

# INTERET DU DOSAGE DE L'HOMOCYSTEINE, DE LA VITAMINE B12 ET DE L'ACIDE FOLIQUE AU COURS DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES EN COTE D'IVOIRE

DJOHAN YF<sup>1</sup>, KOFFI KG<sup>2</sup>, NIAMKE AG<sup>2</sup>, DERE L<sup>3</sup>, MONDE AA<sup>1</sup>, TIAHOU G<sup>3</sup>, CAMARA C M<sup>1</sup>, DJESSOU P<sup>2</sup>, SESS D<sup>1</sup>

## RESUME

**Objectif :** cette étude avait pour objectif d'apprécier les variations des concentrations sériques de l'homocystéine, de la vitamine B12 et de l'acide folique au cours des maladies cardiovasculaires en Côte d'Ivoire.

**Méthodes :** il s'agissait d'une étude transversale réalisée chez 122 sujets des deux sexes, âgés de plus de 18 ans, répartis en deux groupes. Un groupe de 30 sujets apparemment sains et un groupe de 92 patients atteints de maladies cardiovasculaires. Ce dernier groupe se composait comme suit : 30 patients atteints d'hypertension artérielle (HTA), 30 patients atteints d'accident vasculaire cérébral (AVC), 19 patients atteints d'infarctus du myocarde (IDM) et 13 patients atteints de thrombose veineuse périphérique (TVP). Des échantillons de sang ont été prélevés chez les sujets à jeun depuis la veille au soir (12 heures). Les plasmas obtenus après traitement ont été séparés en aliquotes qui ont servi au dosage de l'homocystéine, de la vitamine B12 et de l'acide folique.

**Résultats :** Au terme de notre étude, nous avons constaté que :

- la différence entre la proportion de patients atteints d'AVC ayant une hyperhomocystéinémie et celle des sujets sains ayant une hyperhomocystéinémie était statistiquement significativement avec  $p=0,0409$ ;
- la différence entre la proportion de patients atteints d'IDM ayant une hyperhomocystéinémie et celle des sujets sains ayant une hyperhomocystéinémie était statistiquement significativement avec  $p=0,0205$ ;
- 52,63% des sujets de l'étude ayant une hyperhomocystéinémie présentaient une carence en acide folique ;
- le risque relatif des MCV était supérieur à 2.

**Conclusion :** Cette étude montre que l'hyperhomocystéinémie observée chez les patients atteints de MCV en Côte d'Ivoire est due dans 52,63% des cas à une carence nutritionnelle, notamment en acide folique. Le dosage plasmatique de l'acide folique et de l'homocystéine chez les patients atteints de MCV en particulier et chez l'Ivoirienne en général pourrait aider à la prévention des MCV et réduire les récidives.

**Mots-clés :** Homocystéine – Vitamine B12 – Acide folique – Maladies cardiovasculaires

## ABSTRACT

### INTEREST OF HOMOCYSTEINE, VITAMIN B12 AND FOLIC ACID IN CARDIOVASCULAR DISEASE IN CÔTE D'IVOIRE

**Objective:** this study was designed to assess changes in serum levels of homocysteine, vitamin B12 and folic acid in cardiovascular disease in Côte d'Ivoire.

**Methods:** this was a cross-sectional study in 122 subjects of both sexes aged over 18 years, distributed in two groups. A group of 30 subjects apparently healthy and a group of 92 patients with cardiovascular diseases. This latter group was composed as follows: 30 patients with high blood pressure (HTA), 30 patients with cerebrovascular accident (stroke), 19 patients with myocardial infarction (STEMI) and 13 patients with peripheral venous thrombosis (DVT). Blood samples were collected in the subjects fasting since the previous evening (12 hours). Plasma obtained after treatment were separated in aliquot used in the determination of homocysteine, vitamin B12 and folic acid.

**Results:** At the end of our study, we found that:

- the proportion of patients with a hyperhomocysteinemia was significantly different from that of healthy subjects in patients with stroke ( $p = 0, 0409$ ) and rate of myocardial infarction ( $p = 0, 0205$ );
- 52,63% of the subjects in the study with a hyperhomocysteinemia had a folic acid deficiency;
- the relative risk of CVD was greater than 2.

**Conclusion:** This study shows that hyperhomocysteinemia observed in patients with CVD in Côte d'Ivoire is due in 52,63% of nutritional deficiency, especially folic acid. The plasma determination of folic acid and homocysteine in patients with CVD in particular and the Ivorian General could help the prevention of CVD and reduce recidivism.

**Keywords:** Homocysteine - vitamin B12 - folic acid – cardiovascular disease

1-Service de Biochimie, CHU de Cocody, Abidjan, Côte d'Ivoire  
2-Service de Biochimie, CHU de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire  
3-Service de Biochimie, CHU de Bouaké, Côte d'Ivoire.

**Auteur correspondant :** DJOHAN YF 09 BP 3669 Abidjan 09 Cel: 03 22 78 05 E-mail : ferdinand\_johan2@yahoo.fr

## INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires (MCV) constituent un ensemble de troubles affectant le cœur et les vaisseaux sanguins. Elles peuvent prendre diverses formes entre autre les cardiopathies coronariennes et rhumatismales, les maladies cérébrovasculaires, les artériopathies périphériques, les thromboses veineuses périphériques, les embolies pulmonaires, etc. les MCV sont la première cause de mortalité au monde [1]. Il meurt chaque année plus de personnes d'une MCV que de toute autre maladie. Le nombre de décès imputable aux MCV est estimé à 16,7 millions par an, soit 30% de la mortalité mondiale totale. Plus de 80% des décès par MCV de nos jours interviennent dans des pays à revenu moyen ou faible [1]. Sur les 16,7 millions de décès dus aux MCV par an, 7,2 millions sont dus aux infarctus du myocarde, 5,5 millions aux accidents vasculaires cérébraux et 3,9 millions à l'hypertension et autres manifestations [2].

Les MCV sont dues à des facteurs de risque qui accélèrent considérablement le phénomène physiologique d'athérosclérose entraînant un remaniement de la paroi des artères appelé athérome. Un facteur de risque correspond à un état physiologique, pathologique ou une habitude de vie corrélée à une incidence accrue d'une maladie. Le terme « facteur de risque cardiovasculaire » est un raccourci utilisé pour parler des facteurs de risque de l'athérome. L'athérome consiste en l'atteinte des artères, entraînant leur rétrécissement et pouvant aboutir à leur occlusion [3]. L'homocystéine (Hcy), aminoacide soufré formé lors du métabolisme de la méthionine, est considérée comme un important facteur de risque cardiovasculaire [4]. La reméthylation de l'Hcy en méthionine se fait selon deux réactions enzymatiques distinctes. La principale réaction fait intervenir deux enzymes : la 5-MéthylTétraHydroFolate (5-MTHF), donneuse de groupement méthyle dont la formation est sous la dépendance de la 5,10-MTHFR (5,10-MéthylèneTétraHydroFolate Réductase), et la Méthionine Synthase (MS) dont le cofacteur est la vitamine B12. Ce transfert du groupe méthyle, qui permet la synthèse de la méthionine, n'est possible qu'en présence de méthylcobalamine ; d'où la synergie d'action entre l'acide folique et la vitamine B12 [5,6]. Cette reméthylation a pour but d'empêcher l'augmentation de l'homocystéine plasmatique. Par conséquent, en cas de déficit en acide folique et/ou en vitamine B12, on observe une hyperhomocystéinémie, qui serait en faveur de la survenue d'athérome [7].

Le nombre de décès imputable aux MCV reste très élevé en Afrique du fait du manque de moyen pour une bonne prise en charge des malades. Ce faisant, la prévention demeure la seule voix de recours pour réduire la morbidité et la mortalité dues aux MCV. Etant donné que l'hyperhomocystéinémie est en faveur de la survenue d'athérome qui est à l'origine des

MCV, il nous a paru opportun d'entreprendre cette étude chez les sujets atteints de MCV et des sujets apparemment sains en vue de comparer les taux plasmatiques d'homocystéine, de vitamine B12 et d'acide folique.

## PATIENTS ET MÉTHODES

### Patients

Cette étude transversale a porté sur 122 sujets des deux sexes, âgés de plus de 18 ans, répartis en deux groupes. Un groupe de 30 sujets apparemment sains (22 hommes et 08 femmes) et un groupe de 92 patients atteints de maladies cardiovasculaires. Ce dernier groupe se composait comme suit. 30 patients (12 hommes et 18 femmes) atteints d'hypertension artérielle (HTA), 30 patients (17 hommes et 13 femmes) atteints d'accident vasculaire cérébral (AVC), 19 patients (13 hommes et 06 femmes) atteints d'infarctus du myocarde (IDM) et 13 patients (09 hommes et 04 femmes) atteints de thrombose veineuse périphérique (TVP). Le recrutement des sujets sains a porté sur une population tout venant en bonne santé apparente vivant à Abidjan. Les patients atteints de MCV ont été recrutés à l'Institut de cardiologie d'Abidjan.

Tous les participants ont donné leur consentement éclairé. Le protocole de l'étude a été approuvé par l'unité de formation et de recherche des sciences médicales de l'université d'Abidjan Cocody, et a été expliqué aux sujets avant qu'ils aient donné leur consentement bien renseigné.

### Prélèvements

Les échantillons sanguins ont été prélevés chez des sujets à jeun depuis la veille au soir (12 heures), par ponction veineuse au pli du coude et recueillis dans des tubes vacutainer contenant de l'EDTA. Après centrifugation à 3000 tours par minute pendant cinq minutes, le plasma obtenu a été fractionné en aliquotes. Les aliquotes ont été conservées à -20°C au laboratoire de Biochimie du CHU de Cocody, Abidjan, Côte d'Ivoire avant d'être acheminés par voies aériennes dans de la carboglace au laboratoire de biochimie du CHU de Montpellier, France. Les aliquotes y ont été conservées à -20°C jusqu'au moment des analyses.

### Dosages

L'homocystéine, l'acide folique et la vitamine B12 ont été dosés au laboratoire de biochimie du CHU de Montpellier en France. L'homocystéine a été dosée par la technique de chromatographie haute performance couplée à la détection par spectrophotométrie de masse. La vitamine B12 et l'acide folique ont été dosés par radio immunologie.

### Analyses statistiques

Le traitement des données recueillies a été réalisé

à l'aide du logiciel Epi-info version 6.0. Les résultats ont été exprimés en moyenne  $\pm$  écart type. La comparaison des moyennes a été réalisée par le test paramétrique de Student. La différence a été considérée comme statistiquement significative lorsque  $p < 0,05$ .

## RÉSULTATS

Les résultats de cette étude ont été consignés dans les tableaux I, II, III et IV. Il ressort que l'augmentation de l'homocystéine n'est significative que pour les patients atteints d'IDM. 52,63% des sujets de l'étude ayant une hyperhomocystéinémie présentaient une carence en acide folique. Le risque relatif des MCV était supérieur à 2.

**Tableau I :** Influence des MCV sur l'homocystéinémie

Hyperhomocystéinémie				
Groupes d'étude	Effectif	Pourcentage (%)	P	Risque relatif (RR)
Sujets sains (30)	4	13,33		
HTA (30)	9	30	0,21	2,25 (0,788<RR<6,25)
TVP (13)	4	30,77	0,21	2,31 (0,6<RR<7,84)
AVC (30)	12	40	0,0409	3 (1,09<RR<8,25)
IDM (19)	9	47,37	0,0205	3,55 (1,27<RR<9,93)

La différence était significative pour l'AVC et l'IDM

**Tableau II :** Proportion de sujets ayant une carence en vitamines B12 et en acide folique chez les sujets présentant une hyperhomocystéinémie

Groupes d'étude	Homocystéine >15 $\mu\text{mol/l}$	Vitamine B12 <200 ng/l	Acide folique <3 $\mu\text{g/l}$
Sujets sains	4 (100%)	0 (0%)	2 (50%)
HTA	9 (100%)	0 (0%)	3 (33,33%)
TVP	4 (100%)	0 (0%)	2 (50%)
AVC	12 (100%)	0 (0%)	9 (75%)
IDM	9 (100%)	0 (0%)	4 (44,44%)
Total	38 (100%)	0 (0%)	20 (52,63)

**Tableau III:** Comparaison des valeurs moyennes de l'homocystéine, de l'acide folique et de la vitamines B12 des sujets sains avec celles des sujets atteints de MCV

	Sujets sains	HTA	TVP	AVC	IDM
Hcy ( $\mu\text{mol/L}$ )	11,24 $\pm$ 5	15,2 $\pm$ 8,2	14,58 $\pm$ 6,9	16,38 $\pm$ 9,8	21,3 $\pm$ 24,1*
Vitamine B12 (ng/L)	695 $\pm$ 236	974 $\pm$ 488	832 $\pm$ 609	1490 $\pm$ 689	1265 $\pm$ 922
Acide folique ( $\mu\text{g/L}$ )	3,48 $\pm$ 1,85	5 $\pm$ 2,34	4,2 $\pm$ 2,5	3,4 $\pm$ 2,8	4 $\pm$ 1,85

NB :\* = Différence significative ( $p < 0,05$ )

Les valeurs sont exprimées en moyenne  $\pm$  écart-type.

L'augmentation de l'homocystéine n'est significative que pour les patients atteints d'IDM.

**Tableau IV:** Répartition des sujets ayant présenté une hyperhomocystéinémie selon le sexe et le type d'hyperhomocystéinémie

hyperhomocystéinémie	Masculin n(%)	Féminin n(%)	Total n(%)
Modérée (15-30 $\mu\text{mol/L}$ )	14(36,84%)	14(36,84%)	28(73,68%)
Intermédiaire (30-100 $\mu\text{mol/L}$ )	5(13,16%)	4(10,53%)	9(23,69%)
Sévère (> 100 $\mu\text{mol/L}$ )	1(2,63%)	0(0%)	1(2,63%)
Total	20(52,63%)	18(47,37%)	38(100%)

L'hyperhomocystéinémie était plus importante chez l'homme (52,63%) que chez la femme (47,37%). L'hyperhomocystéinémie modérée représentait 73,68% des hyperhomocystéinémies.

## DISCUSSION

Nos résultats ont montré que parmi les patients atteints d'AVC, 40% (12/30) ont présenté une hyperhomocystéinémie. La différence entre cette proportion et celle des sujets sains était significative avec  $p = 0,0409$  (tableau I). Cette différence significative semble confirmer l'implication de l'hyperhomocystéinémie comme un facteur de risque dans la survenue des AVC. Fryer et al. [8] ont observé dans leur étude une hyperhomocystéinémie chez 42% des patients atteints d'AVC. Une corrélation a aussi été mise en évidence entre l'hyperhomocystéinémie et le risque de survenue d'AVC par de nombreux auteurs [9-11]. Le risque relatif (RR) de l'AVC était de 3 (tableau I). Ce qui signifie que le risque d'avoir une hyperhomocystéinémie est 3 fois plus élevé chez les patients atteints d'AVC que les sujets sains. Selon Bostom et al. [12], 40% des décès dus à un AVC sont associés à une hyperhomocystéinémie, d'où la nécessité d'un dosage régulier de l'homocystéinémie chez ces patients.

Dans le groupe des AVC, 75% (9/12) des patients présentant une hyperhomocystéinémie avaient une carence en acide folique. Aucun patient ne présentait de carence en vitamine B 12 (tableau II). L'acide folique intervient dans la transformation de l'homocystéine en méthionine en tant que donneur de méthyle. Par conséquent, un déficit en acide folique concourt à augmenter le taux d'homocystéine. Devant cet état de fait, la prise de complément nutritionnel riche en acide folique pourrait être envisagée dans le suivi des patients atteints d'AVC. Cet apport en acide folique pourrait contribuer à diminuer les récurrences en diminuant le taux d'homocystéine. La moyenne des valeurs de l'homocystéine des patients atteints d'AVC était supérieure à la normale, mais la différence observée entre cette valeur et celle des sujets sains n'était pas statistiquement significative (tableau III). La proportion d'hyperhomocystéinémie chez les patients atteints d'IDM était de 47,37% (9/19). Cette proportion était la plus importante des quatre groupes de MCV de l'étude. La différence entre cette proportion et celle des sujets sains était significative avec  $p = 0,0205$  (tableau I). Ces résultats semblent montrer que l'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque de survenue de l'IDM. Clarke et al. [13] ont observé dans leur étude une hyperhomocystéinémie chez 30% de patients atteints de maladie coronarienne. Le RR, dans le cas de l'IDM, était de 3,55 (tableau I). Le risque d'avoir une hyperhomocystéinémie est 3,5 fois plus élevé chez les patients atteints d'IDM que le sujet sain. Selon l'OMS cité par Vollset et al. [14], les individus présentant un taux d'homocystéine élevé augmentent de 50% leur risque de décéder d'une crise cardiaque. Par conséquent, le dosage de l'homocystéine dans le suivi des patients atteints d'IDM s'impose. 44,44% (4/9) des patients atteints d'IDM

ayant une hyperhomocystéinémie avaient un déficit en acide folique alors qu'aucun patient atteint d'IDM ne présentait une carence en vitamine B12 (tableau II). Il ressort que près de la moitié des hyperhomocystéinémies des IDM sont de cause nutritionnelle. Par ailleurs, la moyenne des valeurs de l'homocystéine des patients atteints d'IDM était supérieure à la normale, et la différence observée entre cette valeur et celle des sujets sains était statistiquement significative (tableau III). Etant donné qu'une diminution de 5  $\mu\text{mol/l}$  de l'homocystéinémie réduit de 50% le risque de décès dû à une maladie cardiovasculaire [14], il serait opportun d'introduire dans la prise en charge de ces patients un complément nutritionnel riche en complexe vitaminique B, notamment en acide folique.

Dans le groupe des patients atteints de TVP, la proportion d'hyperhomocystéinémie était de 30,77% (4/13) (tableau I). Clarke et al. [13] ont observé dans leur étude une hyperhomocystéinémie chez 28% de patients atteints de thrombose veineuse périphérique. La différence observée entre la proportion de patients atteints de TVP ayant une hyperhomocystéinémie et celle des sujets sains ayant une hyperhomocystéinémie n'était pas statistiquement significative ( $p = 0,21$ ) et le RR était de 2,31 pour la TVP (tableau I). Bien que cette différence ne soit pas significative, le risque d'avoir une hyperhomocystéinémie était 2,3 fois plus élevé chez les patients atteints de TVP que chez les sujets sains. Nous avons observé que 50% (2/4) des patients atteints de TVP ayant une hyperhomocystéinémie avaient une carence en acide folique (tableau II). Une baisse de 3  $\mu\text{mol/l}$  du taux d'homocystéine diminuant de 25% le risque de thrombose [14], le dosage régulier de l'homocystéine chez ces patients en vue d'un apport en acide folique pour réduire l'hyperhomocystéinémie, pourrait être un moyen d'éviter les récurrences.

Dans le groupe des patients atteints de HTA, la proportion d'hyperhomocystéinémie était de 30% (9/30). La différence entre la proportion d'hyperhomocystéinémie des patients atteints de HTA et celle des sujets sains n'était pas significative ( $p=0,21$ ). Néanmoins, le RR était de 2,25 pour l'HTA (tableau I). Bien que la différence ne soit pas de significative, le risque d'avoir une hyperhomocystéinémie était 2,25 fois plus élevé chez les patients atteints de HTA que chez les sujets sains. Nous avons observé que 33,33% (3/9) des patients atteints de HTA ayant une hyperhomocystéinémie avaient une carence en acide folique (tableau II). Une baisse de 3  $\mu\text{mol/l}$  du taux d'homocystéine diminuant de 16% le risque de crise cardiaque, de 24% le risque d'AVC et de 25% le risque de thrombose [14], le dosage régulier de l'homocystéine chez les patients atteints d'HTA s'impose en vue d'un apport en acide folique pour réduire l'hyperhomocystéine. Cette mesure thérapeutique réduirait considérablement la survenue d'AVC, d'IDM et de TVP chez ces

derniers. La diminution de 5  $\mu\text{mol/l}$  de l'homocystéinémie réduisant de 50% le risque de décès dû à une maladie cardiovasculaire [14], l'apport de complément en acide folique peut être un moyen de réduction de la mortalité des patients atteints d'HTA.

52,63% des sujets de l'étude ayant une hyperhomocystéinémie avaient une carence en acide folique (tableau II). De nombreuses études ont montré que des taux plasmatiques élevés d'homocystéine pouvaient être réduits par l'augmentation des apports en acide folique. Boushey et al. [15] ont montré que des apports de 200  $\mu\text{g}$  d'acide folique par jour pouvaient réduire les taux d'homocystéine de 4  $\mu\text{mol/l}$ . Motulsky [16] a montré que 9% des décès d'hommes et 54% des décès de femmes par maladie cardiovasculaire aux Etats-Unis pourraient être prévenus par l'enrichissement de la farine ou des produits céréaliers par 350  $\mu\text{g}$  d'acide folique pour 100 g d'aliments.

Aucun sujet de l'étude n'a présenté un déficit en vitamine B12 (tableau II). En effet, les besoins quotidiens étant extrêmement faibles (1 à 3  $\mu\text{g/j}$ ), la carence en vitamine B12 de cause nutritionnelle est rare. Les carences en vitamine B12 observées au cours des hyperhomocystéinémies sont généralement de cause génétique liée à un polymorphisme du gène TCN de la transcobalamine II (TCII), appelé polymorphisme TCN C776G [17]. La TCII est une globuline plasmatique de transport de la vitamine B12 dont l'absence provoque une anémie mégalo-blastique sévère détectée dès l'enfance [18]. En effet, une mutation du gène TCN aura pour conséquence une diminution de la concentration plasmatique en TCII d'où diminution de la concentration plasmatique en vitamine B12 avec comme corolaire une augmentation de la concentration plasmatique de l'homocystéine. L'influence du polymorphisme TCN C776G sur la concentration de l'homocystéine est plus prononcée chez l'euro-péen que chez l'africain [17,19]. Bien qu'aucun patient de l'étude n'ait présenté un déficit en vitamine B12, le dosage de cette dernière est vivement conseillé dans le suivi des patients atteints de MCV.

La répartition des patients ayant une hyperhomocystéinémie selon le sexe et le type d'hyperhomocystéinémie a montré que l'hyperhomocystéinémie était plus fréquente chez les hommes que chez les femmes avec respectivement 52,63% (20/38) et 47,37% (18/38) ; et que l'hyperhomocystéinémie modérée était la plus fréquente avec 73,68% (28/38) suivie de l'hyperhomocystéinémie intermédiaire avec 23,69% (9/38) (Tableau IV). Selon de nombreux auteurs [20,21], les événements cardiovasculaires surviennent avec des hyperhomocystéinémies modérées. D'où la nécessité du dosage de l'homocystéine dans le suivi des patients atteints de MCV.

Un patient atteint d'IDM a présenté une hyperhomocystéinémie sévère. Il s'agit de cas rare [22] qui nécessite des investigations sur les polymorphismes génétiques des différentes enzymes. Les hyperho-

mocystéinémies modérées et intermédiaires qui sont les plus retrouvées dans notre population d'étude sont généralement de cause nutritionnelles liées à un déficit en acide folique (Tableau II). De nombreuses preuves épidémiologiques ont démontré que l'hyperhomocystéinémie modérée est un facteur de risque indépendant de maladies cardiovasculaires liées à l'athérosclérose [23,24].

## CONCLUSION

Cette étude a montré que l'hyperhomocystéinémie observée chez les patients atteints de MCV en Côte d'Ivoire était due dans 52,63% des cas à une carence nutritionnelle, notamment en acide folique. Le dosage plasmatique de l'acide folique, de la vitamine B12 et de l'homocystéine chez les patients atteints de MCV en particulier et chez les sujets apparemment sains en général pourrait aider à la prévention des MCV et réduire les récidives.

## REMERCIEMENTS

Nous remercions tous les agents de santé et ceux de l'administration des différents centres de santé qui ont permis que cette étude soit réalisée. Aussi sommes-nous reconnaissants des efforts des agents de santé du laboratoire de biochimie du CHU de Montpellier, France et du laboratoire de biochimie du CHU de Cocody, Abidjan-Côte d'Ivoire.

## RÉFÉRENCES

- 1- Sarwar N, Danesh J, Eiriksdaghter G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease. *Circulation* 2007; 115 : 450-458.
- 2-Wang TJ, Larson MG, Levy D. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004; 350 : 655-663.
- 3-Baudin B, Cohena A, Berthelot-Garciasa E, Meulemana C. Données épidémiologiques des maladies cardiovasculaires et prise en charge des accidents cardiovasculaires. *Revue Francophone des Laboratoires* 2009 : 27-39.
- 4-Virtanen JK, Voutilainen S, Alfthan G. Homocysteine as a risk factor for CVD mortality in men with other CDV risk factors : the Kuopio ischaemic heart disease risk factors (KIHD) study. *J Intl Med* 2005; 257: 255-6.
- 5-Selhub J. Homocysteine metabolism. *Annu Rev Nutr* 1999;19:217-46.
- 6-Stipanuk MH. Sulfur amino acid metabolism: pathways for production and removal of homocysteine and cysteine. *Annu Rev Nutr* 2004;24:539-77.
- 7-Mc Cully KS. Homocystéine and vascular disease. *Nat Med* 1996; 2:386-389.

- 8-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.
- 9-Genest JJ Jr, McNamara JR, Upson B. Prevalence of familial hyperhomocyst(e)inemia in men with premature coronary artery disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11 : 1129-1136.
- 10-Pancharuniti N, Lewis CA, Sauberlich HE. Plasma homocyst(e)ine, folate and vitamin B12 concentration and risk for early-onset coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* 1994;59:940-948.
- 11-Perry IJ, Refsum H, Morris RW, Ebrahim SB, Ueland PM, Shaper AG. Prospective study of serum total homocyst(e)ine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet* 1995; 346:1395-1398.
- 12-Bostom AG, Rosenberg IH, Silbershtz H, Jacques FP, Selhub J. Nonfasting plasma total homocyst(e)ine levels and stroke incidence in elderly persons: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1999; 131(5):352-355.
- 13-Clarke R, Daly L, Robinson K. Hyperhomocyst(e)inémie : an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J med* 1991; 324:1149-1155.
- 14-Vollset SE, Refsum H, Tverdal A, Nygard O, Nordrehaug JE, Tell GS et al. Plasma total homocyst(e)ine and cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Hordaland homocyst(e)ine study. *Am J Clin Nutr* 2001; 74(1):130-6.
- 15-Boushey CJ, Beresford SSA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocyst(e)ine as a risk factor for vascular disease : probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274:1049-57.
- 16-Motulsky AG. Nutritional ecogenetics : homocyst(e)ine-related arteriosclerotic vascular disease, neural tube defects, and folic acid. *Am J Hum Genet* 1996; 58:17-20.
- 17-Namour F, Olivier J, Abdelmouttaleb I, Adjalla C, Debard R, Salvat C et al. Transcobalamin codon 259 polymorphism in HT- 29 and Caco-2 cells and in Caucasians: relation to transcobalamin and homocysteine concentration in blood. *Blood* 2001; 97: 1092-8.
- 18-Hakami N, Neiman PE, Canellos GP, Lazeron J. Neonatal megaloblastic anemia due to inherited transcobalamin II deficiency in two siblings *N Engl J Med* 1971; 285: 1163-70.
- 19-Miller JW, Ramos MI, Garrod MG, Flynn MA, Green R. Transcobalamin II 775 G>C polymorphism and indices of vitamin B12 status in healthy older adults. *Blood* 2002; 100: 718-20.
- 20-Ueland PM, Refsum H, Brattström L. Plasma homocysteine and cardiovascular disease. In: Francis Jr RB Ed. *Atherosclerotic cardiovascular disease. Marcel Dekker, Inc. hemostasis, and endothelial function. New York, 1992;*
- 21-Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K. Homocyst(e)ine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 517-27.
- 22-Ueland PM, Refsum H. Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease and drug therapy. *J Lab Clin Med* 1989; 144: 450-73
- 23-Kang SS, Wong PW, Malinow MR. Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annu Rev Nutr* 1992;12:279-298
- 24-Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; 268:877-881.