceux dont le diagnostic s'est confirmé par : écho-

Doppler vasculaire et/ou angioscanner thoracique. Les données concernant l'âge, les facteurs de risque, et la localisation de cette pathologie, ont été retenues à la suite de l'examen des dossiers médicaux. Toutefois, ceux diagnostiqués en dehors de notre période d'étude ou dont les dossiers étaient inexploitable, ont été exclu.

L'analyse des données, les calculs et les illustrations graphiques ont été réalisés par le logiciel Excel 2007 et Excel2013.

### **III.2.2. DOSAGE DE L'HOMOCYSTEINE TOTALE**

#### **III.2.2.1. POPULATION D'ETUDE**

Durant la période allant du **22 décembre 2019** au **12 mars 2020**, **15** patients atteints de la thrombophlébite veineuse, consultant au sein du service de médecine interne, ont été recrutés dans le laboratoire mère et enfant, unité d'hormonologie du CHU de BENI MESSOUS, en vue de doser leur taux d'homocystéine totale.

##### **III.2.2.1.1. CRITERES D'INCLUSION**

Tous les patients adultes consultant au sein du service de médecine interne, pour une TVP et/ ou une EP, durant la période d'étude, ont été inclus.

##### **III.2.2.1.2. CRITERES D'EXCLUSION**

Les enfants ainsi que les femmes enceintes ont été exclus de cette étude.

#### **III.2.2.2. PRELEVEMENTS ET RECUEIL DES ECHANTILLONS**

Les prélèvements sanguins préconisés pour le dosage de l'homocystéine totale ont été faits sur la veine du pli du coude par ponction veineuse franche en position demie – assise chez 15 patients atteints de phlébite, recrutés au sein du laboratoire mère et enfant du CHU BENI MESSOUS. Pour chaque patient, 3 ml de sang ont été prélevés sur un tube contenant de l'héparinate de lithium.

Les différents prélèvements ont été effectués sans garrot après un jeûne de 12H et placés immédiatement dans la glace, à l'abri de la lumière puis acheminés vers le laboratoire



mère et enfant, unité d'hormonologie du CHU Isaad Hassani de Beni Messous, dans un délai maximal d'une heure.

Les plasmas héparinés (ou EDTA) ainsi que les sérums ont été utilisés. La séparation des plasmas ou sérums des cellules était réalisée juste après prélèvement afin d'éviter la synthèse d'Hcy dans les hématies. Cette séparation était faite via centrifugation à 4000 tours /min pendant 15 min. Pour éviter des résultats erronés dus à la présence de fibrine, il était indispensable de s'assurer de la formation complète du caillot avant de centrifuger les échantillons. Enfin, les échantillons numérotés et codifiés étaient conservés à -20 °C jusqu'à analyse, pour une période pouvant aller jusqu'à 6 mois.

### III.3. METHODE DE DOSAGE

Le dosage de l'homocystéine totale a été réalisé au sein du laboratoire mère et enfant, du CHU de Beni Messous. Ce type de dosages était effectué via la technique d'immuno-chimiluminiscence sur analyseur de type IMMULITE 2000 (siemens).

L'IMMULITE 2000 HOMOCYSTEINE a été utilisé pour le dosage quantitatif de la L-homocystéine dans le plasma ou sérum humain. Ce test constitue une aide au diagnostic et au suivi de patients atteints d'hyperhomocystéinémie.

### III.4. PRINCIPE ET PROTOCOLE

Le dosage de l'homocystéine par l'IMMULITE 2000 permet la quantification de L-homocystéine dans des échantillons sériques ou plasmatiques. Il s'agit d'un immunodosage par compétition avec marqueur luminescent.

Le protocole adopté dans l'application de ce test, s'opère en plusieurs étapes. Au départ, une phase préliminaire de prétraitement des échantillons a été effectuée. La préparation de la solution de prétraitement était faite en mélangeant une solution de S-adénosyl-L-homocystéine hydrolase (SAHH) et de dithiothreitol DTT (agent réducteur permet la libération de l'hcy de sa fixation aux protéines plasmatiques).

Ensuite pour chaque patient, 300 µl de solution de prétraitement ont été ajoutés à 15 µl de plasma sanguin pour le dosage d'Hcy. Après une incubation de 30 min à 37 °C,

l'homocystéine des échantillons a été séparée des protéines de liaison et convertie par la suite en S-adénosyl-L-Hcy (SAH).

Subséquentement, les échantillons prétraités ont été transférés dans d'autres tubes contenant chacun une bille de polystyrène revêtue de SAH ainsi qu'un anticorps spécifique de SAH.

Durant une incubation de 30 minutes, le SAH modifié provenant de chaque échantillon prétraité est entré en compétition avec le SAH fixé pour se lier à l'anticorps anti-SAH marqué à la phosphatase alcaline (réaction immunologique). Les conjugués non liés ont été ainsi, éliminés par lavage et séparés par centrifugation. Enfin, 200 µl de substrat chimiluminescent par échantillon ont été ajoutés et la procédure a continué en s'appuyant sur le même principe des immunodosages classiques. La durée de ce test a été d'environ 65 min.

### III.5. INTERFERENCES ET LIMITES

Dans notre étude, les échantillons provenant de patients suivant une thérapie médicamenteuse comprenant du S- adenosyl-méthionine, ont été bien considérés. Ce type d'échantillons pouvait donner des résultats d'homocystéine faussement élevés. De plus, les échantillons prélevés sur des patients traités avec l'un de ces médicaments ainsi qu'avec du méthotrexate, de l'oxyde nitreux ou tout autre anticonvulsivant, ont été interprétés avec précaution car ces substances ont déjà montré des interférences avec certains tests de l'homocystéine.

En outre, les prélèvements provenant de patients souffrant de gammopathie ont été tenus en compte. Ces prélèvements pouvaient ainsi produire des valeurs d'homocystéine faussées.

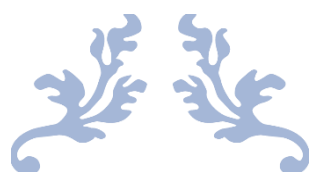
D'autre part, les échantillons provenant de patients fréquemment exposés aux animaux ou aux produits sériques d'origine animale, ont été également considérés. Ces échantillons pouvaient potentiellement donner un résultat anormal.

Pour ne pas influencer nos résultats, la bilirubine (conjuguée et non conjuguée), l'hémoglobine et les triglycérides ne devaient pas dépasser respectivement 200 mg/l, 512 mg/dl et 3 000 mg/dl.

Sur ce, dans un but diagnostique, les résultats obtenus avec ce dosage étaient toujours utilisés en s'appuyant sur les examens cliniques, les antécédents du patient ainsi que sur d'autres paramètres jugés utiles.

### **III.6. LECTURE ET INTERPRETATION DES RESULTATS**

Les résultats ont été directement calculés par le système logiciel et ont été exprimés en  $\mu\text{mol/l}$ . La limite de détection était de  $50\mu\text{mol/l}$ . Dépassant cette valeur, il faut opter pour des dilutions. La valeur normale de l'homocystéine est de 5 à  $12\mu\text{mol/l}$ , au-delà de laquelle, on se trouve face à un état d'hyperhomocystéinémie.



# *Résultats*



## IV.1. Résultats de l'enquête rétrospective

### IV.1.1. Caractéristiques des patients atteints de la MTEV

#### IV.1.1.1. Répartition des cas selon le sexe

Durant la période allant du 1<sup>er</sup> janvier 2016 au 31 décembre 2019, 100 patients atteints de la maladie thromboembolique veineuse sous ses deux aspects cliniques : TVP isolée et/ou EP, ont été hospitalisés. Une prédominance masculine a été notée chez 56 % des patients alors que 44% des cas étaient des femmes. Le sex-ratio homme/femme est de 1,27 (Figure 9).

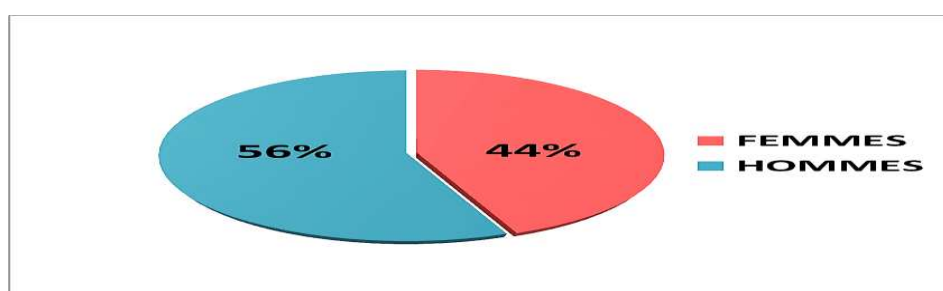


Figure 9 : Répartition des patients selon le sexe.

#### 2. Répartition des cas selon l'âge par sexe

D'après le pourcentage élevé des femmes atteintes entre 30 et 39 ans (35,29 %) et celui en régression entre 40 et 89 ans, on remarque que les femmes sont plus exposées à ce type de pathologies, durant la période reproductive. Par contre, l'incidence de la MTEV chez l'homme, devient importante, après la quarantaine. L'âge moyen de nos patients était de  $51,43 \pm 18,31$  ans (Figure 10).

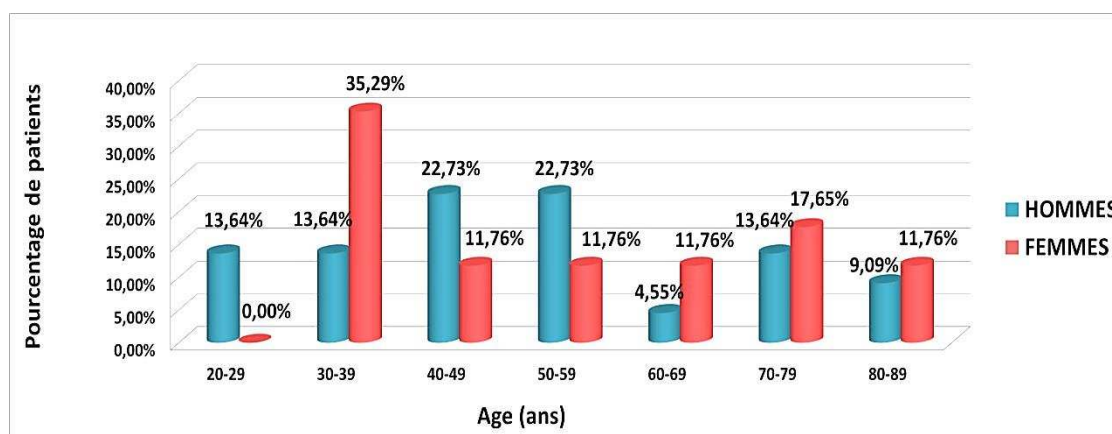
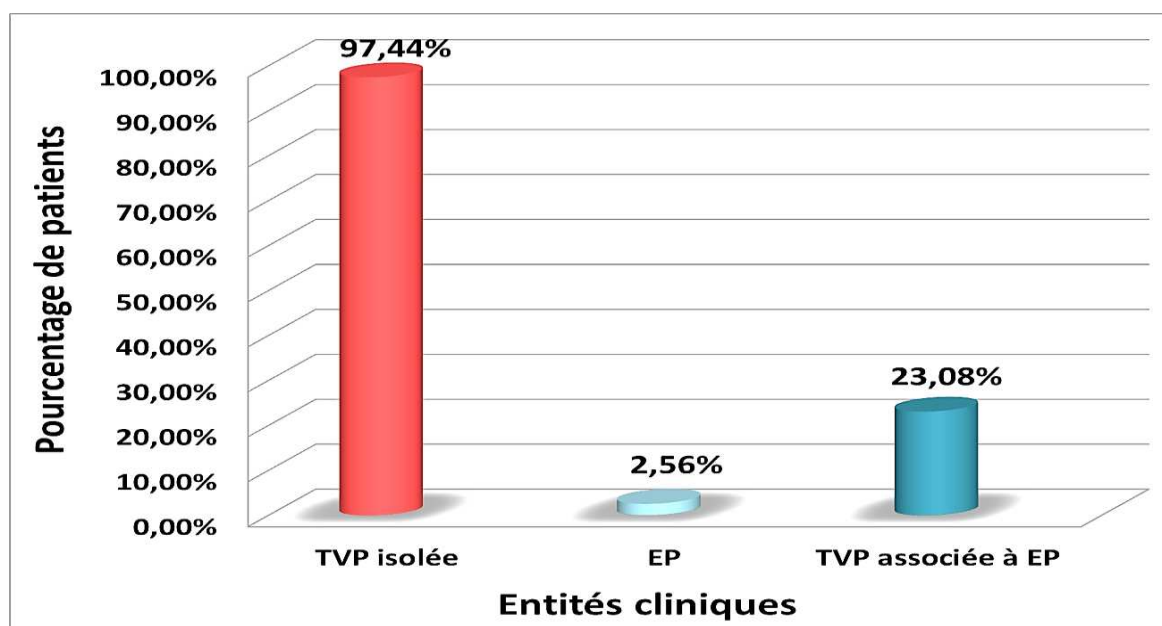


Figure 10 : Répartition des patients selon l'âge par sexe.

### 3. Répartition des cas selon les entités cliniques

Une prédominance des patients présentant une TVP isolée était notée chez **97,44%** des cas alors que **23,08 %** des patients avaient une thrombose veineuse profonde associée à une embolie pulmonaire. L'embolie pulmonaire sans diagnostic préalable de thrombose veineuse profonde était décelée uniquement chez **2,56 %** des patients (**Figure 11**).



**Figure 11** : Répartition des patients selon les entités cliniques.

### 4. Répartition des cas selon les facteurs de risque

Les facteurs de risque à fort potentiel thrombogène, les plus fréquents en cas de thrombophlébite veineuse ou sa complication l'embolie pulmonaire chez les hommes, sont surtout: la chirurgie, Le tabagisme, le diabète, l'hypertension, l'obésité, le cancer et l'hyperhomocystéinémie. Par contre, chez les femmes, les facteurs les plus fréquents sont surtout : la chirurgie, l'insuffisance cardiaque, les varices et l'hypertension. D'autres facteurs pouvant également contribuer à une MTEV chez le sexe masculin et féminin, sont respectivement : l'AVC, la tuberculose pulmonaire, la consommation d'alcool et la grossesse (**Figure 12**).

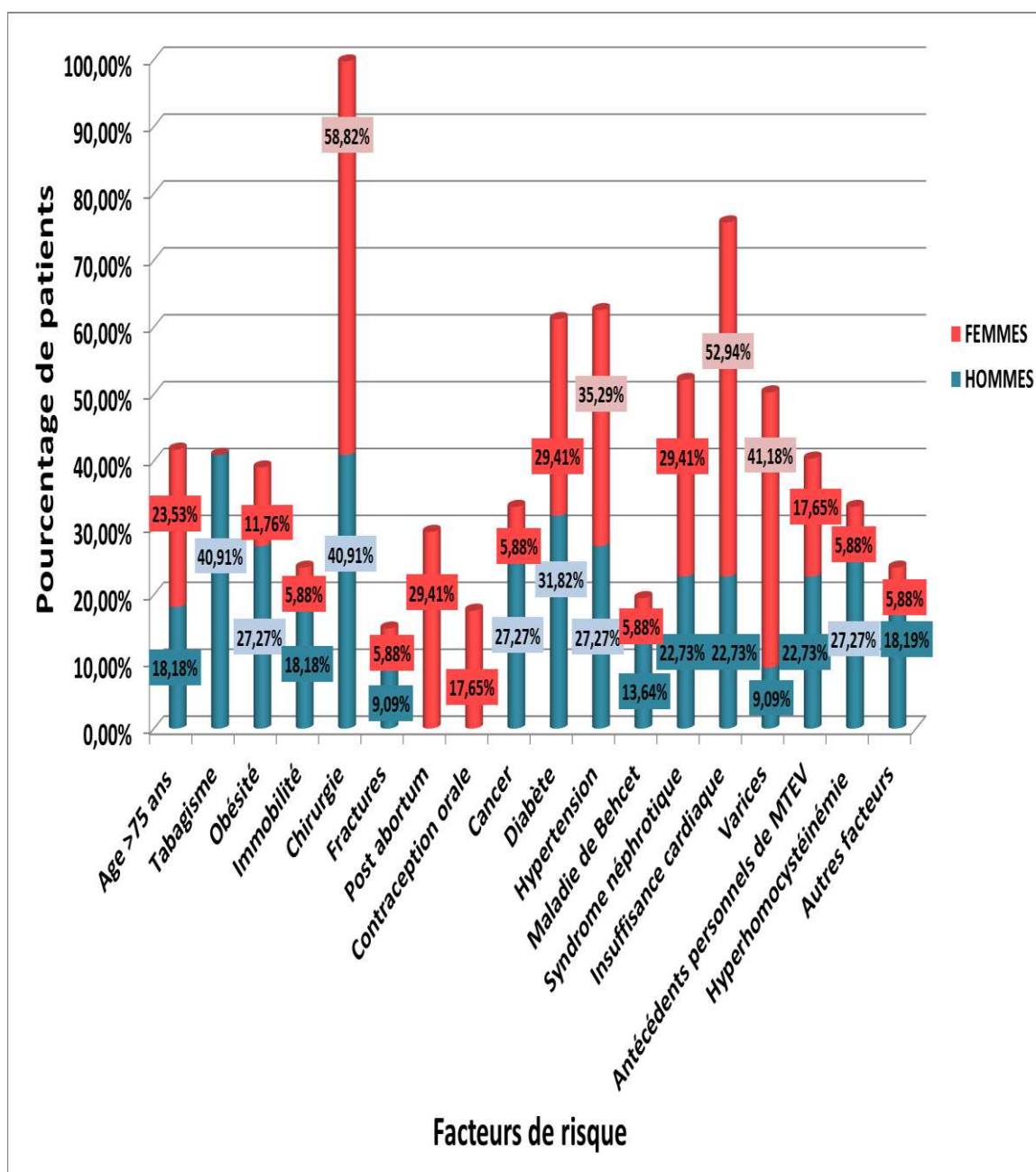


Figure 12 : Répartition des patients selon les facteurs de risque.

##### 5. Répartition des cas selon le nombre de facteurs de risque

94,74 % des patients avaient plusieurs facteurs de risque (deux et plus) ; 5,26 % n'en présentaient qu'un seul facteur (Figure 13).

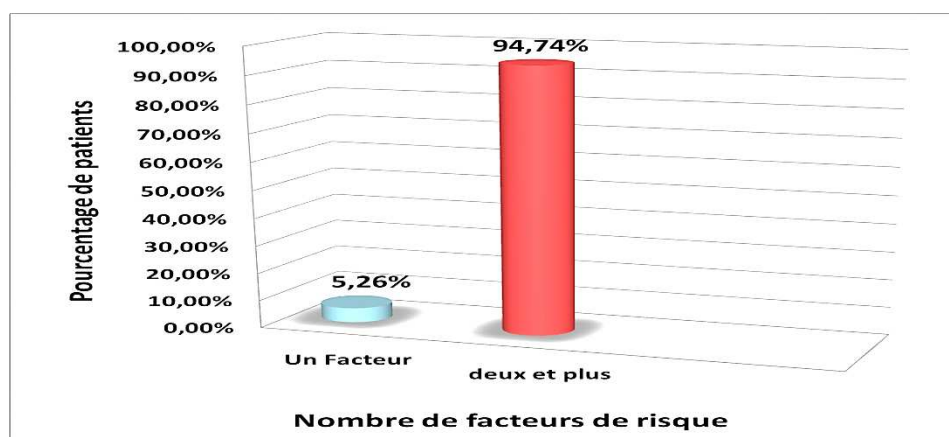


Figure 13 : Répartition des patients selon le nombre de facteurs de risque.

## 6. Répartition des cas selon le siège de la thrombophlébite veineuse

Sur les 100 patients atteints de la MTEV, la TVP des membres inférieurs était décelée chez 92,11% des cas (Figure 14), avec une prédominance de la localisation gauche (54,29%), suivie de la localisation droite (22,86%) et bilatérale chez 22,85% des cas (Figure15). La veine ilio-fémoro-poplitée était la plus touchée dans 25,71% des cas (Figure 16). En revanche, seulement 7,89% des cas de TVP des membres supérieurs ont été recensés (Figure 14), avec une prédominance de la localisation droite (66,66%); (Figure17). La TVP des membres supérieurs a été détectée chez des patients atteints de cancer testiculaire et de diabète et chez des femmes en post -abortum.

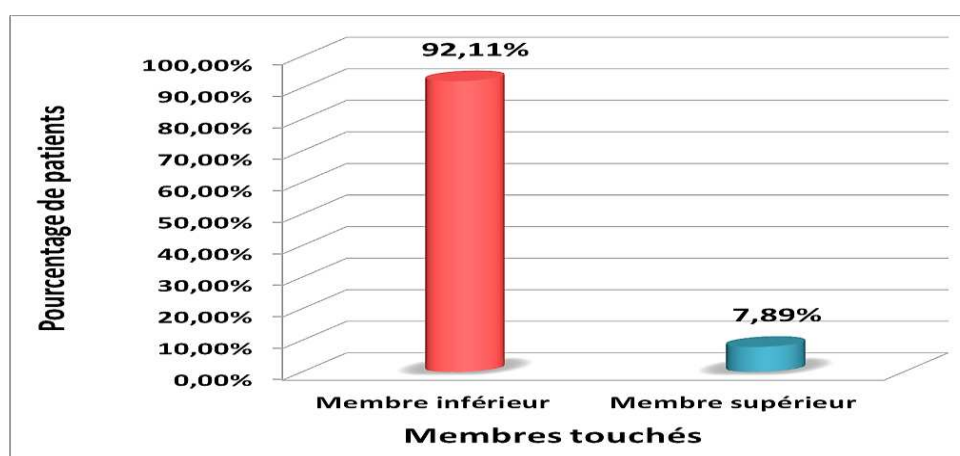


Figure 14 : Répartition des patients selon le siège de la TVP.



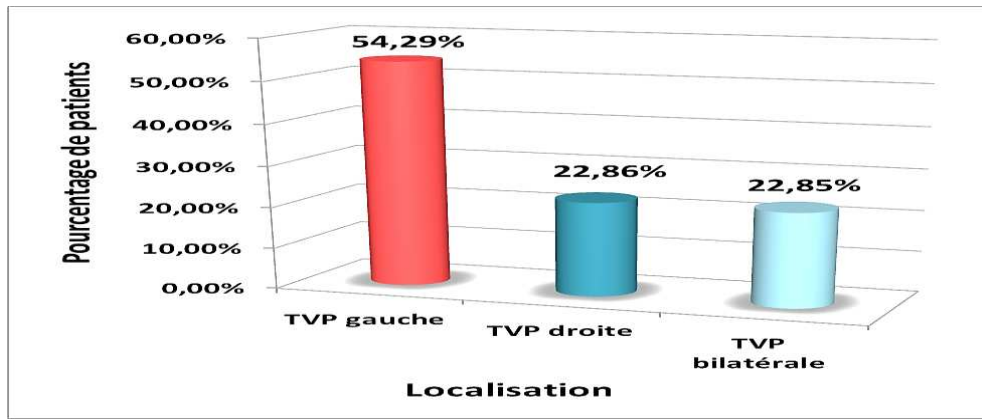


Figure 15 : Répartition des patients selon la localisation de la TVP des membres inférieurs.

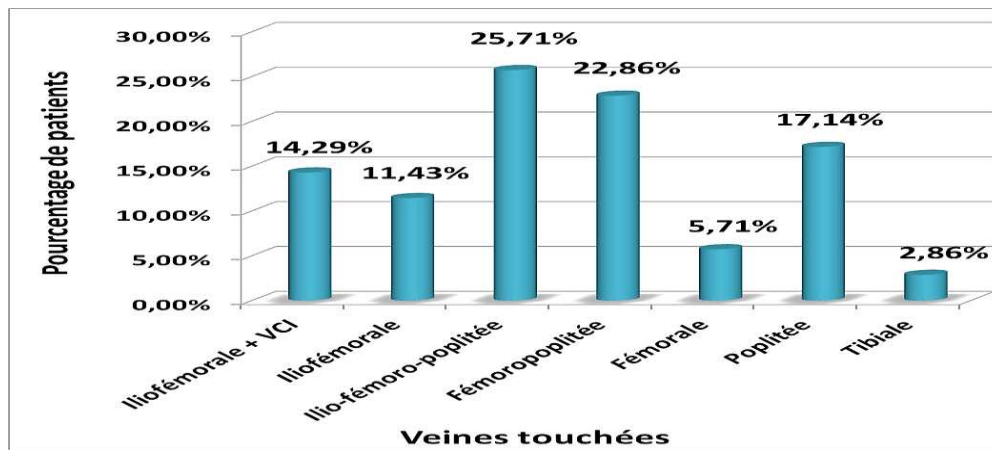


Figure 16 : Répartition des cas de TVP des MI en fonction du territoire veineux touché.

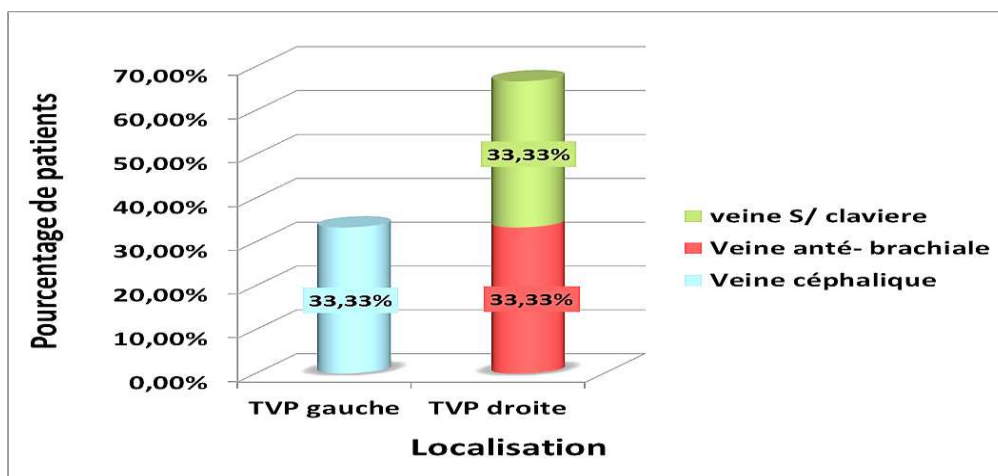


Figure 17 : Répartition des cas selon le siège veineux de la TVP des membres supérieurs.

## 7. Répartition des cas selon la localisation de l'EP

Parmi les 100 patients atteints de la maladie thromboembolique veineuse, 25,64 % étaient atteints d'embolie pulmonaire, avec une prédominance de la localisation bilatérale dans 50 % des cas, suivie de la localisation droite 30 % et 20 % pour la localisation gauche (Figure 18).

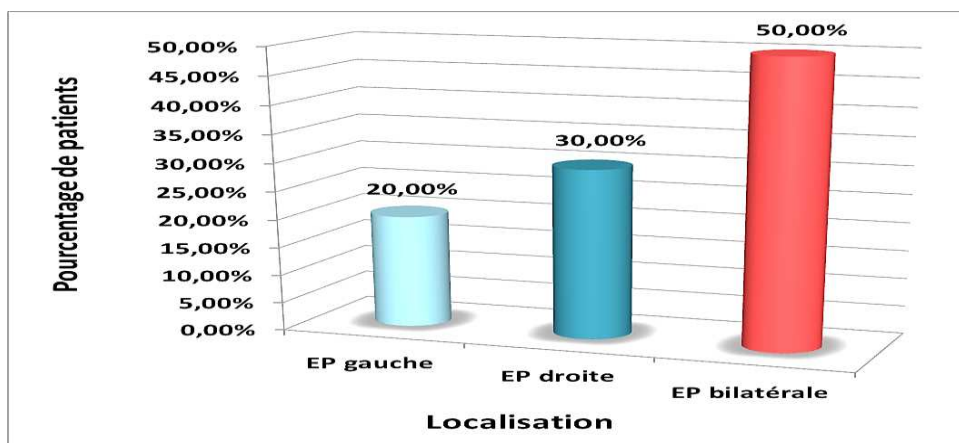


Figure 18 : Répartition des patients selon la localisation de l'embolie pulmonaire.

## 8. Répartition des cas selon la récurrence de l'évènement thrombotique

20,51 % des patients atteints de la maladie thromboembolique veineuse, ont présenté un évènement thrombotique récidivant, par contre 79,49 % des évènements thrombotiques n'étaient pas récidivants (Figure 19).

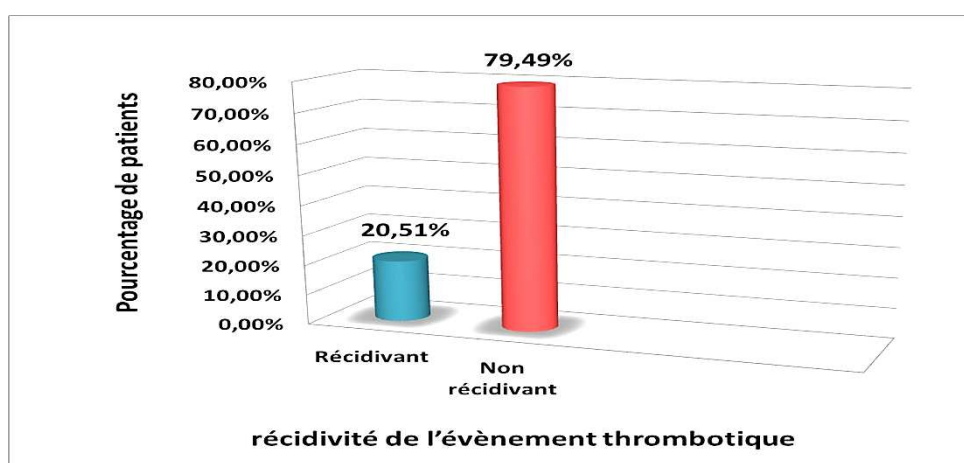


Figure 19 : Répartition des patients selon la récurrence de l'évènement thrombotique.

### 9. Répartition des cas selon la récurrence de l'évènement thrombotique par sexe

La récurrence de l'épisode thrombotique est prédominante chez les hommes (22,73 %) par rapport aux femmes (17,65 %) ; (Figure 20).

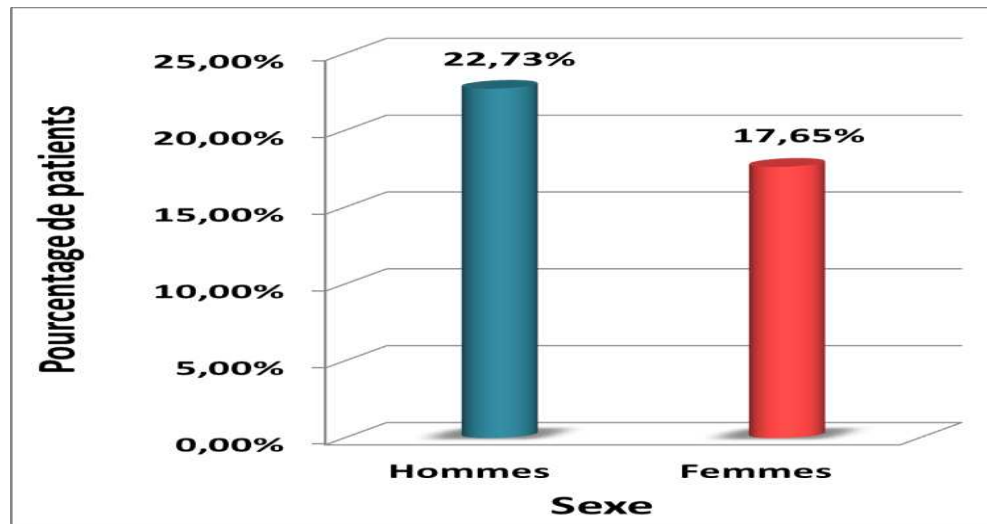


Figure 20 : Répartition des patients selon la récurrence de l'évènement thrombotique par sexe.

### 10. Répartition des cas selon le traitement administré

L'analyse du traitement administré a montré que 64,10 % des patients atteints de MTEV ont reçu un relais entre l'AVK et l'HBPM, 28,21 % ont reçu l'HBPM, tandis que 7,69 % ont reçu l'AVK (Figure 21).

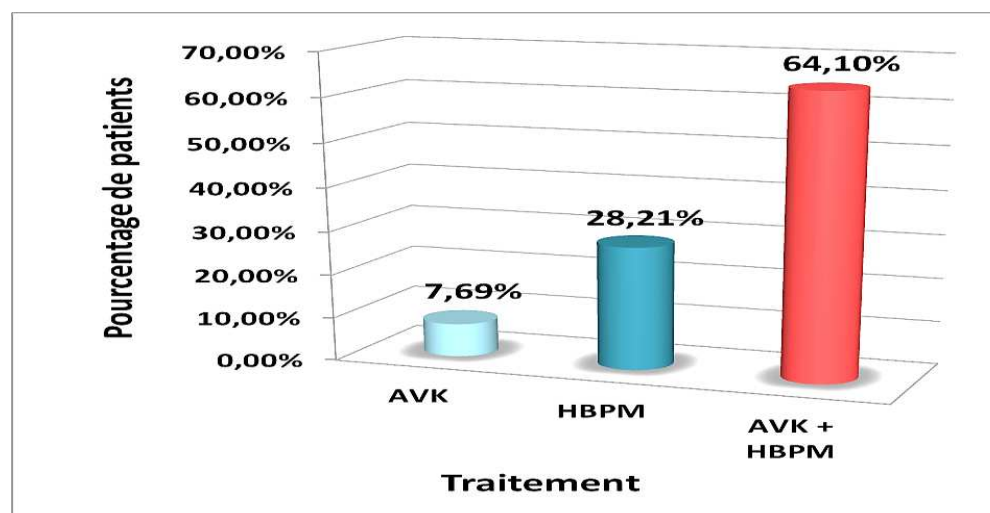
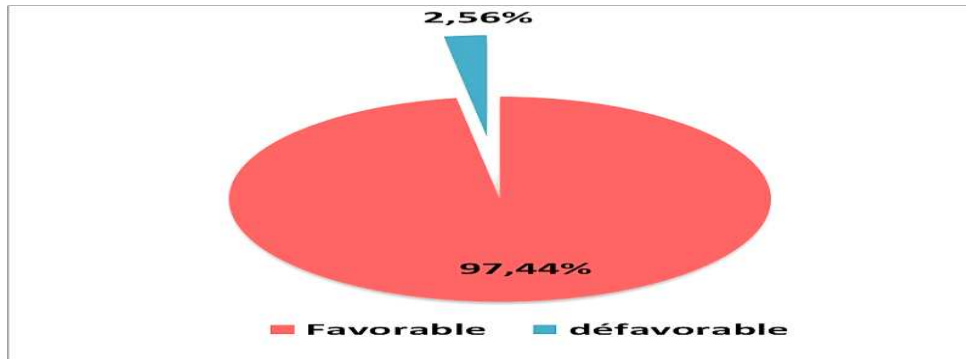


Figure 21 : Répartition des patients selon le traitement administré.

## 11. Répartition des cas selon l'évolution de la maladie

L'évolution des cas ayant suivi le traitement approprié était favorable dans la majorité des cas soit **97,44%**. Le taux de mortalité est estimé à **2,56 %** des cas (**Figure 22**).

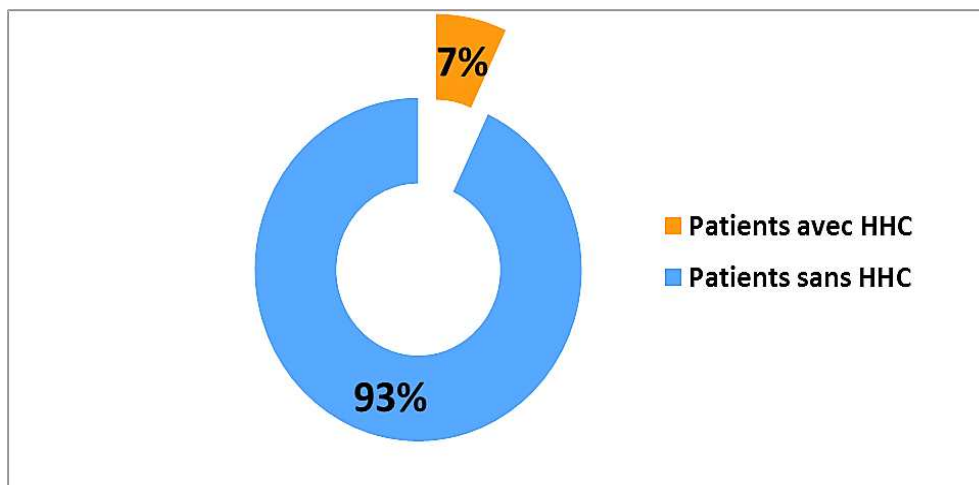


**Figure 22** : Répartition des patients selon l'évolution de la maladie.

### IV.1.2. Caractéristiques des patients atteints d'hyperhomocystéinémie

#### IV.1.2.1. Prévalence de l'hyperhomocystéinémie chez les patients atteints de MTEV

Sur les **100** patients atteints de la maladie thromboembolique veineuse, **7** patients soit (**7%**) ont présenté une hyperhomocystéinémie (**Figure 23**).



**Figure 23** : Prévalence de l'hyperhomocystéinémie chez les patients atteints de la MTEV.

## 2. Répartition des cas selon le sexe

Les résultats de notre investigation démontrent que les hommes sont les plus exposés à ce type de pathologies. Une prédominance du sexe masculin a été enregistrée chez **86%** des cas contre **14%** des cas pour le sexe féminin (**Figure 24**).

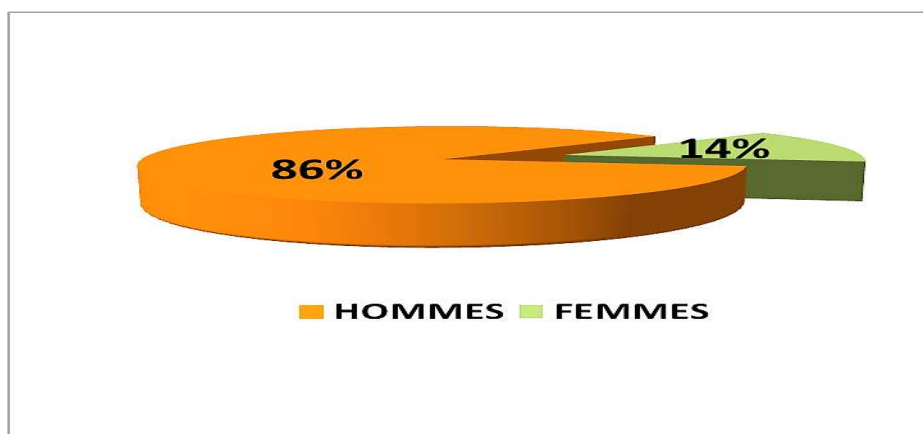


Figure 24 : Répartition des cas d'HHC selon le sexe.

## 3. Répartition des cas selon l'âge par sexe

L'incidence de l'hyperhomocystéinémie était importante chez l'homme, après la trentaine, mais en régression après la cinquantaine. Par contre chez les femmes, l'hyperhomocystéinémie a touché uniquement celles entre **30- 39** ans. L'âge moyen de nos patients était de **36,28 ± 9,14** ans (**Figure 25**).

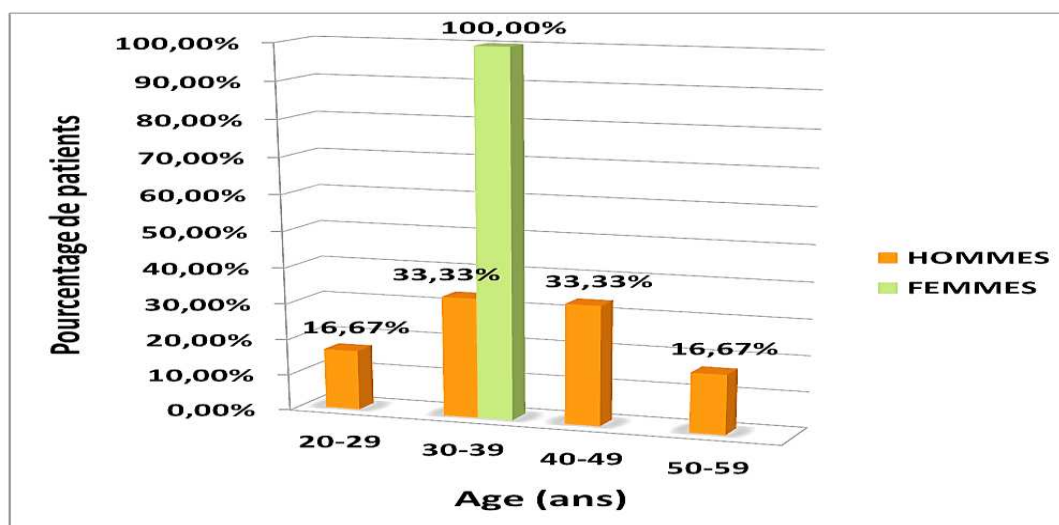


Figure 25 : Répartition des cas d'HHC selon l'âge par sexe.

#### 4. Répartition des cas selon les entités cliniques

71,43% des patients souffrant d'HHC avaient une thrombose veineuse profonde isolée, l'embolie pulmonaire sans diagnostic préalable de TVP était retrouvée chez 14,28 % des cas. Alors que, 14,29 % des cas d'hyperhomocystéinémie avaient une thrombose veineuse profonde compliquée d'une embolie pulmonaire (Figure 26).

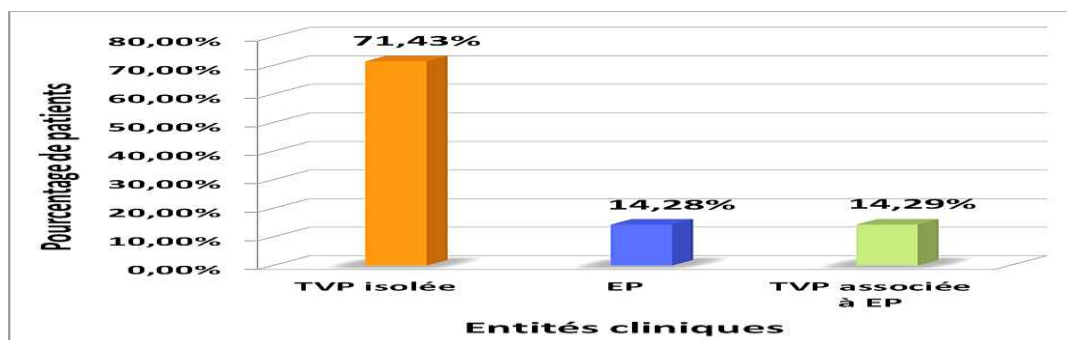


Figure 26 : Répartition des cas d'HHC selon les entités cliniques.

#### 5. Répartition des cas selon les facteurs étiologiques

Le déficit en vitamine B12, le tabagisme et l'obésité se trouvent en premier rang avec 28,57% pour chaque facteur (Figure 27).

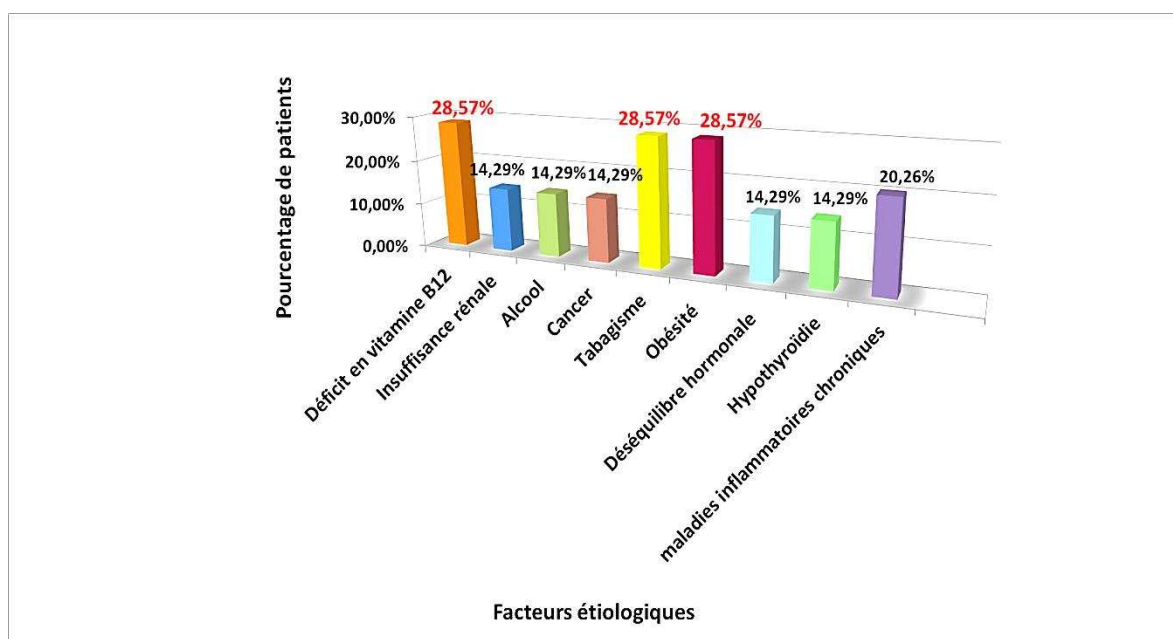
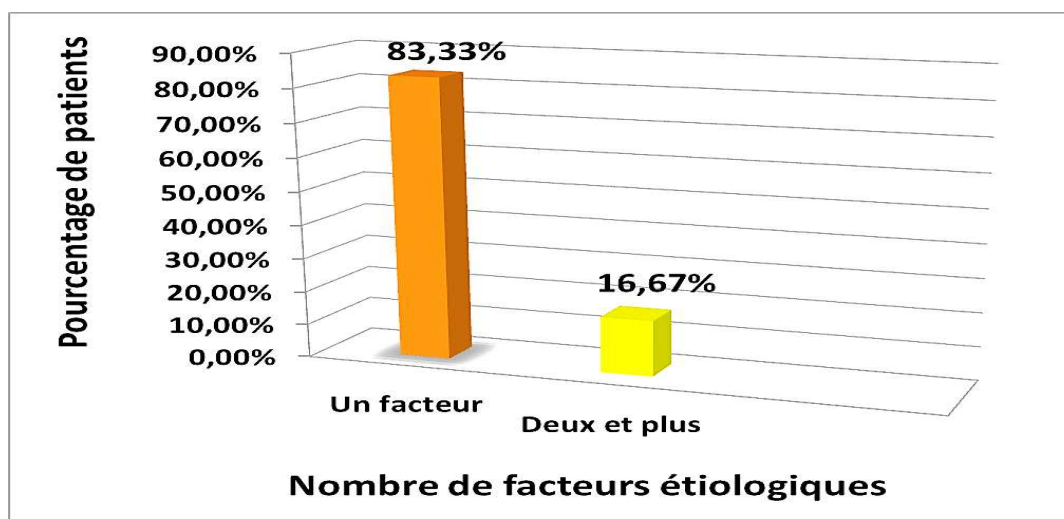


Figure 27 : Répartition des cas d'HHC selon les facteurs étiologiques.

## 6. Répartition des cas selon le nombre de facteurs étiologiques

Un seul facteur étiologique d'HHC a été noté chez **83,33 %** des patients ; **16,67 %** avaient deux facteurs et plus (**Figure 28**).



**Figure 28** : Répartition des cas d'HCC selon le nombre de facteurs étiologiques.

## 7. Répartition des cas selon le siège de la TVP

La TVP des membres inférieurs était notée chez **83,33%** des cas (**Figure 29**), avec une prédominance de la localisation bilatérale (**66,67 %**) ; (**Figure 30**) au niveau de la veine Iliofémorale + VCI (**50 %**) et la veine fémorale (**16,67 %**), suivie de la localisation gauche dans **16,67 %** des cas au niveau de la veine ilio-fémoro-poplitée (**Figure 31**). En revanche, **16,67 %** des cas de TVP de la veine sous - clavière du membre supérieur droit, ont été recensés (**Figure 29**). Les patients présentant une TVP des membres supérieurs ont été atteints de plusieurs pathologies en l'occurrence, des maladies inflammatoires chroniques, des hypothyroïdies, des cancers testiculaires, des insuffisances rénales et cardiaques ainsi que d'autres déséquilibres hormonaux. De plus, ces patients étaient fumeurs et alcooliques. Enfin, **28,57 %** des cas d'EP bilatérales ont été recensés.

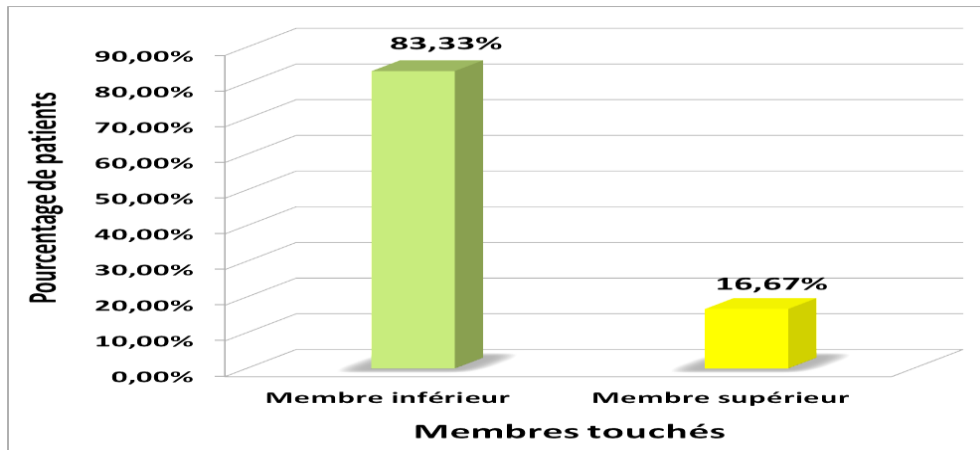


Figure 29 : Répartition des cas d'HHC selon le siège de la TVP.

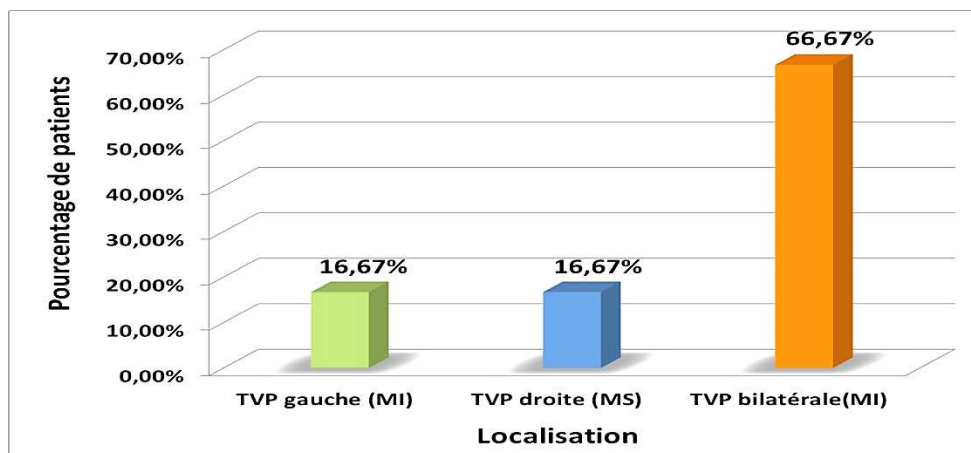


Figure 30 : Répartition des cas d'HHC selon la localisation de la TVP.

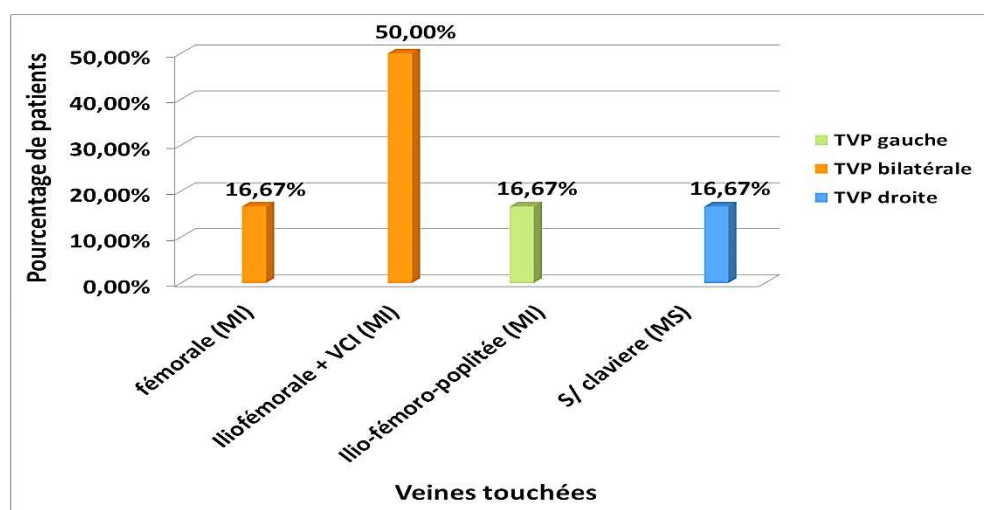


Figure 31 : Répartition des cas d'HHC selon le siège veineux de la TVP.



## 8. Répartition des cas selon le taux d'Hcy

85,71 % des cas avaient une hyperhomocystéinémie modérée, 14,29 % avaient une hyperhomocystéinémie intermédiaire, alors qu'aucun cas d'hyperhomocystéinémie sévère n'a été détecté (Figure 32).

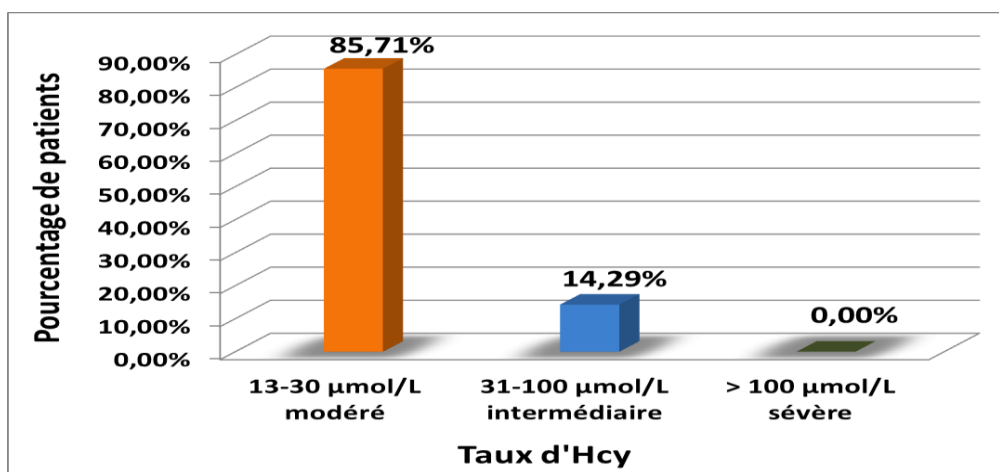


Figure 32 : Répartition des cas d'HHC selon le taux d'Hcy.

## 9. Répartition du taux d'homocystéine selon l'âge

Les patients entre 22 et 42 ans (85,71 %) ont présenté une hyperhomocystéinémie modérée. Par contre seulement, 14,29 % des patients dont l'âge est supérieur à 42 ans ont été atteints d'une hyperhomocystéinémie intermédiaire (Figure 33).

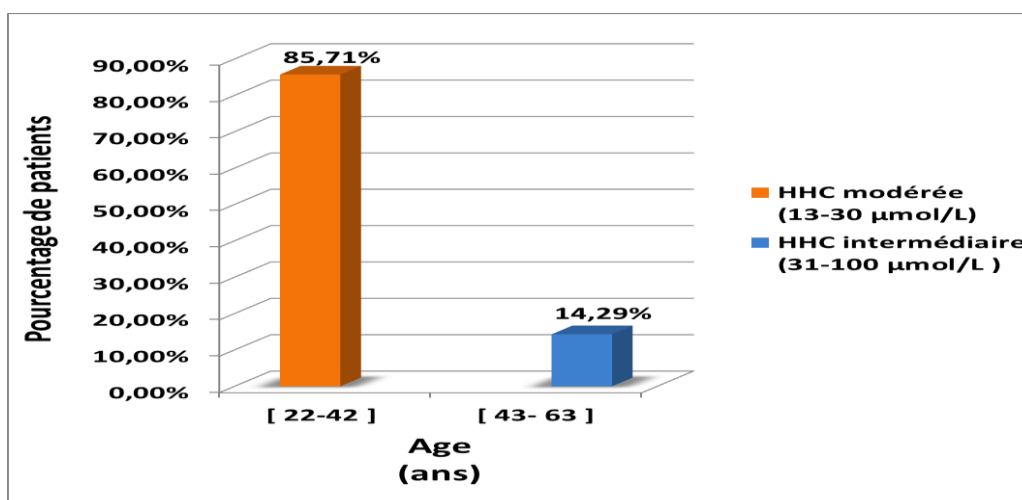


Figure 33 : Répartition du taux d'homocystéine des patients selon l'âge.

## 10. Répartition des cas selon la récurrence de l'évènement thrombotique

28,57 % des patients atteints d'hyperhomocystéinémie, ont présenté un évènement thrombotique récurrent. Par contre, 71,43 % des évènements thrombotiques ne sont pas récurrents (Figure 34).

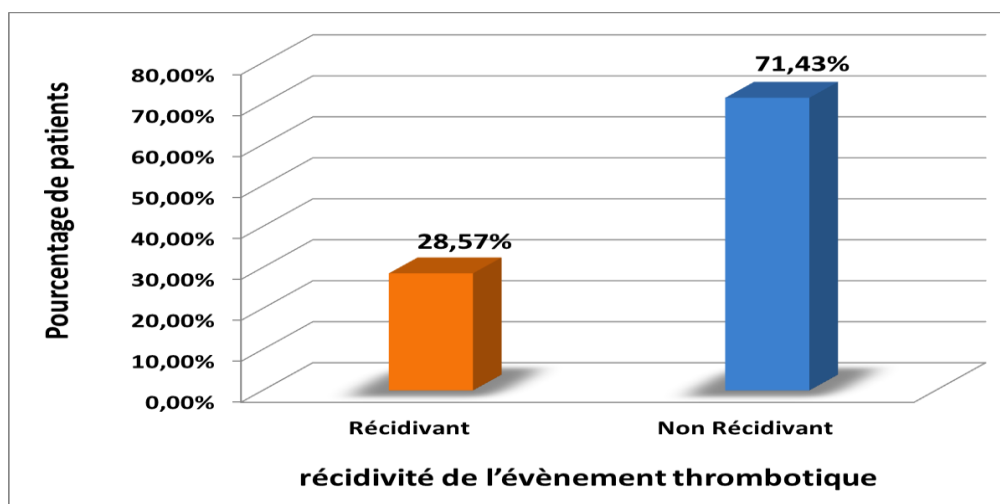


Figure 34 : Répartition des cas d'HHC selon la récurrence de l'évènement thrombotique.

## 11. Répartition des cas selon la récurrence de l'évènement thrombotique par sexe

L'évènement thrombotique est récurrent uniquement chez le sexe masculin caractérisant ainsi, 33,33 % des cas (Figure 35).

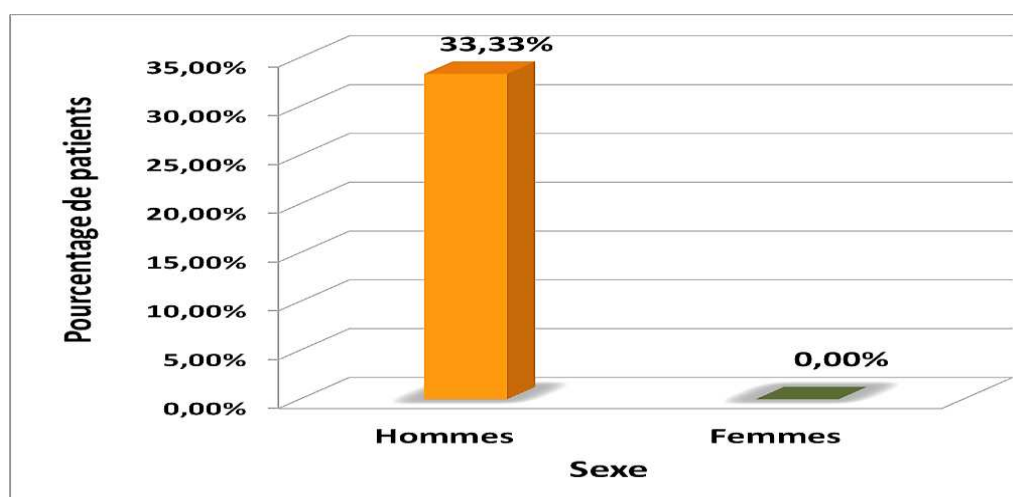
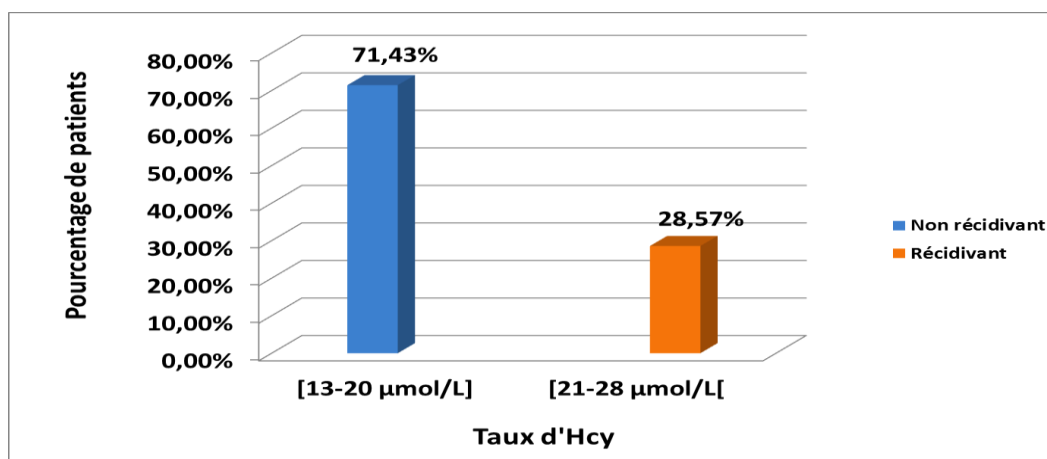


Figure 35 : Répartition des cas d'HHC selon la récurrence de l'évènement thrombotique par sexe.

## 12. Répartition du taux d'homocystéine selon la récurrence de l'évènement thrombotique

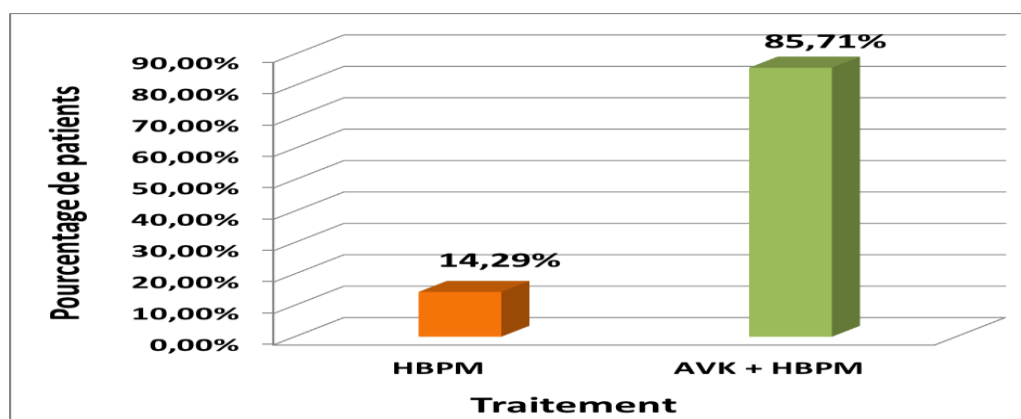
Le risque de récurrence de l'évènement thrombotique augmente lorsque le taux d'homocystéine est supérieur à  $20 \mu\text{mol/L}$  chez **28,57 %** des cas (**Figure 36**).



**Figure 36** : Répartition du taux d'homocystéine selon la récurrence de l'évènement thrombotique.

## 13. Répartition des cas selon le traitement administré

L'analyse du traitement administré aux patients a révélé que **85,71 %** des patients ont reçu l'AVK et l'HBPM, tandis que **14,29 %** ont reçu uniquement l'HBPM, (**Figure 37**).



**Figure 37** : Répartition des cas d'HHC selon le traitement anticoagulant administré.

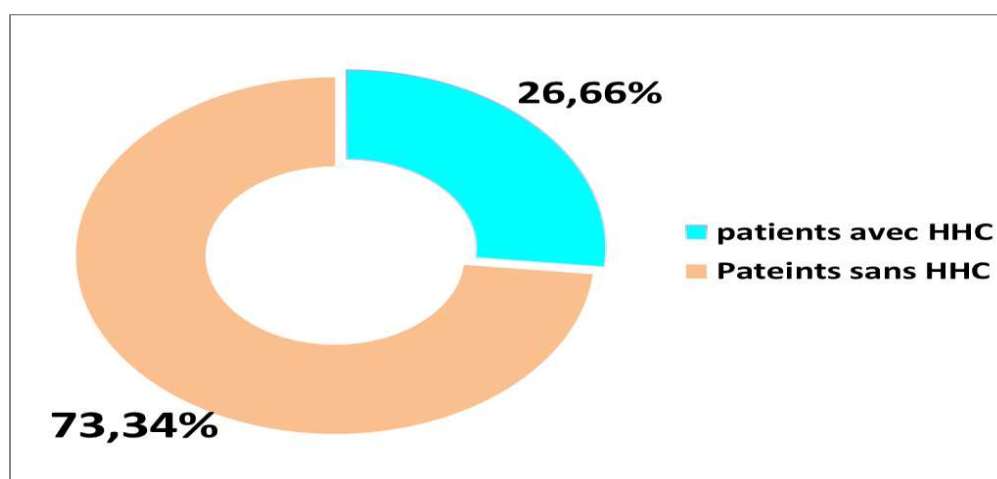
## IV.2. Résultats de l'enquête prospective

Durant la période de notre étude, **15** patients atteints de la thrombophlébite veineuse, consultant au sein du service de médecine interne, ont été recrutés dans le laboratoire mère et enfant, unité d'hormonologie du CHU de BENI MESSOUS, en vue de doser leur taux d'homocystéine totale. Ce type de dosage a été effectué afin d'évaluer la prévalence de l'hyperhomocystéinémie dans cette population.

### IV.2.1 Caractéristiques des patients atteints d'hyperhomocystéinémie

#### IV.2.1.1. Prévalence de l'hyperhomocystéinémie chez les patients atteints de MTEV

Sur les **15** cas recrutés, seulement **4** patients soit **26,66%** des cas, ont présenté une hyperhomocystéinémie (**Figure 38**).



**Figure 38** : Prévalence de l'hyperhomocystéinémie chez les patients atteints de la MTEV.

#### 2. Répartition des cas selon l'âge par sexe

L'hyperhomocystéinémie survenait majoritairement chez les hommes (**75%**) particulièrement, ceux âgés entre **25** et **35** ans. Néanmoins, l'incidence de cet état était en régression, après l'âge de **35** ans. D'autre part, l'hyperhomocystéinémie était moins fréquente chez les femmes (**25%** des cas) et a touché uniquement, celles entre **25- 35** ans. L'âge moyen de nos patients était de **33,75 ± 7,75** ans (**Tableau II**).

Tableau II. Répartition des cas d'HHC selon l'âge par sexe.

Tranche d'âge	Hommes n (%)	Femmes n(%)	N (%)
[25-35]	2(50)	1(25)	3(75)
[36-46]	1(25)	0	1(25)
Total (%)	3(75)	1(25)	4(100)

### 3. Répartition des cas selon la forme clinique

Sur l'ensemble des patients souffrant d'HHC, une prédominance de la TVP isolée était notée chez **75 %** des cas, tandis que, seulement **25 %** des patients avaient une TVP associée à une EP (**Figure 39**).

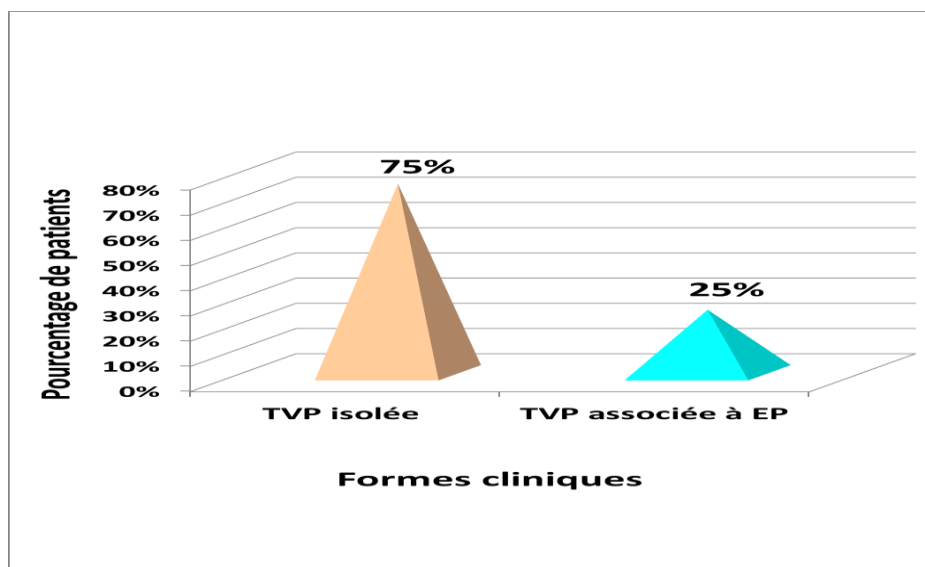
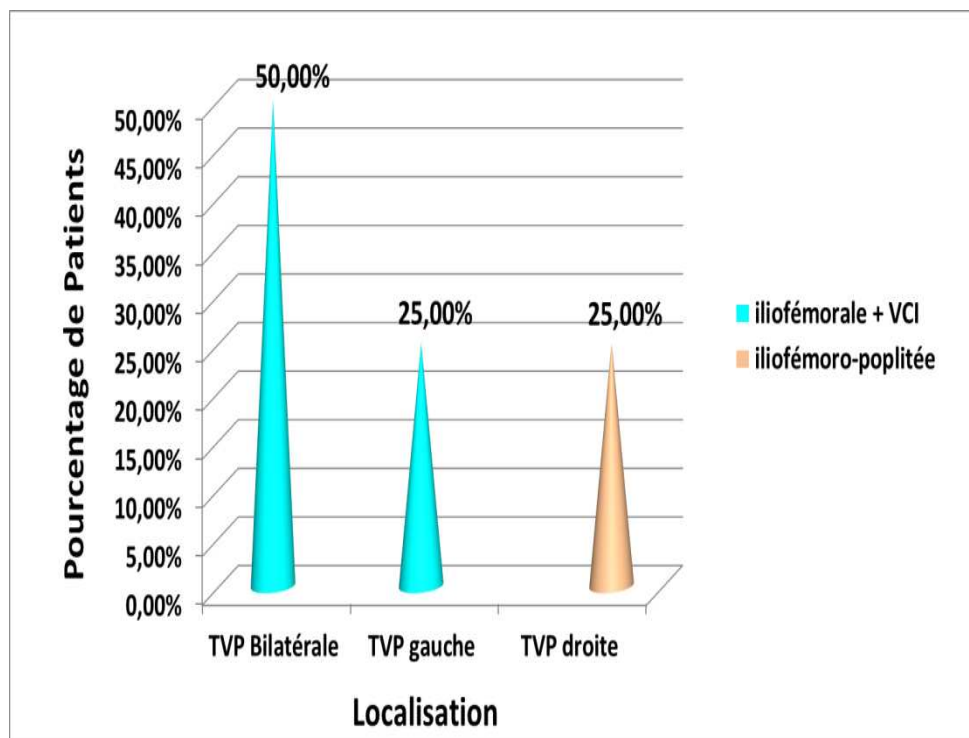


Figure 39 : Répartition des cas d'HHC selon la forme clinique.

#### 4. Répartition des cas selon le siège de la pathologie

La TVP proximale des membres inférieurs était détectée chez la totalité des cas (**100%**) avec une prédominance de la localisation bilatérale au niveau de la veine Iliofémorale + VCI (**50%**), suivie de la localisation gauche au niveau de la veine Iliofémorale +VCI chez **25 %** des cas, et la localisation droite au niveau de la veine ilio-fémoro-poplitée, notée chez **25%** des cas (**Figure 40**).



**Figure 40** : Répartition des cas d'HHC en fonction du siège de la pathologie.

#### 5. Répartition des cas selon le taux d'Hcy

Une prédominance de l'hyperhomocystéinémie modérée a été notée chez **75%** des patients. Par contre, seulement un cas (**soit 25 %**) avait une hyperhomocystéinémie intermédiaire (**Figure 41**).

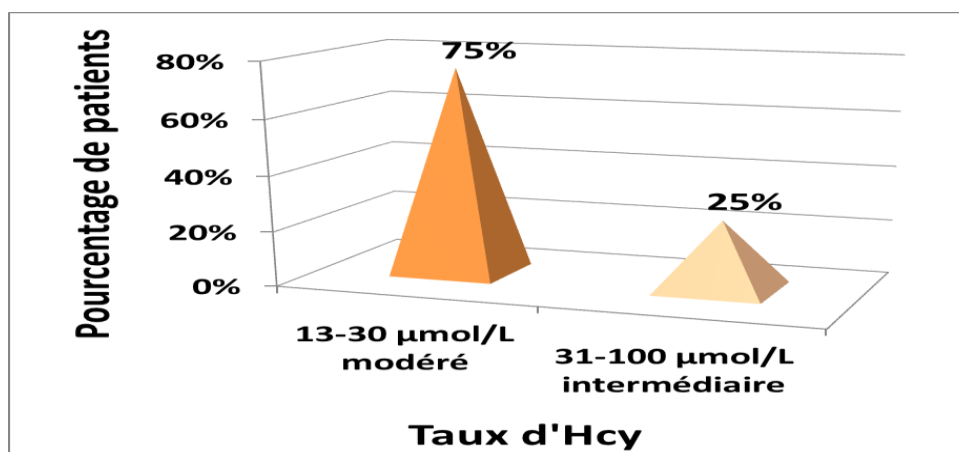


Figure 41 : Répartition des cas d'HHC selon le taux d'Hcy.

#### 6. Répartition des cas selon les facteurs favorisant l'HHC

Les facteurs favorisant le déclenchement de l'HHC chez les patients souffrant de la maladie thromboembolique veineuse sont : Le déficit en vitamine B12 noté chez **60%** des cas, suivi par, le tabagisme ainsi que l'obésité qui ont été trouvés chez **40%** des cas (Figure 42).

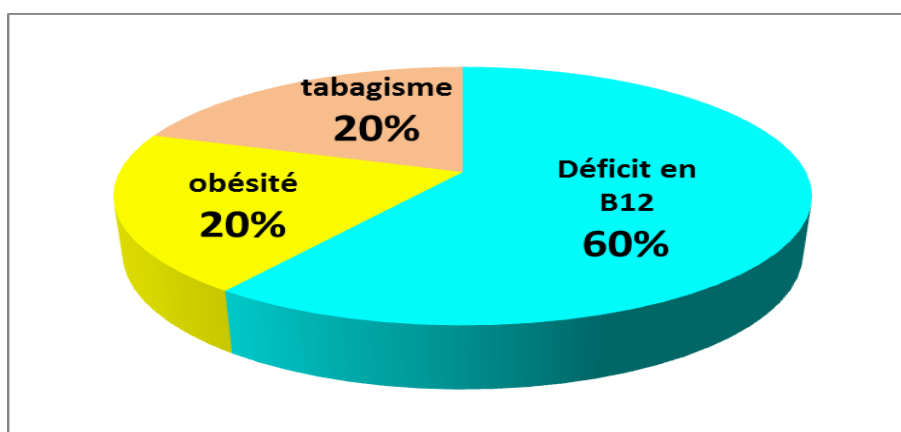


Figure 42 : Répartition des cas selon les facteurs favorisant l'état d'hyperhomocystéinémie.

#### 7. Répartition selon le nombre de facteurs à l'origine de l'hyperhomocystéinémie

Sur l'ensemble des patients souffrants d'HHC, **75%** ne présentaient qu'un seul facteur favorisant son déclenchement, tandis que, **25%** avaient deux facteurs et plus (Figure 43).

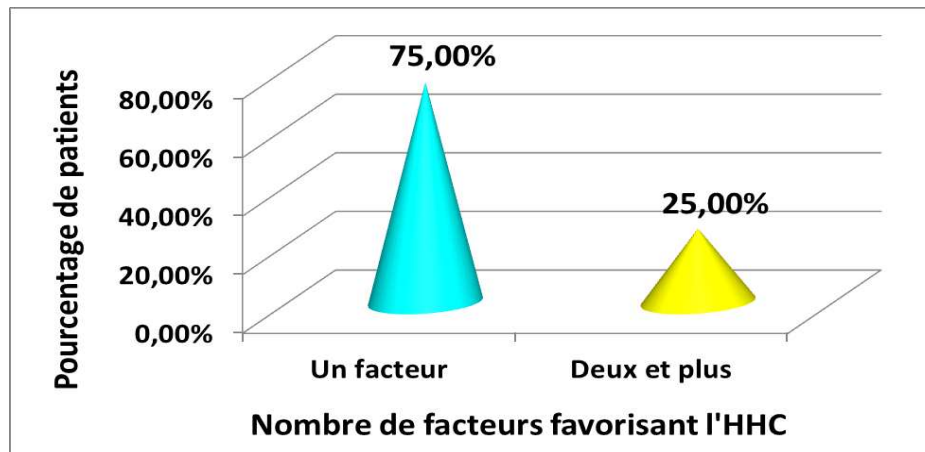


Figure 43 : Répartition des cas d'HHC selon le nombre de facteurs favorisants.

#### 8. Répartition des cas selon la récurrence de l'épisode thrombotique en fonction du taux d'Hcy

Un épisode thrombotique récidivant a été noté chez **25 %** des cas ayant une hyperhomocystéinémie intermédiaire. Par contre, **75 %** des patients, avaient une hyperhomocystéinémie modérée dont l'épisode thrombotique n'est pas récidivant (**Figure 44**).

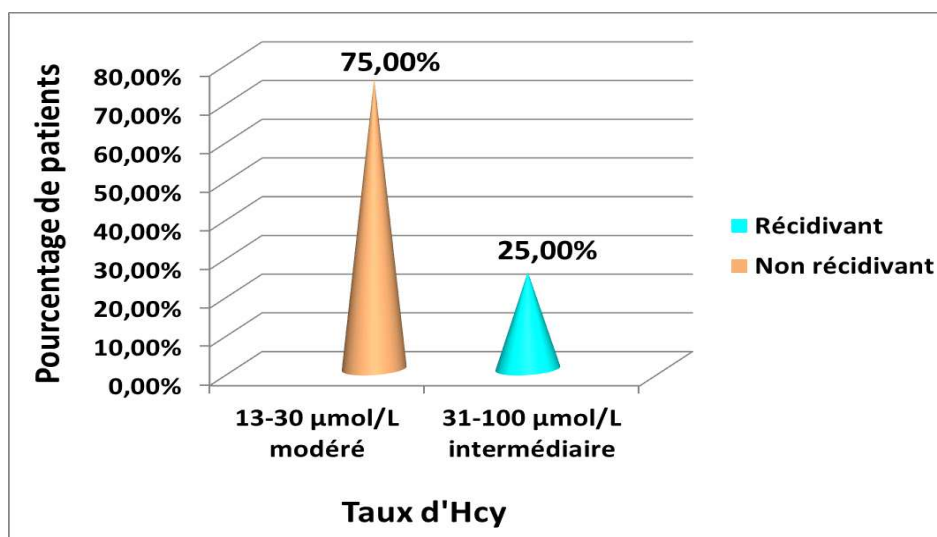


Figure 44 : Répartition des cas d'HHC selon la récurrence de l'épisode thrombotique en fonction du taux d'Hcy.



## 9. Répartition des cas selon le traitement prescrit

50% des patients souffrant d'HHC, ont reçu l'anti -vitamine K et l'héparine de bas poids moléculaire alors que, le reste des patients (50%) ont bénéficié soit d'un traitement à l'HBPM (25% des cas) soit, de l'AVK (25% des cas) ; (Figure 45).

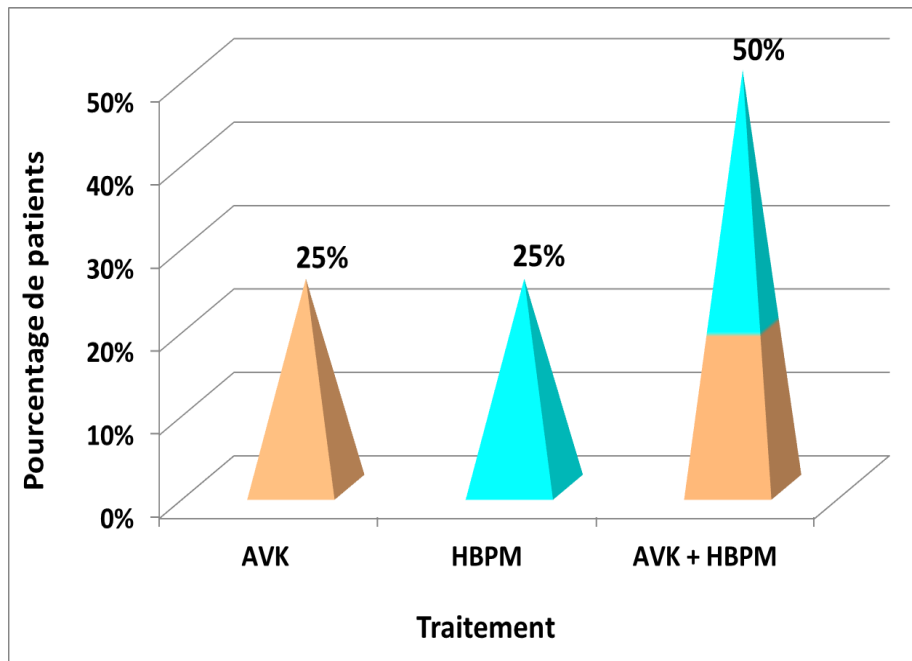
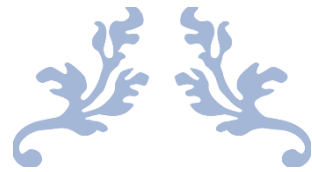


Figure 45 : Répartition des cas d'HHC selon le traitement anti-thrombotique prescrit.



# *Discussion*



## DISCUSSION

En Algérie, la thrombophlébite veineuse prend de plus en plus d'ampleur, à défaut de travaux révélant sa fréquence et le pouvoir thrombogène des facteurs de risque qui lui sont associés notamment l'hyperhomocystéinémie, l'un des facteurs contribuant à la thrombogénèse.

Les résultats de l'enquête épidémiologique qu'on a menée révèlent une prédominance masculine de ce type de pathologies. Néanmoins, d'autres travaux ont bien constaté que le risque de la thrombophlébite veineuse chez le sexe féminin est substantiellement supérieur à celui du sexe masculin [150-152].

L'incidence des événements thromboemboliques veineux, augmente avec l'âge qui est un facteur de risque thromboembolique indépendant. En effet, l'étude qu'on a effectuée a révélé que la MTEV est plus fréquente chez l'homme après la quarantaine. Ce résultat est similaire à celui trouvé par l'étude de **Chalal et Demmouche** [1].

D'autre part, notre étude a démontré que les femmes en âge de procréer sont généralement plus touchées que les hommes dans la même tranche d'âge. Cette différence, est due à l'association de l'événement thromboembolique, à la grossesse et à la contraception orale qui augmentent le risque thrombotique [153]. Ces résultats diffèrent à ceux enregistrés par **Neravelson et al.** [154] qui ont constaté que, les femmes âgées de **45 à 55 ans** ont été plus touchées par ce type de pathologies.

Quant aux entités cliniques constituant cette pathologie, une prédominance de la TVP isolée dans la population étudiée, a été bien notée. Ces résultats concordent aux données trouvés par **Chalal et Demmouche** [1], **Kane** [155]. Toutefois, une prédominance de l'EP chez les patients atteints de la MTEV, a été décelée par d'autres travaux [156, 157].

Selon les résultats de notre étude rétrospective, les facteurs thrombogènes les plus fréquents chez les hommes étaient : La chirurgie, le tabagisme, le diabète, l'hypertension, l'obésité, le cancer et l'hyperhomocystéinémie. Par contre, chez les femmes, étaient surtout: la chirurgie, l'insuffisance cardiaque, les varices et l'hypertension.

La chirurgie augmentant de **20** fois le risque de MTEV, a été noté chez **40,91%** des hommes et **58,82%** des femmes. Ce résultat est similaire à celui obtenu par **Delluc et al.** [150], **Sammana et al.** [158] et **Rastel** [159]. Le risque thrombotique associé à la chirurgie varie généralement selon le type et la durée du geste opératoire et également varie en

fonction de la pathologie sous-jacente ou au terrain du patient pouvant ainsi aggraver la stase veineuse, élément prépondérant de la thrombogénèse veineuse. La contribution de la chirurgie comme facteur déclenchant des thrombophlébites veineuses est expliqué d'une part, par son rôle stimulant la coagulation et d'autre part, par son effet diminuant la fibrinolyse. En effet, une sur-activation de la thrombine, ainsi que des taux élevés de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1(PAI-1) ont été détectés au cours de la période péri-opératoire [31].

Le tabagisme comme étant un facteur étiologique majeur de la MTEV, a été noté chez **40,91%** des hommes. Ce résultat concorde à celui trouvé par **Long [160]** et **Ikama et al. [152]**. Les niveaux de fibrinogène plasmatique élevés chez les fumeurs ainsi que l'augmentation de la production de cytokines, y compris l'IL-6 qui semble être la principale cytokine procoagulante chez l'homme sont corrélés à la thrombogénèse. Ces deux paramètres sont capables d'augmenter l'expression du facteur tissulaire, facteur clé contribuant à l'initiation de la coagulation *in vivo* et à la formation d'une thromboembolie chez les fumeurs [161,162].

Le diabète augmentant le risque thrombotique de **1,5 à 2** fois a été décelé chez **31,82%** des hommes. Cela concorde aux résultats de plusieurs investigations [163-165]. En revanche, l'étude de **Ikama et al. [152]** a noté que le diabète sucré ne représente que **13%** des patients ayant une thrombophlébite. Le diabète est souvent accompagné d'un syndrome métabolique où l'état pro-inflammatoire est également présent. Par cet état pro-inflammatoire persistant, le système de coagulation est activé, aboutissant à une activation du facteur XII et à une augmentation de certains facteurs de la coagulation comme la prothrombine, le fibrinogène, le facteur VIII et le facteur tissulaire. De plus, ces taux élevés de thrombine et de fibrinogène altèrent la structure du caillot résultant en un réseau de fibrine plus dense, plus résistant à la fibrinolyse ce qui donc, augmente le risque de développement de thrombophlébite veineuse ainsi que sa complication l'embolie pulmonaire [166].

L'hypertension artérielle qui a été enregistrée chez **27,27%** des hommes et **35,29%** des femmes est associée à un risque plus élevé de thrombose veineuse par rapport aux individus normotendus. Ce résultat est comparable à celui ressorti par l'étude de **Fofana et al. [167]** qui ont démontré que l'hypertension artérielle (HTA) était le facteur de risque le plus important retrouvé chez **48%** des patients atteints de phlébite. **White et al. [12]** ont

également noté que l'hypertension artérielle diastolique était associée à un risque de **1,5** fois plus élevé (IC 95%, **1.2- 1.9**) de thrombose veineuse. Des lésions endothéliales, un état de stase sanguine et l'activation plaquettaire ont été observées au cours de l'hypertension artérielle favorisant ainsi, un état procoagulant. Chez les hypertendues, un défaut de production endothéliale d'agents vasodilatateurs (monoxyde d'azote [NO] et prostacycline [PgI<sub>2</sub>]) et un excès de délibération de facteurs vasoconstricteurs (endothéline 1 [ET-1]) ont été observés. De plus, une anomalie de stockage plaquettaire de la sérotonine, un autre agent vasoconstricteur puissant, responsable d'une concentration plasmatique anormalement élevée, a été mise en évidence dans l'hypertension artérielle, augmentant ainsi le risque thrombotique [168].

S'appuyant sur les résultats de notre étude, l'obésité enregistrée chez **27,27%** des hommes, est un facteur de risque de la MTEV. Ce qui a été en effet, prouvé par **long [160]** et **Ikama et al. [152]**. Par contre **Bergmann et al. [169]** ont constaté que l'obésité est un faible facteur de risque de la thrombophlébite. Le tissu adipeux joue un rôle primordial dans l'état pro-thrombotique et hypo-fibrinolytique. En effet, il est capable de stimuler la cascade de coagulation pouvant ainsi, provoquer une formation accrue de thrombus et un dépôt insoluble de fibrine. En ce qui concerne les altérations du système fibrinolytique induites chez les obèses (par synthèse et sécrétion par le tissu adipeux de PAI-1 et éventuellement TAFI), elles pourraient conduire à une stabilité accrue du thrombus. De plus, le tissu adipeux peut influencer la fonction hépatique par la libération de cytokines inflammatoires dans la circulation porte, affectant la production de facteurs de coagulation (le facteur VII et le facteur VIII) et PAI-1 qui inhibe l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA), inhibant ainsi, la fibrinolyse, ce qui favorise la thrombogénèse [170,171].

Le cancer, l'un des facteurs de risque de la MTEV, a été noté chez **27,27%** des hommes. Ce résultat se rapproche de celui de **Mahé et al. [172]** qui ont estimé que **15 à 20 %** des patients cancéreux ont été affectés par une embolie pulmonaire (EP) ou une thrombose veineuse profonde (TVP). **Horellou et al. [4]** ont également prouvé qu'un cancer a été retrouvé chez **20 à 30%** des cas de MTEV. De plus, **Felber et al. [173]** ont trouvé qu'un cancer actif est un facteur de risque majeur de maladie thromboembolique veineuse. Les propriétés pro-thrombotiques des cellules cancéreuses ainsi que la réponse inflammatoire des cellules hôtes sont des acteurs importants dans la genèse de l'hypercoagulabilité associée au cancer. La coopération entre la cellule cancéreuse, les plaquettes et les autres éléments cellulaires au niveau sanguin et vasculaire aboutit à la

formation et à la libération de microparticules qui possèdent des propriétés procoagulante. Au niveau du microenvironnement tumoral, la cellule cancéreuse déclenche une multitude de réactions qui aboutissent à l'activation plaquettaire, à la génération de thrombine et à la formation de fibrine. L'expression naturelle du facteur tissulaire (FT) par les cellules cancéreuses est l'initiateur de l'activation de la coagulation péri tumorale. L'hypercoagulabilité sanguine est le fruit de ces interactions complexes et pro inflammatoires au sein du compartiment vasculaire. La MTEV, une complication majeure du cancer, est donc la manifestation clinique de cette relation multifocale engendrée par les cellules cancéreuses. Elle répond à l'une de trois conditions qui, selon la triade de Virchow, sont nécessaires à la thrombogenèse (c.-à-d. l'hypercoagulabilité sanguine, la lésion pariétale vasculaire et la stase ou l'altération du flux circulatoire sanguin). La stase veineuse liée à l'alitement ou à une compression extrinsèque par un processus tumoral extensif et la lésion endothéliale liée à la mise en place d'un cathéter ou à l'irritation induite, par la chimiothérapie amplifient logiquement le risque de thrombose dans ce contexte néoplasique [174].

L'hyperhomocystéinémie enregistrée chez **27,27 %** des hommes, est un facteur de risque de la thrombophlébite veineuse [4,172,175]. Plus de quatre-vingts études épidémiologiques, dont une dizaine d'études prospectives, ont montré qu'une augmentation de la concentration plasmatique d'homocystéine constituait un facteur de risque de thrombose veineuse [176]. D'autres études épidémiologiques ont montré une association directe entre les niveaux d'homocystéine plasmatiques élevées et la maladie thromboembolique veineuse [169]. L'hypothèse d'un lien indépendant entre l'hyperhomocystéinémie et la MTEV a été investiguée dans l'étude de **Ray et al.** [177]. En effet, il a été démontré que l'Hcy interfère avec le système anticoagulant, en inhibant l'expression et l'activité de la thrombomoduline de surface des cellules endothéliales, le cofacteur de la thrombine responsable de l'activation de la protéine C qui semble être l'une des voies anticoagulantes les plus importantes dans le sang. En outre, il inhibe l'activité de liaison à l'antithrombine III du protéoglycane endothélial sulfate d'héparine, supprimant ainsi l'effet anticoagulant de l'antithrombine III de la surface. L'homocystéine interfère également avec le système fibrinolytique de la surface endothéliale en raison de l'inhibition de la liaison de l'activateur tissulaire du plasminogène. Il stimule l'activité du facteur tissulaire. Ces perturbations dans plusieurs fonctions fibrinolytiques et anticoagulantes liées à la paroi des vaisseaux fournissent des mécanismes plausibles pour la survenue d'une

thrombose dans l'hyperhomocystéinémie [178]. En revanche, **Ravari et al.** [179], **Brattström et al.** [180] et **Ridker et al.** [181] ont montré que les patients atteints d'HHC n'exprimaient aucune augmentation du risque de la maladie thromboembolique veineuse.

L'insuffisance cardiaque, comme facteur favorisant le développement des thrombophlébites veineuses, a été noté chez **52,94%** des femmes. Ce résultat concorde à celui rapporté par **Traoré et al.** [182]. L'insuffisance cardiaque était un élément prédictif de survenue d'EP par rapport à la TVP. En revanche, l'étude de **Sangaré et al.** [183] a noté que l'insuffisance cardiaque représente que **9.10%** de l'ensemble des patients atteints de thrombophlébite. Ce facteur déclenchant a été trouvé associée à des anomalies de l'hémostase (déficits d'ATIII et de protéine C) et une dysfonction endothéliale. Ces anomalies contribuent ainsi, à un état pro thrombotique ou hypercoagulable, ce qui augmente le risque de thrombose [184].

Un autre facteur favorisant le développement de la thrombophlébite veineuse, révélé par notre étude, les varices, qui ont été notées chez **41,18 %** des femmes. En effet, il existe de fortes associations entre varices et TVP, ce qui a été prouvé par **Müller-Bühl et al.** [185], **Heit et al.** [186] et **Yasim et al.** [187]. Des lésions endothéliales ainsi qu'une augmentation des niveaux de vWf et VGEF provoquées par la vasodilatation veineuse ont été observés chez les patients présentant des varices et pouvant ainsi contribuer à la formation de thrombose [187].

Pour ce qui est de la localisation de la MTEV, la thrombose veineuse peut toucher tout l'arbre veineux et occuper n'importe quel siège [188]. La thrombose veineuse profonde des membres inférieurs est très fréquente en médecine interne [189]. Cette localisation a caractérisé **92.11%** de nos patients. Ce résultat concorde aux données trouvées par **Chalal et Demmouche** [1], **Salah et al.** [156] ainsi que **Raveloson et al.** [154] qui ont détecté une TVP des membres inférieurs respectivement chez **97.5%**, **87%** et **65,12%** des patients. Notre étude a révélé une localisation unilatérale chez la majorité des cas, touchant principalement le membre gauche. Ces résultats sont similaires à plusieurs travaux et donc, concordent aux données de la littérature [1,157,190].

En outre, la thrombose veineuse profonde affectant les membres supérieurs, a été moins fréquente dans notre étude que la TVP des membres inférieurs et a caractérisé uniquement **7,89 %** des cas. Cela concorde avec les résultats rapportés par de nombreux travaux [1,154,156,191]. La TVP du membre supérieur, définie par l'existence d'un thrombus dans

les veines sous-clavière, axillaire ou brachiale, représente **3,5 %** de l'ensemble des TVP. En revanche, son incidence est actuellement en augmentation notamment en raison de l'utilisation croissante des cathéters veineux centraux. La localisation droite des TVP des membres supérieurs était plus fréquente chez l'homme et sont dites : les TVP d'effort. À l'inverse, une prédominance de la localisation gauche a été trouvée chez les patients qui ont développé une TVP à cause des cathéters veineux centraux [191].

En ce qui concerne la complication des thrombophlébites veineuses, l'embolie pulmonaire n'a été notée que chez **25,64 %** des cas, avec une prédominance de la localisation bilatérale dans **50 %** des cas, suivie de la localisation droite (**30 %**) et **20 %** pour la localisation gauche. Ces résultats sont proches à ceux trouvés par **Coulibaly et al.** [192] qui ont révélé grâce à l'angioscanner pulmonaire, que l'EP était bilatérale chez **42,37%** cas, droite chez **33,90%** des patients et gauche chez **15,25%** des cas.

Le risque de thrombophlébite est plus important chez les patients qui ont été déjà touchés par cette pathologie. En effet, le risque de récurrence est évalué de **5 à 10%** par an. Fondé sur les résultats de notre investigation, la récurrence de l'épisode thrombotique était principalement notée chez les hommes (**22,73%**) par rapport aux femmes (**17,65%**). Dans une méta-analyse regroupant neuf études randomisées et six registres prospectifs, les auteurs ont révélé un risque de récurrence chez les hommes multipliés par **1,6 (IC 95 %, 1,2—2,0)** par rapport aux femmes [193,167]. Parmi ces registres, celui de **Kyrle et al.** [194] qui ont trouvé un risque relatif de récurrence associé au sexe masculin de **3,6 (IC 95 %, 2,3—5,5)**, avec une incidence à cinq ans de **30,7 %** chez les hommes versus **8,5 %** chez les femmes.

Tous nos patients ont bénéficié d'un traitement anticoagulant approprié selon les besoins de chaque patient, en l'occurrence les HBPM et/ou AVK. La durée du traitement par AVK varie en fonction de la présence ou non d'un facteur favorisant, transitoire ou permanent. Classiquement une durée de traitement minimale de trois mois doit être préconisée. Par la suite, le traitement peut être interrompu si un facteur favorisant transitoire est retrouvé, à l'inverse, une durée prolongée, d'au moins un an, est de règle en présence d'un facteur favorisant permanent ou si la TVP est considérée comme idiopathique. Récemment, l'arrivée sur le marché d'anticoagulants oraux directs (AODS) représente une alternative à la thérapie anticoagulante par HBPM et AVK. L'efficacité et la sécurité de plusieurs AODS dans le traitement de la MTEV ont été prouvées par de grandes études [192,150].



Notre étude a révélé une évolution favorable chez **97,44%** des cas atteints de la MTEV ayant suivi le traitement approprié. Néanmoins, le taux de mortalité a été estimé de **2,56 %**. Selon **Dioum [195]**, une évolution favorable sous traitement était notée chez **82,4%** des cas alors qu'une évolution défavorable a été enregistrée uniquement chez **17,6%** des cas avec un taux de mortalité de **2,70 %**. En outre, selon l'étude de **Raveloson et al. [154]**, **74,41%** des patients ont eu une évolution favorable. Ce qui donc, concorde aux données rapportées par notre étude.

Depuis la publication de McCully en 1969 [93], de très nombreuses études cliniques ont mis en évidence une relation entre l'homocystéine et les pathologies cardiovasculaires. En effet, de nombreuses investigations ont suggéré que l'hyperhomocystéinémie pourrait être un facteur déclenchant de la thrombogénèse artérielle et veineuse. L'élévation de l'homocystéinémie peut favoriser la survenue de thromboses en raison d'un dysfonctionnement plaquettaire, d'une activation de facteurs de la coagulation et d'une atteinte de l'endothélium vasculaire [93].

En s'appuyant sur les résultats de notre enquête rétrospective, la prévalence de l'hyperhomocystéinémie chez les patients atteints de thrombophlébite veineuse était de **7%**. Ces résultats se rapprochent à ceux obtenus par **Hainaut et al. [196]** qui ont rapporté une prévalence de l'hyperhomocystéinémie de **11 %** chez les patients atteints de la MTEV. Une autre étude espagnole évaluant la prévalence de l'HHC chez les patients atteints de la MTEV, a enregistré une prévalence de **23,4%** [197].

L'analyse de nos données portant sur les patients hyperhomocystéinémiques montre une prédominance du sexe masculin (**86%**) par rapport au sexe féminin (**14%**). Ces résultats sont contradictoires à ceux trouvés par **Ekim et al. [18]** qui ont constaté que les patients atteints d'hyperhomocystéinémie étaient principalement des femmes.

Selon notre étude, l'incidence de l'HHC sanguine devient importante chez l'homme, après la trentaine, et en régression après la cinquantaine. **Den Heijer et al. [198]** ont trouvé que la prévalence de l'HHC est plus élevée chez les patients ayant un âge relativement jeune. Néanmoins, dans deux autres études, l'âge avancé constituait un déterminant majeur de l'HHC chez les patients atteints de la thrombophlébite veineuse [196,199].

**71,43%** de nos patients souffrant d'HHC avaient une thrombose veineuse profonde isolée. Plusieurs études ont montré une association entre HHC et TVP [191, 200,201]. Ainsi, les taux plasmatiques élevés d'homocystéine sont significativement associés à la TVP

chez les patients symptomatiques [202]. Par contre, **Ravari et al.** [179] n'ont trouvé aucune association entre HHC et TVP. L'enquête rétrospective qu'on a effectuée montre que **83,33%** des cas atteints d'hyperhomocystéinémie présentaient une TVP des membres inférieurs. Ces résultats sont similaires à ceux obtenus par plusieurs travaux [200,202]. En se basant sur les résultats rapportés par plusieurs investigations, une prévalence accrue d'hyperhomocystéinémie a été notée chez les patients présentant une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs [203]. Toutefois, selon **Cattaneo et al.** [204], aucune association n'a été notée entre l'HHC et les thromboses veineuses des membres supérieurs.

**85,71 %** de nos patients avaient une hyperhomocystéinémie modérée. En effet, plusieurs études ont montré que l'hyperhomocystéinémie modérée est très fréquente chez les patients atteints de la MTEV [197], [205-207]. En outre, **Omar et al.** [200] ont révélé une association cohérente et indépendante entre l'HHC modéré et la TVP des membres inférieurs. Néanmoins, plus de quatre-vingt études épidémiologiques, dont une dizaine d'études prospectives, ont montré qu'une augmentation modérée de la concentration plasmatique d'homocystéine constituait un facteur de risque indépendant de mortalité cardiovasculaire, d'artériopathie périphérique, et également, de thrombose veineuse [208]. Selon l'étude réalisée par **Znazen et al.** [153], l'hyperhomocystéinémie modérée, nouveau facteur de risque de la MTEV suscitant un intérêt grandissant, est responsable de **10 %** du risque total de la maladie cardiovasculaire.

Nos patients âgés entre **22** et **42** ans (**85,71%**) avaient présenté une hyperhomocystéinémie modérée. D'après l'étude d'**Abecassis et al.** [209], la concentration d'Hcy plasmatique était plus élevée chez les patients atteints de thromboses, âgés de plus de 60 ans et était plus importante entre **30** et **44** ans.

**28,57 %** de nos patients atteints d'HHC, ont présenté un évènement thrombotique récidivant. Ce taux de récidivité obtenu est supérieur à celui trouvé par **Eichinger et al.** [210], qui a enregistré un taux de **18.2%**. En outre, **Eichinger et al.** [175] ont trouvé que la MTEV récidivante était de **17,7%** (IC à 95% 11,1-24,2%) chez les patients atteints de HHC.

D'autre part, l'étude prospective qu'on menée montre que la prévalence de l'hyperhomocystéinémie était de **26,66 %**. Ce résultat se rapproche de celui de **Yang et al.** [211] qui ont estimé une prévalence d'HHC de **27,5%**, chez les patients atteints de MTEV. De plus, selon **Onyemelukwe et al.** [212] et **Guilland et al.** [42], la prévalence de l'HHC était estimée de **25 %**, dans les thromboses veineuses. Par ailleurs, une prédominance

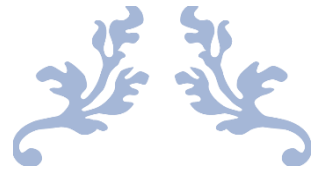
masculine a été notée chez **75 %** des patients particulièrement, ceux âgés entre **25 et 35** ans. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus par **Khammassi et al. [213]** et **El Mabchour et al. [214]**, qui ont montré que l'HHC était plus fréquente chez les hommes. La TVP isolée était notée chez **75 %** de nos patients, touchant principalement, la partie proximale des membres inférieurs. Ces résultats sont similaires à ceux obtenus par **Bouamaied et al. [215]**, **Ambid et al. [216]** et **Sangaré et al. [183]** qui ont enregistré une prédominance de la TVP proximale par rapport à la TVP distale, chez les patients présentant une hyperhomocystéinémie. **75%** des cas avaient une HHC modérée, alors que, seulement, **25%** des patients avaient une HHC intermédiaire, associée à un épisode thrombotique récidivant. Ces résultats concordent à ceux de **Pernod et al. [217]**, **Onyemelukwe et al. [212]** et **Constans et al. [218]**.

L'hyperhomocystéinémie est fréquente, multifactorielle et d'origine mal élucidée. Il s'agit principalement de défauts nutritionnels (déficit en vitamine B12) et est généralement favorisée par l'obésité et le tabagisme. Ce qui a été en effet, révélé par l'enquête rétrospective et prospective.

Les résultats de notre étude épidémiologique démontrent que **28,57%** des patients avaient un déficit en vitamine B12. Ce résultat se rapproche de celui de **Ducros et al. [219]** qui ont estimé une prévalence de carence en cobalamine (B12) de **18,3%** chez un groupe de patients atteints d'hyperhomocystéinémie. Cependant, des études antérieures ont rapporté une relation étroite entre homocystéine et vitamine B12. Au niveau plasmatique, les taux d'homocystéine varient de manière opposée aux concentrations en vitamines B12 **[220-222]**. Alors que, d'après les données de notre étude prospective, ce facteur étiologique majeur de l'HHC a été noté chez **60%** de nos patients. Ce résultat se rapproche de celui obtenu par **Belghith et al. [223]** qui ont noté que, **81,63%** des cas souffrant d'HHC ayant un déficit en vit B12. De plus, plusieurs études ont proposé que, la carence en B12 augmente le niveau de l'Hcy et l'incidence de l'HHC car il joue un rôle central dans le métabolisme de ce dernier **[6]**, **[224-227]**. La méthionine synthase, enzyme humaine affectée par une carence en vitamine B12 (cobalamine), recycle son substrat homocystéine en méthionine avec la S-adénosylcobal-amine comme cofacteur (reméthylation). La carence en vit B12 participe à l'accumulation de l'hcy favorisant ainsi, une HHC qui constitue un facteur de risque de thrombose **[227-229]**.

Un autre facteur favorisant l'HHC, révélé à la fois par notre étude rétrospective et prospective est le tabagisme. Ce facteur a été noté chez **28,57%** des cas, selon les résultats de notre étude rétrospective. D'autre part le tabagisme a été noté chez **20%** des patients, selon les données de notre étude prospective. Ces résultats sont comparables à ceux ressortis par l'étude de **Amrane et al. [81]** et **Chalghoum et al. [230]** qui ont démontré que, le tabac est impliqué dans l'insulino-résistance qui donne, par conséquent, un déséquilibre lipidique qui se manifeste par une augmentation de la synthèse des LDL-C, des acides gras libres et des VLDL-C. L'impact du syndrome métabolique généré par le tabac dans l'hyperhomocystéinémie fait que la métabolisation des particules lipidiques au niveau hépatique inhibe la méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR) et la cystathionine B synthase (CBS) qui constituent les principales enzymes du catabolisme de l'hcy ,ce qui conduit à l'accumulation de ce dernier et donc un état d'hyperhomocystéinémie .

Enfin, un autre facteur favorisant l'hyperhomocystéinémie est l'obésité. D'après les données de notre étude rétrospective, ce facteur a été enregistré chez **28,57%** des patients, tandis que, l'étude prospective montre que **20%** de nos patients, étaient obèses. L'obésité est généralement associée à un risque plus élevé d'hyperhomocystéinémie par rapport aux individus ayant un poids idéal. Les résultats obtenus par notre étude, sont similaires à ceux obtenus par **Vayá et al. [231]** et **Narin et al. [232]** qui ont démontré que, les patients obèses avaient des niveaux de Hcy statistiquement plus élevés que les patients ayant un poids normal. La leptine et les Apo B sont les principaux corrélats de la tHcy chez les patients obèses, ce qui suggère que, l'hyperlipidémie et l'augmentation de l'Apo B peuvent contribuer à l'altération du métabolisme de la tHcy dans l'obésité [232].



# *Conclusion et perspectives*



## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L'étude qu'on a menée nous a aidé à mettre pour la première fois, un peu plus en lumière la réalité de la phlébite veineuse dans la région centre du pays tout en déterminant sa fréquence et ses facteurs de risque. De plus, la contribution de l'hyperhomocystéinémie à la thrombogénèse a été bien évaluée, rétrospectivement et prospectivement, par notre étude. Ainsi, la prévalence de l'hyperhomocystéinémie a été investiguée.

Les résultats obtenus révèlent l'implication de l'hyperhomocystéinémie dans le développement, la progression et la récurrence des événements thromboemboliques veineux.

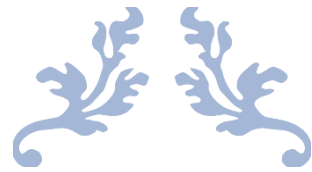
L'une des limites de l'étude prospective réalisée, était le nombre très réduit des patients recrutés et par conséquent, un nombre plus important de cas était souhaitable, afin de confirmer les résultats obtenus. De plus, certains paramètres qui n'ont pas été préalablement étudiés, ont été impliqués dans cette étude notamment, la variation du taux de l'homocystéine en fonction des entités cliniques, de la récurrence des événements thromboemboliques. Toutefois, ces résultats nécessitent d'être approuvés sur un nombre important de cas.

D'autre part, l'hyperhomocystéinémie n'est pas toujours due aux déficits nutritionnels et métaboliques, certains facteurs génétiques pourraient également contribuer à cet état. Sur ce, s'il y aurait une continuité à ce travail, il serait préférable d'aborder le profil génétique des patients hyperhomocystéinémiques atteints de la MTEV notamment, chez les cas où les facteurs menant à cet état d'hyperhomocystéinémie, n'ont pas pu être identifiés.

Malgré sa fréquence non alarmante, la thrombophlébite veineuse demeure un ennemi redoutable sournois, pouvant mener à une morbi-mortalité accrue. Par son impact sur la morbi-mortalité et les coûts médicaux, la MTEV représente toujours un enjeu majeur de santé publique. Sur ce, il est fortement recommandé de la cerner en instaurant des mesures prophylactiques rigoureuses, adaptées au niveau du risque thrombotique.

Mis à part, les moyens physiques et les règles d'hygiène veineuse simples, qui doivent être considérés dans toutes les situations à risque, pour faire face à la stase et accélérer le retour veineux, des traitements anticoagulants sont prescrits en cas de risque modéré ou élevé.

Enfin, des mesures hygiéno-diététiques s'avèrent nécessaires en vue de renforcer les moyens thérapeutiques mis en œuvre, dans la prise en charge de ce type de pathologies.



*Références*  
*bibliographiques*



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Chalal, N., & Demmouche, A. (2014).** Maladie thromboembolique veineuse dans la région de Sidi Bel Abbès, Algérie: fréquence et facteurs de risque. *Pan African Medical Journal*, 16(45), 1-7.
2. **Mismetti, P., Baud, J. M., Ferrari, E., Galanaud, J. P., & Girard, P. (2010).** Recommandations de bonne pratique : prévention et traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse en médecine. *Journal des maladies vasculaires*, 35(3), 127-136.
3. **Debray, M., Pautas, E., Couturier, P., Franco, A., & Siguret, V. (2003).** Anticoagulation orale en pratique gériatrique. *La revue de médecine interne*, 24(2), 107-117.
4. **Horellou, M. H., & Flaujac, C. (2014).** Epidémiologie et facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse. *ASSOCIATION DES ANCIENS ÉLÈVES DE L'INSTITUT PASTEUR*, 38(219), 42-46.
5. **Smach, M. A., Naffeti, S., Charfeddine, B., Abdallah, J. B., Othmen, L. B., Letaef, A., & Limem, K. (2013).** Homocystéine, vitamine B12 et acide folique dans le déclin cognitif chez les personnes âgées. *Pathologie Biologie*, 61(5), 184-192.
6. **Hirmerová, J. (2013).** Homocysteine and venous thromboembolism—Is there any link ? *Cor et Vasa*, 55(3), 248-258
7. **Caramaschi, P., Poli, G., Bonora, A., Volpe, A., Tinazzi, I., Pieropan, S., ... & Biasi, D. (2010).** Étude des facteurs de thrombophilie chez les patients italiens atteints de maladie de Behçet. *Revue du rhumatisme*, 77(4), 357-361.
8. **Colucci, M., Cattaneo, M., Martinelli, I., Semeraro, F., Binetti, B. M., & Semeraro, N. (2008).** Mild hyperhomocysteinemia is associated with increased TAFI levels and reduced plasma fibrinolytic potential. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 6(9), 1571-1577.
9. **Dahlbäck, B. (2008).** Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood*, 112(1), 19-27.
10. **Delluc, A., Tromeur, C., Le Ven, F., Guillaud, M., Paleiron, N., Bressollette, L., ... & Le Gal, G. (2016).** Current incidence of venous thromboembolism and comparison with 1998 : a community-based study in Western France. *Thrombosis and haemostasis*, 116(11), 967-974.
11. **Raskob, G. E., Angchaisuksiri, P., Blanco, A. N., Buller, H., Gallus, A., Hunt, B. J., ... & Ozaki, Y. (2014).** Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 34(11), 2363-2371.
12. **White, R. H., Romano, P. S., Zhou, H., Rodrigo, J., & Bargar, W. (1998).** Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. *Archives of Internal Medicine*, 158(14), 1525-1531.
13. **Njonou, S. S., Gnindjio, C. N., Ba, H., Boombhi, J., Musa, J. A., Kuate, M. L., ... & Kingue, S. (2018).** Épidémiologie de la maladie veineuse thromboembolique à Yaoundé : étude transversale en Afrique subsaharienne. *World*, 8(02), 123-132.



14. **Howlett, J., Benzenine, E., Allaert, F. A., Cottenet, J., Fagnoni, P., & Quantin, C. (2019).** Risque de maladie thromboembolique veineuse dans l'année qui suit le diagnostic de cancer du poumon en France. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 67(1), 69-70.
15. **Steering, I. S. T. H. (2014).** Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. *J Thromb Haemost*, 12(10), 1580-1590.
16. **Pintao, M. C., Ribeiro, D. D., Bezemer, I. D., Garcia, A. A., de Visser, M. C., Doggen, C. J., ... & Rosendaal, F. R. (2013).** Protein S levels and the risk of venous thrombosis: results from the MEGA case-control study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 122(18), 3210-3219.
17. **Kearon, C., Akl, E. A., Comerota, A. J., Prandoni, P., Bounameaux, H., Goldhaber, S. Z., ... & Crowther, M. (2012).** Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 141(2), 419-496.
18. **Ekim, M., Ekim, H., Yilmaz, Y. K., Kulah, B., Polat, M. F., & Gocmen, A. Y. (2015).** Study on relationships among deep vein thrombosis, homocysteine & related B group vitamins. *Pakistan journal of medical sciences*, 31(2), 398-402.
19. **Allaert, F. A., & Benzenine, E. (2016).** Incidence hospitalière des taux annuels d'hospitalisation pour maladies thromboemboliques veineuses en France et aux USA. *Journal de gestion et d'economie medicales*, 34(7), 363-371.
20. **Næss, I. A., Christiansen, S. C., Romundstad, P., Cannegieter, S. C., Rosendaal, F. R., & Hammerstrøm, J. (2007).** Incidence and mortality of venous thrombosis: a population based study. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 5(4), 692-699.
21. **Philbrick, J. T., Shumate, R., Siadaty, M. S., & Becker, D. M. (2007).** Air travel and venous thromboembolism: a systematic review. *Journal of general internal medicine*, 22(1), 107-114.
22. **Abdollahi, M., Cushman, M., & Rosendaal, F. R. (2003).** Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thrombosis and haemostasis*, 89(03), 493-498.
23. **Gherzi, C. A. M. (2001).** 1941-2001 : Sesenta años del inicio de los Postgrados Universitarios en la UCV y en Venezuela. *Med Interna (Caracas)*, 17(02), 131-134.
24. **Timp, J. F., Braekkan, S. K., Versteeg, H. H., & Cannegieter, S. C. (2013).** Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 122(10), 1712-1723.
25. **Kyrle, P. A., & Eichinger, S. (2005).** Deep vein thrombosis. *The Lancet*, 365(9465), 1163-1174.
26. **Bezemer, I. D., van der Meer, F. J., Eikenboom, J. C., Rosendaal, F. R., & Doggen, C. J. (2009).** The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Archives of internal medicine*, 169(6), 610-615.
27. **Geerts, W. H., Pineo, G. F., Heit, J. A., Bergqvist, D., Lassen, M. R., Colwell, C. W., & Ray, J. G. (2004).** Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 126(3), 338-400.

28. **Samama, M. M. (2000).** An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical out patients : the Sirius study. *Archives of internal medicine*, 160(22), 3415-3420.
29. **Pottier, P., Hardouin, J. B., Lejeune, S., Jolliet, P., Gillet, B., & Planchon, B. (2009).** Immobilization and the risk of venous thromboembolism. A meta-analysis on epidemiological studies. *Thrombosis research*, 124(4), 468-476.
30. **White, R. H., Zhou, H., & Romano, P. S. (2003).** Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thrombosis and haemostasis*, 90(09), 446-455.
31. **Bulger, C. M., Jacobs, C., & Patel, N. H. (2004).** Epidemiology of acute deep vein thrombosis. *Techniques in vascular and interventional radiology*, 7(2), 50-54.
32. **Kemmeren, J. M., Algra, A., & Grobbee, D. E. (2001).** Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *Bmj*, 323(7305), 131-137.
33. **Minon, J. M., Vasbien, M., Dresse, M. F., & Pintiaux, A. (2016).** Contraception hormonale chez l'adolescente avec thrombophilie biologique. *Belgian Journal of Paediatrics*, 18(2), 173-176.
34. **Lijfering, W. M., Brouwer, J. L. P., Veeger, N. J., Bank, I., Coppens, M., Middeldorp, S., ... & van der Meer, J. (2009).** Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 113(21), 5314-5322.
35. **Berruyer, M., Hanss, M., Ffrench, P., & Dechavanne, M. (2002).** Anomalies constitutionnelles de l'hémostase impliquées dans la thrombose veineuse. *Revue Française des Laboratoires*, 2002(339), 45-52.
36. **Karrati, I., Mouhib, H., Yahyaoui, H., Amaddah, R., Aitameur, M., & Chakour, M. (2019).** Epidemiological Profile of Thrombophilia in Marrakech (Morocco): About 200 Cases. *American Journal of Laboratory Medicine*, 4(5), 79-86.
37. **Borgel, D., & Vieillard-Baron, A. (2011).** La protéine C activée-Une protéine à l'interface de l'inflammation et de la coagulation. *Médecine/sciences*, 27(5), 501-507.
38. **Rahal, H., Radouani, M. A., Knouni, H., & Barkat, A. (2015).** Thrombose veineuse profonde par déficit en protéine C chez un nouveau-né. *Archives de Pédiatrie*, 22(10), 1035-1038.
39. **Kiladjian, J. J., Elkassar, N., Cassinat, B., Hetet, G., Giraudier, S., Balitrand, N., ... & Grandchamp, B. (2006).** Essential thrombocythemias without V617F JAK2 mutation are clonal hematopoietic stem cell disorders. *Leukemia*, 20(6), 1181-1183.
40. **Austin, S. K., & Lambert, J. R. (2008).** The JAK2V617F mutation and thrombosis. *British journal of haematology*, 143(3), 307-320.
41. **Ehrenforth, S., Nemes, L., Mannhalter, C., Rosendaal, F. R., Koder, S., Zoghلامي Rintelen, C., ... & Pabinger, I. (2004).** Impact of environmental and hereditary risk factors on the clinical manifestation of thrombophilia in homozygous carriers of factor V : G1691A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2(3), 430-436.

42. **Guilland, J. C., Favier, A., de Courcy, G. P., Galan, P., & Hercberg, S. (2003).** L'hyperhomocystéinémie: facteur de risque cardiovasculaire ou simple marqueur?: 2. Données épidémiologiques. *Pathologie biologique*, 51(2), 111-121.
43. **Emmanuel, O., Karine, La., & Grégoire, L. G. (2002).** Épidémiologie et facteurs de risque de thrombose veineuse. *Le Courrier de Médecine Vasculaire*, 2(2), 1-11.
44. **Léger, P., Barcat, D., Boccalon, C., Guilloux, J., & Boccalon, H. (2004).** Thromboses veineuses des membres inférieurs et de la veine cave inférieure. *EMC-Cardiologie-Angéiologie*, 1(1), 80-96.
45. **Kroegel, C., & Reissig, A. (2003).** Principle mechanisms underlying venous thromboembolism: epidemiology, risk factors, pathophysiology and pathogenesis. *Respiration*, 70(1), 7-30.
46. **Lensen, R., Rosendaal, F., Vandenbroucke And, J., & Bertina, R. (2000).** Factor V Leiden: the venous thrombotic risk in thrombophilic families. *British journal of haematology*, 110(4), 939-945.
47. **McKinley, W. O., Jackson, A. B., Cardenas, D. D., & Michael, J. (1999).** Long-term medical complications after traumatic spinal cord injury : à regional model systems analysis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 80(11), 1402-1410.
48. **Line, B. R. (2001).** Pathophysiology and diagnosis of deep venous thrombosis. In *Seminars in nuclear medicine*, 31(2), 90-101.
49. **Goldhaber, S. Z. (1998).** Clinical overview of venous thromboembolism. *Vascular Medicine*, 3(1), 35-40.
50. **Merli, G. J. (2006).** Pathophysiology of venous thrombosis, thrombophilia, and the diagnosis of deep vein thrombosis–pulmonary embolism in the elderly. *Clinics in geriatric medicine*, 22(1), 75-92.
51. **Elalamy, I. (2005).** Anomalies de l'hémostase et maladies vasculaires hépatiques. *La Lettre de l'hépto-gastroentérologue*, 8(5), 207-213.
52. **Rosendaal, F. R. (2005).** Venous thrombosis: the role of genes, environment, and behavior. *ASH Education Program Book*, 2005(1), 1-12.
53. **Elalamy, I., Verdy, E., Gerotziafas, G., & Hatmi, M. (2008).** Physiopathogénie de la maladie thromboembolique veineuse au cours du cancer. *Pathologie biologique*, 56(4), 184-194.
54. **Pavic, M., Debourdeau, P., Aletti, M., Farge-Bancel, D., & Rousset, H. (2006).** Maladie veineuse thromboembolique et cancer. *La Revue de médecine interne*, 27(4), 313-322.
55. **Lapostolle, F., Lapandry, C., & Adnet, F. (2012).** Accidents thromboemboliques et voyages aériens. *La Presse Médicale*, 41(3), 234-238.
56. **Mabrouk, B., Anis, C., Hassen, D., Leila, A., Daoud, S., Hichem, K., ... & Mounir, B. (2014).** Pulmonary thromboembolism: incidence, physiopathology, diagnosis and treatment. *La Tunisie medicale*, 92(7), 435-447.
57. **Bagot, C. N., & Arya, R. (2008).** Virchow and his triad: a question of attribution. *British journal of haematology*, 143(2), 180-190.
58. **Torbicki, A., Perrier, A., Konstantinides, S., Agnelli, G., Galiè, N., ... & Janssens, U. (2008).** Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 29(18), 2276-2315.

59. **Hermanides, J., Cohn, D. M., Devries, J. H., Kamphuisen, P. W., Huijgen, R., Meijers, J. C. M., ... & Büller, H. R. (2009).** Venous thrombosis is associated with hyperglycemia at diagnosis: a case-control study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 7(6), 945-949.
60. **Wolberg, A. S., Rosendaal, F. R., Weitz, J. I., Jaffer, I. H., Agnelli, G., Baglin, T., & Mackman, N. (2015).** Venous thrombosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(1), 1-17.
61. **Armand-Perroux, A., & Barrellier, M. T. (2008).** La thrombose veineuse : quoi de neuf?. *Réanimation*, 17(8), 736-744.
62. **Satger, B., Blaise, S., Fontaine, M., Yver, J., Allenet, B., Baudrant, M., ... & Bosson, J. L. (2009).** Éducation thérapeutique des patients traités par anticoagulants oraux antivitamines K. *La Presse Médicale*, 38(12), 1780-1787.
63. **Bahloul, M., Regaieg, K., Chtara, K., Turki, O., Baccouch, N., Chaari, A., & Bouaziz, M. (2017).** Les complications thromboemboliques post-traumatique : incidence, facteurs de risques, physiopathologie et prévention. In *Annales de Cardiologie et d'Angéologie*, 66(2), 92-101.
64. **Meyer, G., & Sanchez, O. (2004).** Embolie pulmonaire. *EMC-Anesthésie-Réanimation*, 1(1), 54-68.
65. **Huisman, M. V., Barco, S., Cannegieter, S. C., Le Gal, G., Konstantinides, S. V., Reitsma, P. H., Rodger, M., Vonk Noordegraaf, A., & Klok, F. A. (2018).** Pulmonary embolism. *Nature reviews. Disease primers*, 4(18028), 1-18.
66. **Sevestre, M. A., Quashié, C., Genty, C., Rolland, C., Quere, I., Bosson, J. L., & Optimev study investigators. (2010).** Clinical presentation and mortality in pulmonary embolism: the Optimev study. *Journal des maladies vasculaires*, 35(4), 242-249.
67. **Righini, M. P., Fontana, P., & Mazzolai, L. (2016).** La maladie thromboembolique veineuse : une pathologie souvent oubliée. *Revue médicale suisse*, 12(542), 2099-2100.
68. **Naibe, D. T., Samadoulougou, A., Kabore, H., Yameogo, R. A., Millogo, G., Yameogo, N. V., ... & Zabsonre, P. (2014).** Pratique de la prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse: enquête réalisée auprès des professionnels de santé de la ville de Ouagadougou. *The Pan African Medical Journal*, 19(395), 1-6.
69. **Stein, P. D., & Henry, J. W. (1997).** Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest*, 112(4), 974-979.
70. **Adam, S. S., Key, N. S., & Greenberg, C. S. (2009).** D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 113(13), 2878-2887.
71. **Planquette, B., Belmont, L., Meyer, G., & Sanchez, O. (2011).** Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'embolie pulmonaire grave. *Revue des maladies respiratoires*, 28(6), 778-789.
72. **Laroche, J. P. (2016).** L'art de l'écho-Doppler veineux en 2016. *Journal des Maladies Vasculaires*, 41(2), 118-119.
73. **Mismetti, P. (2015).** Prise en charge initiale de la maladie veineuse thromboembolique. *La revue du praticien*, 65(2), 193-198.

74. **Sanchez, O., Benhamou, Y., Bertoletti, L., Constant, J., Couturaud, F., Delluc, A., ... & Girard, P. (2019).** Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge de la maladie veineuse thromboembolique chez l'adulte. Version courte. *Revue des Maladies Respiratoires*, 36(2), 249-283.
75. **Faure, S. (2013).** Antivitamines k. *Actualités Pharmaceutiques*, 52(524), 57-61.
76. **Lambert, C. (2016).** Noacs et maladie thrombo-embolique veineuse : « translating clinical trials into daily practice » by an international expert, professor giancarlo Agnelli. *Louvain médical*, 135(6), 344-351.
77. **Harris, T., & Meek, S. (2005).** When should we thrombolysate patients with pulmonary embolism? A systematic review of the literature. *Emergency medicine journal*, 22(11), 766-771.
78. **Verkimpe, M., Bertoletti, L., Jardel, S., Giraud, M., Gay, F., Hot, A., ... & Lega, J. C. (2019).** Thromboses de la veine cave inférieure : une étude rétrospective cas contrôle de 165 patients. *La Revue de Médecine Interne*, 40(1), 57-58.
79. **Morel, J., & Righini, M. P. (2014).** Place des filtres caves dans le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse. *Revue médicale suisse*, 10(416), 343-346.
80. **Leclerc-Foucras, S., Mertes, P. M., & N'Guyen, P. (2005).** Quels sont les moyens thérapeutiques (physiques, mécaniques, médicamenteux) disponibles et leurs modalités de surveillance ? In *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*, 24(8), 862-870.
81. **Amrane, M., Begag, S., Houcher, Z., Houcher, B., Touabti, A., Nasri, R., ... & Khattabi, S. (2014).** Plasma total homocysteine levels and other biochemical parameters in Algerian patients with deep vein thrombosis. *Pteridines*, 25(4), 69-74.
82. **Schalinske, K. L., & Smazal, A. L. (2012).** Homocysteine imbalance: a pathological metabolic marker. *Advances in nutrition*, 3(6), 755-762.
83. **Levasseur, R. (2009).** Tissu osseux et hyperhomocystéinémie. *Revue du rhumatisme*, 76(5), 390-396.
84. **Lebreton, A., Bonneau, C., Bouvier, D., Albert, A., Ughetto, S., Mulliez, A., ... & Fogli, A. (2009).** Dosage de l'homocystéine plasmatique, comparaison de deux méthodes: CLHP versus immunonéphélométrie. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 24(3), 155-159.
85. **Finkelstein, J. D., & Martin, J. J. (2000).** Homocysteine. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 32(4), 385-389.
86. **Haleng, J., Pincemail, J., Defraigne, J. O., Charlier, C., & Chapelle, J. P. (2007).** Le stress oxydant. *Revue médicale de Liège*, 62(10), 628-638.
87. **Castro, R., Rivera, I., Blom, H. J., Jakobs, C., & De Almeida, I. T. (2006).** Homocysteine metabolism, hyperhomocysteinaemia and vascular disease: an overview. *Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*, 29(1), 3-20.
88. **Balogou, A. A. K., Assogba, K., Apetse, K., & Belo, M. (2019).** Hyperhomocystéinémie: intérêt de la supplémentation vitaminique en prévention primaire et secondaire des AVC?. *Revue Neurologique*, 175(1), 164-173.
89. **Blacher, J., Czernichow, S., Horreliou, M. H., CONARD, J., & David, P. (2005).** Homocystéine, acide folique, vitamines du groupe B et risque cardiovasculaire. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*, 98(2), 145-152.
90. **Mouchabac, S. (2008).** Homocystéine, hyperhomocystéinémie et dépression. *Neuropsychiatrie : Tendances et débats*, 32(1), 9-18.

91. **Faeh, D., Chiolero, A., & Paccaud, F. (2006).** Homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: should we (still) worry about it?. *Swiss medical weekly*, 136(47-48), 745-756.
92. **Jaeger, C., Fraoucene, N., Voronska, E., & Cherin, P. (2010).** Rôle de l'homocystéine en pathologie. *Médecine & longévité (Print)*, 2(2), 73-86.
93. **Fraoucene, N., Voronska, E., & Cherin, P. (2010).** Rôle de l'homocystéine en pathologie. *Médecine & Longévité*, 2(2), 73-86.
94. **Mudd, S. H., Finkelstein, J. D., Refsum, H., Ueland, P. M., Malinow, M. R., Lentz, S. R., ... & Blom, H. J. (2000).** Homocysteine and its disulfide derivatives: a suggested consensus terminology. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 20(7), 1704-1706.
95. **Jakubowski, H. (2006).** Pathophysiological consequences of homocysteine excess. *The Journal of nutrition*, 136(6), 1741-1749.
96. **Kožich, V., Krijt, J., Sokolová, J., Melenovská, P., Ješina, P., Vozdek, R., ... & Kraus, J. P. (2016).** Thioethers as markers of hydrogen sulfide production in homocystinurias. *Biochimie*, 100(126), 14-20
97. **Yi, F., & Li, P. L. (2008).** Mechanisms of homocysteine-induced glomerular injury and sclerosis. *American journal of nephrology*, 28(2), 254-264.
98. **Selhub, J. (1999).** Homocysteine metabolism. *Annual review of nutrition*, 19(1), 217-246.
99. **Guéant, J. L., Caillerez-Fofou, M., Battaglia-Hsu, S., Alberto, J. M., Freund, J. N., Dulluc, I., ... & Namour, F. (2013).** Molecular and cellular effects of vitamin B12 in brain, myocardium and liver through its role as co-factor of methionine synthase. *Biochimie*, 95(5), 1033-1040.
100. **Refsum, H., Ueland, P. M., Nygård, O., & Vollset, S. E. (1998).** Homocysteine and cardiovascular disease. *Annual review of medicine*, 49(1), 31-62.
101. **Oussalah, A., Guéant, J. L., & Peyrin Biroulet, L. (2011).** Meta analysis: hyperhomocysteinaemia in inflammatory bowel diseases. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 34(10), 1173-1184.
102. **Zittoun, J. (1998).** Homocystéine et pathologie vasculaire. *Hématologie*, 4(1), 7-16.
103. **Troen, A. M., Lutgens, E., Smith, D. E., Rosenberg, I. H., & Selhub, J. (2003).** The atherogenic effect of excess methionine intake. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(25), 15089-15094.
104. **Guéant, J. L., Namour, F., Guéant-Rodriguez, R. M., & Daval, J. L. (2013).** Folate and fetal programming: a play in epigenomics?. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 24(6), 279-289.
105. **Ohrvik, V. E., & Witthoft, C. M. (2011).** Human folate bioavailability. *Nutrients*, 3(4), 475-490.
106. **Visentin, M., Diop-Bove, N., Zhao, R., & Goldman, I. D. (2014).** The intestinal absorption of folates. *Annual review of physiology*, 76(2), 251-274.
107. **Gregory III, J. F. (2001).** Case study: folate bioavailability. *The Journal of nutrition*, 131(4), 1376-1382.
108. **Girard, C. L., & Remond, D. (2003).** Net flux of folates and vitamin B12 through the gastrointestinal tract of sheep. *Canadian journal of animal science*, 83(2), 273-278.
109. **Stover, P. J. (2004).** Physiology of folate and vitamin B 12 in health and disease. *Nutrition reviews*, 62(1), 3-12.

110. **Lucock, M. (2000).** Folic acid: nutritional biochemistry, molecular biology, and role in disease processes. *Molecular genetics and metabolism*, 71(1-2), 121-138.
111. **Brauer, P. R., & Tierney, B. J. (2004).** Consequences of elevated homocysteine during embryonic development and possible modes of action. *Current pharmaceutical design*, 10(22), 2719-2732.
112. **Farrell, C. J. L., Kirsch, S. H., & Herrmann, M. (2013).** Red cell or serum folate: what to do in clinical practice?. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 51(3), 555-569.
113. **Chen, P., Poddar, R., Tipa, E. V., Dibello, P. M., Moravec, C. D., Robinson, K., ... & Jacobsen, D. W. (1999).** Homocysteine metabolism in cardiovascular cells and tissues : Implications for hyperhomocysteinemia and cardiovascular disease. *Advances in Enzyme Regulation*, 39(1), 93-109.
114. **Lemoine, M., Grangé, S., & Guerrot, D. (2019).** Atteintes rénales au cours du déficit en cobalamine C. *Néphrologie & Thérapeutique*, 15(4), 201-214.
115. **Braillard, O., Casini, A., Samaii, K., Rufenacht, P., & Junod Perron, N. (2012).** Hypovitaminose B12 : quoi de neuf ?. *Revue médicale suisse*, 8(355), 1805-1810.
116. **Le Guyader, M., & Garçon, L. (2019).** Les vitamines B9 et B12: rôle métabolique, étiologies et conséquences des carences, méthodes d'exploration et recommandations nutritionnelles. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2019(514), 55-64.
117. **Ganesan, T., Khadra, M. H., Wallis, J., & Neal, D. E. (2002).** Vitamin B12 malabsorption following bladder reconstruction or diversion with bowel segments. *ANZ journal of surgery*, 72(7), 479-482.
118. **Seetharam, B., Bose, S., & Li, N. (1999).** Cellular import of cobalamin (Vitamin B-12). *The Journal of nutrition*, 129(10), 1761-1764.
119. **Le Guenno, G., & Quilliot, D. (2014).** Conduite à tenir devant une carence en vitamine B12 (cobalamine). *Nutrition clinique et métabolisme*, 28(2), 130-134.
120. **Trabetti, E. (2008).** Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardio-cerebrovascular risk. *Journal of applied genetics*, 49(3), 267-282.
121. **Bottiglieri, T. (2005).** Homocysteine and folate metabolism in depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29(7), 1103-1112.
122. **Aubard, Y., Darodes, N., Cantaloube, M., Aubard, V., Diallo, D., & Teissier, M. P. (2000).** Hyperhomocystéinémie et grossesse : une association dangereuse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 29(4), 363-372.
123. **Stea, T. H., Mansoor, M. A., Wandel, M., Uglem, S., & Frølich, W. (2008).** Changes in predictors and status of homocysteine in young male adults after a dietary intervention with vegetables, fruits and bread. *European journal of nutrition*, 47(4), 201-209.
124. **Stanislawska-Sachadyn, A., Woodside, J. V., Brown, K. S., Young, I. S., Murray, L., McNulty, H., ... & Mitchell, L. E. (2008).** Evidence for sex differences in the determinants of homocysteine concentrations. *Molecular genetics and metabolism*, 93(4), 355-362.
125. **Leclerc, D., & Rozen, R. (2007).** Génétique moléculaire de MTHFR-Les polymorphismes ne sont pas tous bénins. *Médecine/sciences*, 23(3), 297-302.

126. **Van der Put, N. M., Gabreëls, F., Stevens, E. M., Smeitink, J. A., Trijbels, F. J., Eskes, T. K., ... & Blom, H. J. (1998).** A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural-tube defects?. *The American Journal of Human Genetics*, 62(5), 1044-1051.
127. **Kahn, S. R., Platt, R., McNamara, H., Rozen, R., Chen, M. F., Genest Jr, J., ... & Masse, A. (2009).** Inherited thrombophilia and preeclampsia within a multicenter cohort: the Montreal Preeclampsia Study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 200(2), 151-159.
128. **Kruger, W. D. (2017).** Cystathionine  $\beta$ -synthase deficiency: of mice and men. *Molecular genetics and metabolism*, 121(3), 199-205.
129. **Ches' Nique, M. P., Zatarain, J. R., Nicholls, M. E., Porter, C., Widen, S. G., Thanki, K., ... & Hellmich, J. L. (2017).** Upregulation of cystathionine- $\beta$ -synthase in colonic epithelia reprograms metabolism and promotes carcinogenesis. *Cancer research*, 77(21), 5741-5754.
130. **Brosnan, J. T., & Brosnan, M. E. (2006).** The sulfur-containing amino acids: an overview. *The Journal of nutrition*, 136(6), 1636-1640.
131. **Morris, A. A., Kožich, V., Santra, S., Andria, G., Ben-Omran, T. I., Chakrapani, A. B., ... & Janssen, M. C. (2017).** Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *Journal of inherited metabolic disease*, 40(1), 49-74.
132. **Zittoun, J. (1996).** Cobalamines : actualisation des données métaboliques, cliniques, diagnostiques et thérapeutiques. *Hématologie*, 2(2), 119-129.
133. **Loup-Leuciuc, A., Loup, P. J., Lombardi, T., & Samson, J. (2011).** Carence en vitamine B12 (1re partie): mise au point. *Médecine Buccale Chirurgie Buccale*, 17(3), 211-224.
134. **Jacques, P. F., Bostom, A. G., Selhub, J., Rich, S., Ellison, R. C., Eckfeldt, J. H., ... & Rozen, R. (2003).** Effects of polymorphisms of methionine synthase and methionine synthase reductase on total plasma homocysteine in the NHLBI Family Heart Study. *Atherosclerosis*, 166(1), 49-55.
135. **Kothekar, M. A. (2007).** Practitioners section-Homocysteine in cardiovascular disease: A culprit or an innocent bystander?. *Indian journal of medical sciences*, 61(6), 361-371.
136. **Jaykar, R. D., Jadhav, S. C., & Chhabra, N. (2020).** Prospective study of relationship between deep vein thrombosis and homocysteine related group B vitamins. *International Journal of Surgery*, 4(3), 159-163.
137. **Refsum, H., Smith, A. D., Ueland, P. M., Nexø, E., Clarke, R., McPartlin, J., ... & Scott, J. M. (2004).** Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clinical chemistry*, 50(1), 3-32.
138. **Ueland, P. M., Hustad, S., Schneede, J., Refsum, H., & Vollset, S. E. (2001).** Biological and clinical implications of the MTHFR C677T polymorphism. *Trends in pharmacological sciences*, 22(4), 195-201.
139. **Refsum, H., Nurk, E., Smith, A. D., Ueland, P. M., Gjesdal, C. G., Bjelland, I., ... & Vollset, S. E. (2006).** The Hordaland Homocysteine Study: a community-based study of homocysteine, its determinants, and associations with disease. *The Journal of nutrition*, 136(6), 1731-1740.



140. **Laufer, E. M., Hartman, T. J., Baer, D. J., Gunter, E. W., Dorgan, J. F., Campbell, W. S., ... & Taylor, P. R. (2004).** Effects of moderate alcohol consumption on folate and vitamin B 12 status in postmenopausal women. *European journal of clinical nutrition*, 58(11), 1518-1524.
141. **Dierkes, J., Westphal, S., & Luley, C. (1999).** Serum homocysteine increases after therapy with fenofibrate or bezafibrate. *The Lancet*, 354(9174), 219-220.
142. **Bostom, A. G., & Lathrop, L. (1997).** Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease : prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney international*, 52(1), 10-20.
143. **Roubenoff, R., Dellaripa, P., Nadeau, M. R., Abad, L. W., Muldoon, B. A., Selhub, J., & Rosenberg, I. H. (1997).** Abnormal homocysteine metabolism in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 40(4), 718-722.
144. **De Bree, A., Verschuren, W. M., Kromhout, D., Kluijtmans, L. A., & Blom, H. J. (2002).** Homocysteine determinants and the evidence to what extent homocysteine determines the risk of coronary heart disease. *Pharmacological reviews*, 54(4), 599-618.
145. **Widner, B., Leblhuber, F., Frick, B., Laich, A., Artner-Dworzak, E., & Fuchs, D. (2002).** Moderate hyperhomocysteinaemia and immune activation in Parkinson's disease. *Journal of neural transmission*, 109(12), 1445-1452.
146. **Undas, A., Williams, E. B., Butenas, S., Orfeo, T., & Mann, K. G. (2001).** Homocysteine inhibits inactivation of factor Va by activated protein C. *Journal of Biological Chemistry*, 276(6), 4389-4397.
147. **Den Heijer, M., Lewington, S., & Clarke, R. (2005).** Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta analysis of published epidemiological studies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 3(2), 292-299.
148. **Pirot, A., Nadler, F., Perez, N., & Jacotot, B. (1996).** L'homocysteine : ses liens avec les maladies cardiovasculaires ischémiques. *La Revue de médecine interne*, 17(1), 34-45.
149. **Perla-Kaján, J., Twardowski, T., & Jakubowski, H. (2007).** Mechanisms of homocysteine toxicity in humans. *Amino acids*, 32(4), 561-572.
150. **Delluc, A., Le Ven, F., Mottier, D., & Le Gal, G. (2012).** Épidémiologie et facteurs de risque de la maladie veineuse thromboembolique. *Revue des maladies respiratoires*, 29(2), 254-266.
151. **Diedhiou, D., Sarr, A., Ndour-Mbaye, N. M., Ka-Cisse, M., & Diop, S. N. (2012).** Phlébite des membres inférieurs en médecine interne Aspects épidémiologiques, cliniques et étiologiques A propos de 40 cas dakarois. *Médecine d'Afrique noire*, 59(3), 172-176.
152. **Ikama, S. M., Nkoua, M. F., Gombet, T. R., Makani, J., Mongo-Ngamami, S., Ondze-Kafata, L. I., ... & Kimbally-Kaky, G. (2016).** Évaluation du risque de maladie thromboembolique veineuse et de sa prévention chez des patients hospitalisés à Brazzaville. *Journal des Maladies Vasculaires*, 41(3), 182-187.
153. **Znazen, R., Guermazi, S., & Karoui, M. (2007).** Association de deux facteurs de risque thrombotique: facteur V Leiden et hyperhomocystéinémie. À propos d'un cas. *Pathologie Biologie*, 55(3-4), 163-166.

154. **Raveloson, N., Vololontiana, M., Rakotoarivony, S., Razafindratafika, A. C. F., Rabearivony, N., & Sztark, F. (2011).** Aspects épidémiocliniques et évolutives des maladies thromboemboliqueveineuse à l'Unité de Cardiologie du CHU Antananarivo. *Revue d'Anesthésie-Réanimation et de Médecine d'Urgence*, 3(1), 35-39.
155. **Kane, A., Pessinaba, S., Sanogo, A., Ndiaye, M., & Mbaye, A. (2011).** Maladie thrombo-embolique veineuse et infection à VIH : étude prospective à propos de 78 cas colligés à Dakar. *Angéiologie (Paris)*, 63(2), 82-89.
156. **Salah, R. B., Frikha, F., Kaddour, N., Saidi, N., Snoussi, M., Marzouk, S., ... & Bahloul, Z. (2014).** Profil étiologiques des thromboses veineuses profondes en milieu de médecine interne : une étude rétrospective de 318 cas. In *Annales de cardiologie et d'angéiologie*, 63(1), 11-16.
157. **Adjenou, K., Tchaou, M., Sonhaye, L., Djagnikpo, O., Agoda-Koussema, L., Damorou, F., ... & Pessinaba, S. (2014).** Echographie Doppler Couleur (EDC) dans la Thrombose Veineuse Profonde (TVP) des Membres Inférieurs (MI) à Lomé (Togo). *Journal Africain d'Imagerie Médicale*, 3(9), 1-8.
158. **Samama, C. M., Orliaguet, G., Sztark, F., & Perrotin, D. (2001).** Prévention de la maladie thromboembolique en réanimation : méthodes mécaniques et moyens médicamenteux ; indications et contre-indications. *Réanimation*, 10(5), 462-472.
159. **Rastel, D. (2019).** Place de la compression médicale dans la prévention de la maladie thromboembolique veineuse. *Sang Thrombose Vaisseaux*, 31(1), 10-14.
160. **Long, A. (2015).** Quel est le risque de maladie veineuse thrombo-embolique en cas d'épisode artériel ? *Journal des Maladies Vasculaires*, 40(2), 88-89.
161. **Umesh, Y., Mahemuti, A., & Zhou, X. H. (2013).** Smoking is a risk factor for venous thromboembolism. *Chinese medical journal*, 126(16), 3177-3180.
162. **Tapson, V. F. (2005).** The role of smoking in coagulation and thromboembolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2(1), 71-77.
163. **Tsai, A. W., Cushman, M., Rosamond, W. D., Heckbert, S. R., Polak, J. F., & Folsom, A. R. (2002).** Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence : the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Archives of internal medicine*, 162(10), 1182-1189.
164. **Heit, J. A., Leibson, C. L., Ashrani, A. A., Petterson, T. M., Bailey, K. R., & Melton III, L. J. (2009).** Is diabetes mellitus an independent risk factor for venous thromboembolism? A population-based case-control study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 29(9), 1399-1405.
165. **Petrauskiene, V., Falk, M., Waernbaum, I., Norberg, M., & Eriksson, J. W. (2005).** The risk of venous thromboembolism is markedly elevated in patients with diabetes. *Diabetologia*, 48(5), 1017-1021.
166. **Picard, F., Adjedj, J., & Varenne, O. (2017).** Le diabète, une pathologie prothrombotique. In *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, 66(6), 385-392.
167. **Fofana, D., Maiga, A. K., Sanogo, S., Diallo, S., Doumbia, C. T., Sidibe, S., ... & Diarra, M. B. (2019).** Facteurs de Risque et Pronostic de la Maladie Veineuse Thromboembolique dans le Service de Cardiologie du CHU Mère-Enfant (CHU-ME) « le Luxembourg ». *Health Sciences and Disease*, 20(6), 66-68.

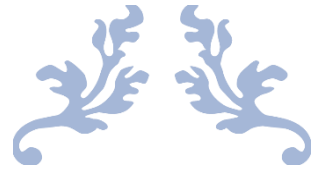
168. **Sanchez, O., Humbert, M., Sitbon, O., Nunes, H., Garcia, G., & Simonneau, G. (2002).** Hypertension artérielle pulmonaire associée aux connectivites. *La Revue de médecine interne*, 23(1), 41-54.
169. **Bergmann, J. F., Lloret-Linares, C., Rami, A., Cohen, A. T., Garay, R. P., Kakkar, A. K., ... & Anderson, F. A. (2011).** Risque thromboembolique veineux et pratique de prévention hospitalière : résultats obtenus en France de l'étude internationale ENDORSE. *La Presse Médicale*, 40(12), 528-537.
170. **Faber, D. R., De Groot, P. G., & Visseren, F. L. J. (2009).** Role of adipose tissue in haemostasis, coagulation and fibrinolysis. *Obesity Reviews*, 10(5), 554-563.
171. **Darvall, K. A. L., Sam, R. C., Silverman, S. H., Bradbury, A. W., & Adam, D. J. (2007).** Obesity and thrombosis. *European journal of vascular and endovascular surgery*, 33(2), 223-233.
172. **Mahé, I., & Chidiac, J. (2014).** Cancer et récurrence thromboembolique veineuse : non-respect des recommandations de traitement. *Bulletin du cancer*, 101(3), 295-301.
173. **Felber, M., Rozet, F., Droupy, S., Misraï, V., Smadja, D. M., & Rouprêt, M. (2019).** Maladie thromboembolique veineuse et cancers urologiques : épidémiologie et prise en charge thérapeutique. *Progrès en urologie*, 29(1), 1-11.
174. **Gerotziapas, G. T., & Elalamy, I. (2016).** Risque thromboembolique en oncologie : réalités, actualités et perspectives. *Bulletin du Cancer*, 103(9), 764-775.
175. **Eichinger, S. (2003).** Homocysteine, vitamin B6 and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Pathophysiology of haemostasis and thrombosis*, 33(5-6), 342-344.
176. **Borson-Chazot, F., Guadagnino, L., Bernard, S., & Moulin, P. (1999).** Hyperhomocystéinémie et risque vasculaire. *Act Med Int*, 3(1), 31-34.
177. **Ray, J. G., Shmorgun, D., & Chan, W. S. (2002).** Common C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene and the risk of venous thromboembolism: meta-analysis of 31 studies. *Pathophysiology of haemostasis and thrombosis*, 32(2), 51-58.
178. **Harpel, P. C., Zhang, X., & Borth, W. (1996).** Homocysteine and hemostasis: pathogenetic mechanisms predisposing to thrombosis. *The Journal of nutrition*, 126(4), 1285-1289.
179. **Ravari, H., Zafarghandi, M. R., Alvandfar, D., & Saadat, S. (2009).** Serum homocysteine in deep venous thrombosis, peripheral atherosclerosis and healthy Iranians: a case-control study. *Pakistan journal of biological sciences : PJBS*, 12(14), 1019-1024.
180. **Brattström, L., Tengborn, L., Lagerstedt, C., Israelsson, B., & Hultberg, B. (1991).** Plasma homocysteine in venous thromboembolism. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*, 21(1), 51-57.
181. **Ridker, P. M., Hennekens, C. H., Selhub, J., Miletich, J. P., Malinow, M. R., & Stampfer, M. J. (1997).** Interrelation of hyperhomocyst (e) inemia, factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism. *Circulation*, 95(7), 1777-1782.
182. **Traoré, A. K., Traoré, D., Diallo, S., Ongoïba, N., & Koumaré, A. K. (2011).** Companions of surgical patients at the university hospital of Point G, Bamako. *Le Mali medical*, 26(4), 1-4.

183. **Sangaré, I., Menta, I., Ba, H. O., Sidibé, N., Sogodogo, A., & Sanogo, K. M. (2015).** Thrombophlébite des membres dans le service de cardiologie du CHU Gabriel Touré. *Mali Médical*, 30(1), 3-6.
184. **Lip, G. Y., & Gibbs, C. R. (1999).** Does heart failure confer a hypercoagulable state ? Virchow's triad revisited. *Journal of the American College of Cardiology*, 33(5), 1424-1426.
185. **Müller-Bühl, U., Leutgeb, R., Engeser, P., Achankeng, E. N., Szecsenyi, J., & Laux, G. (2012).** Varicose veins are a risk factor for deep venous thrombosis in general practice patients. *Vasa*, 41(5), 360-365.
186. **Heit, J. A., Silverstein, M. D., Mohr, D. N., Petterson, T. M., O'Fallon, W. M., & Melton, L. J. (2000).** Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Archives of internal medicine*, 160(6), 809-815.
187. **Yasim, A., Kilinc, M., Aral, M., Oksuz, H., Kabalci, M., Eroglu, E., & Imrek, S. (2008).** Serum concentration of procoagulant, endothelial and oxidative stress markers in early primary varicose veins. *Phlebology*, 23(1), 15-20.
188. **Chui, C. H., Lau, F. Y., Wong, R., Soo, O. Y., Lam, C. K., Lee, P. W., ... & Lam, W. K. (2001).** Vitamin B12 deficiency—need for a new guideline. *Nutrition*, 17(11-12), 917-920.
189. **Marie, I., Sibert, L., Roussel, F., Hellot, M. F., Lechevallier, J., & Weber, J. (2005).** Le test de concordance de script : un nouvel outil d'évaluation du raisonnement et de la compétence clinique en médecine interne ? *La revue de médecine interne*, 26(6), 501-507.
190. **Pio, M., Baragou, S., Afassinou, Y., Atta, S., Hachimou, A., Ehlan, K., ... & Danorouf, F. (2013).** Actualité sur la maladie thromboembolique veineuse au CHU Sylvanus Olympio de Lomé. *Journal de la Recherche Scientifique de l'Université de Lomé*, 15(1), 93-100.
191. **Benhamou, Y., Marie, I., David, N., Gbaguidi, X., Cailleux, N., Peillon, C., ... & Lévesque, H. (2011).** Les thromboses veineuses profondes des membres supérieurs. *La Revue de médecine interne*, 32(9), 567-574.
192. **Coulibaly, S., Menta, I., Diall, I. B., Ba, H. O., Diakité, M., Sidibé, S., ... & Touré, K. (2018).** Maladie Thromboembolique Veineuse dans le Service de Cardiologie du CHU du Point G à Bamako. *Cancer*, 14(16), 27-30.
193. **Mcrae, S., Tran, H., Schulman, S., Ginsberg, J., & Kearon, C. (2006).** Effect of patient's sex on risk of recurrent venous thromboembolism: a meta-analysis. *The Lancet*, 368(9533), 371-378.
194. **Kyrle, P. A., Minar, E., Bialonczyk, C., Hirschl, M., Weltermann, A., & Eichinger, S. (2004).** The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *New England Journal of Medicine*, 350(25), 2558-2563.
195. **Dioum, M. (2017).** Les thromboses vineuses des membres : aspects épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs : étude rétrospective sur une période de 09 ans à propos de 148 cas colligés au service de cardiologie de l'hôpital général de grand Yoff de Dakkar. *Revue Africaine et Malgache de Recherche Scientifique/Sciences de la Santé*, 5(1), 79-82.

196. **Hainaut, P., Jaumotte, C., Verhelst, D., Wallemacq, P., Gala, J. L., Lavenne, E., ... & Moriau, M. (2002).** Hyperhomocysteinemia and venous thromboembolism: a risk factor more prevalent in the elderly and in idiopathic cases. *Thrombosis research*, 106(2), 121-125.
197. **González, Y., Souto, J. C., Mateo, J., Córdoba, A., Blanco-Vaca, F., & Fontcuberta, J. (1998).** Moderate hyperhomocysteinemia is a highly prevalent defect in Spanish patients with venous thromboembolic disease. *Haematologica*, 83(12), 1126-1127.
198. **Den Heijer, M., Rosendaal, F. R., Blom, H. J., Gerrits, W. B., & Bos, G. M. (1998).** Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis. *Thrombosis and haemostasis*, 80(12), 874-877.
199. **Houcher, Z., Houcher, B., Touabti, A., Begag, S., Öztürk, A., Egin, Y., ... & Djabi, F. (2010).** Hyperhomocysteinemia and C677T Polymorphism of Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene in Patients with Cardiovascular Disease. *Pteridines*, 21(1), 103-109.
200. **Omar, S., Ghorbel, I. B., Feki, H., Souissi, M., Feki, M., Houman, H., & Kaabachi, N. (2007).** Hyperhomocysteinemia is associated with deep venous thrombosis of the lower extremities in Tunisian patients. *Clinical biochemistry*, 40(1-2), 41-45.
201. **Qiu, L., Yan, S. K., & Song, Y. H. (2003).** Hyperhomocysteinemia and deep-vein thrombosis. *Zhongguo yi xue ke xue yuan xue bao. Acta Academiae Medicinae Sinicae*, 25(6), 706-709.
202. **Simioni, P., Prandoni, P., Burlina, A., Tormene, D., Sardella, C., Ferrari, V., ... & Girolami, A. (1996).** Hyperhomocysteinemia and Deep-Vein Thrombosis A Case-Control Study. *Thrombosis and haemostasis*, 76(6), 883-886.
203. **Cattaneo, M. (1997).** Hyperhomocysteinemia: a risk factor for arterial and venous thrombotic disease. *International Journal of Clinical and Laboratory Research*, 27(2-4), 139-144.
204. **Cattaneo, M. (2006).** Hyperhomocysteinemia and venous thromboembolism. In *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 32(7), 716-723.
205. **Quéré, I., Perneger, T. V., Zittoun, J., Bellet, H., Gris, J. C., Daurès, J. P., ... & Bounameaux, H. (2002).** Red blood cell methylfolate and plasma homocysteine as risk factors for venous thromboembolism: a matched case-control study. *The Lancet*, 359(9308), 747-752.
206. **Bienvenu, T., Ankri, A., Chadeaux, B., & Kamoun, P. (1991).** Plasma homocysteine assay in the exploration of thrombosis in young subjects. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*, 20(21), 985-988.
207. **Oger, E., Lacut, K., Le Gal, G., Couturaud, F., Guenet, D., Abalain, J. H., ... & EDITH Collaborative Study Group. (2006).** Hyperhomocysteinemia and low B vitamin levels are independently associated with venous thromboembolism : results from the EDITH study : a hospital based case-control study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 4(4), 793-799.
208. **Khammar, Z., Berrady, R., Boukhrissa, A., Lamchacht, L., Amrani, K., Rabhi, S., & Bono, W. (2011).** Thrombose intracardiaque au cours de la maladie de Behçet : étude de trois observations. *Journal des maladies vasculaires*, 36(4), 270-273.

209. **Abecassis, L., Padin, S., Soni, T., & Le Bihan, F. (2004).** Homocysteine and diagnostic tests for thrombophilias. *IMMUNOANALYSE ET BIOLOGIE SPECIALISEE*, 19(2), 83-88.
210. **Eichinger, S., Stümpflen, A., Hirschl, M., Bialonczyk, C., Herkner, K., Stain, M., ... & Kyrle, P. A. (1998).** Hyperhomocysteinemia is a risk factor of recurrent venous thromboembolism. *Thrombosis and haemostasis*, 80(10), 566-569.
211. **Yang, B., Fan, S., Zhi, X., Wang, Y., Wang, Y., Zheng, Q., & Sun, G. (2015).** Prevalence of, hyperhomocysteinemia in China: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 7(1), 74-90.
212. **Onyemelukwe, O. U., & Maiha, B. B. (2019).** Hyperhomocysteinemia and folate levels in normal healthy Nigerians living in Zaria : Subanalysis of ABU homocysteine cross sectional survey. *Annals of African Medicine*, 18(3), 143-152.
213. **Khammassi, N., Chrifi, J., Hamza, M., & Cherif, O. (2013).** Hyperhomocystéinémie, maladie veineuse thromboembolique et schizophrénie. In *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, 171(6), 378-381.
214. **El Mabchour, A., Agueh, V., & Delisle, H. (2010).** Homocystéinémie: déterminants et relation avec les facteurs de risque cardiométabolique au Bénin (Afrique de l'Ouest). *La Presse Médicale*, 39(11), 238-246.
215. **Bouamaied, N., Cordeanu, E. M., Mirea, C., Di Cesare, J., Faller, A. M., Lambach, H., ... & Stephan, D. (2019).** Incidence du syndrome post-thrombotique après une thrombose proximale : données du registre REMOTEV. *JMV-Journal de Médecine Vasculaire*, 44(2), 156-157.
216. **Ambid-Lacombe, C., Cambou, J. P., Bataille, V., Baudoin, D., Vassal-Hebrard, B., Boccalon, H., & Rivière, A. B. (2009).** Excellentes performances du score de Wells et du score de Wells modifié dans le diagnostic de thrombose veineuse profonde proximale ou distale chez des patients hospitalisés ou ambulatoires au CHU de Toulouse : étude TVP-PREDICT. *Journal des maladies vasculaires*, 34(3), 211-217.
217. **Pernod, G., Biron-Andreani, C., Morange, P. E., Boehlen, F., Constans, J., Couturaud, F., ... & Trillot, N. (2009).** Recommandations pour la recherche de facteurs biologiques de risque dans le cadre de la maladie thromboembolique veineuse : applications cliniques. *Sang Thrombose Vaisseaux*, 21(2), 5-11.
218. **Constans, J., Boulon, C., Solanilla, A., & Conri, C. (2008).** Conséquences thérapeutiques de la mise en évidence d'une thrombophilie. *La Revue de médecine interne*, 29(6), 486-490.
219. **Ducros, V., Barro, C., Yver, J., Pernod, G., Polack, B., Carpentier, P., ... & Bosson, J. L. (2009).** Should Plasma Homocysteine Be Used as a Biomarker of Venous Thromboembolism ? A Case—Control Study. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 15(5), 517-522.
220. **De Bree, A., Verschuren, W. M., Blom, H. J., & Kromhout, D. (2001).** Association between B vitamin intake and plasma homocysteine concentration in the general Dutch population aged 20–65 y. *The American journal of clinical nutrition*, 73(6), 1027-1033.
221. **Jacques, P. F., Bostom, A. G., Wilson, P. W., Rich, S., Rosenberg, I. H., & Selhub, J. (2001).** Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring cohort. *The American journal of clinical nutrition*, 73(3), 613-621.

222. **Hao, L., Ma, J., Zhu, J., Stampfer, M. J., Tian, Y., Willett, W. C., & Li, Z. (2007).** High prevalence of hyperhomocysteinemia in Chinese adults is associated with low folate, vitamin B-12, and vitamin B-6 status. *The Journal of nutrition*, 137(2), 407-413.
223. **Belghith, A., Mahjoub, S., & Romdhane, N. B. (2015).** Causes of vitamin B12 deficiency. *Tunisie Med*, 93(11), 678-682.
224. **Scazzone, C., Bono, A., Tornese, F., Arsena, R., Schillaci, R., Butera, D., Cottone, S. (2014).** Correlation between low folate levels and hyperhomocysteinemia, but not with vitamin B12 in hypertensive patients. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 44(3), 286-290.
225. **Li, W. X., Cheng, F., Zhang, A. J., Dai, S. X., Li, G. H., Lv, W. W., ... & Liu, F. (2017).** Folate deficiency and gene polymorphisms of MTHFR, MTR and MTRR elevate the hyperhomocysteinemia risk. *Clin Lab*, 63(3), 523-533.
226. **Abdessemed, S., Hambaba, L., Rodriguez-Guéant, R. M., Corinne, P., Philipe, G., Salah, L., ... & Farida, R. (2009).** Contribution des facteurs génétiques et nutritionnels dans les hyperhomocystéinémies dans la population algérienne saine. *Nutrition clinique et métabolisme*, 23(2), 50-54.
227. **Petchkrua, W., Burns, S. P., Stiens, S. A., James, J. J., & Little, J. W. (2003).** Prevalence of vitamin B12 deficiency in spinal cord injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 84(11), 1675-1679.
228. **Maamar, M., Tazi-Mezalek, Z., Harmouche, H., Ammouri, W., Zahlane, M., Adnaoui, M., ... & Maaouni, A. (2006).** Les troubles neurologiques par carence en vitamine B12 : étude rétrospective de 26 cas. *La Revue de médecine interne*, 27(6), 442-447.
229. **Boukhris, I., Abdallah, M., Bouslema, K., Hamzaoui, S., Larbi, T., Harmel, A., ... & Mrad, S. (2018).** La maladie veineuse thromboembolique : quels autres facteurs de risque dans une population nord-africaine ? Une étude de 276 cas. In *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, 67(1), 41-47.
230. **Chalghoum, A., Noichri, Y., Jaidane, Z., Gammoudi, I., Chahed, H., Dandana, A., ... & Ferchichi, S. (2010).** Étude de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I et de l'hyperhomocystéinémie chez les coronariens tunisiens. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 25(4), 185-190.
231. **Vayá, A., Rivera, L., Hernández-Mijares, A., de la Fuente, M., Solá, E., Romagnoli, M., ... & Laiz, B. (2012).** Homocysteine levels in morbidly obese patients. Its association with waist circumference and insulin resistance. *Clinical hemorheology and microcirculation*, 52(1), 49-56.
232. **Narin, F., Atabek, M. E., Karakukcu, M., Narin, N., Kurtoglu, S., Gumus, H., ... & Erez, R. (2005).** The association of plasma homocysteine levels with serum leptin and apolipoprotein B levels in childhood obesity. *Annals of Saudi medicine*, 25(3), 209-214.



# *Annexes*





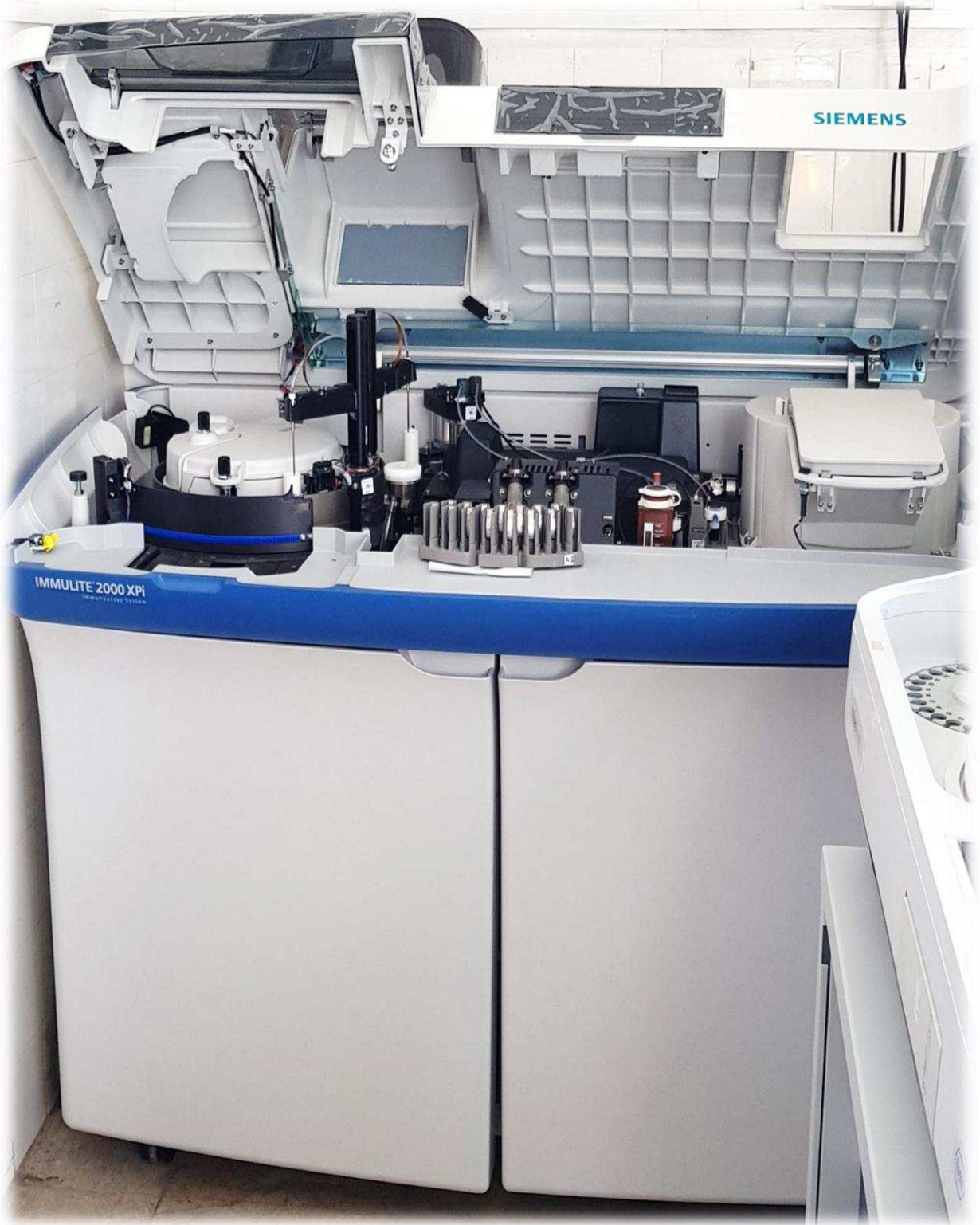
## ANNEXE I

### I. Appareillage et Réactifs fournis pour le dosage de l'homocystéine

#### I.1.Appareillage utilisé

##### IMMULITE 2000 XPi (SIEMENS)



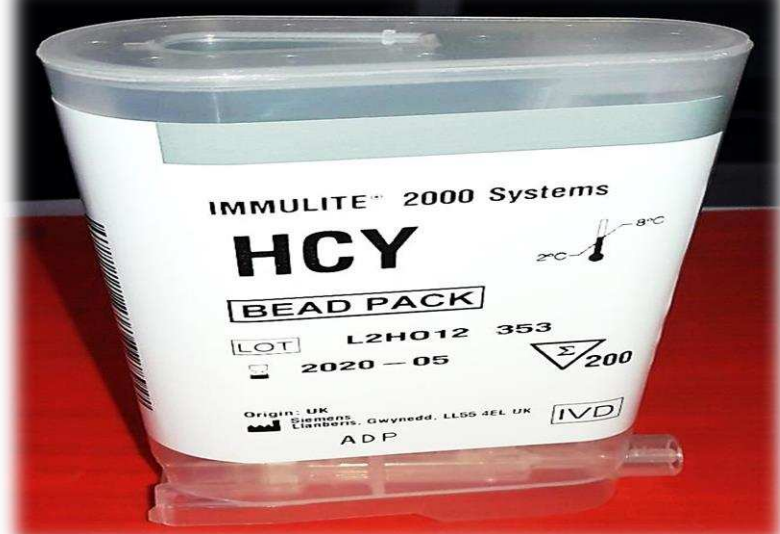




## I.2.Réactifs utilisés

### 1 / Cartouche de bille Homocystéine(L2HO12)

200 billes revêtues de S-adenosyl-L- homocystéine (SAH). Stable à 2-8 °C jusqu'à la date de péremption.



### 2 / Cartouche-réactif Homocystéine(L2HOA2)

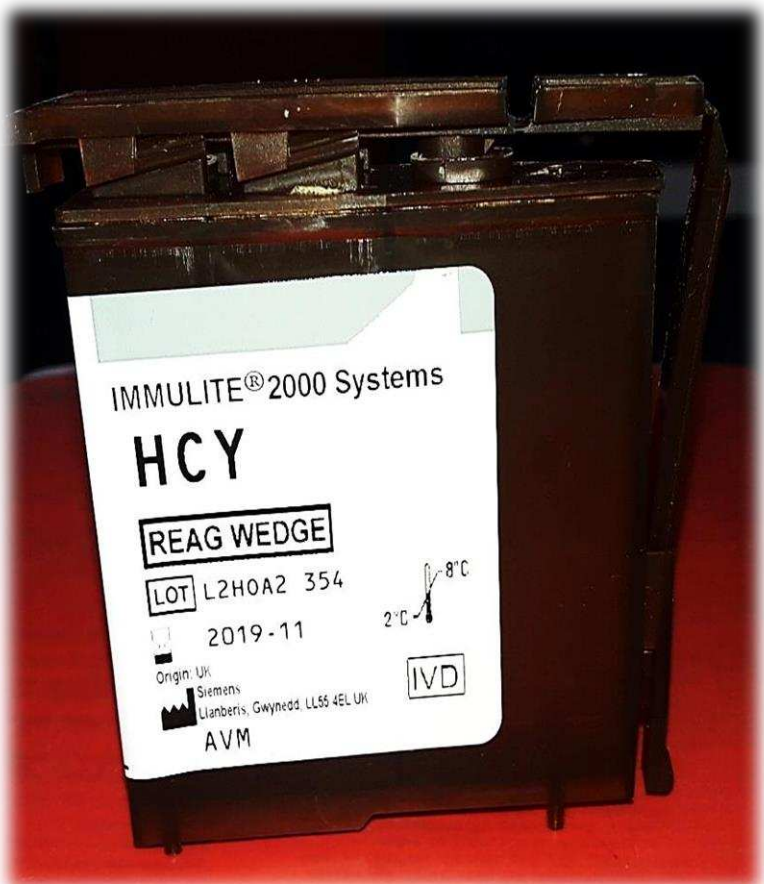
Une cartouche contenant 3 réactifs :

-15.5 ml de S-adenosyl-L-homocystéine hydrolase bovine dans un tampon avec conservateur.

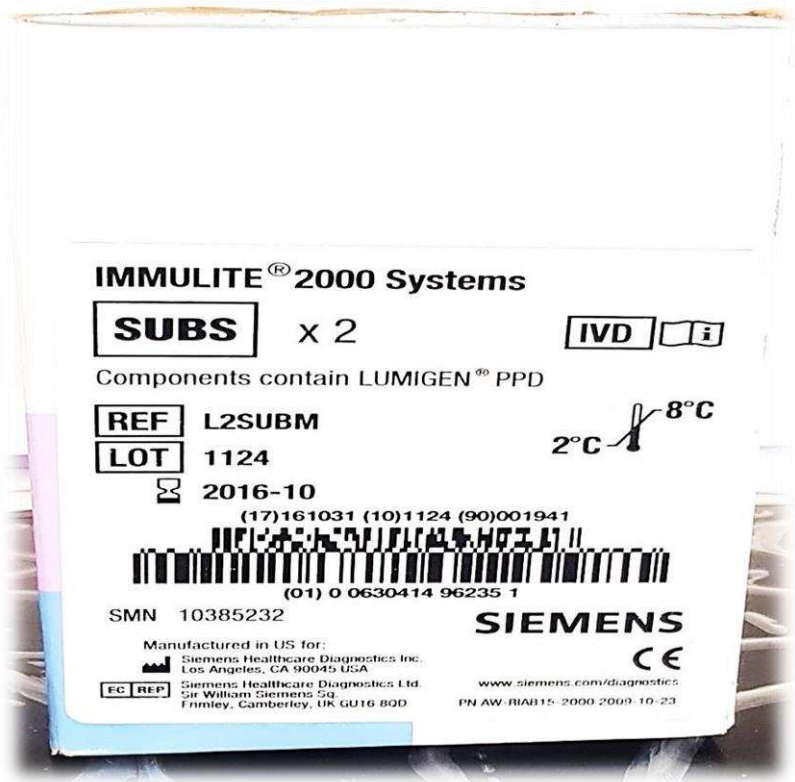
-18.5 ml de dithiothreitol (DTT) dans un tampon.

-11.5 ml d'anti -SAH marqué à la phosphatase alcaline (intestins de veau) dans un tampon.

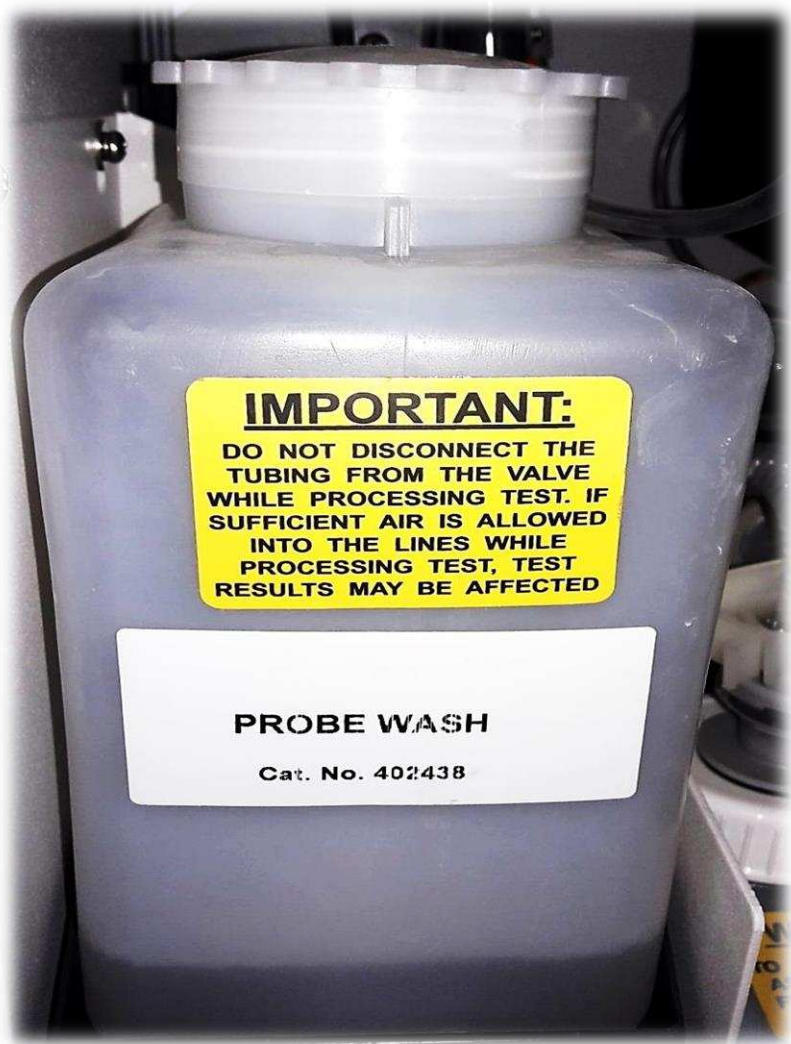
Stable à 2-8°C jusqu'à la date de péremption.



3/ Substrat  
chimiluminescent  
(L2SUBM)



**4/ Solution de lavage  
(L2PWSM)**



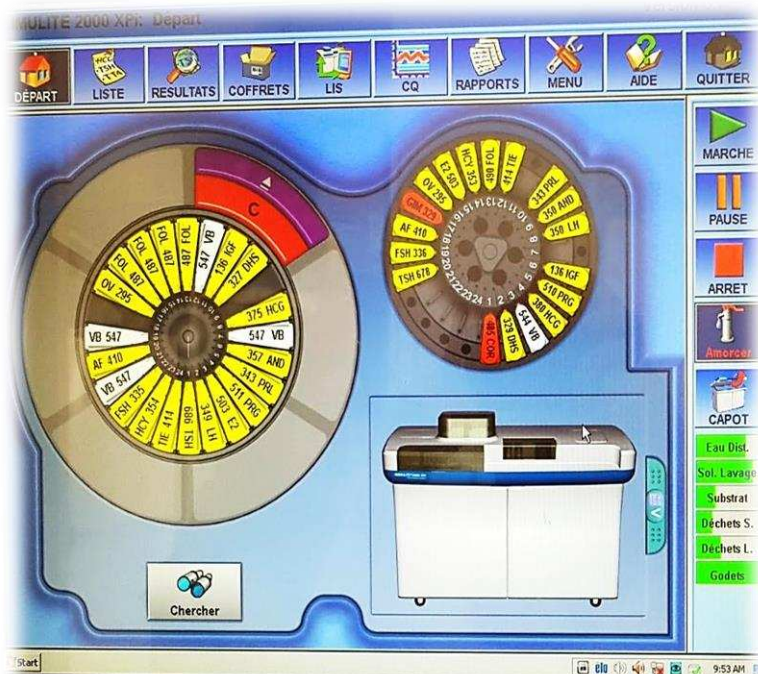
## ANNEXE II

### I. Procédure de Dosage

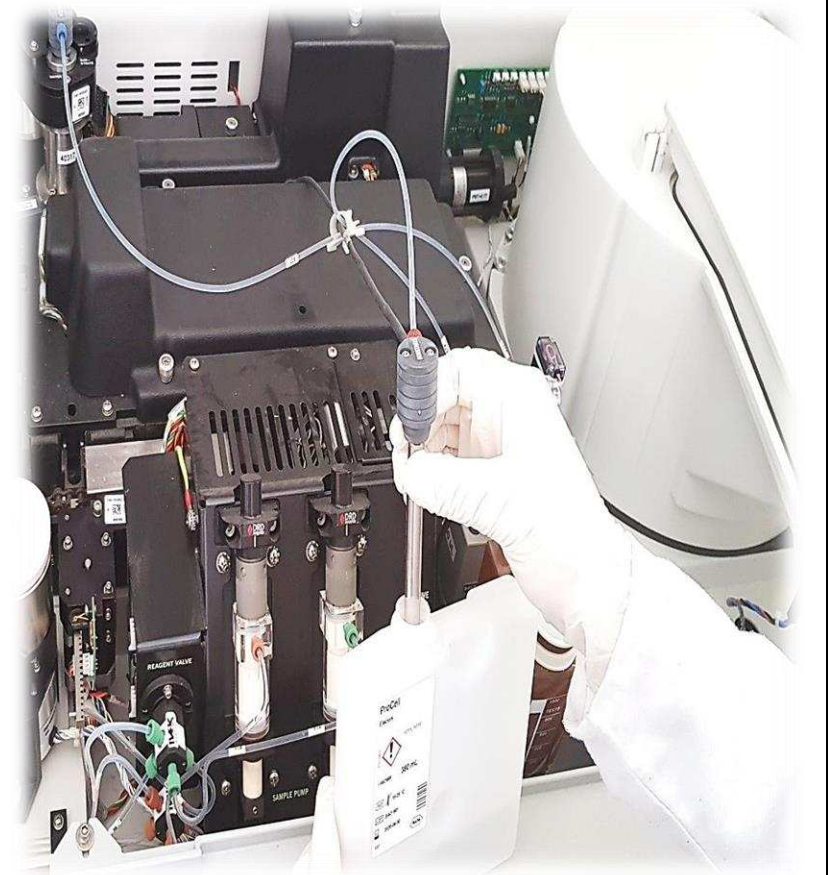
**Etape 1 :** Mettez LIMMULITE 2000 en marche (en cliquant sur la notion MARCHE).



**Etape 2 :** amorcez l'appareille (en cliquant sur la notion amorcé).

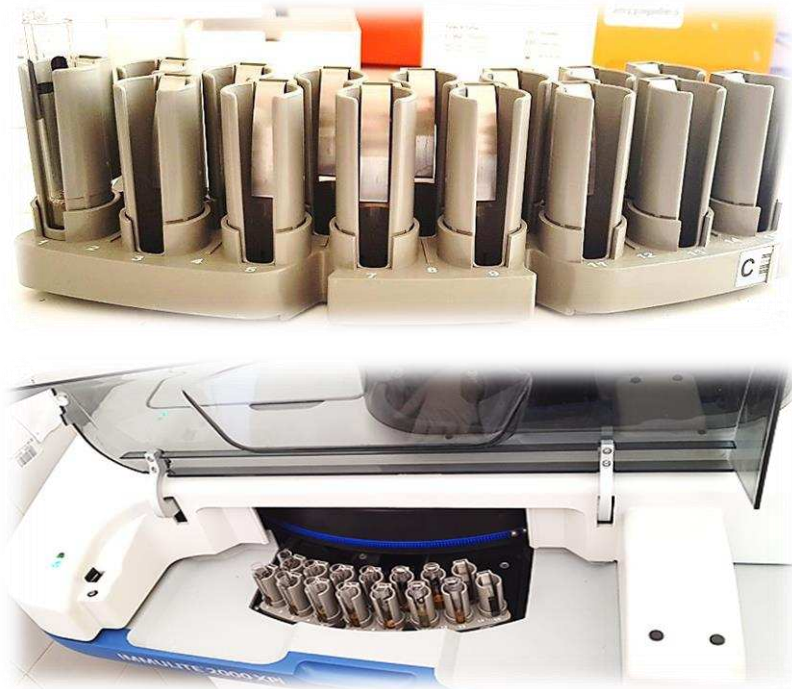


**Etape 3 :** éliminez les bulles d'air du substrat et d'eau distillée.

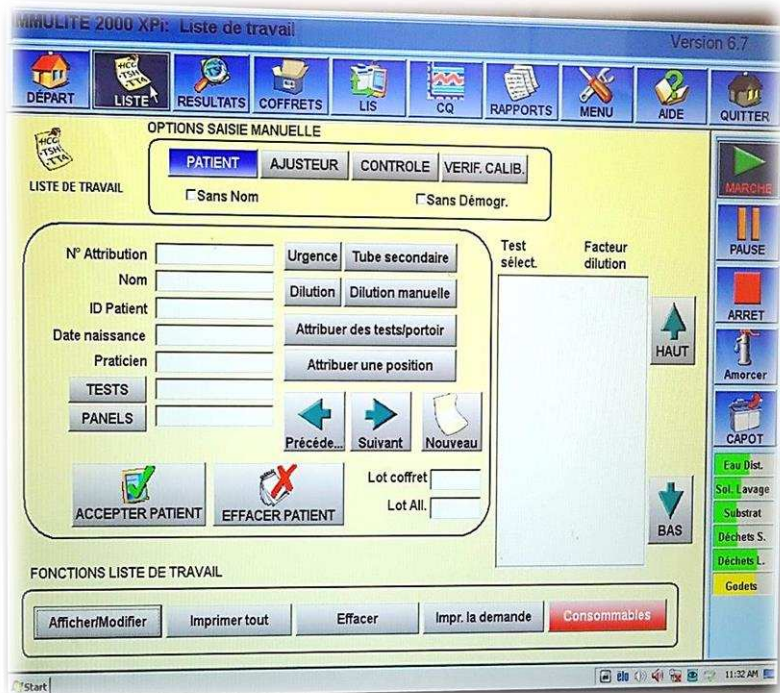




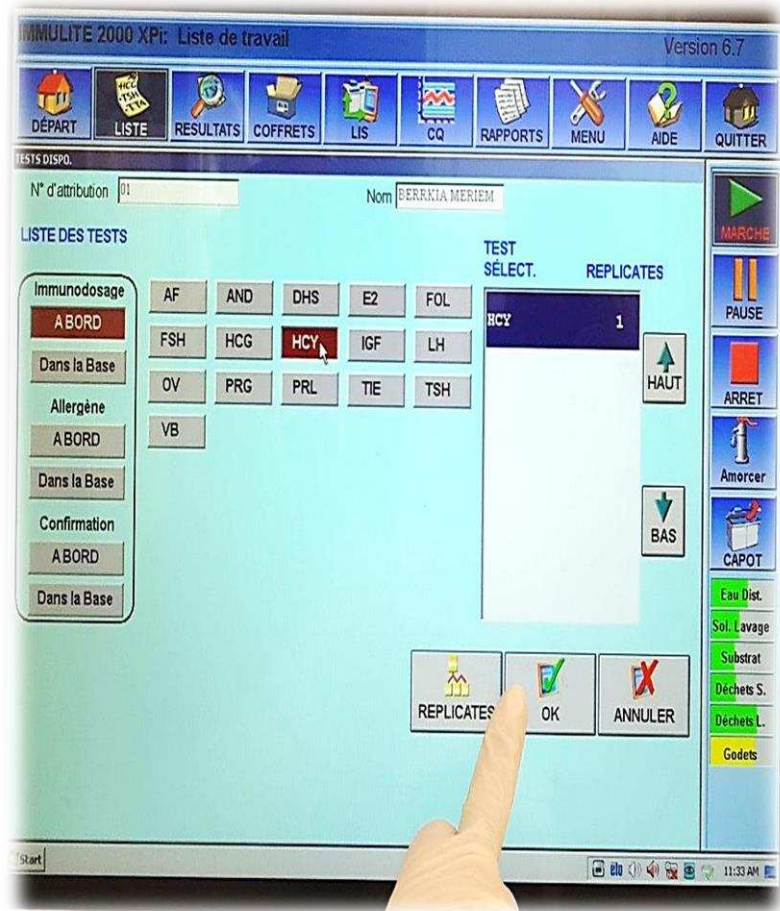
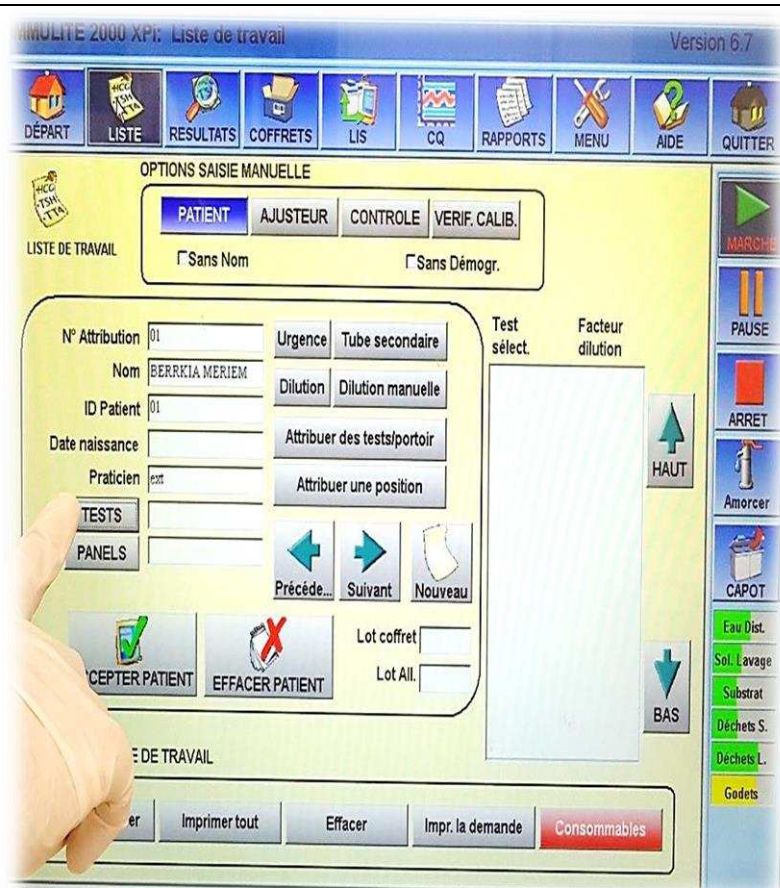
**Etape 4 :** Placez le portoir codifié (code barre scanné par le scanner IMMULITE 2000) contenant le tube de plasma du patient préparé précédemment destiné au dosage de l'homocystéine totale.



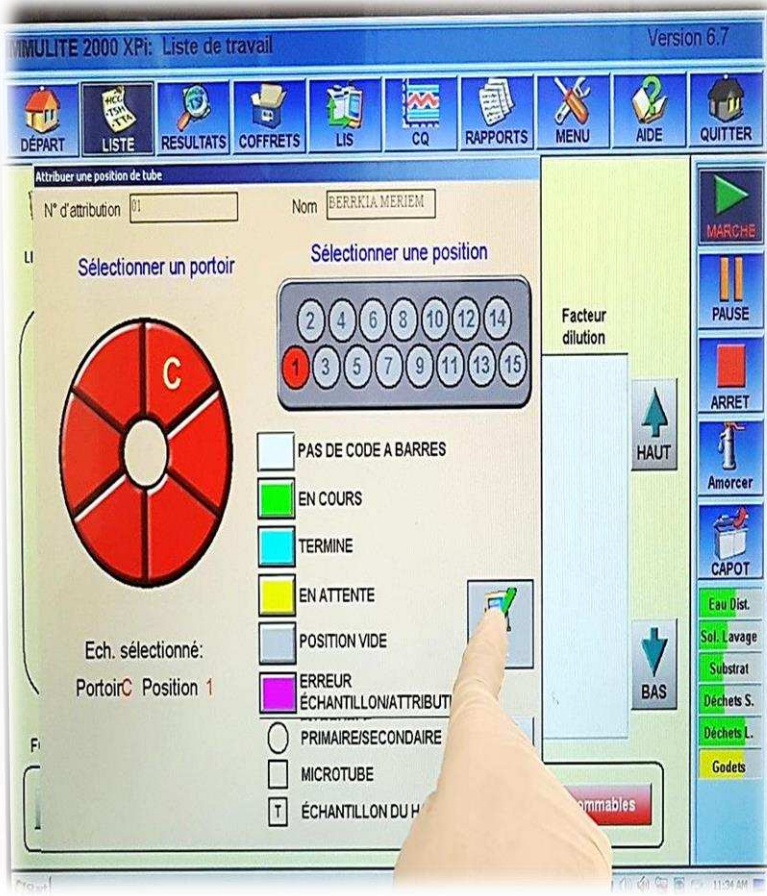
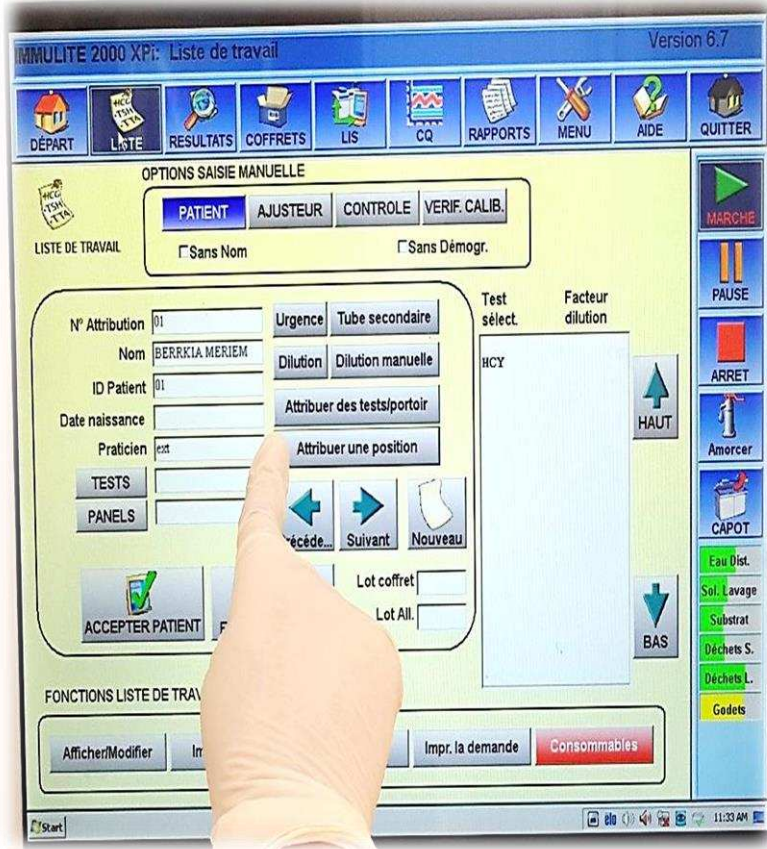
**Etape 5 :** remplissez l'ensemble des informations concernant le patient (N° Attribution, Nom, ID Patient, Praticien) sur l'écran IMMULITE 2000 en cliquant sur la notion Liste puis patient.



**Etape 6 :** sélectionnez le teste homocystéine en cliquant sur teste, sur HCY, puis sur OK.



**Etape 7 : Attribuer une position au patient.**



**Etape 8** : Acceptez le patient et attendez **65 minutes** jusqu'à ce que les résultats soient obtenus.

