

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



Thèse de fin d'étude :

**Exploration de la relation entre
l'hyperhomocystéinémie et la maladie
d'Alzheimer : Etude cas-témoins**

Présentée en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie
Session Juin 2022

Présenté par :

ALI KHOUDJA Sarah

ZEKARA Sarah

Devant le jury :

Présidente : Pr ABDI.S Professeur en Biochimie, Chef de service de Laboratoire Central, CHU FRANTZ FANON Blida.

Examinatrice : Pr AMALOU Professeur en Neurologie, CHU FRANTZ FANON Blida.

Promotrice : Dr Meherhera.S Maître Assistante Hospitalo-universitaire en Biochimie, CHU FRANTZ FANON Blida.

Remerciements

En tout premier lieu, nous remercions Allah, le Tout Puissant, de nous avoir guidé et donné la santé, la force, la patience et la capacité de mener à bon terme ce modeste travail.

Ensuite, notre chère promotrice **Dr. Meherhera. S**, par qui nous avons eu l'honneur d'être encadrées, votre soutien, votre gentillesse et votre professionnalisme tout au long du processus ont été inestimables, grâce à vos conseils éclairés, votre constante disponibilité et votre expertise, nous avons pu mener à bien cette étude.

Nous exprimons également nos respectueux remerciements à tous les membres du jury, **Pr. Abdi** d'avoir accepté de présider ce jury, **Pr. Amalou** de nous avoir accueilli au niveau du service neurologique du CHU FRANTZ FANON Blida et d'avoir bien voulu évaluer notre travail. Veuillez croire, chers Professeurs, en l'expression de notre profonde gratitude.

Nous tenons aussi à remercier chaleureusement le personnel du service neurologique du CHU Blida pour leur collaboration, leur disponibilité et leur aide précieuse ainsi que le personnel de laboratoire central du CHU, plus précisément l'unité de biochimie où nous avons effectué les dosages de notre étude. Votre assistance et expertise technique ont été d'une importance capitale dans la réussite de notre recherche.

Nous souhaitons adresser notre vive reconnaissance à **Dr. Bennouar** pour son temps et son aide précieuse qu'elle nous a fourni. Veuillez accepter, cher Docteur, notre sincère appréciation.

Nous adressons également nos remerciements les plus sincères à notre Chef du département **Pr. Benaziz. O** et tous nos enseignants tout au long de notre formation supérieure.

En conclusion, nous sommes extrêmement reconnaissantes envers toute personne qui a contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.

Dédicaces

First of all, all perfect praise be to Allah without him none of this would have been realized. Alhamdulillah for being distinguished among his other creatures with the ability to think, to read and to write, I will never be grateful enough for his limitless gifts and blessings. May God guide us to the right way and to use what we learnt in good deeds.

Here I am close to the finish line to realize what was yesterday prayers and plans. With all pride and appreciation, I dedicate this modest work to **my dear parents, my father** for providing me countlessly with all what I could need for the sake of pursuing my dream, dad, you've been my example of dedication and hard work. To the kindest and warmest heart a human being needs to feel safe and complete! **My mother**, your faith and prayers never left me and were the light that guided me in the darkness.

To my dear brothers, the invisible soldiers, my second parents: **Abderrahmane** and **Oussama** and his spouse **Hasna** you have all participated in a way or another in the accomplishment of this work as well, my cute nephews: **Mehdi** and **Mohcen** and all the members of **my family**.

To all my friends :

Sarah my pair during the realization of this thesis and my roommate, without you I would have faced many difficulties, we have passed 6 years together and shared every sad or happy moment together.

Kadidja and Ines my dearest friends that university has gifted me, you're among the few loyal and unforgettable friends I could have you made the uni life much easier.

Houria Raib for helping me in many aspects of my thesis and for the fun moments we had in Frantz Fanon.

Special thanks to **PHARMACUM Club** and all the opportunities it has offered me, as well as all his members that made the pharmacy life more interesting, you've been my second family and where I shaped half of my personality and skills.

To **Biochemistry staff especially Mrs.Selma, Mr.Yacine, Mr. Ilyes, Ms.Rofaida, Mr.Kadi and Mrs.Biskri** for helping us, giving us their time and effort and making things go fluid and smooth in the hospital.

I dedicate this work as well to my scientific partner in crime **ADDA Abdelahk** and his infinite encouragements and helpful versatility.

To all the **teachers** who have marked my scholar journey especially **Dr Meherhera.S** who marked my last year with her consistent availability, sympathy, and providing better conditions to work at ease.

A. Sarah

À ma **mère chikh touhami Amal** À celle qui m'a donnée la vie, m'a élevée... mais m'a surtout aimée. Il n'y a pas assez de mots pour écrire à quel point tu es importante pour moi, tu m'as soutenue et encouragée durant ces années d'études

Je t'aime maman.

À **mon père**, pour son amour, son affection les sacrifices et la confiance qu'il m'a accordé.

À mes chers frères **Wassim** et **Mohamed**. Je voudrais vous remercier d'être les meilleurs frères qu'une sœur puisse demander.

À ma chère sœur **yusra**, la moitié de mon âme qui est proche de moi en tout temps et qui me soutient.

À mon cher ami **moussa** qui m'a aidé et supporté pendant les moments difficiles.

À ma binôme **Sarah** pour le soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet. Je te souhaite plus de succès.

S. Sarah

TABLES DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE	1
REVUE DE LA LITTERATURE	3
CHAPITRE 1 : L'HOMOCYSTÉINE ET L'HYPERHOMOCYSTÉINÉMIE.....	4
1.1 Historique	5
1.2 Définition de l'Homocystéine.....	6
1.3 Métabolisme de l'homocystéine.....	6
1.3.1 Voies de biosynthèse de l'homocystéine.....	7
1.3.2 Catabolisme de l'homocystéine	7
1.3.3 Régulation	9
1.4 Rôles biologiques.....	10
1.5 Dosage de l'Hcy.....	10
1.5.1 Indications de dosage	10
1.5.2 Méthodes de dosage.....	11
1.5.3 Variations physiologiques et pathologiques	13
1.6 L'hyperhomocystéinémie	14
1.6.1 Epidémiologie	14
1.6.2 Étiologies	14
1.6.2.1 Les étiologies Génétiques.....	15
1.6.2.1.1 Déficit en Cystathionine bêta-synthase CBS	15
1.6.2.1.2 Déficit en Méthylènetétrahydrofolate réductase MTHFR.....	16
1.6.2.2 Les étiologies environnementales.....	16
1.6.2.2.1 L'alimentation	16
1.6.2.2.2 Pathologies responsables d'hyperhomocystéinémie	17
1.6.2.2.3 La prise des médicaments	17
1.6.3 Mécanismes de toxicité de l'homocystéine	18
1.6.3.1 L'homocystéinylation.....	18
1.6.3.2 Le Stress oxydatif	19
1.6.3.3 L'excitotoxicité.....	19
1.6.4 Actions physiopathologiques de l'hyperhomocystéinémie	19
1.6.4.1 Accidents vasculaires cérébraux et maladies cardiovasculaires.....	20
1.6.4.2 Troubles neurologiques et psychiatriques.....	21
1.6.4.3 Maladie rénale chronique.....	21
1.6.4.4 Dommages aux tissus osseux	22

1.6.4.5	Problèmes gastro-intestinaux.....	22
1.6.5	Traitement.....	23
1.6.6	Pronostic.....	24
CHAPITRE 2 : LA MALADIE D'ALZHEIMER.....		25
2.1	Les maladies neurodégénératives.....	26
2.1.1	Classification des maladies neurodégénératives.....	26
2.1.2	Les causes et les facteurs de risque.....	26
2.1.3	Le mécanisme de la mort cellulaire dans les maladies neurodégénératives.....	27
2.2	La maladie d'Alzheimer.....	29
2.2.1	Epidémiologie.....	29
2.2.2	Physiopathologie.....	29
2.2.2.1	Plaques amyloïdes.....	30
2.2.2.2	Enchevêtrements neurofibrillaires NFT.....	30
2.2.2.3	La perte synaptique.....	31
2.2.3	Les stades de la MA.....	31
2.2.4	Les facteurs de risque.....	32
2.2.5	Diagnostic.....	33
2.2.5.1	Biomarqueurs de la MA : actualités et perspectives.....	34
2.2.5.1.1	Biomarqueurs du LCR.....	35
2.2.5.1.1	Biomarqueurs plasmatiques/sériques.....	37
2.2.6	Traitement.....	37
2.2.7	Pronostic.....	38
CHAPITRE 3 : L'HYPERHOMOCYSTÉINEMIE ET LA MALADIE D'ALZHEIMER.....		39
3.1	L'hyperhomocystéinémie et les maladies neurodégénératives.....	40
3.2	L'hyperhomocystéinémie et la maladie d'Alzheimer.....	40
3.2.1	Les mécanismes de neurotoxicité.....	41
3.2.1.1	Mécanismes non vasculaires.....	41
3.2.1.1.1	Production du stress oxydant.....	41
3.2.1.1.2	Agonisme des récepteurs NMDA.....	42
3.2.1.1.3	Hypométhylation de l'ADN.....	42
3.2.1.1.4	Diminution de l'activité des PP2A.....	43
3.2.1.1.5	Les effets neurotoxiques de l'HTL.....	43
3.2.1.2	Mécanismes vasculaires.....	43
3.2.2	La relation entre la maladie d'Alzheimer, les folates et la cobalamine.....	44

PARTIE EXPERIMENTALE	46
Contexte et objectifs	47
1 Matériels et méthodes	47
1.1 Type et cadre d'étude	47
1.2 Population d'étude.....	47
1.3 Fiche de renseignements.....	48
1.4 Prélèvements sanguins	48
1.4.1 Conservation des échantillons	48
1.5 Moyens et matériels	48
1.6 Méthodes de dosage	49
1.6.1 Dosage de la glycémie à jeun	49
1.6.2 Le bilan rénal.....	49
1.6.2.1 Dosage de l'urée	49
1.6.2.2 Dosage de la créatinine	50
1.6.3 Bilan lipidique.....	50
1.6.3.1 Dosage du cholestérol total CT	50
1.6.3.2 Dosage des triglycérides TG.....	51
1.6.3.3 Dosage des lipoprotéines de haute densité HDL	52
1.6.3.4 Dosage des lipoprotéines de basse densité LDL	53
1.6.4 Dosage de la calcémie Ca⁺⁺	54
1.6.5 Dosage de l'acide urique AU	55
1.6.6 Dosage de la protéine C réactive CRP	55
1.6.7 Dosage de l'homocystéine Hcy	56
1.7 Calcul de l'indice de masse corporelle	57
1.8 Etude statistique	57
2 Résultats.....	57
2.1 Répartition selon le sexe.....	57
2.2 Répartition selon l'âge.....	58
2.3 Répartition selon l'indice de la masse corporelle.....	62
2.4 Répartition selon le niveau intellectuel	65
2.5 Répartition selon l'état nutritionnel	66
2.6 Répartition selon les maladies chroniques	68
2.6.1 Répartition selon l'hypertension artérielle	69
2.6.2 Répartition selon le diabète	70
2.6.3 Répartition selon les troubles de la thyroïde.....	71

2.6.4	Répartition selon l'hypercholestérolémie.....	71
2.7	Répartition selon les causes d'hyperhomocystéinémie.....	72
2.8	Bilans biochimiques.....	74
2.8.1	Glycémie.....	74
2.8.2	Urée.....	75
2.8.3	Créatinine.....	76
2.8.4	Cholestérol total.....	77
2.8.5	Lipoprotéines de haute et de basse densité HDL/LDL.....	78
2.8.6	Triglycérides.....	78
2.8.7	Calcémie.....	80
2.8.8	Acide urique AU.....	80
2.8.9	Protéine C réactive CRP.....	81
2.8.10	Homocystéine.....	82
2.8.10.1	Etude de la relation entre l'homocystéine et la créatinine.....	86
2.9	Résultats de l'analyse univariée.....	86
2.10	Analyse multivariée.....	86
3	Discussion.....	88
4	Forces et limites.....	96
	CONCLUSION GENERALE.....	98
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	99
	RESUME.....	116
	ANNEXES.....	118

LISTE DES FIGURES

REVUE DE LITTERATURE

CHAPITRE I

Figure 1.1 Structure de l'homocystéine ⁶	6
Figure 1.2: La déméthylation de la Mett ¹⁰	7
Figure 1.3 La reméthylation de l'Hcy ¹⁴	8
Figure 1.4 Biosynthèse et métabolisme de l'Hcy ¹	9
Figure 1.5 Algorithme de diagnostic de l'hHcy ¹⁷	18

CHAPITRE II

Figure 2.1 La suractivation de PARP-11 entraine la mort cellulaire.....	28
Figure 2.2 Cerveau sain par rapport à un cerveau atteint de la MA au stade sévère ⁶⁰	30
Figure 2.3 Rupture de transport synaptique due à la perte d'épines dendritiques. ⁶⁷	31
Figure 2.4 Les différents stades successifs de la MA. ⁶⁴	32
Figure 2.5 Les biomarqueurs fluides de la MA. ⁸⁵	34
Figure 2.6 Les biomarqueurs fluides dans le LCR. ⁸⁸	36

PARTIE EXPERIMENTALE

Figure 1 Dosage de la glycémie par méthode enzymatique à l'hexokinase.....	49
Figure 2 Dosage de l'urée.....	50
Figure 3 Méthode enzymatique colorimétrique du dosage du CT.....	51
Figure 4 Phosphorylation du glycérol par une glycérol kinase.....	51
Figure 5 Dosage du G3P.....	52
Figure 6 Dosage de cholestérol HDL après élimination des lipoprotéines non HDL.....	53
Figure 7 Dosage de cholestérol LDL.....	54
Figure 8 Réaction de dosage du CA ²⁺⁺ dans l'échantillon.....	54
Figure 9 Méthode de dosage de l'AU.....	55
Figure 10 Méthode enzymatique de dosage de l'Hcy.....	56
Figure 11 Graphique illustrant les tranches d'âge.....	61
Figure 12 Graphique illustrant les maladies chroniques.....	69
Figure 13 Graphique illustrant la courbe ROC de l'Hcy comme étant un facteur discriminant entre les patients atteints de la MA et ceux qui ne sont pas atteints de la MA.....	84

LISTE DES TABLEAUX

REVUE DE LA LITTERATURE

CHAPITRE I

Tableau 1.1 Les principales technique utilisées et leurs caractéristique ¹⁸	12
Tableau 1.2 Valeurs physiologiques et différentes stades de l'hHcy ²²	14
Tableau 1.3 Les cause de l'hHcy ²⁵	15

CHAPITRE II

Tableau 2.1 Approches thérapeutiques actuelles pour la prise en charge de la MA ⁵¹	37
--	----

PARTIE EXPERIMENTALE

Tableau 1 Les températures de conservation des sérums à doser	48
Tableau 2 Répartition des patients selon le sexe.	58
Tableau 3 Répartition des cas et des témoins selon le sexe.....	58
Tableau 4 Comparaison de la moyenne d'âge entre les cas et les témoins.	59
Tableau 5 Répartition des cas et des témoins selon les tranches d'âge.....	60
Tableau 6 Répartition des cas et des témoins selon l'âge.....	62
Tableau 7 Comparaison de l'IMC entre les cas et les témoins.....	62
Tableau 8 Répartition des cas et des témoins selon l'IMC.....	63
Tableau 9 Répartition des cas et des témoins selon l'obésité.....	64
Tableau 10 Répartition des cas et des témoins selon leur niveau académique.....	65
Tableau 11 Répartition des cas et des témoins selon l'analphabétisme.	66
Tableau 12 Répartition des cas et des témoins selon l'état nutritionnel.....	67
Tableau 13 Répartition des cas et des témoins selon les deux catégories nutritionnelles.....	68
Tableau 14 Répartition des cas et des témoins selon les maladies chroniques.	68
Tableau 15 Répartition des cas et des témoins selon l'HTA.	70
Tableau 16 Répartition des cas et des témoins selon le diabète.	70
Tableau 17 Répartition des cas et des témoins selon les troubles de la thyroïde.	71
Tableau 18 Répartition des cas et des témoins selon l'hypercholestérolémie.....	72
Tableau 19 Répartition des cas et des témoins selon les causes d'hyperhomocystéinémie. ..	73
Tableau 20 Répartition des cas et des témoins selon l'existence ou absence d'autres causes d'hHcy.	73
Tableau 21 Comparaison des moyennes de la glycémie entre les cas et les témoins.....	74

Tableau 22	Répartition des cas et des témoins selon l'hyperglycémie.	74
Tableau 23	Comparaison des moyennes de l'urée entre les cas et les témoins.....	75
Tableau 24	Répartition des cas et des témoins selon l'hyperurémie.....	75
Tableau 25	Comparaison des moyennes de la créatinine entre les cas et les témoins.	76
Tableau 26	Répartition des cas et des témoins selon l'hypercréatininémie.	76
Tableau 27	Comparaison des moyennes du CT entre les cas et les témoins.....	77
Tableau 28	Répartition des cas et des témoins selon l'hypercholestérolémie.....	77
Tableau 29	Comparaison des moyennes d'HDL entre les cas et les témoins.	78
Tableau 30	Comparaison des moyennes de LDL entre les cas et les témoins.	78
Tableau 31	Comparaison des moyennes de TG entre les cas et les témoins.....	79
Tableau 32	Répartition des cas et des témoins selon l'hypertriglycémie.....	79
Tableau 33	Comparaison des moyennes de la calcémie entre les cas et les témoins.	80
Tableau 34	Répartition des cas et des témoins selon l'hypercalcémie	80
Tableau 35	Comparaison des moyennes d'AU entre les cas et les témoins.....	81
Tableau 36	Répartition des cas et des témoins selon l'hyperuricémie.....	81
Tableau 37	Comparaison des moyennes des taux de CRP entre les cas et les témoins	82
Tableau 38	Répartition des cas et des témoins selon les taux de la CRP	82
Tableau 39	Comparaison des moyennes d'Hcy entre les cas et les témoins.....	83
Tableau 40	Répartition des cas et des témoins selon l'hHcy.....	83
Tableau 41	données extraites de la courbe de ROC.	84
Tableau 42	Les stades de déficience cognitive selon le score de MMSE. ¹²⁵	85
Tableau 43	Répartition des cas selon les stades de l'homocystéinémie et la sévérité de la MA.	85
Tableau 44	L'Odds ratio OR et l'intervalle de confiance IC des différents facteurs significatifs examinés par l'analyse univariée.....	86
Tableau 45	Modèle final en termes d'analyse multivariée.	87
Tableau 46	Les variables significatives selon l'analyse multivariée	87
Tableau 47	tableau résumant les études récentes sur la relation entre l'Hcy et la MA.....	94

LISTE DES ABREVIATIONS

A

AA	Acide aminé.
AACV	Antécédents d'accidents cardiovasculaires
AD	Autosomique Dominante.
ADMA	Asymmetric Dimethyl Arginine.
ADN	Acide Désoxyribonucléique.
Ado	Adénosine.
ADP	Adénosine Di Phosphate.
AG	Acide Gras.
AH	Acide Homocystéique.
AIF	Apoptosis Inducing Factor.
ALAT	Alanine Amino Transférase.
Alb	Albumine.
ApoE	Apolipoprotéine E.
APP	Amyloid Precursor Protein.
AR	Autosomique récessive.
ARN	Acide Ribonucléique.
ASAT	Aspartate Amino Transférase.
ATP	Adénosine Tri Phosphate.
ATP	Adénosine Tri Phosphate.
AU	Acide urique.
AUC	Area under the curve.
AVC	Accident Vasculaire Cérébrale.

A β	Amyloid Beta.
B	
BACE1	β site APP Cleaving Enzyme.
BAPTA	1,2-bis(o-aminophenoxy)ethan-N,N,N',N'-tetraacetic acid.
BCG	Vert de Bromocrésol.
BHE	Barrière Hématoencéphalique.
BHMT	Bétaïne Homocystéine Méthyltransférase.
C	
CBS	Cystathionine β Synthétase.
CCMH	Concentration Corpusculaire Moyenne en Hb
CG	Chromatographie Gazeuse.
CHER	Cholestérol Estérase.
CHOD	Cholestérol Oxydase.
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire.
CK	Créatine Kinase.
CRP	C Reactive Protein.
CT	Cholestérol Total.
CTL	Cystathionine γ -Lyase.
Cys	Cystéine.
D	
DMG	Diméthyl Glycine.
DSM-5	The Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders.
DTT	Le Dithiothréitol.
DV	Démence vasculaire.

E

E.g.	Exempli Gratia signifiant par exemple en français.
EDTA	Ethylene Diamine Tetraacetic Acid.
EEG	Electroencéphalogramme.
EMSE	N-éthyl-N-(3-méthylphényl)-N'-succinyléthylènediamine.
eNOS	Endothelial Nitric Oxide Synthase.
ERO	Espèce réactives d'Oxygène.

F

FDA	Food and Drug Administration.
-----	-------------------------------

G

G3P	Glycérol-3-Phosphate.
G6P	Glucose-6-Phosphate.
GLDH	Glutamate Déshydrogénase.
GPT	Glutamic Pyruvic Transaminase.
GR	Globules Rouges.
GSH	Glutathion.

H

Hb	Hémoglobine.
HCU	Homocystinurie.
Hcy	Homocystéine.
HDL	High Density Lipids.
Hhcy	Hyperhomocysteinémie.
HK	Héxokinase.
HPLC	High Performance Liquid Chromatography.

HTA	Hypertension Artérielle.
HTL	Homocystéine ThioLactone.
I	
IC	Intervalle de confiance.
Ig	Immunoglobuline.
IMC	Indice de Masse Corporelle.
IRC	Insuffisance Rénale Chronique.
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique.
L	
LCMS	Liquid Chromatography – Mass Spectrometry.
LCR	Liquide Céphalorachidien
LDH	Lactate Déshydrogénase.
LDL	Low Density Lipids.
M	
MA	Maladie d'Alzheimer.
MAT	Méthionine Adénosyl Transférase.
MDH	Malate Déshydrogénase.
Met	Méthionine.
MH	Maladie de Huntington.
MICI	Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin.
MMP	Matricial Metalloproteinase.
MMSE	Mini Mental State Examination.
MN	Maladie Neurodégénérative.
MP	Maladie de Parkinson.

MS	Méthionse Synthase.
MTHF	Méthyl Tétr Hydro Folate.
MTHFR	Méthyl Tétr Hydro Folate Réductase.
N	
NAD	Nicotinamide Adénine Dinucléotide.
NADH	Nicotinamide adénine dinucléotide réduit.
NADPH	Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate réduit.
NfL	Neurofilament Light.
NFS	Numération Formule Snaguine.
NFT	Neuro Fibrillary Tangles.
NMDA	N-méthyl D-Aspartate.
NMBAPTA	5-nitro-5'-méthyl-BAPTA.
NR1	NMDA Receptor 1.
P	
PAL	Phosphatase Alacaline.
PAR	Poly ADP-Ribose.
PARP	Poly ADP-Ribose Polymérase.
PET	Positron Emission Tomography.
PHF	Paired Helical Filament.
PP	Protéine Phosphatase.
pTau	Protéine Tau phosphorylée.
R	
RD	Rétinopathie Diabétique.
RE	Reticulum Endoplasmique.

S

SAH S-Adénosyl Homocystéine.

SAM S-Adénosyl Méthionine.

SM Spectrométrie de masse.

SPECT Single Photon Emission Computed Tomography.

T

TG Triglycérides.

tHcy Total homocystein.

THF Tetra Hydro Folate.

TOOS amino-4 phénazone et [N-éthyl-(3-méthylanilino)]-2-hydroxypropyl-3-sulfonate de sodium.

TP Taux de Protides.

tTau Protéine Tau totale.

U

UV Ultra-Violet.

V

VGM Volume Globulaire Moyen.

GLOSSAIRE

A

Allostérique	L'allostérie est un mode de régulation de l'activité d'une protéine oligomérique par lequel la fixation d'une molécule effectrice en un site modifie les conditions de fixation d'une autre molécule, en un autre site distant de la même protéine.
Amyloïd	Produite quand des molécules de protéine s'enchevêtrent les unes dans les autres.
Anamnèse	Interrogatoire préliminaire à tout examen clinique.
Anémie pernicieuse	Anémie causée par une carence en facteur anti pernicieux (b12, b9).
Antagoniste partiel	En présence d'un agoniste complet, un agoniste partiel se comporte comme un antagoniste compétitif, la courbe concentration-réponse est déplacée vers la droite.
ApolipoprotéineE	Une classe d'apolipoprotéines clés du métabolisme du cholestérol, pourrait intervenir dans le processus pathologique de la maladie d'Alzheimer en modifiant le métabolisme lipidique cérébral.
Apoptose	La mort programmée de la cellule.
Ataxie	Englobe différentes pathologies neurodégénératives touchant le tronc cérébral et/ou le cervelet.
Atherosclérose	Le dépôt d'une plaque essentiellement composée de lipides (on parle d'athérome) sur la paroi des artères.
Atrophie	Diminution du volume d'un organe ou d'un tissu, par défaut de nutrition, manque d'usage.
Autophagie	Processus d'auto-digestion qui consiste en une dégradation de composants intracellulaires par le lysosome.

B

- Bétaïne** Pseudo-alcaloïde contenu dans les racines de betteraves, dans les semences de cotonnier ou dans les germes de froment.
- Biallélique** Un polymorphisme ne présentant que deux états. C'est le cas des substitutions, insertions et délétions, formes principales de polymorphismes à occurrence unique.
- Biomarqueur** Une caractéristique biologique mesurable liée à un processus normal ou non.

C

- Cellule gliale** Cellule spécialisée dont la fonction est d'entourer, de soutenir et d'isoler les cellules nerveuses (neurones) du système nerveux central.
- Cofacteur** Substance chimique de nature non protéique, mais qui est liée à une protéine, et dont la présence est nécessaire à l'activité biologique de cette dernière, qui est en règle générale une enzyme.
- Cohorte** Un ensemble d'individus ayant vécu un même événement au cours d'une même période.

D

- Démence** Syndrome, généralement chronique ou évolutif, dans lequel on observe une altération de la fonction cognitive plus importante que celle que l'on pourrait attendre du vieillissement normal.
- Démyélinisation** L'amincissement ou la perte complète de la gaine de myéline, une couche qui recouvre les fibres nerveuses dans les systèmes nerveux central et périphérique et qui est essentielle pour assurer son bon fonctionnement.
- Down regulation** Le nombre de récepteurs au niveau des cellules est régulée. Elle tend à diminuer lorsque la concentration du médiateur augmente.

E

ERO Espèces chimiques oxygénées telles que des radicaux libres, des ions oxygénés et des peroxydes, rendus chimiquement très réactifs par la présence d'électrons de valence non appariés.

Etude transversale Méthode de recherche qui concerne l'observation d'une population dans sa globalité, à un instant donné dans le temps.

F

Fibrinolyse Processus enzymatique de dissolution de la fibrine produit issu de la coagulation.

G

Génotype Composition allélique de tous les gènes d'un individu.

Glutathion Substance de l'organisme de nature peptidique (acide glutamique, cystéine et glycine) et servant au transport de l'hydrogène.

H

Homéostasie Tendance de l'organisme à maintenir ou à ramener les différentes constantes physiologiques (température, débit sanguin, tension artérielle, etc.) à des degrés qui ne s'écartent pas de la normale.

Homocystinurie Une maladie génétique rare, grave et évolutive, caractérisée par un retard mental, des atteintes oculaires, squelettiques, psychiatriques, et un risque majeur d'accidents vasculaires thromboemboliques artériels ou veineux.

Hypoxie Diminution de la concentration d'oxygène dans le sang.

I

IMC Calculé en divisant le poids par la taille au carré.

Incidence Le nombre de nouveaux cas de cette maladie observés sur une période donnée.

Ischémie L'interruption brutale du flux sanguin artériel dans un membre.

Isoforme	Les différentes formes qu'une protéine prend lorsqu'elle est issue d'un même gène.
L	
Limnique	Structures cérébrales situées dans la région médiane et profonde du cerveau, jouant un rôle majeur dans la mémoire et les émotions, de même que dans l'élaboration des comportements.
M	
Méta-analyse	Une synthèse statistique des études incluses dans une revue systématique.
Métabotrope	Une classe de récepteurs transmembranaires qui, lorsqu'ils ont fixé leur ligand, changent de conformation et activent une cascade d'évènements intracellulaires par l'intermédiaire de protéines transductrices du signal appelées protéines G.
Métalloprotéinase	Une famille de protéases impliquées dans la dégradation protéolytique de nombreuses protéines de la matrice extracellulaire mais aussi de protéines non matricielles.
Méthionine	Un acide aminé soufré proteogène qui fait partie des 9 AA essentiels pour l'être humain.
MH	Une maladie neurodégénérative génétique, elle se manifeste par des troubles moteurs, cognitifs et psychiatriques qui évoluent en dents de scie et s'aggravent progressivement jusqu'à la grabatisation et la détérioration intellectuelle des malades. Le décès survient en moyenne vingt à trente ans après le début des symptômes.
Microglie	Les macrophages résidents du système nerveux central.
N	
Nécrose	Processus d'altération qui aboutit à la mort prématurée et non programmée d'une cellule ou d'un tissu.
Néo-Antigène	Antigène normalement non exprimé dans l'organisme (antigène induit par des tumeurs).

Neurogranine	Protéine synaptique présente dans les épines dendritiques, sa présence dans le LCR reflète le dysfonctionnement et la dégénérescence synaptique.
Neurotransmetteur	Méiateur chimique synthétisé et libéré par un neurone, permettant à celui-ci de transmettre des messages en se fixant sur d'autres cellules.
O	
Oligomère	Polymère formé d'un petit nombre de monomères.
P	
Phagocytose	Ingestion par des cellules dites phagocytes des particules étrangères solides d'échelle micrométrique
Plasma	Obtenu par simple centrifugation du sang prélevé dans un tube avec un anticoagulant ; il n'y a donc aucune coagulation dans le tube.
Plexus Choroïde	Est un petit organe qui est situé dans les ventricules et qui produit le liquide céphalorachidien (LCR).
Pneumonie	Une inflammation des poumons habituellement causée par une infection virale ou bactérienne.
Polymère	Une molécule constituée d'une chaîne de molécules semblables et répétitives, appelées monomères.
Post-mortem	Après la mort.
Prévalence	Nombre de cas d'une maladie dans une population à un moment donné, englobant aussi bien les cas nouveaux que les cas anciens.
Prion	Un type de protéine dont la conformation ou le repliement est anormal et capable de transmettre cette forme mal repliée à des variantes normales de la même protéine.
Protéine hémique	Une métalloprotéine qui possède un groupe prosthétique hémique, lié en permanence à des liaisons covalentes et non covalentes aux chaînes protéiques et présentes dans un grand nombre d'organismes.

Protéine Tau Protéine jouant un rôle dans la structure des neurones et le maintien de leurs réseaux de transport interne.

Protéomique La protéomique consiste à étudier l'ensemble des protéines d'un organisme, d'un fluide biologique, d'un tissu, d'une cellule ou même d'un compartiment cellulaire. Cet ensemble de protéines est nommé protéome.

R

Régime Céto un régime alimentaire à très basse teneur en glucides compensé par un renfort de lipides.

Reméthylation Le recyclage de l'Hcy en Met par la méthionine synthase (MS) qui utilise la vitamine B12 comme cofacteur .

Rétrocontrôle positif Aboutit à une augmentation du taux d'une hormone dans le sang. Le mécanisme se déclenche lorsque le taux sanguin d'une hormone donnée atteint un certain seuil.

Revue systématique Recense, analyse et synthétise de façon standardisée et objective des données scientifiques probantes et pertinentes afin de répondre à une question précise et clairement formulée.

S

Sérum Surnageant obtenu après coagulation et centrifugation du sang dans un tube « sec », c'est-à-dire sans anticoagulant.

Soma Cytoplasme du corps cellulaire du neurone.

Sporadique Des cas de maladies se produisant de façon plus ou moins isolée, intermittente ou rare, par opposition à épidémique et à endémique.

Stress oxydatif Un déséquilibre entre la production d'espèces radicalaires (ou réactives) de l'oxygène (ERO) et les capacités cellulaires antioxydantes.

Synapse Région de contact entre deux neurones.

Synaptogamine Protéine de synapse spécifique aux vésicules synaptiques dont il a été suggéré qu'elle joue un rôle clé dans l'amarrage et la fusion des vésicules synaptiques.

Synaptophysine	Glycoprotéine vésiculaire synaptique utilisée dans la transmission synaptique des neurones, elle se lie au Calcium et est présente dans les vésicules présynaptique de presque tous les neurones.
Synucleinopathie	Un groupe de maladies neurodégénératives caractérisées par l'accumulation anormale d'agrégats de la protéine alpha-synucléine dans le cerveau.
T	
Tauopathie	Maladies liées à l'agrégation spécifique d'isoformes de protéines tau.
Test de charge en met	Utilisé pour identifier l'hyperhomocystéinémie dans un certain nombre de troubles cliniques et dans les états de carence en micronutriments, Le sang veineux est prélevé avant l'administration de la méthionine, puis 2 à 8 heures après la charge.
Thromboembolie	Maladie des veines qui se manifeste sous forme de thrombose veineuse (caillot dans une veine) ou d'embolie pulmonaire (caillot dans une artère des poumons).
Thrombus	Le produit final de la coagulation sanguine, par l'agrégation plaquettaire et l'activation du système de coagulation humorale.
Transsulfuration	Une voie métabolique où se produit le transfert de soufre de l'homocystéine à la cystéine.
Tubuline	Protéine structurale des microtubules, un constituant majeur du cytosquelette.

INTRODUCTION GENERALE

Aujourd'hui, on estime que 35 millions personnes souffrent de démences de type Alzheimer dans le monde. Alors que sa survenue avant 65 ans est rare (0,5 %), sa fréquence est de 2 à 4 % une fois passé cet âge. Ensuite, elle augmente proportionnellement avec celui-ci, pour dépasser 15 % à 80 ans¹. Une étude transversale menée en population générale en Algérie sur 3896 personnes âgées, la prévalence de la démence dans cette population était de 4,93%, la maladie d'Alzheimer étant le type prédominant, suggérant que cette prévalence est proche de celle observée dans les pays à revenu élevé².

Selon l'OMS, Le terme « démence » couvre plusieurs maladies qui affectent la mémoire, la pensée et la capacité à réaliser des tâches quotidiennes³.

Les types de démence les plus courants sont la maladie d'Alzheimer (MA) et la démence d'origine vasculaire. Bien qu'elle concerne essentiellement les personnes âgées, il est capital de signaler que la démence n'est pas une conséquence normale ou inévitable du vieillissement.⁴

La MA est une lente dégénérescence des neurones, qui débute au niveau de l'hippocampe (une structure cérébrale essentielle pour la mémoire) puis s'étend au reste du cerveau. Elle se caractérise par des troubles de la mémoire à court terme, des fonctions d'exécution et d'orientation dans le temps et l'espace. Le malade perd progressivement ses facultés cognitives et son autonomie⁵.

L'âge, l'environnement, les risques cardiovasculaires (diabète, hypertension, hyperlipidémie) et les problèmes génétiques sont tous des facteurs de risque classiques de la MA⁵. Par ailleurs, plusieurs études ont suggéré qu'une augmentation du taux plasmatique de l'homocystéine est un important facteur de risque modifiable pour la démence vasculaire et la MA⁶.

L'homocystéine (Hcy) est un acide aminé soufré issu du métabolisme par déméthylation de la méthionine, présent uniquement dans l'alimentation. Sa teneur dans le plasma dépend de nombreux facteurs, parmi lesquels le statut en folates et vitamines B₁₂ et B₆ et le polymorphisme génétique du méthylène tétrahydrofolate réductase jouent un rôle crucial⁵.

En cas de carence dans une de ces vitamines, il y a une accumulation d'Hcy dans le sang : on parle d'hyperhomocystéinémie (hHcy).

Des taux élevés d'Hcy sont associés à un risque plus élevé de maladies cardiovasculaires et thromboemboliques⁷. Il a été mentionné aussi dans d'autres études sa relation avec les maladies inflammatoires⁸, le cancer⁹ et divers autres pathologies telles que les maladies neurodégénératives, notamment dans la MA¹⁰.

Dans ce travail de recherche, on a assigné comme objectif la réalisation d'une étude statistique prospective des cas des malades d'Alzheimer pris en charge au niveau du service de neurologie du CHU BLIDA et la recherche à partir d'une évaluation des taux d'Hcy sanguin chez les malades souffrant de la MA de l'existence d'une éventuelle relation entre l'hHcy et d'autres facteurs de risque avec cette maladie

REVUE DE LA LITTERATURE

CHAPITRE 1 : L'HOMOCYSTÉINE ET L'HYPERHOMOCYSTÉINÉMIE

1.1 Historique

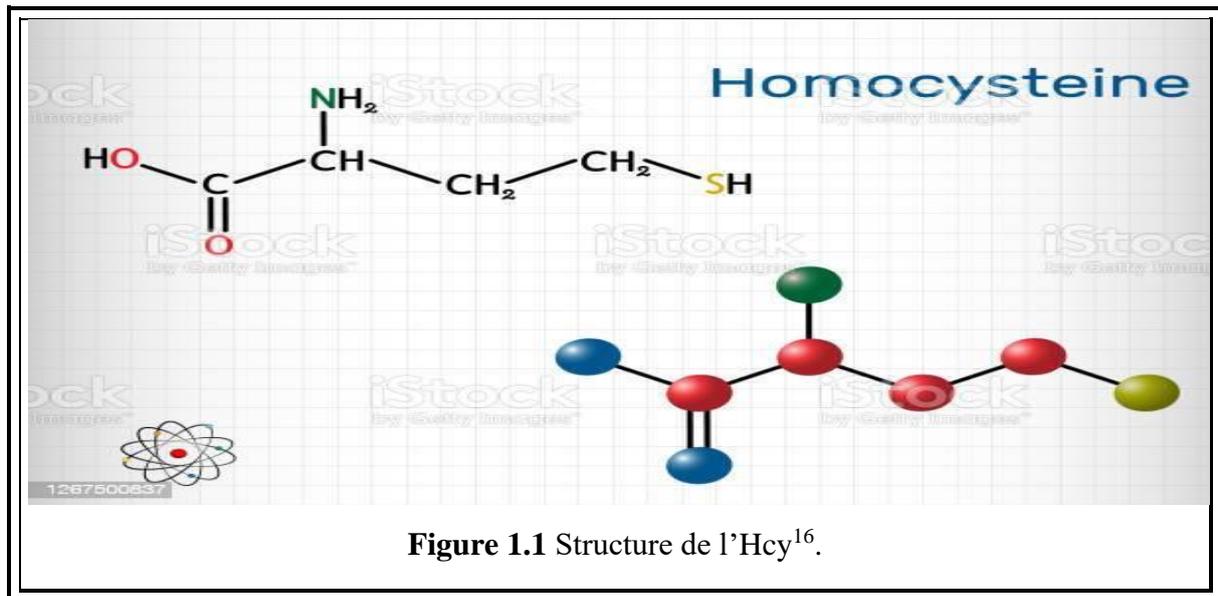
L'homocystéine (Hcy) a été isolée pour la première fois dans les calculs de la vessie par Vincent de Vingneaud en **1933** comme un produit intermédiaire du métabolisme de la méthionine (Met)¹¹. À peu près à la même époque, un garçon de huit ans a été hospitalisé pendant quatre jours pour des maux de tête, des vomissements et de la somnolence avec des signes de mauvais développement mental en plus d'une dislocation des lentilles dans les deux yeux, une détérioration sévère de l'état du garçon avec des signes d'accident vasculaire cérébral et une faiblesse avec flexions anormales du côté gauche ont également été signalés. Le garçon a succombé à la maladie en quelques jours. La cause du décès a été rapportée comme étant une artériosclérose de l'artère carotide avec infarctus cérébral¹².

En **1962**, l'Hcy a été identifiée dans les urines de plusieurs enfants avec un retard mental. Après deux ans, deux chercheurs ont rapporté l'absence de l'enzyme Cystathionine β -synthase (CBS) dans un échantillon de biopsie hépatique d'un patient avec homocystinurie (HCU)¹³.

En **1969**, McCully a décrit les pathologies vasculaires chez les patients avec l'HCU et a émis l'hypothèse qu'elles étaient le résultat direct de l'exposition à des niveaux élevés d'Hcy dans le sang circulant. Cependant, la communauté médicale n'a pas accepté son hypothèse pendant longtemps, et certainement pas avant que des observations similaires soient faites et confirmées par d'autres, plusieurs années plus tard. Les déficits enzymatiques causant une élévation dans les taux plasmatiques de l'Hcy ont été découverts ultérieurement^{12,14}.

Au cours des 15 dernières années, il a été largement documenté que même des niveaux d'Hcy modérément élevés sont un facteur de risque important pour les maladies cardiovasculaires. De nombreuses études ont également trouvé une association entre une Hcy élevée, une altération des performances cognitives et le développement ainsi que la progression de la démence¹⁵.

1.2 Définition de l'Homocystéine



L'Hcy est un AA non protéinogène contenant du sulfhydryle. C'est un homologue de la Cystéine (Cys) avec un groupe méthylène supplémentaire. L'Hcy n'est pas apportée par l'alimentation, il est synthétisé comme métabolite intermédiaire du métabolisme de Met¹⁷. Il existe dans l'organisme sous différentes formes en équilibre d'oxydoréduction : Hcy, homocystine (constituée de deux résidus d'Hcy réunis par un pont disulfure) et disulfure mixte Hcy-Cys. Dans le plasma, 70 % de l'Hcy circule sous une forme liée aux protéines par des ponts disulfure¹⁸, y compris la Cys et la Cystéinyglycine via des liaisons disulfure¹⁷. L'Hcy dite "libre" est essentiellement représentée par les disulfures mixtes Hcy-Cys¹⁸. L'Hcy (Acide-2-amino-4-mercaptobutyrique) est formé par la déméthylation de la Met¹⁹.

1.3 Métabolisme de l'homocystéine

L'Hcy représente un point d'intersection de deux voies : le cycle de la Met et la séquence de transsulfuration¹⁹. L'Hcy provient principalement de la dégradation de la Met alimentaire dans le cycle de méthylation activé. Il n'est pas, en soi, incorporé dans les protéines, mais est reconverti en Met (cycle de reméthylation) et ensuite décomposé par enzymes en Cys et α -cétoglutarate (voie de transsulfuration), tous impliqués dans des synthèses protéiques spécifiques¹¹ (**Figure 1.4**).

1.3.1 Voies de biosynthèse de l'homocystéine

L'Hcy est produit à partir de la Met en plusieurs étapes, initiées par la déméthylation de la Met ainsi que trois étapes ultérieures. La première étape est le transfert d'un groupe adénosine de ATP sur la Met par la S-adénosyl méthionine (SAM ou AdoMet) synthétase (également appelée méthionine adénosyltransférase, MAT), entraînant la formation de S-adénosyl-L-méthionine (AdoMet ou SAM). Dans la deuxième étape, le donneur universel de méthyle SAM donne un groupe méthyle aux molécules acceptrices telles que l'ADN, l'ARN, les protéines et les neurotransmetteurs. Le composé résultant S-adénosyl homocystéine (AdoHcy ou SAH), dépourvu du groupe méthyle, peut fonctionner comme un inhibiteur de la plupart des méthyltransférases et est ensuite clivée via une réaction réversible par la S-adénosyl homocystéine hydrolase (SAHH) pour produire de l'adénosine et de la L-Hcy¹⁷.

L'Hcy et le SAH sont liés à des protéines intracellulaires, des excès d'Hcy ou de SAH peuvent être excrétés de la cellule pour être extraits et métabolisés par le foie et les reins. Il est probable que les formes retrouvées dans le plasma représentent un transit du site de production vers un site d'utilisation¹⁹.

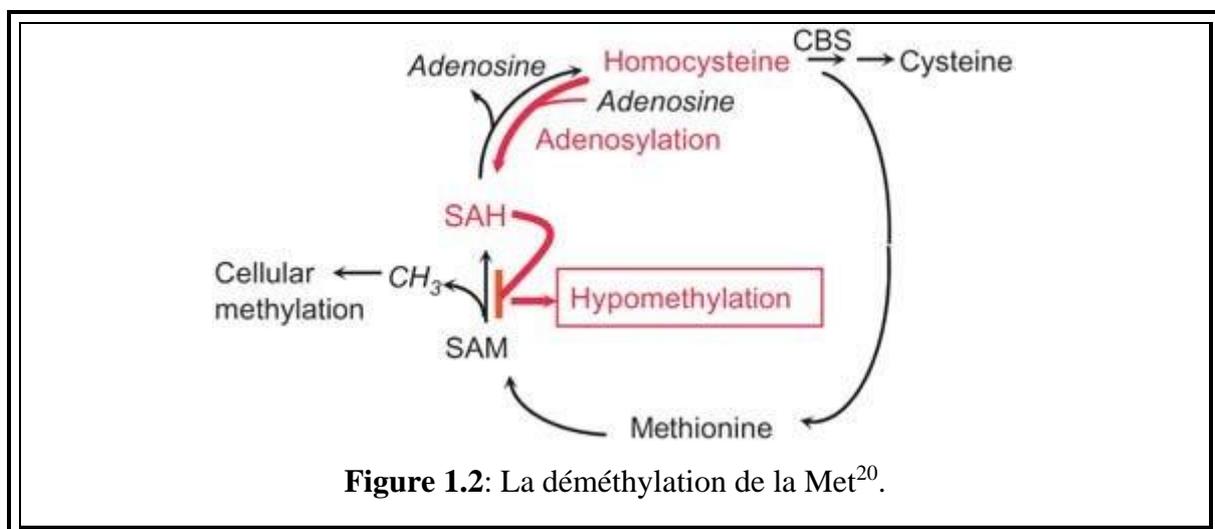


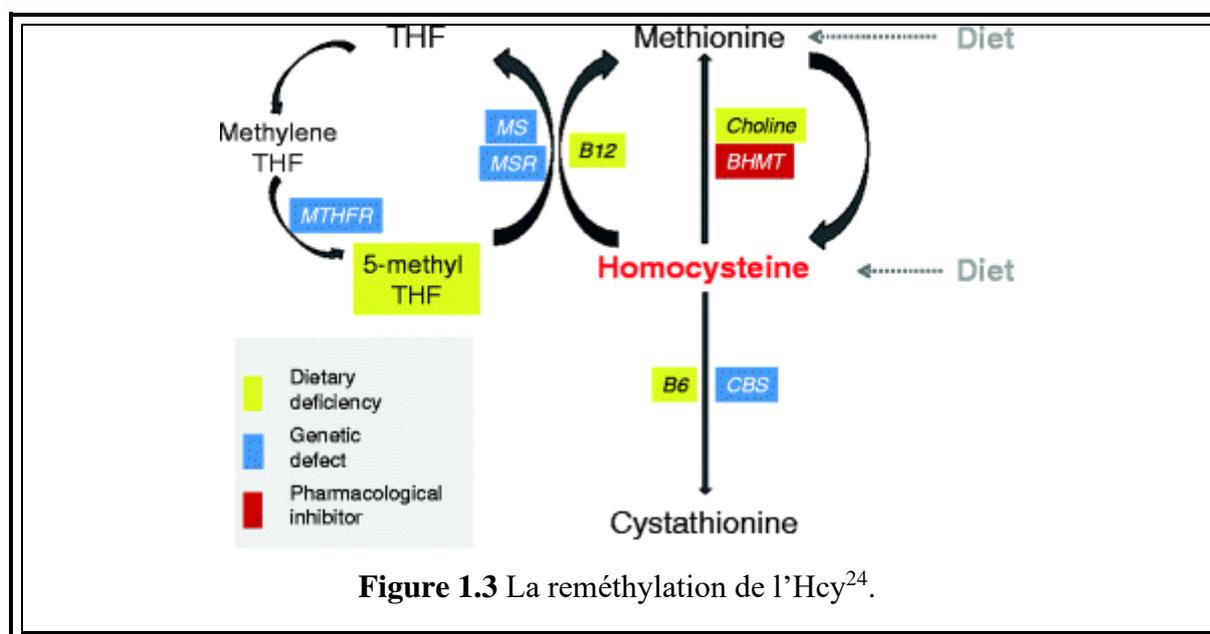
Figure 1.2: La déméthylation de la Met²⁰.

1.3.2 Catabolisme de l'homocystéine

Le catabolisme de l'Hcy se produit par deux voies : la voie de reméthylation et la voie de transsulfuration.

La reméthylation de l'Hcy implique le recyclage de l'Hcy en Met par la méthionine synthase (MS) qui utilise la vitamine B12 comme cofacteur tout en reliant le métabolisme de l'Hcy au

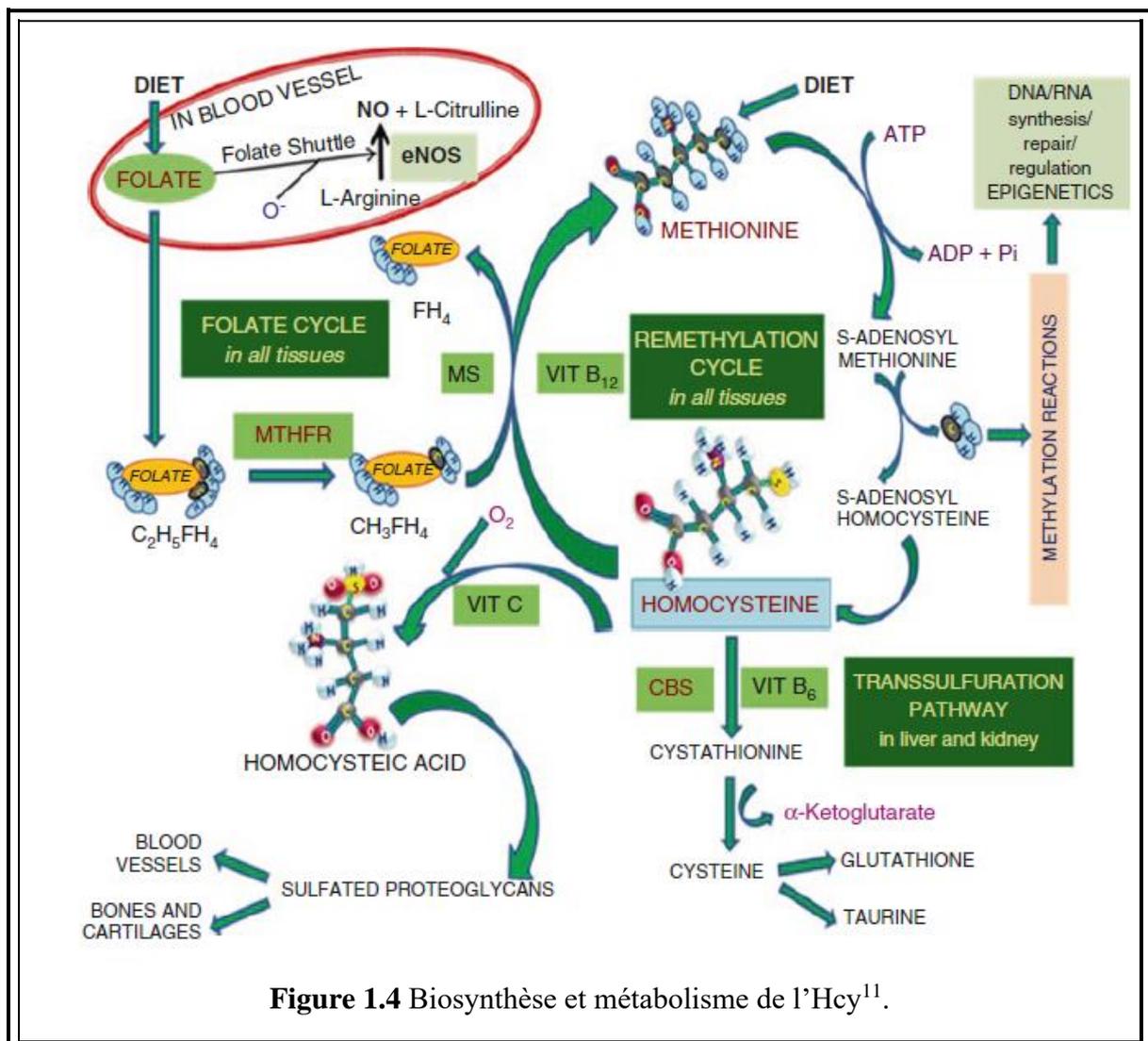
cycle du folate. La reméthylation nécessite de la cobalamine (vitamine B12) et du 5-méthyltétrahydrofolate (5-méthylTHF, également connu sous le nom de folate actif) comme donneurs de méthyle. Le folate (vitamine B9) et l'enzyme 5,10-méthylène-tetrahydrofolate réductase (MTHFR) sont pareillement nécessaires²¹. Il existe une autre voie mineure de reméthylation de l'Hcy limitée au tissu hépatique qui utilise une enzyme appelée bêtaïne-homocystéine méthyltransférase (BHMT). Le BHMT utilise la bêtaïne, une triméthylglycine issu de la choline, comme donneur de méthyle et le zinc comme cofacteur lorsqu'il catalyse la reméthylation. Un groupe méthyle est transféré de la bêtaïne à l'Hcy pour produire de la Met et de la diméthylglycine (DMG). Toutes ces réactions sont dépendantes de la vitamine B12 (**Figure 1.3**). Environ tous les 2000 cycles catalytiques, la cobalamine est oxydée et réactivée²¹⁻²³.



Dans le processus de transsulfuration, l'Hcy est converti de manière irréversible en Cys par la CBS (une protéine hémique) suivie de la Cystathionine γ -lyase (CTL). Les deux enzymes ont besoin du cofacteur pyridoxal-5'-phosphate (vitamine B6) pour fonctionner¹⁷. La formation de la Cys par la réaction de la γ -Cystathionase complète la voie de la transsulfuration. Contrairement au cycle de la Met qui est omniprésent, la transsulfuration a une distribution limitée dans les tissus des mammifères et toutes les cellules dépourvues de cette voie ont besoin d'un catalyseur de source exogène de la Cys. Le foie, les reins, l'intestin grêle et le pancréas contiennent ces deux enzymes. Une fois la Cys formée, elle peut être utilisée dans la synthèse

des protéines et la production de glutathion (GSH) et ne peut pas être reconverti en Hcy¹⁷. Ces tissus ont un renouvellement rapide de GSH, un processus qui consomme de la Cys¹⁹.

Le cerveau possède de la Cystathionine synthase, mais pas la Cystathionase ce qui fait que la Cystathionine s'accumule dans ce tissu. Il existe d'autres voies métaboliques dont la signification quantitative et fonctionnelle reste à établir. L'une des plus intéressantes, la synthèse de l'homocystéine thiolactone HTL, un thioester, semble se produire lorsque l'Hcy s'accumule. Ce produit est un composé réactif capable d'homocystéinyler les protéines¹⁹.



1.3.3 Régulation

Le mécanisme de régulation du métabolisme de l'Hcy (ou de la Met) dans les tissus des mammifères repose sur la répartition du substrat entre les réactions concurrentes au niveau de deux sites métaboliques :

- La compétition de la Met entre la synthèse protéique et la formation de SAM. ;
- Les réactions qui utilisent l'Hcy.

Sur les deux sites, deux processus déterminent l'activités des enzymes concernées. Leurs propriétés cinétiques intrinsèques et les changements dans leur concentration tissulaire.

Ce dernier mécanisme survient en réponse à des perturbations prolongées telles que l'âge, l'alimentation, l'état hormonal et le sexe. En revanche, le mécanisme cinétique fournit un moyen pour une adaptation plus immédiate¹⁹

Les effecteurs métaboliques modifient la distribution de l'Hcy entre la méthylation et la transsulfuration. L'excès de la Met entraîne donc via les niveaux plus élevés de SAM une dégradation de l'Hcy via la voie de transsulfuration. Inversement, si les niveaux de la Met sont faibles, par exemple pendant le jeûne, les faibles niveaux de SAM n'activeront pas le CBS ni inhiberont le MTHFR, ce qui entraînera la conservation de l'Hcy via la reméthylation en Met²⁵. Ces mécanismes peuvent être spécifiques aux tissus. La régulation par SAM peut se produire principalement dans le foie qui est unique dans sa capacité à synthétiser plus de SAM en réponse à la disponibilité de la Met. En revanche, les taux de SAM sont inférieurs dans les tissus extra hépatique et le SAH peut devenir l'effecteur métabolique dominant¹⁹.

1.4 Rôles biologiques

Des niveaux physiologiques d'Hcy sont nécessaires pour le bon déroulement des réactions biochimiques¹² bien démontrées dans la **Figure 1.4**.

- Un précurseur de la Cystathionine, de la Cys et d'autres métabolites ;
- Un moyen de conservation de la Met ;
- Un récepteur de méthyle dans la réaction de la bétaine-Hcy méthyltransférase, une étape obligatoire du catabolisme de la choline ;
- Un substrat essentiel au recyclage des folates tissulaires, étant donné que la réaction par la MS est la seule qui utilise des AA ¹⁹.

1.5 Dosage de l'Hcy

1.5.1 Indications de dosage

Le dosage de l'Hcy est indiqué dans le bilan étiologique des formes graves de maladie thrombo-embolique veineuse chez l'enfant et l'adulte jeune, en particulier lorsqu'un tableau neurologique existe. Il est recommandé de doser simultanément la vitamine B12 et les folates afin de confirmer (ou d'éliminer) une hHcy due à une carence vitaminique. Le dosage de l'Hcy

peut également être demandé dans le cadre d'un test de charge en Met. Il est aussi utilisé chez les patients insuffisants rénaux dialysés comme marqueur d'évaluation et de suivi du risque cardiovasculaire²⁶. De plus, dans le cadre de la Recherche de la mutation C677T sur le gène de la MTHFR²⁷. Le dosage de l'Hcy peut être intéressant lors des conditions ou symptômes où une hyperhomocystéinémie (hHcy) est suspectée, e.g. démence neurologique, maladies auto-immunes, abortions, prise de certains médicaments...etc¹⁴.

1.5.2 Méthodes de dosage

Les recommandations pour le dosage de l'Hcy sont de :

- Prélever le matin un sujet à jeun (12h de jeûne) de préférence après un repas pauvre en protéines, sur EDTA ou héparinate de lithium (l'EDTA est l'anticoagulant de référence)²⁶. Des études récentes indiquent que le citrate acide peut être un anticoagulant préférable à l'EDTA, car il stabilise les échantillons de sang pendant 4 à 6 heures à température ambiante¹⁴ ;
- Il est recommandé de conserver l'échantillon au froid (+ 4 °C) dès la prise de sang pour éviter la production d'Hcy par les globules rouges (augmentation d'environ 10%/h à T ambiante¹⁴), et de séparer le plasma dans l'heure qui suit le prélèvement. Pour cette raison, il semble préférable d'utiliser le plasma plutôt que le sérum²⁸ ;
- Si l'analyse est différée, congeler dans les 4h suivant le prélèvement²⁶. Le plasma est stable pendant plusieurs semaines à -2°C.¹⁴ Le non-respect de ces précautions entraîne un relargage de l'Hcy des globules rouges dans le plasma et une surestimation de la concentration plasmatique d'Hcy²⁶.

Il faut cependant souligner que les conditions optimales de conservation des prélèvements peuvent changer d'une technique de dosage à l'autre²⁸.

Des méthodes hautement sensibles et reproductibles sont couramment utilisées, celles-ci incluent la chromatographie liquide à haute performance HPLC, la chromatographie liquide-spectrométrie de masse LCMS et les immuno-essais, etc. Chacune de ses méthodes a ses propres avantages (**Tableau 1.1**), cependant, la technique de référence consiste en HPLC couplée à une détection en fluorescence^{26,29}.

Dans tous les cas, les formes liées et oxydées sont réduites par un traitement au DTT et c'est l'Hcy totale (tHcy) qui est mesurée après conversion en SAH par l'intermédiaire de SAHH et d'adénosine en excès. Il n'existe pas de standard international pour le dosage de l'Hcy. Par ailleurs, les résultats et les valeurs de référence peuvent-ils varier d'une méthode de dosage à une autre²⁶.

Tableau 1.1 Les principales technique utilisées et leurs caractéristique²⁸

Méthode	Volume d' échantillon en ml	Modification/ Dérivation	Immunoenzymatique/Polarisation de fluorescence	Radioenzymatique avec CCM	Analyseur d' AA (Chromatographie d' échange d' ions)	HPLC-Fluo	HPLC-Fluo	HPLC-Fluo	CG-SM
Immunoenzymatique/Polarisation de fluorescence	0,05	Conversion enzymatique en SAH.	Conversion enzymatique en SAH.	Conversion enzymatique en SAH.	Ninhydrine posy-colonne.	Acide 7-fluorobenzo-2-oxa-1,3-diazole-4-sulfonique SBD-F.	Monobromobimane mBrB.	4-aminosulfonyl-7-fluoro-2,1,3-benzoxadiazole ABD-F.	t-butyl diméthylsilyl.
Immunoenzymatique/Peroxydase	0,025	Conversion enzymatique en SAH.	Conversion enzymatique en SAH.	Conversion enzymatique en SAH.	S-carboxyméthylatone avec acide iodoacétique.	Spécifique Sensible Détermination des autres thiols Auto-injection.	Spécifique Sensible Détermination des autres thiols Auto-injection.	Spécifique Sensible Détermination des autres thiols Auto-injection.	Spécifique Sensible Codétermination Cys et Met Auto-injection.
Volume d' échantillon en ml	0,025	0,01	0,05	0,01	0,5	0,15	0,1	0,050	0,1
Avantages	Spécifique Sensible.	Spécifique Sensible Automatisée.	Spécifique Sensible Automatisée.	Spécifique Sensible Automatisée.	Auto-injection Mesure des autres AA Fiable.	Spécifique Sensible Détermination des autres thiols Auto-injection.	Spécifique Sensible Détermination des autres thiols Auto-injection.	Spécifique Sensible Détermination des autres thiols Auto-injection.	Spécifique Sensible Codétermination Cys et Met Auto-injection.
Inconvénients	Peu adaptée aux analyses en petite série.	Nécessite un équipement spécifique.	Nécessite un équipement spécifique.	Sensible à la dénaturation de l' enzyme Utilisation de radioactivité.	Sensibilité faible.	Incubation longue Chauffage à 60° Agent de réduction toxique.	Nécessite un équipement cher.	Agent de réduction toxique.	Préparation des échantillons longue Pas d' appareil de routine Cher.

1.5.3 Variations physiologiques et pathologiques

Les valeurs plasmatiques physiologiques de l'Hcy sont comprises entre 5 et 15 $\mu\text{mol/L}$ (**Tableau 1.2**), une controverse entre les experts sur la valeur seuil existe (12,13 ou 15 $\mu\text{mol/L}$)²⁶. L'expression Hcy totale ou tHcy reflète la somme de l'Hcy libre, l'Hcy obtenue à partir de la réduction des disulfures et l'Hcy libérée lors de l'hydrolyse des protéines.²⁹

Les concentrations plasmatiques de l'Hcy sont sexe et âge-dépendantes : elles augmentent physiologiquement avec l'âge et sont plus élevées chez l'homme que chez la femme d'environ 20% (chez les femmes, les valeurs normales rejoignent celles des hommes après la ménopause)²⁶. Dans une étude transversale de la population générale de Chine, la prévalence sur 7872 sujets repartis en groupes masculin et féminin, le taux d'Hcy était significativement plus élevé chez les hommes que chez les femmes dans chaque tranche d'âge ($P < 0,0001$) et la tendance ne s'atténue pas avec l'âge. Les concentrations de l'Hcy ont d'abord diminué puis augmenté, étant les plus faibles entre 30 et 50 ans et augmentent de manière significative après 50 ans³⁰.

La grossesse est associée à des taux faibles de tHcy. Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer cette baisse de l'Hcy pendant la grossesse, l'hémodilution physiologique durant la grossesse, la baisse de l'albuminémie, l'augmentation de la filtration glomérulaire et probablement l'utilisation de l'Hcy maternelle par le fœtus semblent tous en faire partie³¹.

La consommation de tabac (même les ex-fumeurs), de café et d'alcool entraîne une augmentation de la concentration plasmatique d'Hcy (chez les gros fumeurs, augmentation de 12 % environ chez l'homme et de 23 % chez la femme)²⁶.

Il est à noter que l'interprétation de la valeur d'Hcy plasmatique est en fonction du contexte clinique, des antécédents cardiovasculaires et de la méthode de dosage utilisée²⁶.

Certaines conditions pathologiques causent une baisse des taux plasmatiques de l'Hcy comme le syndrome de Down¹⁴, d'autres causent son élévation donnant lieu à l'hHcy (voir titre suivant). Une diminution de l'Hcy n'a pas de retentissement clinique²⁶.

1.6 L'hyperhomocystéinémie

On parle d'hHcy quand les taux plasmatiques de l'Hcy sont supérieurs à 15 μ mol/l, classée selon trois stades (**Tableau 1.2**)

Tableau 1.2 Valeurs physiologiques et différents stades de l'hHcy³².

L'homocystéinémie	Valeurs (μ mol/l)
Physiologique	5-15
HHcy Légère	16-30
HHcy intermédiaire	31-100
HHcy sévère	>100

1.6.1 Epidémiologie

La prévalence estimée de l'hHcy est de 5 à 7 % dans la population générale et de 25% chez les personnes atteintes de maladie cardiovasculaires³³. Plusieurs études ont montré qu'il s'agit d'un facteur de risque indépendant de troubles thrombotiques³⁴.

1.6.2 Étiologies

On peut diviser les étiologies de l'hHcy en deux grandes catégories : les étiologies génétiques responsables des défauts enzymatiques associés au métabolisme de l'Hcy engendrant une hHcy primaire, elles sont considérées comme la cause la plus fréquente d'hHcy³⁵ et les étiologies environnementales (Alimentation, médicament, certaines maladies, etc.) engendrant l'hHcy secondaire ou acquise généralement légère à modérée.

Tableau 1.3 Les causes de l'hHcy³⁵.

Degré de l'hHcy	Causes de l'hHcy
Sévère > 100µmol/l	<ul style="list-style-type: none"> - Déficit en MTHFR non traité - Déficit en CBS
Modéré 31-100 µmol/l	<ul style="list-style-type: none"> - Déficit en MTHFR - Déficit en MS - Troubles du métabolisme de Cobalamine. - Composante hétérozygote de MTHFR - Déficit en MAT
Léger 16-30 µmol/l	<ul style="list-style-type: none"> - Mal absorption de vitamine B9/B12 - Régime végétarien - Insuffisance rénale - Hypothyroïdie - Anémie - Tumeurs malignes - Prise des médicaments - L'âge avancé

1.6.2.1 Les étiologies Génétiques

Les hHcy d'origine génétique sont les plus sévères. Les défauts enzymatiques ont été étudiés, en particulier les polymorphismes des principales enzymes impliquées dans le métabolisme de l'Hcy telles que le déficit en CBS, le déficit en MTHFR, le déficit en MS, troubles héréditaires de la cobalamines et le déficit en MAT³⁶. On en aborde les plus fréquents.

1.6.2.1.1 Déficit en Cystathionine bêta-synthase CBS

Le déficit en CBS représente le déficit enzymatique classique conduisant à l'HCU, c'est une maladie autosomique récessive (AR) causée par des variations pathogéniques bialléliques du gène CBS. Le déficit en enzyme CBS entraîne une élévation des taux tissulaires et plasmatiques d'Hcy et de son précurseur la Met, Plus de trente mutations différentes de la CS ont été identifiées. La prévalence du déficit en CBS a été signalée comme étant de 1/200 000³⁵. Les

formes homozygotes conduisent à l'HCU typique, avec hHcy sévère (**Tableau 1.3**) et hyperméthioninémie. Les signes cliniques associent des troubles neurologiques et oculaires, des anomalies squelettiques et des signes d'athérosclérose précoce. Les formes hétérozygotes, présentes dans moins de 1 % de la population générale, s'accompagnent rarement d'hHcy³⁶.

1.6.2.1.2 Déficit en Méthylènetétrahydrofolate réductase MTHFR

C'est une maladie héréditaire AR, causé par une mutation du gène MTHFR qui code pour MTHFR, une enzyme clé du métabolisme des folates dans le processus de métabolisme à un carbone³⁷. Les polymorphismes du MTHFR entraînerait une altération de la méthylation ainsi qu'une carence en folate et un large éventail de maladies, notamment des troubles cardiovasculaires, tumoraux, neurologiques et psychiatriques. L'un des polymorphismes les plus étudiés dans le MTHFR est le C677T¹⁴, responsable d'une augmentation de la concentration en Hcy et d'une carence en folate par rapport à un individu de génotype normal³⁸. On estime que 10 % de la population mondiale est homozygote (génotype TT), ce qui peut varier dans différentes populations atteignant 25 %³⁹. Le traitement en cas de déficit en MTHFR est symptomatique, y compris le traitement des symptômes neurologiques associés⁴⁰. La supplémentation en vitamines et AA doit être envisagée chez ces patients, y compris la vitamine B12, l'acide folique, la vitamine B6 et la Met⁴¹.

1.6.2.2 Les étiologies environnementales

Outre les causes génétiques, il existe de nombreux facteurs liés à l'environnement, les habitudes nutritionnelles et la prise des médicaments. Certaines maladies sont également responsables d'une hHcy mais de moins sévérité.

1.6.2.2.1 L'alimentation

Les déterminants nutritionnels de l'Hcy les plus couramment cités sont l'acide folique, précurseur direct du THF, la vitamine B12, cofacteur de la MS, la vitamine B6 cofacteur des réactions de transsulfuration, la choline et moins souvent la vitamine B2. Ces molécules sont toutes associées au métabolisme de l'Hcy, que ce soit dans le cycle de reméthylation (B2, B9, B12 et choline) ou dans la voie de transsulfuration (B6)⁴². Les carences en ces facteurs, principalement dues à une insuffisance de leur apport alimentaire, sont directement

responsables d'une hHcy, généralement modérée. Les carences en acide folique et à un moindre degré en vitamine B12, sont le plus souvent associées à l'hHcy³⁶.

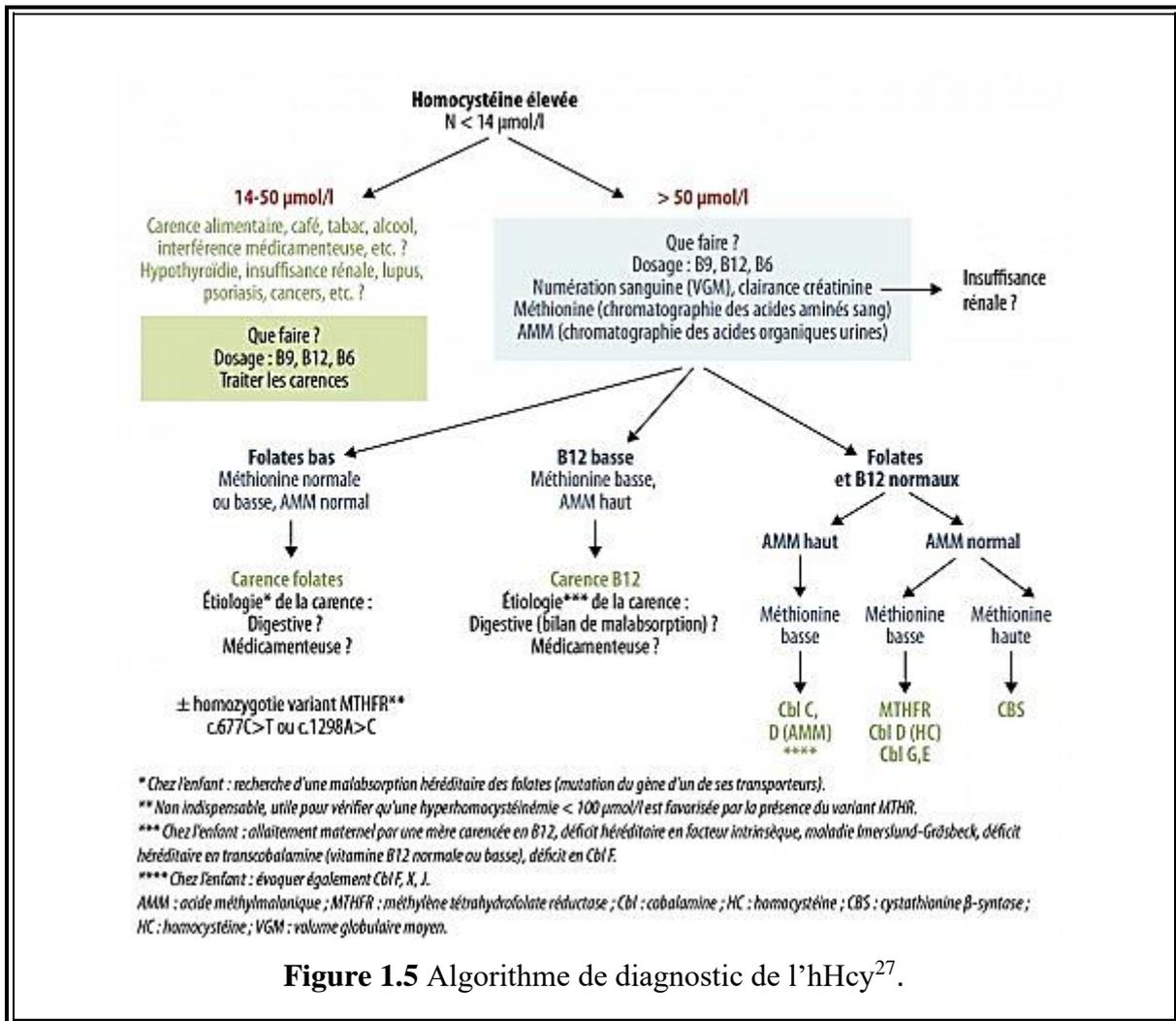
1.6.2.2 Pathologies responsables d'hyperhomocystéinémie

Une hHcy intermédiaire ou sévère peut être observée dans les conditions pathologiques suivantes : Hypothyroïdie, affections inflammatoires (notamment intestinales), arthrite rhumatoïde, le psoriasis, le diabète de type II, les maladies lymphoprolifératives et certains cancers (sein, ovaire, pancréas) et l'anémie pernicieuse. L'insuffisance rénale est une autre étiologie fréquente responsable d'une augmentation de l'Hcy, qui peut alors s'élever jusqu'à trois ou quatre fois les valeurs normales⁴².

1.6.2.3 La prise des médicaments

L'hHcy modérée peut être liée à la prise de certains médicaments qui affectent directement ou indirectement le métabolisme de l'Hcy, e.g. la méthotrexate et la carbamazépine qui interfèrent avec le métabolisme des folates, le monoxyde d'azote NO qui inactive la vitamine B12, l'azaribine qui empêche l'activité de la CBS, la cholestyramine et les œstroprogestatifs oraux.
8

Par ailleurs, l'usage chronique de tabac (nicotine), caféine ou d'alcool favorise l'hHcy. Ainsi, une hHcy chez les sujets alcoolodépendants a été décrite pour la première fois par Hulberg. Elle serait due à une altération du métabolisme de l'Hcy par l'alcool. En effet, l'alcool engendre une réduction significative de l'activité de la MS suivie d'une augmentation de l'activité de la BHMT.⁴²



1.6.3 Mécanismes de toxicité de l'homocystéine

Au fil des années, différentes hypothèses axées sur la toxicité de l'Hcy ont été développées. Cependant, malgré les efforts, aucune d'entre elles n'explique clairement la biotoxicité de l'Hcy. Les trois principales voies de biotoxicité de l'Hcy qui ont été discutées dans la littérature :

1.6.3.1 L'homocystéinylation

C'est la conséquence de la liaison covalente de l'Hcy-qui n'est pas censée être liée aux protéines-aux protéines, elle est considérée comme une modification post-traductionnelle des protéines. Le degré d'homocystéinylation des protéines est proportionnel à l'augmentation du taux d'Hcy plasmatique. La S-homocystéinylation se produit lorsque l'Hcy se lie par son groupe thiol libre à un autre groupe thiol libre dérivé d'un résidu Cys dans une molécule de protéine et lie le disulfure. Ces changements ont une forte influence sur le statut redox thiol-dépendant des

protéines. La N-homocystéinylation est le résultat de la forte réactivité de HTL dont la synthèse est catalysée par la méthionyl-ARNt synthétase en présence d'ATP. In vivo, l'HTL cible et modifie l'albumine sanguine (Alb), l'hémoglobine (Hb), les immunoglobulines (Ig), les lipoprotéines de basse densité (LDL), les lipoprotéines de haute densité (HDL), la transferrine, le fibrinogène, etc. les conséquences pathologiques pourraient entraîner une cytotoxicité très probablement du reticulum endoplasmique (RE), l'activation de la réponse protéique dépliée, une dégradation accrue des protéines, une inactivation enzymatique et même la formation d'amyloïde. Par ailleurs, il a été prouvé que ces protéines modifiées peuvent agir comme des néo-antigènes déclenchant une réponse inflammatoire, l'élément clé de l'athérogenèse^{43,44}.

1.6.3.2 Le Stress oxydatif

Le stress oxydatif est généré lors de l'oxydation du groupe thiol libre de l'Hcy qui se lie via un disulfure lié aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine, à d'autres thiols plasmatiques de faible poids moléculaire ou à une seconde molécule d'Hcy. L'Hcy augmente ainsi la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO). Ils peuvent former des radicaux hydroxyles qui peuvent éliminer des électrons d'autres molécules et pourraient induire l'oxydation ultérieure des lipides, des protéines, des glucides et des acides nucléiques, ce qui peut conduire à un dysfonctionnement endothélial ou à des dommages à la paroi vasculaire, suivis d'une activation plaquettaire et de la formation de thrombus^{45,46}. L'auto-oxydation des métabolites Hcy conduit à l'accumulation d'agent oxydant fort, H₂O₂. La mort nécrotique des neurones a été induite après une incubation à long terme des cellules avec les métabolites Hcy⁴⁷. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour le stress oxydatif induit par l'Hcy : l'auto-oxydation de l'Hcy, l'inhibition de l'activité enzymatique des antioxydants dans les cellules, la perturbation de la superoxyde dismutase extracellulaire des surfaces endothéliales, l'activation des NADPH oxydases et la génération d'anion superoxyde dépendante de l'oxyde nitrique synthase⁴⁸.

1.6.3.3 L'excitotoxicité

L'Hcy agit comme une neurotoxine aboutissant à la démence cellulaire (**Chapitre3**).

1.6.4 Actions physiopathologiques de l'hyperhomocystéinémie

Actuellement, la relation entre les taux élevés de l'Hcy et de nombreuses pathologies n'est pas encore bien comprise. Les études menées jusqu'à présent ont révélé qu'une homocystéinémie

supérieure à 15 $\mu\text{mol/l}$ est un facteur de risque indépendant des maladies cardiovasculaires. Des études récentes ont démontré une corrélation entre les taux élevés de l'Hcy et les troubles neurologiques, les maladies rénales chroniques, l'ostéoporose, les troubles gastro-intestinaux, le cancer, le diabète, le développement d'anomalies congénitales, le dysfonctionnement sexuel, les avortions récurrentes et les rétinopathies^{29,43}. L'hHcy peut être suspectée lors des conditions précédemment citées où un traitement hypocystéinémiant peut être envisagé¹⁴.

1.6.4.1 Accidents vasculaires cérébraux et maladies cardiovasculaires

La littérature soutient la théorie d'une corrélation entre l'hHcy et le risque de maladies vasculaires périphériques, y compris les AVC, la thromboembolie veineuse et les maladies cardiovasculaires, e.g. la cardiomyopathie congestive, l'infarctus du myocarde et la maladie coronarienne. Une méta-analyse de 12 études prospectives sur 23 623 sujets a démontré que les taux élevés de l'Hcy sont un prédicteur indépendant de la mortalité cardiovasculaire et les risques étaient plus prononcés chez les personnes âgées⁴⁹. Un mécanisme potentiel est l'activité thrombotique de l'Hcy et son effet direct sur la dysfonction endothéliale des artères coronaires. L'Hcy agit comme un inhibiteur de l'oxyde nitrique synthase endothéliale (eNOS), l'hHcy semble entraîner une réduction de la fonction de la tétrahydrobioptérine, qui est un cofacteur important de la vasodilatation dérivée de l'oxyde nitrique NO, grâce à l'effet inhibiteur de la diméthylarginine asymétrique (ADMA)³⁹. Cependant, l'impact de l'hHcy sur l'oxydation vasculaire n'était pas aussi significatif par rapport à l'impact du N-5-méthyl THF, qui semble réguler l'équilibre de l'oxyde nitrique dans les vaisseaux sanguins. Cela pourrait suggérer que l'augmentation du taux de tHcy pourrait non seulement être une cause de dysfonctionnement endothélial, mais devrait également être utilisée comme biomarqueur pour d'autres complications. L'impact de l'hHcy sur les cellules endothéliales pourrait participer au développement de l'hypertension, car un taux élevé d'Hcy circulant était associé à une augmentation de la rigidité artérielle chez les patients préhypertendus. Très récemment, il a été rapporté que le rapport SAM/SAH devrait être utilisé comme biomarqueur et pourrait fournir un indicateur sensible pour le diagnostic clinique de l'athérosclérose⁴³. Résultats d'une étude clinique portant sur des patients atteints d'insuffisance cardiaque, étayés par des preuves précliniques que le myocarde est particulièrement vulnérable aux dommages causés par l'hHcy, qui est associée à la production d'ERO et provoque la progression de la maladie cardiovasculaire et le remodelage du ventricule gauche.¹⁷

De plus, il a été démontré une association de l'Hcy avec les macro et les microangiopathies et à la mort. Cette relation semble être plus forte chez les diabétiques que chez les sujets non diabétiques⁵⁰. Les résultats d'une méta-analyse et une revue systématique de 31 études sur 6394 participants indiquent que l'hHcy est un facteur de risque de la rétinopathie diabétique RD, en particulier la RD proliférative⁵¹.

1.6.4.2 Troubles neurologiques et psychiatriques

La relation entre l'Hcy et les pathologies neurologiques, telles que la maladie d'Alzheimer (MA), la maladie de Parkinson (MP) et la dépression, est désormais largement reconnue. Le trouble dépressif majeur est généralement lié à une transmission altérée ou à des niveaux inférieurs de neurotransmetteurs (dopamine, noradrénaline et sérotonine). Dans une étude longitudinale récente portant sur plus de 11 000 patients, une concentration élevée d'Hcy était associée à une augmentation de 26 % de la probabilité de symptômes dépressifs. Il a été démontré qu'un régime alimentaire complété par des vitamines B2, B6, B12 et de l'acide folique diminue efficacement les taux plasmatiques d'Hcy et réduit les symptômes dépressifs.⁴³

L'hHcy semble être un facteur de risque indépendant pour la démence vasculaire (DV), non vasculaire et de nombreux autres troubles. Quoiqu'il en soit, dans la littérature, il y a des opinions controversées. Ceci sera traité en détail dans les chapitres suivants.

1.6.4.3 Maladie rénale chronique

L'hHcy a été documentée chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC), sous dialyse ou après une greffe de rein, à des concentrations plus élevées que chez les personnes sans maladie rénale¹⁷. Un taux élevé de tHcy est associé à un déclin accéléré de la fonction rénale chez les hommes et les femmes et est un facteur de risque indépendant pour le développement de l'IRC dans la population générale.⁵² Cependant, les mécanismes exacts sous-jacents à l'association entre l'hHcy et la progression de la maladie rénale ne sont pas entièrement compris. Les raisons possibles sont que l'hHcy inhibe la vasodilatation des artères rénales et favorise l'accélération de la progression des lésions rénales et de la glomérulosclérose⁵¹. D'autres essais cliniques randomisés prospectifs sont nécessaires pour déterminer si la réduction des concentrations sériques d'homocystéine entraînera une amélioration du pronostic rénal⁵². La supplémentation en folate est utilisée dans le traitement d'hHcy. Fait intéressant, les études

sur les folates se sont révélées négatives en ce qui concerne le risque cardiovasculaire, mais elles peuvent avoir un effet positif sur les AVC et les dysfonctionnements cognitifs. Il convient de mentionner que de nombreux patients peuvent recevoir une supplémentation en folates afin de remplacer les folates perdus pendant la dialyse, cette supplémentation qui s'avère inutile dans la réduction des taux d'Hcy probablement due à la down régulation de l'expression des récepteurs des folates FR2^{43,53}.

1.6.4.4 Dommages aux tissus osseux

Chez les patients atteints de l'hHcy, l'activité élevée des ostéoclastes entraînera une augmentation de la résorption osseuse suivie d'un risque accru de fractures et d'une diminution de la densité minérale osseuse⁵⁴. De plus, un niveau élevé d'Hcy active l'apoptose dans les cellules stromales de la moelle osseuse humaine, entraînant une altération de la réparation osseuse⁵⁵. Il a été constaté que l'hHcy chez les rats entraînait une accumulation accrue d'Hcy dans le tissu osseux colocalisé principalement dans la matrice extracellulaire de collagène (65%). Cette accumulation d'Hcy était associée à un phénotype osseux « spongieux » et correspondant à la diminution de la résistance osseuse⁵⁶.

1.6.4.5 Problèmes gastro-intestinaux

L'augmentation des taux plasmatiques de l'Hcy a été impliquée dans diverses maladies gastro-intestinales, notamment la constipation, la maladie de Crohn, les maladies inflammatoires de l'intestin et le cancer colorectal. L'hHcy est associée à un remodelage inflammatoire du tractus gastro-intestinal qui pourrait conduire à une production accrue d'espèces réactives de l'oxygène. De plus, l'hHcy due au polymorphisme du gène MTHFR a été signalée comme un facteur de risque de thrombose veineuse mésentérique, d'infarctus de l'intestin et a été corrélée au cancer colorectal⁵⁴. L'augmentation des taux de tHcy a été observée chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin car les AA soufrés sont métabolisés et transportés dans le tractus gastro-intestinal. Une autre étude a montré que l'hHcy provoque une régulation positive de l'oxyde nitrique synthase inductible, qui initie des modifications inflammatoires lors d'un choc hémorragique entraînant des lésions fonctionnelles et morphologiques de l'intestin⁵⁷. L'Hcy affecte l'activité des métalloprotéinases matricielles MMP, qui ont un rôle important dans la physiopathologie de plusieurs troubles inflammatoires de l'intestin. MMP-2 s'est avéré avoir la fonction protectrice pendant l'inflammation intestinale. Au contraire, la MMP-9 peut être

associée à des lésions muqueuses lors de processus inflammatoires. Par conséquent, l'inhibition des MMP pourrait avoir un potentiel thérapeutique en ciblant l'inflammation intestinale⁴³. Il existe de plus en plus de preuves que l'hHcy est associée aux maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) et à de nombreuses maladies auto-immunes¹⁷.

1.6.5 Traitement

L'objectif du traitement est de prévenir les complications tout en maintenant une croissance staturo-pondérale normale. Le traitement consistera en une prise en charge médicamenteuse et diététique. Plusieurs études ont tenté de démontrer l'efficacité d'une supplémentation vitaminique pour réduire le risque cardiovasculaire et thromboembolique. Il n'y a toujours pas de consensus quant à savoir si l'hHcy peut être traitée avec l'acide folique seul ou en association avec la B6 et la B12. American Heart Association a expliqué que la supplémentation en acide folique (0,2 à 15 mg/j) pourrait réduire les niveaux d'Hcy. Cependant, les essais contrôlés randomisés ont été controversés en montrant une réduction du risque cardiovasculaire avec une supplémentation en acide folique, à moins qu'un patient ne souffre d'HCU. Chez les patients atteints d'HCU avec hHcy sévère, les traitements hypohomocystéinémiant à base de pyridoxine, d'acide folique, d'hydroxocobalamine et de bêtaïne ont réduit le risque cardiovasculaire. Chez les patients qui ont une hHcy sans HCU, le traitement reste controversé. Les essais contrôlés randomisés n'ont pas été en mesure de montrer une réduction du risque cardiovasculaire pour ceux qui abaissent les niveaux d'Hcy à l'aide de thérapies abaissant l'Hcy. Cependant, des études ont également montré qu'il peut potentiellement réduire la progression de l'athérosclérose carotidienne, avoir de légers avantages de prévention primaire des AVC et retarder l'atrophie cérébrale chez les patients présentant une déficience cognitive légère qui ont été traités avec des hypohomocystéinémiant. Par conséquent, le clinicien doit avoir une discussion détaillée des risques et des avantages de l'obtention et du traitement d'un taux élevé d'Hcy. Par rapport aux risques, placer un patient sous supplément de vitamine B facilement en vente libre semble avoir plus d'avantages.

De plus, un traitement diététique est envisagé dès que les taux cibles de tHcy ne sont pas atteints avec un traitement par pyridoxine seule, il s'agit d'un régime strict contrôlé en Met, qui implique :

- Une restriction sévère de l'apport en protéines naturelles de l'alimentation ;
- La prise de mélange d'acides aminés sans Met^{34,58,59}.

1.6.6 Pronostic

Le pronostic de l'hHcy dans le cadre de l'HCU est sombre si elle n'est pas traitée puisque environ un quart des patients vont décéder avant l'âge de 30 ans en raison d'un accident vasculaire thrombotique. Pour les patients atteints d'hHcy sans HCU, le pronostic est difficile à évaluer, car les recherches sont insuffisantes. Cependant, comme il a été mentionné précédemment, il existe un risque accru de complications, notamment cardiovasculaires et neurologiques, ce qui peut augmenter la morbidité de ces patients. Par conséquent, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer le pronostic d'un patient diagnostiqué avec une hHcy³⁴.

**CHAPITRE 2 : LA MALADIE
D'ALZHEIMER**

2.1 Les maladies neurodégénératives

Étymologiquement, « neuro » signifiant les neurones et « dégénérescence » signifiant, dans le cas des organes et des tissus, la perte de la structure ou de la fonction. La neurodégénérescence est donc la perte progressive de populations sélectivement plus vulnérables de neurones, ce qui contraste avec une perte neuronale statique sélective due à des troubles métaboliques ou toxiques⁶⁰. Les maladies caractérisées par la neurodégénérescence sont collectivement appelées maladies neurodégénératives (MN). Les MN représentent un grand groupe de troubles neurologiques avec des expressions cliniques et pathologiques hétérogènes affectant des sous-ensembles spécifiques de neurones dans des systèmes anatomiques fonctionnels spécifiques, dont les plus courantes comprennent la MA, la MP, La maladie à prion, la sclérose latérale amyotrophique, la maladie de Huntington, la maladie de motoneurone, l'amyotrophie spinale et l'ataxie spinocérébelleuse⁶¹. Chacun de ces troubles a une épidémiologie, une symptomatologie clinique, des caractéristiques de laboratoire et de neuro-imagerie, une neuropathologie et une prise en charge variés.

Les MN affectent des millions de personnes dans le monde, dont la MA en fait 60% à 80%⁶², devenant une cause fréquente de morbidité et de troubles cognitifs chez les personnes âgées.

2.1.1 Classification des maladies neurodégénératives

Le nombre de MN est actuellement estimé à quelques centaines et, parmi celles-ci, beaucoup semblent se chevaucher sur le plan clinique et pathologique, ce qui rend leur classification pratique assez difficile.

Les MN peuvent être classées selon les caractéristiques cliniques primaires (e.g. démence, parkinsonisme ou maladie de motoneurone), la distribution anatomique de la neurodégénérescence (e.g. dégénérescence frontotemporales, troubles extrapyramidaux ou dégénérescence spinocérébelleuse) ou l'anomalie moléculaire principale (e.g. amyloïdoses, Taupathies, Synucleinopathies..etc.)⁶⁰.

2.1.2 Les causes et les facteurs de risque

À part quelques exceptions, les causes des MN sont principalement inconnues, et même lorsqu'elles sont identifiées, les mécanismes par lesquels elles initient la maladie restent, au mieux, spéculatifs.

L'un des débats les plus importants sur l'étiologie des MN concerne le rôle relatif des facteurs

génétiques et environnementaux dans l'initiation de ces maladies. Certaines MN ont une occurrence familiale claire, suggérant une base génétique comme dans la MH. D'autres sont essentiellement sporadiques, mais montrent un petit contingent de patients chez qui la maladie est héréditaire. Ceci est vrai pour la MP et la MA⁶³.

L'âge, étant le facteur de risque commun et le plus important dans les MN, des revues précédentes ont identifié de nombreux facteurs de risque associés à la démence en général et à la MA en particulier, plus de 60 facteurs de risque environnementaux différents sont associés à la MA. Les chercheurs ont démontré que la neurodégénérescence liée à l'obésité imite la MA^{63,64}. Bien qu'il existe moins de données sur les facteurs de risques dans les autres troubles, dans la MP, par exemple un IMC plus élevé⁶⁵, la consommation d'alcool⁶⁵, de lait⁶⁶, le statut de faible revenu, et le niveau académique⁶⁷ ont tous été liés à un risque croissant.

Collectivement, ces résultats soutiennent que les cas sporadiques ne sont ni clairement génétiques ni clairement environnementaux, mais qu'ils résultent peut-être d'une combinaison de causes génétiques et environnementales. Des études ont démontré des similitudes dans la pathologie des formes familiales et sporadiques de diverses maladies⁶³.

2.1.3 Le mécanisme de la mort cellulaire dans les maladies neurodégénératives

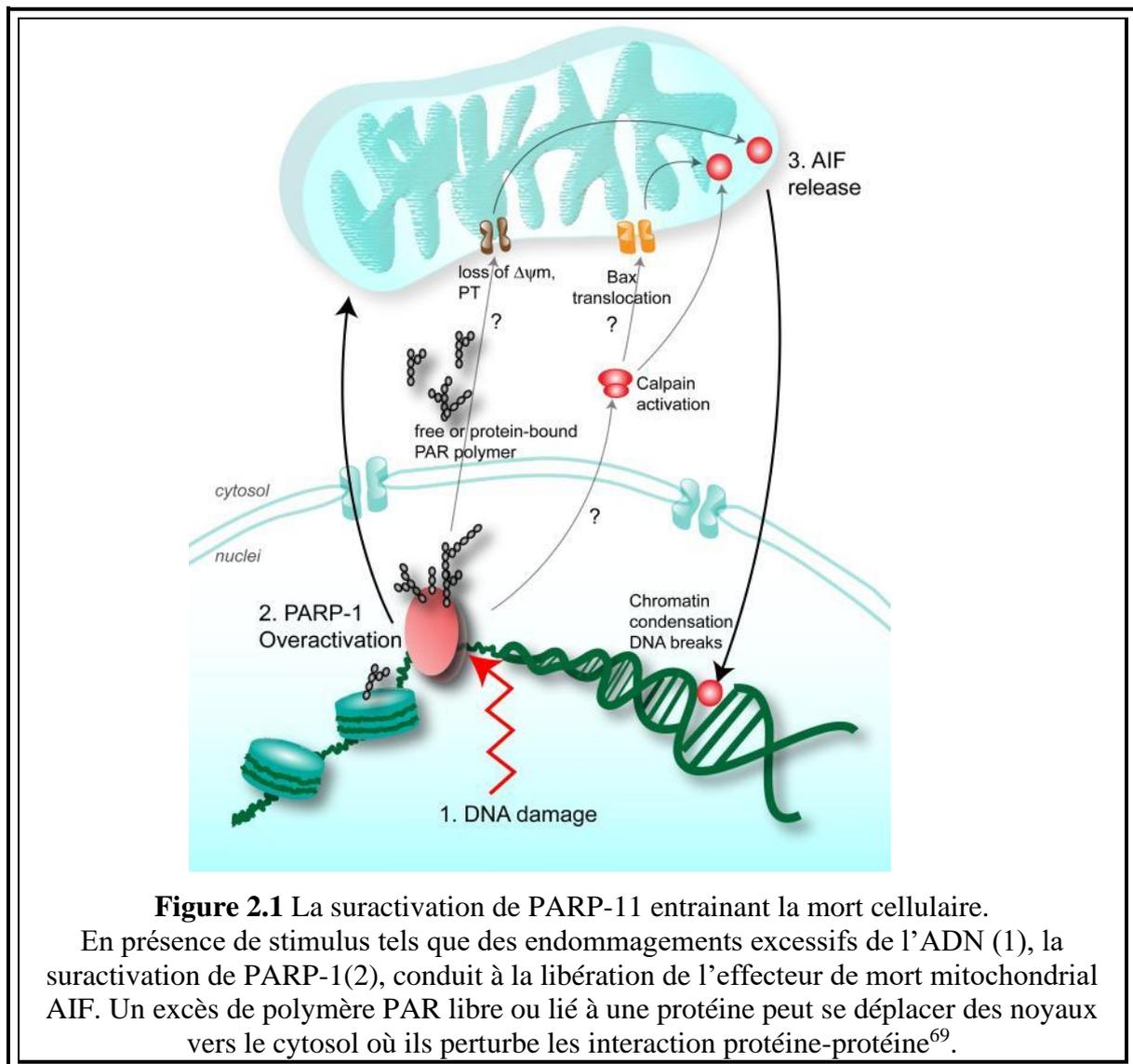
La neurodégénérescence est associée à un dysfonctionnement de la synapse, du réseau neuronal et au dépôt de protéines physico-chimiquement altérées. Etant donné que le cerveau contrôle plusieurs aspects du fonctionnement de l'organisme, les MN affectent par conséquent de multiples aspects du fonctionnement humain et limitent la capacité d'effectuer à la fois les tâches de base (e.g. la parole, le mouvement, l'équilibre...) et les tâches compliquées (e.g. les capacités cognitives).⁶¹

Bien que les MN soient généralement définies par des accumulations de protéines spécifiques et une vulnérabilité anatomique, les MN partagent de nombreux processus fondamentaux associés à la mort neuronale progressive :

- L'excitotoxicité ;
- Les déficits mitochondriaux ;
- Le stress oxydant ;
- Le mauvais repliement des protéines et le dysfonctionnement traductionnel ;
- L'autophagie ;
- L'activation de la microglie.

Outre l'apoptose qui est la mort programmée de la cellule, la nécrose la mort non programmée

de la cellule et l'autophagie, une forme importante de décès appelée parthanatos joue un rôle pivotale dans les AVC et les MN⁶⁸. La parthanatos est la mort médiée par PARP-1, une enzyme nucléaire nécessaire à la réparation de l'ADN, la stabilité génomique et la transcription dans les conditions physiologiques. Dans des conditions pathologiques qui provoquent un stress génomique sévère tel qu'une lésion d'ischémie, une excitotoxicité suite à l'hyperstimulation des récepteurs glutamatergiques NMDA, la suractivation de PARP-1 induit l'accumulation de PAR, un polymère toxique pour les cellules, la déplétion cellulaire en NAD⁺, la translocation nucléaire de la protéine mitochondriale AIF et au clivage à grande échelle de l'ADN. (**Figure 2.1**). Des preuves expérimentales suggèrent que les conformères protéiques anormaux peuvent se propager d'une cellule à l'autre le long des voies anatomiquement connectées, ce qui peut expliquer en partie les schémas anatomiques spécifiques observés à l'autopsie⁶⁰.



Il est important de noter que les anomalies protéiques qui définissent les MN peuvent être présentes avant l'apparition des signes cliniques et que plus d'un processus de MN peut être trouvé chez un individu⁶⁰.

À l'heure actuelle, aucun biomarqueur n'est disponible pour le diagnostic des MN, sauf dans des cas rares où une mutation génétique est à l'origine de la maladie⁶⁰. Comprendre les mécanismes de signalisation de la mort cellulaire aidera non seulement à développer des stratégies neuroprotectrices pour empêcher la neurodégénérescence, étant donné que la plupart des MN évoluent sans rémission, et que les traitements actuellement disponibles visent à améliorer les symptômes et restaurer l'équilibre et la mobilité seulement, mais fournira également des biomarqueurs pour surveiller la progression et la guérison de la maladie.

2.2 La maladie d'Alzheimer

2.2.1 Epidémiologie

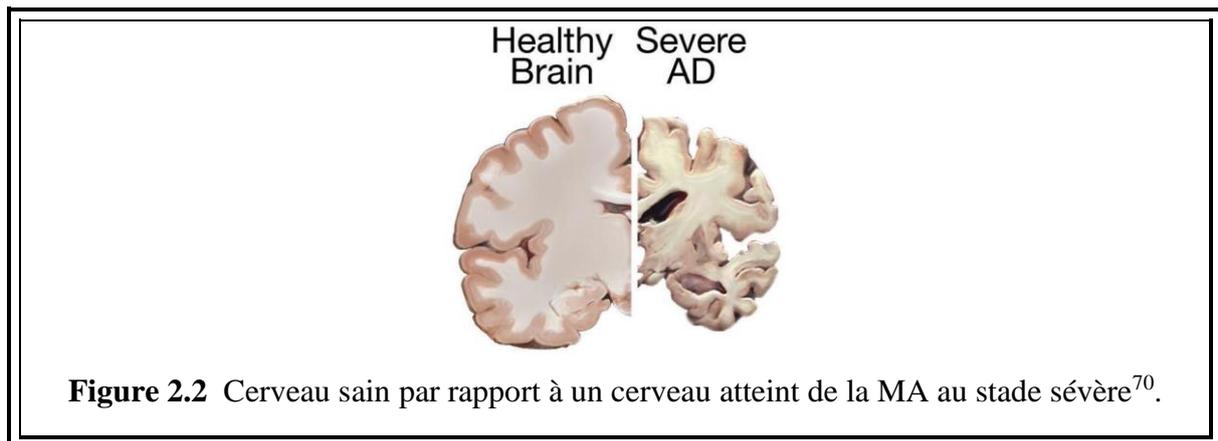
La MA est typiquement une maladie de la vieillesse, la prévalence mondiale de la démence est signalée à 24 millions et devrait être multipliée par 4 d'ici 2050 et l'incidence double tous les cinq ans, après l'âge de 65 ans⁷⁰. L'incidence par âge augmente significativement de moins de 1% par an avant 65 ans à 6% par an après 85 ans. Les taux de prévalence augmentent de 10% après 65 ans et à 40% après 85 ans. Les taux d'incidence de la MA sont légèrement plus élevés chez les femmes, surtout après 85 ans⁷⁰.

La MA survient rarement avant l'âge 65 ans et ces cas sont considérés comme une MA précoce⁶². La majorité des cas de la MA présentent la forme typique ou limbique, principalement amnésique, alors que jusqu'à 15% des cas sont considérés comme atypiques, présentant des symptômes visuels, frontaux ou moteurs.⁷¹

2.2.2 Physiopathologie

La neuropathologie de la MA se caractérise par deux types majeurs de changements :

- Les lésions positives : Elles sont dues à l'accumulation notamment d'enchevêtrements neurofibrillaires NFT et les plaques amyloïdes A β ;
- Les lésions négatives : Elles sont dues à des pertes synaptiques et neuronales et se caractérisent par une importante atrophie.



2.2.2.1 Plaques amyloïdes

Aussi appelées les plaques séniles, sont des dépôts extracellulaires de protéine bêta-amyloïde $A\beta$ avec différentes formes morphologiques.

Les enzymes de clivage protéolytique, la β -sécrétase et la γ -sécrétase sont responsables de la biosynthèse des $A\beta$ à partir de la protéine précurseuse amyloïde transmembranaire APP. Ces enzymes clivent l'APP en plusieurs fragments d'AA : 43, 45, 46, 48, 49 et 51 AA, qui atteignent les formes finales $A\beta_{40}$ et $A\beta_{42}$ ^{72,73}.

Il existe plusieurs types de monomères $A\beta$, parmi eux les grosses fibrilles amyloïdes insolubles qui peuvent s'accumuler pour former les plaques amyloïdes et les oligomères solubles qui peuvent se propager dans tout le cerveau⁷⁴. La formation des plaques perturbe les circuits de l'hippocampe, entraînant une mauvaise consolidation de la mémoire à court terme en mémoire à long terme⁶¹.

2.2.2.2 Enchevêtrements neurofibrillaires NFT

Les NFT sont des filaments anormaux de la protéine Tau hyperphosphorylée qui stabilise dans son état physiologique les microtubules axonaux. Les NFT peuvent être, à certains stades, tordus les uns autour des autres pour former un filament hélicoïdal apparié PHF qui va entraîner la perte de microtubules cytosquelettiques et de protéine associée à la tubuline.^{70,75}

L'évolution de la protéine Tau peut refléter les stades morphologiques des NFT qui comprennent :

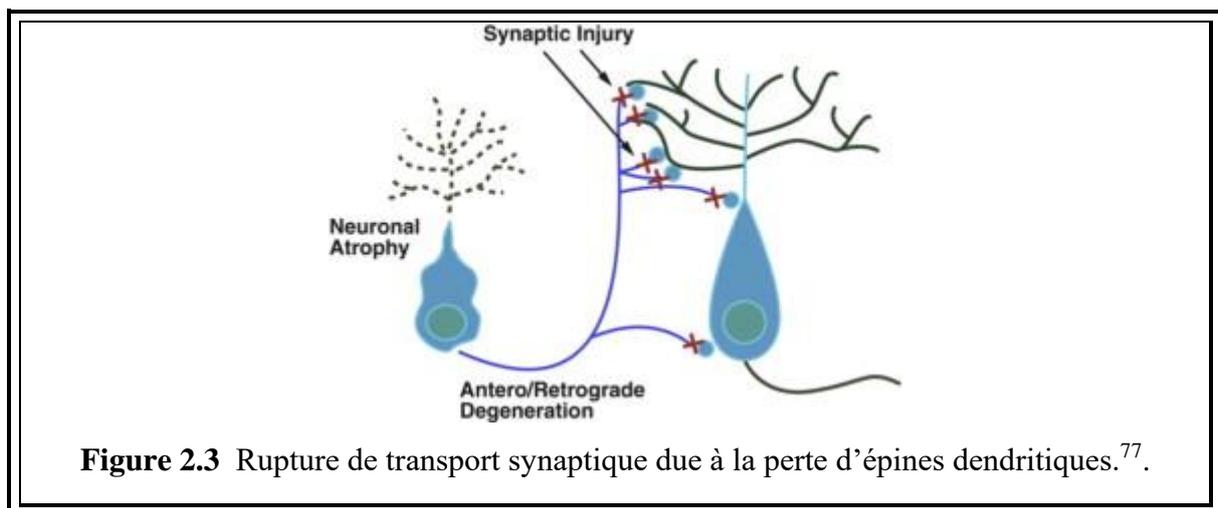
- 1- La phase de pré-enchevêtrement : Un type de NFT où les protéines Tau phosphorylées sont accumulées dans le compartiment somatodendritique sans formation de PHF ;
- 2- Les NFT matures : Se caractérisent par l'agrégation de protéine Tau avec le déplacement du noyau vers la partie périphérique du soma ;
- 3- Les enchevêtrements extracellulaires : Le stade des NFT fantômes⁷⁴.

En règle générale, les NFT sont initialement observés dans le cortex entorhinal avant de se propager à l'hippocampe et à d'autres structures, souvent selon un schéma déterminé, tandis que la formation des plaques amyloïdes a tendance à être plus irrégulière et est donc moins fiable comme un outil de stadification⁷⁶.

2.2.2.3 La perte synaptique

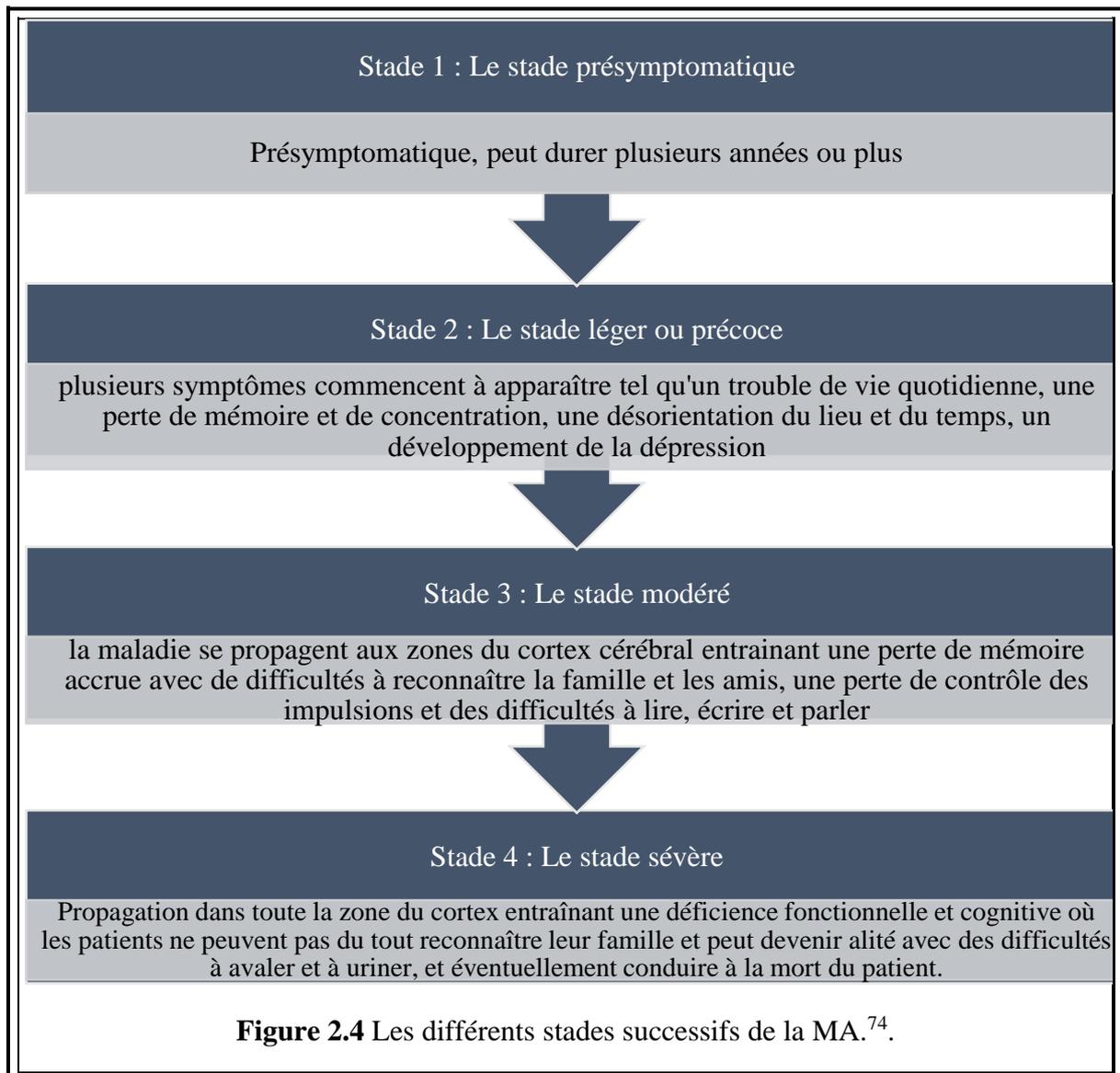
Les mécanismes de perte synaptique impliquent des défauts de transport axonal, des dommages mitochondriaux, un stress oxydatif, etc. qui conduisent finalement à une perte d'épines dendritiques, de terminaisons présynaptiques et de dystrophie axonale.

Une lésion synaptique dans le néocortex et le système limbique provoque une altération de la mémoire et est généralement observée aux premiers stades de la MA⁷⁴.



2.2.3 Les stades de la MA

La MA est une maladie progressive qui s'évolue en fonction du temps aux stades avancés (Figure 2.4)



2.2.4 Les facteurs de risque

La MA est une maladie multifactorielle associée à plusieurs facteurs de risque, nous en citons :

- L'âge, qui est le facteur le plus important, la plupart des cas ont un début tardif qui commence après 65 ans⁷⁸ ;
- Sexe : l'effet du gène apoE ε4 sur le risque de développer la MA semble être plus élevé chez les femmes, d'autres facteurs de risque affectent plus les hommes que les femmes selon une étude récente^{79 80} ;
- Les facteurs génétiques : Ils jouent un rôle majeur dans le développement de la MA, 70% des cas de MA étaient liés à des facteurs génétiques⁷⁴, avoir un parent atteint de la MA augmente le risque de 10 à 30%, avoir au moins 2 frères et sœurs atteints du stade tardif de la MA multiplie par 3 le risque de contracter la MA⁷⁰. La plupart des cas précoces sont hérités selon un mode AD. Des mutations dans les gènes dominants tels que l'APP, la préséniline 1 et 2 qui activent le complexe γ-sécrétase, l'apoE et le gène du récepteur des œstrogènes sont considérées comme des facteurs de risque ;
- Facteurs environnementaux : Notamment l'alimentation, la pollution, les infections, les

métaux et bien d'autres qui peuvent induire un stress oxydatif et l'inflammation et augmenter le risque de développer la MA. De plus, les aliments ultra-transformés ont été associés à un déclin cognitif accéléré associé au vieillissement et à un risque accru de développer une démence. Les chercheurs disent qu'il peut être possible d'atténuer certains effets alimentaires négatifs sur la cognition en adoptant un régime alimentaire plus sain, comme le régime céto ou méditerranéen⁸¹. Les facteurs psychologiques ne peuvent être exclus non plus, l'isolement sociale a été récemment attribué à un risque de développer la MA⁸² ;

- Les antécédents cardiovasculaires : Comme l'AVC qui est associé à un risque accru de démence en raison d'une perte de tissu neuronal, l'insuffisance cardiaque responsable de l'hypoperfusion qui entraîne une hypoxie et des lésions neuronales ;
- L'hyperlipidémie et le diabète augmentent le risque environ deux fois et l'obésité 1.6 fois⁸³.

Néanmoins, on ne sait toujours pas quels facteurs affectent le plus le déclin cognitif. Une nouvelle analyse explore les associations statistiques relatives entre divers facteurs de la vie et le déclin cognitif, Mettant en évidence les lacunes dans les connaissances nécessaires pour réduire le déclin cognitif⁸⁴.

2.2.5 Diagnostic

Il n'existe pas de test unique pour le diagnostic de la MA, actuellement en pratique clinique, la MA est généralement diagnostiquée par un bilan multidisciplinaire basé sur les antécédents du patient, symptômes, l'évaluation physique, fonctionnelle, neuropsychiatrique et l'imagerie, etc. Les critères de diagnostic pour la MA et les autres démences sont périodiquement mises à jour dans le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux DSM-V⁸⁵.

- **L'anamnèse** : Provenant d'un informateur fiable, un membre de la famille ou un proche, pour s'informer sur les antécédents du patient⁸⁶ ;
- **L'examen physique et neurologique** : la méthode la plus fiable pour détecter une déficience cognitive légère au début de la maladie et éventuellement ses causes⁸⁷ ;
- **Le scanner cérébral** : Montre une atrophie cérébrale et un élargissement du 3^e ventricule, c'est un évocateur, mais pas spécifique de la MA⁸⁸. Souvent indiqué quand le cas où un examen IRM est contre-indiqué^{89,90} ;
- **L'imagerie par résonance magnétique** et d'autres techniques d'imagerie comme la PET et SPECT sont utilisées pour cartographier les schémas de dysfonctionnement, peut être utiles dans la détection précoce, cependant, leur rôle dans le diagnostic de la MA n'est pas encore complètement établi⁷⁰. L'IRM permet de détecter une atrophie corticale et notamment une atrophie des hippocampes (structure cérébrale impliquée dans la mémoire, dont la taille est souvent diminuée dans la MA). Elle permet par ailleurs d'éliminer d'autres causes de démences telles que la présence de lésions vasculaires⁸⁹. Aucune modalité d'imagerie ne peut servir à toutes les fins, car chacune a des forces et des faiblesses⁹¹ ;
- **L'EEG** : montre généralement un ralentissement généralisé sans caractéristiques focales, il est non spécifique⁹² ;
- **Les examens de laboratoire** : les tests sanguins de routine ne montrent aucune

anomalie spécifique, ils aident à exclure certaines autres causes de la démence. Le déficit en vitamine B12 est connu depuis longtemps par son association avec des problèmes neurologiques et le risque croissant de la MA⁷⁰. Plus récemment des tests pour détecter la A β -42 et la protéine Tau dans le LCR ont été approuvés par la FDA⁹³, des niveaux élevés de protéine tau phosphorylée en combinaison avec des niveaux réduits de A β solubles dans le LCR distinguent les patients atteints de la MA. Ce test peut détecter l'anomalie même avant l'installation des signes cliniques⁹⁴ ;

- **Les tests génétiques** : généralement pas recommandés, peut être utile pour détecter les cas familiaux rares et précoces⁷⁰.

2.2.5.1 Biomarqueurs de la MA : actualités et perspectives

Les biomarqueurs de la MA constituent actuellement une cible de développement et de recherche étant donné qu'ils aideront à établir un diagnostic correct et précoce, stadifier la maladie, évaluer le pronostic et mesurer la réponse au traitement⁹⁵. Ils peuvent être étudiés globalement sous deux grandes catégories :

- Les biomarqueurs fluides (**Figure 2.5**) (détaillé ci-dessous) ;
- Les biomarqueurs d'imagerie.⁹⁶

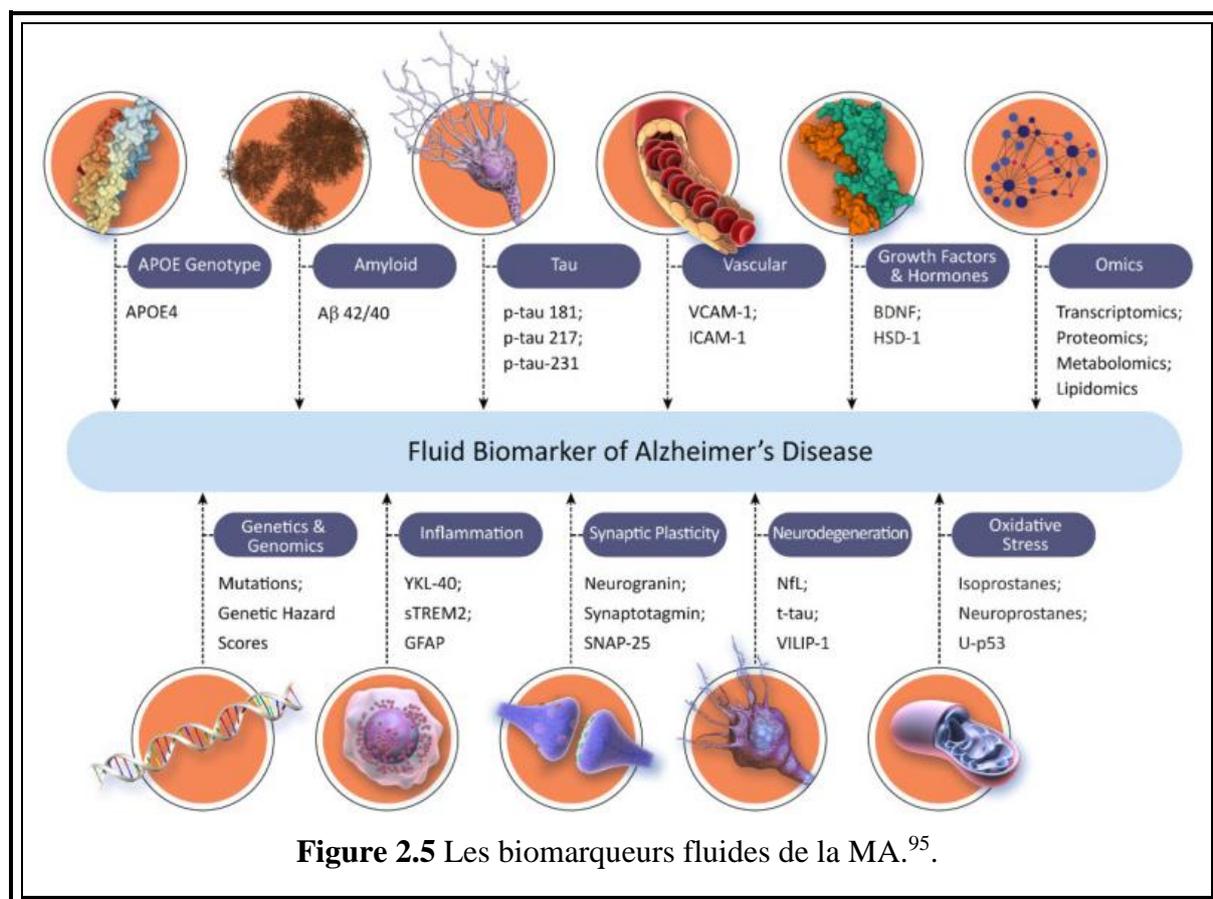


Figure 2.5 Les biomarqueurs fluides de la MA.⁹⁵.

2.2.5.1.1 Biomarqueurs du LCR

Le LCR reste une source intéressante de biomarqueurs pour la MA compte tenu de la proximité physioanatomique du LCR de l'espace extracellulaire du cerveau, il reflète donc les modifications biochimiques et moléculaires se produisant au sein du cerveau. Ils peuvent être divisés en : biomarqueurs basiques non spécifiques, biomarqueurs spécifiques et les nouveaux biomarqueurs⁹⁷.

Les biomarqueurs non spécifiques sont utiles pour exclure d'autres diagnostics différentiels, ils reflètent l'état de la barrière hémato-encéphalique (BHE) et les processus inflammatoires :

- Rapport Alb LCR/Alb sérum : Une augmentation significative est montrée au cours de la MA par rapport aux témoins⁹⁶ ;
- Le nombre de cellules et la production intrathécale d'Ig pour identifier le processus inflammatoire lors de la MA⁹⁸ ;
- La chaîne légère des neurofilaments NfL : les neurofilaments sont des protéines spécifiques aux neurones qui sont fortement exprimées dans les axones. Lorsque des dommages axonaux se produisent, les Nf sont libérés dans le LCR, Il a récemment été démontré que la concentration de la chaîne légère des neurofilaments NfL dans le LCR reflète les dommages neuroaxonaux et pourrait être un biomarqueur potentiel de la progression de la maladie chez l'homme⁹⁹ ;
- Les marqueurs de l'inflammation et du stress oxydatif : tels que les molécules d'adhésion, les cytokines, les céramides, les sphingomyélines, certains facteurs de croissance, les acides gras, peroxydation des lipides, glutathionylation des protéines et l'oxydation de l'ADN¹⁰⁰

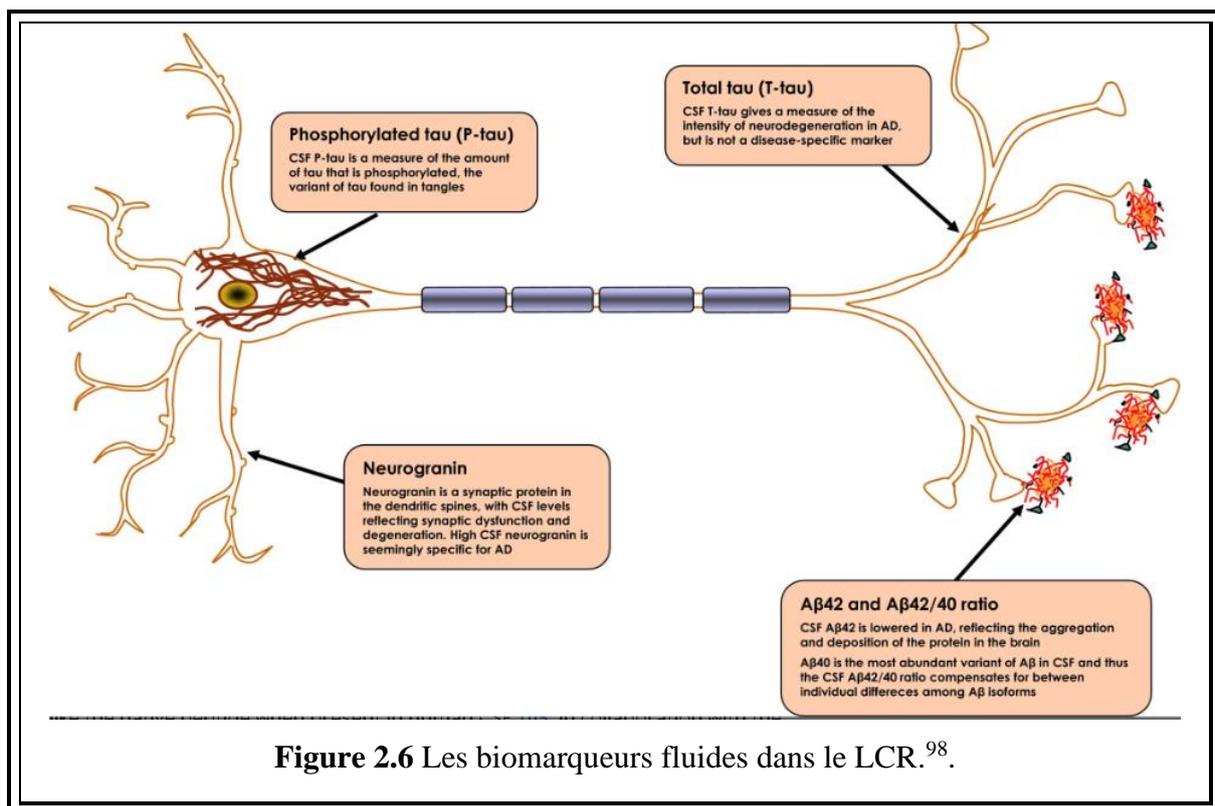
Les biomarqueurs spécifiques d'autre part reflètent la pathologie moléculaire sous-jacente de la MA :

- A β : L'analyse du LCR chez les patients atteints de MA montre une réduction significative de l'A β d'environ <500 pg/ml par rapport aux témoins¹⁰⁰, il a une valeur prédictive dans la détection précoce de la MA⁹⁶ ;
- Protéine Tau totale et phosphorylée : De nombreuses études ont démontré une augmentation de la concentration de tTau chez les patients atteints de la MA par rapport aux sujets âgés non déments, cependant, la mesure de la pTau dans le LCR peut être plus appropriée que celle de la tTau seule étant donné que la pTau reflète l'état de phosphorylation de la protéine Tau dans le cerveau, elle est augmentée dans la MA⁹⁷.

Outre l'A β et la protéine Tau, et en parallèle à la connaissance croissante des mécanismes physiopathologiques de la MA, des nouveaux biomarqueurs sont décrits dans diverses études pour augmenter la sensibilité et la spécificité du diagnostic :

- BACE1 : La principale β -sécrétase responsable de la génération de l'A β , son expression et l'activité enzymatique sont augmentées lors de la MA, même aux stades précoces et sont associées à l'intensité de la dégénérescence axonale¹⁰¹ ;

- Les isoformes d'A β : Plusieurs isoformes A β plus courtes tronquées à l'extrémité C également été identifiées dans le LCR des patients atteints de la MA, des études ont montré que la mesure du rapport A β 42/ A β 40 ou A β 42/ A β 38 pourrait améliorer la précision du diagnostic par rapport à A β 42 seul⁹⁸ ;
- Les oligomères A β : des résultats récents suggèrent que les oligomères A β solubles inhibent la potentialisation à long terme, le substrat biologique proposé de la mémoire, jouant ainsi un rôle dans la pathogenèse de la MA¹⁰². La mesure des oligomères A β qui sont censés être augmentés dans le LCR peut donc être un biomarqueur de base important pour la MA⁹⁸ ;
- Les isoformes de l'APP : Les fragments N-terminaux solubles de l'APP, la sAPP α et la sAPP β sont les produits de clivage induit par l' α -sécrétase ou la β -sécrétase respectivement, elles sont sécrétées dans l'espace extracellulaire et finissent par atteindre le LCR. Les niveaux de sAPP α et de sAPP β dans le LCR sont inchangés ou légèrement augmentés lors de la MA sporadique, ces biomarqueurs peuvent être des outils dans les essais de traitement ayant comme cible le clivage de l'APP^{103,104} ;
- Les marqueurs de dysfonctionnement synaptique : Ils sont étroitement liés à la déficience cognitive et considérés comme un événement précoce réversible. Ils peuvent être des protéines présynaptiques comme la synaptogamine et la synaptophysine ou postsynaptique comme la neurogranine^{96,97}.



Cependant, ces techniques sont hautement invasives et nécessitent une ponction lombaire, d'où la nécessité de développer d'autres techniques moins invasives qui semblent être prometteuses et constituent actuellement un centre d'intérêt pour les chercheurs.

2.2.5.1.1 Biomarqueurs plasmatiques/sériques

Les biomarqueurs dérivés du plasma seraient les plus idéaux et faciles à obtenir par rapport au LCR.

- A β plasmatique : Le biomarqueur plasmatique le plus étudié, les résultats étaient incohérents au début, mais avec le développement de tests ultrasensibles, il s'est avéré prometteur. Les niveaux plasmatiques sont bien corrélés avec les niveaux du LCR⁹⁶. Le rapport A β 42/A β 40 plasmatique peut être un marqueur du déclin cognitif précoce⁹⁷ ;
- Protéine tTau plasmatique : Une augmentation de la tTau est observée dans la MA par rapport aux témoins⁹⁶ ;
- NfL plasmatiques : les taux plasmatiques des NfL sont bien corrélés aux taux intrathécaux et associés à la gravité de la maladie. Ils ont été proposés comme biomarqueurs de stadification¹⁰⁵ ;
- Les miARNs circulatoires : Ils appartiennent à la classe des molécules d'ARN non codantes qui régulent plus de 60% de tous les gènes connus par le silençage génique post-transcriptionnel¹⁰⁶. La dérégulation de l'expression des miARN dans le sang périphérique peut constituer une source puissante de diagnostic de la MA¹⁰⁰.
- Protéines plasmatiques : Avec l'avènement de la protéomique, de nombreux biomarqueurs plasmatiques candidats sont décrits, notamment l'alpha-1-antitrypsine, le facteur H du complément, l'alpha-2-macroglobuline, l'apolipoprotéine J et l'apolipoprotéine A-I⁹⁷. L'analyse multivariée combinée de 18 protéines plasmatiques de signalisation et inflammatoires a permis d'identifier les patients atteints de MA et de prédire la MA future, avec une grande précision. D'autres études indépendantes sont nécessaires pour vérifier si ce panel est la combinaison optimale de biomarqueurs plasmatiques, ainsi que pour déterminer leur valeur diagnostique⁹⁸.

2.2.6 Traitement

Il n'existe aucun traitement pharmacologique pour la MA, seuls les traitements symptomatiques sont disponibles, e.g. les stabilisateurs de l'humeur, les antipsychotiques, les antidépresseurs, les hypnotiques et les renforcer cognitifs. Des thérapies ciblant à la fois l'amyloïde et/ou la protéine Tau fassent l'objet d'investigations actives⁶².

Tableau 2.1 Approches thérapeutiques actuelles pour la prise en charge de la MA⁶¹.

Classe médicamenteuse	DCI	Mécanisme
Inhibiteur de la cholinestérase	Donépézil Rivastigmine Galantamine	Prévenir le renversement de l'acetylcholine
Régulateur de glutamate	Mémantine	Antagonise le récepteur NMDA pour limiter la neurotoxicité
Anticorps dirigés contre l'amyloïde	Aducanumab	Cibler et éliminer les plaques A β

2.2.7 Pronostic

L'espérance de vie moyenne d'une personne âgée de 65ans ou plus diagnostiquée par la MA est d'environ 4 à 8 ans. Certaines personnes atteintes de la MA peuvent vivre jusqu'à 20 ans après les premiers signes de la maladie. La cause la plus fréquente de décès dans la MA est la pneumonie¹⁰⁷.

CHAPITRE 3 :

**L'HYPERHOMOCYSTÉINEMIE ET
LA MALADIE D'ALZHEIMER**

3.1 L'hyperhomocystéinémie et les maladies neurodégénératives

Une association entre l'artériosclérose et l'Hcy a été démontrée pour la première fois en 1969¹⁰⁸. L'hHcy a ensuite été mise en évidence dans plusieurs pathologies liées à l'âge, en l'occurrence l'ostéoporose, les AVC et les MN¹⁰⁹. De plus en plus de données de recherches suggèrent que l'Hcy est un indicateur important de l'état de santé général dont le métabolisme aberrant s'avère impliqué dans plusieurs mécanismes de cytotoxicité¹¹⁰.

Il est bien admis que l'Hcy augmente dans le LCR avec l'âge¹¹¹, l'effet toxique sur les neurones, mais aussi les cellules gliales¹¹², est influencé par l'absence des voies métaboliques d'élimination. Une tHcy plasmatique élevée a été liée au déclin cognitif, aux lésions de la substance blanche, à l'atrophie cérébrale, aux enchevêtrements neurofibrillaires et à la démence¹⁰⁹, il reste difficile de dire si un taux élevé d'Hcy provoque des MN ou si l'Hcy est élevé en raison de l'initiation et de la progression des MN. Cependant, l'hHcy est un marqueur de carence en vitamine B et un agent neurotoxique¹¹³.

Une relation avec la MA, la MP et certaines tauopathies a été établie¹¹¹, l'augmentation de la protéine Tau hyperphosphorylée par diminution des capacités de méthylation, l'augmentation de A β et une activité antagoniste allostérique des récepteurs D2 entraînant une réduction sévère de la dopamine dans le striatum sont des mécanismes incriminant l'Hcy dans les MN¹¹¹.

De plus, une étude a montré que l'élévation de tHcy lors d'un AVC aigu augmentait le risque de détérioration neurologique précoce¹¹⁴, une autre étude a montré que l'élévation de tHcy est directement liée à la diminution de la perfusion cérébrale et peut être utilisée comme marqueur de la perfusion cérébrale du cerveau vieillissant¹¹³.

3.2 L'hyperhomocystéinémie et la maladie d'Alzheimer

Regland a été le premier à mentionner le niveau élevé d'Hcy dans la démence dégénérative primaire, après cela, plusieurs études ont été menées pour confirmer que le niveau élevé d'Hcy est associé à la MA. L'excès d'Hcy dans le corps montre des signes et des symptômes de la MN comme l'ont confirmé plusieurs modèles animaux¹¹³. De plus, des résultats obtenus en post-mortem sur des cerveaux de patients atteints de la MA confirment que le transport et la voie d'action de l'Hcy sont particulièrement altérés chez ces sujets¹¹⁵ et laissent supposer qu'il existe

une corrélation directe entre l'augmentation de l'Hcy et le dépôt d'A β dans les cerveaux des patients atteints de la MA et que l'Hcy peut induire et même potentialiser l'accumulation intra et extracellulaire d'A β ¹¹¹. Aujourd'hui, l'Hcy est considéré comme un facteur de risque indépendant pour les troubles neurodégénératifs.

Il convient de noter qu'il existe une différence entre les sexes dans les niveaux d'Hcy chez les patients atteints de la MA, mais aussi la MP. Selon une méta-analyse sur 16 études dont 8 axés sur la MA, que par rapport aux femmes, les hommes atteints de MA ou de MP ont des niveaux plus élevés d'Hcy. Ces résultats suggèrent que l'Hcy pourrait être un biomarqueur utile pour prédire les maladies neurodégénératives chez les hommes, cependant, d'autres études sont nécessaires pour confirmer l'utilité clinique de cette suggestion¹¹⁶.

3.2.1 Les mécanismes de neurotoxicité

3.2.1.1 Mécanismes non vasculaires

3.2.1.1.1 Production du stress oxydant

La production continue des ERO cause un stress oxydant chronique et des effets indiscernables. Cela est particulièrement dangereux pour les organes dont les tissus présentent les niveaux les plus bas de défense en antioxydants intrinsèques comme le cerveau. L'altération de la voie de transsulfuration perturbe l'homéostasie du système redox et le taux de la Cys précurseur de glutathion, l'antioxydant principal du cerveau, est diminué, contribuant ainsi à des dommages neurologiques notamment la perturbation de la BHE. Les radicaux libres sont responsables de l'induction de l'activité de la sous-unité NR1 du récepteur NMDA, ce qui entraîne une sensibilité accrue de ces cellules aux AA excitateurs et enfin la perturbation de la BHE. L'augmentation de la perméabilité de la BHE précède le début d'une pathologie cérébrale liée à la progression de la MA chez les patients atteints d'hHcy modérée¹¹⁰. Des travaux in vitro ont montré que l'association Hcy et peptide A β 42 potentialise le stress oxydant induisant la mort des cellules cérébrales en activant la voie mitochondriale de l'apoptose. Par ailleurs, les individus porteurs de l'isoforme ϵ 4 de l'apoE présentent un risque élevé de développer une MA. Cette apo ϵ 4 aurait une activité antioxydante réduite par rapport aux autres isoformes.¹¹⁵ De plus, il a été rapporté que l'Hcy favorise le dysfonctionnement mitochondrial via la chélation du Cu²⁺, ce qui entraîne l'inactivation du Cytochrome C oxydase¹¹⁷.

3.2.1.1.2 Agonisme des récepteurs NMDA

L'Hcy est récemment apparue comme un agent régulateur nécessaire au fonctionnement du système nerveux central et à la croissance neuronale. Il s'agit d'un antagoniste endogène partiel aux récepteurs du glutamate dit N-Méthyl-D-Aspartate NMDA¹¹⁸. L'acide homocystéique (AH) son produit d'oxydation, fonctionne comme un neurotransmetteur excitateur des récepteurs NMDA¹¹⁵. Ces derniers interagissent et coopèrent avec d'autres récepteurs dits récepteurs métabotropiques du glutamate. Cela est probablement médié par une interaction réciproque de type rétrocontrôle positif entre ces deux sous-types de récepteur de glutamate. Cette activation s'accompagne à une entrée massive de calcium dans la synapse activée¹¹⁹. Le calcium intracellulaire active à son tour un certain nombre d'enzymes qui dégradent alors les structures cellulaires du cytosquelette, membranes cellulaires et ADN. En effet, en présence de faible concentration de glycine, l'AH peut agir comme antagoniste partiel des glycines sur leurs sites au niveau du NMDA (rôle neuroprotecteur). En revanche, dans le cas où la concentration de glycine est importante dans le système nerveux central (e.g. traumatisme crânien, migraine, etc.), une faible concentration en Hcy suffit pour engendrer une excitotoxicité^{111,115}. Dans le cerveau, la neurotoxicité de AH peut être bloquée par les antagonistes sélectifs aux récepteurs du glutamate NMDA¹¹⁵.

3.2.1.1.3 Hypométhylation de l'ADN

L'hypométhylation de l'ADN génomique et la dérégulation de l'expression des gènes sont les deux principales causes de l'altération neuronale¹²⁰. Ce phénomène est dû à l'augmentation de la synthèse de SAH et à la diminution de SAM, donneur universel du groupement méthyle. L'accumulation intracellulaire de la SAH est causée principalement par l'inhibition de la SAHH. Cette dernière, en régulant le taux de la SAH, contrôle indirectement le potentiel de méthylation. Une propriété importante de la SAH est sa bonne affinité pour les transméthylases qui la génèrent. Son rôle d'inhibiteur de ces enzymes et sa participation directe à la régulation des transméthylases sont maintenant bien établis¹¹⁵. Pour maintenir le potentiel de méthylation *in vivo*, la SAH doit être dégradée en continu. Une étude a démontré que l'élévation modérée de l'Hcy plasmatique était fortement liée à l'augmentation du taux de la SAH. De plus, la SAH a été signalée comme un inhibiteur puissant de la catéchol O-méthyltransférase de l'histone-lysine N-méthyltransférase, de l'ARN-méthyltransférase, l'histamine N-méthyltransférase et bien d'autres. Cela a pour conséquence une démyélinisation du système nerveux central, une

synthèse réduite des neurotransmetteurs, une diminution du chimiotactisme et de la phagocytose, une modification de la composition des phospholipides et de la fluidité membranaire, une dérégulation de l'expression des gènes et la différenciation cellulaire^{115,121}. Une autre étude a démontré que l'Hcy est à l'origine de la dérégulation de l'expression du gène du préséniline-1 au cours des démences de type Alzheimer. L'hyper expression de cette enzyme est responsable de l'augmentation de production de A β ¹²². Par ailleurs, il a été souligné que le SAM exogène inhibe l'expression du gène de PS1 et diminue donc la formation de A β ¹²³.

3.2.1.1.4 Diminution de l'activité des PP2A

Les protéines phosphatases ont un rôle indispensable dans la transmission synaptique. Les principales phosphatases impliquées dans la potentialisation à long terme sont PP1, PP2A et PP2B. Ces trois phosphatases sont impliquées dans le phénomène de dépotentialisation en réduisant la probabilité d'ouverture des récepteurs NMDA¹²⁴. Les PP2A sont des Sérine/Thréonine phosphatases majeures et impliquées dans la déphosphorylation de la protéine Tau. Cependant, une méthylation de ces enzymes est nécessaire pour leur activation¹¹⁵. Dans la MA, une diminution de l'activité de PP2A a été suggérée au niveau cérébral conduisant à l'hyperphosphorylation de la protéine Tau. Cette diminution de l'activité enzymatique est due à la baisse de la disponibilité en SAM¹²⁵.

3.2.1.1.5 Les effets neurotoxiques de l'HTL

L'HTL est un thioester intramoléculaire d'Hcy synthétisé lors de la correction d'erreur qui empêche l'incorporation post-traductionnelle de l'Hcy dans les protéines. L'HTL contribue à la neurotoxicité de l'Hcy. Il se comporte comme un inhibiteur de la pompe Na⁺/K⁺ ATPase dans l'hippocampe, le cortex et les cellules des rats et modifie le potentiel membranaire. Très récemment, il a été démontré que l'Hcy et l'HTL augmente l'interaction entre le fibrinogène et l'A β , favorisent la formation de caillots de fibrine plus serrés et retardent la fibrinolyse du caillot¹¹⁰.

3.2.1.2 Mécanismes vasculaires

De plus en plus de preuves ont montré que l'Hcy est associée à différents types de maladies cardio et cérébro-vasculaires. L'athérosclérose est un facteur de risque significatif pour la DV, parce qu'elle interfère avec la circulation sanguine cérébrale et peut entraîner des AVC¹¹⁵.

L'hHcy représente un facteur de risque potentiellement modifiable d'AVC. Des niveaux accrus d'Hcy peuvent provoquer une neurotoxicité et une activité inflammatoire et affecter la coagulation par le rôle de l'expression du facteur tissulaire. La toxicité directe et les lésions endothéliales vasculaires chez les patients ayant subi un AVC ischémique dont le système réagit le plus intensément peuvent présenter un risque accru de maladies cardio et cérébrovasculaire¹¹¹. Le risque d'être atteint d'une démence d'origine vasculaire ou de la MA est augmenté chez les patients qui ont fait un AVC ou qui présentent des altérations vasculaires : le risque de démence est multiplié par neuf la première année et par deux les années suivantes¹¹⁵. De plus, l'ischémie de la substance blanche est provoquée par une atteinte des petites artères cérébrales et s'accompagne d'un risque accru de déclin cognitif et de démence¹²⁶.

3.2.2 La relation entre la maladie d'Alzheimer, les folates et la cobalamine

Il est admis que les taux physiologiques de l'Hcy dans une population saine sont déterminés par l'alimentation, notamment la Met, les folates et la vitamine B12. Les carences en vitamines du groupe B ont depuis longtemps été associées à des déficits neurologiques centraux ou périphériques plus ou moins réversibles. En fait, de nombreuses études ont mis en évidence des taux inférieurs de vitamine B12 chez des sujets atteints de la MA¹¹¹. En particulier, le dosage de la vitamine B12 est recommandé dans le cadre du bilan étiologique de routine de troubles cognitifs à la recherche d'une cause éventuellement curable de démence. Dans la MA, les études épidémiologiques ont montré une diminution de la concentration des folates dans le cerveau. En effet, deux mécanismes sont à la base de la diminution des folates dans le LCR des patients qui présentent la MA :

- La diminution des folates provient du statut nutritionnel carencé en folates ;
- Une altération du mécanisme du transport du folate à la suite de dépôt d'amyloïde dans le plexus choroïde.

Dans le premier cas, la diminution des folates est un facteur contribuant à l'initiation du processus pathologique dans la MA. Dans le second cas, la diminution des folates est secondaire au dépôt amyloïde et conduisant au mort neuronal¹¹⁵. La BHE constitue certainement un frein. Le mécanisme du transport des folates dans le cerveau n'est pas complètement exploré. Les études primaires ont indiqué que le transport des folates à travers la BHE est régi principalement par les transporteurs et les récepteurs des folates. Les folates dans le LCR ne varient pas aussi facilement que dans le sang¹²⁷. Un dysfonctionnement du système de transport des folates peut conduire à une baisse des taux des folates dans le cerveau et ainsi à des dommages neuronaux.

Il est donc recommandé de déterminer le début de cette diminution en folate dans le LCR chez les patients atteints d'un déclin cognitif léger. La supplémentation quotidienne en acide folique, en vitamine B6 et en vitamine B12 d'une cohorte d'essai clinique autosélectionnée de patients sans troubles cognitifs ayant déjà subi un AVC ou un accident ischémique transitoire a réduit la tHcy moyenne, mais n'a eu aucun effet sur l'incidence des troubles cognitifs ou du déclin cognitif, tel que mesuré par le MMSE, pendant une médiane de 2,8 ans. Par ailleurs, cette vitamino-prévention ne semble être utile à diminuer le risque de développer un AVC aussi selon une méta-analyse de 18 essais randomisés contrôlés. Une autre analyse systématique de 14 essais a rapporté que l'administration de suppléments de vitamines B6 ou B12 ou d'acide folique n'a aucun effet bénéfique sur les capacités cognitives de personnes âgées présentant initialement des capacités normales ou réduites malgré la baisse effective de l'Hcy plasmatique¹²⁸. En revanche, une étude interventionnelle a montré qu'une supplémentation en acide folique à l'ordre de 0,8 mg/jour pendant trois ans, en réduisant l'homocystéinémie, améliore les fonctions cognitives. Cependant, aucune de ces études n'a démontré un retentissement de la supplémentation en folate sur les concentrations des folates et de l'Hcy dans le LCR. La prescription systématique de ces vitamines, chez des personnes âgées, à visée préventive de détérioration cognitive ou de démence ne peut donc être recommandée¹²⁹⁻¹³¹.

| PARTIE EXPERIMENTALE

Contexte et objectifs

La relation entre l'hHcy et les maladies cardiovasculaires a été bien établie. En outre, l'hHcy s'avère associée à d'autres maladies, notamment les MN, entre autres MA.

La présente étude a été menée principalement pour évaluer l'association entre l'hHcy et la MA avec secondairement la détermination d'autres facteurs de risque.

1 Matériels et méthodes

1.1 Type et cadre d'étude

Il s'agit d'une étude cas-témoins, réalisée avec recrutement prospectif au niveau du Laboratoire Central d'Analyses Médicales, CHU FRANTZ FANON Blida, Unité de Biochimie, en collaboration avec le service neurologique du CHU, ceci sur une période qui s'étalait de décembre 2022 jusqu'à mai 2023.

1.2 Population d'étude

La collecte, la sélection et la classification des cas inclus dans cette étude ont été réalisées à l'aide des médecins neurologistes au niveau du service neurologique de CHU Blida. Le critère d'inclusion pour les cas était le diagnostic de Novo ou préalable avec la MA.

Cette étude a exclu les patients sous conditions physiologiques ou pathologiques ou médicaments abaissant les taux de tHcy plasmatique

- Infection récente ;
- Supplémentation vitaminique par la vitamine B12 et B9 ;
- Prise des médicaments hypohomocystéïnémisants ;
- Trisomie 21 ;
- Grossesse.

Après ces exclusions, il y avait 50 sujets atteints de la MA et 100 sujets témoins. Les critères d'inclusion pour les témoins étaient l'âge supérieur à 40 ans et l'absence de tout trouble neurologique ou de démence.

Le consentement éclairé a été obtenu de la part des patients, des témoins ou des soignants responsables.

1.3 Fiche de renseignements

Les données des patients inclus ont été collectées dans une fiche de renseignement comprenant :

- Nom et prénom ;
- Renseignements démographiques (sexe, date de naissance, origine) ;
- Niveau intellectuel ;
- L'état de nutrition ;
- Poids et taille ;
- Constantes vitales ;
- La date du premier diagnostic et la date du début des symptômes ;
- Stade de la maladie et le types des symptômes ;
- Score MMSE ;
- Traitement actuel ;
- Présence d'autres conditions pathologiques pouvant ou pas affecter l'homocystéinémie ;
- Prise des médicaments pouvant ou pas affecter l'homocystéinémie ;
- Bilans biochimiques (glycémie à jeun, bilan rénal, bilan lipidique, calcémie, acide urique, homocystéine).

1.4 Prélèvements sanguins

Le prélèvement sanguin a été effectué par ponction veineuse au pli du coude après au moins 12 heures de jeûne, sur tube héparine de lithium : pour les dosages biochimiques.

1.4.1 Conservation des échantillons

Tableau 1 Les températures de conservation des sérums à doser.

15° à 25°	4 jours
2° à 8°	4 semaines
Jusqu'à -20°	Plusieurs mois

1.5 Moyens et matériels

Les tests biochimiques ont été réalisés au niveau de l'unité de biochimie à l'aide de :

- Automate de biochimie ROCHE COBAS INTEGRA 400 PLUS ;
- Automate Sysmex pour la NFS ;
- Automate de biochimie Selectra ProM ;
- Centrifugeuse, La ROTOFIX 32 A d'Hettich ;
- Des micropipettes ;
- Des Eppendorfs ;

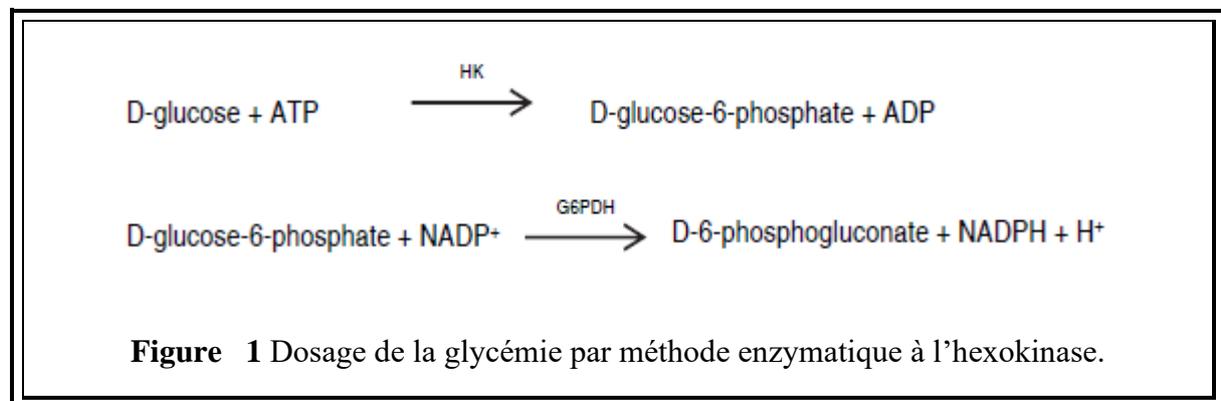
- Des trousse de réactifs chimiques.

1.6 Méthodes de dosage

Toutes les méthodes de dosage et les valeurs de référence sont référées au COBAS INTEGRA methods sheets.

1.6.1 Dosage de la glycémie à jeun

Le glucose est phosphorylé en glucose-6-phosphate (G6P) par l'action de l'ATP et de l'hexokinase (HK). Ensuite, une seconde enzyme, la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PDH) catalyse l'oxydation du G6P par le NADP⁺ pour former du NADPH.



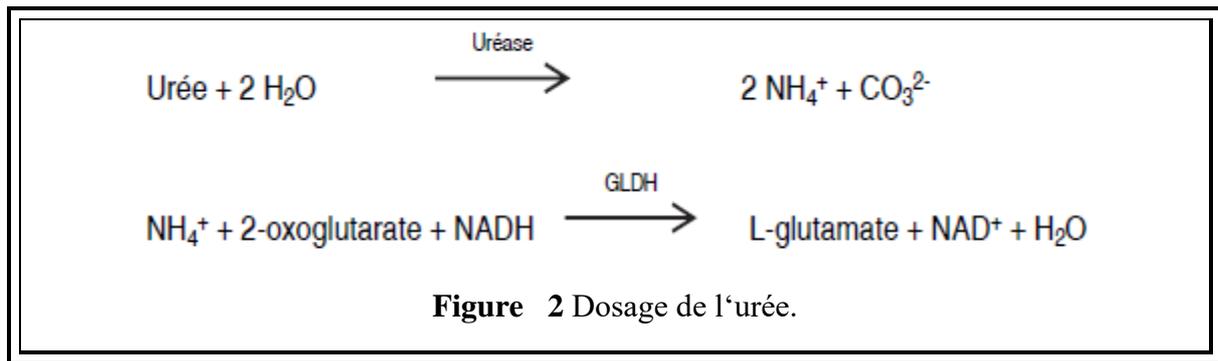
La concentration de NADPH formé est directement proportionnelle à la concentration de glucose. Elle est déterminée en mesurant l'augmentation de l'absorbance à 340 nm.

Valeurs de référence : 4.11-6.05 mmol/L ou 74-109 mg/dL.

1.6.2 Le bilan rénal

1.6.2.1 Dosage de l'urée

L'urée est dosée en cinétique, utilisant l'uréase et la glutamate déshydrogénase. Sous l'action de l'uréase, l'urée est hydrolysée en ammonium et carbonate. Lors d'une seconde réaction, le 2-oxoglutarate réagit avec de l'ammonium en présence de la glutamate déshydrogénase (GLDH) et de la coenzyme NADH pour former du L-glutamate. Dans cette réaction, deux moles de NADH sont oxydées en NAD⁺ pour chaque mole d'urée hydrolysée.



La vitesse de diminution du NADH est directement proportionnelle à la concentration en urée de l'échantillon. Elle est déterminée en mesurant l'absorbance à 340 nm.

Valeurs de référence : 2.76-8.07 mmol/L ou 16.6-48.5 mg/dL.

1.6.2.2 Dosage de la créatinine

Ce test colorimétrique cinétique se fonde sur la méthode de Jaffé. En milieu alcalin, la créatinine forme avec le picrate un complexe jaune rouge dont la vitesse de formation est proportionnelle à la concentration en créatinine dans l'échantillon. D'autres substances présentes dans le sérum mais pas dans les urines (protéines, acide ascorbique, acide hippurique, acétone, pyruvate) peuvent réagir avec l'acide picrique pour donner la même réaction et donc surestimation de la créatinine. Pour corriger la réaction non spécifique causée par ces chromogènes pseudo-créatinine du sérum/plasma, les résultats pour le sérum et le plasma sont corrigés de - 18 $\mu\text{mol/L}$ (-0.2 mg/dL).

Valeurs de référence :

Femmes : 44-80 $\mu\text{mol/L}$ ou 0.50-0.90 mg/dL.

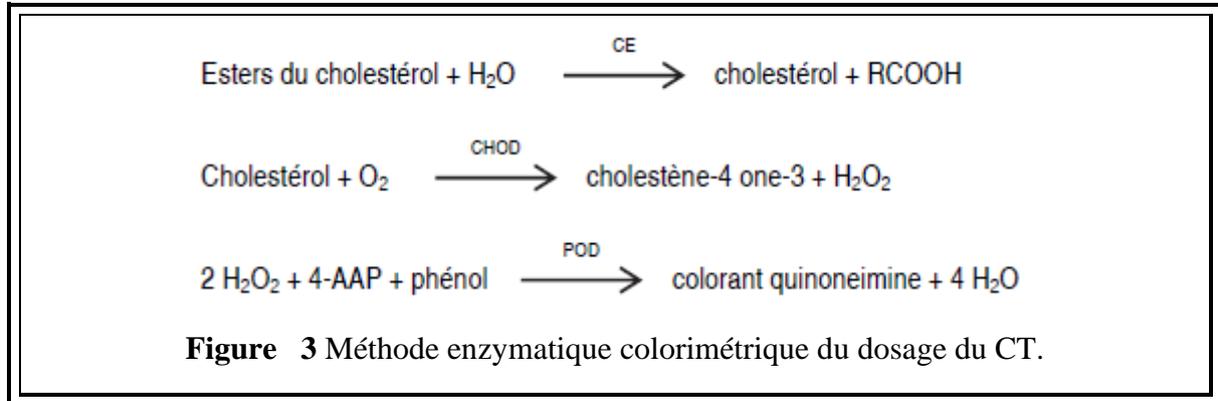
Hommes : 62-106 $\mu\text{mol/L}$ ou 0.70-1.20 mg/dL.

1.6.3 Bilan lipidique

1.6.3.1 Dosage du cholestérol total CT

Le dosage se fait selon une méthode colorimétrique enzymatique. Sous l'action de la cholestérol-estérase (CHER), les esters du cholestérol sont scindés d'abord en cholestérol libre

et en acides gras. La cholestérol-oxydase (CHOD) catalyse ensuite l'oxydation du cholestérol en cholest-4-ène-3-one et en eau oxygénée. En présence de peroxydase, l'eau oxygénée formée réagit avec le phénol et l' amino-4 phénazone pour former un dérivé coloré rouge (quinoneimine).



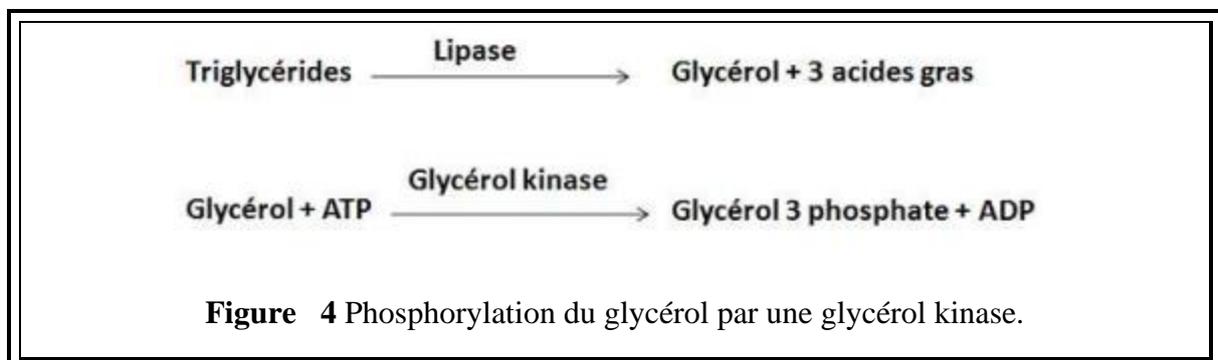
L'intensité du dérivé coloré formé est directement proportionnelle au taux de cholestérol. Elle est déterminée en mesurant l'augmentation de l'absorbance à 512 nm.

Valeurs de référence : <200mg/dL.

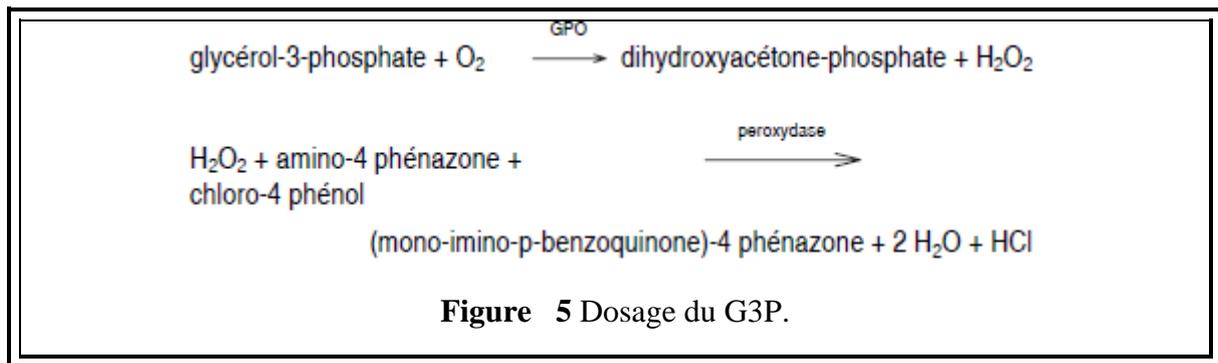
1.6.3.2 Dosage des triglycérides TG

Ce sont des techniques enzymatiques qui font appel à 2 étapes fondamentales :

- Hydrolyse des TG par une lipase qui libère une molécule de glycérol et 3 AG;
- Phosphorylation du glycérol par une glycérol kinase (**Figure 4**).



- Dosage du G3P par techniques enzymatique colorimétrique (**Figure 5**).



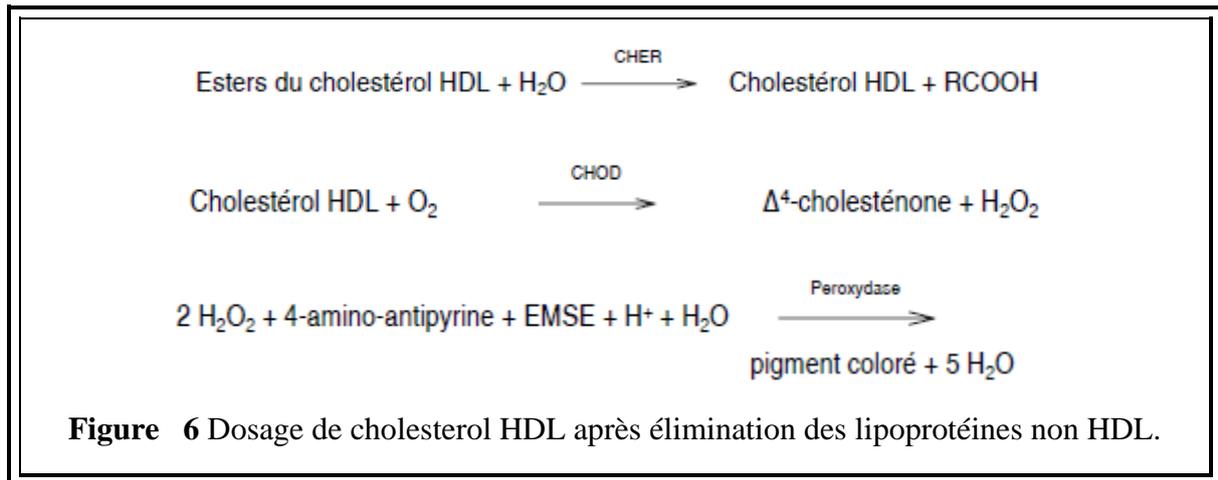
L'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration des TG présents dans l'échantillon testé.

Valeurs de référence : < 1.70 mmol/L ou < 150 mg/dL.

1.6.3.3 Dosage des lipoprotéines de haute densité HDL

Le dosage se fait selon une méthode colorimétrique enzymatique en phase homogène. Les lipoprotéines non-HDL (LDL, VLDL et chylomicrons) sont éliminés par formation d'un complexe hydrosoluble avec des polyanions et un détergent et seules les particules de HDL peuvent réagir. La concentration de cholestérol HDL est déterminée par voie enzymatique à l'aide de CHER et CHOD. Les esters du cholestérol sont scindés quantitativement en cholestérol libre et en acides gras sous l'action de CHER puis transformé, par le CHOD et en présence d'oxygène, en Δ^4 -cholesténone avec formation d'eau oxygénée.

L'eau oxygénée formée réagit avec la 4-amino-antipyrine et le N-éthyl-N-(3-méthylphényl)-N'-succinyléthylènediamine EMSE en présence de peroxydase pour former un dérivé coloré (**Figure 6**).



L'intensité de la coloration développée est directement proportionnelle à la concentration en cholestérol et mesurée par photométrie.

Valeurs de référence :

Femmes : > 1.68 mmol/L ou > 65 mg/dL.

Hommes : > 1.45 mmol/L ou > 55 mg/dL.

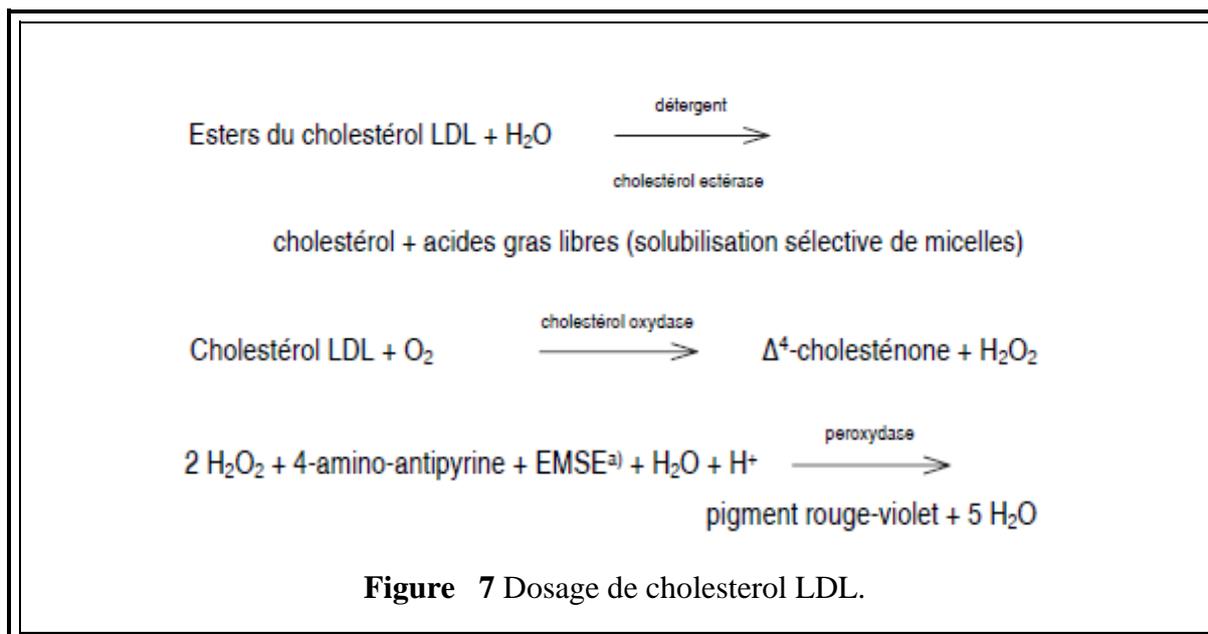
1.6.3.4 Dosage des lipoprotéines de basse densité LDL

Calculé par l'équation de Friedewald pour un taux de TG < 350 mg/dL

$$\text{LDLc} = \text{CT} - (\text{TG}/5 + \text{HDLc})$$

Pour un taux de TG > 350 mg/dL, le dosage se fait selon une méthode colorimétrique enzymatique en phase homogène. En présence de surfactants qui induisent une solubilisation sélective des LDL les esters du cholestérol et le cholestérol libre contenus dans les LDL sont déterminés utilisant de la CHER et de la CHOD.

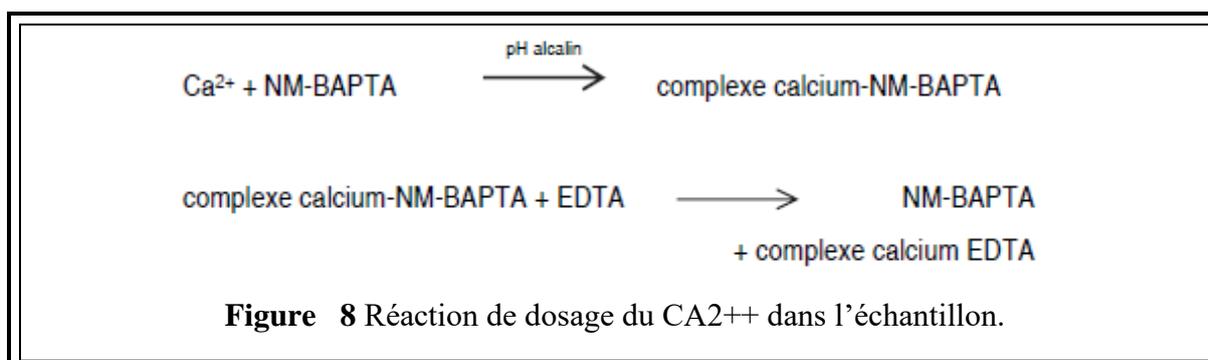
L'eau oxygénée formée réagit avec la 4-amino-antipyrine et l'EMSE en présence de peroxydase pour former un dérivé rouge violet (**Figure 7**).



Valeurs de référence : <2.59 mmol/L ou < 100 mg/dL.

1.6.4 Dosage de la calcémie Ca^{++}

Le dosage se fait par méthode complexométrique. Les ions calcium réagissent avec le 5-nitro-5'-méthyl-BAPTA (NM-BAPTA) en milieu alcalin pour former un complexe. Ce complexe réagit par la suite avec l'EDTA.

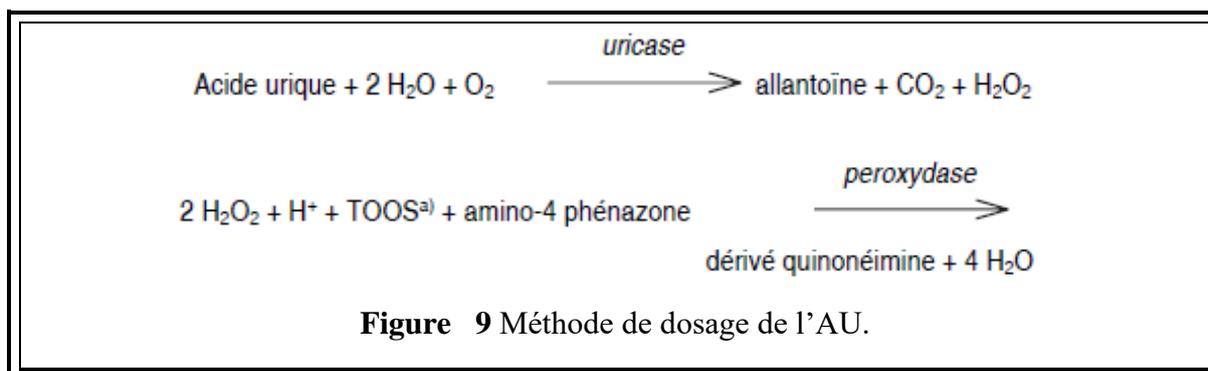


L'intensité de la coloration du complexe développée est directement proportionnelle à la concentration en Ca^{++} et mesurée par photométrie.

Valeurs de référence : 2.15-2.50 mmol/L 8.6-10.0 mg/dL.

1.6.5 Dosage de l'acide urique AU

Le dosage se fait selon une méthode colorimétrique enzymatique. L'AU est catalysée par l'uricase pour former de l'allantoïne et de l'eau oxygénée. L'eau oxygénée formée réagit avec la amino-4 phénazone et [N-éthyl-(3-méthylanilino)]-2-hydroxypropyl-3-sulfonate de sodium TOOS en présence de peroxydase pour former un dérivé coloré (**Figure 11**).



L'intensité de la couleur de la quinonéimine formée est directement proportionnelle à la concentration de l'AU qui est déterminée en mesurant l'augmentation de l'absorbance à 552 nm.

Valeurs de référence :

Femmes : 142.8-339.2 $\mu\text{mol/L}$ ou 2.4-5.7mg/dL.

Hommes : 202.3-416.5 $\mu\text{mol/L}$ ou 3.4-7.0 mg/dL.

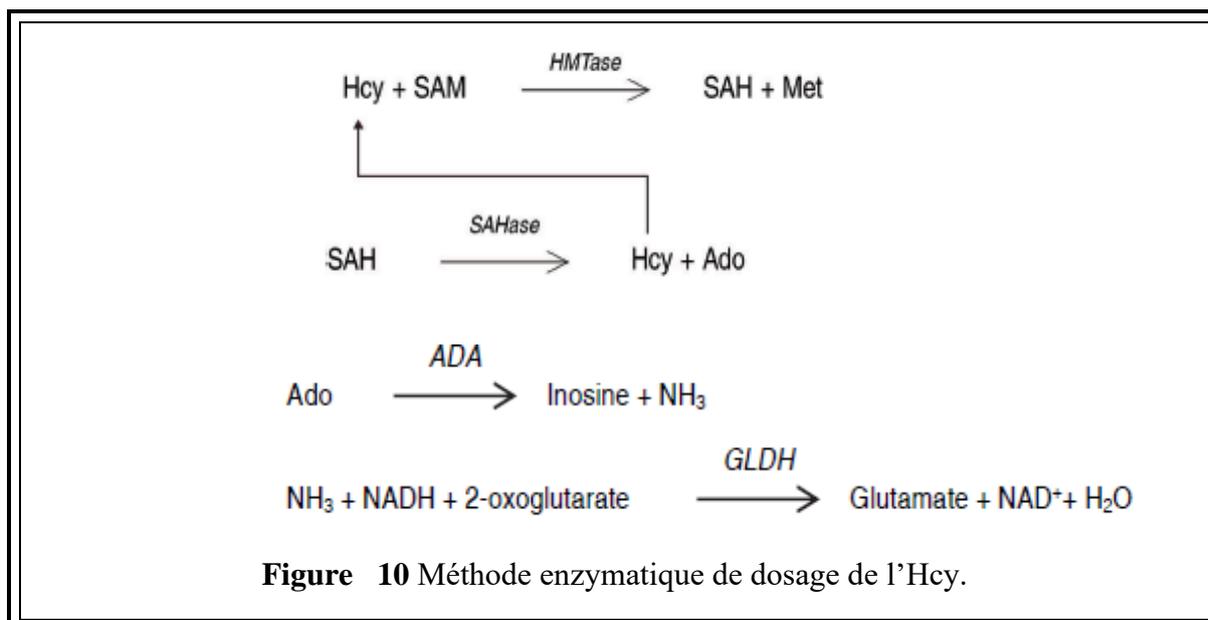
1.6.6 Dosage de la protéine C réactive CRP

Le dosage se fait par méthode immunoturbidimétrique. Le réactif Latex CRP est constitué d'une suspension de particules de polystyrène sensibilisées avec des anticorps anti-protéine C-réactive humaine. Lors d'une réaction positive, La CRP humaine s'agglutine sur les particules de latex recouvertes d'anticorps anti-CRP monoclonaux et les amas de particules sont déterminés par turbidimétrie. Une réaction négative se traduit par l'absence d'agglutination.

Valeurs de référence : <5mg/l.

1.6.7 Dosage de l'homocystéine Hcy

Ce dosage se fait selon une méthode spectrophotométrique enzymatique cinétique décroissante en UV. Le test Homocysteine Enzymatic Assay est basé sur un principe d'analyse innovant qui utilise un cycle enzymatique permettant d'évaluer le produit de conversion du co-substrat plutôt que le co-substrat lui-même ou les produits de conversion homocystéinés de l'Hcy. L'Hcy oxydée est d'abord réduite en Hcy libre qui réagit par la suite avec un co-substrat, la SAM, pour former de la Met et de la SAH dans une réaction catalysée par une Hcy S-méthyltransférase. La SAH est déterminée par une réaction enzymatique couplée lors de laquelle elle est hydrolysée en adénosine (Ado) et Hcy en présence de SAHase. L'Hcy est réinjectée dans le cycle de conversion, ce qui induit une amplification du signal de détection. L'Ado formée est immédiatement hydrolysée en inosine et ammoniac. Dans la dernière étape, l'enzyme glutamate déshydrogénase (GLDH) catalyse la réaction de l'ammoniac en présence de 2-oxoglutarate et de NADH pour former du NAD⁺.



La concentration en Hcy de l'échantillon est directement proportionnelle à la quantité de NADH converti en NAD⁺, déterminée en mesurant l'absorbance à 340 nm.

Valeurs de référence :

Adultes <65ans : <15 µmol/L.

Adultes >65ans : <20 µmol/L.

1.7 Calcul de l'indice de masse corporelle

L'indice de ma corporelle (IMC) permet d'évaluer le statut pondéral et de déterminer si l'individu est maigre, normal, en surpoids ou obèse. Il correspond au poids en kilogrammes divisé par le carré de la taille en mètres (Kg/m²).

$$\text{IMC}=\text{Poids}/(\text{La taille})^2$$

Le calcul de l'IMC a été réalisé à l'aide de logiciel SPSS à partir des données disponibles.

1.8 Etude statistique

L'analyse statistique des résultats a été effectuée par le logiciel IBM SPSS : Statistical Package for the Social Sciences Version 26.

Dans l'analyse univariée, les variables qualitatives ont été comparées par le test de Khi deux. Les variables quantitatives qui suivent la loi normale ont été comparées par le test de student T et ceux qui ne suivent pas la loi normale par le test de U Mann Withney. La force de l'association entre chaque variable et la MA a été évaluée par le calcul des rapports de cotes bruts (OR) et un intervalle de confiance de 95 %. Une courbe de ROC de l'Hcy et la MA a été également réalisée pour tester la performance de l'Hcy comme étant un facteur de risque et déterminer la valeur seuil.

Par la suite, Une analyse multivariée par la régression logistique binaire pas à pas a été effectuée afin d'identifier les facteurs de risque indépendants de la MA.

Une valeur de P<0.05 a été retenue comme significative.

2 Résultats

La présente étude a inclus 150 patients dont 50 cas diagnostiqués avec la MA (48 recrutés au niveau du service de la consultation neurologique et 2 externes) et 100 témoins non déments (81 au niveau du CHU et 19 externes).

2.1 Répartition selon le sexe

Parmi l'ensemble des sujets ayant fait l'objet de cette étude, 65 patients sont de sexe masculin (43,3%) et 85 patients sont de sexe féminin (56,7%) avec un sexe ratio de 0,76 (H/F).

Tableau 2 Répartition des patients selon le sexe.

Le sexe des patients			
		Effectifs	Pourcentage%
Valide	Masculin	65	43,3%
	Féminin	85	56,7%
	Total	150	100,0%

Chez les cas, il y a 26 patients de sexe féminin (52%) ainsi que 24 patients de sexe masculin (48%) avec un sexe ratio de 0,92, tandis que chez les témoins, 59 patients sont de sexe féminin (59%) et 41 patients de sexe masculin (41%) avec un sexe ratio de 0,92.

Tableau 3 Répartition des cas et des témoins selon le sexe.

Sexe des patients		Patients		Total	P
		Témoins	Cas		
Masculin	Effectif	41	24	65	0.415
	% compris dans patients	41%	48%	43,3%	
Féminin	Effectif	59	26	85	
	% compris dans patients	59%	52%	56,7%	
Total	Effectif	100	50	150	
	% compris dans patients	100%	100%	100%	

D'après le test de Khi deux, le **tableau 04** présent ci-dessous, montre l'absence de différence significative entre les cas et les témoins en termes de sexe, avec une valeur de $P > 0,05$.

Le sexe n'est pas lié à la maladie ($P=0.415$).

2.2 Répartition selon l'âge

L'âge de la population de cette étude est compris entre 44 ans et 86 ans, avec une moyenne de 63,31 ans et un écart type de 9,93 ans.

La moyenne d'âge des témoins est de 59,69 ans avec un écart type de 7,97 ans et celle des cas est de 70,54 ans avec un écart type de 9,56 ans.

La moyenne d'âge des cas diffère très significativement de celle des témoins ($p < 0,001$)

Tableau 4 Comparaison de la moyenne d'âge entre les cas et les témoins.

	Patients	N	Moyenne	Ecart type	P
L'âge des patients	Témoins	100	59,69	7,97	0,000*
	Cas	50	70,54	9,56	

*Test de U Mann Whitney.

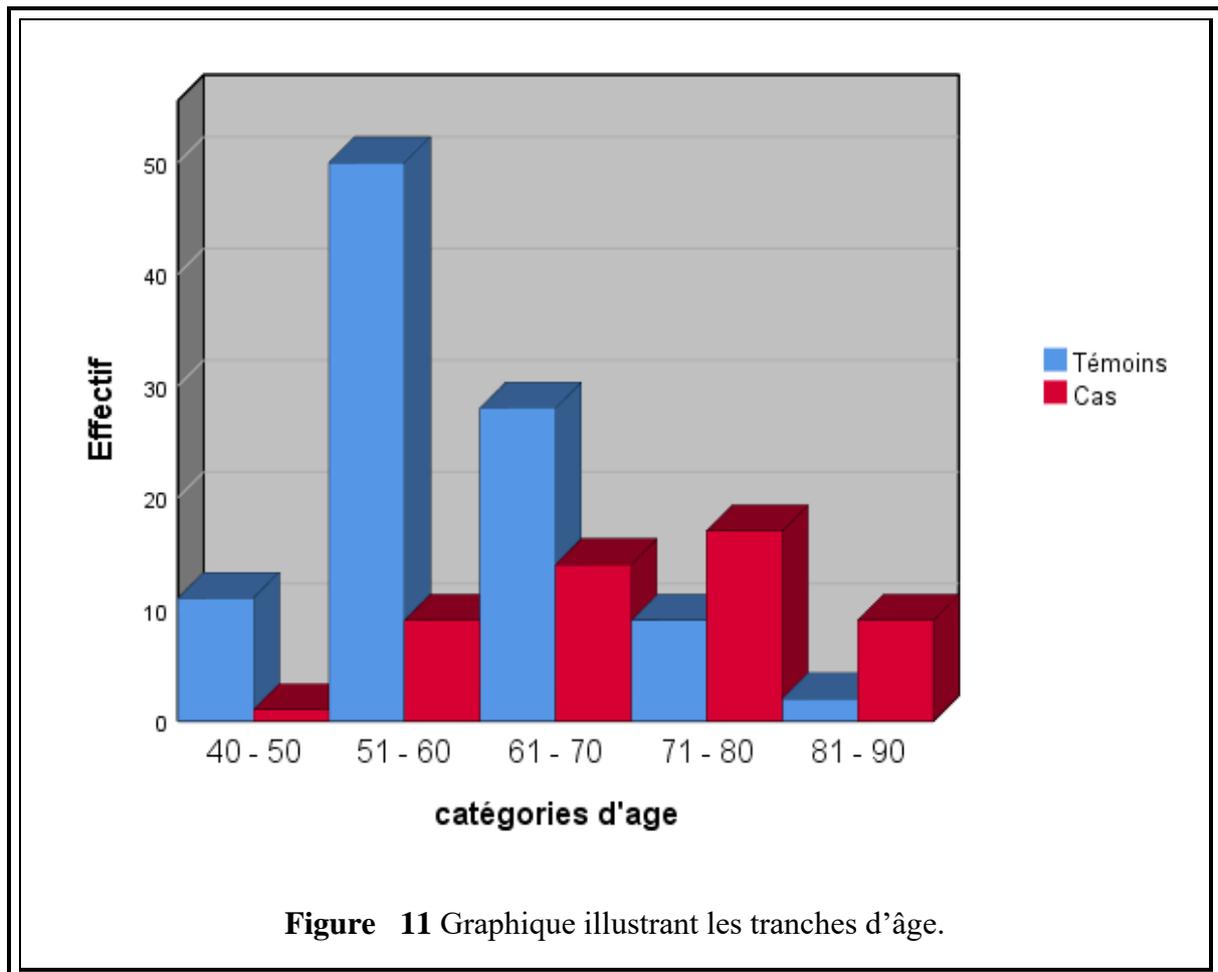
La moyenne d'âge des cas diffère très significativement de celle des témoins ($p < 0,001$).

Pour examiner la distribution des patients selon les différentes tranches d'âge on a effectué le tableau suivant :

Tableau 5 Répartition des cas et des témoins selon les tranches d'âge.

Tranches d'âge		Patients		Total	P
		Témoins	Cas		
40 - 50	Effectif	11	1	12	0,001
	% compris dans patients	11%	2%	8,0%	
51 - 60	Effectif	50	9	59	
	% compris dans patients	50%	18%	39,3%	
61 - 70	Effectif	28	14	42	
	% compris dans patients	28%	28%	28,0%	
71 - 80	Effectif	9	17	26	
	% compris dans patients	9%	34%	17,3%	
81 - 90	Effectif	2	9	11	
	% compris dans patients	2%	18%	7,3%	
Total	Effectif	100	50	150	
	% compris dans patients	100%	100%	100%	

En se basant sur le tableau ci-dessus, on observe que la distribution des cas et des témoins entre les différentes tranches d'âge est significativement différente ($p < 0,001$). La tranche d'âge la plus fréquente parmi les cas est de 71 à 80 ans (34%), tandis que parmi les témoins, c'est la tranche d'âge de 51 à 60 ans qui présente la fréquence la plus élevée (50%).



La population de cette étude a été divisée en deux catégories, les patients ayant un âge supérieur ou inférieur à 60 ans.

Chez les témoins, 56% ont un âge inférieur à 60 ans et 44% ont un âge supérieur à 60 ans, tandis que chez les cas, 16% ont un âge inférieur à 60 ans et 84% ont un âge supérieur à 60 ans.

Tableau 6 Répartition des cas et des témoins selon l'âge.

L'âge		Patients		Total	P	OR
		Témoins	Cas			
Inférieur à 60 ans	Effectif	56	8	64	0,001	6,68 (2,84-15,68)
	% compris dans patients	56%	16%	42,7%		
Supérieur à 60 ans	Effectif	44	42	86		
	% compris dans patients	44%	84%	57,3%		
Total	Effectif	100	50	150		
	% compris dans patients	100%	100%	100%		

D'après le test de Khi deux, le **tableau 6** montre la présence de différence très significative entre les cas et les témoins ($p < 0,001$).

Les patients ayant un âge supérieur à 60 ans ont 6,68 fois plus de risque d'avoir la MA.

2.3 Répartition selon l'indice de la masse corporelle

Le calcul de l'IMC pour l'ensemble de la population révèle une plage de valeurs allant de 15,78 kg/m² à 37,97 kg/m², avec une moyenne de 26,74 kg/m² et un écart type de 4,45 kg/m².

En ce qui concerne les témoins, la moyenne de leur IMC est de 27,2 kg/m², avec un écart type de 4,14 kg/m². Pour les cas, la moyenne de leur IMC est de 25,83 kg/m², avec un écart type de 4,93 kg/m².

Tableau 7 Comparaison de l'IMC entre les cas et les témoins.

	Patients	N	Moyenne	Ecart type	P	Intervalle de confiance
L'IMC	Témoins	100	27,2	4,14	0,078	Inf -0,15
	Cas	50	25,83	4,93		Sup 2,87

D'après le test de student T la moyenne de l'IMC des cas ne diffère pas significativement de celle des témoins ($p=0,078$).

Tableau 8 Répartition des cas et des témoins selon l'IMC.

IMC		Patients		Total	P
		Témoins	Cas		
Insuffisance pondérale grave	Effectif	0	1	1	0,205
	% compris dans patients	0,0%	2%	0,7%	
Poids normal	Effectif	34	23	57	
	% compris dans patients	34%	46%	38%	
Surpoids	Effectif	41	15	56	
	% compris dans patients	41%	30%	37,3%	
Obésité	Effectif	25	11	36	
	% compris dans patients	25%	22%	24%	
Total	Effectif	100	50	150	
	% compris dans patients	100%	100%	100%	

Le test exact de Fischer montre que la distribution des cas et des témoins entre les différents statuts pondéraux n'est pas significativement différente ($p=0,205$), avec la fréquence la plus élevée 38% chez les patients de poids normal.

Afin d'examiner la relation entre l'obésité et la MA on a réalisé le tableau ci-dessous.

Tableau 9 Répartition des cas et des témoins selon l'obésité.

Obésité		Patients		Total	P
		Témoins	Cas		
Non obèse	Effectif	75	39	114	0,685
	% compris dans patients	75%	78%	76%	
Obèse	Effectif	25	11	36	
	% compris dans patients	25%	22%	24%	
Total	Effectif	100	50	150	
	% compris dans patients	100%	100%	100%	

D'après les données du **tableau 9**, on constate qu'il n'y a pas de lien significatif entre l'obésité et la MA dans cette population ($P > 0,05$).

2.4 Répartition selon le niveau intellectuel

Le niveau intellectuel des patients a été référé à leur niveau académique.

Tableau 10 Répartition des cas et des témoins selon leur niveau académique.

Niveau académique		Patients		Total	P
		Témoins	Cas		
Analphabète	Effectif	20	19	39	0,06
	% compris dans patients	20%	38%	26%	
Primaire	Effectif	18	11	29	
	% compris dans patients	19%	22%	19,3%	
Moyenne	Effectif	28	6	34	
	% compris dans patients	28%	12%	22,7%	
Secondaire	Effectif	25	9	34	
	% compris dans patients	25%	18%	22,7%	
Supérieur	Effectif	9	5	14	
	% compris dans patients	9%	10%	9,3%	
Total	Effectif	100	50	150	
	% compris dans patients	100%	100%	100%	

Le **tableau 10** montre que la distribution des cas et des témoins selon leur niveau académique n'est pas significativement différente ($p=0,06$). Cependant, il est intéressant de noter que parmi les cas, la majorité des patients (38%) étaient analphabètes.

La population de cette étude a été répartie en deux groupes distincts en fonction du niveau académique, c'est-à-dire la présence ou l'absence d'éducation formelle (analphabétisme) (**Tableau 11**).

Tableau 11 Répartition des cas et des témoins selon l'analphabétisme.

Analphabétisme		Patients		Total	P	OR
		Témoins	Cas			
Non	Effectif	80	31	11	0,018	2,45 (1,15- 5,20)
	% compris dans patients	80%	31%	74%		
Oui	Effectif	20	19	39		
	% compris dans patients	20%	38%	26%		
Total	Effectif	100	50	150		
	% compris dans patients	100%	100%	100%		

Parmi les témoins, 20% sont analphabète tandis que 80% ont un niveau académique.

Parmi les cas, 38% étaient analphabète et 62% avaient un niveau académique.

D'après le test de Khi deux, il existe une relation entre le niveau académique et la MA ($p=0,018$).

Les patients analphabètes présentent un risque 2,45 fois plus élevé de développer la MA.

2.5 Répartition selon l'état nutritionnel

L'état de nutrition des patients était évalué sur plusieurs critères : le statut pondéral, le nombre des repas par jour, la quantité consommée par prise et la qualité des repas. On a demandé aux patients d'évaluer leur état nutritionnel sur une échelle de 0 à 10.

Tableau 12 Répartition des cas et des témoins selon l'état nutritionnel.

Etat nutritionnel		Patients		Total	P
		Témoins	Cas		
Mauvais	Effectif	5	9	14	0,022
	% compris dans patients	5%	18%	9,3%	
Moyen	Effectif	22	13	35	
	% compris dans patients	22%	26%	23,3%	
Bon	Effectif	73	28	101	
	% compris dans patients	73%	56%	67,3%	
Total	Effectif	100	50	150	
	% compris dans patients	100%	100%	100%	

D'après le **tableau 12**, la distribution des cas et des témoins selon l'état nutritionnel diffère significativement ($P=0,022$). La fréquence chez les patients ayant un bon état nutritionnel était la plus élevée (67,3%).

La population de l'étude a été classée en deux catégories nutritionnelles distinctes : les patients présentant une nutrition saine et ceux présentant une mauvaise nutrition (**Tableau 13**).

Parmi les témoins, 27% présentent un mauvais état nutritionnel tandis que 73% ont une nutrition relativement saine. En revanche, parmi les cas, 44% présentent un mauvais état nutritionnel et 56% ont une nutrition saine.

Tableau 13 Répartition des cas et des témoins selon les deux catégories nutritionnelles.

Nutrition saine		Patients		Total	P	OR
		Témoins	Cas			
Non	Effectif	27	22	49	0,036	0,471 (0,23- 0,95)
	% compris dans patients	27%	44%	32,7%		
Oui	Effectif	73	28	101		
	% compris dans patients	73%	56%	67,3%		
Total	Effectif	100	50	150		
	% compris dans patients	100%	100%	100%		

Le test exact de Fischer effectué montre la présence d'une relation significative entre l'état nutritionnel des patients et la MA (P=0,036) avec un odds ratio de 0,471 (corrélacion négative).

2.6 Répartition selon les maladies chroniques

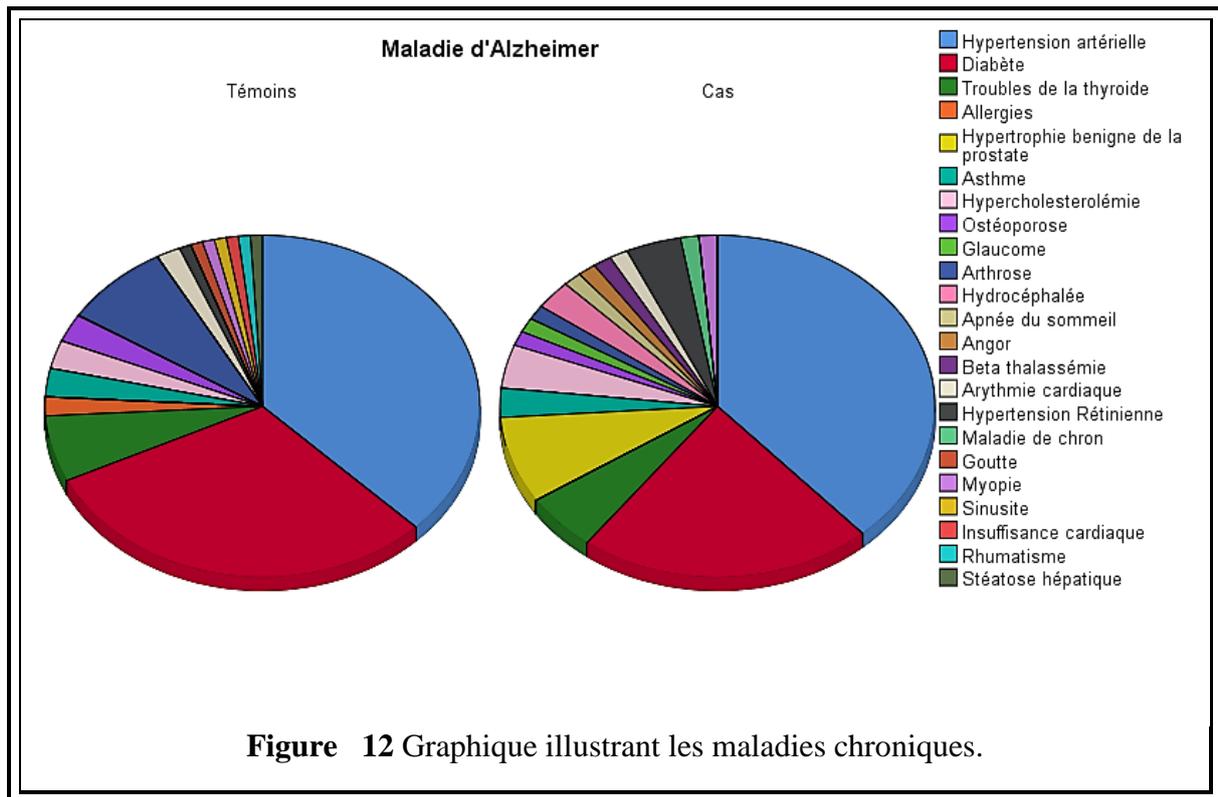
Parmi la population étudiée, 64% présentent une ou plusieurs maladies chroniques.

Parmi les témoins, 60% sont étaient d'une ou plusieurs maladies chroniques, tandis que parmi les cas, ce chiffre s'élève à 72%.

Tableau 14 Répartition des cas et des témoins selon les maladies chroniques.

Maladies chroniques		Patients		Total	P
		Témoins	Cas		
Non	Effectif	40	14	54	0,149
	% compris dans patients	40%	28%	36%	
Oui	Effectif	60	36	96	
	% compris dans patients	60%	72%	64%	
Total	Effectif	100	50	150	
	% compris dans patients	100%	100%	100%	

Le test de Khi deux montre l'absence de relation entre les maladies chroniques et la MA (P=0,149).



D'après la figure présentée, il est observé que la prévalence la plus élevée parmi les patients atteints de maladies chroniques concerne l'hypertension, suivie du diabète.

Afin de rechercher d'éventuelles associations, les maladies chroniques les plus courantes ont été traitées individuellement.

2.6.1 Répartition selon l'hypertension artérielle

Dans l'échantillon étudié, 42% des témoins et 56% des cas sont hypertendus, représentant un total de 46,7% de l'ensemble.

Tableau 15 Répartition des cas et des témoins selon l'HTA.

HTA		Patients		Total	P
		Témoins	Cas		
Non	Effectif	58	22	80	0,105
	% compris dans patients	58%	44%	53,3%	
Oui	Effectif	42	28	70	
	% compris dans patients	42%	56%	46,7%	
Total	Effectif	100	50	150	
	% compris dans patients	100%	100%	100%	

Le test de Khi deux indique l'absence de différence significative (P=0,105).

2.6.2 Répartition selon le diabète

Parmi les témoins, on observe que 34% sont diabétiques, tandis que chez les cas, ce chiffre s'élève à 32%, ce qui représente un total de 33,3% de la population dans son ensemble.

Tableau 16 Répartition des cas et des témoins selon le diabète.

Diabète		Patients		Total	P
		Témoins	Cas		
Non	Effectif	66	34	100	0,806
	% compris dans patients	66%	68%	66,7%	
Oui	Effectif	34	16	50	
	% compris dans patients	34%	32%	33,3%	
Total	Effectif	100	50	150	
	% compris dans patients	100%	100%	100%	

Le diabète n'est pas lié à la MA (P=0,806).

2.6.3 Répartition selon les troubles de la thyroïde

On constate que 7,3% présentent des troubles de la thyroïde, et tous ces cas sont liés à l'hypothyroïdie. Plus précisément, 7% des témoins et 8% des cas sont affectés par l'hypothyroïdie. Aucun des patients n'était atteint d'hyperthyroïdie.

Tableau 17 Répartition des cas et des témoins selon les troubles de la thyroïde.

Les troubles de la thyroïde		Patients		Total	P
		Témoins	Cas		
Non	Effectif	93	46	139	1,000
	% compris dans patients	93%	92%	92,7%	
Oui	Effectif	07	04	11	
	% compris dans patients	07%	08%	7,3%	
Total	Effectif	100	50	150	
	% compris dans patients	100%	100%	100%	

Le test de Fischer exact rejette la présence d'une relation entre les troubles de la thyroïde et la MA ($P > 0,05$).

2.6.4 Répartition selon l'hypercholestérolémie

D'après le questionnaire, il a été constaté que 4% des patients avaient de l'hypercholestérolémie (3% des témoins et 6% des cas) dont la totalité étaient sous traitement.

Tableau 18 Répartition des cas et des témoins selon l'hypercholestérolémie.

L'hypercholestérolémie		Patients		Total	P
		Témoins	Cas		
Non	Effectif	97	47	144	0,401
	% compris dans patients	97%	94%	96%	
Oui	Effectif	03	03	06	
	% compris dans patients	03%	06%	04%	
Total	Effectif	100	50	150	
	% compris dans patients	100%	100%	100%	

Absence de différence significative selon le test exact de Fischer (P=0,401).

2.7 Répartition selon les causes d'hyperhomocystéinémie

D'après l'interrogatoire à la recherche de l'exposition à des conditions susceptibles d'augmenter les taux d'Hcy chez notre population d'étude. Parmi les témoins, 6% avaient une hyperthyroïdie, tandis que chez les cas, ce chiffre s'élevait à 8%. Aucun des témoins ne présentait une IRC, tandis que 2% des cas en étaient atteints. Le reste de la population (soit 92,7%) ne présentait aucune autre cause connue pouvant influencer les taux d'Hcy.

Tableau 19 Répartition des cas et des témoins selon les causes d'hHcy.

Les causes d'hHcy.		Patients		Total	P
		Témoins	Cas		
Absence	Effectif	94	45	139	0,353
	% compris dans patients	94%	90%	92,7%	
Hypothyroïdie	Effectif	06	04	10	
	% compris dans patients	06%	08%	6,7%	
IRC	Effectif	00	01	01	
	% compris dans patients	00%	02%	0,7%	
Total	Effectif	100	50	150	
	% compris dans patients	100%	100%	100%	

La distribution des cas et des témoins selon l'existence ou non d'autres causes d'hHcy n'est pas significativement différente selon le test exact de Fischer ($P=0,353$).

La population totale a été subdivisée en fonction de la présence ou de l'absence d'autres causes d'hHcy (**Tableau 20**).

Tableau 20 Répartition des cas et des témoins selon l'existence ou absence d'autres causes d'hHcy.

Autres causes d'hHcy		Patients		Total	P
		Témoins	Cas		
Non	Effectif	94	46	140	0,732
	% compris dans patients	94%	92%	93,3%	
Oui	Effectif	06	04	10	
	% compris dans patients	06%	08%	6,7%	
Total	Effectif	100	50	150	
	% compris dans patients	100%	100%	100%	

Le test exact de Fisher conclut qu'il n'y a pas de relation significative entre la présence ou l'absence d'autres causes d'hHcy et la MA (P=0,732).

2.8 Bilans biochimiques

2.8.1 Glycémie

Les valeurs de la glycémie de la population varient de 0,30 à 6,05 g/l, avec une moyenne de 1,21 g/l et un écart type de 0,66 g/l.

Tableau 21 Comparaison des moyennes de la glycémie entre les cas et les témoins.

	Patients	N	Min	Max	Moyenne	Ecart type	P
Glycémie (g/l)	Témoins	100	0,30	4,01	1,18	0,56	0,757*
	Cas	50	0,54	6,05	1,27	0,83	

*Test de U Mann Whitney.

D'après le test de Mann Whitney il n'existe pas de différence significative entre les deux moyennes (P=0,757).

Tableau 22 Répartition des cas et des témoins selon l'hyperglycémie.

Hyperglycémie		Patients		Total	P
		Témoins	Cas		
Non	Effectif	75	37	112	0,894
	% compris dans patients	75%	74%	74,7%	
Oui	Effectif	25	13	38	
	% compris dans patients	25%	26%	25,3%	
Total	Effectif	100	50	150	
	% compris dans patients	100%	100%	100%	

Absence de relation significative entre l'hyperglycémie et la MA (P>0,05).

2.8.2 Urée

Chez toute la population l'urée s'étend de 0,12 à 0,67 g/l avec une moyenne de 0,30 et un écart type 0,09 g/l.

Tableau 23 Comparaison des moyennes de l'urée entre les cas et les témoins.

	Patients	N	Min	Max	Moyenne	Ecart type	P
Urée (g/l)	Témoins	100	0,12	0,67	0,28	0,09	0,000*
	Cas	50	0,18	0,55	0,33	0,09	

*Test de U Mann Whitney.

La moyenne de l'urée chez les cas diffère de celle des témoins selon le test de U Mann Whitney (P=0,000).

Selon le **tableau 24**, 95% des témoins et 94% des cas sont non hyperurémiques tandis que 5% des témoins et 6% des cas sont hyperurémiques.

Tableau 24 Répartition des cas et des témoins selon l'hyperurémie.

Hyperurémie		Patients		Total	P
		Témoins	Cas		
Non	Effectif	95	47	142	1,000
	% compris dans patients	95%	94%	94,7%	
Oui	Effectif	05	03	08	
	% compris dans patients	05%	06%	5,3%	
Total	Effectif	100	50	150	
	% compris dans patients	100%	100%	100%	

Le test exact de Fischer montre l'absence de relation entre l'hyperurémie et la MA (P=1,000).

2.8.3 Créatinine

La créatininémie de la population est comprise entre 3,36 et 22,98 mg/l avec une moyenne générale de 7,55 mg/l et un écart type de 2,41 mg/l.

La moyenne de la créatininémie chez les témoins et les cas est de 7,39 et 7,88 mg/l respectivement.

Tableau 25 Comparaison des moyennes de la créatinine entre les cas et les témoins.

	Patients	N	Min	Max	Moyenne	Ecart type	P
Créatinine (mg/l)	Témoins	100	3,36	22,98	7,39	2,56	0,05*
	Cas	50	4,41	14,16	7,88	2,05	

*Test de U Mann Whitney.

La différence entre les deux moyennes n'est significative selon le test de U Mann Whitney (P=0,05).

On observe que la fréquence chez les sujets non hypercréatininémiques est plus élevée que celle chez les sujets hypercréatininémiques (**Tableau 26**).

Tableau 26 Répartition des cas et des témoins selon l'hypercréatininémie.

Hypercréatininémie		Patients		Total	P
		Témoins	Cas		
Non	Effectif	82	36	118	0,15
	% compris dans patients	82%	72%	78,7%	
Oui	Effectif	18	14	32	
	% compris dans patients	18%	28%	31,3%	
Total	Effectif	100	50	150	
	% compris dans patients	100%	100%	100%	

Le test de Khi deux montre l'absence d'une relation entre l'hypercréatininémie et la MA (P=0,15).

2.8.4 Cholestérol total

Les valeurs du CT des patients sont comprises entre 0,42 et 2,86 g/l avec une moyenne de 1,7 g/l et un écart type de 0,41 g/l.

Tableau 27 Comparaison des moyennes du CT entre les cas et les témoins.

	Patients	N	Min	Max	Moyenne	Ecart type	P	Intervalle de confiance
CT (g/l)	Témoins	100	0,50	2,86	1,70	0,38	0,92	Inf -0,14
	Cas	50	0,42	2,72	1,71	0,46		Sup 0,13

Le test de student T indique l'absence de différence significative entre la moyenne de CT chez les cas et celle chez les témoins (P=0,92).

Selon les valeurs du CT, la population totale a été répartie en deux groupe : ceux qui présentent une hypercholestérolémie et ceux qui n'en ont pas, tout en prenant en compte les patients sous traitement.

Tableau 28 Répartition des cas et des témoins selon l'hypercholestérolémie.

Hypercholestérolémie		Patients		Total	P
		Témoins	Cas		
Non	Effectif	77	33	110	0,15
	% compris dans patients	77%	66%	73,3%	
Oui	Effectif	23	17	40	
	% compris dans patients	23%	34%	26,7%	
Total	Effectif	100	50	150	
	% compris dans patients	100%	100%	100%	

L'hypercholestérolémie n'est pas liée à la MA selon le test de Khi deux ($P=0,15$).

2.8.5 Lipoprotéines de haute et de basse densité HDL/LDL

Les valeurs de HDL et LDL chez la population sont comprises entre 0,16 et 2,36 g/l et entre 0,34 et 2,00 g/l respectivement. La moyenne générale de HDL et de LDL est de 0,40 g/l et 1,06 g/l respectivement.

Tableau 29 Comparaison des moyennes d'HDL entre les cas et les témoins.

	Patients	N	Min	Max	Moyenne	Ecart type	P
HDL (g/l)	Témoins	100	0,21	2,36	0,41	0,22	0,976*
	Cas	50	0,16	0,67	0,39	0,10	

*Test de U Mann Whitney.

Le test de U Mann Whitney effectué montre l'absence de différence significative entre la moyenne de HDL chez les cas et celle chez les témoins ($P=0,976$).

Tableau 30 Comparaison des moyennes de LDL entre les cas et les témoins.

	Patients	N	Min	Max	Moyenne	Ecart type	P	Intervalle de confiance
LDL (g/l)	Témoins	100	0,38	1,84	1,07	0,29	0,597	Inf -0,07
	Cas	50	0,34	2,00	1,04	0,37		Sup 0,14

Le test de student T effectué dans le **tableau 30** montre aussi l'absence de différence significative entre la moyenne de LDL chez les cas et celle chez les témoins ($P=0,597$).

2.8.6 Triglycérides

Chez la population générale, les valeurs des TG sont comprises entre 0,37 et 4,50 g/l avec une moyenne de 1,30 g/l et un écart type 0,64 g/l.

La moyenne des TG chez les témoins est de 1,21 g/l et chez les cas 1,47 g/l.

Tableau 31 Comparaison des moyennes de TG entre les cas et les témoins.

	Patients	N	Min	Max	Moyenne	Ecart type	P
TG (g/l)	Témoins	100	0,37	3,39	1,21	0,56	0,028*
	Cas	50	0,61	4,50	1,47	0,75	

*Test de U Mann Whitney.

Le test de U Mann Whitney indique que ces moyennes sont significativement différentes (P=0,028).

Le **tableau 32** montre la distribution des cas et des témoins selon les valeurs des TG, la majorité des patients n'ont pas une hypertriglycémie (72,7%).

Tableau 32 Répartition des cas et des témoins selon l'hypertriglycémie.

Hypertriglycémie		Patients		Total	P
		Témoins	Cas		
Non	Effectif	74	35	109	0,604
	% compris dans patients	74%	70%	72,7%	
Oui	Effectif	26	15	41	
	% compris dans patients	26%	30%	27,3%	
Total	Effectif	100	50	150	
	% compris dans patients	100%	100%	100%	

Le test de Khi deux rejette la présence d'une relation entre les triglycérides et la MA (P=0,604).

2.8.7 Calcémie

Les valeurs de la calcémie de la série d'étude sont comprises entre 42,06 et 116,14 mg/l.

Tableau 33 Comparaison des moyennes de la calcémie entre les cas et les témoins.

	Patients	N	Min	Max	Moyenne	Ecart type	P
Calcémie (mg/l)	Témoins	100	50,66	116,14	90,11	8,37	0,068*
	Cas	50	42,06	101,79	92,04	8,70	

*Test de U Mann Whitney.

Il n'existe pas de différence significative entre les moyennes de la calcémie des cas et celles des témoins ($P > 0,05$).

Tableau 34 Répartition des cas et des témoins selon l'hypercalcémie

Hypercalcémie		Patients		Total	P
		Témoins	Cas		
Non	Effectif	93	45	138	0,535
	% compris dans patients	93%	90%	92%	
Oui	Effectif	07	05	12	
	% compris dans patients	07%	10%	08%	
Total	Effectif	100	50	150	
	% compris dans patients	100%	100%	100%	

Le test exact de Fischer indique l'absence de relation entre l'hypercalcémie et la MA ($P > 0,05$).

2.8.8 Acide urique AU

La moyenne de l'AU de la population générale est de 46,5 mg/l avec un écart type de 13,25 mg/l, celle chez les témoins est 47,21 mg/l avec un écart type de 13,04 mg/l et celle chez les cas est 45,08 mg/l avec un écart type de 13,69 mg/l.

Tableau 35 Comparaison des moyennes d'AU entre les cas et les témoins.

	Patients	N	Min	Max	Moyenne	Ecart type	P	Intervalle de confiance
AU (mg/l)	Témoins	100	21,73	88,88	47,21	13,04	0,359	Inf -2,41
	Cas	50	20,11	83,33	45,08	13,69		Sup 6,66

Les deux moyennes ne sont pas significativement différentes selon le test de student T.

Les cas et les témoins ont été reparti selon l'hyperuricémie afin d'explorer une éventuelle relation entre cette dernière et la MA (Tableau36).

Tableau 36 Répartition des cas et des témoins selon l'hyperuricémie

Hyperuricémie		Patients		Total	P
		Témoins	Cas		
Non	Effectif	85	42	127	0,873
	% compris dans patients	85%	84%	84,7%	
Oui	Effectif	15	08	23	
	% compris dans patients	30%	16%	15,3%	
Total	Effectif	100	50	150	
	% compris dans patients	100%	100%	100%	

Pas de différence significative (P=0,873).

2.8.9 Protéine C réactive CRP

Les valeurs de la CRP de la population s'étendent de 0,60 à 82,31 mg/l, donnant une moyenne de 5,05 mg/l avec un écart type de 9,59 mg/l.

Tableau 37 Comparaison des moyennes des taux de CRP entre les cas et les témoins

	Patients	N	Min	Max	Moyenne	Ecart type	P
Calcémie (mg/l)	Témoins	100	0,60	82,31	4,93	9,79	0,651*
	Cas	50	0,60	40,13	5,37	9,25	

*Test de U Mann Whitney.

D'après le test de U Mann Whitney, il n'y a pas de différence significative entre la moyenne des taux de la CRP calculée chez les témoins et celle chez les cas ($P > 0,05$).

Tableau 38 Répartition des cas et des témoins selon les taux de la CRP

CRP élevée		Patients		Total	P
		Témoins	Cas		
Non	Effectif	76	39	115	0,785
	% compris dans patients	76%	78%	76,7%	
Oui	Effectif	24	11	35	
	% compris dans patients	24%	22%	23,3%	
Total	Effectif	100	50	150	
	% compris dans patients	100%	100%	100%	

Il n'y a pas de différence significative entre les taux de CRP des cas et ceux des témoins selon le test de Khi deux ($P = 0,785$).

2.8.10 Homocystéine

La moyenne d'Hcy de la série d'études est de 22,84 $\mu\text{mol/l}$ avec un écart type de 20,30 $\mu\text{mol/l}$:

- La moyenne d'Hcy chez les témoins est de 22,01 $\mu\text{mol/l}$ avec un écart type de 22,79 $\mu\text{mol/l}$;
- La moyenne d'Hcy chez les cas est de 24,51 $\mu\text{mol/l}$ avec un écart type de 14,11 $\mu\text{mol/l}$.

Tableau 39 Comparaison des moyennes d'Hcy entre les cas et les témoins.

	Patients	N	Min	Max	Moyenne	Ecart type	P
Hcy ($\mu\text{mol/l}$)	Témoins	100	8,68	200,02	22,01	22,79	0,017*
	Cas	50	8,13	63	24,51	14,11	

*Test de U Mann Whitney.

La moyenne de l'Hcy des cas diffère significativement de celle des témoins (P=0,017).

Pour examiner la relation entre l'hHcy et la MA, on a regroupé la population générale en deux catégories selon les valeurs d'Hcy :

- Ceux présentant une hHcy (74% des cas et 55% des témoins) ;
- Ceux présentant une normohomocystéinémie (26% des cas et 45% des témoins).

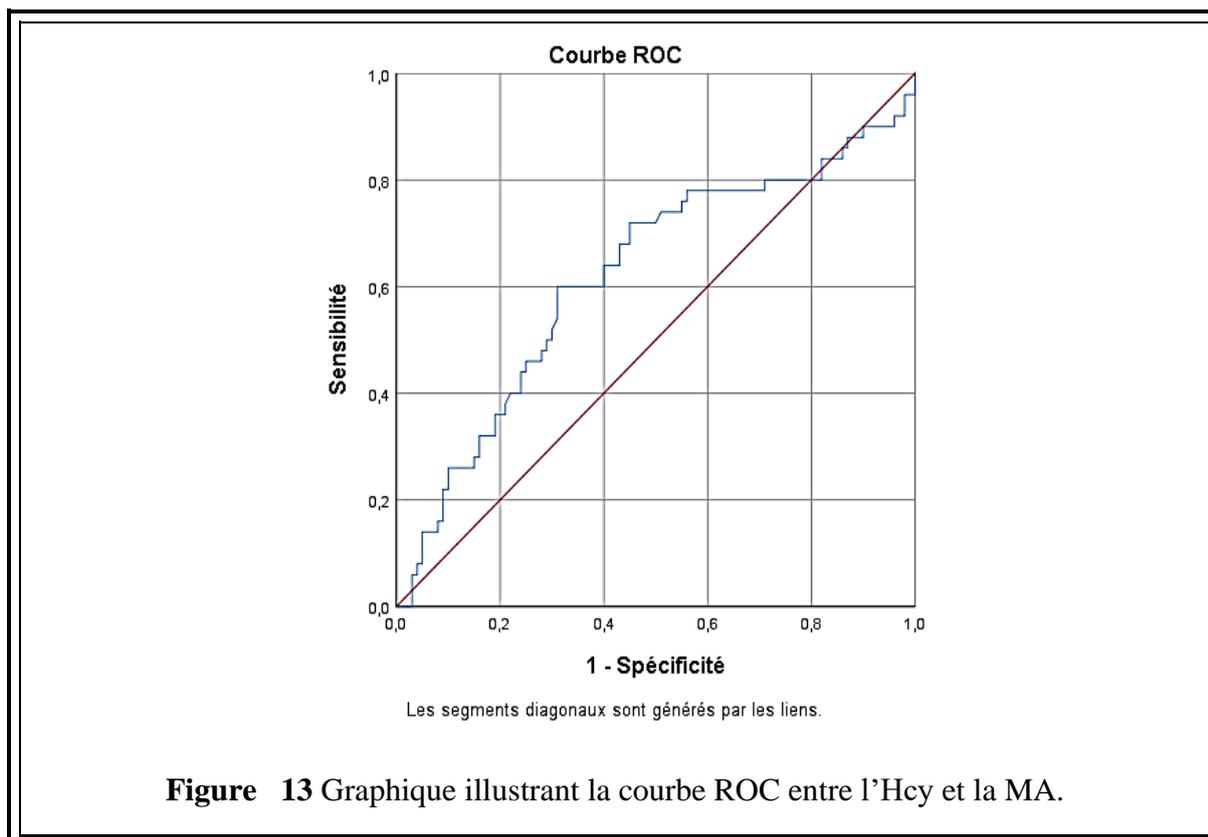
Tableau 40 Répartition des cas et des témoins selon l'hHcy.

HHcy		Patients		Total	P	OR
		Témoins	Cas			
Non	Effectif	45	13	147	0,024	2,32 (1,10-4,90)
	% compris dans patients	45%	26%	38,7%		
Oui	Effectif	55	37	03		
	% compris dans patients	55%	74%	61,3%		
Total	Effectif	100	50	150		
	% compris dans patients	100%	100%	100%		

Le test de Khi deux effectué montre la présence d'une association positive entre l'hHcy et la MA (P<0,05/OR>1)

Les patients hyperhomocystéinémiques ont 2,32 fois plus de risque d'avoir la MA que les patients avec normohomocystéinémie.

Afin de déterminer le seuil à partir duquel l'Hcy devient un facteur de risque, ainsi que d'évaluer sa sensibilité et sa spécificité, une courbe ROC a été réalisée. (**Figure 15**)



D'après la **figure 13**, l'aire sous la courbe (AUC) est égale à 0,62, les coordonnées de la courbe permettent d'extraire les paramètres suivants (**Tableau 41**).

Tableau 41 données extraites de la courbe de ROC.

AUC	P	Valeur seuil ($\mu\text{mol/l}$)	Sensibilité	Spécificité	IC
0,62	0,017	20,33	60%	69%	0,52-0,72

Le tableau ci-dessus indique que dans cet échantillon, à partir de 20,33 ($\mu\text{mol/l}$) l'Hcy devient un facteur discriminant entre les patients atteints de la MA et ceux qui ne sont pas atteints de la MA avec une sensibilité de 60% et spécificité de 69%.

Pour évaluer la relation de la sévérité de l'hHcy avec la sévérité de la maladie dans cette série d'études, on a évalué le score MMSE des patients atteints de la MA et le classer selon les stades de la déficience cognitive (**Tableau 42**)

Le **tableau 43** montre la distribution des patients ayant les différents stades de l'hHcy selon les stades de la déficience cognitive en se référant au score MMSE.

Tableau 42 Les stades de déficience cognitive selon le score de MMSE.¹³²

≤9	Déficience cognitive sévère
10 à 20	Déficience cognitive modérée
21 à 24	Déficience cognitive légère
>24	Absence de déficience cognitive

Tableau 43 Répartition des cas selon les stades de l'homocystéinémie et la sévérité de la MA.

Homocystéinémie		Déficience cognitive			Total	P
		Modérée	Légère	Normale		
Normal	Effectif	07	02	04	13	0,832
	% compris dans déficience	25,9%	22,2%	28,6%	26%	
Légère	Effectif	16	05	06	27	
	% compris dans déficience	59,3%	55,6%	42,9	54%	
Intermédiaire	Effectif	04	02	04	10	
	% compris dans déficience	14,8%	22,2%	28,6%	20%	
Total	Effectif	27	09	14	50	
	% compris dans déficience	100%	100%	100%	100%	

L'homocystéinémie chez les patients atteints de la MA est normale, légère ou intermédiaire, les patients avec une hHcy représentent la majorité (54%).

Le test exact de Fischer montre l'absence de corrélation entre les stades de l'hHcy et la MA dans cette série d'étude.

2.8.10.1 Etude de la relation entre l'homocystéine et la créatinine

Pour examiner l'association de l'Hcy avec la créatinine on a effectué le tableau croisé suivant

HHcy		Hypercréatininémie		Total	P	OR
		Non	Oui			
Non	Effectif	54	4	58	0,001	5,90 (1,94- 17,89)
	% compris dans hypercréatininémie	45,8%	12,5%	38,7%		
Oui	Effectif	64	28	92		
	% compris dans hypercréatininémie	54,2%	87,5%	61,3%		
Total	Effectif	118	32	150		
	% compris dans hypercréatininémie	100%	100%	100%		

Il existe une relation significative entre l'hHcy et l'hypercréatininémie (P=0,001).

2.9 Résultats de l'analyse univariée

Tableau 44 L'Odds ratio OR et l'intervalle de confiance IC des différents facteurs significatifs examinés par l'analyse univariée.

Facteurs	OR	IC	P
Age	6,68	-2,84-15,68	0,001
Analphabétisme	2,45	1,15-5,20	0,018
Hcy	2,32	1,10-4,90	0,024
Etat nutritionnel	0,471	0,23-0,95	0,036

2.10 Analyse multivariée

Une analyse de régression logistique multivariée a été effectuée avec la procédure pas à pas en tenant compte des autres facteurs afin de trouver les meilleurs facteurs de risque indépendants. Les facteurs de risque candidats étaient des variables avec une valeur $P > 0,2$ dans l'analyse univariée et sont au nombre de 6 : Âge, analphabétisme, HTA, CT, Créatininémie et hHcy avec comme variable dépendante la MA codée 0 pour les témoins et 1 pour les cas.

Tableau 45 Modèle final en termes d'analyse multivariée.

Facteurs de risque	B	E.S	Wald	ddl	P	Exp(B)	IC	
							Inf	Sup
Âge	0,16	0,03	24,79	1	0,000	1,18	1,10	1,26
Analphabétisme	-0,96	0,60	2,58	1	0,10	0,38	0,11	1,23
HTA	0,14	0,44	0,10	1	0,74	1,15	0,48	2,76
CT	0,99	0,56	3,03	1	0,08	2,69	0,88	8,20
Créatinine	-0,07	0,09	0,60	1	0,43	0,93	0,78	1,11
Hcy	0,93	0,45	4,23	1	0,04	2,54	1,04	6,17
Constante	-12,93	2,64	23,96	1	0,000	0,000		

Après correction pour les tests multiples le **tableau 46** montre les variables retenues avec une différence statistique ($P < 0,05$)

Tableau 46 Les variables significatives selon l'analyse multivariée

Facteurs indépendants	P	OR	IC 95%
Âge	0,000	1,18	1,10-1,26
HHcy	0,04	2,54	1,04-6,17

- L'âge est un facteur de risque indépendant de la MA, les patients âgés ont 1,18 plus de risque de développer la MA
- L'hHcy est un facteur de risque indépendant de la MA, les patients avec homocystéinémie supérieurs à 20,33 $\mu\text{mol/l}$ ont 2,54 fois plus de risque de développer la MA. Chaque 1 $\mu\text{mol/l}$ augmente le risque 0,93 fois.

3 Discussion

La présente étude a inclus 150 patients dont 50 étaient des cas diagnostiqués préalablement ou nouvellement avec la MA et 100 sujets sains non déments et ceci afin de confirmer ou non l'existence d'une éventuelle relation entre les taux plasmatiques d'Hcy et la MA et secondairement la détermination des facteurs de risque liés à cette maladie.

Le recueil des renseignements cliniques des cas a été fait à l'aide des médecins neurologues. Un questionnaire est dûment rempli par les patients ou leurs soignants. Le consentement éclairé a été obtenu de la part des patients, des témoins ou des soignants responsables.

Tous les patients sans exception ont bénéficié d'une batterie d'analyses biochimique.

La population d'étude se compose de 85 sujets féminins (56,7%) et 65 sujets masculins (43,3%), le **tableau 3** indique l'absence de relation entre le sexe et la maladie dans cette population. Pareillement, une revue systématique avec méta-analyse a été utilisée pour obtenir des estimations de l'incidence et de la prévalence de toute démence, de la MA et de la démence DV. Il n'y avait aucune différence entre les sexes dans l'incidence de toute démence, MA ou DV, sauf dans le groupe d'âge de 90 ans et plus (femmes plus) et ceci peut être expliqué par des facteurs nationaux tels que l'espérance de vie et les différences entre les sexes en matière d'éducation¹³³ ce qui est concluant avec nos résultats étant donné que l'intervalle d'âge de la population est compris entre 49 ans et 84 ans. Contrairement aux données enregistrées dans la littérature disant que la prévalence de la MA est plus élevée chez les femmes que chez les hommes¹³⁴. Des facteurs médicaux, génétiques, psychosociaux et comportementaux, en plus des facteurs hormonaux, peuvent affecter différemment le risque et la progression de la MA chez les femmes par rapport aux hommes¹³⁵. L'effet du gène apo E4 sur le risque de développer la maladie semble être plus élevé du fait de l'effet protecteur de la testostérone chez les hommes porteurs et l'absence de tout effet bénéfique des œstrogènes chez les femmes porteuses¹³⁴. D'autre étude chinoise, le cadre "Brain Age Gap Estimation" (BrainAGE) a été appliqué pour étudier les effets des facteurs de risque de la MA sur le vieillissement cérébral individuel La femme présentait un vieillissement cérébral plus avancé ($P = 0,004$), APOE- $\epsilon 4$ ($P = 0,846$) et les antécédents familiaux de démence ($P = 0,209$) n'ont pas augmenté les scores¹³⁶. On peut expliquer cette discordance par la prédominance du sexe masculin dans la société algérienne¹³⁷.

La distribution des cas entre les différentes tranches d'âge est significativement différente avec prédominance de la tranche d'âge s'étalant de 71 ans à 80 ans. L'âge est fortement lié à la MA dans cette population ($P < 0,001$ /OR=6,68/IC :95%) ce qui signifie que les patients ayant un âge

supérieur à 60 ans ont 6,68 fois plus de risque de développer la MA. En se basant sur les résultats de l'analyse multivariée, l'âge s'avère un facteur de risque indépendant de la MA et les patients âgés ont 1,18 fois plus de risque d'avoir la MA (IC :1,10-1,26). Ceci est concordant avec les données de la littérature indiquant que la MA est une maladie liée à l'âge et que l'incidence de la MA augmente considérablement avec l'âge, et presque tous les patients atteints de MA manifestent des symptômes après l'âge de 65 ans¹³⁸. Les épidémiologistes de GlobalData estiment qu'aux États-Unis, France, Allemagne, Italie, Espagne, Royaume-Uni et au Japon, plus de 10,5 millions d'hommes et de femmes âgés de 60 ans et plus vivaient avec la MA en 2016. La prévalence de la MA augmente de manière significative chez les personnes âgées avec la fréquence la plus élevée chez les personnes âgées de 90 ans et plus, mais le plus grand fardeau existe chez les personnes âgées de 80 à 89 ans¹³⁹. Les patients présentant la maladie avant 65 ans représentent une minorité atteinte de ce qu'on appelle la MA à début précoce¹³⁸, dans notre étude, ils représentent 24%. Ces cas semblent être intéressants pour expliquer les causes génétiques et les changements histopathologiques survenant au cours de la MA.

Les deux **tableaux 8** et **9** indiquent l'absence de différence significative entre la moyenne d'IMC des cas et des témoins ainsi que leur distribution selon les différentes catégories pondérales. Il a été reporté dans quelques études une relation entre l'obésité et la MA ($P < 0,001$)¹⁴⁰, et que cette dernière est un facteur de risque de la maladie¹⁴¹. Une étude longitudinale à Finlande auprès de 1304 participants avec moyenne d'âge de 50,2 ans et écart type de 6 ans durant 26 ans, a suggéré qu'un IMC supérieur à la quarantaine était associé à un risque plus élevé de démence incidente¹⁴². Cette association a été expliquée par la leptino-résistance¹⁴³. La leptine est une hormone sécrétée par le tissu adipeux favorisant la satiété, elle a un rôle neuroprotecteur en modulant les récepteurs AMPA et NMDA et exerçant un effet négatif sur l'accumulation des protéines A β et Tau. Les sujets obèses présentent une hyperleptinémie mais également une résistance à la leptine. Il existe donc une véritable boucle d'amplification dans laquelle la résistance à la leptine va aggraver les symptômes de la MA et/ou la MA elle-même va accentuer cette résistance à la leptine¹⁴¹. Il convient de mentionner que le facteur de risque se produit avant la maladie et que 46% des patients de notre étude avaient un IMC entre 20 et 25 Kg/m² probablement dû à leur état nutritionnel et la perte d'autonomie. Il sera donc plus intéressant de suivre les patients obèses dans leurs quarantaines et étudier le risque de développer la MA. D'autres études longitudinales ont proposé que le surpoids ou l'obésité en fin de vie pourraient avoir des effets protecteurs sur la cognition contrairement à un IMC élevé en âge moyen¹⁴⁴.

L'état nutritionnel des patients était évalué sur une échelle de 0 à 10 en tenant compte le nombre de repas par jour, la qualité et la quantité par prise. Cette évaluation a mené à la catégorisation des états nutritionnels en mauvais (0-3), moyen (4-7) et bon (8-10). La distribution des cas et des témoins selon leur état nutritionnel a été significativement différente, ce qui a amené à la transformation de ce facteur potentiel en un facteur binaire en supposant que les patients ayant sur l'échelle de la nutrition un score supérieur ou inférieur à 5 avaient ou pas respectivement un mode de nutrition sain. Les résultats indiquent la présence d'une association négative entre l'état nutritionnel et la MA ($P < 0,05$ /OR : 0,471, IC : 95%). Bien qu'il soit largement reconnu que les facteurs alimentaires influencent directement ou indirectement¹⁴⁵ le développement de la MA, comprenant à la fois une carence et un excès de composés alimentaires. Les données de la littérature sont encore rares et controversées¹⁴⁶. Par exemple, dans une étude comparant la relation entre la malnutrition et la MA avec d'autres MN, l'état nutritionnel était moins bon chez les patients atteints d'autres MN que chez ceux atteints de la MA¹⁴⁷. Une autre étude cohorte de 20 ans a conclu que ni le respect des recommandations diététiques conventionnelles ni le régime méditerranéen modifié n'étaient associés de manière significative à un risque réduit ultérieur de développer une démence de toutes causes MA ou DV¹⁴⁸. Cependant, il a été montré que dans une enquête sur des groupes de femmes hospitalisées d'âge et de mobilité comparables, que les patients atteints de la MA perdent du poids et pèsent en moyenne 21 % de moins que les patients non déments. Cette perte de poids ne s'explique pas par un déficit manifeste de l'apport alimentaire, ni par une malabsorption et la raison de la perte de poids dans la MA reste incertaine¹⁴⁹. Le manque des biomarqueurs précis qui reflètent directement l'état nutritionnel peut être l'une des causes expliquant cette incohérence.

Le niveau éducationnel des patients participants dans cette étude était référé à leur niveau académique, ceci dans le but d'évaluer le rôle de l'éducation en jeune âge dans le développement de la maladie. Ceux qui n'ont pas bénéficié d'un enseignement ont été catégorisées avec les sujets analphabète faisant 26% de la population générale, 38% des cas et 20% des témoins. Ceux ayant un niveau primaire, moyenne, secondaire ou supérieur ont été catégorisés avec les sujets non alphabètes constituant 74% de la population générale. Le **tableau 12** indique la présence d'une association entre l'éducation et la MA. Les patients analphabètes ont 2,45 fois plus de risque de développer la maladie, confirmant les résultats suggérés par plusieurs études dans ce contexte^{136,150}. Une revue systématique et méta-analyse a examiné des facteurs modifiables sélectionnés, parmi eux l'éducation, de 31 études sur la MA incidente (RR = 1,99 ; IC à 95 % : 1,30-3,04) concluant que le faible niveau d'éducation était

un prédicteur particulièrement puissant de la MA incidente¹⁵¹. Une autre étude cohorte, par contre à trouver une relation négative entre l'éducation et le statut amyloïde après analyses des imageries de 635 participants classés en amyloïde négatifs et positifs ($P=0,912$)¹⁵².

Pour examiner la relation entre les maladies chroniques co-existantes et la MA, les patients ont été divisés en deux catégories : patients ayant ou pas une ou plusieurs maladies chroniques en leur demandant eux-mêmes ou leurs soignants de citer les maladies par lesquelles ils étaient déjà diagnostiqué, que ce soit avec ou sans traitement. 64% des patients avaient des maladies chroniques constituant ainsi la majorité de la série d'études avec comme prédominance l'HTA, le diabète et l'hypothyroïdie, traités par la suite. On note l'absence de relation significative entre les maladies chroniques sous-jacentes et la MA. Une étude rétrospective cas-témoins sur 347 patients atteints de la MA et 76 de la DV, suggère qu'il existe certains problèmes de santé communs et distincts associés à la MA et à la DV, notamment la dépression, le dysfonctionnement sexuel, la perte auditive et les symptômes nerveux et musculosquelettiques^{153,154}. Ces conditions étaient absentes dans notre population, ce qui nous amène à évaluer les maladies une par une. Il n'existe pas de relation significative entre toute maladie chronique enregistrée dans notre étude et la MA. L'HTA¹⁵⁵, le diabète¹⁵⁶ et les troubles de la thyroïde¹⁵⁷ étaient associés avec la MA, ce qui s'oppose aux résultats observés dans notre série d'études. Une étude cohorte durant 13 ans sur 635 participants sans démence a estimé l'impact des facteurs de risque sur la présence et la gravité des plaques A β . Le diabète était fortement associé à une prévalence et à une gravité plus élevée de la pathologie A β chez les porteurs et les non-porteurs d'APO E4. De plus, l'hypertension était associée à une pathologie A β plus sévère chez les porteurs, mais pas chez les non-porteurs¹⁵².

En ce qui concerne le bilan biochimique, la glycémie ($P=0,894$), l'acide urique ($P=0,873$), la calcémie ($P=0,535$) et la CRP ($P=0,785$) étaient tous non significativement liés à la maladie dans cette population. Il a été reporté dans l'étude transversale de Luzzi *et al.* une association entre l'hyperglycémie et la MA¹⁵⁸, toutefois, la revue systématique par Zhang *et al.* Sur 70 études a trouvé un lien significatif entre l'hypoglycémie sévère et la MA ($P=10^{-6}$)¹⁵⁰. Une étude transversale a associé des niveaux bas de l'AU à la maladie dû au transport tubulaire défectueux de l'urate¹⁵⁹, une autre longitudinale a associé la goutte au développement des maladies neurovégétatives notamment la MA et la MP chez la population jeune ou en surpoids¹⁶⁰. L'étude observationnelle et génétique par Thomassen *et al.* a observé des concentrations plasmatiques élevées d'ions calcium et l'a associé à un risque accru de MA¹⁶¹. Une autre étude observationnelle et génétique par Hegazy *et al.* suggère que l'augmentation des taux

plasmatiques de CRP au milieu de la vie est associée à un risque accru de MA, alors qu'à un âge plus avancé, l'association inverse est observée et étayée par des études génétiques¹⁶².

Les preuves actuelles issues d'études épidémiologiques suggèrent que la dyslipidémie et plus spécifiquement le LDL est l'un des facteurs de risque modifiables de la maladie. Cependant, les mécanismes par lesquels la dyslipidémie exerce son effet ne sont toujours pas clairs¹⁶³. Pour évaluer la relation entre ces derniers dans notre échantillon, on a mesuré le CT, TG, HDL et LDL pour les cas et les témoins, tout en tenant en compte les patients déjà sous traitement chez qui le bilan lipidique est relativement normal. Les résultats indiquent l'absence d'association entre le bilan lipidique et la MA et ceci peut être lié à l'âge moyen de l'échantillon. Une revue systématique et méta-analyse par Wee *et al.* sur 17 études cohortes incluant 1,2 million participants dans leurs quarantaines identifie une relation convaincante entre la dyslipidémie de la quarantaine et le risque accru de démence¹⁶⁴. Une méta-analyse dose-réponse d'études prospectives faite en 2022 par Zhu *et al.* suggère que chaque augmentation de 3 mmol/L de TC ou de TG dans le sang est associée de manière linéaire à une augmentation de 9 % ou 12 % du RR de la MA, ce qui appuie l'idée que des taux élevés de TC et de TG semblent jouer un rôle causal dans le développement de la maladie¹⁶⁵. Des études cohorte dans ce contexte sont nécessaires pour établir une relation cause à effet et définir éventuellement le mécanisme sous-jacent.

Par ailleurs, il a été rapporté dans la littérature une probable association entre la fonction rénale et la MA. Des preuves suggèrent que des mécanismes vasculaires interviennent dans le lien entre la maladie rénale et la démence¹⁶⁶. On a évalué cette relation en se référant à la créatininémie et l'urémie. L'association entre le bilan rénal et la MA, dans notre échantillon, n'est pas significative. Ces résultats soutiennent ceux de l'étude cas témoins par Forssell *et al.* où les niveaux sériques de la créatinine chez les patients aux stades précoces de la MA correspondent aux témoins¹⁶⁷. Contrairement à l'étude pilote par Aloysius *et al.* Sur 64 cas diagnostiqués par une démence légère avec un âge moyen de 72,5 ans. Un taux élevé de créatinine sérique ($P=0,004$) était significativement associé à une mauvaise mémoire épisodique, la marque cognitive de la MA¹⁶⁸. En outre, il y avait une corrélation positive entre les niveaux de la créatinine et l'Hcy dans notre échantillon, ce fait corrobore avec l'étude algérienne sur la relation entre l'hHcy et la MA ($P=0,0001$)¹⁶⁹.

Le dosage de l'Hcy a dévoilé une différence significative entre les cas et les témoins, la moyenne de l'Hcy chez les cas était de $24,51 \pm 14,11$ $\mu\text{mol/l}$ et celle chez les témoins

22,01±22,79 µmol/l, révélant ainsi que les taux sanguins d'Hcy chez les patients atteints de la MA sont considérablement élevés.

On a en premier lieu réparti la population en deux grandes catégories selon la valeur de référence de l'Hcy : normohomocystéinémie et hHcy. On constate la présence d'une association positive entre l'hHcy et la MA ($P=0,024/OR=2,32$, IC : 1,10-4,90), c'est-à-dire que les patients ayant une hHcy ont 2,32 fois plus de risque de développer la MA.

Pour détecter la valeur seuil, à partir de laquelle l'Hcy devient un facteur de risque, on a effectué la courbe de ROC entre et la MA qui a donné un AUC de 0,62, $P<0,05$ (IC : 0,52-0,72), indiquant ainsi que l'Hcy à partir de la valeur 20,33 µmol/l à une valeur de distinguer les patients atteints de la MA des témoins avec une sensibilité de 60% et spécificité de 69%, étayant les résultats de l'étude de Zhang *et al.* sur les valeurs diagnostiques de l'Hcy chez les patients atteints de la MA (AUC=0,742, $P<0,05$, IC : 0,63-0,84) avec sensibilité de 60,42% et spécificité de 57,59%¹⁷⁰. En outre, selon les données de l'analyse multivariée exécutée dans notre étude, l'Hcy est un facteur de risque indépendant et les patients avec hHcy ont 2,54 fois plus de risque de développer la MA (IC : 1,04-6,17) avec chaque 1 µmol/l augmentant le risque 0,93 fois.

Il est intéressant de mentionner qu'il y a 25 ans que les deux premières études cas-témoins ont montré qu'une élévation de tHcy sérique ou plasmatique était associée à la MA, depuis que, plusieurs études sont menées pour confirmer ou infirmer leurs résultats¹⁷¹. Nos résultats étayent ceux des études publiées dans ce contexte, tel que l'étude cas-témoins rétrospective algérienne sur 41 cas de démence et 46 témoins publiée en 2014 ($P=0,008/OR=1,16$, IC : 1,04-1,30)¹⁶⁹, l'étude cas-témoins iranienne en 2023 sur 50 cas de la MA et 50 témoins ($P<0,05$) dont la courbe de ROC montre que l'Hcy a une relativement bonne performance dans la distinction des patients atteints de la MA¹⁷², en plus de l'étude cas témoins italienne par Bonetti *et al.* en 2015 sur 318 patients dont 147 étaient atteints de démence, l'hHcy (>15 µmol/l) était associée à une prévalence plus élevée de troubles cognitifs et fonctionnels et de démence ($P<0,05/OR=1,98$)¹⁷³, ainsi que l'étude cas témoins par Zhang *et al.* sur la valeur diagnostique de l'Hcy ($P<0,05$)¹⁷⁰. Plusieurs études transversales aussi ont été menées, à l'instar de celle par Luzzi *et al.* Sur 323 patients atteints de MA, l'hHcy était plus associé à de mauvaises performances de mémoire spatiale et verbale à court et à long terme qu'à d'autres dysfonctionnements cognitifs ($P<0,05$), conformément aux données d'études de neuroimagerie suggérant un lien dans la MA entre l'atrophie temporale et HHcy¹⁵⁸. Par ailleurs, des études prospectives cohortes ont été conduites afin d'évaluer la relation causale entre l'Hcy et la MA,

entre autres, les deux études prospectives japonaises Miwa *et al.* en 2016 durant 7,3 ans ($P=0,000/OR=1,14$)¹⁷⁴ et Chen *et al.* en 2020 durant 10 ans ($P=0,008/OR=1,96$)¹⁷⁵.

Afin d'obtenir des estimations précises de l'effet, des revues systématiques et des méta-analyses ont été également réalisées. La méta-analyse par Beydoun et al. De 5 études cohortes sur 4,412 participants suggérant que la preuve la plus solide jusqu'à ce jour est le risque accru avec des taux plasmatiques élevés d'Hcy ou un niveau d'instruction inférieur¹⁵¹. Par ailleurs, Zhang et al ont mené une méta-analyse et méta régression de 35 articles dont 33 ont reporté les niveaux d'Hcy dans le sang et deux dans le LCR. Ils ont constaté qu'une augmentation de l'Hcy sanguine était positivement associée de manière linéaire à un risque relatif accru de MA, ce qui implique que l'Hcy sanguine est un facteur de risque indépendant pour le développement de la MA ($P=0,001/OR=1,32/IC : 1,25-1,40$). Par contre, le niveau d'Hcy dans le LCR ne différait pas significativement entre les patients atteints de MA et les témoins ($P=0,29$)¹⁷⁶. La revue systématique par Zhang et al. De 48 études randomisées et 70 revues systématiques qui a cartographié les associations de démence incidente et de déficience cognitive avec divers facteurs de risque modifiables, notamment l'Hcy, un facteur de risque très évocateur ($RR=1,66$ IC : 1,37-2,01)¹⁵⁰ et bien d'autres études confirmant cette relation (**Tableau 47**). Intéressamment, l'étude cas-témoins par Richardson et al. Pour tester le lien entre la maladie rénale et la démence sur 34 sujets atteints de la MA légère à modérée et 34 sujets non déments, Les critères d'une analyse de médiation n'étaient pas remplis, car les concentrations d'Hcy ne prédisaient pas la MA ($P>0,05$)¹⁶⁶.

Tableau 47 tableau récapitulatif des études récentes sur la relation entre l'Hcy et la MA

Etude	Type	N	P	OR	RR	IC
Notre étude	Cas-témoins	50 cas + 50 témoins	0,04	2,54	/	1,04-6,17
Luzzi <i>et al.</i> 2021 ¹⁵⁸	Etude transversale	323	<0,05			
Nazef <i>et al.</i> 2014 ¹⁶⁹	Cas-témoins	41 cas + 46 témoins	0,008	1,16	/	1,04-1,30
Richardson <i>et al.</i> 2014 ¹⁶⁶	Cas témoins	34 cas + 34 témoins	>0,05	/	/	/
Bonetti <i>et al.</i> 2015 ¹⁷³	Cas témoins	274 cas + 44 témoins	<0,05	1,98	/	1,13-3,48

Zhang <i>et al.</i> 2022 ¹⁷⁰	Cas témoins	168	<0,05	Spécificité : 57,5%	Sensibilité : 60,42%	/
Hoseinlar <i>et al.</i> 2023 ¹⁷²	Cas témoins	50 cas + 50 témoins	<0,05	/	/	/
Miwa <i>et al.</i> 2016 ¹⁷⁴	Cohorte	643 (7,3 ans)	0,000	1,14	/	1,08-1,20
Chen <i>et al.</i> 2020 ¹⁷⁵	Cohorte	1588 (10 ans)	0,008	1,96	/	1,18-3,23
Beydoun <i>et al.</i> 2014 ¹⁵¹	Méta-analyse	5cohortes 4412 participants	<0,05	/	1,93	1,50-2,49
Nie <i>et al.</i> 2014 ¹⁷⁷	Méta-analyse	14 cohortes 15908 participants	0,0002	/	1,53	1,23-1,9
Shen <i>et al.</i> 2015 ¹⁷⁸	Méta-analyse	9 études 4830 participants	<0,05	/	1,77	1,37-2,16
Xu <i>et al.</i> 2015 ¹⁷⁹	Méta-analyse	8 cohortes 5728 participants	<0,05	/	1,15	1,02-1,27
Zhou <i>et al.</i> 2019 ¹⁸⁰	Méta-analyse	28études 28257 participants	<0,05	/	1,15	1,04-1,26
Zuin <i>et al.</i> 2021 ¹⁸¹	Méta-analyse	9 cohortes 7474 participants	0,0001	/	1,48	1,23-1,76
Whang <i>et al.</i> 2021	Méta-analyse	81 études	<0,05	/	1,07	1,04-1,11
Zhang <i>et al.</i> 2022 ¹⁷⁶	Méta-analyse	2172 cas 2289 témoins	<0,001	1,32	/	1,25-1,40
Zhang <i>et al.</i> 2022 ¹⁵⁰	Méta-analyse	118 études	<0,05	/	1,66	1,37-2,01

Depuis que le premier article en 1990 par Regland et al. Mentionnant pour la première fois une association entre l'Hcy, les vitamines du groupe B et les démences a été publié¹⁸², des nombres croissants d'études ont été menées pour explorer cette relation. Il est difficile de dire si l'Hcy est le facteur causal ou le résultat de la maladie, car dans certaines conditions cliniques comme la MA, l'Hcy agit comme un facteur causal avec d'autres facteurs contributifs¹¹³. Une étude sur l'animal a testé l'effet d'un régime induisant l'hHcy dans le modèle de souris transgénique. Suggérant que la réduction des folates et l'hHcy peuvent contribuer à la neurodégénérescence et peuvent également être déclenchées par des processus neurodégénératifs, c'est-à-dire représenter à la fois une cause et une conséquence de la neurodégénérescence¹⁸³. Ce que l'on

peut déduire, c'est que divers mécanismes biologiques ont été découverts et pourraient être impliqués dans la relation entre des niveaux élevés d'Hcy sanguine et la pathologie de la MA, notamment la neurotoxicité en favorisant la phosphorylation des protéines Tau¹⁸⁴. Des mécanismes vasculaires sont aussi inclus étant donné que l'Hcy provoque des lésions directes de l'endothélium¹⁸⁵.

Une étude intéressante par Nilsson et al, suggère que la concentration plasmatique d'Hcy est liée à la gravité, mais pas à la durée de la MA, c'est-à-dire que le taux plasmatique de tHcy chez les patients atteints de MA n'augmentait pas avec le temps après le début de la maladie mais plutôt lorsqu'une complication survient¹⁸⁶. Une étude transversale sur l'association entre certains biomarqueurs chez les personnes âgées a montré que l'Hcy plasmatique était corrélée avec l'âge et est directement liée à A β 40. L'association avec A β 42 n'est pas significative indiquant que l'Hcy est liée au vieillissement, mais pas spécifiquement à la MA¹⁸⁷.

En outre, il convient également de savoir si l'élévation de tHcy au cours de la MA est attribuée à d'autres facteurs tels que la carence vitaminique, ce qui nous amène à une hypothèse attirante que la supplémentation en vitamines du groupe B notamment la vitamine B12, en réduisant les niveaux d'homocystéine dans le sang, pourrait diminuer le risque de MN. Cependant, ces dernières années, aucune démonstration probante n'a été faite en faveur de cette hypothèse. Bien que la supplémentation vitaminique ait effectivement entraîné une baisse de l'homocystéine plasmatique, aucun effet positif n'a été observé en termes de fonction cognitive¹¹⁵.

4 Forces et limites

Les études cas-témoins sont mieux adaptées à l'exploration de maladies rares telles que la MA, car elles permettent de recruter un nombre suffisant de cas pour une analyse statistique significative. De plus, il est plus facile d'obtenir des informations détaillées sur l'exposition des patients aux différents facteurs de risque tout en réduisant les biais de suivi qui pourraient se produire lors des études cohorte. Cette étude a utilisé une taille d'échantillon relativement large en utilisant un rapport 1 :2 ce qui augmente la puissance statistique et représentativité de l'échantillon. On a pu examiner simultanément plusieurs facteurs de risque et identifier les associations potentielles avec la MA. Cela permet d'examiner l'effet cumulatif de plusieurs facteurs. Par ailleurs, on a pris en considération les facteurs confondants sujets de confusion ou de biais, ce qui permet d'obtenir des résultats plus précis en prenant en compte un large éventail de facteurs potentiels

Plusieurs limites ont été rencontrés au cours de la réalisation de cette étude parmi lesquelles possibilité de biais de rappel, les études rétrospectives reposent sur la collecte des informations d'un évènement déjà apparu. Cela peut entraîner la distorsion des faits ou de perception chez les participants. Il est possible aussi que les personnes atteintes de la MA aient été sélectionnées de manière différente par rapport aux témoins, ce qui pourrait exposer au biais de sélection.

Lors de la collecte des données des patients, il convient de noter que les informations relatives aux « constantes vitales » sur la fiche des renseignements n'ont pas été remplies pour aucun des patients en raison de l'indisponibilité des moyens de mesures. En ce qui regarde le poids et la taille, ils ont été rapportés par les patients eux même, parfois même des mesures antérieures ne reflétant pas nécessairement le statut actuel, ce qui peut introduire une certaine incertitude quant à l'exactitude de mesure.

Certains paramètres à l'instar du statut nutritionnel ont été objet de subjectivité vu qu'il était basé sur des auto-évaluations. Par conséquent, il est important de prendre en compte cette limitation lors de l'interprétation des résultats liés au statut nutritionnel.

En outre, notre capacité à explorer de manière exhaustive les effets des autres facteurs de risque identifiés dans la littérature scientifique et à les inclure dans notre analyse était limitée à cause de la taille relativement réduite de l'échantillon par rapport à la prévalence de ces facteurs de risque.

En raison de contraintes techniques, il n'a pas été possible de doser et explorer davantage les vitamines impliquées dans le métabolisme de l'Hcy (B6, B9 et B12), ce qui a la susceptibilité de limiter notre compréhension de l'impact potentiel des vitamines sur la relation étudiée entre l'Hcy et la MA.

En dernier lieu, bien que l'étude puisse identifier une association entre la Hcy et la MA, il est important de noter que cela ne prouve pas une relation de cause à effet et que d'autres facteurs non mesurés ou non contrôlés pourraient influencer cette association. De ce fait, des études cohorte dans ce contexte sont nécessaires.

CONCLUSION GENERALE

La maladie d'Alzheimer est un trouble neurologique débilisant caractérisé par un déclin cognitif progressif touchant principalement les personnes âgées, bien que des cas d'apparition précoce puissent. La cause de cette maladie n'est pas entièrement claire, mais on pense qu'elle résulte d'une interaction complexe de facteurs génétiques, environnementaux et des facteurs liés au mode de vie.

L'une des caractéristiques de la MA est l'accumulation de dépôts anormaux de protéines dans le cerveau notamment, les plaques A β et les enchevêtrements de la protéine Tau, entraînant la perturbation du fonctionnement normal du cerveau, la mort neuronales et la détérioration progressive des capacités cognitives.

Alors que la recherche d'un traitement efficace se poursuit, des efforts sont déployés pour améliorer la détection précoce, la qualité du diagnostic et les moyens de prévention.

Cette étude renforce le corpus de preuves existant reliant les niveaux d'Hcy à la MA et met en évidence l'importance de l'Hcy comme étant un facteur de risque indépendant contribuant au développement et à la progression de la maladie en favorisant la neurotoxicité, le dysfonctionnement vasculaire et le stress oxydatif. Ces processus sont connus pour jouer un rôle critique dans la physiopathologie de la MA.

D'autres facteurs de risque ont été identifiés lors de l'étude avec l'Hcy à l'instar de l'âge avancé, l'éducation précoce et l'état nutritionnel.

Enfin, il est capital de mentionner que cette étude fournit des informations sur l'association entre l'Hcy et la MA, et que des études longitudinales et des essais contrôlés randomisés sur un nombre d'échantillons plus grand sont nécessaires pour établir la causalité et déterminer les mécanismes sous-jacents et éventuellement pour explorer les effets des interventions visant à réduire l'Hcy notamment par la supplémentation en vitamines du groupe B.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. La maladie d'Alzheimer : qu'est-ce que c'est ? *Institut du Cerveau* <https://institutducerveau-icm.org/fr/alzheimer/>.
2. Belarbi, S., Kediha, M., Mostefaoui, F. & Tazir, M. Prevalence of Alzheimer's Disease and Other Dementing Disorders: Sidi M'Hamed Algerian Study. *IOSR J. Dent. Med. Sci.* **21**, 13–21 (2022).
3. La démence. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.
4. Démence, Rapport de Secrétariat, OMS.pdf.
5. Maladie d'Alzheimer · Inserm, La science pour la santé. *Inserm* <https://www.inserm.fr/dossier/alzheimer-maladie/>.
6. Smith, A. D. & Refsum, H. Homocysteine, B Vitamins, and Cognitive Impairment. *Annu. Rev. Nutr.* **36**, 211–239 (2016).
7. Hyperhomocysteinemia - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32119295/>.
8. Kim, J., Kim, H., Roh, H. & Kwon, Y. Causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance. *Arch. Pharm. Res.* **41**, 372–383 (2018).
9. Zhang, D., Wen, X., Wu, W., Guo, Y. & Cui, W. Elevated homocysteine level and folate deficiency associated with increased overall risk of carcinogenesis: meta-analysis of 83 case-control studies involving 35,758 individuals. *PloS One* **10**, e0123423 (2015).
10. Seshadri, S. *et al.* Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* **346**, 476–483 (2002).
11. *The Clinical Application of Homocysteine, Seema BHARGAVA.*
12. Kumar, A. *et al.* The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health. *Nutr. Metab.* **14**, 78 (2017).
13. *HOMOCYSTEINE METABOLISM: FROM BASIC SCIENCE TO CLINICAL MEDICINE, Springer science.*
14. Bollander-Gouaille, C. *Focus on Homocysteine and the vitamins involved in its metabolism.* (Springer).
15. The History | homocysteine. <https://www.homocysteine.co.uk/the-history/>.

16. Homocysteine biomarker molecule. It is a sulfur-containing... *iStock*
<https://www.istockphoto.com/vector/homocysteine-biomarker-molecule-it-is-a-sulfur-containing-non-proteinogenic-amino-gm1267500837-371914747>.
17. Al Mutairi, F. Hyperhomocysteinemia: Clinical Insights. *J. Cent. Nerv. Syst. Dis.* **12**, 1179573520962230 (2020).
18. Métabolisme de l'homocystéine.pdf.
19. Finkelstein, J. D. & Martin, J. J. Homocysteine. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **32**, 385–389 (2000).
20. Jamaluddin, M., Yang, X. & Wang, H. Hyperhomocysteinemia, DNA methylation and vascular disease. *Clin. Chem. Lab. Med. CCLM FESCC* **45**, 1660–6 (2007).
21. Causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance | SpringerLink.
<https://link.springer.com/article/10.1007/s12272-018-1016-4> (2022).
22. Zhang, Y., Zhu, T., Wang, L., Pan, Y.-H. & Zhang, S. Homocysteine Homeostasis and Betaine-Homocysteine S-Methyltransferase Expression in the Brain of Hibernating Bats. *PLoS ONE* **8**, e85632 (2013).
23. Koklesova, L. *et al.* Homocysteine metabolism as the target for predictive medical approach, disease prevention, prognosis, and treatments tailored to the person. *EPMA J.* **12**, 477–505 (2021).
24. Luft, F. C. Fitting homocysteine to disease models, as well as adjusting the models to the disease. *J. Mol. Med.* **93**, 585–587 (2015).
25. Blom, H. J. & Smulders, Y. Overview of homocysteine and folate metabolism. With special references to cardiovascular disease and neural tube defects. *J. Inherit. Metab. Dis.* **34**, 75–81 (2011).
26. Précis de Biopathologie Biomnis - Août 2016. <https://www.eurofins-biomnis.com/files/book/files/assets/basic-html/page-602.html>.

27. L'homocystéine plasmatique : quand et pourquoi la mesurer ?
<https://www.edimark.fr/correspondances-mhdn/homocysteine-plasmatique-quand-pourquoi-mesurer>.
28. R. Couderc, V. Ducros. Techniques de dosage de l'homocystéine totale dans le plasma ou le sérum.
29. Kumar, A. *et al.* The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health. *Nutr. Metab.* **14**, 78 (2017).
30. Gender- and age-related differences in homocysteine concentration: a cross-sectional study of the general population of China - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33060744/>.
31. Hague, W. M. Homocysteine and pregnancy. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* **17**, 459–469 (2003).
32. Al Mutairi, F. Hyperhomocysteinemia: Clinical Insights. *J. Cent. Nerv. Syst. Dis.* **12**, 1179573520962230 (2020).
33. Ye, Z. *et al.* High Prevalence of Hyperhomocysteinemia and Its Association with Target Organ Damage in Chinese Patients with Chronic Kidney Disease. *Nutrients* **8**, 645 (2016).
34. Son, P. & Lewis, L. Hyperhomocysteinemia. in *StatPearls* (StatPearls Publishing, 2022).
35. Al Mutairi, F. Hyperhomocysteinemia: Clinical Insights. *J. Cent. Nerv. Syst. Dis.* **12**, 1179573520962230 (2020).
36. métabolisme de l'homocystéine ; Ph. Gillery.
37. Rosenblatt, D. S. & Whitehead, V. M. Cobalamin and folate deficiency: acquired and hereditary disorders in children. *Semin. Hematol.* **36**, 19–34 (1999).
38. Yakub, M. *et al.* Polymorphisms in MTHFR, MS and CBS genes and homocysteine levels in a Pakistani population. *PloS One* **7**, e33222 (2012).
39. Tinelli, C., Di Pino, A., Ficulle, E., Marcelli, S. & Feligioni, M. Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor and Potential Nutraceutical Target for Certain Pathologies. *Front. Nutr.* **6**, 49 (2019).

40. Burda, P. *et al.* Insights into severe 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency: molecular genetic and enzymatic characterization of 76 patients. *Hum. Mutat.* **36**, 611–621 (2015).
41. Rommer, P. S. *et al.* Manifestations of neurological symptoms and thromboembolism in adults with MTHFR-deficiency. *J. Neurol. Sci.* **383**, 123–127 (2017).
42. Smach, M. A. *et al.* Homocystéine, vitamine B12 et acide folique dans le déclin cognitif chez les personnes âgées. *Pathol. Biol.* **61**, 184–192 (2013).
43. Škovierová, H. *et al.* The Molecular and Cellular Effect of Homocysteine Metabolism Imbalance on Human Health. *Int. J. Mol. Sci.* **17**, 1733 (2016).
44. Undas, A. *et al.* Autoantibodies against N-homocysteinylated proteins in humans: implications for atherosclerosis. *Stroke* **35**, 1299–1304 (2004).
45. M, P. *et al.* Hyperhomocysteinemia as a risk factor for the neuronal system disorders. *J. Physiol. Pharmacol. Off. J. Pol. Physiol. Soc.* **65**, (2014).
46. Faraci, F. M. & Lentz, S. R. Hyperhomocysteinemia, Oxidative Stress, and Cerebral Vascular Dysfunction. *Stroke* **35**, 345–347 (2004).
47. Why Is Homocysteine Toxic for the Nervous and Immune Systems? | Bentham Science.
<http://www.eurekaselect.com/article/54261>.
48. Stereospecific and Redox-Sensitive Increase in Monocyte Adhesion to Endothelial Cells by Homocysteine | Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.ATV.0000201039.21705.dc>.
49. Peng, H., Man, C., Xu, J. & Fan, Y. Elevated homocysteine levels and risk of cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *J. Zhejiang Univ. Sci. B* **16**, 78–86 (2015).
50. van Guldener, C. & Stehouwer, C. D. A. Diabetes mellitus and hyperhomocysteinemia. *Semin. Vasc. Med.* **2**, 87–95 (2002).

51. Shen, Z., Zhang, Z. & Zhao, W. Relationship between plasma homocysteine and chronic kidney disease in US patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *BMC Nephrol.* **23**, 1–7 (2022).
52. Levi, A. *et al.* Elevated serum homocysteine is a predictor of accelerated decline in renal function and chronic kidney disease: A historical prospective study. *Eur. J. Intern. Med.* **25**, 951–955 (2014).
53. Perna, A. F. *et al.* Altered folate receptor 2 expression in uraemic patients on haemodialysis: implications for folate resistance. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* **28**, 1214–1224 (2013).
54. Schalinske, K. L. & Smazal, A. L. Homocysteine Imbalance: a Pathological Metabolic Marker. *Adv. Nutr.* **3**, 755–762 (2012).
55. Kim, D. J. *et al.* Homocysteine enhances apoptosis in human bone marrow stromal cells. *Bone* **39**, 582–590 (2006).
56. Herrmann, M. *et al.* Hyperhomocysteinemia induces a tissue specific accumulation of homocysteine in bone by collagen binding and adversely affects bone. *Bone* **44**, 467–475 (2009).
57. Hierholzer, C. *et al.* Induced nitric oxide promotes intestinal inflammation following hemorrhagic shock. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* **286**, G225–233 (2004).
58. Chan, E. & Fonseca, V. A. Management of hyperhomocysteinemia. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* **1**, 159–170 (2003).
59. HAS. Homocystinurie par déficit en cythionine-bêta-synthase (CBS). *Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)*.
60. Dugger, B. N. & Dickson, D. W. Pathology of Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* **9**, a028035 (2017).

61. Lamptey, R. N. L. *et al.* A Review of the Common Neurodegenerative Disorders: Current Therapeutic Approaches and the Potential Role of Nanotherapeutics. *Int. J. Mol. Sci.* **23**, 1851 (2022).
62. Erkkinen, M. G., Kim, M.-O. & Geschwind, M. D. Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* **10**, a033118 (2018).
63. Armstrong, R. What causes neurodegenerative disease? *Folia Neuropathol.* **58**, 93–112 (2020).
64. News, N. Obesity-Related Neurodegeneration Mimics Alzheimer’s Disease. *Neuroscience News* <https://neurosciencenews.com/obesity-neurodegeneration-alzheimers-22412/> (2023).
65. Sääksjärvi, K. *et al.* Reduced risk of Parkinson’s disease associated with lower body mass index and heavy leisure-time physical activity. *Eur. J. Epidemiol.* **29**, 285–292 (2014).
66. Kyrozis, A. *et al.* Dietary and lifestyle variables in relation to incidence of Parkinson’s disease in Greece. *Eur. J. Epidemiol.* **28**, 67–77 (2013).
67. Najafi, F. *et al.* Association between socioeconomic status and Parkinson’s disease: findings from a large incident case–control study. *BMJ Neurol. Open* **5**, e000386 (2023).
68. Fan, J., Dawson, T. M. & Dawson, V. L. Cell Death Mechanisms of Neurodegeneration. *Adv. Neurobiol.* **15**, 403–425 (2017).
69. David, K. K., Andrabi, S. A., Dawson, T. M. & Dawson, V. L. Parthanatos, a messenger of death. *Front. Biosci. Landmark Ed.* **14**, 1116–1128 (2009).
70. Kumar, A., Sidhu, J., Goyal, A. & Tsao, J. W. *Alzheimer Disease. StatPearls [Internet]* (StatPearls Publishing, 2022).
71. Galton, C. J., Patterson, K., Xuereb, J. H. & Hodges, J. R. Atypical and typical presentations of Alzheimer’s disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain J. Neurol.* **123 Pt 3**, 484–498 (2000).
72. Armstrong, R. A. The molecular biology of senile plaques and neurofibrillary tangles in Alzheimer’s disease. *Folia Neuropathol.* **47**, 289–299 (2009).
73. Perl, D. P. Neuropathology of Alzheimer’s Disease. *Mt. Sinai J. Med. N. Y.* **77**, 32–42 (2010).

74. Breijyeh, Z. & Karaman, R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules* **25**, 5789 (2020).
75. Metaxas, A. & Kempf, S. J. Neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease: elucidation of the molecular mechanism by immunohistochemistry and tau protein phospho-proteomics. *Neural Regen. Res.* **11**, 1579 (2016).
76. Braak, H. & Braak, E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol. (Berl.)* **82**, 239–259 (1991).
77. Overk, C. R. & Masliah, E. Pathogenesis of synaptic degeneration in Alzheimer's disease and Lewy body disease. *Biochem. Pharmacol.* **88**, 508–516 (2014).
78. Guerreiro, R. & Bras, J. The age factor in Alzheimer's disease. *Genome Med.* **7**, 106 (2015).
79. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9343467/>.
80. News, N. Key Alzheimer's Risk Factors Affect Men More Than Women. *Neuroscience News* <https://neurosciencenews.com/male-alzheimers-risk-22208/> (2023).
81. News, N. Ultra-Processed Foods May Lead To Cognitive Decline. *Neuroscience News* <https://neurosciencenews.com/ultra-processed-foods-cognitive-decline-22445/> (2023).
82. News, N. New Association Between Social Isolation and Dementia Risk Factors. *Neuroscience News* <https://neurosciencenews.com/social-isolation-dementia-22418/> (2023).
83. Mayeux, R. & Stern, Y. Epidemiology of Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **2**, a006239 (2012).
84. News, N. We Still Don't Know Which Factors Most Affect Cognitive Decline as We Age. *Neuroscience News* <https://neurosciencenews.com/aging-cognitive-decline-22465/> (2023).
85. Babak, H. The impact of homocysteine and B vitamins on Alzheimer's disease, cognitive performance and structural brain changes.

86. Medical History and Physical Exam for Dementia or Alzheimer’s Disease – Health Information Library | PeaceHealth. <https://www.peacehealth.org/medical-topics/id/hw135167>.
87. Physical examination. <https://stanfordhealthcare.org/medical-conditions/brain-and-nerves/dementia/diagnosis/physical-examination.html>.
88. Gaillard, F. Alzheimer disease | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org. *Radiopaedia* <https://radiopaedia.org/articles/alzheimer-disease-1> doi:10.53347/rID-13455.
89. Diagnostic de la maladie d’Alzheimer. *Fondation Recherche Alzheimer* <https://alzheimer-recherche.org/la-maladie-alzheimer/symptomes-et-diagnostic/diagnostic/>.
90. Mendez, M. F., Mastri, A. R., Zander, B. A. & Frey, W. H. A clinicopathological study of CT scans in Alzheimer’s disease. *J. Am. Geriatr. Soc.* **40**, 476–478 (1992).
91. Johnson, K. A., Fox, N. C., Sperling, R. A. & Klunk, W. E. Brain Imaging in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **2**, a006213 (2012).
92. Houmani, N. *et al.* Diagnosis of Alzheimer’s disease with Electroencephalography in a differential framework. *PLoS ONE* **13**, e0193607 (2018).
93. Roche - Doing now what patients need next. https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2022-12-08?fbclid=IwAR0JLutCUCUaTapHmHKmzZ1CQGzi5wdl6TRPF3bXZx2Sfv2Jx7kc6X3_Tp8.
94. Petersen, R. C. How early can we diagnose Alzheimer disease (and is it sufficient)? *Neurology* **91**, 395–402 (2018).
95. Cummings, J. & Kinney, J. Biomarkers for Alzheimer’s Disease: Context of Use, Qualification, and Roadmap for Clinical Implementation. *Medicina (Mex.)* **58**, 952 (2022).
96. Dangi, A., Chatterjee, K., Banwa, M. S., Chauhan, V. S. & Yadav, P. Alzheimer’s disease: Newer biomarkers. *Ind. Psychiatry J.* **30**, S315–S319 (2021).
97. Wattamwar, P. R. & Mathuranath, P. S. An overview of biomarkers in Alzheimer’s disease. *Ann. Indian Acad. Neurol.* **13**, S116–S123 (2010).
98. Blennow, K., Zetterberg, H. & Fagan, A. M. Fluid Biomarkers in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **2**, a006221 (2012).

99. Yun, T. *et al.* Neurofilament light chain as a biomarker of meningoencephalitis of unknown etiology in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* **35**, 1865–1872 (2021).
100. Sharma, N. & Singh, A. N. Exploring Biomarkers for Alzheimer’s Disease. *J. Clin. Diagn. Res. JCDR* **10**, KE01 (2016).
101. Zetterberg, H. *et al.* Elevated cerebrospinal fluid BACE1 activity in incipient Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* **65**, 1102–1107 (2008).
102. Walsh, D. M. & Selkoe, D. J. A beta oligomers - a decade of discovery. *J. Neurochem.* **101**, 1172–1184 (2007).
103. Olsson, A. *et al.* Measurement of alpha- and beta-secretase cleaved amyloid precursor protein in cerebrospinal fluid from Alzheimer patients. *Exp. Neurol.* **183**, 74–80 (2003).
104. Lewczuk, P. *et al.* Soluble amyloid precursor proteins in the cerebrospinal fluid as novel potential biomarkers of Alzheimer’s disease: a multicenter study. *Mol. Psychiatry* **15**, 138–145 (2010).
105. Blennow, K. & Zetterberg, H. Biomarkers for Alzheimer’s disease: current status and prospects for the future. *J. Intern. Med.* **284**, 643–663 (2018).
106. Ha, M. & Kim, V. N. Regulation of microRNA biogenesis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **15**, 509–524 (2014).
107. Disease course varies according to age and symptom length in Alzheimer’s disease - PMC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6207933/>.
108. McCully, K. S. Hyperhomocysteinemia and arteriosclerosis: historical perspectives. *Clin. Chem. Lab. Med. CCLM* **43**, 980–986 (2005).
109. Kumar, A. *et al.* The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health. *Nutr. Metab.* **14**, 78 (2017).
110. Škovierová, H. *et al.* The Molecular and Cellular Effect of Homocysteine Metabolism Imbalance on Human Health. *Int. J. Mol. Sci.* **17**, 1733 (2016).

111. Moretti, R. & Caruso, P. The Controversial Role of Homocysteine in Neurology: From Labs to Clinical Practice. *Int. J. Mol. Sci.* **20**, 231 (2019).
112. Škovierová, H. *et al.* Effect of homocysteine on survival of human glial cells. *Physiol. Res.* **64**, 747–754 (2015).
113. Sharma, M., Tiwari, M. & Tiwari, R. K. Hyperhomocysteinemia: Impact on Neurodegenerative Diseases. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **117**, 287–296 (2015).
114. Kwon, H.-M., Lee, Y.-S., Bae, H.-J. & Kang, D.-W. Homocysteine as a predictor of early neurological deterioration in acute ischemic stroke. *Stroke* **45**, 871–873 (2014).
115. Smach, M. A. *et al.* Homocystéine, vitamine B12 et acide folique dans le déclin cognitif chez les personnes âgées. *Pathol. Biol.* **61**, 184–192 (2013).
116. Nguyen, V. P., Collins, A. E., Hickey, J. P., Pfeifer, J. A. & Kalisch, B. E. Sex Differences in the Level of Homocysteine in Alzheimer’s Disease and Parkinson’s Disease Patients: A Meta-Analysis. *Brain Sci.* **13**, 153 (2023).
117. Tinelli, C., Di Pino, A., Ficulie, E., Marcelli, S. & Feligioni, M. Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor and Potential Nutraceutical Target for Certain Pathologies. *Front. Nutr.* **6**, 49 (2019).
118. Lipton, S. A. *et al.* Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-d-aspartate receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **94**, 5923–5928 (1997).
119. Robert, K. *et al.* Regulation of extracellular signal-regulated kinase by homocysteine in hippocampus. *Neuroscience* **133**, 925–935 (2005).
120. Calvaresi, E. & Bryan, J. B. Vitamins, Cognition, and Aging: A Review. *J. Gerontol. Ser. B* **56**, P327–P339 (2001).
121. James, S. J., Melnyk, S., Pogribna, M., Pogribny, I. P. & Caudill, M. A. Elevation in S-adenosylhomocysteine and DNA hypomethylation: potential epigenetic mechanism for homocysteine-related pathology. *J. Nutr.* **132**, 2361S–2366S (2002).
122. Fusco, A., Seminara, L., Cavallaro, R. A., D’Anselmi, F. & Scarpa, S. S-adenosylmethionine/homocysteine cycle alterations modify DNA methylation status with

- consequent deregulation of PS1 and BACE and beta-amyloid production. *Mol. Cell. Neurosci.* **28**, 195–204 (2005).
123. Scarpa, S., Fusco, A., D'Anselmi, F. & Cavallaro, R. A. Presenilin 1 gene silencing by S-adenosylmethionine: a treatment for Alzheimer disease? *FEBS Lett.* **541**, 145–148 (2003).
124. Jouvenceau, A. *et al.* Partial inhibition of PP1 alters bidirectional synaptic plasticity in the hippocampus. *Eur. J. Neurosci.* **24**, 564–572 (2006).
125. Sontag, E. *et al.* Protein Phosphatase 2A Methyltransferase Links Homocysteine Metabolism with Tau and Amyloid Precursor Protein Regulation. *J. Neurosci.* **27**, 2751–2759 (2007).
126. Torre, J. C. de la. Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics. *Lancet Neurol.* **3**, 184–190 (2004).
127. Djukic, A. Folate-responsive neurologic diseases. *Pediatr. Neurol.* **37**, 387–397 (2007).
128. Balk, E. M. *et al.* Vitamin B6, B12, and folic acid supplementation and cognitive function: a systematic review of randomized trials. *Arch. Intern. Med.* **167**, 21–30 (2007).
129. Hankey, G. J. *et al.* Effect of B vitamins and lowering homocysteine on cognitive impairment in patients with previous stroke or transient ischemic attack: a prespecified secondary analysis of a randomized, placebo-controlled trial and meta-analysis. *Stroke* **44**, 2232–2239 (2013).
130. Zhang, C., Chi, F.-L., Xie, T.-H. & Zhou, Y.-H. Effect of B-vitamin supplementation on stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* **8**, e81577 (2013).
131. Durga, J. *et al.* Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* **369**, 208–216 (2007).
132. Upton, J. Mini-Mental State Examination. in *Encyclopedia of Behavioral Medicine* (eds. Gellman, M. D. & Turner, J. R.) 1248–1249 (Springer, 2013). doi:10.1007/978-1-4419-1005-9_473.
133. Huque, H. *et al.* Could Country-Level Factors Explain Sex Differences in Dementia Incidence and Prevalence? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Alzheimers Dis. JAD* **91**, 1231–1241 (2023).

134. Moser, V. A. & Pike, C. J. Obesity and Sex Interact in the Regulation of Alzheimer’s Disease. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **67**, 102–118 (2016).
135. Aggarwal, N. T. & Mielke, M. M. Sex Differences in Alzheimer’s Disease. *Neurol. Clin.* **41**, 343–358 (2023).
136. Wang, M. *et al.* The effect of Alzheimer’s disease risk factors on brain aging in normal Chinese: Cognitive aging and cognitive reserve. *Neurosci. Lett.* **771**, 136398 (2022).
137. Démographie: 44,6 millions d’habitants en Algérie en janvier 2021.
<https://www.aps.dz/societe/134560-demographie-44-6-millions-d-habitants-en-algerie-en-janvier-2021>.
138. Ishii, M. Apolipoprotein B as a New Link Between Cholesterol and Alzheimer Disease. *JAMA Neurol.* **76**, 751–753 (2019).
139. Healthcare, G. Alzheimer’s age statistics: 80-89 year olds most affected in 2016. *Pharmaceutical Technology* <https://www.pharmaceutical-technology.com/comment/alzheimers-age-statistics/> (2018).
140. Omura, J. D. *et al.* Modifiable Risk Factors for Alzheimer Disease and Related Dementias Among Adults Aged ≥ 45 Years — United States, 2019. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **71**, 680–685 (2022).
141. Heng, S., Betin, M. & Limon, I. Obésité et résistance centrale à la leptine - Impact sur la maladie d’Alzheimer. *médecine/sciences* **38**, 746–478 (2022).
142. Tolppanen, A.-M. *et al.* Midlife and Late-Life Body Mass Index and Late-Life Dementia: Results from a Prospective Population-Based Cohort. *J. Alzheimers Dis.* **38**, 201–209 (2014).
143. Zhang, X.-X. *et al.* The Epidemiology of Alzheimer’s Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. *J. Prev. Alzheimers Dis.* **8**, 313–321 (2021).
144. Sun, Z. *et al.* Late-life obesity is a protective factor for prodromal Alzheimer’s disease: a longitudinal study. *Aging* **12**, 2005–2017 (2020).
145. Kjeldsen, E. W. *et al.* Adherence to dietary guidelines and risk of dementia: a prospective cohort study of 94 184 individuals. *Epidemiol. Psychiatr. Sci.* **31**, e71 (2022).

146. Stefaniak, O., Dobrzyńska, M., Drzymała-Czyż, S. & Przysławski, J. Diet in the Prevention of Alzheimer's Disease: Current Knowledge and Future Research Requirements. *Nutrients* **14**, 4564 (2022).
147. Koyama, A. *et al.* Malnutrition in Alzheimer's Disease, Dementia with Lewy Bodies, and Frontotemporal Lobar Degeneration: Comparison Using Serum Albumin, Total Protein, and Hemoglobin Level. *PLoS One* **11**, e0157053 (2016).
148. Glans, I. *et al.* Association Between Dietary Habits in Midlife With Dementia Incidence Over a 20-Year Period. *Neurology* **100**, e28–e37 (2023).
149. Singh, S., Mulley, G. P. & Losowsky, M. S. WHY ARE ALZHEIMER PATIENTS THIN? *Age Ageing* **17**, 21–28 (1988).
150. Zhang, Y.-R. *et al.* Modifiable risk factors for incident dementia and cognitive impairment: An umbrella review of evidence. *J. Affect. Disord.* **314**, 160–167 (2022).
151. Beydoun, M. A. *et al.* Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* **14**, 643 (2014).
152. van Arendonk, J. *et al.* Diabetes and hypertension are related to amyloid-beta burden in the population-based Rotterdam Study. *Brain* **146**, 337–348 (2022).
153. Beason-Held, L. L. *et al.* Health Conditions Associated with Alzheimer's Disease and Vascular Dementia. *Ann. Neurol.* **93**, 805–818 (2023).
154. Nedelec, T. *et al.* Identifying health conditions associated with Alzheimer's disease up to 15 years before diagnosis: an agnostic study of French and British health records. *Lancet Digit. Health* **4**, e169–e178 (2022).
155. European Alzheimer's & Dementia Biobank Mendelian Randomization (EADB-MR) Collaboration *et al.* Genetic Associations Between Modifiable Risk Factors and Alzheimer Disease. *JAMA Netw. Open* **6**, e2313734 (2023).
156. Savelieff, M. G., Chen, K. S., Elzinga, S. E. & Feldman, E. L. Diabetes and dementia: Clinical perspective, innovation, knowledge gaps. *J. Diabetes Complications* **36**, 108333 (2022).

157. Salehipour, A., Dolatshahi, M., Haghshomar, M. & Amin, J. The Role of Thyroid Dysfunction in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Prev. Alzheimers Dis.* **10**, 276–286 (2023).
158. Luzzi, S. *et al.* Association between homocysteine levels and cognitive profile in Alzheimer's Disease. *J. Clin. Neurosci.* **94**, 250–256 (2021).
159. Maesaka, J. K., Wolf-Klein, G., Piccione, J. M. & Ma, C. M. Hypouricemia, abnormal renal tubular urate transport, and plasma natriuretic factor(s) in patients with Alzheimer's disease. *J. Am. Geriatr. Soc.* **41**, 501–506 (1993).
160. Lee, E. J. *et al.* Longitudinal follow-up study of the association with gout and Alzheimer's disease and Parkinson's disease in Korea. *Sci. Rep.* **13**, 3696 (2023).
161. Thomassen, J. Q., Nordestgaard, B. G., Tybjærg-Hansen, A. & Frikke-Schmidt, R. Plasma Concentrations of Calcium and Risk of Alzheimer Disease—Observational and Genetic Studies. *Clin. Chem.* **69**, 525–536 (2023).
162. Hegazy, S. H. *et al.* C-reactive protein levels and risk of dementia—Observational and genetic studies of 111,242 individuals from the general population. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.* **18**, 2262–2271 (2022).
163. Reitz, C. Dyslipidemia and the Risk of Alzheimer's Disease. *Curr. Atheroscler. Rep.* **15**, 307 (2013).
164. Wee, J. *et al.* The relationship between midlife dyslipidemia and lifetime incidence of dementia: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Alzheimers Dement. Diagn. Assess. Dis. Monit.* **15**, e12395 (2023).
165. Zhu, Y., Liu, X., Zhu, R., Zhao, J. & Wang, Q. Lipid levels and the risk of dementia: A dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* **9**, 296–311 (2022).

166. Richardson, C., Nilforooshan, R., Gard, P. R., Weaving, G. & Tabet, N. Impaired renal function and biomarkers of vascular disease in Alzheimer's disease. *Curr. Alzheimer Res.* **11**, 253–258 (2014).
167. Forssell, L. G., Eriksson, H. & Forssell, L. Early Stages of Late Onset Alzheimer's Disease. *Acta Neurol. Scand.* **79**, 67–86 (1989).
168. Ng, A., Jion, Y. I., Zainal, N. H. & Kandiah, N. Renal Dysfunction Contributes to Episodic Memory Deficits and Medial Temporal Atrophy in Alzheimer's Disease: A Pilot Study. *J. Am. Geriatr. Soc.* **62**, 1981–1982 (2014).
169. Nazef, K. *et al.* Hyperhomocysteinemia is a risk factor for Alzheimer's disease in an Algerian population. *Arch. Med. Res.* **45**, 247–250 (2014).
170. Zhang, X. *et al.* Diagnostic Values of Advanced Glycation End Products and Homocysteine in Patients with Alzheimer's Disease and Sarcopenia. *Comput. Math. Methods Med.* **2022**, 1–8 (2022).
171. Smith, A. D. *et al.* Homocysteine and Dementia: An International Consensus Statement¹. *J. Alzheimers Dis.* **62**, 561–570.
172. Hoseinlar, S. F. *et al.* Diagnostic Value of ATG5, Apo-Lipoprotein B-48, Thyroid Hormones, and Homocysteine in Patients with Alzheimer's Disease. *Clin. Lab.* **69**, (2023).
173. Bonetti, F., Brombo, G., Magon, S. & Zuliani, G. Cognitive Status According to Homocysteine and B-Group Vitamins in Elderly Adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* **63**, 1158–1163 (2015).
174. Miwa, K. *et al.* Increased Total Homocysteine Levels Predict the Risk of Incident Dementia Independent of Cerebral Small-Vessel Diseases and Vascular Risk Factors. *J. Alzheimers Dis.* **49**, 503–513 (2016).
175. Chen, S. *et al.* Serum homocysteine and risk of dementia in Japan. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **91**, 540–546 (2020).

176. Zhang, L., Xie, X., Sun, Y. & Zhou, F. Blood and CSF Homocysteine Levels in Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis and Meta-Regression of Case-Control Studies. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* **18**, 2391–2403 (2022).
177. Nie, T. *et al.* Hyperhomocysteinemia and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur. Neurol.* **72**, 241–248 (2014).
178. Shen, L. & Ji, H.-F. Associations between Homocysteine, Folic Acid, Vitamin B12 and Alzheimer's Disease: Insights from Meta-Analyses. *J. Alzheimers Dis. JAD* **46**, 777–790 (2015).
179. Xu, W. *et al.* Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **86**, 1299–1306 (2015).
180. Zhou, F. & Chen, S. Hyperhomocysteinemia and risk of incident cognitive outcomes: An updated dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Ageing Res. Rev.* **51**, 55–66 (2019).
181. Zuin, M. *et al.* Elevated Blood Homocysteine and Risk of Alzheimer's Dementia: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis Based on Prospective Studies. *J. Prev. Alzheimers Dis.* **8**, 329–334 (2021).
182. Regland, B., Abrahamsson, L., Blennow, K., Gottfries, C. G. & Wallin, A. Vitamin B12 in CSF: reduced CSF/serum B12 ratio in demented men. *Acta Neurol. Scand.* **85**, 276–281 (1992).
183. Farkas, M. *et al.* Hyperhomocysteinemia in Alzheimer's disease: the hen and the egg? *J. Alzheimers Dis. JAD* **33**, 1097–1104 (2013).
184. Li, J.-G., Chu, J., Barrero, C., Merali, S. & Praticò, D. Homocysteine exacerbates β -amyloid pathology, tau pathology, and cognitive deficit in a mouse model of Alzheimer disease with plaques and tangles. *Ann. Neurol.* **75**, 851–863 (2014).
185. Price, B. R., Wilcock, D. M. & Weekman, E. M. Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor for Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia. *Front. Aging Neurosci.* **10**, 350 (2018).

186. Nilsson, K., Gustafson, L. & Hultberg, B. Plasma homocysteine concentration relates to the severity but not to the duration of Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **19**, 666–672 (2004).
187. Luchsinger, J. A. *et al.* Relation of Plasma Homocysteine to Plasma Amyloid Beta Levels. *Neurochem. Res.* **32**, 775–781 (2007).

RESUME

Objectif : L'objectif de cette étude est d'étudier la relation entre l'homocystéine (Hcy) et la maladie d'Alzheimer (MA), ainsi que d'autres facteurs de risque.

Méthodes : Il s'agit d'une étude cas-témoins. Les taux sériques des paramètres biochimiques étudiés ont été effectués et des données des participants ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire. Une analyse statistique a été effectuée par le logiciel SPSS pour évaluer la relation entre l'Hcy et la MA, ainsi que d'autres facteurs de risque potentiels.

Résultats et discussion : Un total de 100 témoins sains et 50 patients diagnostiqués avec la MA ont été recrutés pour cette étude. L'analyse univariée a indiqué une association significative entre l'Hcy et la MA ($P=0,023$), suggérant que des niveaux élevés d'Hcy pourraient être un facteur de risque potentiel pour le développement de la MA. De plus, l'éducation précoce, l'état nutritionnel et l'âge avancé se sont avérés significativement liés au risque de la MA ($P<0,05$). La courbe ROC de tHcy plasmatique en tant que facteur de risque de la MA a montré que tHcy a une excellente performance pour distinguer les patients avec MA des patients sans MA ($P=0,017$). En utilisant la régression multivariée, la tHcy ($P=0,04/OR=2,54$, 95% IC : 1,04-6,17) et l'âge avancé ($0,000/ OR=1,18$, 95% IC : 1,10-1,26) sont apparus comme des facteurs de risque indépendants de la MA.

Conclusion : Cette étude fournit des preuves à l'appui d'une relation significative entre l'Hcy et d'autres facteurs de risque et la MA. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour élucider les mécanismes sous-jacents et explorer les stratégies préventives et thérapeutiques potentielles ciblant ces facteurs de risque pour la gestion de la MA.

ABSTRACT

Objective: The objective of this case-control study is to investigate the potential association between Homocysteine (Hcy) and Alzheimer's disease (AD), along with other risk factors.

Methods: Serum levels of studied biochemical parameters were performed. and participants' data was collected using a form. Statistical analysis was performed with SPSS Software to assess the relationship between Hcy and AD, as well as other potential factors.

Results and discussion: A total of 100 healthy controls and 50 patients diagnosed with AD were recruited for this study. Univariate analysis indicated a significant association between Hcy and AD ($P=0.023$), suggesting that elevated Hcy levels may be a potential risk factor for the development of AD. Additionally, early education, nutritional state, and advanced age were found to be significantly related to AD risk ($P<0,05$). The ROC curve of plasmatic tHcy as a risk factor of AD showed that tHcy has an excellent performance in distinguishing patients with AD from patients without AD ($P=0,017$). Using multivariate regression tHcy ($P=0,04/OR=2,54$, 95% IC: 1,04-6,17) and advanced age (0,000/ OR=1,18, 95% IC: 1,10-1,26) appeared as independent risk factors predictors of AD.

Conclusion: This finding provides evidence supporting a significant relationship between Hcy along with other risk factors and AD. Further research is warranted to elucidate the underlying mechanisms and explore potential preventive and therapeutic strategies targeting these risk factors for the management of AD.

ملخص

الهدف: الهدف من هذه الدراسة هو التأكد من العلاقة المحتملة بين الهوموسيستين ومرض الزهايمر، إلى جانب عوامل الخطر الأخرى، بما في ذلك التعليم المبكر، والحالة الغذائية، والعمر المتقدم، والأمراض المزمنة بالإضافة إلى تحاليل الدم.

الطريقة والمناقشة: تم إجراء اختبار تحليل الدم وجمع بيانات المشاركين عن طريق استبيان. تم إجراء التحليل الإحصائي بواسطة برنامج خاص لتقييم العلاقة بين الهوموسيستين ومرض الزهايمر بالإضافة إلى العوامل المحتملة الأخرى.

النتائج: تم تكريس ما مجموعه 100 شخص في حالة صحية جيدة و50 مريضاً تم تشخيصهم بمرض الزهايمر لهذه الدراسة، أشار التحليل أحادي المتغير إلى وجود ارتباط كبير بين الهوموسيستين ومرض الزهايمر، مما يشير إلى أن مستويات الهوموسيستين المرتفعة قد تكون عامل خطر محتمل لتطور مرض الزهايمر. بالإضافة إلى ذلك، وجد أن التعليم المبكر والحالة الغذائية والعمر المتقدم مرتبطة بشكل كبير بمخاطر الإصابة بمرض الزهايمر. أظهر منحنى روك أن الهوموسيستين كعامل خطر للإصابة بمرض الزهايمر له أداء لا بأس به في التمييز بين المرضى بالزهايمر وغير المرضى. الانحدار المتعدد التغيرات أظهر أن الهوموسيستين والعمر المتقدم يشكلان عاملاً خطراً مستقلين لمرض الزهايمر.

الخلاصة: تقدم هذه الدراسة أدلة تدعم وجود علاقة مهمة بين الهوموسيستين إلى جانب عوامل الخطر الأخرى ومرض الزهايمر. إجراء المزيد من الأبحاث ضروري لتوضيح الآليات الأساسية واستكشاف الاستراتيجيات الوقائية والعلاجية المحتملة التي تستهدف عوامل الخطر هذه لإدارة مرض الزهايمر.

| ANNEXES

Annexe 1

Fiche de renseignements des patients

Num : Centre :

Fiche de renseignements des patients atteints de la Maladie d'Alzheimer

Données personnelles :

Nom : Prénom :

Date de naissance :

Sexe : Male Femelle

Origine :

Poids : Taille :

Niveau d'éducation : Illettré Primaire Moyen Secondaire Supérieur Etat de nutrition: Bas Moyen Bon

Numéro de téléphone de la personne s'occupant du (de la) malade :

Données Sanitaires :

Année de diagnostic par la MA :

Début des symptômes :

Stadification : Présymptomatique Léger Modéré Sévère Symptômes : Cognitifs Neurologiques Moteurs MMSE : /30Traitement de la MA : Oui Non

Nom du(des) médicament(s) :

Supplémentations vitaminiques : Oui Non Si oui :Antécédents familiaux de la maladie d'Alzheimer : Oui Non **Constantes vitales**

Pression artérielle	
Fréquence cardiaque	
Fréquence respiratoire	
Température	
Saturation en O2	
Diurèse	

Maladies chroniques et antécédents :

Pathologie	Oui	Non	Date de diagnostic	Médicament(s)
HTA				
Diabète				
Trouble de la thyroïde				
Troubles neuro-psychiatriques				
Pathologies Gastro-Intestinales				
Hypercholestérolémie				

Infection récente : Oui Non Antécédents d'accidents CV : IDM AVC EP TPh

Les causes de l'hyperhomocystéinémie

Hypothyroïdie : Oui Non IRC: Oui Non Anémie pernicieuse : Oui Non Prise médicamenteuse : Oui Non Médicaments :.....
.....Génétique : Oui Non

Autre(s) :.....

Remarque(s)

.....
.....
.....
.....
.....
.....

Annexe 2

Fiche de résultats des dosages biochimiques effectués

URINES	Système Classique	
	Résultats	Valeurs Normales
Chimie urinaire		
PH		4,5 - 8
Glucose		Négatif
Corps cétoniques		Négatif
Protéines		Négatif
Sang		Négatif
Paramètres Dosés		
Urée / 24 h		20 - 35 g
Créatininurie / 24 h		0,8 - 1,8 g
Clearance à la Créatinine		80 - 170 ml/m ou = 1,2 - 2,4 ml/s
Natriurie / 24 h		30 - 300 meq
Kaliurie / 24 h		20 - 150 meq
Calcémie / 24 h		100 - 320 mg
Phosphaturie / 24 h		35 - 1000 mg
Protéinurie / 24 h		< 0,1 g / 24 h
Amylasurie		< 300 UI / 24 h
Microalbuminurie		< 20 mg / 24 h
L C R		
Paramètres Dosés	Résultats en g/L	Valeurs Normales (g/L)
Protéines		0,15 - 0,45
Glucose		0,35 - 0,75

Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière
 Centre Hospitalo - Universitaire de Birtida
 UNITE FRANZ - FANON
 LABORATOIRE CENTRAL DE BIOLOGIE
 UNITE DE BIOCHIMIE

FEUILLE DE RESULTATS

- Nom - Prénom : Age :

- Service : Lit N° :

Date : N° :

- Renseignements cliniques :

.....

.....

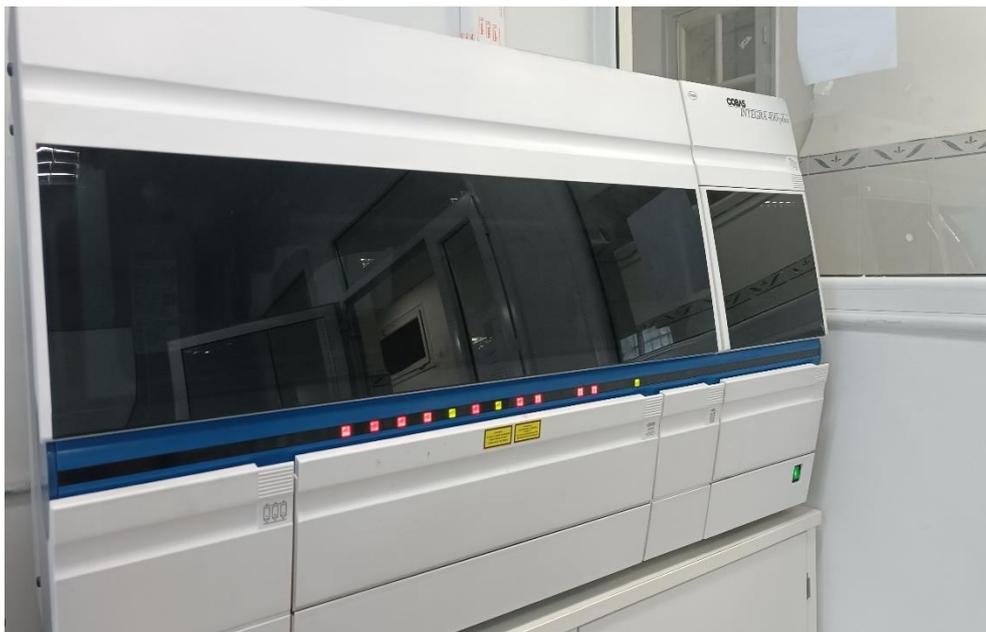
HUERE LIMITE DE RECEPTION : 10 h 00

Annexe 3

Matériel de laboratoire utilisé



Automate Selectra ProM



ROCHE COBAS INTEGRA 400 PLUS



Centrifugeuse ROTOFIX 32 A



Kit de Test d'Homocystéine