

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1



FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

**Les Accidents Vasculaires Cérébraux,
facteurs de risques
et l'implication de l'hyperhomocystéinémie.**

Thèse de fin d'études

Présentée en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Session : juillet 2022

Présentée par :

SBAHIYA Sirine

RAMDANI Zahrat El Zohor

REDAOUIA Romaiassa

.Devant le jury :

- Présidente : Pr. ABDI S. Professeur en Biochimie, Chef de service Laboratoire central ,
CHU Frantz Fanon- Blida.

-Examinatrice : Pr. KESRAOUI S. Professeur en Neurologie, chef de service
neurologie, CHU Frantz Fanon- Blida

-Promotrice : Dr MEHERHERA.S Maître Assistante Hospitalo-universitaire en
Biochimie Laboratoire Central CHU Frantz Fanon- Blida.

Remerciements :

Tout d'abord nous aimerions rendre grâce à Allah, pour nous avoir guidé et éclairé par la lumière de la compréhension, pour nous avoir fait goûter la connaissance des sciences et nous avoir donné le courage et la volonté de mener à bien ce modeste travail.

Notre chère promotrice, Docteur S. MEHERHERA, vous nous avez fait le grand honneur de nous confier ce mémoire. Votre gentillesse, votre modestie et vos qualités humaines n'ont rien d'égal que votre compétence qui mérite toute admiration. Vous nous avez toujours reçus avec une immense sympathie. Recevez ici, l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

Nous exprimons toute notre gratitude au Pr ABDI.S, de l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant la présidence du jury, veuillez croire chère professeure à notre respectueuse considération

Nos vifs remerciements au Pr KESRAOUI. S qui nous a accueillis au niveau du service de neurologie CHU Frantz Fanon Blida. Et d'avoir bien voulu évaluer et examiner notre travail, veuillez croire en l'expression de notre vive reconnaissance et de notre immense gratitude.

Nous tenons aussi à remercier vivement tout le personnel du service neurologie et de laboratoire central CHU Frantz Fanon Blida unité biochimie, spécialement Dr DJOUADI. S et Dr BRAHIMI.S, pour leur patience, leurs aides, leurs conseils et pour le suivi et l'intérêt qu'ils ont porté à notre travail.

Nous souhaitons également adresser nos remerciements les plus sincères à DR KHERCHACHE.A pour l'aide qu'il a fournie et les connaissances qu'il a su nous transmettre.

Nous remercions également notre chère enseignante et chef de notre département à l'université de Saad Dahleb Blida 1, Pr. Benaziz.O et tous nos enseignants pour la richesse et la rigueur de leurs enseignements tout au long de notre étude au niveau du département de pharmacie.

Je dédie ce modeste travail,

À mes chers parents,

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance, ma profonde gratitude et mon respect pour les sacrifices qu'ils ont consentis pour mon instruction et mon bien-être. Leurs amours, soutien, et prières m'ont fait de moi ce qu'on je suis aujourd'hui.

À mes chères sœurs

Fatima Yasmine, Mouna , Rime qui m'ont toujours encouragé et soutenu durant ces années d'études

À mes chères tantes

À ma meilleure amie, Khaouther ,ma chère Noussaiba qui ont était toujours là pour moi a me soutenir , a me motiver lorsque j'ai besoin

Mes collègues Meroua , Zoubida ,Sirine ,Romaissa , votre présence et compagnie a marqué mon année d'internat.

Je dédie spécialement ce travail à la mémoire de mon cher grand-père

RAMDANI Larbi

Zahrat El Zohor .

**Je dédie ce modeste travail
À MA TRÈS CHÈRE MÈRE :**

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

À mon très cher père

Tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête. Grâce à toi papa j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension... Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour toi.

Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployés pour mon éducation et ma formation. Je t'aime papa et j'implore le tout-puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse.

À mes frères : Ihab et Rayan

Merci pour m'avoir toujours supporté dans mes décisions. Merci pour tout votre amour et votre confiance, et pour votre énorme support pendant la rédaction de mon projet. Je vous aime beaucoup.

À TOUTE MA FAMILLE Sbahiya et Bouchakour

Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragement. Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'offrez quotidiennement et votre bonté exceptionnelle. Que Dieu le Tout Puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.

À ma chère sœur Romaila et mes chères amies zahrat EL Zohor, Romaiissa, Maroua, Racha, Ferial et Meroua

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs et des amies sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

Dédicaces

J'ai le grand plaisir de dédier ce modeste travail :

À ma très chère Maman, qui me donne toujours l'espoir de vivre et qui n'a jamais cessé de prier pour moi, pour ses encouragements, son soutien, surtout pour son amour et son sacrifice afin que rien n'entrave le déroulement de mes études.

À mon cher frère Islem et à mes très chères sœurs Loubna et Rania, pour leur soutien surtout moral pendant mon cursus universitaire, pour leurs conseils, et leurs encouragements qui me poussent toujours vers l'avant et pour voler mes vêtements.

À ma chatte Lola, que j'aime trop!

À mes meilleures amies : Madiha, Khouloud, Farida, Zahra, Sirine et d'autres avec qui j'ai partagé les plus agréables moments de ma vie.

À tous les enseignants qui ont marqué mon parcours scolaire.

Romaissa

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION :	1
1. DEFINITION :	4
2. Epidémiologie :	5
2-1 Contexte international :	5
2-2 Contexte national :	5
3. Physiopathologie et classification :	6
3-1 Accidents vasculaires cérébraux ischémiques (AVCI).....	6
3-1.1 Accidents ischémiques constitués (AIC)	6
3-1.1.1 AVC thrombotique :.....	6
3-1.1.2 AVC embolique :.....	6
3-1.1.3 AVC lacunaire :	6
3-1.2 Accidents ischémiques transitoires (AIT) :.....	7
3-2 Accidents vasculaires cérébraux hémorragiques (AVCH).....	8
3-2.1 Hématome cérébral parenchymateux	8
3-2.2 Hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA).....	8
4. Facteurs de risque :	8
4-1 facteurs de risque non modifiables :	8
4-1.1 Age :	8
4-1.2 Sexe :	8
4-1.3 Antécédents familiaux :.....	9
4-2 Facteurs de risque modifiables :	9
4-2.1 Hypertension artérielle (HTA):.....	9
4-2.2 Diabète :.....	9
4-2.3 Tabac :	9
4-2.4 Alcool :	10
4-2.5 Hyperlipidémie :	10
4-2.6 Obésité :	10
4-2.7 Contraceptifs oraux :	11
4-2.8 SÉDENTARITÉ :.....	11
4-2.9 HYPERHOMOCYSTEINEMIE :	11
5. Les signes cliniques :	11
6. Diagnostic :	12

6-1	AnamnÈse (patient ou membres de la famille :.....	12
6-2	L'Examen :	12
6-3	L'imagerie cÉRÉbrale :	12
6-4	Électrocardiogramme et Échographie cardiaque :	13
6-5	Bilan biologique :	13
7.	Prise en charge	14
7-1	Diagnostic :	14
7-2	La prise en charge durant la phase aigüe :	14
7-2.1	Mesures gÉNÉrales :	14
7-2.2	Traitement de l'AVC ischÉmique :	15
7-2.2.1	Traitement thrombolytique de l'AVC ischÉmique (Thrombolyse) :	15
7-2.2.2	Traitement antithrombotique de l'AVC ischÉmique :	15
7-2.3	Traitement de l'AVC hÉMorragique :	15
7-2.4	Traitement chirurgical :	15
7-2.5	Indications de la prise en charge en rÉanimation mÉdicale	15
7-2.6	La kinésithérapie motrice	16
7-2.7	Traitements à long terme :	16
7-3	Prise en charge en Post-AVC	16
8.	PrÉvention :	17
8-1	La prÉvention primaire :	17
8-1.1	Hypertension ARTÉRIELLE (HTA) :	17
8-1.2	Sevrage tabagique :	17
8-1.3	Régime diététique :	18
8-1.4	Exercice physique :	18
8-1.5	Abaisser le cholestÉrol :	18
8-2	La prÉvention secondaire :	18
8-2.1	MÉdicaments pour la tension artÉrielle :	18
8-2.2	Traitement mÉdicamenteux pour contrÔler les lipides sanguins :	18
8-2.3	MÉdicaments pour contrÔler la glycÉmie :	19
8-2.4	Traitement antithrombotique et anticoagulants :	19
8-3	La prÉvention tertiaire :	19
CHAPITRE II : l'Homocystéine.....		20
1.	DÉfinition de l'homocystéine :	21

2.	Le métabolisme de l'homocystéine :	21
2-1	Voie de synthèse de l'homocystéine :	21
2-2	Voie de transformation et catabolisme de l'homocystéine.....	22
2-2.1	Reméthylation.....	22
2-2.2	La voie de la Transsulfuration :	22
3.	Régulation du taux plasmatique d'homocystéine :	23
4.	Dosage de l'homocystéine :	24
4-1	État du sujet :	24
4-2	Prélèvement :	24
4-3	Techniques de dosage :	25
4-3.1	Chromatographie d'Échange d'ions (analyseur d'acides aminés) :	25
4-3.2	Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC) :	25
4-3.3	Chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse (CG-MS) :	26
4-3.4	Technique immuno- enzymatique :	26
4-3.5	Technologie enzymatique.....	27
4-3.6	Techniques immunonéphélométriques :	27
4-4	Test de surcharge a la méthionine :	27
5.	Variation du taux de l'homocystéine :	27
5-1	Les variations physiologiques :	28
5-2	Les variations pathologiques :	28
5-2.1	Hyperhomocystéinémies héréditaires :	28
5-2.2	Hyperhomocystéinémies acquises ;	29
6.	Mécanismes de la pathogénicité de l'hyperhomocystéinémie :	30
6-1	La neurotoxicité :	30
6-2	Hypothèse lipidique :	31
6-3	Production d'un stress oxydant :	31
6-4	Production et métabolisme du monoxyde d'azote :	32
6-5	homocystéinylation (Action sur les protéines) :	32
6-6	Hypothèse inflammatoire :	32
6-7	la coagulation :	33
6-8	Hypothèse unificatrice :	34
6-9	la relation entre hyperhomocystéinémie et H2S :	34
7.	Action physiopathologique de l'hyperhomocystéinémie :	34

7-1	ATHÉROSCLÉROSE :	34
7-1.1	Définition :	34
7-1.2	Physiopathologie de la plaque d'athÉROSCLÉROSE :	35
7-2	Effets sur le systÈme nerveux :	36
7-3	La relation entre l'AVC et Hyperhomocystéinémie :	36
7-4	Effets sur le systÈme reproductif :	37
7-5	OstÉoporose :	37
7-6	Insulino-résistance :	37
7-7	Dysfonctionnements acoustiques et optiques :	38
7-8	CarcinogÈse :	38
8.	Traitement de l'hyper-homocystéinémie:.....	39
CHAPITRE III : Partie pratique.....		40
1.	Materiels et methodes	41
1-1	Type et cadre d'étude :	41
1-2	Population d'étude :	41
1-3	Fiche de renseignement :	41
1-4	Prélèvements sanguins :	41
1-4.1	Conservation des échantillons :	42
1-5	Moyens et materiels :	42
1-6	MÉthodes de dosage :	42
1-6.1	DOSAGE DE LA GLYCÉMIE A JEUN :	42
1-6.2	le bilan rénal :	43
1-6.2.1	Dosage de l'urée :	43
1-6.2.2	Dosage de la créatinine :	43
1-6.3	bilan lipidique :	43
1-6.3.1	Dosage du cholestÉrol total :	43
1-6.3.2	Dosage des triglycérides :	44
1-6.3.3	Lipoprotéine de haute densité (HDL):	44
1-6.3.4	Lipoprotéine de basse densité(LDL)	45
1-6.3.5	indice d'ATHEROGENECITE (IA) :	45
1-6.4	BILAN HÉPATIQUE :	45
1-6.4.1	Dosage de L'Alanine amino transférase (ALAT) :	45
1-6.4.2	Dosage de L'aspartate aminotransférase (ASAT) :	46

1-6.5	DOSAGE DE L'HOMOCYSTEINE :	47
1-6.6	bilan inflammatoire :	48
1-6.7	NFS (numération formule sanguine) :	48
1-7	Etude statistique :	49
2.	résultat	49
2-1	Répartition selon le sexe :	49
2-2	Répartition selon l'âge :	50
2-3	Répartition selon l'Indice de masse corporel (IMC) :	53
2-4	Répartition selon la consommation de tabac :	54
2-5	Répartition selon la consommation d'alcool :	54
2-6	Répartition selon la sÉDENTARITÉ :	55
2-7	Répartition la prise de contraceptifs oraux :	55
2-8	L'hypertension artÉrielle (HTA) :	56
2-9	Diabète :	56
2-10	Bilan biochimique et hématologique :	57
2-10.1	GLYCÉMIE :	57
2-10.2	Taux de CholestÉrol :	58
2-10.3	Taux de triglycéride :	58
2-10.4	cholestÉrol HDL :	59
2-10.5	LDL :	60
2-10.6	Indice d'athérogénicité :	61
2-10.7	Protéine C réactive (CRP) :	62
2-10.8	vitesse de sédimentation :	63
2-10.9	Hémostase :	64
2-10.10	Taux des globules blancs	64
2-10.11	Taux d'hémoglobine (Anémie)	65
2-11	Homocystéine	66
2-12	Analyse multivariée avec la PROCÉDURE pas à pas descendante :	67
3.	Discussion :	69
	Conclusion.....	73
	Références Bibliographiques.....	74
	Résumé	98

LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES

Abréviation	Signification
AVC	Accident vasculaire cérébral
IC	infarctus cérébraux ou constitués
AIT	Accident ischémique transitoire
AVCH	Accident vasculaire cérébral hémorragique
AVCI	Accident vasculaire cérébral ischémique.
SMR	Service Médical Rendu.
TDM	Tomodensitométrie
IRM	Imagerie par résonance magnétique
NFS	Numération Formule Sanguine
HDL	lipoprotéines de haute densité
LDL	lipoprotéines de basse densité
FA	La fibrillation atriale
AMPA	L'acide aminométhylphosphonique
NMDA	acide N-méthyl-D-aspartique
Erk	Extracellular signal-regulated kinases
MAPK	Mitogen-activated protein kinases
ATP	Adénosine triphosphate
IL-8	interleukine – 8
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1
NF-kB	nuclear factor-kappa B
IDM	Infarctus du myocarde
Hcys	Homocystéine
Hhcys	Hyperhomocystéinémie
SAM	S-adénosyl méthionine
MAT	méthionine adénosyl transférase
SAH	S-adénosyl homocystéine
BHMT	bétaïne-homocystéineméthyltransférase
MS	méthionine Synthase
CBS	Cystathionine β -synthétase
THF	Tétrahydrofolate
DHF	Dihydrofolate
FAD	flavine adénine dinucléotide
MTHFR	Méthylène tétrahydrofolate réductase
CGL	cystathionine γ -lyase
DHFR	Dihydrofolate réductase
MTHF	5-Méthyltétrahydrofolate
H ₂ O ₂	peroxyde d'hydrogène
NO	monoxyde d'azote, oxyde azotique, oxyde nitrique
Hcys-TL	homocysteine-thioacetone

Glossaires :

Glossaire	Définition
Anévrisme	Correspond au gonflement d'une artère cérébrale ou à la formation d'un petit sac
HÉMATOME	est une collection de <u>sang</u> se formant dans une cavité naturelle ou à l'intérieur d'un tissu, à la suite d'une <u>hémorragie</u> .
Taux d'incidence	En épidémiologie, le taux d'incidence rapporte le nombre de nouveaux cas d'une pathologie observés pendant une période donnée
Taux de mortalité standardisé (TMS)	Est le taux de mortalité d'une population, ajusté en fonction d'une distribution standard par âge.
Infarctus	Altération d'un tissu, d'un organe par obstruction de l'artère qui assure son irrigation.
Thrombose veineuse	Correspond à un caillot de sang qui se forme dans une veine.
Espace sous-arachnoïdien	Est compris entre la pie-mère et l'arachnoïde. Il est cloisonné par les trabéculations arachnoïdiennes, et contient le liquide céphalo-rachidien (LCR). Cet espace est traversé par les artères cérébrales, les veines corticales ainsi que les nerfs crâniens.
Prévalence	En épidémiologie, La prévalence d'une maladie particulière représente ainsi le nombre de personnes atteintes par cette maladie à un instant donné .
Indice de masse corporelle	Est calculé en divisant le poids par la taille au carré.
Agents thrombolytiques	Désignent une classe de médicaments activant de manière directe ou indirecte le plasminogène en plasmine, le réel agent thrombolytique étant la plasmine.
Molécules bio-actives	Est une molécule (ou ensemble de molécules) issue du vivant pouvant avoir des propriétés bénéfiques sur la santé
Coenzyme	Partie non protéique d'une enzyme, liée à la partie protéique (apoenzyme) de certaines enzymes et indispensable à l'activité de celles-ci.
Cofacteur	Est un composé chimique non protéique, mais qui est nécessaire à l'activité biologique d'une protéine, le plus souvent une enzyme
Régulation 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.
Troubles thymiques	Troubles de l'humeur

Glossaire	Définition
Caspase	Une famille de cystéines protéases bien connues pour leurs rôles centraux au cours de l'apoptose et de l'inflammation.
Astrocyte	sont des cellules gliales du système nerveux central. Elles ont généralement une forme étoilée, d'où provient leur étymologie (origine grec).
Plaque d'athérome	L'athérome correspond à un dépôt graisseux situé sur une partie de la paroi interne des artères. Les plaques d'athérome sont constituées de cellules sanguines et de mauvais cholestérol.
Cytotoxicité	Est la propriété d'un agent chimique ou biologique à être toxique pour les cellules, éventuellement jusqu'à les détruire.
Athérosclérose	Se caractérise par le dépôt d'une plaque essentiellement composée de lipides (on parle d'athérome) sur la paroi des artères.
Néo-antigène	Antigène normalement non exprimé dans l'organisme (antigène induit par des tumeurs).
Thrombomoduline (TM)	Est un protéoglycane présent à la surface de toutes les cellules endothéliales et mésothéliales, où elle exerce une puissante activité anti-anticoagulante.
Oncogène	Un oncogène peut être un gène normal qui a subi une mutation (proto-oncogène)

LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES :

Liste de tableaux :

Tableau 01	Valeurs normales et pathologiques d'homocystéine
Tableau 02	Répartition des patients selon le sexe.
Tableau 03	Répartition des cas et des témoins selon le sexe
Tableau 04	Comparaison de la moyenne d'âge entre les cas et les témoins
Tableau 05	Répartition des cas et des témoins selon les tranches d'âge
Tableau 06	Répartition des cas et des témoins selon l'âge inférieur et supérieur a 50 ans.
Tableau 07	Moyenne d'IMC entre les cas et les témoins
Tableau 08	Répartition des cas et des témoins selon l'IMC.
Tableau 09	Répartition des cas et des témoins selon la consommation de tabac .
Tableau 10	Répartition des cas et des témoins selon la consommation d'alcool .
Tableau 11	Répartition des cas et des témoins selon la sédentarité.
Tableau 12	Répartition des cas et des témoins selon la prise de contraceptifs oraux.
Tableau 13	Répartition des cas et des témoins selon l'HTA
Tableau 14	Répartition des cas et des témoins selon le diabète .
Tableau 15	Moyenne de glycémie entre les cas et les témoins
Tableau 16	Répartition des cas et des témoins selon la glycémie.
Tableau 17	Moyenne de la cholestérolémie entre les cas et les témoins
Tableau 18	Répartition des cas et des témoins selon la Cholestérolémie.
Tableau 19	Moyenne de la triglycéridémie entre les cas et les témoins
Tableau 20	Répartition des cas et des témoins selon la Triglycéridémie.
Tableau 21	Moyenne de HDL cholestérol entre les cas et les témoins.
Tableau 22	Répartition des cas et des témoins selon HDL cholestérol
Tableau 23	Moyenne de LDL cholestérol entre les cas et les témoins
Tableau 24	Répartition des cas et des témoins selon LDL cholestérol
Tableau 25	Moyenne de l'indice d'athérogénicité entre les cas et les témoins
Tableau 26	Répartition des cas et des témoins selon l'indice d'athérogénicité
Tableau 27	La moyenne de CRP entre les cas et les témoins
Tableau 28	La répartition des cas et témoins selon la valeur de CRP
Tableau 29	La moyenne de la vitesse de sédimentation entre les cas et les témoins
Tableau 30	La répartition des cas et témoins selon la vitesse de sédimentation
Tableau 31	La répartition des cas et des témoins selon le bilan d'hémostase
Tableau 32	La moyenne de GB entre les cas et témoin
Tableau 33	La répartition des cas et témoins selon le taux de leucocytes
Tableau 34	La répartition des cas et les témoins selon le taux d'hémoglobine
Tableau 35	La moyenne de l'homocystéine entre les cas et les témoins
Tableau 36	La répartition des cas et des témoins selon le taux de l'homocystéine
Tableau 37	Modèle final au terme de l'analyse multivariée
Tableau 38	Les variables significatives après une analyse multivariée

Liste des figures :

Figure 01	Mécanismes à l'origine de l'interruption de la circulation sanguine
Figure 02	Mécanismes physiopathologiques des AVC
Figure 03	Dépôts de cholestérol sur les parois des artères
Figure 04	Place de l'imagerie dans la prise en charge de l'AVC
Figure 05	Structure de l'homocystéine
Figure 06	Métabolisme de l'homocystéine
Figure 07	Influence de l'homocystéine sur la coagulation du sang et la fibrinolyse
Figure 08	Formation de la plaque d'athérome
Figure 09	Nombre des cas et des témoins dans chaque tranche d'âge

INTRODUCTION :

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC), quelles que soient leurs étiologies, représentent la première cause de handicap chez l'adulte et la deuxième cause de mortalité dans le monde avec plus de **13 millions** de nouveaux cas par an ⁽¹⁾. En 2019, l'OMS a recensé une incidence de **12.22 millions** de personnes qui ont eu un AVC. **6.55 millions** de personnes sont décédées et **143.23 millions** d'années de vie ont été perdues du fait d'un handicap résiduel ou d'un décès lié à un AVC ⁽²⁾.

Selon l'OMS la définition de l'AVC est un développement rapide de signes localisés ou globaux de dysfonction cérébrale avec des symptômes durant plus de 24h, pouvant conduire à la mort, sans autre cause apparente qu'une origine vasculaire. On distingue deux types d'AVC : ischémiques (environ 80%), hémorragiques (environ 20 %) ⁽³⁾.

En cas de survie, environ 75% des patients ayant présenté un AVC déplorent des séquelles, d'importance variable, et selon le type de handicap, il y'a nécessité d'une prise en charge hospitalière ou ambulatoire de ces patients, ce qui impose un très lourd coût à la collectivité.

L'hypertension artérielle, le tabagisme, le diabète et les hyperlipidémies sont les facteurs de risque classiques des AVC ischémiques et leur identification est primordiale pour la prévention ⁽⁴⁾. Par ailleurs plusieurs études ont suggéré qu'un taux élevé d'homocystéine était un facteur aggravant pour le risque d'AVC ischémique ⁽⁵⁾.

L'homocystéine est un acide aminé soufré non protéinogène qui est généré au cours du métabolisme de la méthionine. Les niveaux physiologiques d'Hcy sont déterminés principalement par l'apport alimentaire et le statut vitaminique.

Des taux plasmatiques élevés d'homocystéine peuvent être causés par une carence en vitamine B12 ou en folate et le polymorphisme génétique du méthylène tétrahydrofolate réductase jouent un rôle crucial. L'hyperhomocystéinémie peut être responsable de différentes maladies systémiques et neurologiques ⁽⁶⁾.

L'hyperhomocystéinémie est caractérisée par un taux accru d'homocystéine toxique dans le plasma, un taux élevé d'homocystéine est plus étroitement associé à des complications cardiovasculaires, de maladies neurodégénératives d'athérosclérose, entre autres.

En fait, l'hyperhomocystéinémie a été considérée comme un facteur de risque d'athérosclérose systémique et de maladies cardiovasculaires.(MCV) et elle a été signalée dans de nombreuses maladies neurodégénératives notamment la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et la démence ⁽⁷⁾ y compris les troubles cognitifs et les accidents vasculaires cérébraux⁽⁸⁾.Dernièrement il a également été démontré que l'augmentation de l'homocystéine plasmatique à une éventuelle corrélation avec le cancer⁽⁹⁾.

Des recherches récentes ont suggéré qu'il existe un lien étroit entre l'homocystéine et l'accident vasculaire cérébral, des taux plus élevés d'homocystéine plasmatique ont été observés chez les patients souffrant d'accident vasculaire cérébrale ischémique ⁽⁵⁾.

Dans notre travail de recherche, nous sommes assignés comme objectif la réalisation d'une étude statistique prospective des cas d'AVC pris en charge au niveau du service de neurologie du CHU BLIDA. À partir d'une évaluation du taux de l'homocystéine sanguin chez les malades souffrant d'accident vasculaire cérébral, nous rechercherons l'existence d'une éventuelle relation entre l'hyperhomocystéinémie et cette maladie.

Ainsi notre objectif est de déterminer la fréquence des différents facteurs de risque connus des AVC ischémiques dans notre série de cas.

CHAPITRE I : L'Accident vasculaire cérébral

1. DEFINITION :

Selon l'OMS, Un accident vasculaire cérébral (AVC) est défini comme un déficit neurologique focal parfois global durant plus de 24h de survenance soudaine résultant de l'interruption de la circulation sanguine dans le cerveau, pouvant conduire à la mort, sans autre cause apparente qu'une origine vasculaire⁽⁰³⁾.

En général quand un vaisseau sanguin éclate ou est bloqué par un caillot. Cette interruption entraîne une diminution de l'oxygénation et de l'apport en nutriments au niveau de la zone du cerveau touchée. En raison de l'absence de ces deux substrats, la réduction du flux artériel cérébral est responsable d'une souffrance du parenchyme cérébral et donc d'un mauvais fonctionnement dans le territoire de l'artère occluse.

La gravité de l'AVC dépend de sa localisation et du nombre de zones cérébrales touchées. Deux mécanismes peuvent être à l'origine de l'interruption de la circulation sanguine :

- Dans **80%** des cas, l'AVC est dit « **ischémique** » : si une artère cérébrale est obstruée à cause de la présence d'un caillot de sang, ce qui entraîne une souffrance d'une partie du cerveau qui n'est plus alimentée en sang oxygéné.
- Dans **20%** des cas, l'AVC est dit « **hémorragique** » : si on observe une rupture d'une artère provoquée le plus souvent par une l'hypertension artérielle. Il en résulte un hématome dans le cerveau entraînant là-aussi une souffrance de ce dernier.⁽¹⁰⁾

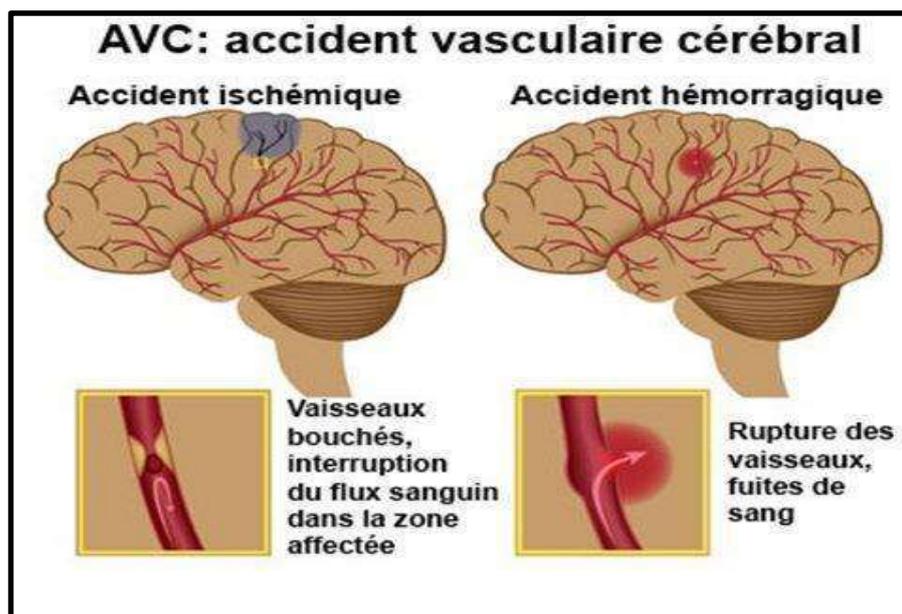


FIGURE 01 : MECANISMES A L'ORIGINE DE L'INTERRUPTION DE LA CIRCULATION SANGUINE ⁽¹¹⁾

2. EPIDEMIOLOGIE :

2-1 CONTEXTE INTERNATIONAL :

L'AVC est une maladie cardiovasculaire majeure à l'échelle internationale, problème de santé publique majeur dans le monde et cause importante de décès (6 millions) et de handicap ⁽¹²⁾. Selon l'OMS, elle constitue la seconde cause de mortalité dans le monde avec une mortalité proportionnelle de près de 12% après la maladie ischémique du cœur qui a occasionné près de 15% des décès en 2013 ⁽¹³⁾; la troisième cause de décès pour les hommes, après l'infarctus du myocarde et les cancers, la deuxième pour les femmes ⁽¹⁴⁾ et la principale cause de mortalité chez les sujets âgés de plus de 60 ans. ⁽¹⁵⁾

15 millions de personnes dans le monde sont atteintes annuellement d'AVC ⁽¹⁶⁾ dont 70% ischémiques et 30% hémorragiques avec une fréquence plus élevée des AVC hémorragiques dans les pays en voie de développement, notamment en Asie, Afrique et Amérique latine où le niveau de sensibilisation à la prévention, au traitement et au soutien serait le plus faible ⁽¹⁷⁾

2-2 CONTEXTE NATIONAL :

Le profil épidémiologique de l'AVC est encore mal décrit dans de nombreux pays en voie de développement dont l'Algérie, du fait de l'absence de données statistiques fiables.

En Algérie, les maladies cérébro-vasculaires représentent plus de 26% des décès enregistrés chaque année. Associés aux accidents cardiovasculaires, les accidents vasculaires cérébraux sont la première cause de décès dans le pays. Selon les données publiées par la Société Algérienne de Neurologie et de Neurophysiologie Clinique (SANNC), présidée par le professeur Arezki Mohamed, l'Algérie enregistre chaque année environ 60 000 nouveaux cas d'AVC. Ces nouveaux cas d'AVC tuent 20 000 personnes chaque année, soit quatre à cinq fois le nombre de victimes d'accidents de la route. Lorsqu'ils ne provoquent pas la mort, ils laissent des séquelles invalidantes irréversibles dans la plupart des cas ⁽¹⁸⁾

En 2018, le service d'épidémiologie du CHU de Blida (Algérie) a mis en place un registre des AVC dans la wilaya de Blida, en partenariat avec le service hospitalo-universitaire de neurologie, dans le même et unique CHU de la wilaya (la source principale d'information pour ce registre). Un rapport a présenté les résultats de la première année de mise en place du registre de l'AVC, notamment les données d'incidence et de mortalité, on note :

- 828 AVC ont été recensés dont 85,1% ischémiques et 13,5% hémorragiques,
- Les nouveaux épisodes ont constitué 70.5% des AVC,
- Le taux d'incidence global des AVC a été de 130.3/100000,
- Le taux standardisé pour l'âge correspondant était de 138.1/100000,
- Le taux d'incidence des hommes (143.6/100000) était significativement supérieur à celui des femmes (116.9/100000) ⁽¹⁹⁾ : RR = 0.81 (IC à 95% : 0.71 ; 0.93) ⁽¹¹⁾,
- L'âge médian de survenue de l'AVC était de 70 ans ⁽²⁰⁾,
- La létalité globale à 28 jours a été de 22.1%,
- Le taux de mortalité global des AVC était de 28.8/100000, tandis que le taux standardisé correspondant était de 29.9/100000,

- Le taux de mortalité standardisé chez les hommes (34.5/100000) était significativement supérieur à celui des femmes (25.3/100000): SMR = 0.73 (IC à 95% : 0.54 ; 0.99) ⁽¹⁹⁾,

La mise en place d'un registre de population dédié aux AVC dans la région de Blida a permis de quantifier son risque de survenue, de décès, et d'alerter sur la charge de morbidité attribuable à ce problème de santé ⁽²⁰⁾.

3. PHYSIOPATHOLOGIE ET CLASSIFICATION :

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) constituent une pathologie très hétérogène avec des causes nombreuses et variées. Ils présentent une physiopathologie différente, selon cette dernière on peut les regrouper en :

3-1 ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX ISCHÉMIQUES (AVCI)

Ils regroupent les AVC par infarctus cérébraux ou constitués (AIC) et les Accidents Ischémiques Transitoires (AIT).

Un AVC ischémique peut se manifester sous forme d'un AVC thrombotique (thrombose d'un large vaisseau et thrombose d'un petit vaisseau), d'un AVC embolique (avec ou sans facteur cardiaque et/ou artériel connu), et d'une hypoperfusion systémique ou d'une thrombose veineuse. ⁽²¹⁾

3-1.1 ACCIDENTS ISCHÉMIQUES CONSTITUES (AIC)

Ils se traduisent par un déficit neurologique correspondant à l'atteinte de la fonction de la zone cérébrale lésée. Représente 80% des AVC. L'ischémie peut être :

3-1.1.1 AVC THROMBOTIQUE :

L'artère qui fournit du sang dans le cerveau forme des caillots (coagulant) de sang (thrombus). Il peut affecter les grandes artères (basilaire, cérébrale antérieure, cérébrale postérieure, vertébrale droite et gauche et carotide droite et gauche), ou les petites artères dans les ganglions de la base et le pont causés par une pression artérielle élevée (infarctus lacunaire) ⁽²²⁾

3-1.1.2 AVC EMBOLIQUE :

Des caillots de sang ou d'autres substances (matières grasses) se déplacent de n'importe où vers le cerveau à travers la circulation sanguine dans l'artère qui peut provoquer un blocage du flux sanguin. Ces blocages appelés embolies qui créent un AVC embolique. ⁽²²⁾

3-1.1.3 AVC LACUNAIRE :

Également connus sous le nom d'infarctus du "watershed", les AVC ou infarctus lacunaire correspondent classiquement à un petit infarctus cérébral de siège profond, dont le mécanisme

est une occlusion d'une petite artère perforante intracrânienne, liée à une microangiopathie hypertensive. Les infarctus lacunaires intéressent donc, avant tout, des sujets hypertendus ⁽²²⁾

3-1.2 ACCIDENTS ISCHÉMIQUES TRANSITOIRES (AIT) :

L'AIT est un épisode bref de dysfonctionnement neurologique qui représente environ 20% des AVC. La présentation clinique différencie l'AIC de l'AIT puisqu'un accident ischémique transitoire est défini par des symptômes d'une durée inférieure à 1 heure, traduisant l'ischémie cérébrale. Au-delà de ce délai, il sera considéré comme constitué.

La définition de ce délai est arbitraire. La traduction clinique dépend aussi de la zone lésée et l'imagerie cérébrale sera le plus souvent normale.

Les AVC ischémiques peuvent être relevés de plusieurs mécanismes ⁽²³⁾ :

- **Artériel :**
 - Microangiopathie : Athérosclérose (sténose, thrombose ou embolie à partir d'une plaque d'athérome)
 - Embolie d'origine cardiaque (cardiopathie fonctionnelle type fibrillation auriculaire ou morphologique type endocardite)
 - Maladie des petites artères (microangiopathie ou lacune)
 - Causes rares : coagulopathies acquises ou congénitales, hémopathies, maladies métaboliques.
- **Veineux :** plus rarement d'une thrombose veineuse cérébrale (0.5 à 1% des AVC)

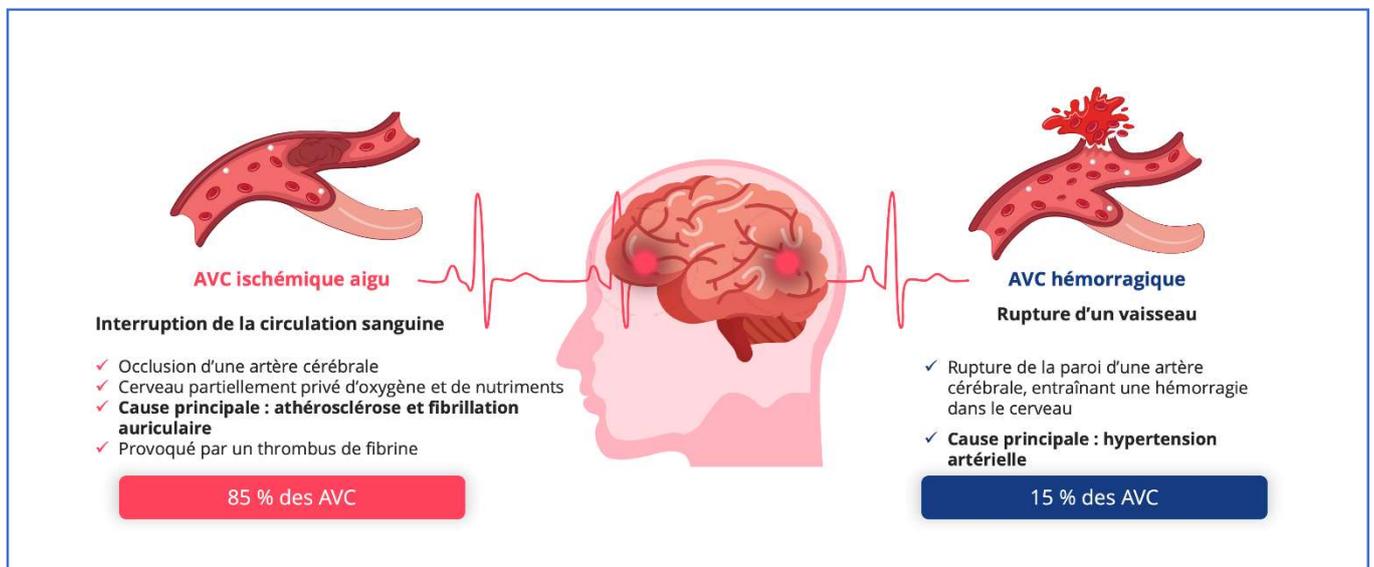


FIGURE 02 : MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DES AVC ⁽²⁴⁾

3-2 ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX HEMORRAGIQUES (AVCH)

L'AVC hémorragique est une forme moins commune représentant 15% des AVC.

La mort du tissu cérébral est due à un saignement causé par la rupture d'un vaisseau, L'hypertension artérielle ou un traumatisme peut provoquer la rupture de l'anévrisme est responsable de 10% des AVC.

La rupture d'anévrisme est responsable également de 50% des AVC entraînant la mort chez les personnes jeunes (de moins de 45 ans). Une malformation des vaisseaux sanguins du cerveau, qui présente le plus souvent dès la naissance, augmente les risques d'AVC hémorragique.

AVCH regroupe des hématomes parenchymateux qui sont la forme la plus fréquente , et l'hémorragie méningée est moins fréquente .

3-2.1 HEMATOME CEREBRAL PARENCHYMATEUX

L'hémorragie intra parenchymateuse est définie par une irruption de sang au sein du parenchyme cérébral, consécutif à la rupture d'un vaisseau intracrânien.

3-2.2 HEMORRAGIE SOUS-ARACHNOÏDIENNE (HSA)

L'hémorragie sous-arachnoïdienne (ou méningée) est due à la rupture d'un anévrisme sacciforme dans l'espace sous-arachnoïdien. ⁽²⁵⁾

La distinction précoce de l'AVC ischémique constitué d'un AVC hémorragique est essentielle pour la prise en charge du patient.

4. FACTEURS DE RISQUE :

4-1 FACTEURS DE RISQUE NON MODIFIABLES :

4-1.1 AGE :

C'est un facteur de risque majeur, 60 % des cas surviennent après 65 ans , de manière moins fréquente, il peut survenir chez les jeunes (15% pour les moins de 50 ans), une personne âgée de plus de 85 ans à 4 fois plus de risque de présenter un AVCI que la population générale. L'incidence de l'AVCH augmente aussi avec l'âge, mais à un degré moindre. À noter qu'un AVC peut survenir à tout âge. En revanche, l'âge n'est pas prédictif de la fonction future après un AVC, celle-ci étant due à la présence d'une déficience intellectuelle, mais aussi clinique et fonctionnelle ⁽²⁶⁾

4-1.2 SEXE :

La prévalence et l'incidence des infarctus cérébraux sont plus importantes chez l'homme que chez la femme. Il existe une exception pour les femmes de 35 à 44 ans et pour celles âgées de plus de 85 ans, chez lesquelles on note une discrète supériorité de l'incidence par rapport aux

hommes. Des facteurs tels que la prise de contraceptifs oraux et la grossesse peuvent expliquer l'augmentation de l'incidence chez la femme jeune ⁽²⁷⁾ .

4-1.3 ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX :

Un sujet ayant des antécédents familiaux d'AVC a un risque accru d'accident cérébral vasculaire. La génétique peut influencer la survenue d'AVC, avec des mécanismes différents : le gène ApoE4 favorise l'athérome, certains facteurs de risque ont un déterminisme génétique ⁽²⁸⁾ ..

4-2 FACTEURS DE RISQUE MODIFIABLES :

4-2.1 HYPERTENSION ARTÉRIELLE (HTA):

Selon la définition de l'OMS, l'hypertension est une pression artérielle systolique persistante supérieure à 140 mm Hg et/ou une pression artérielle diastolique supérieure à 90 mm Hg, cette valeur doit être retrouvée à plusieurs consultations et elle doit être confirmée au cours d'au moins 3 consultations différentes (2 mesures à chaque consultation au cours d'une période de 3 à 6 mois) ⁽²⁹⁾

L'hypertension artérielle entraîne des anomalies structurelles des artères qui perfusent irriguent le cerveau, le cœur, les reins et d'autres organes, augmentant le risque d'accident vasculaire cérébral, d'ischémie, de maladie artérielle des membres inférieurs et d'insuffisance rénale chronique.

C'est le plus important des facteurs de risque d'infarctus et d'hématome cérébral dans les deux sexes et quel que soit l'âge, elle multiplie le risque d'infarctus cérébral par 4 et le risque d'hématome par 10 .⁽³⁰⁾

4-2.2 DIABÈTE :

Le diabète est l'un des désordres médicaux les plus communs, qu'il s'agit du type 1 ou type 2, c'est un facteur de risque multipliant le risque relatif d'AVC par 2 à 5 chez le diabétique avec un risque de 1,5% par an. ⁽³¹⁾ Conduisant à une dégénérescence vasculaire à long terme bien répertoriée, le diabète augmente l'âge de survenue de l'AVC et altère le pronostic.⁽³²⁾

Peut également être considéré comme un facteur non modifiable, car la correction de la glycémie ne réduit pas le risque relatif d'AVC chez le diabétique.

4-2.3 TABAC :

Chez l'homme comme chez la femme, fumer augmente le risque d'AVC de 2 fois en fonction de la consommation quotidienne. Il endommage le cœur et les vaisseaux sanguins .la nicotine, en plus d'être additive, peut augmenter la tension artérielle. Le monoxyde de carbone provenant du tabagisme réduit à son tour la quantité d'oxygène atteignant les tissus de l'organisme. Le CO

et le stress oxydatif sont à l'origine de la dysfonction endothéliale, de la plaque d'athérosclérose et de la thrombose impliqués dans les complications cardiovasculaires. ⁽³³⁾

4-2.4 ALCOOL :

La consommation chronique et excessive d'alcool augmente le risque d'AVC.

Le taux de récurrence d'infarctus cérébral est cependant bien plus élevé en cas d'antécédent de forte consommation d'alcool. Par ailleurs l'alcool perturbe la production hépatique des facteurs de coagulation et augmente le risque d'AVC hémorragique. ⁽³⁴⁾

4-2.5 HYPERLIPIDÉMIE :

L'hypercholestérolémie est un facteur de risque établi pour l'AVC. L'excès du cholestérol s'accumule sur les parois des artères sous forme de dépôts graisseux, ce dernier, avec le temps il va ralentir ou bloquer la circulation du sang.

Une hyperlipidémie fait référence à des taux élevés de cholestérol total et LDL souvent appelé "le mauvais cholestérol" en raison de son rôle dans le développement de l'athérosclérose qui peut entraîner une maladie coronarienne et un AVC ischémique. ⁽³⁵⁾

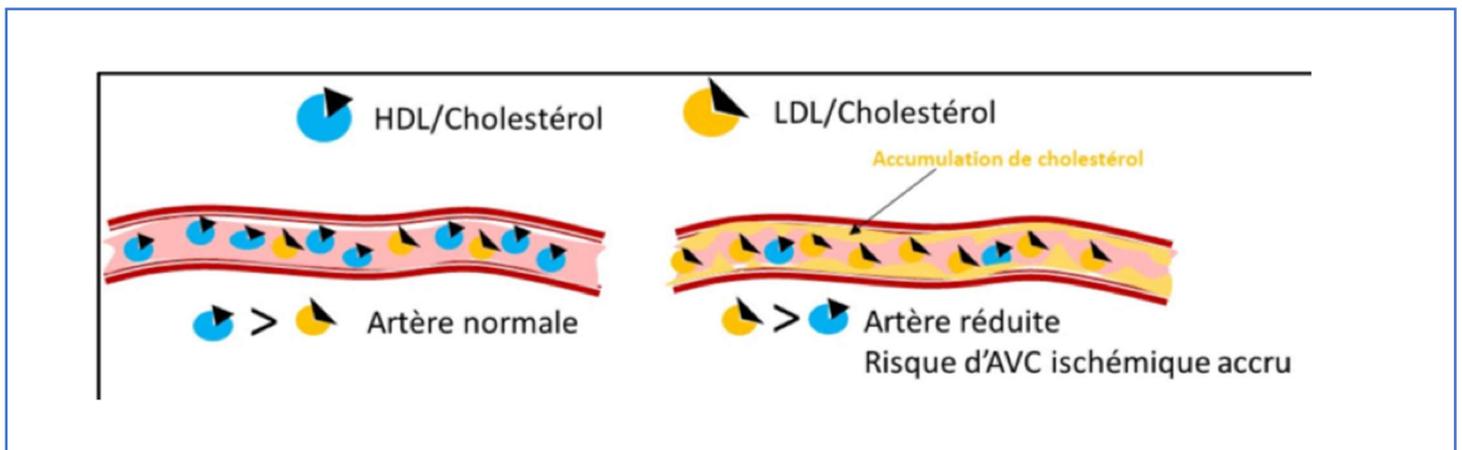


FIGURE 03 : DÉPÔTS DE CHOLESTÉROL SUR LES PAROIS DES ARTÈRES ⁽³⁶⁾

4-2.6 OBÉSITÉ :

L'obésité est définie comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé et est reconnue comme une « maladie » par l'OMS

Une personne est considérée obèse si son indice de masse corporelle IMC est supérieur à >30 KG/m². Il a été démontré que la perte du poids est associée à une diminution de la pression artérielle, à une diminution du taux de cholestérol LDL, et d'autres facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral ⁽³⁷⁾

4-2.7 CONTRACEPTIFS ORAUX :

Les contraceptifs oraux sont associés à un risque cérébral accru avec un risque relatif de 2 à 4. Le risque est d'autant plus important du fait de la forte dose, et lorsqu'une femme fume cela est multiplié par 5. Ce risque disparaît dès que la femme arrête de prendre la pilule.

Chez les patientes ménopausées, l'hormonothérapie substitutive œstrogénique ou progestative seule était associée à une augmentation de 29 % du risque ischémique ⁽³⁸⁾

4-2.8 SÉDENTARITÉ :

C'est un facteur de risque indépendant, mais surtout aggravant d'autres facteurs de risque très souvent associés : HTA, diabète, dyslipidémies. ⁽³⁹⁾

4-2.9 HYPERHOMOCYSTEINEMIE :

L'hyperhomocystéinémie correspond à des niveaux élevés d'homocystéine et elle est associée à un certain nombre de maladies.

Une association entre des taux sanguins élevés d'homocystéine et l'infarctus cérébral a été démontrée par plusieurs études observationnelles qui ont trouvé une relation de dose entre le risque d'infarctus cérébral et des taux élevés d'homocystéine en présence de la mutation homozygote du gène de la MTHFR.

La supplémentation en folate est associée à un risque d'IC réduit de 18 %.⁽⁴⁰⁾

5. LES SIGNES CLINIQUES :

Les signes cliniques sont plus en fonction du territoire artériel touché et de la sévérité de l'atteinte que de la nature elle-même de l'AVC. Ainsi, qu'importe la catégorie d'AVC il est possible d'observer les signes cliniques suivants :

➤ **Troubles de la vision :**

Une perte de la vision d'un œil (cécité unilatérale) ou de la moitié du champ visuel pour chaque œil (hémianopsie), ou encore une vue double (diplopie) . ⁽⁴¹⁾

➤ **Troubles de l'équilibre ou troubles moteurs :**

Perte soudaine de l'équilibre, trouble de la coordination des membres(ataxie), une faiblesse musculaire, une paralysie d'un (ou plusieurs) membre ou du visage, le plus souvent d'un seul côté du corps (hémiplégie), sensation vertigineuse ⁽⁴¹⁾.

➤ **Troubles du langage :**

Perte totale ou partielle de la capacité de parler et /ou de comprendre le langage (aphasie d'expression et/ou de compréhension). Perturbations de l'élocution, difficulté à articuler (dysarthrie)⁽⁴¹⁾.

➤ **Troubles sensitifs :**

Perte de sensibilité ou un engourdissement d'un ou plusieurs membres ou du visage ⁽⁴¹⁾ .

➤ **Autres :**

Trouble de la vigilance, jusqu'au coma.Céphalées brutales, intenses et inhabituelles.

6. DIAGNOSTIC :

Le diagnostic d'AVC est posé devant la clinique (déficit neurologique focal d'apparition brutale), et des examens complémentaires peuvent orienter les médecins à poser le diagnostic et à différencier les accidents ischémiques et hémorragiques.

6-1 ANAMNÈSE (PATIENT OU MEMBRES DE LA FAMILLE) :

Permet de spécifier :

- L'heure de survenue et le mode d'installation du déficit,
- Le ou les déficits initiaux et leur évolution,
- Tout signe d'accompagnement ou symptôme inhabituel (maux de tête inhabituels) au cours des derniers jours ou semaines,
- Contexte : antécédents cardiovasculaires et facteurs de risque d'athérosclérose, traitements actuels ; rachis cervical ou traumatisme crânien ; fièvre, ... ⁽⁴²⁾

6-2 L'EXAMEN :

L'examen neurologique confirme le déficit, précise la topographie et localise la zone atteinte, l'examen cardiovasculaire et l'examen général précisent le contexte étiologique.

6-3 L'IMAGERIE CÉRÉBRALE :

Une TDM cérébrale, une IRM doivent être effectuées dès que possible, elle permet de différencier entre l'AVC hémorragique et l'AVC ischémique. Elle initie l'étiologie et le diagnostic différentiel et permet de vérifier la cohérence anatomoclinique du tableau.

➤ **La TDM cérébrale :**

La tomодensitométrie cérébrale se fait sans injection de produit de contraste, réalisé en urgence, reconnaît la lésion hémorragique sous forme d'une zone spontanément hyperdense.

Les lésions ischémiques ne se traduisaient pas (au stade initial) ou apparaissent comme des zones hypodenses (après 24 heures). Cependant, la TDM cérébrale peut identifier des signes précoces d'ischémie cérébrale tels qu'un effacement du noyau lenticulaire ou de la capsule externe par dédifférenciation substance blanche/substance grise, un effacement des sillons corticaux, une hypodensité systématisée au territoire artériel ou une hyperdensité au sein de l'artère occluse témoignant de la présence du thrombus (sylvienne blanche). . Il doit être fait avant de commencer tout traitement spécifique ⁽⁴³⁾

➤ **L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (L'IRM) :**

L'IRM est le test de référence qui doit être réalisé immédiatement, car elle est plus efficace. En effet, dès la première heure, l'IRM permet d'identifier les caractéristiques ischémiques ou hémorragiques et récentes ou anciennes d'un AVC. La séquence permet également d'évaluer l'étendue de la zone infarctée et la gravité de la lésion. Cependant, au-delà de son utilité, l'IRM a ses limites : 10 à 20 % des patients ne peuvent pas la réaliser en raison de contre-indications

(stimulateurs cardiaques, sonde d'entraînement électro systolique, neurostimulateurs, ferromagnétisme intraoculaire à corps étranger et certain clips vasculaires) ou de claustrophobie⁽⁴⁴⁾.

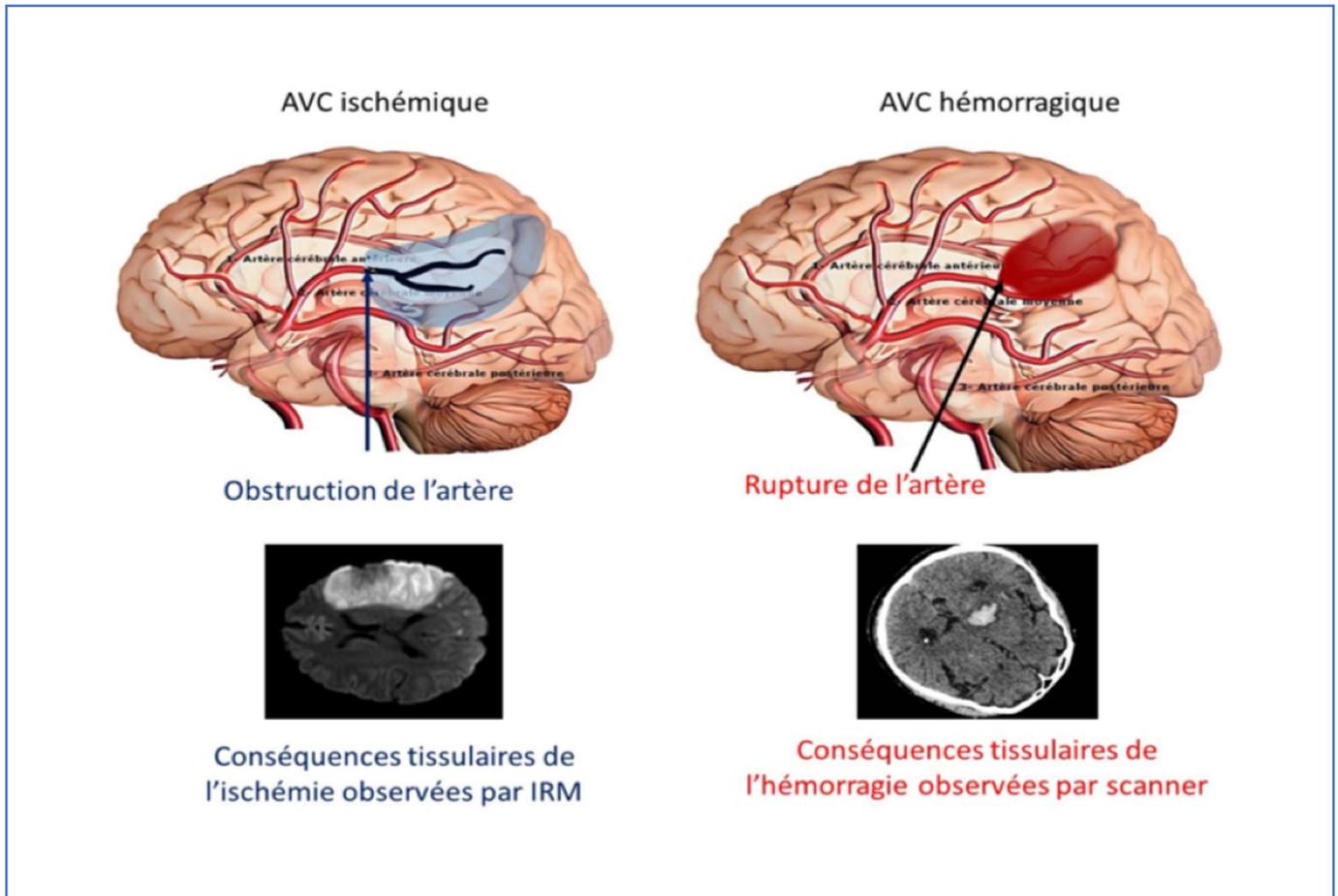


FIGURE 04 : PLACE DE L'IMAGERIE DANS LA PRISE EN CHARGE DE L'AVC⁽⁴⁵⁾

6-4 ÉLECTROCARDIOGRAMME ET ÉCHOGRAPHIE CARDIAQUE :

Ces examens permettent d'identifier une possible origine cardiaque de l'accident. Il faut savoir qu'entre 20 et 30% des accidents vasculaires ischémiques ont pour origine la migration d'un caillot depuis le cœur vers le cerveau⁽⁴⁶⁾.

6-5 BILAN BIOLOGIQUE :

L'analyse du sang aide également à examiner les accidents vasculaires cérébraux, par exemple, un test de glycémie, d'hémoglobine glyquée en cas de diabète, la CRP (c réactive protéine), VS, ionogramme, le fibrinogène, FNS, le TCA (temps de céphaline activé), le temps de Quick, le bilan lipidique (cholestérol, les triglycérides, HDL, LDL), le bilan hépatique et le bilan rénal.⁽⁴⁷⁾

7. PRISE EN CHARGE

L'AVC est une urgence diagnostique et thérapeutique définie par les trois principaux critères d'une urgence médicale : apparition soudaine, mauvais pronostic et probabilité d'amélioration avec un traitement immédiat.

La prise en charge optimale est basée sur 3 étapes :

- Le Diagnostic.
- La prise en charge durant la phase aiguë
- La prise en charge en post AVC.

La prise en charge a pour but d'identifier les symptômes cliniques de l'AVC afin d'orienter le plus rapidement possible les patients vers les services hospitaliers et, si possible, vers une unité neurovasculaire (UNV). L'objectif est alors de limiter au maximum la propagation des lésions cérébrales et les séquelles éventuelles, et ce grâce à un diagnostic et des soins précoces. De plus, l'objectif de la prise en charge est d'identifier les facteurs de risque et de réadaptation du patient.

7-1 DIAGNOSTIC :

Voir point 6 pages 12.

7-2 LA PRISE EN CHARGE DURANT LA PHASE AIGÜE :

Pendant la phase aiguë, nous avons certaines limites sur les conséquences et la prévention de la survenue de complications qui peuvent exacerber les lésions ischémiques et aggraver le pronostic vital et fonctionnel⁽⁴⁸⁾.

7-2.1 MESURES GÉNÉRALES :

- S'assurer l'absence d'une menace vitale immédiate., Les paramètres vitaux doivent être régulièrement surveillés, un électrocardiogramme et des prélèvements biologiques comprenant un bilan complet sont réalisés en urgence s'ils n'ont pas été faits en préhospitalier. Un monitoring de la pression artérielle, du rythme cardiaque et de la saturation en oxygène ainsi qu'une surveillance de la température sont réalisés.
- Les troubles de la déglutition doivent être systématiquement recherchés. En cas de troubles de la déglutition, l'alimentation orale doit être interrompue et remplacée par une alimentation par sonde naso-gastrique adaptée à l'état nutritionnel.
- Les antipyrétiques tels que le paracétamol sont recommandés pour une température corporelle $> 37,5^{\circ}\text{C}$ ⁽⁴⁹⁾.
- L'équilibre hydroélectrolytique doit être surveillé et les anomalies corrigées .
- La glycémie doit être surveillée régulièrement en raison d'anomalies glycémiques préexistantes qui peuvent être aggravées à la phase aiguë de l'AVC et influencer le pronostic fonctionnel⁽⁵⁰⁾.

7-2.2 TRAITEMENT DE L'AVC ISCHÉMIQUE :

7-2.2.1 TRAITEMENT THROMBOLYTIQUE DE L'AVC ISCHÉMIQUE (THROMBOLYSE) :

L'administration précoce d'une thérapie thrombolytique (4 heures et demi après le début des symptômes) dans l'AVC ischémique est basée sur le concept d'une restauration précoce de la circulation dans la zone affectée, par la revascularisation d'une artère intracrânienne occluse, permettant la préservation du tissu neuronal endommagé ⁽⁵¹⁾ La restauration de la fonction neuronale réduit les déficits neurologiques cliniques.

7-2.2.2 TRAITEMENT ANTITHROMBOTIQUE DE L'AVC ISCHÉMIQUE :

Un traitement antiplaquettaire par aspirine est recommandé le plus tôt possible (avant 48 heures) après un AVC ischémique artériel, sauf si un traitement thrombolytique est prévu. Si l'aspirine est contre-indiquée, le clopidogrel peut être utilisé.

L'utilisation systématique d'héparine (héparine non fractionnée, HBPM) n'est pas recommandée à la phase aiguë de l'AVC ischémique, y compris dans la fibrillation auriculaire non valvulaire. Elle peut être utilisée dans certaines indications, où il existe un risque élevé d'événements thromboemboliques récurrents ou prolongés.

7-2.3 TRAITEMENT DE L'AVC HÉMORRAGIQUE :

Il dépend de la cause de l'hématome, de sa localisation et de sa taille. Lors de certains hématomes intracérébraux, l'évacuation de l'hématome sera nécessaire. Lors de la rupture d'un anévrisme artériel ou d'une malformation artérioveineuse, le traitement consistera soit à colmater la brèche faite dans la paroi des vaisseaux en injectant un produit stoppant le saignement, c'est ce qu'on appelle l'embolisation, soit à mettre un clip chirurgical (sorte de petite agrafe) pour fermer le sac formé par l'anévrisme. ⁽⁵²⁾

7-2.4 TRAITEMENT CHIRURGICAL :

La craniotomie est discutée dans des cas particuliers d'hémorragie intracérébrale rare, d'infarctus cérébelleux et d'infarctus hémisphérique malin.

7-2.5 INDICATIONS DE LA PRISE EN CHARGE EN RÉANIMATION MÉDICALE

Les indications de la prise en charge en réanimation sont rares :

- Traitement des comorbidités sévères curables chez les patients ayant un bon pronostic neurologique, telles que pneumopathie de déglutition, embolie pulmonaire.
- Hypertension intracrânienne si un geste chirurgical est envisageable .
- Situations neurologiques instables et réversibles, telles que thromboses veineuses cérébrales avec troubles de conscience, état de mal épileptique, éclampsie.

7-2.6 LA KINESITHERAPIE MOTRICE

La kinésithérapie motrice et précoce doit être démarrée le plus tôt possible ainsi que les soins et la prévention des escarres.

Dans un premier temps, les kinésithérapeutes se concentrent sur les fonctions les plus élémentaires, indispensables à l'autonomie quotidienne (être assis ou debout, marcher, parler, manger, etc.). La rééducation progresse en fonction des progrès de chacun lorsque l'autonomie dans les activités de la vie quotidienne est acquise ⁽⁵³⁾

7-2.7 TRAITEMENTS A LONG TERME :

L'objectif du traitement est de prévenir les récurrences et de redonner au patient son autonomie maximale

- Dans le cas des AVC ischémiques, un traitement par des antiagrégants plaquettaires voire par des anticoagulants est nécessaire.
- Le traitement antihypertenseur est souvent indispensable pour tous les AVC (ischémiques et hémorragiques). Quoi qu'il en soit, il est nécessaire de contrôler autant de facteurs de risque cardiovasculaire que possible.

Après un AVC, les difficultés disparaissent spontanément grâce à la capacité du cerveau à se réorganiser : c'est ce qu'on appelle la plasticité. L'étendue de la récupération est imprévisible, mais débute classiquement par une phase de progrès très rapide qui dure de quelques jours à 3 mois après un AVC. Puis entre dans une phase de progrès plus lents.

La récupération après un AVC peut être longue et certaines fonctions récupèrent plus rapidement que d'autres. ⁽⁵⁴⁾

7-3 PRISE EN CHARGE EN POST-AVC

La prise en charge en post-AVC est pluridisciplinaire ⁽⁵⁵⁾. Cette dernière concerne :

- La réadaptation fonctionnelle, entre le médecin de médecine physique et de réadaptation et les autres intervenants paramédicaux (kinésithérapeutes, orthophonistes, ergothérapeutes).
- La dimension psychologique, entre le psychiatre et le psychologue.
- Les actes de soins et l'éducation thérapeutique du patient (ETP), entre les infirmiers et les aides-soignants à domicile.

L'objectif est de mesurer les complications et d'apporter un traitement ou une compensation. Certains patients peuvent ainsi présenter des :

- Troubles de la déglutition.
- Douleurs.
- Spasticité.
- Troubles vésico-sphinctériens.
- Escarres chez les patients alités chroniques.
- Troubles de l'humeur.
- Epilepsie.

L'identification des facteurs de risque est essentielle dans la prise en charge de l'AVC lui-même⁽⁵⁶⁾

8. PRÉVENTION :

L'objectif global est de diminuer le nombre de décès ou de la dépendance chez les patients victimes d'AVC, d'où la nécessité de plusieurs actions, dont :

- Prise en charge de tout patient victime d'AVC ou d'AIT dans un réseau régional coordonné.
- Réduire le délai entre le premier symptôme et l'accès à une plateforme technologique d'imagerie, de préférence IRM.
- Améliorer la prévention, l'information et la formation sur les facteurs de risque.
- Contribuer à l'accompagnement des soignants.

L'Organisation mondiale de la santé les divise en trois catégories : la prévention primaire, secondaire et tertiaire. ⁽⁵⁷⁾

8-1 LA PRÉVENTION PRIMAIRE :

La prévention primaire des AVC s'adresse aux personnes qui n'ont jamais subi d'AVC auparavant. Il s'agit d'un ensemble d'actions visant à réduire l'incidence d'une maladie dans une population et donc à réduire l'apparition de nouveaux cas. En d'autres termes, nous agissons avant que les problèmes de santé ne surviennent pour prévenir les poussées de maladies. Il repose sur deux niveaux :

- Promouvoir un mode de vie sain, à ce niveau ciblant certains facteurs de risque associés aux maladies cardiovasculaires.
- Éducation des patients à risque, information évoquant des symptômes d'AVC (critères FAST visage, bras, langage, temps). ⁽⁵⁸⁾

Les mesures les plus efficaces dans ce contexte sont : Les interventions sur le mode de vie se sont révélées efficaces pour réduire le risque d'AVC. Il s'agit d'une étape importante dans une stratégie de prévention basée sur :

8-1.1 HYPERTENSION ARTÉRIELLE (HTA) :

La prévention, la détection et le contrôle de l'hypertension sont les pierres angulaires de la prévention primaire des AVC. En fait, avec un traitement efficace, la morbidité et la mortalité par AVC peuvent être réduites de 35 à 40 %. L'objectif est d'atteindre des valeurs normales (<140/90 mm/Hg) par des changements de mode de vie et/ou par l'initiation d'un traitement médicamenteux. ⁽⁵⁹⁾

8-1.2 SEVRAGE TABAGIQUE :

L'arrêt du tabac est une étape essentielle dans la prévention des AVC. Il se déroule en trois étapes. Tout d'abord, fournissez des informations sur les risques associés au tabagisme, comme indiqué ci-dessus. Deuxièmement, la dépendance à la nicotine a été évaluée à l'aide du test de

Fagerström. Enfin, sur la base des résultats du test, commencez à arrêter de fumer. L'aide au sevrage tabagique repose sur :

- Les substituts nicotiques de première intention pour les patients dépendants, par des substituts nicotiques (timbres, gomme, pastilles, inhalateurs).
- Fourni des soins professionnels aux personnes fortement dépendantes ou souffrant de codépendances ou d'anxiété et de dépression
- L'arrêt de cigarette réduit rapidement le risque d'accident vasculaire cérébral, et 2 à 4 ans après avoir arrêté, le risque supplémentaire est quasi nul⁽⁶⁰⁾

8-1.3 REGIME DIETETIQUE :

D'une part, les mesures diététiques doivent pouvoir atteindre l'objectif thérapeutique de LDL-cholestérol < 1 g/L voire 0,7 g/L chez certaines personnes. D'autre part, ces mesures visent à réduire le surpoids ou l'obésité souvent associés à d'autres facteurs de risque (hypertension, diabète), cette prise en charge est difficile, mais indispensable, et la perte de poids est associée à une diminution des complications cardiovasculaires avec une alimentation riche en fruits et une consommation hebdomadaire légale de poisson.⁽⁶¹⁾

8-1.4 EXERCICE PHYSIQUE :

L'activité physique doit être adaptée à l'âge et à l'état général du patient, équivalente à une marche rapide de 30 minutes par jour.

8-1.5 ABAISSER LE CHOLESTÉROL :

L'objectif de cholestérol dépend du niveau de risque cardiovasculaire tel que déterminé par l'index SCORE⁽⁶²⁾

8-2 LA PRÉVENTION SECONDAIRE :

La prévention secondaire consiste à éviter les récurrences chez les patients victimes d'AVC. Agir sur les facteurs de risque peut être aussi efficace que la prévention primaire. Il s'agit d'une série d'actions visant à stopper la progression de la maladie ou à éliminer les facteurs de risque. La prévention secondaire dépend donc de la cause de l'AVC identifiée lors de l'évaluation étiologique :

8-2.1 MÉDICAMENTS POUR LA TENSION ARTÉRIELLE :

En association aux mesures diététiques vues précédemment, le traitement médicamenteux antihypertenseur doit être instauré pour atteindre l'objectif tensionnel.

8-2.2 TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX POUR CONTRÔLER LES LIPIDES SANGUINS :

Pour les patients en prévention secondaire, il est important d'avoir une cible plus exigeante, car il y a un plus grand besoin d'éliminer les facteurs de risque. Le traitement par statine peut être

initié sur la base d'une évaluation étiologique et de données biologiques. Les hypolipémiants fortement dosés, voire combinés, doivent être envisagés au cas par cas et ne doivent pas compromettre la bonne tolérance et la bonne observance du traitement. ⁽⁶²⁾

8-2.3 MÉDICAMENTS POUR CONTRÔLER LA GLYCÉMIE :

Bien qu'il n'ait pas été démontré qu'un contrôle strict de la glycémie chez les personnes atteintes de diabète soit associé à un risque réduit d'accident vasculaire cérébral, cette pratique devrait être encouragée en raison de ses avantages pour les autres complications du diabète. La cible d'hémoglobine glyquée (HbA1c) est < 6,5 %, mais peut varier selon l'âge du patient. ⁽⁶³⁾

8-2.4 TRAITEMENT ANTITHROMBOTIQUE ET ANTICOAGULANTS :

Selon la cause, le traitement est débuté en phase aiguë. La FA doit être maintenue à vie lorsqu'elle survient pour prévenir le risque d'AVC récurrent. En raison du caractère potentiellement iatrogène de ces traitements, des outils destinés aux patients peuvent être utilisés lors de l'entretien en pharmacie à la sortie du patient. ⁽⁶⁴⁾

8-3 LA PRÉVENTION TERTIAIRE :

La prévention tertiaire est un ensemble d'actions visant à réduire les éventuelles complications ou récurrences dans une population. En d'autres termes, nous agissons lorsqu'un problème de santé est déclaré, et à ce stade, il est important de réduire l'invalidité chronique due à une pathologie ou à un traitement. Le but de cette approche de l'AVC est d'améliorer la santé et la qualité de vie des patients victimes d'AVC et de prévenir la récurrence de l'AVC. ⁽⁶⁵⁾

CHAPITRE II : l'Homocystéine

1. DÉFINITION DE L'HOMOCYSTEINE :

L'homocystéine (Hcy) est un acide aminé soufré non protéinogène, qui joue un rôle central dans le métabolisme de deux autres acides aminés, la méthionine et la cystéine, et ses concentrations plasmatiques dépendent de cofacteurs tels que l'acide folique, les vitamines B12 et B6. Son nom provient de sa structure analogue avec la cystéine, cet autre acide aminé ayant un groupement méthylène –CH2– en moins⁽⁶⁶⁾.

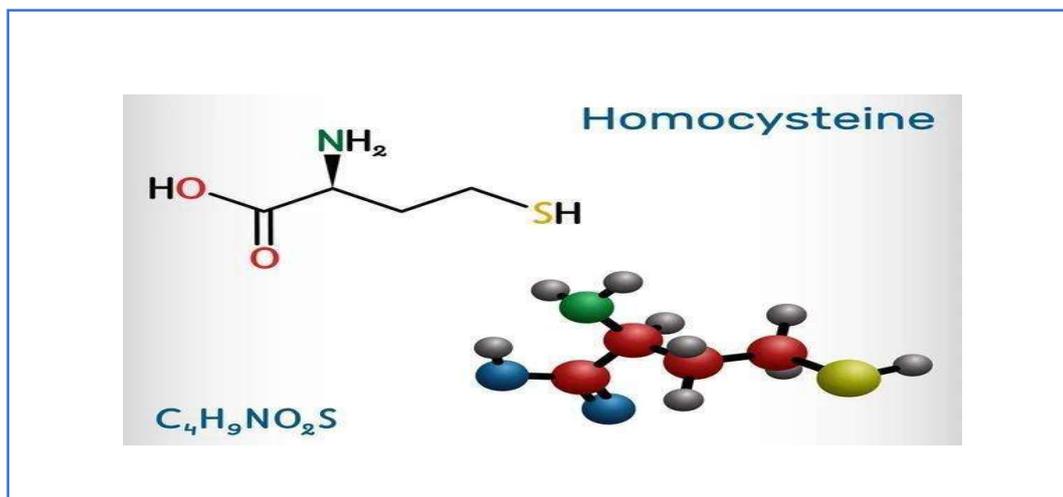


FIGURE 05 : STRUCTURE DE L'HOMOCYSTEINE⁽⁶⁷⁾

2. LE MÉTABOLISME DE L'HOMOCYSTEINE :

L'homocystéine (Hcy) est un acide aminé soufré dérivé de la déméthylation de la méthionine alimentaire. Son métabolisme se produit principalement dans le foie et les reins par deux voies: la voie de **reméthylation** et la voie de **Transsulfuration**⁽⁶⁸⁾.

Le métabolisme de l'Hcy est régulé par des interactions entre facteurs génétiques⁽⁶⁹⁾ et nutritionnels, et dépend largement des apports alimentaires en vitamines B : vitamine B9 (folate), vitamine B12 (cobalamine), vitamine B2 (riboflavine), vitamine B6 (pyridoxine), choline et bétaïne⁽⁶⁹⁾ ⁽⁷⁰⁾. Une carence de l'un de ces micronutriments peut entraîner des perturbations du métabolisme de l'Hcy et de son accumulation.

2-1 VOIE DE SYNTHÈSE DE L'HOMOCYSTEINE :

La méthionine (Met) est un précurseur de la S-adenosyl méthionine (SAM) aussi connue comme AdoMet et SAME, un métabolite synthétisé par la méthionine adényltransférase (MAT). Il transfère le fragment adénosine de l'ATP à l'atome de soufre de la méthionine. La SAM est le donneur universel de groupements méthyles nécessaires pour la synthèse d'acides nucléiques, des phospholipides, de la créatine, de polyamines et la méthylation de nombreuses molécules bioactives⁽⁷¹⁾. La S-adenosyl homocystéine (SAH) est le produit de déméthylation des réactions de méthylation et elle est hydrolysée en homocystéine et adénosine.

2-2 VOIE DE TRANSFORMATION ET CATABOLISME DE L'HOMOCYSTEINE

L'homocystéine peut être métabolisée de deux façons distinctes :

2-2.1 REMETHYLATION

Dans la voie de reméthylation, deux réactions enzymatiques distinctes assurent la reméthylation de l'Hcy en méthionine afin d'éviter son accumulation, mais aussi à transférer les donneurs de méthyles nécessaires à la régulation de différents substrats comme les phospholipides, les protéines, l'ADN, l'ARN, la créatine, la carnitine, la myéline, les catécholamines et les polysaccharides. C'est un système de conservation de celle-ci et qui peut être assurée par deux voies métaboliques distinctes :

Une voie mineure, au niveau du foie essentiellement catalysé par la bêtaïne-homocystéine méthyle transférase (BHMT) : qui utilise la bêtaïne comme donneur de méthyle et libère la diméthyle-glycine⁽⁷³⁾

Une voie majeure, ubiquitaire, catalysée par la méthionine Synthase (MS), dont le cofacteur est la vitamine B12. Cette enzyme synthétise la méthionine en fixant sur l'homocystéine un groupement méthyle fourni par le 5-méthyl-tétrahydrofolate (5-méthyl-THF). Le tétrahydrofolate (THF) libéré au cours de cette réaction est au centre d'un cycle de réactions passant par le 5-10-méthylène-THF, puis le 5-méthyl-THF. Il est apporté à l'organisme par l'alimentation, sous la forme d'acide folique rapidement réduit en THF. Le 5 méthyl-THF est recyclé en permanence sous l'action de l'enzyme méthylène tétrahydrofolate- réductase (MTHFR) qui utilise la flavine adénine dinucléotide (FAD) comme cofacteur, , et exerce donc une action indirecte, mais déterminante dans la reméthylation de l'homocystéine.⁽⁷⁴⁾⁽⁷⁵⁾

2-2.2 LA VOIE DE LA TRANSSULFURATION :

Dans cette voie, l'hcy est irréversiblement catabolisée en cystéine, la cystéine, précurseur du glutathion qui représente l'antioxydant endogène le plus important, sous l'action de la cystathionine β synthase (CBS), l'homocystéine se condense avec la sérine pour donner la L-cystathionine qui est ensuite hydrolysée en cystéine et α -acétobutyrate par la cystathionine γ Lyase (CGL)⁽⁷⁶⁾. Ces deux réactions nécessitent la présence d'un cofacteur, le pyridoxal 5' phosphate ou vitamine B6. Et s'effectue exclusivement se dérouler au niveau hépatique, rénal⁽⁷⁷⁾⁽⁷⁸⁾.

En plus de la synthèse de la cystéine, cette voie catabolise efficacement l'excès d'Hcys qui n'est pas nécessaire pour le transfert de méthyle en cystéine permettant son élimination.

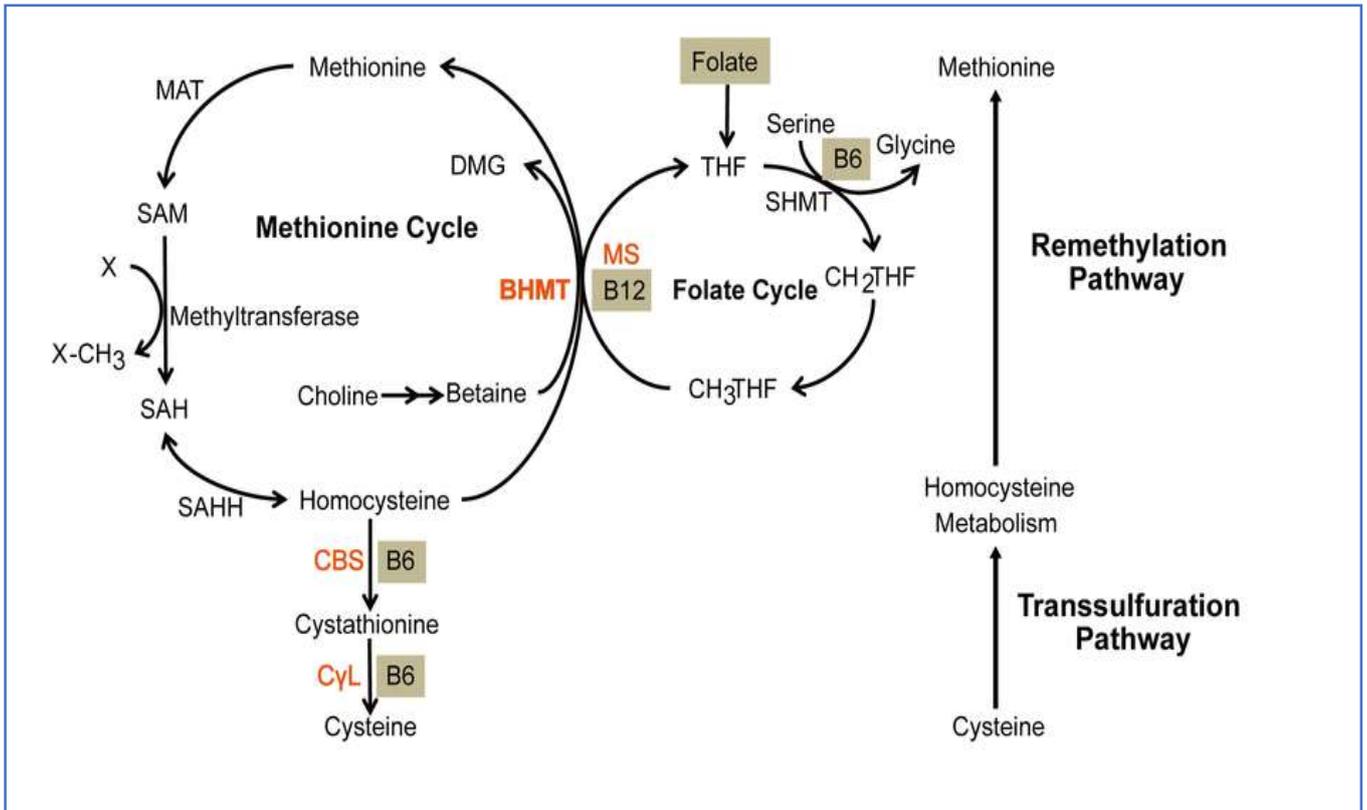


FIGURE 06 : MÉTABOLISME DE L'HOMOCYSTEINE ⁽⁷²⁾

3. RÉGULATION DU TAUX PLASMATIQUE D'HOMOCYSTEINE :

Lors d'une alimentation normale, le métabolisme de l'homocystéine chez des sujets sains se divise entre la Trans sulfuration et la reméthylation. Lorsque l'apport en méthionine est normal, la molécule d'homocystéine est recyclée environ deux fois par la voie de reméthylation avant d'être catabolisée par la voie de la Trans sulfuration.

La capacité de l'organisme à adapter l'utilisation de l'homocystéine est basée sur l'apport en méthionine qui implique l'existence d'une Co-régulation des deux voies. Cette régulation commune est en fonction de la concentration du SAM, qui peut inhiber ou non la MTHFR, orientant ainsi l'homocystéine vers l'une des voies métaboliques.

Dans le foie qui est le principal organe de dégradation de l'excès de méthionine et de maintien de l'homocystéine à des niveaux adéquats. ⁽⁷⁹⁾il existe une correspondance univoque entre l'augmentation de la méthionine et une augmentation concomitante de l'AdoMet et ce en raison d'un système d'autorégulation intrinsèque, l'admet inhibe la méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR) et active la cystathionine β Synthase (CBS). ⁽⁸⁰⁾

En cas d'apport excessif en protéines, la voie de Trans sulfuration est favorisée par une rétroaction positive du CBS et négative du MTHFR, avec SAM-AdoMet comme régulateur allostérique (une augmentation de la concentration intracellulaire de SAM inhibe le MTHFR et active le CBS pour permettre la dégradation de l'homocystéine. ⁽⁸¹⁾ Au contraire, en cas de déficit protéique, la voie de reméthylation est privilégiée pour garantir une réserve cellulaire suffisante en méthionine ^{(.82)(83)}

4. DOSAGE DE L'HOMOCYSTEINE :

L'homocystéine (Hcy) présente un intérêt dans le diagnostic d'une carence en acide folique ou en vitamine B12, la dose d'homocystéine présente également un intérêt dans l'exploration des thromboses veineuses profondes, notamment dans l'évaluation du risque cardiovasculaire. L'homocystéine n'est pas incorporée dans les protéines, existe dans le plasma et est liée à 70% aux protéines plasmatiques essentiellement l'albumine. ⁽⁸⁴⁾

4-1 ÉTAT DU SUJET :

- **Jeûn** : plusieurs études ont rapporté des différences selon le type de repas (riche ou pauvre en protéines). Les concentrations plasmatiques d'homocystéine postprandiale ont atteint un minimum après 4 heures puis sont revenues aux concentrations initiales après 8 heures. Il est donc recommandé de prélever des échantillons après un jeûne de 12 heures.
- **Position** : L'albuminémie est légèrement plus élevée chez les sujets debout que chez les sujets couchés et peut affecter les concentrations plasmatiques d'homocystéine, car elle se lie à l'albumine. Une augmentation de 2,8 % de la concentration plasmatique totale d'homocystéine a été signalée 3 minutes après l'application du garrot.
- **Variabilité intra-individuelle** : la variabilité intra-individuelle a été rapportée comme étant d'environ 7 % à 15 %. Néanmoins, un seul dosage de l'homocystéine plasmatique totale semble suffisant⁽⁸⁵⁾.

4-2 PRELEVEMENT :

- Choix de l'anticoagulant :

Compte tenu de la libération constante d'homocystéine des cellules, il est recommandé d'utiliser un anticoagulant au lieu d'un tube sec. L'anticoagulant le plus utilisé est l'EDTA. Les données de la littérature suggèrent qu'il existe des différences subtiles selon que le sang a été prélevé sur EDTA, citrate de sodium, héparine de lithium ou tube sec. D'autres anticoagulants ont été préconisés pour stabiliser les concentrations d'homocystéine

- Conservation du sang total :

L'homocystéine est synthétisée dans de nombreux tissus. Les cellules sanguines, en particulier les globules rouges, produisent de l'homocystéine, qui est libérée en continu dans le milieu extracellulaire. Le taux de libération d'homocystéine des cellules sanguines est presque constant et indépendant de la concentration plasmatique d'homocystéine. Les concentrations sériques ou plasmatiques d'homocystéine augmentent d'environ 10 % après conservation du sang total à température ambiante 37°C pendant une heure. Cette augmentation était de 20 % à 35 % après 4 heures et de 60 % à 75 % après 24 heures.

- Conservation du plasma :

Après centrifugation et élimination des particules, la conservation du plasma est excellente : 4 jours à température ambiante, plusieurs semaines à 0-2°C, plusieurs années à -20°C.

➤ Interférence de l'hémolyse :

L'hémolyse n'interfère pas avec la concentration plasmatique d'homocystéine, du moins elle ne l'augmente pas. Il a même été proposé de mesurer les concentrations d'homocystéine dans le sang total lyse au moment du prélèvement⁽⁸⁵⁾.

4-3 TECHNIQUES DE DOSAGE :

Les techniques de détermination de l'Hcy peuvent être divisées en quatre groupes :

- La chromatographie échangeuse d'ions,
- La chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS),
- La chromatographie liquide à haute performance (HPLC)
- Les méthodes enzymatiques, radio enzymatiques, immun enzymatiques et les techniques immunonéphélométriques.

4-3.1 CHROMATOGRAPHIE D'ÉCHANGE D'IONS (ANALYSEUR D'ACIDES AMINÉS) :

La chromatographie par échange d'ions (IC, Ion-exchange Chromatography), souvent appelée chromatographie ionique, désigne l'identification des ions à l'aide de résines échangeuses d'ions. Elle sépare les molécules selon leurs groupes chargés respectifs. Les ions de l'analyte subissent des interactions ioniques avec des charges opposées fixées sur la phase stationnaire, ce qui entraîne leur rétention. La phase stationnaire en question est constituée d'une matrice immobile qui contient des groupes fonctionnels chargés.

Pour mesurer l'Hcy total, un analyseur d'acides aminés standard utilisant la réaction à la ninhydrine peut être utilisé après réduction directe de l'échantillon ou après S-carboxyméthylation en présence d'acide iodoacétique pour empêcher la réoxydation. Cette méthode n'est pas sélective pour les acides aminés contenant du soufre et n'est donc pas aussi spécifique ou précise que les méthodes spécifiquement conçues pour mesurer l'Hcy. Parce qu'une simple augmentation de 10 à 15 % de l'Hcy peut doubler ou tripler le risque de maladie cardiaque et d'accident vasculaire cérébral, dans ce cas, les techniques avec des coefficients de variation (CV) élevés entre les séries ne sont pas recommandées. En revanche, l'administration concomitante de méthionine peut être bénéfique dans le suivi de l'homocystinurie⁽⁸⁶⁾

4-3.2 CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE HAUTE PERFORMANCE (HPLC) :

L'HPLC (ou chromatographie en phase liquide haute performance ou haute pression) est une technique d'analyse séparative, basée sur une migration progressive des composés dans une colonne supportant les hautes pressions.

Les interactions servant à retenir et éluer les composés vont se jouer entre :

le composé : **C**, la phase mobile : **PM**, la phase stationnaire : **PS**.

La HPLC utilise différentes méthodes de détection utilisée pour la détermination de l'Hcy plasmatique totale. L'HPLC couplée à un détecteur électrochimique élimine l'étape de dérivation avant injection, car le détecteur électrochimique oxyde directement l'Hcy. Trois types d'électrodes sont utilisées pour l'analyse Hcy : une électrode d'amalgame d'or, une

électrode d'or, qui nécessite moins de préparation et d'entretien que l'électrode précédente, et une électrode de platine, qui est la plus stable. L'analyse HPLC avec détection de fluorescence nécessite la conversion de Hcy en dérivés fluorescents spécifiques de thiols (dérivatisation anglo-saxonne ou "dérivatisation") avant l'injection. Deux méthodes mieux définies utilisent le monobromobiphényle (mBrB) ou l'acide 7-fluorobenzo-2-oxa-1,3-diazole-4-sulfonique (SBDkk-F) comme agents de couplage fluorescents. ⁽⁸⁶⁾

4-3.3 CHROMATOGRAPHIE EN PHASE GAZEUSE-SPECTROMETRIE DE MASSE (CG-MS) :

La détermination de l'Hcy total par CG-MS en mode SIM (contrôle d'ions sélectionnés) consiste en un prétraitement des échantillons, une incubation, des échantillons purifiés ont été convertis en dérivés volatils par chromatographie échangeuse d'ions, évaporation à sec avec le N-méthyl-N-(tert-butyl diméthyl silyl)- trifluoroacétamide.

Des étapes de dérivation plus simples et plus rapides utilisant du chloroformiate d'éthyle ou de propyle ont été proposées récemment ⁽⁸⁷⁾ La méthode est spécifique, sensible et précise. Le CV inter-série est inférieur à 5 %. Il présente également l'avantage de permettre le dosage simultané d'autres thiols et peut être utilisé dans les urines. Cependant, le coût de ce dispositif est un frein à son utilisation en biologie clinique⁽⁸⁶⁾.

4-3.4 TECHNIQUE IMMUNO- ENZYMATIQUE :

Il existe actuellement deux dosages immunologiques enzymatiques pour l'Hcy. Leur point commun est la conversion enzymatique de l'Hcy réduite par le DTT (dichlorodiphényltrichloroéthane) en S-adénosyl-L-homocystéine (SAH) par la SAH hydrolase, spécifique de l'Hcy de type L, la seule présente dans le plasma en quelque sorte. Le SAH a ensuite été analysé par compétition et lecture spectrophotométrique à l'aide d'anticorps monoclonaux dans la technologie des microplaques proposée par Axis Biochemical ASA (Oslo, Norvège),

Les anticorps secondaires sont soit marqués à la peroxydase, soit entièrement automatisés à l'aide de la polarisation de fluorescence sur le dispositif IMx® d'Abbott, qui utilise un analogue fluorescent de SAH. Une combinaison d'étapes enzymatiques et les étapes immunologiques augmentent la spécificité du dosage. La technologie des microplaques permet l'analyse de 82 échantillons en 2 heures et 30 minutes avec une précision de 8 % d'une analyse à l'autre et peut être entièrement automatisée. Une comparaison des deux méthodes GC-MS a montré des résultats très cohérents, avec une réduction moyenne de 1 % pour la technique immunoenzymatique ⁽⁸⁸⁾. Il est idéal pour les études épidémiologiques avec un grand nombre de sujets. La technologie de l'IMx® est entièrement automatisée et peut effectuer une analyse Hcy de 20 plasmas en moins d'une heure avec une précision moyenne entre séries de 3,2 % sans interférence d'autres thiols.

La comparaison avec la technique HPLC dérivée de SBD-F a montré un bon accord ⁽⁸⁹⁾. Cette technique est idéale pour les laboratoires de biologie clinique, mais nécessite l'achat d'un analyseur spécifique.

4-3.5 TECHNOLOGIE ENZYMATIQUE

A/C Diagnostics (San Diego, USA) a récemment proposé une technique de dosage entièrement enzymatique de l'Hcy. Après réduction par le DTT, Hcy est converti en H₂S, NH₃ et l'acide 2-acétylbutyrique par homocystéine-dase recombinante. L'H₂S réagit avec le chromogène et l'augmentation d'absorbance est lue à 675 nm. La méthode peut être réalisée en microplaques et peut être adaptée aux analyseurs biochimiques courants, ce qui reste à évaluer.⁹⁰

4-3.6 TECHNIQUES IMMUNONEPHÉLÉMETRIQUES :

L'Hcy total est réduit en Hcy libre puis converti en S-adénosyl-L-homocystéine (SAH), qui entre en compétition avec la S-adénosyl-cystéine conjuguée à la thyroglobuline (SAC) pour la fixation de la liaison Anti-SAH sur les particules de polystyrène. En l'absence de Hcy (et donc pas de SAH) dans l'échantillon, les molécules de SAC induisent une agrégation complète des particules de polystyrène. La diffusion à angle fixe est mesurée et l'intensité du signal diffusé est inversement proportionnelle à la concentration plasmatique de Hcy. Une courbe d'étalonnage préparée pour chaque nouveau lot de réactifs à l'aide de solutions étalons a été utilisée pour évaluer la concentration de chaque échantillon.⁹¹

4-4 TEST DE SURCHARGE A LA METHIONINE :

Le test de charge en méthionine a été introduit à l'origine pour identifier les sujets présentant des défauts de Trans sulfuration due à des défauts congénitaux de la cystathionine bêta synthase depuis, il a été utilisé pour identifier l'hyperhomocystéinémie dans un certain nombre de troubles cliniques et dans les états de carence en micronutriments⁽⁸⁹⁾.

Différents protocoles de ce test sont utilisés. Le protocole le plus courant comprend une dose orale unique de 100 mg/kg de L-méthionine dissoute dans du jus de fruits (200 ml de jus d'orange), qui est administré à des sujets qui ont jeûné toute la nuit. Le sang veineux est prélevé avant l'administration de la méthionine, puis 2 à 8 heures après la charge⁽⁹⁰⁾⁽⁹¹⁾.

5. VARIATION DU TAUX DE L'HOMOCYSTEINE :

- L'hyperhomocystéinémie peut être primitive, suite à une anomalie enzymatique de son métabolisme, ou acquise suite à des facteurs nutritionnels, métaboliques, environnementaux, physiologiques, pathologiques ou encore pharmaceutiques.⁹²
- Une hyperhomocystéinémie de sévérité différente peut être définie : modérée (15 à 30 mol/L), intermédiaire (30 à 100 mol/L) et sévère (supérieure à 100 mol/L).⁹³

VALEURS	HOMOCYSTÉINÉMIE ($\mu\text{mol/L}$)
Souhaitable	5-15
Hyperhomocystéinémie Modérée	15-30
Hyperhomocystéinémie Intermédiaire	30-100
Hyperhomocystéinémie Sévère	>100

TABLEAU 01 : VALEURS NORMALES ET PATHOLOGIQUES D'HOMOCYSTEINE (94)

5-1 LES VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES :

➤ Age et sexe :

- Le sexe : Les valeurs normales plus élevées chez les hommes que chez les femmes peuvent s'expliquer par des différences de masse musculaire, d'hormones et de statut vitaminique (95)
- L'âge : pour les femmes, les valeurs d'homocystéine sont plus basses avant 50 ans, après 50 ans (ménopause) les valeurs rejoignent celles des hommes, ce niveau est corrélé au degré d'imprégnation estrogénique et/ou à leur administration. Chez les enfants (3-14 ans) les concentrations normales sont plus basses et se situent autour de 6 $\mu\text{mol/L}$ (96)

5-2 LES VARIATIONS PATHOLOGIQUES :

5-2.1 HYPERHOMOCYSTEINEMIES HÉRÉDITAIRE :

Elles sont, pour l'essentiel, d'origine génétique, liée à un déficit homozygote exceptionnel en CBS ou MTHFR (1/100 000 naissance), réalisant le tableau classique de l'homocystinurie où cette pathologie est caractérisée par une homocystéinémie jusqu'à cent fois supérieures au taux plasmatique physiologique (>100 $\mu\text{mol/L}$) et par une excrétion urinaire atteignant jusqu'à 300 mg par jour .

Elle a toujours une composante génétique qui se caractérise par un déficit enzymatique touchant soit le cycle des folates, soit la voie de transsulfuration. À noter que les carences vitaminiques ou la malabsorption (vitamines B6, B9 et/ou B12) peuvent aggraver l'évolution et les conséquences de la maladie (97,98)

- Elles sont considérées comme des maladies orphelines, touchent une naissance sur 160000 dans les pays développés. (99)
- Elles se transmettent selon le mode autosomique récessif

Étiologies :

- Deux enzymes sont incriminées dans ces pathologies :
 - La MTHFR
 - La CBS

-Déficit en MTHFR :

Considéré comme « l'autre forme d'homocystinurie », il représente 20% des cas.

Une soixantaine de polymorphismes ont été identifiés, tous n'ayant pas de conséquence sur l'activité enzymatique de la MTHFR. 41 mutations graves ont été retrouvées dans des familles de patients homocystinuriques et c'est une association de plusieurs mutations du gène de la MTHFR qui est à l'origine d'une homocystinurie ⁽¹⁰⁰⁾

-Déficit en CBS :

Il s'agit de la forme classique de la maladie et représente 80% des homocystinuries .Au niveau biochimique, il se caractérise par une accumulation d'homocystéine et de méthionine en amont du déficit enzymatique. Parallèlement, une diminution de cystathionine et de cystéine est constatée en aval.

Il existe deux phénotypes clinico-biochimiques distincts selon la sensibilité de l'enzyme à la vitamine B6, son cofacteur :

- la forme sensible : l'activité enzymatique peut être stimulée par une forte dose de vitamine B6.
- la forme résistante : absence totale de l'activité enzymatique, pas de stimulation vitaminique

Les signes cliniques décrits sont ceux retrouvés dans des homocystinuries développées chez des enfants, liées à un déficit en CBS. Ils affectent un grand nombre de systèmes dans l'organisme **100** on peut citer :

- **Manifestations ophtalmologiques** : on retrouve souvent des lésions dégénératives de la rétine avec un risque de décollement du cristallin ¹⁰⁰
- **Manifestations squelettiques** : Malformations osseuses et ostéoporose sont les deux principales manifestations.

Les patients homocystinuriques présentent une grande taille, avec notamment une longueur excessive des os.

Au cours de l'enfance, une ostéopénie franche apparaît et sera suivie au cours de la vie par une ostéoporose. ¹⁰⁰

- Manifestations neurologiques : Elles débutent par un retard d'acquisition de la marche et de la parole accompagné par la suite d'un retard mental . D'autres signes cliniques plus rares ont été décrits comme des troubles thymiques ou du comportement. ¹⁰⁰
- Manifestations vasculaires : La survenue de thromboses artérielles et veineuses chez l'enfant est l'une des manifestations caractéristiques de l'homocystinurie. ¹⁰⁰

5-2.2 HYPERHOMOCYSTEINEMIES ACQUISES ;

Les causes de l'hyperhomocystéinémie sont nombreuses et correspondent à des circonstances physio-pathologiques ou environnementales. Elles sont responsables le plus souvent d'hyper-homo-cystéinémies modérées, parfois intermédiaires, rarement sévères (maladies d'absorption ou insuffisance rénale avancée) .

Elles sont le plus souvent d'origine nutritionnelle. Une concentration plasmatique insuffisante en vitamines B6 ou B12 ou en folates serait retrouvée chez deux tiers des patients porteurs d'une hyperhomocystéinémie.⁽¹⁰¹⁾

Le niveau des folates apparaît comme le principal déterminant de la concentration plasmatique d'homocystéine. Une hyperhomocystéinémie modérée peut être observée dès que la concentration des folates est inférieure à 5 µmol/l, ce qui correspond à des valeurs considérées comme normales ⁽¹⁰²⁾

D'autres facteurs peuvent influencer également le métabolisme de l'homocystéine:

- **Certains médicaments** : antagonistes des folates (méthotrexate, phénytoïne, carbamazépine), des antagonistes de la vitamine B6 (niacine, isoniazide, théophylline, procarbazine, pénicillamine, contraceptifs oraux), fibrates, hypocholestérolémiants, métformine, ciclosporine, protoxyde d'azote⁽¹⁰³⁾

- **Certaines substances** : acide nicotinique (tabac), café, alcool ⁽¹⁰⁴⁾

- **Certaines situations pathologiques** : insuffisance rénale chronique, hypothyroïdie ⁽¹⁰⁵⁾, diabète, et certaines affections plus rares, associées à des déficits vitaminiques : anémie de Biermer, atrophie gastrique, leucémie aiguë lymphoblastique, cancers du sein, de l'ovaire, du pancréas, psoriasis sévère ⁽¹⁰⁶⁾

6. MECANISMES DE LA PATHOGENICITE DE L'HYPERHOMOCYSTEINEMIE :

Plusieurs études sur des modèles animaux et humains ont démontré que la pathogénicité de l'Hcy est bien admise qui induit à une altération des vaisseaux, dysfonction endothéliale par contre les mécanismes d'altération sont loin de faire à l'unanimité complexes et multifactorielle et imparfaitement connus, plusieurs voies ont été explorées, nous en citerons quelques-unes :

6-1 LA NEUROTOXICITE :

- L'effet toxique de l'Hcy sur le tissu cérébral est influencé par l'absence de deux des principales voies métaboliques d'élimination d'Hcy, la conversion de l'Hcy en Met par la bêtaïne et la Trans sulfuration de l'Hcy en Cys. En outre, l'Hcy agit comme un agoniste pour les deux groupes de récepteurs de glutamate, le récepteur AMPA et NMDA ⁽¹⁰⁷⁾
- La stimulation de ces récepteurs entraîne une augmentation du taux de calcium cytoplasmique, une augmentation de la production de radicaux libres et une activation des caspases conduisant à l'apoptose. ⁽¹⁰⁸⁾
- L'induction par le récepteur NMDA des cellules neuronales à médiation Hcy pourrait entraîner leur mort en raison de l'activation transitoire des kinases extracellulaire régulée par le signal ERK, de la protéine kinase activée par un mitogène MAPK de la protéine p MAPK, qui est différente des voies de signalisation en aval. Déclenché par d'autres agonistes des récepteurs NMDA. Les cellules neuronales sont exposées aux effets toxiques de l'Hcy, mais également les cellules gliales. L'importance des astrocytes dans l'homéostasie du cerveau, contribuant à la neurogenèse, déterminante

dans la microarchitecture de la substance grise, ainsi que dans le métabolisme énergétique, a été bien documentée. ⁽¹⁰⁹⁾

- Il a été prouvé que Hcy lui-même est capable d'induire une perturbation de la barrière hémato-encéphalique. Elle induit un déséquilibre entre l'activité de la métalloprotéinase et la matricielle 9 (MMP-9) et l'inhibiteur tissulaire de la métalloprotéinase 4 (TIMP-4) . ⁽¹¹⁰⁾
- Des niveaux élevés d'Hcy conduisent à une neurotransmission glutamatergique excitatrice accrue dans différentes régions du cerveau et, par conséquent, à des dommages neuronaux induits par un influx excessif de Ca^{2+} d'origine glutamatergique et la génération de DRE (les dérivés réactifs de l'oxygène) Chez l'homme, le niveau accru de Ca^{2+} endommage les mitochondries en effondrant le potentiel de la membrane mitochondriale et supprime la production d'ATP. ⁽¹¹¹⁾

6-2 HYPOTHÈSE LIPIDIQUE :

Plusieurs approches expérimentales ont confirmé la capacité de l'Hcy à modifier les propriétés physico-chimiques et biologiques des LDL in vitro. L'incubation de LDL en présence d'Hcy entraîne une diminution de leur contenu en acides gras polyinsaturés, la formation de produits terminaux de la peroxydation lipidique (substances réagissant à l'acide thiobarbiturique ou TBARS) et une fragmentation de leur apo lipoprotéine (ApoB100) qui est à l'origine d'une augmentation de leur capture par les récepteurs des macrophages, serait en partie responsable de leur athérogénicité. ⁽¹¹²⁾

Par ailleurs, la thiolation des LDL par l'Hcy leur confère certaines propriétés pro-athérogènes similaires à celles des LDL oxydées, les agrégats formés vont être captés par les macrophages de l'intima artérielle et incorporés dans les cellules spumeuses de la plaque d'athérome. ⁽¹¹³⁾

D'autres travaux ont montré que les lipoprotéines plasmatiques sont susceptibles d'être homocystéinylés par le biais de l'interaction de l'Hcy-thiolactone avec un groupement aminé de l'apoB lysyl des LDLs induisant la formation de LDLs modifiée ⁽¹¹⁴⁾

6-3 PRODUCTION D'UN STRESS OXYDANT :

Bien que l'homocystéine possède un groupement thiol réducteur, elle possède des propriétés paradoxales pro-oxydantes dans le plasma, elle subit une auto oxydation pour former le disulfure mixte (hcys, hcys-thiolactone) avec libération du peroxyde d'hydrogène, H_2O_2 . Ces radicaux libres engendrent un dommage oxydatif et induisent ⁽¹¹⁵⁾ :

-l'oxydation des LDL

-le H_2O_2 produit a un effet cytotoxique sur les cellules endothéliales.

- l'Inhibition de l'activité enzymatique des antioxydants dans les cellules suite à la combinaison du groupe thiol de l'homocystéine avec des ions ferreux ou cuivreux pour former un mélange oxydant, produisant du H_2O_2 ⁽¹¹⁶⁾

- une baisse des ARN messagers et de l'activité de la glutathion peroxydase des cellules endothéliales, augmentant ainsi la teneur intracellulaire en H_2O_2 , mais aussi en peroxydes organiques et en peroxy-nitrites qui sont habituellement détruits par la glutathion peroxydase. ⁽¹¹⁶⁾

6-4 PRODUCTION ET MÉTABOLISME DU MONOXYDE D'AZOTE :

Dans les conditions normales, l'endothélium vasculaire joue un rôle important dans la prévention de l'athérosclérose en produisant du NO. L'homocystéine altère la production et/ou la biodisponibilité des médiateurs endothéliaux vasodilatateurs et vasoconstricteurs ce qui affecte la tonicité endothéliale : inhibition de la libération de NO vasodilatateur ⁽¹¹⁵⁾

Il existe une altération de la vasodilatation endothélium dépendante au cours de l'hyperhomocystéinémie provoquée chez des sujets normaux et une dysfonction endothéliale aiguë chez des sujets avec hyperhomocystéinémie modérée lors d'un test de charge en méthionine. La diminution de production de NO induite par l'hyperhomocystéinémie est responsable d'une altération endothéliale, réduisant le relâchement de la tunique musculaire lisse, la vasodilatation et l'accroissement du débit sanguin normalement induit par le NO ainsi que de l'augmentation de l'agrégation plaquettaire ⁽¹¹³⁾

6-5 HOMOCYSTEINYLLATION (ACTION SUR LES PROTÉINES) :

L'action réductrice de l'hcys entraîne des modifications structurales de diverses protéines et une altération de différentes fonctions cellulaires, telles que la régulation de l'expression des gènes, la maturation post traductionnelle ou le trafic intracellulaire des protéines et la modification des protéines par homocysteinyllation⁽¹¹⁷⁾ le degré d'homocysteinyllation est proportionnel à l'augmentation du taux d'hcys plasmatique :

-La S-homocysteinyllation se produit lorsque hcys se lie par l'intermédiaire de son groupement thiol réactif à un autre groupement thiol libre dérivé d'un résidu cys dans une molécule de protéine. Ces modifications ont une forte influence sur l'état redox thiolo dépendant des protéines.

-La N-homocysteinyllation résulte de la haute réactivité de la hcys-thiolactone (hcys-TL) dont la synthèse est catalysée par la méthionyl-ARNt synthétase en présence d'ATP. Elle se produit lorsque l'hcys interagit par son groupement amine avec le groupement amine d'un résidu de lysine dans une protéine et/ou altère la structure, la fonction de la protéine modifiée. ⁽¹¹⁸⁾

In vivo, hcys-TL se lie à l'albumine, l'hémoglobine, Igs, LDL, HDL, transferrine, antitrypsine et au fibrinogène ⁽¹¹⁹⁾

Il a été démontré que les protéines N-homocysteinyllées pouvaient agir comme des néo-antigènes, provoquant une activation inflammatoire, composant clé de l'athérogenèse, thromboses et des AVC ⁽¹²⁰⁾⁽¹²¹⁾.

6-6 HYPOTHÈSE INFLAMMATOIRE :

L'exposition à l'Hcy induit une augmentation des cytokines pro-inflammatoires. Les études ont montré que l'homocystéine augmente l'expression de MCP-1 (monocyte chimio-attractant protéine 1) et d'IL-8 dans des cultures de cellules endothéliales humaines. Cela suggère que l'Hcy peut affecter les maladies vasculaires en augmentant la fixation des monocytes à l'endothélium et leur recrutement dans l'espace sous-endothélial. Une expression accrue de MCP-1 a également été observée dans des cultures de cellules musculaires lisses humaines et des monocytes traités à l'homocystéine ⁽¹²²⁾.

En présence de Hcy, l'expression accrue de MCP-1 et IL-8 est médiée par l'activation de NF- κ B, un facteur de transcription impliqué dans la régulation en aval des processus inflammatoires, l'homocystéine initie également la production de TNF- α et de nombreux signaux cellulaires impliqués dans le processus inflammatoire . (122)

6-7 LA COAGULATION :

L'hyperhomocystéinémie perturbe la coagulation en agissant sur plusieurs étapes de la voie de la coagulation :

- Altération de la capacité de la protéine C à inactiver son principal substrat, le facteur V, est altérée par les réactions de S-thiolation. (123) Les résultats expérimentaux suggèrent que l'hyperhomocystéinémie peut favoriser la thrombose vasculaire en induisant des procoagulants. Des cultures de cellules endothéliales humaines exposées à l'homocystéine montrent une activation du facteur tissulaire et du facteur de coagulation endogène V. (124)
- Inhibe l'expression et l'activité de la thrombomoduline à la surface des cellules endothéliales, activant ainsi la protéine C, un puissant anticoagulant naturel. Une diminution de l'activité thrombomoduline a été observée dans des modèles animaux d'hyperhomocystéinémie (125)
- Inhibe les anticoagulants naturels. Dans une autre étude, ont rapporté que l'incubation de cellules endothéliales aortiques porcines avec Hcy entraînait une diminution de leur capacité à se lier et à activer l'antithrombine III en raison de l'expression réduite du sulfate d'héparine à la surface des cellules endothéliales. (126)
- Diminution de l'activité fibrinolytique. Hcy peut former une liaison disulfure avec un résidu de cystéine dans le domaine amino-terminal de l'annexine II, un récepteur de l'activateur tissulaire du plasminogène (TPA) et du plasminogène (127)

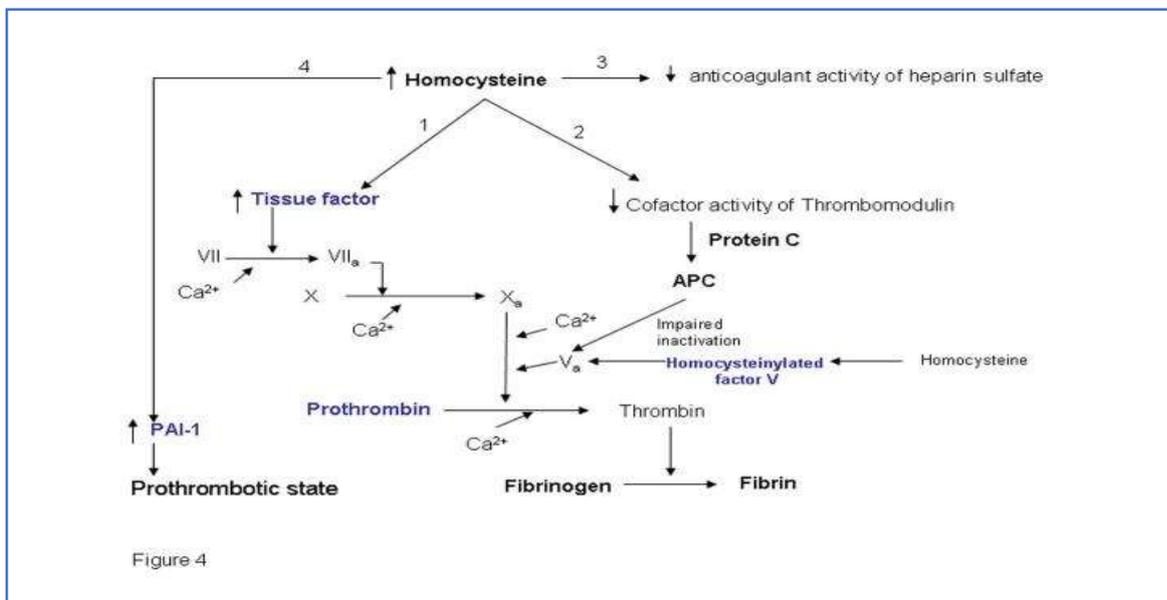


FIGURE 07 : INFLUENCE DE L'HOMOCYSTEINE SUR LA COAGULATION DU SANG ET LA FIBRINOLYSE .(128)

6-8 HYPOTHÈSE UNIFICATRICE :

Le consensus actuel est que les hypothèses lipidiques et inflammatoires ne sont pas des substituts, mais plutôt qu'elles se renforcent mutuellement pour expliquer les effets délétères de l'hyperhomocystéinémie. En effet, les lipoprotéines de basse densité modifiées (via l'Hcy) présentent des propriétés biologiques qui conduisent à des états fonctionnels dérégulés des cellules endothéliales, similaires à ceux décrits pour les effets directs de l'Hcy sur l'endothélium vasculaire. De plus, les cellules endothéliales sont activées, comme les radicaux libres oxygénés générés par l'auto-oxydation de l'Hcy ou la dérégulation de l'état redox du thiol, en les oxydant et en interagissant avec les LDL, ce qui renforce leurs effets délétères sur la paroi artérielle.⁽¹²⁹⁾ Ainsi, la physiopathologie des interactions homocystéine-paroi vasculaire semble être complexe et multifactorielle.

6-9 LA RELATION ENTRE HYPERHOMOCYSTEINEMIE ET H2S :

La génération de H₂S est étroitement associée au métabolisme de l'homocystéine via des enzymes clés telles que la cystathionine β- synthase (CBS) et la cystathionine γ -lyase (CGL). Il a été rapporté que l'augmentation de l'homocystéine provoque une diminution de la production de H₂S . Par exemple, le niveau plasmatique de H₂S s'est avéré abaissé chez les souris hyperhomocystéinémiques^[130], et l'injection intracérébroventriculaire d'homocystéine chez les rats a entraîné une diminution de la génération de H₂S endogène dans l'hippocampe^[131]. Une réduction de H₂S a également été observée dans les cellules exposées à l'homocystéine^[132]. La diminution de H₂S a été attribuée à la suppression de l'expression/activité des enzymes génératrices de H₂S CBS^[131)(132] et CSE^[130]. On considère de plus en plus le sulfure d'hydrogène (H₂S) comme étant un puissant composé antioxydant, anti-apoptotique/nécrotique/pyrophorique et anti-inflammatoire, aussi décrit comme pouvant améliorer l'angiogenèse au cours des lésions ischémiques. Les patients porteurs de la mutation CBS produisent moins de H₂S, ce qui les rend vulnérables aux dommages cellulaires médiés par l'Hcy. Ce qui pourrait servir de médiateur à la neurotoxicité induite par l'homocystéine.

7. ACTION PHYSIOPATHOLOGIQUE DE L'HYPERHOMOCYSTEINEMIE :

7-1 ATHÉROSCLÉROSE :

7-1.1 Définition :

- L'athérosclérose est définie selon l'Organisation Mondiale de la Santé comme « une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre, consistant en une accumulation locale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôts calcaires ; le tout s'accompagnant de modifications du média »⁽¹³³⁾
- C'est une maladie inflammatoire chronique, se caractérise par une installation progressive et dont l'évolution dépend de plusieurs facteurs génétiques et environnementaux.
- **L'infarctus** du myocarde (IDM), l'accident vasculaire cérébral (AVC), l'ischémie sont autant des conséquences irréversibles et souvent mortelles, de la lésion athérosclérotique⁽¹³⁴⁾

- Il est important de bien différencier l'athérosclérose de l'artériosclérose qui est également une sclérose artérielle non liée à une accumulation lipidique et généralement causée par le vieillissement cellulaire. (135)

7-1.2 PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PLAQUE D'ATHÉROSCLÉROSE :

Le processus commence par l'infiltration des LDL dans la paroi vasculaire artérielle. La perméabilité de la paroi est donc un facteur initial de la maladie.

- Les LDL qui infiltrent la paroi vont par la suite être retenues dans l'intima via des liaisons entre l'apoB et les glycosaminoglycanes (GAG). Les LDL retenues seront soumises à des modifications oxydatives causées par diverses enzymes présentes dans l'intima. La formation des stries lipidiques dans la lésion débute par l'accumulation de macrophages qui internalisent les LDL oxydées (LDLox) via leur récepteurs éboueurs (scavengers) (136)
- Les macrophages qui internalisent les LDLox deviennent activés et relâchent des cytokines pro-inflammatoires. (136)
- La lésion progresse par le développement d'une plaque fibreuse caractérisée par la prolifération de cellules musculaires lisse. (136)
- La lésion d'athérosclérose peut, pendant plusieurs années, ne montrer aucun symptôme apparent pour le patient tant que le flux sanguin n'est pas perturbé. Cependant, les symptômes de la maladie apparaissent si la lésion obstrue la lumière de l'artère. De plus, les macrophages qui internalisent les LDL peuvent mourir par apoptose, dans les lésions avancées, la mort de ces cellules crée des corps nécrotiques qui participent à entretenir l'environnement inflammatoire (137)
- S'il y a une rupture de la plaque, il peut y avoir la formation de thrombose ou d'une embolie qui peut compromettre l'arrivée d'oxygène à des organes importants tels que le cœur ou le cerveau. Il survient alors des complications médicales tels qu'un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral. (138)

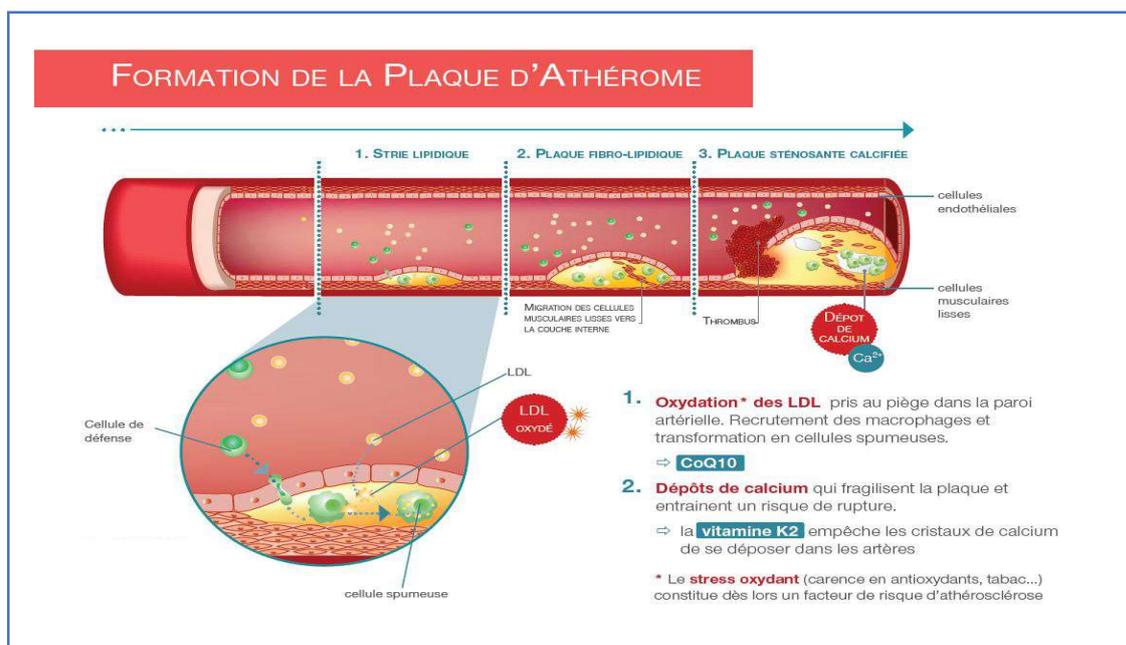


FIGURE 08 : FORMATION DE LA PLAQUE D'ATHÉROME (139)

7-2 EFFETS SUR LE SYSTÈME NERVEUX :

Les HHCys ont un rôle important dans la pathogenèse de diverses maladies affectant le système nerveux, telles que les accidents vasculaires cérébraux, la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaques, l'épilepsie, etc., bien que le mécanisme moléculaire de son rôle dans cet effet ne soit pas entièrement défini. Plus précisément, HCys est un acide aminé à activité excitatrice qui peut être toxique pour les neurones de souris et des humains ⁽¹⁴⁰⁾

7-3 LA RELATION ENTRE L'AVC ET HYPERHOMOCYSTEINEMIE :

Une concentration élevée d'homocystéine dans le sang pourrait augmenter le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC). Les mécanismes potentiels de l'association entre l'Hcy et le risque d'AVC sont :

- De nombreuses études expérimentales et observationnelles ont établi que l'homocystéine induit une prolifération de cellules musculaires lisses, une dysfonction endothéliale avec diminution de la production de NO, une synthèse de collagène avec destruction du composant élastique du mur artériel, une production de stress oxydant avec peroxydation lipidique, une inflammation vasculaire et enfin une élévation de l'activité procoagulante. ⁽¹⁴¹⁾
- Des taux élevés d'homocystéine transforment les propriétés naturelles anticoagulantes de l'endothélium en phénotype procoagulant par divers mécanismes : blocage de l'activation de la protéine C [blocage de l'expression de la thrombomoduline à la surface des cellules endothéliales activation du cofacteur V pro-coagulant et du facteur tissulaire. ⁽¹⁴²⁾
- In vitro, l'homocystéine stimule à doses croissantes la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires impliquées dans l'athérogenèse et ceux en augmentant la libération d'acide arachidonique par les plaquettes qui peut générer des espèces réactives de l'oxygène, ce qui conduit à la formation de calcium et également à la modification des propriétés physico-chimiques et biologiques des LDL(S) ce qui entraîne des dépôts de calcium et de lipides dans la paroi endothéliale. Ensemble, ces changements dégradent l'élasticité artérielle et accélèrent le processus d'athérosclérose qui joue un rôle clé dans l'apparition d'AVC. ⁽¹⁴³⁾
- Au cours de l'hyperhomocystéinémie, le récepteur 4 de type Toll est responsable de la prédominance de la fission mitochondriale excessive et une apoptose cellulaire et du stress oxydatif qui en résulte la perte et le dysfonctionnement des cellules endothéliales et l'augmentation du dépôt de collagène., ce qui entraîne finalement l'hypertension un facteur de risque clinique majeur pour l'ischémie ⁽¹⁴⁴⁾
- L'Hcy augmente l'expression de différentes formes de la nicotinamide adénine dinucléotide phosphate oxydase (NADP), ce qui favorise la génération d'espèces d'oxygène réactif ⁽¹⁴⁵⁾ responsable de lésions oxydatives au niveau des cellules endothéliales vasculaires.
- L'hyperhomocystéinémie détruit la production d'oxyde nitrique et renforce l'adhésion des plaquettes aux cellules endothéliales, ce qui peut entraîner une maladie vasculaire thrombotique. ⁽¹⁴⁶⁾

7-4 EFFETS SUR LE SYSTÈME REPRODUCTIF :

Des taux plasmatiques élevés de l'HCys pendant la grossesse sont associés à des lésions vasculaires placentaires qui peuvent être corrélées à l'avortement, à la prééclampsie ou à d'autres issues défavorables de la gestation telles que le diabète gestationnel⁽¹⁴⁷⁾

Les taux plasmatiques de l'HCys sont plus faibles chez les femmes en âge de procréer que chez les hommes du même âge, bien qu'ils augmentent après l'âge postménopausique, expliquant ainsi le risque plus élevé de maladie cardiovasculaire documentée chez les femmes ménopausées⁽¹⁴⁸⁾

Le taux plasmatique d'HCys s'est avéré être un marqueur prédictif de l'hypertension induite par la grossesse⁽¹⁴⁹⁾ et l'HCys était également associée à un risque accru de thrombose veineuse cérébrale⁽¹⁵⁰⁾.

D'autre part, la carence en folate et les HCys sont associées à des anomalies du tube neural (ATN) et à d'autres anomalies fœtales telles que la schistorrhachis⁽¹⁵¹⁾. En fait, une fréquence élevée de polymorphismes MTHFR a été trouvée chez les mères dont les fœtus sont atteints d'anomalies du tube neural et de malformations cardiaques. Cependant, une étude cas-témoins a démontré que les polymorphismes génétiques ne jouaient qu'un petit rôle dans les ATN, et la consommation d'acide folique, de vitamine B12 et B6 semble réduire ces malformations congénitales⁽¹⁵²⁾. La vitamine B6 a également contrecarré les nausées et les vomissements en début de grossesse.⁽¹⁵³⁾

Un taux plasmatique élevé d'HCys en début de grossesse peut augmenter le risque de développer une prééclampsie sévère⁽¹⁵⁴⁾ et la supplémentation en multivitamines contenant de l'acide folique au cours du deuxième trimestre est associée à sa réduction.⁽¹⁵⁵⁾

La carence en folate et l'HCys sont également importantes pour la qualité et la maturation des ovocytes, l'implantation, la placentation, la croissance fœtale et le développement des organes, en corrélation avec l'hypofertilité.⁽¹⁵⁶⁾

7-5 OSTÉOPOROSE :

L'ostéoporose se caractérise par une faible densité minérale dans les os accompagnée d'une détérioration de la microarchitecture osseuse et d'un risque accru de fracture. Les fractures ostéoporotiques sont associées à une morbidité et une mortalité accrues.⁽¹⁵⁷⁾

Il a été émis l'hypothèse que le métabolisme de l'HCys est impliqué dans l'ostéoporose

Il est intéressant de noter que la relation entre les taux circulants d'HCys et l'incidence des fractures a été étudiée dans deux études prospectives indépendantes portant sur trois groupes d'hommes et de femmes de 55 ans ou plus. L'association observée entre les niveaux d'HCys et le risque de fracture était principalement associée à la densité minérale osseuse et également à l'apport alimentaire en calories, protéines, calcium et vitamines.⁽¹⁵⁷⁾

7-6 INSULINO-RESISTANCE :

L'hyperhomocystéinémie et la résistance à l'insuline sont des facteurs indépendants des maladies cardiovasculaires.

La plupart des effets angiotoxiques de l'homocystéine sont liés à la formation d'homocystéine thiolactone et à l'augmentation conséquente du stress oxydatif.

Il a été récemment découvert que l'homocystéine thiolactone inhibe l'activité de la tyrosine kinase du récepteur de l'insuline, ce qui entraîne une diminution de l'activité de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) et une inhibition de la synthèse du glycogène.

Le stress oxydatif semblait être le mécanisme sous-jacent à ces effets, puisque le glutathion était capable de restaurer la signalisation de l'insuline ainsi que la synthèse du glycogène médiée par l'insuline ⁽¹⁵⁸⁾

7-7 DYSFONCTIONNEMENTS ACOUSTIQUES ET OPTIQUES :

La surdité soudaine (SHL) est un dysfonctionnement interne mono ou bilatéral caractérisé par la perte de 30 dB sur trois fréquences se manifestant de manière contiguë en quelques minutes ou heures. Les dommages acoustiques, détectés à l'aide de réponses auditives du tronc cérébral, s'accompagnaient d'une forte dose d'HCys dans le sang. En lien avec le fait que l'HCys est un facteur de risque thrombotique, la surdité soudaine et les lésions vestibulaires sont également appelées ischémie cochléaire en raison de l'échec de la vascularisation cochléaire détecté dans ces pathologies. Une étude récente a démontré que la surdité soudaine est associée aux polymorphismes du gène MTHFR (C677T et A1298C) qui sont également associés à des taux sanguins élevés de HCys et à de faibles taux de folate ⁽¹⁵⁹⁾

Plusieurs maladies optiques sont caractérisées par des altérations cardiovasculaires, qui entraînent une dégradation de la rétine et une perte de la vue. Des études récentes ont démontré que l'HCys est un facteur de risque de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). La DMLA est la principale cause de perte de vision sévère et irréversible chez les patients âgés, et des études de cas ont démontré que l'administration de vitamine B12/B6 et d'acide folique chez les femmes présentant une augmentation du risque cardiovasculaire diminuait l'apparition de la DMLA. ⁽¹⁵⁹⁾

7-8 CARCINOGENÈSE :

L'homocystéine est capable de provoquer l'agrégation de la chromatine, d'activer des oncogènes, de générer des radicaux libres de l'oxygène, de modifier les propriétés antigéniques des protéines de surface cellulaire. Cette hypothèse du rôle de l'homocystéine dans la génération de cancers est soutenue par Mc Cully. Pour ce chercheur, la cellule est normalement protégée par une molécule intégrée dans la double couche lipidique de sa membrane : le Thiorétinaco, qui favorise la synthèse de S adénosyl méthionine au dépens de S adénosyl homocystéine. Les cellules cancéreuses ont un défaut de métabolisation de l'homocystéine situé sur la voie de formation du thiorétinaco ⁽¹⁶⁰⁾.

La S-adénosyl-homocystéine inhibe le transfert des groupes méthyles de la S-adénosyl-méthionine aux cytosines de l'ADN, par les méthyl transférases ⁽¹⁶¹⁾

Par ailleurs, la S-adénosyl-homocystéine inhibe aussi le transfert de méthyle aux œstrogènes par les catéchol-O-méthyl transférases, diminuant la détoxification de ces hormones carcinogènes et augmentant ainsi le risque de cancer du sein ⁽¹⁶²⁾, Il se peut que le Thiorétinaco, devient

déficient au fil des années ,ce qui pourrait être une des raisons expliquant l'athérogénèse, la carcinogénèse et toutes les maladies liées au vieillissement. ⁽¹⁶³⁾

8. TRAITEMENT DE L'HYPER-HOMOCYSTEINEMIE:

Plus de 90 % des patients ayant une hyperhomocystéinémie sont répondeurs à un traitement multivitaminique en deux à six semaines. L'acide folique est le traitement le plus efficace. Sa biodisponibilité est deux fois plus importante que les folates d'origine alimentaire (céréales, pain, fruits et légumes). L'acide folique associé à la vitamine B6 et à la vitamine B12 diminue l'homocystéinémie même en l'absence de déficit vitaminique patent.

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

Les posologies efficaces d'acide folique varient entre 0,5 et 5 mg par jour. Cela se traduit par une diminution moyenne de 25 % de l'homocystéine basale. L'adjonction de vitamine B12 (en moyenne 0,5 mg par jour oral) entraîne une réduction supplémentaire de l'homocystéine de 7 %. La vitamine B6 (en moyenne 15 mg par jour) ne semble pas entraîner d'effets additionnels significatifs et peut être responsable à forte dose prolongée, de neuropathies périphériques sensibles.

La réponse thérapeutique n'est pas uniforme et dépend probablement de facteurs génétiques, notamment le génotype thermolabile de la MTHFR. Aucune étude n'a cependant pu évaluer formellement une corrélation entre des marqueurs génétiques et l'élévation de l'homocystéine. Les risques thérapeutiques liés à la prescription d'acide folique sont exceptionnels, survenant en règle seulement en cas de déficit en vitamine B12 méconnue.

Si dans la population générale, une supplémentation vitaminique B n'est pas recommandée ; pour les patients à risque (personnes âgées, insuffisants rénaux, déficients en facteur intrinsèque, sous anticonvulsivants ou méthotrexate...), une supplémentation individuelle et préventive peut être proposée ⁽¹⁶⁴⁾

L'enrichissement des produits céréaliers en acide folique peut constituer une autre mesure préventive. Celle-ci est rendue obligatoire aux États-Unis et au Canada depuis 1998, en raison de preuves d'efficacité, notamment sur les anomalies du tube neural ^[165]. Un programme est en cours en France ⁽¹⁶⁶⁾

CHAPITRE III : Partie pratique

Objectifs :

Nous avons fixé comme objectif principal la recherche d'une association entre l'hyperhomocystéinémie et l'accident vasculaire cérébral ischémique, de plus la détermination des différents facteurs de risque comme objectif secondaire.

1. MATÉRIELS ET MÉTHODES**1-1 TYPE ET CADRE D'ETUDE :**

Il s'agit d'une étude de cas-témoins, réalisée prospectivement au niveau du Laboratoire Central d'Analyses Médicales, CHU FRANTZ FANON Blida, Unité de Biochimie, en collaboration avec le service neurologique de l'hôpital, ceci sur une période qui s'étale de Décembre 2021 jusqu'à Mai 2022.

1-2 POPULATION D'ETUDE :

Notre étude a concerné des personnes sélectionnées parmi les patients admis au niveau du service neurologique, dont la moitié des patients souffraient d'un accident vasculaire cérébral du type ischémique.

Nous avons exclu de notre étude de cas, les sujets présentant les spécificités suivantes :

- Une hypothyroïdie
- Une thrombose veineuse cérébrale.
- La maladie de Biermer.
- Sous une hormonothérapie
- Une insuffisance rénale chronique

1-3 FICHE DE RENSEIGNEMENT :

La fiche de renseignement regroupe les données suivantes :

- Nom et prénom ;
- Renseignements démographiques (sexe, âge)
- Poids, Taille
- Facteurs de risques (tabac, HTA, diabète, sédentarité)
- Traitement actuel.
- Bilan biochimique et hématologique

1-4 PRELEVEMENTS SANGUINS :

Le prélèvement sanguin a été effectué par ponction veineuse au pli du coude après au moins 12 heures de jeûne, sur :

- Tube EDTA : pour le dosage de l'hémoglobine glyquée et la réalisation d'une NFS .
- Tube citraté : pour mesurer la VS et la réalisation des tests d'exploration de l'hémostase .

- Tube héparine de lithium : pour les dosages biochimiques.

1-4.1 CONSERVATION DES ECHANTILLONS :

La conservation du sérum des patients dans des Eppendorf bien fermés

15 -25 °	4 jours
0 - -2 °	Plusieurs semaines
-20°	Plusieurs mois

1-5 MOYENS ET MATÉRIELS :

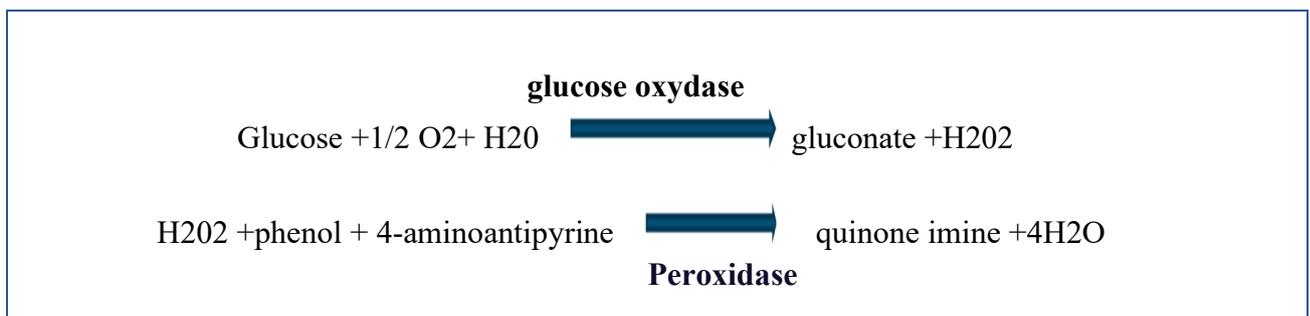
- Automate de biochimie ROCHE COBAS INTEGRA 400 PLUS
- Automate Sysmex pour la NFS
- Automate de biochimie Selectra ProM
- Centrifugeuse, La ROTOFIX 32 A d'Hettich
- Des micropipettes.
- Des eppendorfs
- Des colonnes en verre pour la VS
- Bain-marie
- Des trousse de réactifs chimiques

1-6 MÉTHODES DE DOSAGE :

1-6.1 DOSAGE DE LA GLYCÉMIE A JEUN :

Ce dosage se fait par une méthode enzymatique au glucose oxydase « GOD –POD » selon le principe de Trinder. La glucose-oxydase (GOD) catalyse l'oxydation de glucose en acide gluconique.

Le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) produit se détecte avec un accepteur chromogène d'oxygène, phénol, 4-aminophénazone (4-AF), en présence de la peroxydase (POD) :



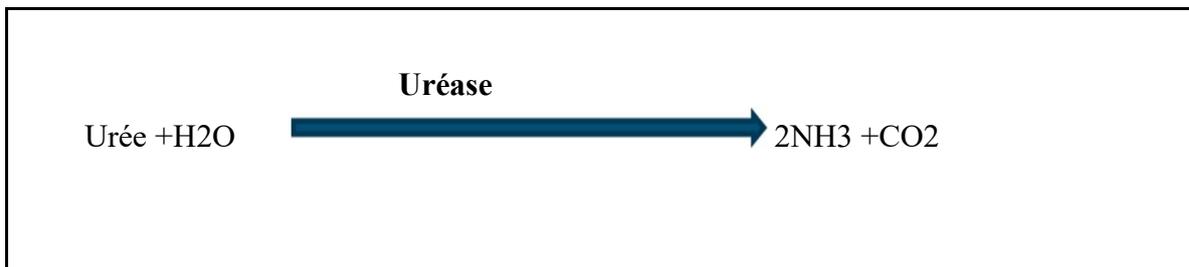
- L'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration de glucose présente dans l'échantillon testé
- Absorbation du blanc : $\lambda = 505 \text{ nm}$
- Valeurs de référence : 0,7- 1,1 g/l

1-6.2 LE BILAN RENAL :

1-6.2.1 DOSAGE DE L'UREE :

Se fait selon la méthode de Berthelot modifiée.

L'urée est dosée en cinétique selon la réaction suivante :



Les ions ammonium, en présence de salicylate et d'hypochlorite de sodium réagissent en formant un composé de couleur verte (dicarboxylindophénol) dont l'intensité de coloration est proportionnelle à la concentration de l'urée.

Longueur d'onde : $\lambda = 590 \text{ nm}$.

Valeur de référence :

- Homme : 0.23 - 0.51g/l
- Femme : 0.13 - 0.37g/l

1-6.2.2 DOSAGE DE LA CREATININE :

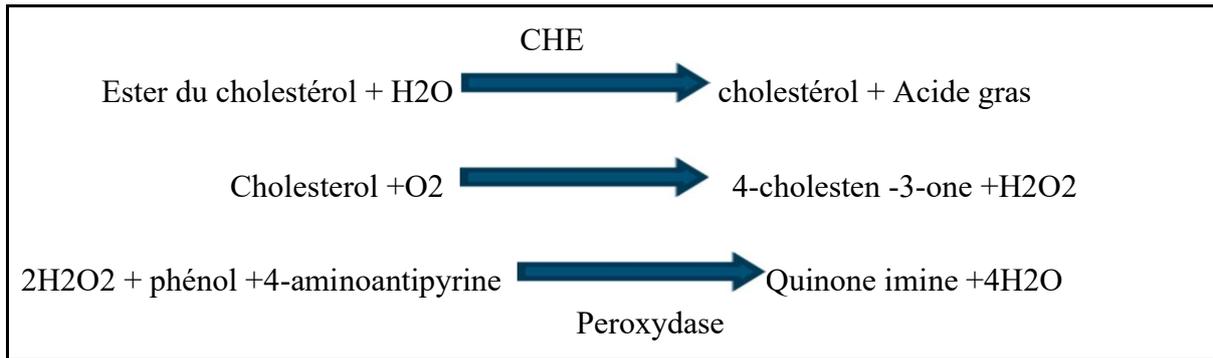
Ce dosage se fait selon la méthode de Jaffé, cinétique colorimétrique sans déprotéinisation. La créatinine forme en milieu alcalin un complexe coloré avec l'acide picrique, dont la vitesse de formation est proportionnelle à la concentration de la créatinine.

- Longueur d'onde : 505 nm
- Valeurs usuelles :
 - Homme : 7-14 mg/l ;
 - Femme : 6-11 mg/l.

1-6.3 BILAN LIPIDIQUE :

1-6.3.1 DOSAGE DU CHOLESTÉROL TOTAL :

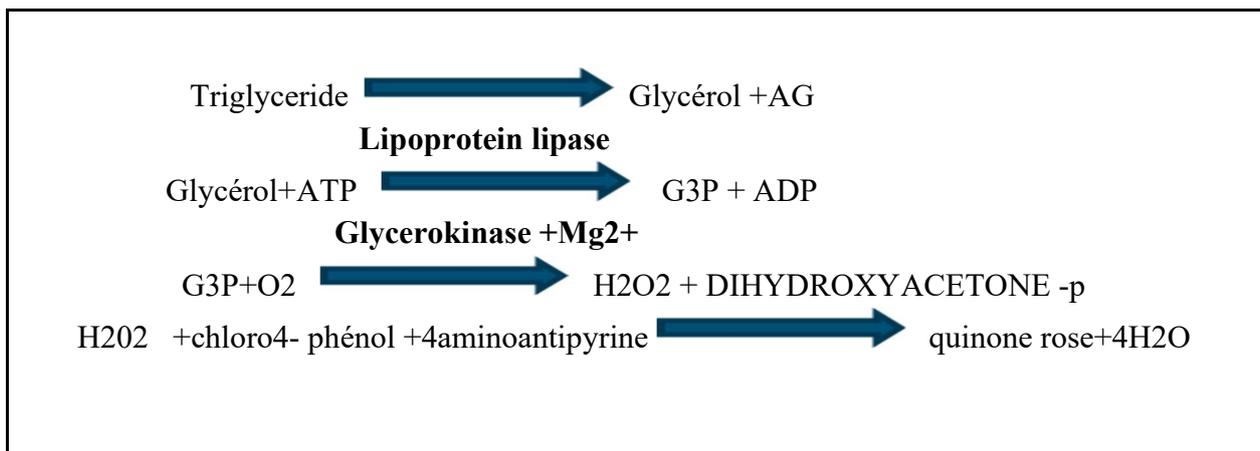
Ce dosage se fait selon une méthode enzymatique colorimétrique. Le cholestérol présent dans l'échantillon donne lieu à un composé coloré, selon les réactions suivantes :



L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de cholestérol présente dans l'échantillon testé.

- Longueur d'onde : $\lambda = 505 \text{ nm}$.
- Valeurs de référence : 1.5-2g/l.

1-6.3.2 DOSAGE DES TRIGLYCERIDES :



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

- Longueur d'onde : $\lambda = 505 \text{ nm}$
- Valeurs de référence :
 - Homme : 0.4-1,6 g/d
 - Femme : 0,35-1,35 g/l

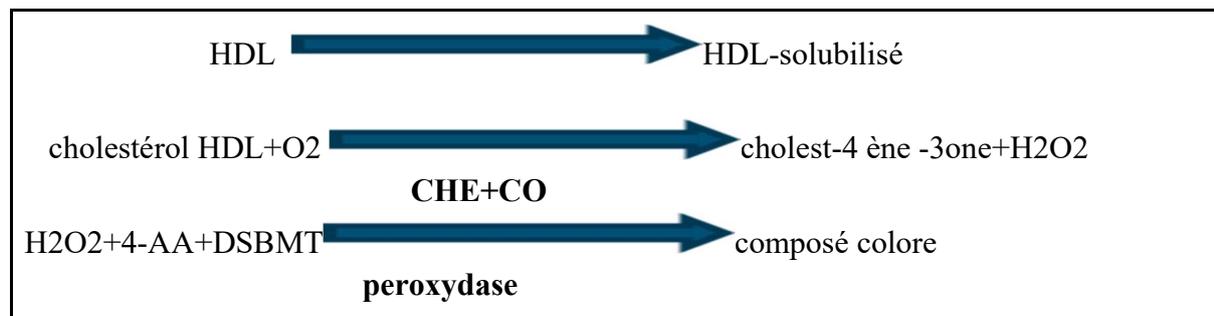
1-6.3.3 LIPOPROTEINE DE HAUTE DENSITE (HDL):

Méthode enzymatique colorimétrique :détergent sélectif accélérateur -point final

1re étape : lors du mélange de l'échantillon avec le réactif R1 contenant un accélérateur sélectif, le cholestérol des lipoprotéines non -HDL est soumis à des réactions enzymatiques afin d'être éliminé :



2e étape ; après l'ajout du réactif R2 ,les HDL sont solubilisés par un détergent spécifique puis le cholestérol HDL est dosé par une réaction enzymatique :



➤ Valeur normale : ≥ 0.35 à 0.8 g/l)

1-6.3.4 LIPOPROTEINE DE BASSE DENSITE(LDL)

Le LDL cholestérol représente 60 à 70 % du cholestérol sérique totale, qui est athérogène. Il est calculé au moyen de l'équation de friedewald tant que les triglycérides sont $<3,4$ g/l (3,9 mmol/l)

Cholestérol LDL=cholestérol totale - cholestérol HDL- TG/5

Valeurs normales :

- Hommes : 1,1-1.6g/l
- Femmes :1.0-1,5g/l

1-6.3.5 INDICE D'ATHEROGENECITE (IA) :

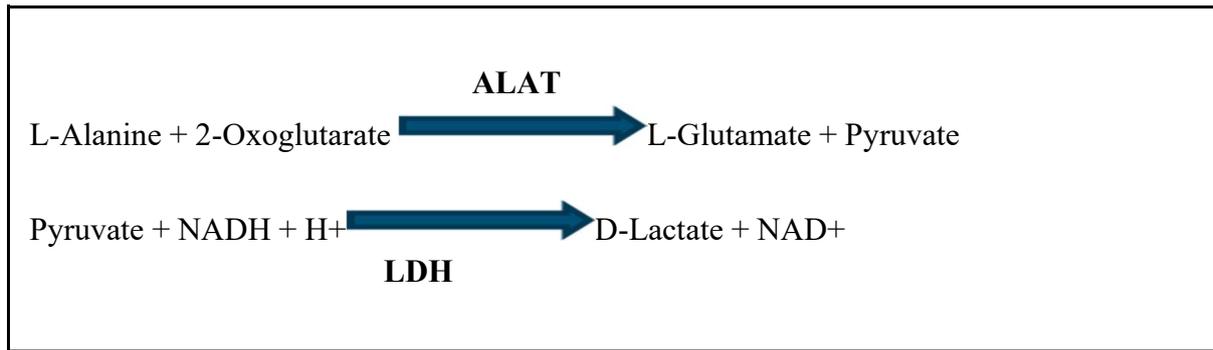
L'indice d'atherogenecité est le rapport entre le cholestérol total et le HDL-cholesterol .Il doit être au-dessous de 4,5 .

1-6.4 BILAN HÉPATIQUE :

1-6.4.1 DOSAGE DE L'ALANINE AMINO TRANSFERASE (ALAT) :

Ce dosage se fait selon une méthode spectrométrique enzymatique, cinétique décroissante en UV ,la méthode IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) sans Pyridoxal-5-Phosphate (P-5'-P) .L'alanine amino transférase (ALT) initialement appelée transaminase glutamique pyruvique (GPT) catalyse le transfert réversible d'un groupe aminique d'alanine vers l'alpha-cétoglutarate à formation de glutamate et de pyruvate. Le pyruvate produit est réduit en lactate en présence de lactate déshydrogéné (LDH) et NADH:

le schéma réactionnel est comme suit :



La diminution d'absorbance est proportionnelle à l'activité ALT, est mesurée à 340 nm
L'absence de P-5'-P contribue à une forte amélioration de la stabilité du réactif constitué.

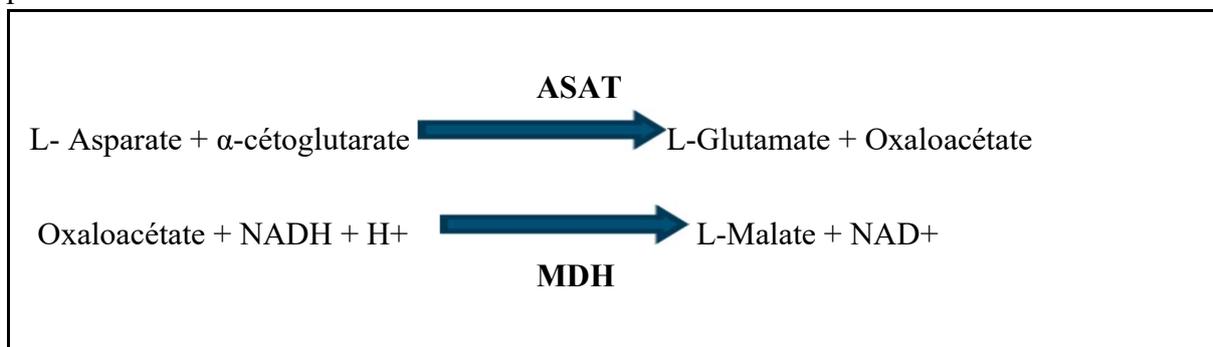
Valeurs normales :

Sérum/plasma	U/L	μkat/L
HOMMES	≤45	≤0,74
FEMMES	≤34	≤0,56

1-6.4.2 DOSAGE DE L'ASPARTATE AMINOTRANSFERASE (ASAT) :

Ce dosage se fait selon une méthode spectrophotométrique enzymatique, cinétique décroissante en UV. L'Aspartate aminotransférase (ASAT/GOT) catalyse le transfert du groupement amine de l'Aspartate vers l'alpha-cétoglutarate avec formation du glutamate et de l'oxaloacétate. Ce dernier est réduit en Malate par la Malate déshydrogénase (MDH) en présence de la nicotinamide adénine dinucléotide (NADH) réduit.

La réaction mesurée cinétiquement à 340 nm par la diminution de l'absorbance résultant de l'oxydation de la NADH en NAD⁺ est proportionnelle à l'activité enzymatique d'ASAT présente dans l'échantillon.

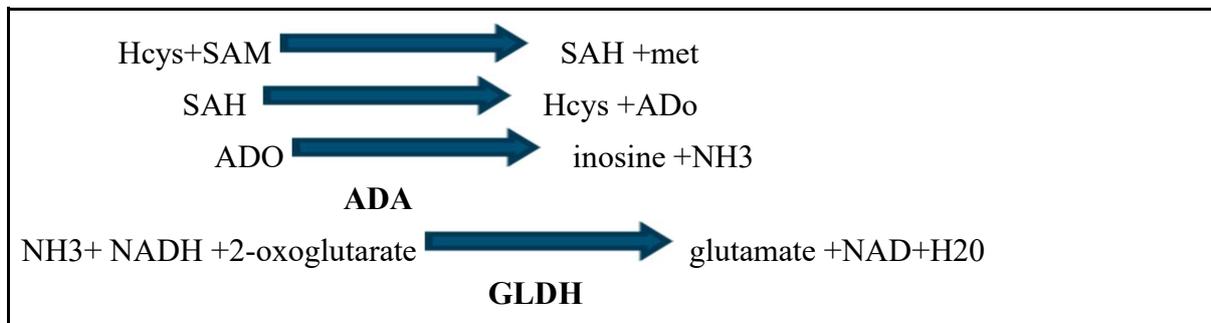


Valeurs normales :

Sérum/plasma	U/L	μkat/L
HOMMES	≤35	≤0,58
FEMMES	≤31	≤0,52

1-6.5 DOSAGE DE L'HOMOCYSTEINE :

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 S-adénosyl-méthionine (SAM), pour former de la méthionine (Mét) et de la S-adénosyl-L-homocystéine (SAH) dans une réaction catalysée par une Hcy S-méthyltransférase. La SAH est déterminée par une réaction enzymatique couplée lors de laquelle elle est hydrolysée en adénosine (Ado) et Hcy en présence de SAH-hydrolase. L'Hcy est réinjectée dans le cycle de conversion, ce qui induit une amplification du signal de détection. L'Ado formée est immédiatement hydrolysée en inosine et ammoniac. Dans la dernière étape, l'enzyme glutamate déshydrogénase (GLDH) catalyse la réaction de l'ammoniac en présence de 2-oxoglutarate et de NADH pour former du NAD+.



- La réaction mesurée cinétiquement à 340 nm par la diminution de l'absorbance résultant de l'oxydation de la NADH en NAD⁺ est proportionnelle à la concentration en Hcy présente dans l'échantillon.
- les valeurs normales :
 - Enfants < 15 ans : 10 μmol/L
 - Adultes 15 à 65 ans : 15 μmol/L
 - Personnes âgées > 65 ans : 20 μmol/L

1-6.6 BILAN INFLAMMATOIRE :

➤ Dosage de la CRP :

Ce dosage se fait selon une technique d'agglutination semi-quantitative. Le réactif Latex CRP est constitué d'une suspension de particules de polystyrène sensibilisées avec des anticorps anti-protéine C-réactive humaine. Quand le réactif est mélangé avec le sérum qui contient la protéine, une réaction antigène-anticorps a lieu.

Une réaction positive se traduit par la présence d'agglutination qui indique une concentration en CRP égale ou supérieure à 6 mg/L, des dilutions devront être effectuées par la suite (au 1/2-1/4.....) et permettront de calculer le taux de CRP par la formule suivante :

$$\text{Taux de CRP (mg/l)} = 6 \times \text{nombre de dilutions}$$

Une réaction négative se traduit par l'absence d'agglutination

➤ la vitesse de sédimentation :

La vitesse de sédimentation est un test qui mesure le taux de sédimentation, ou chute libre des globules rouges (hématies) dans un échantillon de sang laissé dans un tube vertical au bout d'une heure.

- Le résultat s'exprime en millimètres après une heure.
- Après une heure, en général, le résultat devrait être inférieur à 15 ou 20 mm chez les patients jeunes. Après 65 ans, il est généralement inférieur à 30 ou 35 mm selon le sexe.

1-6.7 NFS (NUMERATION FORMULE SANGUINE) :

- On utilise sysmex- XP-300 qui est un analyseur d'hématologie différentielle automatisé en 3 parties - qui offre un très haut niveau d'automatisation .
- Le XP-300 offre un total de 20 paramètres. Il permet d'analyser un échantillon de sang en mode sang total ou prédilué, le résultat de l'analyse fourni des valeurs pour les 20 paramètres. Le XP-300 fournit le CBC classique plus une différenciation avancée en 3 parties des globules blancs, y compris un nombre de neutrophiles, et offre ainsi des informations avec une utilité clinique supérieure.

NUMERATION FORMULE SANGUINE

	FEMMES	HOMMES
Hématies (millions/mm ³)	4,0 à 5,3	4,2 à 5,2
Hémoglobine (g/100mL)	12,5 à 15,5	14 à 17
Hématocrite (%)	37 à 45	40 à 52
VGM (microgramme) <i>Volume globulaire moyen</i>	80 à 95	80 à 95
TCMH (picogramme) <i>Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine</i>	24 à 30	28 à 32
CCMH (%) <i>Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine</i>	30 à 35	30 à 35
Leucocytes (/mm ³)	4000 à 10000	4000 à 10000
Plaquettes (/mm ³ x1000)	150 à 400	150 à 400

- Ces résultats doivent bien sûr toujours être interprétés par un médecin en fonction du patient (âge, sexe) et de ses symptômes.

1-7 ETUDE STATISTIQUE :

L'analyse statistique de nos résultats a été effectuée par le logiciel « SPSS » (Statistical Package for the Social Sciences) version 25.

Les variables qualitatives ont été comparées par le test de khi deux et les variables quantitatives pour ceux qui suivent la loi normale ont été comparés par le test de student T et pour ceux qui ne suivent pas loi normale par le test de U mann-withney

Une valeur de $p < 0.05$ a été retenue comme significative.

2. RESULTAT

Notre étude a été réalisée sur 100 patients dont 50 étaient malades atteints d'un AVC (cas) et 50 étaient non malades (témoins).

2-1 REPARTITION SELON LE SEXE :

Parmi l'ensemble des sujets ayant fait l'objet de cette l'étude 52 patients étaient de sexe féminin (52%) et 48 patients de sexe masculin (48 %), avec un sexe ratio de 1,17(H/F)

TABLEAU 02 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE.

Le sexe des patients			
		Effectifs	Pourcentage %
Valide	Homme	48	48 %
	Femme	52	52 %
	Total	100	100 %

Chez les cas, on a retrouvé 27 patients de sexe féminin (54%) ainsi que 23 patients de sexe masculin (46%) avec un sexe ratio de 0,92 (H/F).

Tandis que chez les témoins, 25 patients étaient de sexe féminin (50%) et 25 patients de sexe masculin (50 %) avec un sexe ratio de 1,08 (H/F).

D'après le test de Khi deux, le tableau 03 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 ($P=0.69$).

TABLEAU 03 : REPARTITION DES CAS ET DES TEMOINS SELON LE SEXE

Le sexe des patients		Malades		Total	P
		Témoins	Cas		
Masculin	Effectif	25	23	48	0,69
	% compris dans Malades	50,0%	46,0%	48,0%	
Féminin	Effectif	25	27	52	
	% compris dans Malades	50,0%	54,0%	52,0%	
Total	Effectif	50	50	100	
	% compris dans Malades	100%	100 %	100%	

2-2 REPARTITION SELON L'AGE :

L'âge de notre population d'étude est compris entre 18 et 84 ans, avec une moyenne de 51,4 ans, un écart type de 18,1 ans.

La moyenne d'âge des cas est de 58,7 ans avec un écart type de 16,2 ans

La moyenne d'âge des témoins est de 44,1ans avec un écart type de 17,2 ans.

Le test de Student (t) qui a été effectué démontre que la moyenne d'âge des cas diffère très significativement ($P < 0,001$) de celle des témoins (tableau 4)

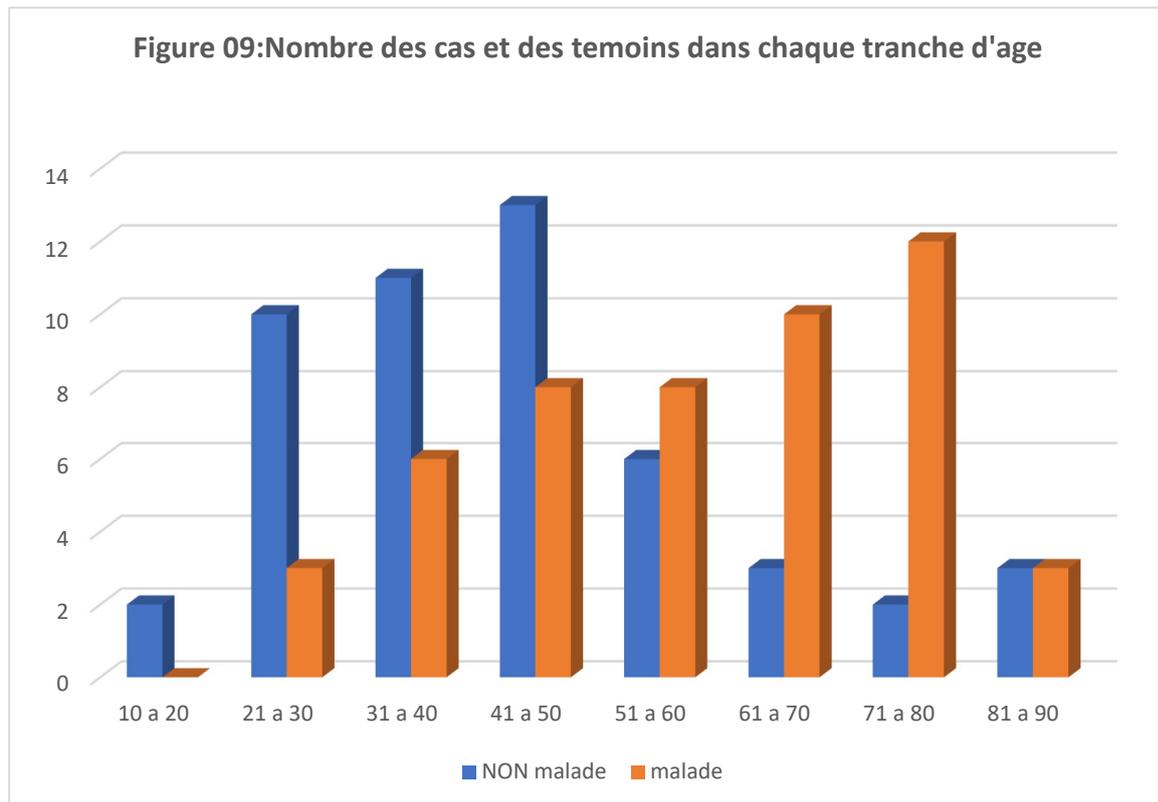
Tableau 04: comparaison de la moyenne d'âge entre les cas et les témoins

	Malades	N	Moyenne	Écart-type	P	Intervalle de confiance
L'âge des patients	Témoins	50	44,1	17,2	0,001	INF 7,999
	Cas	50	58,7	16,2		Sup 21,241

D'après le tableau et la figure ci-dessus on observe que la répartition des cas entre les différentes tranches d'âge est significativement différente avec la fréquence la plus élevée 24 % chez les personnes appartenant à la tranche d'âge 70 ans 80 ANS

Tableau 05: répartition des cas et des témoins selon les tranches d'âge.

Tranches d'âge		Malades		Total	P
		Cas	Témoins		
10-20	Effectif	0	2	2	0,006
	% compris dans Malades	0%	4,0%	2,0%	
21-30	Effectif	3	10	13	
	% compris dans Malades	6,0%	20,0%	13,0%	
31-40	Effectif	6	11	17	
	% compris dans Malades	12,0%	22,0%	17,0%	
40-50	Effectif	8	13	21	
	% compris dans Malades	16,0%	26,0%	21,0%	
51-60	Effectif	8	6	14	
	% compris dans Malades	16,0%	12,0%	14,0%	
61-70	Effectif	10	3	13	
	% compris dans Malades	20,0%	6,0%	13,0%	
71-80	Effectif	12	2	14	
	% compris dans Malades	24%	4,0%	14,0%	
81-90	Effectif	3	3	6	
	% compris dans Malades	6,0%	6,0%	6,0%	
Total	Effectif	50	50	100	
	% compris dans Malades	100%	100%	100%	



Notre population d'étude a été divisée en deux catégories, les patients ayant plus et moins de 50 ans

Pour les moins de 50 ans, 30% c'est de cas et 70,0% c'est des témoins

Pour les plus de 50 ans, 70,0% c'est des cas et 30 % c'est des témoins

D'après le test de Khi deux, le tableau 6 présent ci-dessus montre la présence de différence significative entre les cas et les témoins, avec une valeur de $P < 0,05$.

TABLEAU 06: REPARTITION DES CAS ET DES TEMOINS SELON L'AGE INFERIEUR ET SUPERIEUR A 50 ANS.

L'AGE		Malades		Total	P	OR
		Cas	Témoins			
Inférieur à 50 ans	Effectif	15	35	50	0,001	5,44 (2,315- 12,807)
	% compris dans Malades	30,0%	70,0%	50,0%		
Supérieur à 50 ans	Effectif	35	15	50		
	% compris dans Malades	70,0%	30,0%	50,0%		
Total	Effectif	50	50	100		
	% compris dans Malades	100%	100,0%	100%		

2-3 REPARTITION SELON L'INDICE DE MASSE CORPOREL (IMC) :

L'indice de masse corporelle (IMC) est une mesure simple du poids par rapport à la taille couramment utilisée pour classer la maigreur, le surpoids et l'obésité chez les individus. Il correspond au poids en kilogrammes divisé par le carré de la taille en mètres (kg/m²).

La moyenne de l'IMC de notre population d'étude est de 24,99 Kg/m² avec un écart type de 4,23 Kg/m².

La moyenne de l'IMC chez les cas est de 25,08 Kg/m² avec un écart type de 4,36 Kg/m².

La moyenne de l'IMC chez les témoins est de 24,89 Kg/m² avec un écart type de 4,14 Kg/m².

La moyenne de l'IMC ne diffère pas significativement entre les cas et les témoins (P=.90)

Tableau07 : moyenne d'IMC entre les cas et les témoins

	Malades	N	Moyenne	Écart-type	P
IMC	Cas	50	25,08	4,36	0,90*
	Témoins	50	24,89	4,14	

*test U de Mann-Whitney

Le tableau 8 montre que 63% des patients ont un poids normal, et que 60 % d'entre eux sont des cas et 66% sont des témoins.

Les proportions de surpoids ou de l'obésité ne diffèrent pas significativement entre les cas et les témoins (P=0.79)

Ces chiffres ne révèlent aucune différence significative entre les deux groupes

TABLEAU 08 : REPARTITION DES CAS ET DES TEMOINS SELON L'IMC.

IMC		Malades		Total	P
		Cas	Témoins		
Poids normal	Effectif	30	33	63	0.79
	% compris dans Malades	60,0%	66,0%	63,0%	
Surpoids	Effectif	12	11	23	
	% compris dans Malades	24,0%	22,0%	23,0%	
Obèse	Effectif	8	6	14	
	% compris dans Malades	16%	12%	14%	
Total	Effectif	50	50	100	
	% compris dans Malades	100%	100%	100%	

2-4 REPARTITION SELON LA CONSOMMATION DE TABAC :

Les fumeurs représentaient 22 % de la série d'étude. 14,0% sont des cas et 30,0% sont des témoins.

TABLEAU 09 : REPARTITION DES CAS ET DES TEMOINS SELON LA CONSOMMATION DE TABAC.

Consommation de tabac		Malades		Total	P
		CAS	Témoins		
Non	Effectif	43	35	78	0.053
	% dans malade	86,0%	70,0%	78,0%	
Oui	Effectif	7	15	22	
	% dans malade	14,0%	30,0%	22,0%	
Total	Effectif	50	50	100	
	% dans malade	100,0%	100,0%	100,0%	

D'après le test de Khi deux , le tableau 9 montre une absence d'une différence significative entre la consommation de tabac chez les cas et les témoins, avec une valeur de $P > 0,05$.

2-5 REPARTITION SELON LA CONSOMMATION D'ALCOOL :

Les consommateurs d'alcool représentaient 3% de la série d'étude .1 % sont des cas et 2% sont des témoins

TABLEAU 10 : REPARTITION DES CAS ET DES TEMOINS SELON LA CONSOMMATION D'ALCOOL.

Consommation d'alcool		Malades		Total	P
		Témoins	Cas		
Non	Effectif	48	49	97	0,99
	% compris dans Malades	96,0%	98,0%	97,0%	
Oui	Effectif	2	1	3	
	% compris dans Malades	4,0%	2,0%	3,0%	
Total	Effectif	50	50	100	
	% compris dans Malades	100,0%	100,0%	100,0%	

- Deux cellules ont un effectif théorique inférieur à 5 donc on prend en considération le test exact de Fisher

- La proportion des buveurs d'alcool ne diffère pas significativement entre les cas et témoins $P > 0,05$

2-6 REPARTITION SELON LA SÉDENTARITÉ :

Les personnes sédentaires représentées 12 % de notre série d'étude, 16,0% sont des cas et 8% témoins

TABLEAU 11 : REPARTITION DES CAS ET DES TEMOINS SELON LA SÉDENTARITÉ.

Sédentarité des patients		Malades		Total	P
		Témoins	Cas		
Non	Effectif	46	42	88	0,36
	% compris dans Malades	92,0%	84,0%	88,0%	
Oui	Effectif	4	8	12	
	% compris dans Malades	8,0%	16,0%	12,0%	
Total	Effectif	50	50	100	
	% compris dans Malades	100,0%	100,0%	100,0%	

La proportion de sédentarité ne diffère pas significativement entre les cas et les témoins $P > 0,05$.

2-7 REPARTITION LA PRISE DE CONTRACEPTIFS ORAUX :

Les femmes qui prennent des contraceptifs oraux représentent 3,8 % de notre population d'étude. 3,7% c'est des cas et 4,0% c'est des témoins.

TABLEAU 12 : REPARTITION DES CAS ET DES TEMOINS SELON LA PRISE DE CONTRACEPTIFS ORAUX.

Prise de contraceptifs oraux		Malades		Total	P
		Témoins	Cas		
Non	Effectif	24	26	50	0,99
	% compris dans Malades	96,0%	96,3%	96,2%	
Oui	Effectif	1	1	2	
	% compris dans Malades	4,0%	3,7%	3,8%	
Total	Effectif	25	27	52	
	% compris dans Malades	100,0%	100,0%	100,0%	

- Dans le tableau 12, deux cellules ont un effectif théorique inférieur à 5 donc on prend en considération le test exact de Fisher
- Le test exact de Fisher ne montre pas une différence significative en termes de prise des contraceptifs oraux entre les cas et les témoins ($P > 0.05$)

2-8 L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE (HTA) :

Dans notre population d'étude, 32 % des sujets étaient hypertendus. On observe que 52% sont des cas et 12% sont des témoins.

TABLEAU 13 : REPARTITION DES CAS ET DES TÉMOINS SELON L'HTA.

HTA		Malades		Total	P	OR
		Témoins	Cas			
Non	Effectif	44	24	68	0,001	7,9 (2,8-21,9)
	% compris dans Malades	88,0%	48,0%	68,0%		
Oui	Effectif	6	26	32		
	% compris dans Malades	12,0%	52,0%	32,0%		
Total	Effectif	50	50	100		
	% compris dans Malades	100,0%	100,0%	100,0%		

D'après le test de Khi deux, le tableau 13 montre la présence de différence significative entre les cas et les témoins en termes d'HTA, avec une valeur de $P < 0,05$ ($P=0,0001$).

Les patients hypertendus ont 7,9 fois plus de risque de faire un AVC que les non hypertendus.

2-9 DIABETE :

Dans notre population d'étude, 22% des sujets étaient diabétiques. On observe que 32% sont des cas et 12 % sont des témoins.

TABLEAU 14 : REPARTITION DES CAS ET DES TÉMOINS SELON LE DIABETE.

Diabète		Malades		Total	P	OR
		Témoins	Cas			
Non	Effectif	44	34	78	0,016	3,4 (1,2-9,7)
	% compris dans Malades	88,0%	68,0%	78,0%		
Oui	Effectif	6	16	22		
	% compris dans Malades	12,0%	32,0%	22,0%		
Total	Effectif	50	50	100		
	% compris dans Malades	100,0%	100,0%	100,0%		

Le pourcentage des diabétiques chez les cas diffère significativement de celui des témoins.

$P < 0,05$ ($P=0,016$).

Les patients diabétiques ont 3,4fois plus de risque de faire un AVC que les non-diabétiques .

2-10 BILAN BIOCHIMIQUE ET HEMATOLOGIQUE :

2-10.1 GLYCÉMIE :

La moyenne de la glycémie à jeun dans notre série d'étude est de 1,26 g/l avec un écart type de 0,51g/l

- La moyenne de la glycémie à jeun chez les cas est de 1,30 g/l avec un écart type de 0,43g/l
- La moyenne de la glycémie à jeun chez les témoins est de 1,23 g/l avec un écart type de 0,58g/l.
- La moyenne de la glycémie des cas a différence significative de celle des témoins avec un $P= 0,008$
-

TABLEAU 15: MOYENNE DE GLYCÉMIE ENTRE LES CAS ET LES TEMOINS

	Malades	N	Moyenne	Écart-type	P
Glycémie à jeun(g/l)	Témoins	50	1,23	0,58	0,034
	Cas	50	1,30	0,43	

Le test U de Mann -Whitney

Notre population d'étude a été répartie en deux catégories sur les normoglycémiques et les hyperglycémiques.

La proportion des patients qui ont une hyperglycémie parmi les cas (56%) diffère significativement ($p<0,05$) de celle des témoins (36%)

Les patients qui ont une hyperglycémie ont un risque 2.3 fois plus une fois élevé de faire un AVC que les patients normo glycémiques.

Tableau 16 : répartition des cas et des témoins selon la glycémie.

GLYCEMIE		Malades		Total	P	OR
		Témoins	Cas			
Normo glycémie	Effectif	32	22	54	0,045	2,2 (1,01-5,1)
	% compris dans Malades	64,0%	44,0%	54,0%		
Hyperglycémie	Effectif	18	28	46		
	% compris dans Malades	36,0%	56,0%	46,0%		
Total	Effectif	50	50	100		
	% compris dans Malades	100,0%	100%	100,0%		

2-10.2 TAUX DE CHOLESTÉROL :

La moyenne de la cholestérolémie dans notre série d'étude est de 1,75 g/l avec un écart type de 0,42 g/l

- La moyenne de la cholestérolémie chez les cas est de 1,63g/l avec un écart type de 0,45g/l
- La moyenne de la cholestérolémie chez les témoins est de 1,87 g/l avec un écart type de 0,37g/l.

La moyenne de la cholestérolémie des cas diffère significativement de celle témoins (P =0.01) avec des moyennes appartenant aux valeurs de références du laboratoire

TABLEAU 17 : MOYENNE DE LA CHOLESTEROLEMIE ENTRE LES CAS ET LES TEMOINS

	Malades	N	Moyenne	Écart-type	P	Intervalle de confiance
Cholestérol (g/l)	Témoins	50	1,87	0,37	0,005	Inf 0,07130
	Cas	50	1,63	0,45		Sup 0,39550

test de Student(t)

Notre population d'étude a été répartie en deux catégories selon la valeur de la cholestérolémie, normale et élevée.

La proportion des patients qui ont une hypercholestérolémie parmi les cas (20%) ne diffère pas significativement (P=0.07) de celle des témoins (36%)

TABLEAU 18 : REPARTITION DES CAS ET DES TEMOINS SELON LA CHOLESTEROLEMIE.

Cholestérolémie		Malades		Total	P
		Témoins	Cas		
Normale	Effectif	31	40	72	0,07
	% compris dans Malades	64%	80%	72,0%	
Élevée	Effectif	18	10	28	
	% compris dans Malades	36,0%	20,0%	28,0%	
Total	Effectif	50	50	100	
	% compris dans Malades	100,0%	100,0%	100,0%	

2-10.3 TAUX DE TRIGLYCERIDE :

La moyenne de la triglycéridémie dans notre série d'étude est de 1,26 g/l avec un écart type de 0,74 g/l.

- La moyenne de la triglycéridémie chez les cas est de 1,11g/l avec un écart type de 0,61g/l .

- La moyenne de la triglycéridémie chez les témoins est de 1,40 g/l avec un écart type de 0,83g/l.

La moyenne de la triglycéridémie des cas ne diffère pas significativement de celle témoins (P=0.06)

TABLEAU 19 : MOYENNE DE LA TRIGLYCERIDEMIE ENTRE LES CAS ET LES TEMOINS

	Malade	N	Moyenne	Écart type	P
Triglycéride (g/l)	Témoin	50	1.40	0.83	0,055
	Cas	50	1.11	0.61	

Test U de Mann- Whitney

Notre population d'étude a été répartie en deux catégories selon la valeur de la triglycéridémie normale et élevée.

La proportion des patients qui ont une hypertriglycéridémie parmi les cas (18%) ne diffère pas significativement (P=0.11) de celle des témoins de celle des témoins (32%)

TABLEAU 20 : REPARTITION DES CAS ET DES TEMOINS SELON LA TRIGLYCERIDEMIE.

Triglycéridémie		Malades		Total	P
		Témoins	Cas		
Normale	Effectif	34	41	75	0,11
	% dans malade	68.0%	82.0%	75.0%	
Élevé	Effectif	16	9	25	
	% dans malade	32.0%	18.0%	25.0%	
Total	Effectif	50	50	100	
	% dans malade	100.0%	100.0%	100.0%	

2-10.4 CHOLESTÉROL HDL :

La moyenne d'HDL dans notre série d'étude est de 0,34 g/l avec un écart type de 0,14 g/l

- La moyenne d'HDL chez les cas est de 0,31g/l avec un écart type de 0,11g/l.
- La moyenne d'HDL chez les témoins est de 0,37 g/l avec un écart type de 0,16g/l.

La moyenne de HDLc des cas diffère significativement de celle des témoins (P=0,01)

TABLEAU 21: MOYENNE DE HDL CHOLESTÉROL ENTRE LES CAS ET LES TEMOINS

	Malades	N	Moyenne	Écart type	P
HDL cholestérol(g/l)	Témoins	50	0.37	0.16	0,008
	Cas	50	0.31	0.11	

*test U de Mann-Whitney

Notre population d'étude a été répartie en deux catégories selon le taux du cholestérol HDL normal et bas,

La proportion des patients qui ont un HDLc bas parmi les cas (76%) diffère

Significativement ($P < 0.01$) de celle des témoins de celle des témoins (48%)

Les patients qui ont un HDLc bas ont un risque 3.4 fois plus de faire un AVC que ceux qui ont un HDLc

TABLEAU 22 : REPARTITION DES CAS ET DES TEMOINS SELON HDL CHOLESTÉROL

Cholestérol HDL (g/l)		Malades		P	RO
		Témoins	Cas		
Normale	Effectif	26	12	0,004	3, 431 IC (1,4618,057)
	% dans malade	52.0%	24.0%		
Bas	Effectif	24	38		
	% dans malade	48.0%	76.0%		
Total	Effectif	50	50		
	% dans malade	100.0%	100%		

2-10.5 LDL :

La moyenne d'LDL dans notre série d'étude est de 1,15 g/l avec un écart type de 0,38 g/l

- La moyenne d'LDL des cas est de 1,10g/l avec un écart type de 0,40 g/l
- La moyenne d'LDL des témoins est de 1,20 g/l avec un écart type de 0,35g/l

La moyenne de LDC des cas ne diffère pas significativement que celle des témoins ($P=0.91$)

TABLEAU 23: MOYENNE DE LDL CHOLESTÉROL ENTRE LES CAS ET LES TEMOINS

	Malades	N	Moyenne	Écart type	P
LDL (g/l)	Témoins	50	1.20	0.35	0.91
	Cas	50	1.10	0.40	

Notre population d'étude a été répartie en deux catégories selon la valeur d'LDL normale et élevée.

La proportion des patients qui ont un LDLc élevé parmi les cas (12.0%)ne diffère pas significativement que celle des témoins(16%) ($P=0.56$)

TABLEAU 24 : REPARTITION DES CAS ET DES TEMOINS SELON LDL CHOLESTÉROL.

LDL		Malades		Total	P
		Témoins	Cas		
Normale	Effectif	42	44	86	0,56
	% dans malade	84.0%	88.0%	86.0%	
Élevée	Effectif	8	6	14	
	% dans malade	16.0%	12.0%	14.0%	
Total	Effectif	50	50	100	
	% dans malade	100.0%	100.0%	100 %	

2-10.6 INDICE D'ATHEROGENICITE :

Le rapport entre le cholestérol total et le HDL-cholesterol est appelée l'indice d'atherogenecité .

La moyenne d'IA dans notre série d'étude est de 5,85 g/l avec un écart type de 2,81g/l

- La moyenne d'IA chez les cas est de 5 ,93g/l avec un écart type de 2,54g/l
- La moyenne d'IA chez les témoins est de 5,79 g/l avec un écart type de 3,08g/l.

La moyenne de l'IA des cas ne diffère pas significativement de celle des témoins (P=0.51)

TABLEAU 25 : MOYENNE DE L'INDICE D'ATHEROGENICITE ENTRE LES CAS ET LES TEMOINS

	Malades	N	Moyenne	Écart type	P
IA	Témoins	50	5.79	3.08	0,51
	Cas	50	5.93	2.54	

test de U Mann-Whitney

Notre population d'étude a été répartie en deux catégories selon la valeur d'IA normale et élevée.

La proportion des patients qui ont un IA élevé parmi les cas (65.4%) ne diffère pas significativement (P=0 ,77) de celle des témoins (62%)

TABLEAU 26 : REPARTITION DES CAS ET DES TEMOINS SELON L'INDICE D'ATHEROGENICITE.

IA		Malade		P
		Témoins	Cas	
Normale	Effectif	19	9	0,77
	% dans malade	38.0%	34.6%	
Élevée	Effectif	31	17	
	% dans malade	62.0%	65.4%	
Total	Effectif	50	26	
	% dans malade	100.0%	100.0%	

2-10.7 PROTEINE C REACTIVE (CRP) :

La moyenne de la CRP dans notre population d'étude est de 24,75mg/l avec un écart type de 61,29mg/l

- La moyenne de la CRP chez les cas est de 37,30 mg/l avec un écart type de 84mg/l
- La moyenne de la CRP chez les témoins est de 12,21mg/l avec un écart type de 14,53mg/l.

La moyenne de la CRP des cas diffère significativement de celle des témoins ($P < 0,05$)

TABLEAU 27 : MOYENNE DE LA CRP ENTRE LES CAS ET LES TEMOINS

	Malades	N	Moyenne	Écart type	P
CRP	Témoins	50	12.21	14.53	0.008
	Cas	50	37.30	84	

Test U de Mann -Whitney:

Notre population d'étude a été répartie en deux catégories selon la valeur de CRP normale ou élevée

La proportion des patients qui ont une valeur de CRP élevée diffère significativement des patients avec une valeur de CRP normale entre les cas et les témoins ($P = 0,005$)

Les patients qui ont une CRP élevée ont un risque 3,2 fois plus de faire un AVC que les patients avec une CRP normale .

TABLEAU 28 : LA REPARTITION DES CAS ET TEMOINS SELON LA VALEUR DE CRP

CRP mg/l		Malades		P	Risque ratio
		Témoins	Cas		
Normale	Effectif	29	15	0,005	3.22 IC (1,4-7.3)
	% dans malade	58.0%	30.0%		
Elevée	Effectif	21	35		
	% dans malade	42.0%	70.0%		
Total	Effectif	50	50		
	% dans malade	100.0%	100.0%		

2-10.8 VITESSE DE SEDIMENTATION :

La moyenne de la vitesse de sédimentation dans notre population d'étude est de 28,67mm avec un écart type de 23,62mm.

- La moyenne de la VS chez les cas est de 30,31 mm avec un écart type de 25,08mm
- La moyenne de la VS chez les témoins est de 27,04mm avec un écart type de 22,20mm.

La moyenne de la VS des cas ne diffère pas significativement de celle des témoins ($P > 0,05$)

TABLEAU 29 : MOYENNE DE LA CRP ENTRE LES CAS ET LES TEMOINS

	Malades	N	Moyenne	Écart type	P
VS	Témoins	50	27.04	22.20	0.54
	Cas	50	30.34	25.08	

Notre population d'étude a été répartie en deux catégories selon la valeur de vs normale et élevée.

La proportion des patients qui ont une valeur de VS élevée ne diffère pas significativement des patients avec une valeur de VS normale entre les cas et les témoins ($P > 0,005$).

TABLEAU 30 : LA REPARTITION DES CAS ET TEMOINS SELON LA VITESSE DE SEDIMENTATION

VS (mm)		Malades		Total	P
		Témoins	Cas		
Normale	Effectif	12	9	21	0,461
	% dans malade	24.0%	18.0%	21.0%	
élevée	Effectif	38	41	79	
	% dans malade	76.0%	82.0%	79.0%	
Total	Effectif	50	50	100	
	% dans malade	100.0%	100.0%	100.0%	

2-10.9 HEMOSTASE :

Le bilan d'hémostase a été analysé en se basant sur le taux de plaquettes et TP, TCK, INR . On a réparti les malades en fonction du bilan hémostase normal ou perturbé.

La proportion des patients qui ont un bilan d'hémostase perturbé diffère significativement des patients avec un bilan d'hémostase normale entre les cas et les témoins (P=0,011) avec un risque ratio de 3,45.

TABLEAU 31 : LA REPARTITION DES CAS ET TEMOINS SELON LE BILAN D'HEMOSTASE

Bilan d'hémostase		Malades		P	OR
		Témoins	Cas		
Normal	Effectif	43	32	0,011	3,45 IC(1,289-9,259)
	% dans malade	86.0%	64.0%		
Perturbé	Effectif	7	18		
	% dans malade	14.0%	36.0%		
Total	Effectif	50	50		
	% dans malade	100.0%	100.0%		

2-10.10 TAUX DES GLOBULES BLANCS

La moyenne du taux des globules blancs dans notre série d'étude est $9.8010^3/\mu\text{L}$ avec un écart type de $4.310^3/\mu\text{L}$

- La moyenne du taux des globules blancs des cas est de $10.0210^3/\mu\text{L}$ avec un écart type de $4.20 10^3/\mu\text{L}$
- La moyenne du taux des globules blancs des témoins est de $9,5910^3/\mu\text{L}$ avec un écart type de $4,38 10^3/\mu\text{l}$

La moyenne de GB des cas ne diffère pas significativement de celle des témoins (P>0,05)

TABLEAU 31 : MOYENNE DES GLOBULES BLANCS ENTRE LES CAS ET LES TEMOINS

	Malades	N	Moyenne	Écart type	P
GB $10^3/\mu\text{l}$	Témoins	50	9.59	4.38	0.26
	Cas	50	10.02	4.20	

Notre population d'étude a été répartie en deux catégories selon le taux des leucocytes normal et élevé. 42% des malades ont une hyperleucocytose et 30% des témoins ont une hyperleucocytose.

La proportion des patients ayant une hyperleucocytose ne diffère pas significativement des patients ayant une normo leucocytose (P>0,05)

TABLEAU 32 : LA REPARTITION DES CAS ET LES TEMOINS SELON LE TAUX DE LEUCOCYTES

Leucocytes		Malade		P
		Témoins	Cas	
Normale	Effectif	35	29	0,21
	% dans malade	70.0%	58.0%	
Élevé	Effectif	15	21	
	% dans malade	30.0%	42.0%	
Total	Effectif	50	50	
	% dans malade	100.0%	100.0%	

2-10.11 TAUX D'HEMOGLOBINE (ANEMIE)

La moyenne d'HB dans notre série d'étude est de 13,29 g/dl avec un écart type de 2,04g/dl

- La moyenne d'HB chez les cas est de 15,25g/dl avec un écart type de 17g/dl
- La moyenne d'HB chez les témoins est de 13,72 g/dl avec un écart type de 1,78g/dl.

La moyenne d'HB des cas diffère significativement de celle témoins ($P < 0,05$)

TABLEAU 33 : MOYENNE DES GLOBULES BLANCS ENTRE LES CAS ET LES TEMOINS

	Malades	N	Moyenne	Écart type	P
HB	Témoins	50	13.72	1.78	0,03
	Cas	50	15.25	17	

U Mann-Whitney

Notre population d'étude a été répartie en deux catégories selon la valeur d'HB normale et basse (anémie). Le tableau (34) montre que :

- 28% des cas sont anémiques.
- 12% des témoins sont anémiques.

La proportion des patients anémiques diffère significativement de patients non anémiques ($P < 0,05$) et un OR de valeur de 2,85.

TABLEAU 34: LA REPARTITION DES CAS ET LES TEMOINS SELON LE TAUX D'HEMOGLOBINE

Anémie		Malades		P	RO
		Témoins	Cas		
NORMAL	Effectif	44	36	0,046	2,85 IC(0,9-8,1)
	% dans malade	88.0%	72.0%		
ANEMIE	Effectif	6	14		
	% dans malade	12.0%	28.0%		
Total	Effectif	50	50		
	% dans malade	100.0%	100.0%		

2-11 HOMOCYSTEINE

La moyenne de l'homocystéinémie dans notre série d'étude est de 18,31 g/l avec un écart type de 11,74g/l

- La moyenne de l'homocystéinémie chez les cas est de 22,64g/l avec un écart type de 14,95g/l
- La moyenne de l'homocystéinémie chez les témoins est de 13,98 g/l avec un écart type de 4,10g/l.

La moyenne de l'homocystéinémie des cas diffère significativement de celle des témoins ($P < 0,05$)

Tableau 35 : Moyenne de l'homocystéine entre les cas et les témoins

	Malades	N	Moyenne	Écart type	P
Hcys	Témoins	50	13.98	4.10	0.001
	Cas	50	22.64	14.95	

U de Mann -Whitney

Notre population d'étude a été répartie en deux catégories selon la valeur d'homocystéine normale et élevée. Le tableau 36 montre que :

- 66% des cas présentent une hyperhomocystéinémie.
- 22% des témoins présentent une hyperhomocystéinémie.

La proportion des patients qui ont une hyperhomocystéinémie diffère significativement des patients qui ont une normo homocystéinémie ($P < 0,05$)

Les patients qui ont une hyperhomocystéinémie ont 6,9 fois plus de risque de faire un AVC que les patients avec une normo homocystéinémie

TABLEAU 36 : LA REPARTITION DES CAS ET LES TEMOINS SELON LE TAUX D'HOMOCYSTEINE

HHCYS		Malades		P	Risque ratio
		Témoins	Cas		
Non	Effectif	39	17	0.001	6,9 IC (2,8-16,7)
	% dans malade	78.0%	34.0%		
Oui	Effectif	11	33		
	% dans malade	22.0%	66.0%		
Total	Effectif	50	50		
	% dans malade	100.0%	100.0%		

2-12 ANALYSE MULTIVARIEE AVEC LA PROCÉDURE PAS A PAS DESCENDANTE :

La variable dépendante : la maladie codée 1 pour les cas et 0 pour les témoins

Les variables indépendantes introduites sont les variables significatives ($p < 0.05$) et celles non significatives avec un $p < 0.20$ au terme de l'analyse univariée, qui sont au nombre de 11:

- -Age : variable quantitative
- -le tabac : variable qualitative à deux modalités (0 :non et 1 :oui)
- -HTA : variable qualitative à deux modalités (0 :non et 1 :oui)
- -Diabète : variable qualitative à deux modalités (0 :non et 1 :oui)
- -Cholestérol total : variable qualitative à deux modalités (0 :normal et 1 :élevé)
- -TG : variable qualitative à deux modalités (0 :non et 1 :élevé)
- -HDLc : variable qualitative à deux modalités (0 : normal et 1 :bas)
- -CRP : variable qualitative à deux modalités (0 :normale et 1 :élevée)
- -Hémostase : variable qualitative à deux modalités (0 :normale et 1 :anormale)
- -Anémie : variable qualitative à deux modalités (0 :normale et 1 : anémie)
- -Hyperhomocysteinemie : variable qualitative à deux modalités (0 :non et 1 :oui)

TABLEAU 37:MODELE FINAL AU TERME DE L'ANALYSE MULTIVARIEE :

Facteurs de risques	B	E.S	Wald	ddl	Sig.	Exp (B)	Intervalle de confiance 95% pour EXP(B)	
							Inférieur	Supérieur
hypertension artérielle	1,91	,585	10,731	1	,001	6,787	2,158	21,343
crp	1,04	,521	4,001	1	,045	2,833	1,021	7,857
HHCYS	7	,524	15,558	1	,000	7,911	2,831	22,110
Constante	-2,04	,501	16,601	1	,000	,130		

TABLEAU 38 : LES VARIABLES SIGNIFICATIVES

Facteurs	Catégories	AVC		O R	IC à 95 %	P	OR ajusté	IC à 95 %	P
		n	%						
HTA	Oui	26	52.0	7,9	2,8- 21,9	<0,001	6.8	2.2- 21.3	<0,01
	Non	24	48.0						
CRP	Elevée	35	70.0	3.2	1.4- 7.3	<0,01	2.8	1.02- 7.86	<0,05
	Normale	15	30.0						
Hyperhomocysteinémie	Oui	33	66.0	6.9	2.8- 16.7	<0,001	7.9	2.8- 22.1	<0,001
	Non	17	34.0						

-Il Ya une relation entre l'HTA et l'AVC en tenant en compte de tous les autres facteurs avec un $p < 0,01$.

-Les patients hypertendus ont un risque 6.8 fois plus élevé de faire un AVC que les patients normo tendus.

-Il Ya une relation entre la CRP et l'AVC en tenant en compte de tous les autres facteurs avec un $p < 0,05$.

-Les patients qui ont une CRP élevée ont un risque 2.8 fois plus élevé de faire un AVC que les patients qui ont une CRP normale.

-Il ya une relation entre l'homocystéinémie et l'AVC en tenant en compte de tous les autres facteurs avec un $p < 0,001$.

--Les patients qui ont une hyperhomocystéinémie élevée ont un risque 7.9 fois plus élevé de faire un AVC que les patients qui ont une homocystéinémie normale.

3. DISCUSSION :

Dans cette étude, on s'est intéressées aux patients ayant fait un AVC et cela dans le but de confirmer ou infirmer l'existence ou non d'association de l'hyperhomocystéinémie avec la survenue de cet événement, et de déterminer éventuellement les différents facteurs de risque. Notre étude a inclus une population de 100 patients du service neurologique de CHU FRANTZ FANON BLIDA, dont 50 sont atteints d'accident vasculaire cérébrale ischémique et 50 sont des témoins (non atteints d'AVC).

Pour le recueil des renseignements cliniques, un questionnaire est dûment rempli, ainsi la réalisation d'une batterie d'analyses biologiques.

En suivant l'analyse univariée :

Notre population se compose de 52 patients de sexe féminin (52%) et 48 de sexe masculin (48 %), marquant ainsi l'absence de différence significative entre les cas et les témoins en termes de sexe ($P > 0,05$) .

Pour l'âge des sujets étudiés s'étale sur une étendue de 18 à 84 ans, avec une moyenne d'environ 51,4 ans (écart type 17,16) , et 58,7 ans (16,18) pour les cas d'AVC. En effet ,on remarque que la répartition des cas entre les différentes tranches d'âge est significativement différente ($P < 0,05$) avec une fréquence plus élevée de 24 % chez les personnes appartenant à la tranche d'âge (70 ans - 80 ans) , Afin de bien analyser ce paramètre ,notre population d'étude a été divisée en deux catégories , les patients ayant plus et moins de 50 ans dont le test de Khi deux montre la présence de différence significative entre les cas et les témoins, avec une valeur de $P < 0,05$ et un OR de 5,44 ce que signifie **que les patients ayant plus de 50 ans ont un risque multiplié par 5 de faire un AVC** cela peut être expliqué par le fait que **l'âge représente un facteur de risque important vis-à-vis l'accident vasculaire cérébral** .

Nos résultats sont concluants avec les données de la littérature africaine et européenne. En effet au Togo, BILONGO-MANENE ^[167] a trouvé un âge moyen de 61 ans pour des extrêmes allant de 26 à 90 ans et KOUNA NDOUONGO et al. Au Gabon ^[168] ont trouvé un âge moyen de $57,6 \pm 11,7$ ans pour des extrêmes allant de 35 à 85 ans.

La moyenne d'indice de masse corporelle de notre population était supérieure à 24,99 Kg/m² (écart type 4,23 Kg/m²), avec plus de 63% des patients ont un poids normal, et 60 % d'entre eux sont des cas, on a observé l'absence d'une différence significative entre les cas et les témoins pour l'IMC.

De plus, il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les cas et les témoins, en ce qui concerne : la consommation du tabac, la consommation d'alcool, la sédentarité et la prise de contraceptifs oraux .

D'après les résultats obtenus, **l'hypertension artérielle est considérée comme le facteur de risque le plus fréquent** avec 52% des effectifs sont des cas et 12% sont des témoins avec une valeur de $P < 0,05$ et un OR de 7,94 ,ce que signifient **les sujets hypertendus ont un risque multiplié par 7,94 de faire un AVC**. Nos résultats sont conformes à ceux observés par

Ziré ⁽¹⁶⁹⁾ qui notait 74,4% des cas dans son étude. A l'échelle mondiale, dans l'étude d'O'DONNELL ⁽¹⁷⁰⁾ réalisée dans 22 pays portant sur les facteurs de risque des AVC, l'hypertension artérielle sortait comme le facteur de risque le plus fréquent avec 51,9% des effectifs.

Le diabète est aussi considéré comme un facteur de risque majeur d'accident vasculaire cérébral, avec 32% de notre population sont des cas et 12% sont des témoins, avec une valeur de $P < 0,05$ ($P=0,016$) **les sujets diabetiques ont un risque multiplié par 3,4 de faire un AVC.** Nos résultats sont compatibles avec une étude publiée en 2020 par Baren Homoud et al. Ann Saudi Med sur 802 patients souffrant de diabète, ils ont trouvé que le trois quarts (584) des patients victimes d'un accident vasculaire cérébral étaient diabétiques (72,8%). ⁽¹⁷¹⁾

Pour la glycémie, On a réparti notre population d'études en deux catégories, les normo glycémiques et les hyperglycémiques. Nos résultats ont révélé l'existence d'une différence significative entre les cas et les témoins avec un $P= 0.045$ et un $OR=2,26$ ce qui signifie que **les sujets avec une glycémie élevée ont un risque multiplié par 2,26 de faire un AVC.**, révélant ainsi que 56% des cas présentent une hyperglycémie ($1,10 > g/l$) contrairement aux témoins dont seulement 36% en sont affectés. Nos résultats sont compatibles avec une étude publiée en 2009 par Fanny Herisson qu'il a trouvé une présence d'une hyperglycémie dans plus de 40% des cas à la phase aiguë d'un AVC.

Pour le bilan lipidique, notre population d'étude a été répartie en deux catégories selon la valeur de la cholestérolémie et LDL-cholestérol, normale et élevée. Les proportions de la hypercholestérolémie et LDL-cholestérol entre les cas et témoins ne montrent pas une différence significative ($P > 0,05$). l'étude faite en 2019 par Q Cui , N Naikoo ⁽¹⁷²⁾ a révélé que les taux de cholestérol total, et LDL-C n'étaient pas significativement associés à l'AVC ischémique ($p > 0,05$).

Par ailleurs, on a réparti les patients en deux catégories selon la valeur du Cholestérol lipidique de haute densité (HDL-C), normale et basse .Les proportions du HDL entre les cas et témoins montrent la présence d'une différence significative ($P < 0,05$). les résultats sont concordant avec l'étude mentionnée précédemment .

Pour le bilan inflammatoire, la moyenne de la CRP de notre population d'étude est de 24,75 mg/l(écart type de 61,29 mg/l), on remarque l'existence d'une différence significative des valeurs de CRP chez les cas et les témoins avec un $p < 0.05$ dont 70% des cas présentent une CRP élevée . Nos résultats sont en concordance avec l'étude norvégienne publiée dans le Journal of the American Heart Association (JAHA)..WASHINGTON, 12 juin 2018 (APMnews) . La présence simultanée d'une athérosclérose infraclinique et d'un taux de protéine C-réactive (CRP) élevé est associée à un risque accru d'infarctus et d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique, indépendamment des facteurs de risque traditionnels, ces 2 critères étant dès lors susceptibles d'améliorer la stratification du risque cardiovasculaire, Une CRP supérieure à 3 mg/L était associée à un risque significativement augmenté de 84% d'AVC ischémique et de 46% d'infarctus par rapport à une CRP inférieure à 1 mg/L.

Concernant le taux de leucocytes , on a réparti notre population en deux catégories selon la valeur de ce dernier , normo leucocytose et hyperleucocytose .On remarque l'absence d'une différence significative entre le taux de globules blancs des cas et des témoins ($P > 0,05$) contrairement aux résultats obtenus dans l'étude faite en 2021 par Hu et al sur 30430 participants démontrant que des taux plus élevés de globules blancs et neutrophiles étaient associés à un risque accru d'accident vasculaire cérébral fatal. ⁽¹⁷³⁾

Pour l'anémie ,notre population d'étude a été répartie en deux catégories selon la valeur d'HB normale et basse (anémie).L'analyse descriptive faite montre la présence d'une différence significative entre les cas et les témoins ($P < 0,05$) et un $OR=2,85$ **ce qui signifie que les sujets anémiques ont un risque multiplié par 2,85 de faire un AVC**. Ce qui correspond à l'étude faite en 2016 par Kaiafa et al sur 103 patients ayant fait un AVC ischémique avec un $OR=1,67$ et la méta analyse de 6 autres études faites sur 3810 patients démontrent que l'anémie peut augmenter le risque d' accident ischémique cérébral ⁽¹⁷⁴⁾

Pour le bilan d'hémostase de notre population qui a été analysé selon les valeurs de référence des différents paramètres de la coagulation. En se basant sur ce critère, on a réparti les sujets en fonction de leurs bilans d'hémostase, normal et perturbé. Les résultats montrent une différence significative entre la présence d'un trouble de l'hémostase chez les cas et les témoins ($p < 0.05$) avec un risque ratio de 3,45 dont 36% des patients souffrant d'AVC ischémique présentent une hémostase déficiente, .

Le dosage de l'homocystéine a décelé une différence significative entre les cas et les témoins, la moyenne chez les cas était de 22,64 g/l avec un écart type de 14,95 g/l contrairement à la moyenne des témoins était de 13,98 g/l avec un écart type de 4,10g/l. Cela **signifie que les taux sanguins d'homocystéine sont considérablement élevés chez les patients victimes d'AVC**.

On a également repartie notre population en deux catégories, selon la valeur d'homocystéine , élevée et normale . L'analyse descriptive faite montre la présence d'une différence significative entre les cas et les témoins ($P < 0,05$) et un $OR=6,9$,**Ce qui signifie que les patients avec une hyperhomocystéinémie ont un risque multiplié par 6,9 de faire un AVC** .

Nos résultats sont compatibles avec plusieurs études comme l'étude iranienne publiée en 2013 par N.Ashjazadeh, M.Fathi ,AH Shariat, sur 171 patients et l'étude de Tan et al sur 109 jeunes patients asiatiques(chinois , indiens et malais)qui ont été victime d'un accident ischémique cérébral ischémique ont trouvé une forte relation entre l'augmentation du taux d'Hcy et d'AVC ($OR=5,17$, IC 95 % : 1,96 à 13,63 ; $P=0,001$). D'autres études ont rapporté les mêmes résultats chez des populations turques et malaises présentant un accident vasculaire cérébral ischémique. Par ailleurs, Biswas et al. ont mené une étude chez 120 patients Indiens victimes d'un accident vasculaire cérébral ischémique aigu. Cette dernière a montré l'existence d'une relation significative entre le HHcy et l'accident ischémique cérébral ($P=0,001$).

Ces résultats incitent à étudier l'intérêt du dosage de l'homocystéinémie et du bilan vitaminique chez les patients présentant un accident vasculaire cérébral ischémique⁽¹⁷⁵⁾. Dans une Hypothèse similaire faite par Zhang et al (la méta analyse faite en 2020)⁽¹⁷⁶⁾qui a réalisé d'importantes recherches sur la pathogénicité de l'homocystéine et ses mécanismes d'action .

La pathogenèse des lésions vasculaires induites par l'Hcy peut être multifactorielle, incluant des lésions directes de l'endothélium par l'Hcy, la stimulation de la prolifération des cellules musculaires lisses, l'augmentation de la peroxydation des lipoprotéines de basse densité, l'inhibition de la production de NO ce qui affecte la tonicité endothéliale, l'augmentation de l'agrégation plaquettaire et les effets sur le système de coagulation.

De plus l'homocystéine exerce une action toxique sur les cellules neuronales par la stimulation des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Dans ces conditions, les dommages neuronaux résultent d'un afflux excessif de calcium et de la production d'oxygène réactif.

Selon l'analyse multivariée (régression logistique), l'HTA, la CRP et l'hyperhomocystéinémie sont des facteurs causaux d'AVC ischémique en tenant compte des autres facteurs de risques

Dont les patients hypertendus ont un risque 6.8 fois plus élevé de faire un AVC que les patients normo tendus.

Les patients qui ont une CRP élevée ont un risque 2.8 fois plus élevé de faire un AVC que les patients qui ont une CRP normale

En dernier, les personnes souffrant d'une hyperhomocystéinémie ont 7.9 fois plus de risque élevé de faire un AVC.

Limites :

Plusieurs limites ont été rencontrées au cours de la réalisation de notre travail, notamment en termes de taille de l'échantillon, de durée d'étude et de notre incapacité à explorer davantage les vitamines impliquées dans le métabolisme de homocystéine (B6 ,B9, B12),

CONCLUSION

L'accident vasculaire cérébral est une pathologie fréquente qui demeure un véritable problème de santé publique, caractérisée par une morbidité et une mortalité élevée et mettant en danger le pronostic vital. Elle est la principale cause d'invalidité et la deuxième cause de décès dans le monde. De ce fait, l'AVC ischémique doit être considéré comme une urgence diagnostique et thérapeutique.

C'est une pathologie multifactorielle dont l'hypertension artérielle, le diabète, le tabagisme et les hyperlipidémies sont les facteurs de risque classiques des AVC ischémiques et leur identification est primordiale pour la prévention

Une hyperhomocystéinémie peut avoir une action pro-athérogène serait liée à l'oxydation des LDL et à des mécanismes inflammatoires, mais également à une Prolifération des cellules musculaires lisses, une fragmentation des fibres élastiques, aboutissant à la formation de calcifications pariétales, une diminution de la production de monoxyde d'azote vasodilatateur avec la production de stress oxydant et accélèrent le processus d'athérosclérose qui joue un rôle clé dans l'apparition d'AVC.

Le dosage de l'homocystéine a décelé une différence significative entre les cas et les témoins, cela montre que les patients souffrant d'accident vasculaire ischémique sont plus fréquemment porteurs d'une hyperhomocystéinémie

La question qui se pose : est-ce qu'une éventuelle supplémentation en vitamines B pourrait être utilisée pour la prévention de la survenue d'accident vasculaire cérébrale ischémique ?

D'autres études dans ce sens sont nécessaires sur un nombre d'échantillons plus grand et une période plus longue pour montrer l'importance du statut vitaminique en B12 et B9 dans la prévention de la survenue d'AVC.

La confirmation de ces résultats par d'autres études incitera à l'étude de l'intérêt du dosage de l'homocystéine et du bilan vitaminique chez les patients atteints d'AVC .

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1)- Lindsay, M. P., Norrving, B., Sacco, R. L., Brainin, M., Hacke, W., Martins, S., ... Feigin, V. (2019). World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2019. *International Journal of Stroke*, 14(8), 806–817. doi:10.1177/174749301988135
- (2)- Feigin, V. L., Stark, B. A., Johnson, C. O., Roth, G. A., Bisignano, C., Abady, G. G., ... Abedi, V. (2021). Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*, 20(10), 795–820. doi:10.1016/s1474-4422(21)00252-0
- (3) -Béjot Y, Touzé E, Osseby GV, Giroud M. Épidémiologie descriptive. In : Bousser MG, Mas JL, eds. *Accidents vasculaires cérébraux*. Paris : Doin, 2009.
- (4) -Chraa, M., & Kissani, N. (2015). Facteurs de risque des accidents vasculaires cérébraux. *Revue Neurologique*, 171, A35..
- (5)-Smith, A. D., & Refsum, H. (2016). Homocysteine, B Vitamins, and Cognitive Impairment. *Annual Review of Nutrition*, 36(1), 211–239. doi:10.1146/annurev-nutr-071715-050947
- (6)-Khedher, M., Said, F., Hamzaoui, A., Khanfir, M., & Houman, MH (2018). Variation de l'homocystéinémie au cours des thromboses veineuses : à propos de 1045 cas de thrombose. *La Revue de Médecine Interne*, 39, A131.
- (7) - R. Ientile, M. Curro', N. Ferlazzo, S. Condello, D. Caccamo, et F. Pisani, « Homocysteine, vitamin determinants and neurological diseases », *Front. Biosci. Sch. Ed.*, vol. 2, p. 359-372, janv. 2010, doi: 10.2741/s70.
- (8)- Moretti, R., & Caruso, P. (2019). The Controversial Role of Homocysteine in Neurology: From Labs to Clinical Practice. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(1), 231. doi:10.3390/ijms20010231
- (9)-. Determinants of homocysteine levels in colorectal and breast cancer patients. Ferroni P, Palmirotta R, Martini F, Riondino S, Savonarola A, Spila A, et al. 2011, pp. 29: 4131–4138.
- (10) -Bezanson, C. (2016). Les accidents vasculaires cérébraux. *Revue Francophone d'Orthoptie*, 9(2), 63-67.
- (11) - Albanèse, J., & Bruder, N. (2013). Accident vasculaire cérébral et réanimation. Springer. S-COURS
- (12)- World Health Organization. *Global Atlas on Cardiovascular Disease*. WHO, Geneva, 2011.

- (13) - Feigin VL, Norrving Bo, Mensah GA. Global Burden of Stroke. *Circ Res* 2017;120:43948.
- (14)- Ovbiagele B., Nguyen-Huynh M.N. (2011). "Stroke Epidemiology: Advancing Our Understanding of Disease Mechanism and Therapy". *Neurotherapeutics*. Jul;8(3):319–29.
- (15)- Mackay J, Mensah GA. *The Atlas of Heart Disease and Stroke*. World Health Organization, Geneva, 2004.
- (16) - Mattishent K., Kwok C.S., Mahtani A., Pelpola K., Myint P.K., Loke Y.K. (2016). "Prognostic Indices for Early Mortality in Ischaemic Stroke - Meta-Analysis". *Acta Neurol Scand*. Jan;133(1):41–8.
- (17) - Krishnamurthi R.V., Feigin V.L., Forouzanfar M.H., Mensah G.A., Connor M., Bennett D.A., et al. (2013). "Global and Regional Burden of First-Ever Ischaemic and Haemorrhagic Stroke During 1990-2010: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010". *Lancet Glob Health*. Nov;1(5):e259–81.
- (18)- <http://www.santemaghreb.com/actus.asp?id=16732>
- (19) - Amiri A, Kapral MK, Thrift AG, Sposato LA, Saber H, Behrouz R, et al. The Incidence and Characteristics of Stroke in Urban-Dwelling Iranian Women. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018;27:547–54.
- (20) - Groupe des trois Registres AVC de Dijon, Brest, Lille. Comparaison des taux d'accidents vasculaires cérébraux entre les femmes et les hommes : apports des Registres
- (21) -Carota, A., Dieguez, S., & Bogousslavsky, J. (2005). Psychopathologie des accidents vasculaires cérébraux. *Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement*, 3(4), 235-249.
- (22) -Bezanson, 2016). Bezanson, C. (2016). Les accidents vasculaires cérébraux. *Revue Francophone d'Orthoptie*, 9(2), 63-67.
- (23) - Item 133 : Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC)
- (24)- GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 18, 439–458 (2019)
- (25) -Accident vasculaire cérébral (AVC) · Inserm, La science pour la santé
Inserm-DefinitionAVC'<<https://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/avc-accident-vasculaire-cerebral>>[accessed 23 August 2017].
- (26) -O'Donnell, M. J., Chin, S. L., Rangarajan, S., Xavier, D., Liu, L., Zhang, H., ... & Yusuf, S. (2016). Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with

acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *The lancet*, 388(10046), 761-775.

(27)-Belhadj, M., Malek, R., Boudiba, A., Lezzar, E., Roula, D., Sekkal, F., & Zinai, S. (2011). DiabCare Algérie. *Médecine des maladies Métaboliques*, 5(4), 24-28.

(28) - Schlienger, J. L. (2010). Conséquences pathologiques de l'obésité. *La Presse Médicale*,39(9), 913-920.

(29) - 'Prise En Charge Des Patients Adultes Atteints d'hyper Tension Artérielle Essentielle' [accessed 31 August 2017].

(30) -Rigaud, A. S., Hanon, O., Bouchacourt, P., & Forette, F. (2001). Les complications cérébrales de l'hypertension artérielle chez le sujet âgé. *La Revue de médecine interne*,22(10), 959-968.

(31) - LIVRE neurologie (Nicolas Danziger ,Sonia Alamowitch)

(32) - O'Donnell, M. J., Chin, S. L., Rangarajan, S., Xavier, D., Liu, L., Zhang, H., ... & Yusuf, S. (2016). Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *The lancet*, 388(10046), 761-775.

(33) - Girot, M. (2009). Rôle du tabagisme dans la pathologie vasculaire cérébrale.*La Presse Médicale*, 38(7-8), 1120-1125.

(34) -Marshall, I. J., Wang, Y., Crichton, S., McKeivitt, C., Rudd, A. G., & Wolfe, C. D. (2015). The effects of socioeconomic status on stroke risk and outcomes. *The Lancet Neurology*, 14(12), 1206-1218.

(35)- Marshall, I. J., Wang, Y., Crichton, S., McKeivitt, C., Rudd, A. G., & Wolfe, C. D. (2015). The effects of socioeconomic status on stroke risk and outcomes. *The Lancet Neurology*, 14(12), 1206-1218.

(36)- <https://institutducerveau-icm.org/fr/avc/causes-facteurs-personnes-risques/>

(37) -1 'OMS | Surpoids et Obésité: Définitions', WHO [accessed 5 October 2018].

(38) -Bath PM, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. *Br Med J* 2005; 330 : 342-27.

Chan W-S, Ray J, Wai EK, Ginsburg S, Hannah ME, Corey PN, et al. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives: a critical evaluation of the evidence. *Archives of internal medicine*.2004; 164(7):741-7.

(39) -Chauhan, G., Adams, H. H., Satizabal, C. L., Bis, J. C., Teumer, A., Sargurupremraj, M., ... & Debette, S. (2019). Genetic and lifestyle risk factors for MRI-defined brain infarcts in a population-based setting. *Neurology*, 92(5), e486-e503.

(40)- 40. Casas JP, Bautista LE, Smeeth L, Sharma P, Hingorani AD. Homocysteine and stroke: evidence on a causal link from mendelian randomisation. *Lancet* 2005;365:224-32..

Wang X, Qin X, Demirtas H et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet* 2007;369:1876-82.

(41)-Giraldo, E. A. (2017a). *Accident vasculaire cérébral ischémique*. Le manuel MERCK.

(42) - France Woimant, état des lieux de la prise en charge des AVC en France, 2014.

(43) - De Roquefeuil, E., Molinier, S., & Dousset, V. (2014). Neuro-imagerie de l'AVC. *Lett Neurol*, 4, 121-8.

(44)-18Rose Galvin and others, 'Prognostic Value of the ABCD2 Clinical Prediction Rule: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Family Practice*, 28.4 (2011), 366–76<<https://doi.org/10.1093/fampra/cmr008>>.

(45) Référence :Melliti, M., Bradai, N., Ines, B., Zakaria, S., Samir, B., Samia, B. S., & Faycel, H.(2019). Accident vasculaire cérébral ischémique du sujet jeune: principales étiologies.*Revue Neurologique*, 175, S68-S69.

(46)- Melliti, M., Bradai, N., Ines, B., Zakaria, S., Samir, B., Samia, B. S., & Faycel, H. (2019). Accident vasculaire cérébral ischémique du sujet jeune: principales étiologies. *Revue Neurologique*, 175, S68-S69.

- (47) - T Brott and others, 'Measurements of Acute Cerebral Infarction: A Clinical Examination Scale.', *Stroke*, 20.7 (1989), 864–70
- (48) - 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association'. p.1062
- (49)- '2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association'. p.1064
- (50) - EUSI recommendations flyer french.Pdf. [accessed 15 October 2018].
- (51)http://www.hopitaux-saint-maurice.fr/Ressources/FCK/livret_AVC_Prevention_recidives_Mars2017.
- (52)-http://www.hopitaux-saint-maurice.fr/Ressources/FCK/livret_AVC_Prevention_recidives_Mars2017.pdf
- (53)-http://www.hopitaux-saint-maurice.fr/Ressources/FCK/livret_AVC_Prevention_recidives_Mars2017.pdf
- (54) -HAS Accident Vasculaire Cérébral : Méthodes de Rééducation de La Fonction Motrice Chez l'adulte' [accessed 5 October 2018].
- (55) -Niclot, P., Crassard, I., Cohen, A., & Bousser, M. G. (2003). Prévention des accidents vasculaires cérébraux. *Encycl Med Chir, Neurologie*, 17, 20.---Awada, A. (2011). Prévention primaire et secondaire des accidents vasculaires ischémiques cérébraux. *Lebanese Medical Journal*, 103(367),1-7.
- (56) -Rapport Flajolet Annexe 1 La Prévention Définition et Comparaison' <<http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/annexes.pdf>> [accessed 31 July 2018].
- (57) - 'Stroke Signs and Symptoms', Mass.Gov <<https://www.mass.gov/service-details/stroke-signs-and-symptoms>> [accessed 16 June 2019].

- (58)** -Accident Vasculaire Cérébral (AVC) : le prévenir et le traiter (sante-sur-le-net.com)l’American Stroke Association
- (59)** -HTA (Hypertension Artérielle) - Prise En Charge - VIDAL EVIDAL’ <https://evidal-vidal-fr-s.docadis.ups-tlse.fr/reco/details/1640/hta_hypertension_arterielle/prise_en_charge> [accessed 17 June 2019].
- (60)**-‘Version Électronique Authentifier Publiée Au JO N° 0111 Du 16/05/2018 | Legifrance’ <https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000036911291> [accessed 17 June 2019].
- (61)**-‘Recommandations relatives à l’alimentation, à l’activité physique et à la sédentarité pour les adultes’, <<https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/nutrition-et-activite-physique/documents/rapport-synthese/recommandations-relatives-a-l-alimentation-a-l-activite-physique-et-a-la-sedentarite-pour-les-adultes>> [accessed 16 June 2019].
- (62)** -R. M. Conroy and others, ‘Estimation of Ten-Year Risk of Fatal Cardiovascular Disease in Europe: The SCORE Project’, *European Heart Journal*, 24.11 (2003), 987–1003 <[https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(03\)00114-3](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00114-3)>.
- (63)**- HAS Guide ALD AVC.Pdf’. <https://www.has-sante.fr/jcms/c_534745/fr/ald-n1-accident-vasculaire-cerebral> ([accessed 5 October 2019].
- (64)** - A Cyrus and others, ‘Dabigatran et rivaroxaban dans la prévention secondaire de l’accident vasculaire cérébral dans la fibrillation atriale : les outils’, *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*, 50.2 (2015), 201–9 <<https://doi.org/10.1016/j.phclin.2014.10.085>>.
- (65)** -<https://blogensante.fr/2013/09/15/definir-la-notion-de-prevention-tertiaire/>
- (66)**-Homocysteine excess: delineating the possible mechanism of neurotoxicity and depression. Pankaj Bhatia 1, Nirmal Singh. 2015.

- (67) -Peyrin B. Déterminants génétiques et nutritionnels de l'homocystéine au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales, Thèse pour obtenir le grade de Docteur, Université Henri Poincaré- Nancy-I, biologie moléculaire.
- (68)- Murphy MM, Fernandez-Ballart JD. Homocysteine in pregnancy. *Advances in clinical chemistry* 2011;53:105-37.
- (69)-Nilsson TK, Bottiger AK, Henriquez P, Serra Majem L. MTHFR polymorphisms and serum cobalamin affect plasma homocysteine concentrations differentially in females and males. *Molecular medicine reports* 2014;10(5):2706-12. doi: 10.3892/mmr.2014.2521.
- (70)- MacCoss MJ, Fukagawa NK, Matthews DE. Measurement of intracellular sulfur amino acid metabolism in humans. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 2001;280(6):E947-55
- (71)-Morris MS. The role of B vitamins in preventing and treating cognitive impairment and decline. *Advances in nutrition* 2012;3(6):801-12. doi: 10.3945/an.112.002535.
- (72) -Panayiotidis MI, Stabler SP, Ahmad A, Pappa A, Legros LH, Jr., Hernandez-Saavedra D, Schneider BK, Allen RH, Vasiliou V, McCord JM, et al. Activation of a novel isoform of methionine adenosyl transferase 2A and increased S-adenosylmethionine turnover in lung epithelial cells exposed to hyperoxia. *Free radical biology & medicine* 2006;40(2):348-58. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2005.09.004.
- (73) -Zhang, Y., Zhu, T., Wang, L., Pan, Y.-H., & Zhang, S. (2013). Homocysteine Homeostasis and Betaine-Homocysteine S-Methyltransferase Expression in the Brain of Hibernating Bats. *PLoS ONE*, 8(12), e85632. doi:10.1371/journal.pone.0085632
- (74) -Faeh D, Chiolerio A, Paccaud F Homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: should we (still) worry about? *Swiss Med Wkly*. 2006 Dec 2;136(47-48):745-56.
- (75)-Dai C, Fei Y, Li J, Shi Y, ang X. A Novel Review of Homocysteine and Pregnancy Complications 2021 May6;2021:6652231.doi:10.1155/2021/6652231.

- (76) -Tardy, A.-L., Pouteau, E., Marquez, D., Yilmaz, C., & Scholey, A. (2020). Vitamins and Minerals for Energy, Fatigue and Cognition: A Narrative Review of the Biochemical and Clinical Evidence. *Nutrients*, 12(1), 228. doi:10.3390/nu12010228
- (77)-Blacher J., Czernichow S., Horellou MH., Conard J., David P, Chadeaux-Vekemans B., Ankri A., Galan P., Herberg S., Ducimetiere P. Homocystéine, acide folique, vitamines du groupe B, et risque cardiovasculaire. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 2005; 98:145-52.
- (78) -Jakubowski H ,Homocysteine Modification in Protein Structure/Function and Human Disease ,*Physiol Rev*. 2019 Jan 1;99(1):555-604.
- (79) -DBlom, H.J.; Smulders, Y. Overview of homocysteine and folate metabolism. With special references to cardiovascular disease and neural tube defects. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2011, 34,75–81.
- (80)-Finkelstein, J.D. Metabolic regulatory properties of S-adenosylmethionine and S-adenosylhomocysteine.*Clin. Chem. Lab. Med.* 2007, 45, 1694–1699.
- (81)-:Stipanuk MH, Ueki I. Dealing with methionine/homocysteine sulfur: cysteine metabolism to taurine and inorganic sulfur. *J Inherit Metab Dis*, 2011 Feb;34(1):17-32. PubMed PMID: 20162368; PubMed Central PMCID: PMC2901774
- (82)-Ganguly, P.; Alam, S.F. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr. J.* 2015,14, 6.
- (83)- H. Skovierova, E. Vidomanova, S. Mahmood et al., “The molecular and cellular effect of homocysteine metabolism imbalance on human health,” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 17, no. 10, p. 1733, 2016.
- (84) -V. Ducros et al., « Dosage de l’homocystéine plasmatique : étude des facteurs de variation préanalytiques sur la concentration en homocystéine plasmatique totale », *Ann. Biol. Clin.* (Paris), vol. 59, no 1, p. 33-9, févr. 2001.

- (85) - R. Courdec et V. Ducros, « Techniques de dosage de l'homocystéine totale dans le plasma ou le sérum ».
- (86) - A. Lebreton et al., « Dosage de l'homocystéine plasmatique, comparaison de deux méthodes : CLHP versus immunonéphélométrie », *Immuno-Anal. Amp Biol. Spéc.*, vol. 24, no 3, p. 155-159, 2009.
- (87)-. Pietzsch J., Julius U., Hanefeld M. Rapid determination of total homocysteine in human plasma by using N(O,S)-ethoxycarbonyl ethyl ester derivatives and gas chromatography-mass spectrometry. *Clin Chem*; 43 : 2001-4.
- (88)-Pfeiffer C.M., Twite D., Shih J., Holets-McCormack S.R., Gunter E.W. Method comparison for total plasma homocysteine between the®Abott IMx analyzer and an HPLC assay with internal standardization. *Clin Chem* ; 44 : 152-3.
- (89)-Bhat, D. S., Gruca, L. L., Bennett, C. D., Katre, P., Kurpad, A. V., Yajnik, C. S., & Kalhan, S. C. (2018). *Evaluation of tracer labelled methionine load test in vitamin B-12 deficient adolescent women. PLOS ONE, 13(5), e0196970.*
- (90) -KRUPKOVÁ-MEIXNEROVÁ, L., VESELÁ, K., VÍTOVÁ, A., JANOŠÍKOVÁ, B., ANDĚL, M., & KOŽICH, V. (2002). Methionine-loading test: evaluation of adverse effects and safety in an epidemiological study. *Clinical Nutrition, 21(2), 151–156.*
- (91) -HIS-IZZ : Laboratoire - Laboratorium la page officielle des hopitaux IRIS SUD.
- (92)-Bottiglieri T. Homocysteine and folate metabolism in depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry 2005; 29:1103-12.*
- (93)- Dierkes J and Westphal S. Effect of drugs on homocysteine concentrations. *Semin Vasc Med 2005; 5:*
- (94)-Faeh D, Chiolero A, Paccaud F. Homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: should we (still) worry about it? *SWISS Med Wkly 2006; 136:745-56.*

- (95) -Mouchabac S. Homocystéine, hyperhomocystéinémie et dépression. *Neuropsychiatrie: Tendances et Débats* 2008; 32: 9-18
- (96)- Ueland P.M., HUSTAD S., Schneede JQ., REFSUM H 2001. Biological and clinical implications of the MTHFR C677T Polymorphism. *Pharmacological sciences* 224195201
- (97)-Sharma P, Senthilkumar RD, Brahmachari V, Sundaramoorthy E, Mahajan A, Sharma A, Sengupta S. Mining literature for a comprehensive pathway analysis: a case study for retrieval of homocysteine related genes for genetic and epigenetic studies. *Lipids Health Dis* 2006;5119.
- (98)-Kullo IJ, Ding K, Boerwinkle E, Turner ST, Mosley TH Jr, Kardina SL, De Andrade ém. Novel genomic loci influencing plasma homocysteine levels. *Stroke* 2006; 37:1703–9.
- (99) -MURRAY R.K., GRANNER D.K., MAYES P.A., RODWELL V.W. Structure et fonction des vitamines hydrosolubles. In : *Biochimie de Harper / 2e ed.* Bruxelles : De Boeck, 2003.
- (100) -LECLERC D., ROZEN R. Génétique moléculaire de MTHFR, les polymorphismes ne sont pas tous bénins. *M/S*, 2007, 23, 3, 297-302
- (101) -Stea TH, Mohammad Azam M, Wandel M, Uglem S, Frolich W. Changes in predictors and status of homocysteine in young male adults after a dietary intervention with vegetables, fruits and bread. *Europ J Nutr* 2008; 47:201-9.
- (102)-Lonn E, Yusuf S, The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006; 354:1567-77.
- (103) -Desouza C, Keebler M, McNamara DB, et al. Drugs affecting homocysteine metabolism: Impact on CV risk. *drugs* 2002;62:605-16.
- (104) -Dierhes J, Westphal S, Luley C. Serum homocysteine in creases after therapy with fenofibrate or bezafibrate. *Lancet* 1999;354:219—20.

- (105) -Alvares Delfino VD, de Andrade Vianna AC, Mocelin AJ, Barbosa DS, Mise RA, Matsuo T. La thérapie à l'acide folique réduit les taux plasmatiques d'homocystéine et améliore la capacité antioxydante plasmatique chez les patients hémodialysés. *Alimentation* . 2007 ; 23 (3):242–247. doi : 10.1016/j.nut.2007.01.002.
- (106)- Singal R, Ferdinand L, Das PM, Reis IM, Schlesselman JJ. Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and prostate cancer risk. *Int J Oncol* 2004; 25:1465–
- (107)- Lehotsky, J., Petras, M., Kovalska, M., Tothova, B., Drgova, H., and Kaplan, P.(2015).
- (108) -Longoni, A., Kolling, J., Dos Santos, T. M., Dos Santos, J. P., da Silva, J. S., Pettenuzzo, L., et al. (2016).
- (109) - Pavlíková, M., Tatarková, Z., Sivončová, M., Kaplán, P., Křižanová, O., and Lehotský, J. (2009)
- (110) -Petras, M., Tatarkova, Z., Kovalska, M., Mokra, D., Dobrota, D., Lehotsky, J., et al. (2014).
- (111)-Kwon, H. M., Lee, Y. S., Bae, H. J., and Kang, D. W. (2014).
- (112)-Claire Chambreuil Ducret Hyperhomocystéinémie et pathologie oxydative .37p .Memoire Présenté à l'Université Joseph FOURIER - GRENOBLE1 pour obtenir le grade de : DOCTEUR EN PHARMACIE ,HAL Id: dumas-01912969,Submitted on 5 Nov 2018 .
- (113) -C. de jaeger et al ,N. Fraoucene, E. Voronska, P. Cherin,, Rôle de l'homocystéine en pathologie , 16/06/10 Doi : 10.1016/j.mlong.2010.03.002
- (114) - Vidal M, Sainte-Marie J, Philippot J, Bienvenue A. (1986). Thiolation of low densitylipoproteins and their interaction with L2C leukemic lymphocytes. *Biochimie* 68:723-730.Jakubowski H. (1999). Protein homocysteinylation : possible mecanism underlyingpathological consequences of elvated homocysteine levels. *FASEB J* ; 13: 2277-

2283.Ferretti G, Bacchetti T, Moroni C, Vignini A, Nanetti L, Curatola G. (2004). Effect of homocysteinylation of low density lipoproteins in lipid peroxidation of human endothelial cells. *JCell Biochem* 92: 351-360.

(115)-semmane,OUARDA , Études des marqueurs biologiques (lipides,homocysteine , CRP) et génétiques (MTHFR) dans l'infarctus du myocarde .Mémoire de magister , génétique de pathologies humaines . université Mentouri Constantine ,2008

(116)-DominiqueBonfont-RousselotJacquelinePeynetJean-LouisBeaudeuxPatriceThérondAlainLegrandJacquesDelattre Stress oxydant, fonctions vasculaires et athéroscléroseOxidative stress, vascular function and atherosclerosis,Nutrition Clinique et MétabolismeVolume 16, Issue 4, December 2002, Pages 260-267

(117)-Chen, N., Liu, J., Qiao, Z., Liu, Y., Yang, Y., Jiang, C., ... Wang, C. (2018). Chemical proteomic profiling of protein N-homocysteinylation with a thioester probe. *Chemical Science*, 9(10), 2826–2830. doi:10.1039/c8sc00221e

(118) -Pellanda H .Expression des enzymes de la reméthylation de l'homocystéine et effets épigénétiques de la mycotoxine FB1 (fumonisine) dans l'hépatocarcinome .Médecine humaine et pathologie. Université de Lorraine, 2012. Français.

(119) -H Jakubowski .The pathophysiological hypothesis of homocysteine thiolactone-mediated vascular disease.*J Physiol Pharmacol.* 2008 Dec;59 Suppl 9:155-67.

(120) -O Włoczkowska , J Perła-Kaján, D Smith , C de Jager, H Refsum, HJakubowski .Anti-N-homocysteine-protein autoantibodies are associated with impaired cognitionAlzheimer's Dement (N Y). 2021 Mar 31;7(1):e12159. doi: 10.1002/trc2.12159.

(121-)Undas, A., Perla, J., Lacinski, M., Trzeciak, W., Kazmierski, R., & Jakubowski, H. (2004). Autoantibodies Against N-Homocysteinylation Proteins in Humans: Implications for Atherosclerosis. *Stroke*, 35(6), 1299–1304. doi:10.1161/01.str.0000128412.59

- (122)-Wang G, Siow YL, O K. Homocysteine stimulates nuclear factor kappaB activity and monocyte chemoattractant protein-1 expression in vascular smooth-muscle cells: a possible role for protein kinase C. *Biochem J* 2000, 352: 817–826.
- (123)-Undas A, Williams EB, Butenas S, Orfeo T, MannKG. Homocysteine inhibits inactivation of Factor Va by activated protein C. *J Biol Chem* 2001, 276: 4389–97
- (124)-Fryer RH, Wilson BD, Gubler DB, Fitzgerald LA, Rodgers GM. Homocysteine, a risk factor for premature vascular disease and thrombosis, induces tissue factor activity in endothelial cells. *Arterioscler Thromb* 1993, 13: 1327-1333.
- (125)-Lenz SR, Piegors DJ, Fernández JA, Erger RA, Arning E, Malinow MR, Griffin JH, Bottiglieri T, Haynes WG, Heistad DD. Effect of hyperhomocysteinemia on protein C activation and activity. *Blood* 2002, 100: 2108–12.(Perta-Kaján et al., 2007).
- (126)-Harpel P, Zhang X, Borth W. Homocysteine and hemostasis: pathogenic mechanisms predisposing to thrombosis. *J Nutr*.
- (127)- Hajjar KA. Homocysteine-induced modulation of tissue plasminogen activator binding to its endothelial cell membrane receptor. *J Clin Invest*.
- (128) -<http://dx.doi.org/10.1186/1476-511X-5-1>
- (129)-Perta-Kaján J, Twardowski T, Jakubowski H. Mechanisms of homocysteine toxicity in humans. *Amino Acids* 2007, 32: 561-72.
- (130) -JLi, Q. Li, HP Du et al., "L'homocystéine déclenche des réponses inflammatoires dans les macrophages en inhibant la signalisation cse-h2s via l'hyperméthylation de l'ADN du promoteur cse", *International Journal of Molecular Sciences* , vol. 16, non. 12, pages 12560–12577, 2015.
- (131) -Li, JP Tang, P. Zhang et al., "La perturbation de la génération endogène de sulfure d'hydrogène et le stress du réticulum endoplasmique dans l'hippocampe sont impliqués dans le

défaut induit par l'homocystéine dans l'apprentissage et la mémoire des rats", *Behav Brain Res.*

, vol. 262, p. 35–41, 2014

(132)-23XQ Tang, XT Shen, YE Huang et al., "L'inhibition de la génération de sulfure d'hydrogène endogène est associée à la neurotoxicité induite par l'homocystéine : rôle de l'activation de erk1/2", *Journal of Molecular Neuroscience* , vol. 45, non. 1, p. 60–67, 2011

(133)-WORLD HEALTH ORGANIZATION, et al. Classification of atherosclerotic lesions: report of a study group [meeting held in Washington.)

(134)-;Eberhardt RT, Coffman JD (2004). Cardiovascular morbidity and mortality in peripheral arterial disease. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 4(3):209-217.(139) -. Emmerich J, *Maladie des vaisseaux, Collection intermed*)

(135)-FORGES T., MONNIER-BARBARINO P., ALBERTO J.M., GUEANT-RODRIGUEZR.M., DAVAL J.L., GUEANT J.L.Impact of folate and homocysteine metabolism on human reproductive health.*Human Reproduction Update*, 13, 3, 225-238

(136)- Febriaro, M, Podrez, EA, Smith, JD, Hajjar, DP, Hazen, SL, Hoff, HF, Sharma, K & Silverstein, RL. (2000b). Targeted disruption of the class B scavenger receptor CD36 protects against atherosclerotic lesion development in mice. *J Clin Invest*, 105, 1049-1056.

(137)-Tabas, I. (2005). Consequences and therapeutic implications of macrophage apoptosis in atherosclerosis: the importance of lesion stage and phagocytic efficiency. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 25, 2255-2264.

(138)- Steinberg, D & Witztum, JL. (2002). Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? Do the antioxidant trials conducted to date refute the hypothesis? *Circulation*, 105, 2107-2111.

(139) -<https://www.bionutrics.fr/dossiers-nutrition/nutridoc/le-sucre/367-atherome>

- (140) - R. Ientile, M. Curro', N. Ferlazzo, S. Condello, D. Caccamo, et F. Pisani, « Homocysteine, vitamin determinants and neurological diseases », *Front. Biosci. Sch. Ed.*, vol. 2, p. 359-372, janv. 2010, doi: 10.2741/s70.
- (141)-Jeremic N, Weber GJ, Familtseva A, Metreveli N, Tyagi SC. Ablation of Toll-like receptor 4 mitigates central blood pressure response during hyperhomocysteinemia. *Journal of hypertension*. 2017;35:2226-37.
- (142)-He Y, Li Y, Chen Y, Feng L, Nie Z. Homocysteine level and risk of different stroke types: a meta-analysis of prospective observational studies. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2014;24:1158-65.
- (143)- Shoamanesh A, Preis SR, Beiser AS, Kase CS, Wolf PA, Vasan RS, et al. Circulating biomarkers and incident ischemic stroke in the Framingham Offspring 15Study. *Neurology*. 2016;87:1206-11.
- (144)- Harker LA, Ross R, Slichter SJ, Scott CR. Homocystine-induced arteriosclerosis. The role of endothelial cell injury and platelet response in its genesis. *The Journal of 18clinical investigation*. 1976;58:731-41.
- (145) -Poddar R, Sivasubramanian N, DiBello PM, et al. Homocysteine induces expression and secretion of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 in human aortic endothelial cells: implications for vascular disease. *Circulation* 2001;103:2717–23.
- (146)- Chen SF, Cui CL, Wu P, et al. Relationship of serum homocysteine level with nutritional status and HbA1c level in elderly inpatients. *Int J Clin Exp Med* 2013;6:779–84.
- (147) -Effects of a low–glycemic load diet in overweight and obese pregnant women: a pilot randomized controlled trial | *The American Journal of Clinical Nutrition* | Oxford Academic ». <https://academic.oup.com/ajcn/article/92/6/1306/4597482> (consulté le août 02, 2021).

- (148) -V. De Leo, A. la Marca, G. Morgante, M. C. Musacchio, S. Luisi, et F. Petraglia, « Menopause, the Cardiovascular Risk Factor Homocysteine, and the Effects of Treatment », *Treat. Endocrinol.*, vol. 3, no 6, p. 393-400, déc. 2004, doi: 10.2165/00024677-200403060-00007.
- (149) -L. Maru, M. Verma, et N. Jinsiwale, « Homocysteine as Predictive Marker for Pregnancy-Induced Hypertension—A Comparative Study of Homocysteine Levels in Normal Versus Patients of PIH and Its Complications », *J. Obstet. Gynecol. India*, vol. 66, no 1, p. 167-171, oct. 2016, doi: 10.1007/s13224-015-0832-4.
- (150) -D. Nagaraja, M. L. Noone, V. P. Bharatkumar, et R. Christopher, « Homocysteine, folate and vitamin B12 in puerperal cerebral venous thrombosis », *J. Neurol. Sci.*, vol. 272, no 1, p. 43-47, sept. 2008, doi: 10.1016/j.jns.2008.03.021.
- (151) -K. Fekete et al., « Effect of folate intake on health outcomes in pregnancy: a systematic review and meta-analysis on birth weight, placental weight and length of gestation », *Nutr. J.*, vol. 11, no 1, p. 75, sept. 2012, doi: 10.1186/1475-2891-11-75.
- (152) -M. Candito et al., « Nutritional and genetic determinants of vitamin B and homocysteine metabolisms in neural tube defects: a multicenter case-control study », *Am. J. Med. Genet. A.*, vol. 146A, no 9, p. 1128-1133, mai 2008, doi: 10.1002/ajmg.a.32199.
- (153) -P. Chittumma, K. Kaewkiattikun, et B. Wiriyasiriwach, « Comparison of the effectiveness of ginger and vitamin B6 for treatment of nausea and vomiting in early pregnancy: a randomized double-blind controlled trial », *J. Med. Assoc. Thail. Chotmaihet Thangphaet*, vol. 90, no 1, p. 15-20, janv. 2007.
- (154) -A. M. Cotter, A. M. Molloy, J. M. Scott, et S. F. Daly, « Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: a risk factor for the development of severe preeclampsia », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 185, no 4, p. 781-785, oct. 2001, doi: 10.1067/mob.2001.117304.

- (155)-« Folic acid supplementation in early second trimester and the risk of preeclampsia - American Journal of Obstetrics & Gynecology ». [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(07\)00844-7/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(07)00844-7/fulltext) (consulté le août 03, 2021).
- (156) -J. B. J. van Meurs et al., « Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture », *N. Engl. J. Med.*, vol. 350, no 20, p. 2033-2041, mai 2004, doi: 10.1056/NEJMoa032546.
- (158)-S. Najib et V. Sánchez-Margalet, « Homocysteine thiolactone inhibits insulin-stimulated DNA and protein synthesis: possible role of mitogen-activated protein kinase (MAPK), glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) and p70 S6K phosphorylation », *J. Mol. Endocrinol.*, vol. 34, no 1, p. 119-126, févr. 2005, doi: 10.1677/jme.1.01581.
- (159)- P. Capaccio et al., « Methylenetetrahydrofolate reductase gene mutations as risk factors for sudden hearing loss », *Am. J. Otolaryngol.*, vol. 26, no 6, p. 383-387, nov. 2005, doi: 10.1016/j.amjoto.2005.05.001.
- (160)-W. G. Christen, R. J. Glynn, E. Y. Chew, C. M. Albert, et J. E. Manson, « Folic Acid, Pyridoxine, and Cyanocobalamin Combination Treatment and Age-Related Macular Degeneration in Women: The Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study », *Arch. Intern. Med.*, vol. 169, no 4, p. 335, févr. 2009, doi: 10.1001/archinternmed.2008.574.
- (161)-KRUPKOVÁ-MEIXNEROVÁ, L., VESELÁ, K., VÍTOVÁ, A., JANOŠÍKOVÁ, B., ANDĚL, M., & KOŽICH, V. (2002). Methionine-loading test: evaluation of adverse effects and safety in an epidemiological study. *Clinical Nutrition*, 21(2), 151–156.
- (162). Hoffman, R. M., Stern, P. H., Coalson, D. W., Douglas Wallace, C., & Erbe, R. W. (2019). Altered Methionine Metabolism in Cancer Cells. Methionine Dependence of Cancer and Aging, 13–26. doi:10.1007/978-1-4939-8796-2_2
- (163)-C. Tinelli, A. Di Pino, E. Ficulle, S. Marcelli, et M. Feligioni, « Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor and Potential Nutraceutical Target for Certain Pathologies », *Front. Nutr.*, vol. 6, p. 49, avr. 2019, doi: 10.3389/fnut.2019.00049.

- (164) -Lichtenstein AH, Russell RM. Essential nutrients: food or supplements? Where should the emphasis be? *J Am Med Assoc* 2005;20:351—8.
- (165) -Eichholzer M, Tonz O, Zimmermann R. Folic acid: a public health challenge. *Lancet* 2006;367:1352—2136.
- (166)-Czernichow S, Blacher J, Arveiler D, Ducimetiere P. Prévention nutritionnelle par les vitamines B: vers un programme pilote d'enrichissement des farines en France. *Cah Nutr Diet*2004:1—6.
- (167) - Bilongo-Manene B. Mortalité et morbidité deus AVC dans le service d'anesthésie réanimation du CHU Gabriel Touré. These, Med, Bamako, 2007 ; 137.
- (168) - Kouna Ndouongo P, Milogo A, Simefo Kamgang FP, Assengone-Zeh Y. Aspects épidémiologiques et évolutif des accidents vasculaires au centre hospitalier de Libreville (Gabon). *AJNS* 2007 ; 26(2) : 12-17.
- (169)- Zire D. Itinéraire du patient admis pour accident vasculaire cérébral dans trois formations sanitaires de Bamako. These, Med, Bamako, 2012 ; 139.
- (170)- O'Donnell MJ, Denis X, Lisheng L, Hongye Z, Siu Lim Chin, Purnima R. et al. Risk factors for ischaemic and Intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study) a case-control study. *The LANCET* 2010; 376(9735): 112-123
- (171)-Lau LH, Lew J, Borschmann K, Thijs V, Ekinici El. Prévalence du diabète et ses effets sur les résultats des AVC : une méta-analyse et une revue de la littérature. *J Diabetes Investig.* 2019;10(3):780–92
- (172)- 3Modifiable and non-modifiable risk factors in ischemic stroke: a meta-analysis
- (173)-Z.Hu, Z.Lu,T. Lam Higher total white blood cell and neutrophil counts are associated with an increased risk of fatal stroke occurrence: the Guangzhou biobank cohort study ,2021 ,Dec 2;21(1):470. doi: 10.1186/s12883-021-02495-z
- (174)-Kaiafa, G., Savopoulos, C., Kanellos, I., Mylonas, K. S., Tsikalakis, G., Tegos, T., ... Hatzitolios, A. I. (2016). Anemia and stroke: Where do we stand? *Acta Neurologica Scandinavica*, 135(6), 596–602. doi:10.1111/ane.12657
- (175-) Evaluation of Homocysteine Level as a Risk Factor among Patients with Ischemic Stroke and Its Subtypes
- (176) The association between homocysteine and ischemic stroke subtypes in Chinese A meta-analysis

ANNEXES

1/ Fiche de renseignement des malades admis en service de neurologie

Fiche de renseignement des malades admis en service de neurologie

Date :	
Date d'admission :	
Numéro de la fiche :	

Identification du patient :

Etablissement hospitalier :		Service :	
Nom :		Prénom :	
Sexe :	M : <input type="checkbox"/>	Age :	Nom de jeune fille :
	F : <input type="checkbox"/>		Profession :
Date de naissance :		Lieu de naissance :	
Adresse :			
TEL :	adresse électronique :		
Autre personne a joindre :	Nom et prénom :		TEL :
Consentement du patient pour participer a l'étude : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>			

Renseignements cliniques :

Motif d'admission :	Médical <input type="checkbox"/> chirurgical <input type="checkbox"/> traumatisme <input type="checkbox"/> accident <input type="checkbox"/>		
Diagnostic primaire			
Statut physiologique :	Taille :	Poids :	
	Tension artérielle	PS	PD FC
	Tabagisme	Oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
	Enceinte	Oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
	Antécédents familiaux :	Contraceptifs oraux : Oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	

Pathologies associées :	Evènements cardiovasculaire : <input type="checkbox"/>	Maladies cardiaque ischémique Maladie vasculaire périphérique Maladie cerebrovasculaire
	Rénale <input type="checkbox"/>	
	Diabète <input type="checkbox"/>	Date du diagnostic Insuline <input type="checkbox"/> ADO <input type="checkbox"/>
	Hépatique <input type="checkbox"/>	
	HTA <input type="checkbox"/>	
	Traitement de l'HTA <input type="checkbox"/>	
	Autres pathologies <input type="checkbox"/>	
	Ventilation mécanique <input type="checkbox"/>	
	Vasopresseurs <input type="checkbox"/>	
	Médicaments :	
	Suplementation en vit B12	

Examen neurologique :Patient conscient : oui non

Imagerie :

Examens complémentaires :

Biologie :	FNS :			
	Glycémie a jeun :			
	Hba1c % :			
	Ionogramme sanguin :			
	Créatinémie :			
	Urée sanguine :			
	Bilan hépatique :			
	ASAT :			
	ALAT :			
	PAL :			
	Gamma GT :			
	Bilan lipidique :			
	Triglycérides :			
	Cholestérol :			
HDL -Cholestérol :				
Bilan inflammatoire :				
CRP :				
VS :				
TP :		TCK :		
		INR :		
		FG :		
Homocystéine :				
Vitamine B12 :				

2/ Matériels du laboratoire :



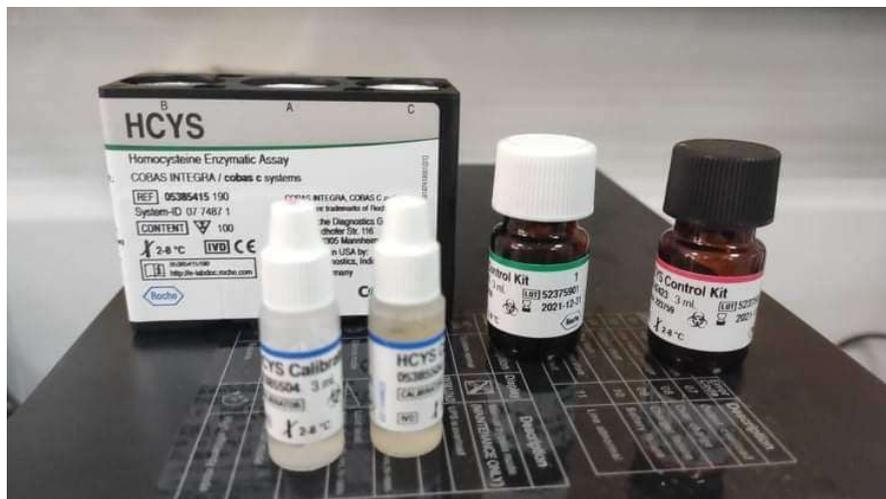
AUTOMATE SELECTRA PRO M



CENTRIFUGEUSE ROTOFIX 32 A D'HETTICH



ANALYSEUR D'HEMATOLOGIE SYSMEX



KIT DE TEST D'HOMOCYSTEINE

RESUME

L'objectif principal de notre étude est de chercher une association entre l'hyperhomocystéinémie et l'accident vasculaire cérébral et de déterminer la fréquence des différents facteurs de risque connus de cette maladie dans notre série de cas .

Notre travail porte sur une étude prospective de type descriptive et analytique réalisée au niveau du laboratoire central d'analyses médicales, CHU FRANTZ FANON- Blida, en collaboration avec le service neurologie. Notre population d'étude a concerné des personnes sélectionnées parmi les patients admis au niveau du service neurologique dont la moitié des patients souffraient d'un accident vasculaire cérébral du type ischémique. On a exclu tous les sujets présentant : une hypothyroïdie, une thrombose veineuse artérielle, la maladie de Biermer, sous une hormonothérapie et une insuffisance rénale chronique.

Pour le dosage, on a effectué le dosage de l'homocystéine basé sur la détermination quantitative de la L-homocystéine totale dans le sérum humains sur les analyseurs et tous les paramètres biochimiques en utilisant l'automate : COBAS INTEGRA 400 plus. NFS par l'automate SYSMEX-XP-300 et EasyLyte® de Medica Corporation pour l'ionogramme.

Lors de l'analyse de nos résultats effectués sur 100 patients dont 50 étaient malades atteints d'un AVC (cas) et 50 étaient non malades (témoins), avec une valeur de $p < 0,05$ a été retenue comme statistiquement significative.

Les résultats des données d'Homocystéine ($P < 0.0001$) avec OR=6.88, âge ($P < 0.001$), HTA ($P < 0.001$), diabète ($P = 0.016$), anémie ($P = 0.035$), cholestérol ($P = 0.005$), HDL ($P = 0.017$) et CRP ($P = 0.008$) montrent la présence de différence significative entre les cas et les témoins selon le test de Khi deux .

Pour IMC, tabac, alcool, sédentarité, triglycérides, LDL, indice d'athérosclérose, VS, GB ne présentent aucune différence significative entre les cas et les témoins selon le test de student.

Parmi les 50 patients atteints d'AVC, 75% (33) ont une hyperhomocystéine et 30,4% (17) présentent un taux normal d'homocystéine, l'analyse des données statistiques montre une différence significative entre les cas et les témoins (< 0.0001).

Cette étude mérite d'être approfondie pour mieux cerner l'association entre l'homocystéine et l'AVC afin qu'il soit inclus dans la prévention.

Summary:

The main objective of our study is to search for an association between hyperhomocysteinemia and stroke to determine the frequency of the different known risk factors of this disease in our case series.

Our work concerns a prospective descriptive and analytical study carried out at the central laboratory of medical analysis, CHU FRANTZ FANON- Blida, in collaboration with the neurology department. Our study population was selected among the patients admitted to the neurological service, half of them were suffering from an ischemic stroke. We excluded all subjects with: hypothyroidism, arterial venous thrombosis, Biermer's disease, under hormone therapy and chronic renal failure. The homocysteine assay was carried out based on the quantitative determination of total L-homocysteine in human serum on analyzers and all biochemical parameters using the automaton: COBAS INTEGRA 400 plus. NFS by SYSMEX-XP-300 and EasyLyte® by Medica Corporation for the ionogram. In the analysis of our results from 100 patients, 50 of whom were stroke patients (cases) and 50 of whom were nonstroke patients (controls), with a p value < 0.05 was retained as statistically significant. The results of Homocysteine (P<0.0001) with OR=6.88, age (P<0.001), hypertension (P<0.001), diabetes (P= 0.016), anemia (P=0.035), cholesterol (P=0.005), HDL (P=0.017), and CRP (P=0.008) show the presence of significant difference between cases and controls according to the Khi deux's test. For BMI, smoking, alcohol, physical inactivity, triglycerides, LDL, atherosclerosis index, SV, WBC show no significant difference between cases and controls according to the student test. Among the 50 patients with stroke, 75% (33) had hyperhomocysteine and 30.4% (17) had normal homocysteine levels, statistical data analysis showed a significant difference between cases and controls (<0.0001). This study deserves further investigation to better identify the association between homocysteine and stroke for inclusion in prevention.

ملخص

الهدف الرئيسي لدراستنا هو البحث عن ارتباط بين فرط هيدروموسيستين الدم والسكتة الدماغية وتحديد تواتر عوامل الخطر المختلفة المعروفة لهذا المرض في سلسلة الحالات لدينا.

يتعلق عملنا بدراسة وصفية وتحليلية محتملة أجريت في المختبر المركزي للتحليلات الطبية، بالتعاون مع قسم طب الأعصاب. تضمنت دراستنا مرضى مختارين تم قبولهم على مستوى قسم الأعصاب، نصفهم أصيبوا بسكتة دماغية إقفارية. تم استبعاد جميع الأشخاص المصابين بقصور الغدة الدرقية، والتخثر الوريدي الشرياني، ومرض بيرمر، والعلاج الهرموني، والفشل الكلوي المزمن.

بالنسبة للمقايسة، تم تحديد الهوموسيستين بناءً على التحديد الكمي للهوموسيستين الكلي في مصل الإنسان على المحللات وجميع المعلمات الكيمائية الحيوية

في تحليل نتائجنا التي أجريت على 100 مريض، 50 منهم كانوا مرضى سكتة دماغية (حالات) و 50 لم يكونوا مرضى (عناصر تحكم)، بقيمة $P > 0.05$ تم الاحتفاظ بها على أنها ذات دلالة إحصائية.

نتائج بيانات الهوموسيستين ($P > 0.0001$) مع $OR = 6.88$ ، العمر ($P > 0.001$) ، ارتفاع ضغط الدم ($P > 0.001$) ، السكري ($P = 0.016$) ، فقر الدم ($P = 0.035$) ، كولسترول ($P = 0.005$) و ($P = 0.017$) HDL و ($P = 0.008$) CRP تظهر وجود فرق كبير بين الحالات وعناصر التحكم وفقاً لاختبار Khi deux

بالنسبة لمؤشر كتلة الجسم ، والتبغ ، والكحول ، ونمط الحياة المستقرة ، والدهون الثلاثية ، LDL ، مؤشر تصلب الشرايين ، VS ، WBC لا تظهر أي فرق كبير بين الحالات والضوابط وفقاً لاختبار الطالب.

من بين 50 مريضاً بسكتة دماغية ، 75% (33) لديهم فرط الهوموسيستين و 30.4% (17) لديهم مستويات طبيعية من الهوموسيستين ، يُظهر تحليل البيانات الإحصائية فرقاً مهماً بين الحالات والضوابط ($P > 0.0001$).

تستحق هذه الدراسة التعمق في فهم العلاقة بين الهوموسيستين والسكتة الدماغية بشكل أفضل بحيث يمكن تضمينها في الوقاية.