



Hyperhomocystéinémie et thromboses veineuses profondes

Isabelle Damiens Coutelour

► To cite this version:

Isabelle Damiens Coutelour. Hyperhomocystéinémie et thromboses veineuses profondes. Sciences du Vivant [q-bio]. 2000. hal-01731700

HAL Id: hal-01731700

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731700>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2000

N° 145

THESE



pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

DAMIENS COUTELOUR Isabelle

le

31 Octobre 2000

HYPERHOMOCYSTEINEMIE

ET

THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES

Examineurs de la thèse :

M le Professeur Gilbert THIBAUT

Président

M le Professeur Thomas LECOMPTE

Juges

M le Professeur Denis WAHL

M le Professeur Jean Luc OLIVIER

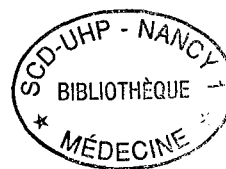
M le Docteur Patrick AUBRUN

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D

THESE



pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE
présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

DAMIENS COUTELOUR Isabelle

le

31 Octobre 2000

HYPERHOMOCYSTEINEMIE
ET
THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES

Examineurs de la thèse :

M le Professeur Gilbert **THIBAUT**

Président

M le Professeur Thomas **LECOMPTE**

Juges

M le Professeur Denis **WAHL**

M le Professeur Jean Luc **OLIVIER**

M le Docteur Patrick **AUBRUN**

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1er Cycle :

du 2ème Cycle :

du 3ème Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mme le Professeur Michèle KESSLER

Mr le Professeur Jacques POUREL

Mr le Professeur Philippe HARTEMANN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON - Professeur François STREIFF

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN - Etienne LEGAIT - Jean LOCHARD - René HERBEUVAL - Gabriel FAIVRE - Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER - Paul SADOUL - Raoul SENAULT - Pierre ARNOULD - Roger BENICHOUX - Marcel RIBON

Jacques LACOSTE - Jean BEUREY - Jean SOMMELET - Pierre HARTEMANN - Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX - Michel MANCIAUX - Paul GUILLEMIN - Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN - Claude CHARDOT - Jean-Bernard DUREUX - Jean DUHEILLE - Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY - François STREIFF - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE - Robert FRISCH - Jean GROSDIDIER - Michel PIERSON - Jacques ROBERT

Gérard DEBRY - Georges GRIGNON - Pierre TRIDON - Michel WAYOFF - François CHERRIER - Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Jean PREVOT - Pierre BERNADAC - Jean FLOQUET

Alain GAUCHER - Michel LAXENAIRE - Michel BOULANGE - Michel DUC - Claude HURIET - Pierre LANDES

Alain LARCAN - Gérard VAILLANT - Max WEBER - Daniel ANTHOINE - Pierre GAUCHER - René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ - Jean-Claude HUMBERT - Jacques LECLERE - Francine NABET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES

1ère sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Michel RENARD - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : *(Histologie, Embryologie, Cytogénétique)*

Professeur Hubert GERARD - Professeur Bernard FOLIGUET - Professeur Bruno LEHEUP

3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur François PLENAT

Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Eric LABOUYRIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : *(Biophysique et traitement de l'image)*

Professeur Alain BERTRAND - Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE

2ème sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*

Professeur Jean-Claude HOEFFEL - Professeur Luc PICARD - Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON - Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (*Biochimie et Biologie Moléculaire*)

Professeur Pierre NABET - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Jean-Louis GUEANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre MALLIE
Professeur François MARCHAL - Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES

1ère sous-section : (*Bactériologie, Virologie-Hygiène*)

Professeur Alain LE FAOU

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : (*Maladies infectieuses - maladies tropicales*)

Professeur Philippe CANTON - Professeur Alain GERARD - Professeur Thierry MAY

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Jean-Pierre DESCHAMPS - Professeur Philippe HARTEMANN

Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

2ème sous-section : (*Médecine du travail et des risques professionnels*)

Professeur Guy PETIET

3ème sous-section : (*Médecine légale*)

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section (*Biostatistiques et informatique médicale*)

Professeur Bernard LEGRAS - Professeur François KOHLER

47ème Section : HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, TRANSFUSION, CANCÉROLOGIE ET GÉNÉTIQUE

1ère sous-section : (*Hématologie*)

Professeur Christian JANOT - Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Pierre BORDIGONI -

Professeur Pierre LEDERLIN

(*Génie biologique et médical*)

Professeur J.François STOLTZ

2ème sous-section : (*Cancérologie*)

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY

(*Radiothérapie*)

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : (*génétiq*ue)

Professeur Philippe JONVEAUX

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Dan LONGROIS

2ème sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Alain LARCAN - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Nicolas DELORME

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE - Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE, PATHOLOGIE MENTALE et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : (Neurologie)

Professeur Michel WEBER - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI

2ème sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Henri HEPNER - Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL - Professeur Isabelle VALCKENAERE

2ème sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel SCHMITT - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3ème sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-PULMONAIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : (Pneumologie)

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : (Cardiologie et maladies vasculaires)

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3ème sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jacques BORRELLY - Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4ème sous-section : (Chirurgie vasculaire)

Professeur Gérard FIEVE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : (Hépatologie, gastro-entérologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : (Chirurgie digestive)

3ème sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4ème sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT

53ème Section : MÉDECINE INTERNE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

MÉDECINE ET CHIRURGIE EXPÉRIMENTALE

1ère sous-section : (Médecine interne)

Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI - Professeur Pierre KAMINSKY

2ème sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Laurent BRESLER

**54ème Section : PATHOLOGIE DE L'ENFANT, OBSTÉTRIQUE, SYSTÈME ENDOCRINIEN
REPRODUCTION ET DÉVELOPPEMENT**

1ère sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Paul VERT - Professeur Danièle SOMMELET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2ème sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Gilles DAUTEL

3ème sous-section : (*Gynécologie et obstétrique*)

Professeur Michel SCHWEITZER - Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Pierre DROUIN - Professeur Georges WERYHA

5ème sous-section : (*Biologie du développement et de la reproduction*)

55ème Section : SPÉCIALITÉS MÉDICO-CHIRURGICALES

1ère sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Antoine RASPILLER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Professeur Jean-Paul BERROD

3ème sous-section : (*Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale*)

Professeur Michel STRICKER - Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27ème section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Hygiène et santé publique

Professeur Roland SCHULZE-ROBBECKE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON

2ème sous-section : (*Histologie, Embryologie, cytogénétique*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER - Docteur Edouard BARRAT - Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Yves GRIGNON - Docteur Béatrice MARIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (*Biophysique et traitement de l'image*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Marie-André GELOT - Docteur Xavier HERBEUVAL - Docteur Jean STRACZEK
Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN - Dr Bernard NAMCUR

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT - Docteur Nicole LEMAU de TALANCE - Christian BEYAERT

45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES

1ère sous-section : (*Bactériologie, Virologie-Hygiène*)

Docteur Francine MORY - Docteur Michèle WEBER - Docteur Christine LION
Docteur Michèle DAILLOUX - Docteur Alain LOZNIEWSKI

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA - Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE

1ère sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Mickaël KRAMER

47ème Section : HÉMATOLOGIE, CANCÉROLOGIE, IMMUNOLOGIE ET GÉNÉTIQUE

1ère sous-section : (*Hématologie*)

Docteur Jean-Claude HUMBERT - Docteur François SCHOONEMAN

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4ème sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER - Docteur Gérard AUDIBERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale - Pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE - Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN .

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN - Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS - Monsieur Pierre TANKOSIC - Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS
Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Louis FRANCO

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON - Professeur Claude PERRIN
Professeur Jean PREVOT - Professeur Michel MANCIAUX - Professeur Jean-Pierre GRILLIAT
Professeur Michel PIERSON – Professeur Alain GAUCHER – Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel DUC – Professeur Michel WAYOFF

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972) <i>Université de Stanford, Californie (U.S.A)</i>	Professeur Mashaki KASHIWARA (1996) <i>Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)</i>
Professeur Paul MICHIELSEN (1979) <i>Université Catholique, Louvain (Belgique)</i>	Professeur Ralph GRÄSBECK (1996) <i>Université d'Helsinki (FINLANDE)</i>
Professeur Charles A. BERRY (1982) <i>Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)</i>	Professeur James STEICHEN (1997) <i>Université d'Indianapolis (U.S.A)</i>
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) <i>Brown University, Providence (U.S.A)</i>	Professeur Duong Quang TRUNG (1997) <i>Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)</i>
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982) <i>Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)</i>	
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982) <i>Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)</i>	
Professeur Harry J. BUNCKE (1989) <i>Université de Californie, San Francisco (U.S.A)</i>	
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) <i>Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)</i>	
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) <i>Université de Pennsylvanie (U.S.A)</i>	

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le professeur G. THIBAUT

Professeur de Médecine Interne

Vous nous avez fait l'honneur de présider cette thèse. Nous avons bénéficié de votre vaste expérience clinique au cours de notre externat.

Que ce travail soit le témoignage de notre admiration.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le professeur T.LECOMPTE

Professeur d'Hématologie

Vous nous avez accordé votre confiance en acceptant de juger ce travail.

Soyez assuré de notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le professeur D.WAHL

Professeur de Médecine Interne Gériatrie et Biologie du Vieillissement

Votre clarté de jugement et la sagesse de vos indications ont largement contribué à l'élaboration de ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le professeur JL.OLIVIER

Professeur de Biochimie et Biologie Moléculaire

Vous nous avez accordé votre confiance en acceptant de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

A NOTRE JUGE

Monsieur le docteur P.AUBRUN

Neurologue

C'est un grand honneur que tu me fais en acceptant de siéger parmi nos juges.

Ta joie de vivre et ta fantaisie enchantent ton entourage. Le jour ou j'ai croisé ta route est à marquer d'une pierre blanche !

Reçois mes plus vifs remerciements et mes amitiés les plus sincères.

A mes parents qui m'ont encouragée et soutenue en toutes circonstances.

A mes grand parents qui m'ont donné tant d'affection.

A Jean Marc, merci pour ton amour, ton humour et ...ta patience.

A la grande famille qui m'entoure.

A tous mes amis, avec qui j'ai partagé tant de bons moments et de fous rires.

Merci aux époux LAMY pour leur indispensable collaboration !

A tous mes collègues de l'éducation nationale, merci pour votre bonne humeur.

Aux médecins qui m'ont fait confiance et m'ont permis d'effectuer mes premiers pas en médecine générale.

A Hémie qui gagne vraiment à être connue.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

I. GENERALITES	19
<u>A. Métabolisme de l'homocystéine</u>	19
1. Les voies métaboliques	19
2. Les enzymes	22
<u>B. Les formes circulantes de l'homocystéine plasmatique</u>	23
<u>C. Les pathologies liées à un excès d'homocystéine plasmatique</u>	24
1. L'hyperhomocystéinémie primitive	24
2. Interactions gènes environnement	28
<u>D. Les conséquences vasculaires de l'hyperhomocystéinémie</u>	29
1. Les manifestations cliniques de l'homocystinurie	29
2. Les manifestations cliniques de l'hyperhomo-cystéinémie modérée	29
<u>E. Pathogenèse de l'atteinte vasculaire</u>	29
1. L'atteinte des parois vasculaires	29
2. Hyperhomocystéinémie et facteurs de la coagulation	30
II. ETUDE	33
<u>A. Recrutement des patients</u>	33
<u>B. Recrutement des témoins</u>	34
<u>C. Méthode</u>	34
1. Méthode de dosage de l'homocystéine	34
2. Méthodes statistiques	35
<u>D. Résultats</u>	36
1. Recherche d'une hyperhomocystéinémie	36
2. Corrélation entre âge et hyperhomocystéinémie	37
3. Risques de récives	37
4. Risques de décès	38
III. DISCUSSION	40
<u>A. Hyperhomocystéinémie et maladie veineuse thromboembolique : données de la littérature</u>	40
1. Dosage initial de l'homocystéinémie	40
2. Charge orale en méthionine	40

<u>B. Caractéristiques et biais de notre étude et de la littérature</u>	41
1. Certains facteurs sont susceptibles d'influer sur les résultats obtenus	41
2. Les dispositions prises pour éviter les biais au sein de notre étude	47
3. Les facteurs analytiques	48
4. Les conditions de réalisation	49
5. Facteurs interférant avec l'homocystéinémie	50
<u>C. Propositions pour la recherche d'un lien entre hyperhomocystéinémie et thromboses veineuses</u>	51
1. Le recrutement	51
2. Les critères d'inclusion	51
3. Réalisation des dosages	52
4. L'analyse statistique	53
<u>D. Intérêts pratiques de la recherche d'une hyperhomocystéinémie</u>	54
1. Dans quel cadre rechercher une hyperhomocystéinémie	54
2. Problèmes pratiques du dépistage	55
<u>E. Conduite à tenir devant une hyperhomocystéinémie</u>	56
1. Homocystinurie	56
2. Hyperhomocystéinémie modérée	57

HYPERHOMOCYSTEINEMIE ET THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES



INTRODUCTION

La maladie thromboembolique a un impact certain en termes de morbidité et de mortalité ; c'est pourquoi il est primordial d'en connaître les étiologies, de façon à avoir une attitude préventive chez les patients à risques.

Les facteurs favorisant la survenue de thromboses artérielles ou veineuses sont multiples et la plupart ont été l'objet d'études visant à évaluer leur implication dans cette pathologie : les deux grands cadres étiologiques classiquement décrits sont le cancer et les anomalies constitutionnelles des facteurs de la coagulation.

Parmi les causes connues on retrouve également l'hyperhomocystéinémie qui se définit comme l'élévation du taux d'homocystéine (acide aminé soufré) au niveau plasmatique.

Les travaux effectués avec des patients porteurs de thromboses artérielles ont permis d'incriminer l'hyperhomocystéinémie comme facteur thrombogène.

Dix études, regroupées dans la méta analyse de Ray JG, concernant des patients porteurs de thromboses veineuses ont également été menées, mais les résultats obtenus divergent : le rôle de l'hyperhomocystéinémie dans la maladie thrombotique veineuse n'est pas clairement établi.

L'objet de ce travail repose sur la réalisation d'une étude recherchant une relation entre une hyperhomocystéinémie et la survenue de thromboses veineuses profondes récidivantes. Le recueil des données et leur comparaison ont été effectués entre un groupe de patients ayant présenté un ou plusieurs épisodes de thromboses veineuses objectivées en milieu hospitalier et un groupe témoin. On s'attachera également à déterminer si les études déjà effectuées l'ont été dans des circonstances permettant d'interpréter correctement les résultats.

Les modalités de dépistage auprès du médecin généraliste ainsi que la mise en place d'un traitement préventif, seront envisagés.

Ce travail s'échelonnera de la façon suivante :

Dans le chapitre des généralités, nous présenterons d'abord le métabolisme de l'homocystéine en abordant successivement les voies métaboliques, les enzymes impliquées et les différentes formes circulantes de l'homocystéine. Nous décrirons ensuite les pathologies primitives ou secondaires découlant d'une hyperhomocystéinémie ainsi que les mécanismes de la toxicité vasculaire de l'homocystéine.

Le chapitre suivant présentera l'étude que nous avons menée sur des patients hospitalisés dans le service de médecine H de l'hôpital central. Nous aborderons successivement les méthodes utilisées et les résultats obtenus.

La discussion mettra en parallèle les résultats de la littérature et de notre étude, en décrivant comment les différents paramètres interférant sur l'homocystéinémie sont ou non pris en compte dans ces travaux et quelles en sont les conséquences sur le recueil des données. Ces considérations déboucheront sur des suggestions visant à limiter les biais dans le cadre d'études ultérieures.

Nous discuterons de l'intérêt et de l'accessibilité du dosage de l'homocystéinémie en médecine de ville. L'utilité d'une prise en charge thérapeutique dans un but curatif ou préventif sera également abordée.

I. GENERALITES

A. Métabolisme de l'homocystéine

1. Les voies métaboliques

L'homocystéine est un acide aminé soufré que l'on trouve sur la voie métabolique des folates. Elle est synthétisée à partir de la méthionine. L'homocystéine se trouve à la jonction de deux voies métaboliques :

- la reméthylation assurée essentiellement par la 5 méthyltétrahydrofolate homocystéine méthyltransférase, qui aboutit à la formation de méthionine.
- la transsulfuration assurée par la cystathionine β synthase, aboutissant à la formation de cystéine.

a) **La reméthylation**

L'homocystéine peut subir une reméthylation en méthionine avec la vitamine B12 comme cofacteur et les folates comme substrat.

La reméthylation concerne cinquante pour cent de l'homocystéine formée, elle s'effectue par deux voies indépendantes qui font intervenir soit la 5 méthyltétrahydrofolate homocystéine méthyltransférase, soit la bétaine homocystéine méthyltransférase, cette dernière voie étant une voie mineure.

b) **La transsulfuration**

L'homocystéine peut également être catabolisée en cystathionine par la voie de la transsulfuration, puis en cystéine grâce à une série de réactions enzymatiques vitamine B6 dépendantes.

La cystéine plasmatique constitue un pool pour la synthèse intra cellulaire de glutathion, lui même ultérieurement catabolisé en cystéinyglycine.

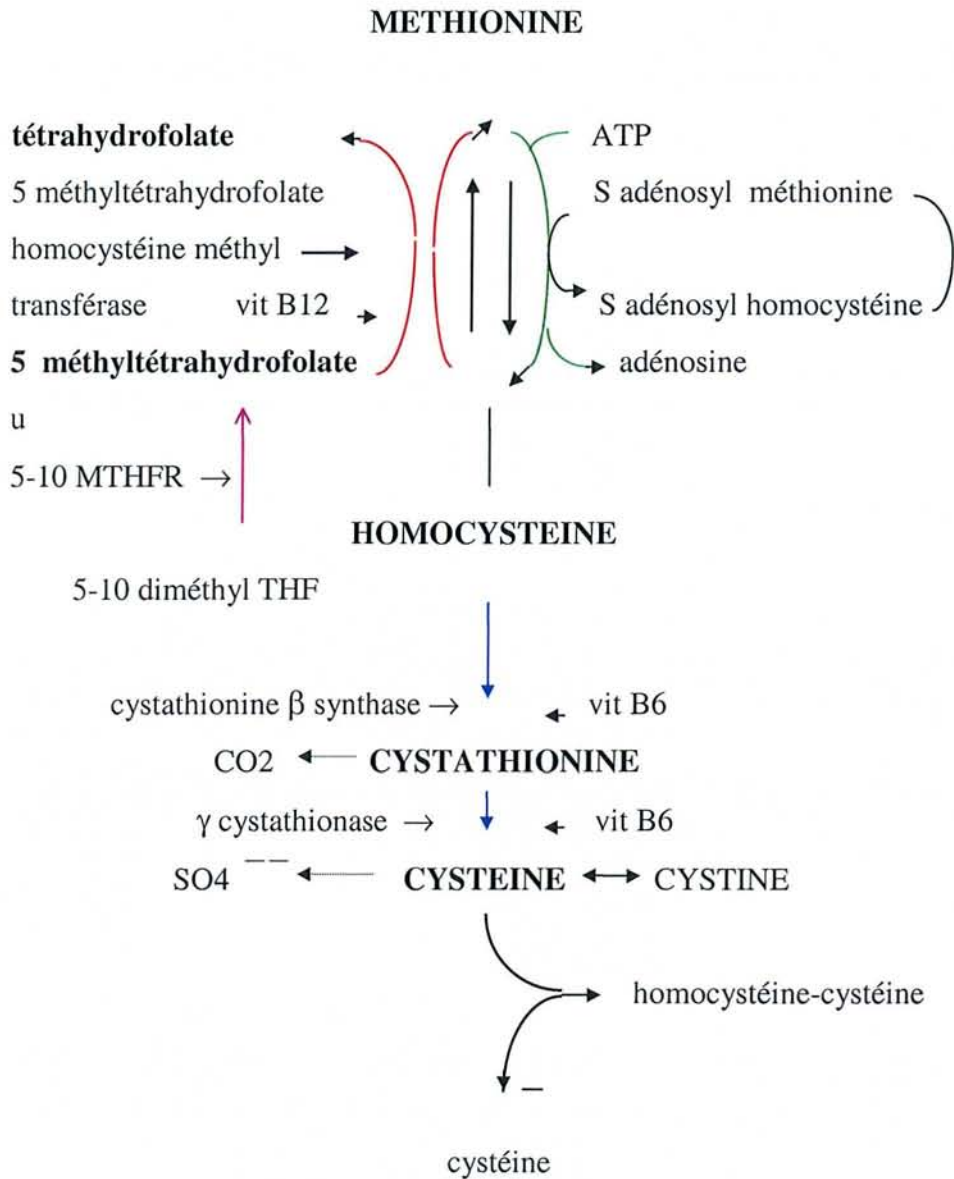
c) La déméthylation et la transméthylation

La déméthylation permet de fournir les 5 méthyltétrahydrofolates qui interviendront dans la reméthylation.

La transméthylation permet d'obtenir de l'homocystéine à partir de la méthionine.

L'ensemble de cette cinétique vise à maintenir intacte la réserve de méthionine, cette dernière étant le réservoir de soufre de l'organisme, tout en permettant la synthèse des métabolites soufrés nécessaires. (22)

METABOLISME DE L'HOMOCYSTEINE



- reméthylation
- transméthylation
- transsulfuration
- déméthylation

5-10 diméthyl THF : 5-10 diméthyltétrahydrofolate

5-10 MTHFR : 5-10 méthylènetétrahydrofolate réductase

(5, 22, 30)

2. Les enzymes

a) *Les enzymes responsables de la reméthylation*

- La 5 méthyltétrahydrofolate homocystéine méthyltransférase associée à ses cofacteur et substrat : respectivement la vitamine B12 et les folates, agit sur les 5 méthyltétrahydrofolates et permet d'obtenir de la **méthionine** et des tétra hydrofolates.
- La bétaine homocystéine méthyltransférase, agit sur la bétaine pour obtenir de la **méthionine** et de la N N diméthyl glycine. Il s'agit d'une voie mineure.

b) *les enzymes responsables de la transsulfuration*

- La cystathionine β synthase et son cofacteur la vitamine B6 agissent sur l'homocystéine pour former de la **cystathionine**, en libérant du CO₂.
- La γ cystathionase et la vitamine B6 agissent sur la cystathionine pour obtenir de la **cystéine**, en libérant SO₄⁻⁻⁻.

c) *L'enzyme responsable de la déméthylation des tétrahydrofolates*

- La 5-10 méthylènetétrahydrofolate réductase agit sur les 5-10 diméthyl tétrahydrofolates et permet d'obtenir des 5 méthyltétrahydrofolates.

B. Les formes circulantes de l'homocystéine plasmatique

On dénombre quatre formes organiques d'homocystéine plasmatique :

- l'homocystéine liée aux protéines plasmatiques par un pont disulfure
- l'homocystéine liée à la cystéine (Homocystéine-Cystéine)
- l'homocystéine sous forme de dimère (Homocystéine-Homocystéine)
- l'homocystéine libre

L'ensemble de ces formes représente l'homocystéine totale plasmatique.

L'homocystéine liée aux protéines plasmatiques est majoritaire puisqu'elle représente quatre vingt pour cent de l'homocystéine plasmatique totale. (22)

C. Les pathologies liées à un excès d'homocystéine plasmatique

1. L'hyperhomocystéinémie primitive

L'hyperhomocystéinémie primitive est due à des mutations se traduisant par une modification de l'activité des enzymes qui agissent au niveau du métabolisme reliant méthionine et homocystéine.

a) L'Homocystinurie

L'homocystinurie est une maladie génétique transmise sur le mode autosomique récessif. Elle se manifeste sous la forme d'une pathologie découverte en 1962 par Carson et Niel. Il s'agissait de jumelles souffrant d'un retard mental. Ces patientes présentaient également une excrétion urinaire d'homocystéine associée à une hyperhomocystéinémie marquée, ainsi qu'une augmentation du taux plasmatique de méthionine et de cystéine.

Les taux d'homocystéine plasmatique mesurés chez les patients homocystinuriques sont jusqu'à 100 fois supérieurs à la norme (N : $11 \pm 2,9$ $\mu\text{mol/l}$ pour les hommes, N : $9,2$ $\mu\text{mol/l}$ pour les femmes). (16)

(1) Modifications enzymatiques

Les déficits enzymatiques responsables de cette pathologie furent découverts deux ans après. Il s'agissait le plus souvent d'une atteinte de **la cystathionine β synthase** affectant la voie de la transsulfuration (ceci dans 80% des cas). Par la suite des études plus poussées ont permis de définir plus précisément la teneur de ces mutations.

Les mutations :

⇨ Les deux mutations les plus fréquentes intervenant sur la séquence d'ADN responsable de la synthèse de la cystathionine β synthase sont les suivantes:

- La transition du site G 919 au site A au niveau de l'exon 8, entraîne le remplacement d'une glycine 307 par une sérine.
- La transition du site T 833 au site C également au niveau du même exon, entraîne la substitution d'un acide aminé en I278 T.

Dans une perspective thérapeutique, il est intéressant de noter que les patients porteurs de la première mutation ne sont pas répondeurs à un apport de vitamine B6, alors que ceux présentant la seconde mutation le sont.

⇨ D'autres mutations peuvent s'ajouter aux précédentes bien que plus rarement observées :

- La substitution d'acides aminés concernant les sites A114V et P145L du gène codant pour la synthèse de la cystathionine β synthase.
- Une délétion au niveau de l'exon 12 de l'ARN messenger codant pour ce gène.

La traduction clinique :

Les anomalies siégeant sur la voie de la transsulfuration peuvent se traduire de deux façons :

- Le déficit total en cystathionine β synthase se retrouve chez les patients homozygotes, qui présenteront de ce fait une homocystinurie. Cette pathologie touche en moyenne un sujet sur quatre vingt mille.
- Le déficit partiel en cystathionine β synthase affecte les patients hétérozygotes porteurs d'une hyperhomocystéinémie primitive.

Il se retrouve plus fréquemment puis qu'un sujet sur soixante dix en est porteur.

(15, 21, 22, 24)

(2) Expressions cliniques de l'homocystinurie

La suspicion d'une homocystinurie repose initialement sur un tableau clinique particulier :

- Accidents thrombotiques artériels et veineux **précoces** (phlébite, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral intervenant le plus souvent avant l'âge de trente ans.)
- Sub luxation du cristallin (touche 90% des sujets après l'âge de dix ans)
- Retard mental (dans 70% des cas) découlant de thromboses cérébrales répétées
- Retard de développement
- Anomalies osseuses : complications cyphoscoliotiques, ostéoporose, fractures
- Aspect marfanoïde
- Troubles du comportement, maladies psychiatriques
- Avortements spontanés chez les femmes en âge de procréer

(21, 24)

b) L'Hyperhomocystéinémie primitive modérée

Elle se traduit par une augmentation plus modeste de l'homocystéinémie.

L'hyperhomocystéinémie peut être modérée (valeur $< 30 \mu\text{mol/l}$), moyenne (valeur entre 30 et $100 \mu\text{mol/l}$) ou sévère (valeur $> 100 \mu\text{mol/l}$). (22)

On a remarqué qu'une atteinte de la 5-10 méthylènetétrahydrofolate réductase est responsable dans 20 % des cas d'une anomalie sur la voie de la reméthylation entraînant de ce fait une hyperhomocystéinémie.

Par la suite pas moins de quatorze mutations intéressant la 5-10 méthylènetétrahydrofolate réductase ont été mises en évidence, il existe une bonne corrélation entre génotype, activité enzymatique résiduelle et sévérité de l'atteinte.

Les patients porteurs d'une hyperhomocystéinémie dite modérée sont soit ceux qui sont hétérozygotes pour un déficit enzymatique donné, soit des sujets présentant un déficit en substrat ou en cofacteur nécessaires à l'équilibre métabolique.

Les anomalies siégeant sur la voie de la reméthylation sont les suivantes :

- La mutation de la 5-10 méthylènetétrahydrofolate réductase en une variante thermolabile prédispose à une hyperhomocystéinémie chez les patients carencés en folates. La fréquence de cette mutation à l'état homozygote est supérieure à 10% dans la population.
- L'activité de la 5 homocystéine méthyltétrahydrofolate transférase est liée à la vitamine B12, qui agit comme cofacteur. Une carence en vitamine B12 entraîne une diminution de l'activité enzymatique, il en découle une hyperhomocystéinémie.
- Le déficit en bétaineméthyltransférase reste exceptionnel chez l'homme, de plus cette dernière agit au niveau d'une voie accessoire de la reméthylation.

Lors d'une atteinte de la voie de la reméthylation on constate que les composés méthionine et cystéine restent normaux ; contrairement aux anomalies affectant la voie de la transsulfuration.(11, 24, 28, 38)

c) L'hyperhomocystéinémie secondaire

Elle survient lorsque différents facteurs externes modifient le métabolisme de l'homocystéine.

Il peut s'agir d'anomalies concernant les cofacteurs et les substrats.

(1) Des déficits en vitamine B 6, vitamine B 12, acide folique, bétaine peuvent provenir

- d'une augmentation des besoins
- d'une carence d'apport
- d'une malabsorption constitutionnelle (maladie d'Imerslund)
- d'interactions médicamenteuses (antifoliques, méthotrexate, antiépileptiques, neuroleptiques, sulfamides, natulan, INH)

(2) Certains facteurs physiologiques interviennent également

On a constaté que le taux d'homocystéine croissait avec l'âge.

Il existe des différences selon le sexe, les hommes présentant des taux globalement plus élevés que les femmes.

(3) Pathologies intercurrentes

Enfin, des pathologies intercurrentes comme l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique, le psoriasis, certaines leucémies, certaines tumeurs solides, ou encore une carence martiale peuvent être responsables d'une augmentation de l'homocystéine plasmatique. (11, 22, 24)

2. Interactions gènes environnement

Une hyperhomocystéinémie peut découler de l'association de plusieurs facteurs favorisants innés ou acquis, qui séparément n'auraient peut être pas entraîné les mêmes conséquences.

D. Les conséquences vasculaires de l'hyperhomocystéinémie

1. Les manifestations cliniques de l'homocystinurie

Elles sont multiples et donnent un tableau révélateur comme nous l'avons vu dans le paragraphe précédent. (Cf : C 1 a)

Parmi celles ci on retrouve des épisodes thrombotiques précoces et répétés.

2. Les manifestations cliniques de l'hyperhomocystéinémie modérée

Les signes cliniques précoces et parlants constatés lors de l'homocystinurie sont absents en cas d'hyperhomocystéinémie modérée.

Cependant l'élévation plasmatique du taux d'homocystéine présentée par ces patients, semble être un facteur de risque favorisant la survenue de thromboses artérielles et veineuses à l'âge adulte.

E. Pathogenèse de l'atteinte vasculaire

L'hyperhomocystéinémie a des effets délétères au niveau de la paroi vasculaire et interagit avec certains facteurs de la coagulation.

1. L'atteinte des parois vasculaires

Les conséquences d'une hyperhomocystéinémie plasmatique ont été démontrées in vivo et in vitro au niveau de la paroi artérielle. Plusieurs études, ont observé que l'homocystéine plasmatique après auto oxydation donnait des composés responsables d'une atteinte par toxicité directe des cellules endothéliales, des cellules musculaires lisses et des fibres élastiques. (22)

A l'histologie, les caractères les plus marquants sont **l'épaississement de l'intima** lié à une prolifération du tissu fibreux et la désorganisation des fibres élastiques. La limitante élastique interne est fragmentée, dupliquée ou épaissie. La média est soit amincie soit de taille normale, soit épaissie avec prolifération de cellules musculaires lisses. L'adventice peut être épaissie par fibrose. Les plaques de fibrose peuvent se rompre dans la lumière et provoquer une activation plaquettaire propice à la formation d'un caillot. Il en découle une destruction et une prolifération anarchique favorables à l'apparition **d'athérosclérose et d'arteriosclérose**.

A ceci s'ajoute une accumulation intracellulaire d'homocystéine. Cette dernière subit une auto oxydation responsable de la libération de radicaux libres ; à leur tour ils activent la lyse cellulaire ainsi que l'oxydation des LDL qui s'accumuleront dans les macrophages.

2. Hyperhomocystéinémie et facteurs de la coagulation

Ces interactions intéressent le système vasculaire artériel et veineux.

L'observation de cellules endothéliales soumises in vitro à des taux élevés d'homocystéine aboutit, comme nous allons le voir, à des résultats difficilement comparables.

a) Les facteurs anticoagulants

Parmi les facteurs anticoagulants, la protéine C, l'antithrombine et les prostacyclines voient leur activité modifiée par une hyperhomocystéinémie.

La protéine C :

Selon plusieurs études, l'activité de la protéine C est diminuée ainsi que l'expression de la thrombomoduline (6, 22, 24), mais selon Bienvenu il n'existe pas de relation entre l'homocystéinémie et les concentrations plasmatiques de protéine C. (4)

L'antithrombine :

Une diminution de l'activité de l'antithrombine a été observée chez quelques patients par Brattström (6). Cette baisse d'activité pourrait s'expliquer par la diminution des liaisons de l'antithrombine à l'endothélium en cas d'hyperhomocystéinémie, décrite par Piolot. (22)

Cependant, Bienvenu n'objective aucun lien entre les concentrations plasmatiques d'homocystéine et d'antithrombine. (4)

Les prostacyclines :

On observe une diminution de la sécrétion des prostacyclines en cas d'hyperhomocystéinémie. (24)

b) Les facteurs procoagulants

Parmi les facteurs procoagulants, le facteur Willebrand, le facteur V, le PTA (Facteur Rosenthal) et la prothrombine ont également une activité modifiée par l'hyperhomocystéinémie. La liaison Lpa-fibrine en est aussi affectée.

Le facteur Willebrand :

Les résultats diffèrent selon les études, Lentz *In* Quéré I 97 décrit une diminution du facteur Willebrand en cas d'hyperhomocystéinémie, alors que Blann *In* Piolot A 97 observe une augmentation de la sécrétion de ce facteur. (22, 24)

Le facteur V :

On constate une augmentation de l'activité du facteur V. (6, 22)

Le PTA :

Deux études relatent une baisse de l'activité du PTA en cas d'hyperhomocystéinémie par diminution des sites de fixation de ce facteur. (22, 24)

La prothrombine :

Brattström décrit une augmentation de l'activité de la prothrombine par l'intermédiaire de l'activation du facteur Xa. (6)

La liaison Lpa-fibrine :

Piolot et Quéré ont observé une augmentation de cette liaison en cas d'hyperhomocystéinémie. (22, 24)

L'exploitation de ces données est difficile car certains résultats concernant l'effet de l'homocystéine sur les facteurs de la coagulation sont contradictoires.

Toutes les hypothèses physiopathologiques reposent sur des travaux réalisés in vitro sur des modèles de cellules endothéliales en culture. Il s'agit le plus souvent de cellules extraites de la veine du cordon ombilical humain. L'extrapolation de ces résultats in vivo est discutable pour les raisons suivantes :

- les concentrations d'homocystéine utilisées pour réaliser ces mesures sont environ 10 fois supérieures aux taux retrouvés in vivo.
- les cultures cellulaires sont soumises à une hyperhomocystéinémie de courte durée, tandis que dans l'organisme, l'endothélium est confronté à une hyperhomocystéinémie chronique. (24)

II. ETUDE

Cette étude cherche à définir le risque de récurrence de maladie thromboembolique veineuse après un premier épisode, que ce dernier soit associé à une hyperhomocystéinémie isolée ou bien à la présence d'anticorps antiphospholipides ou anti $\beta 2$ glycoprotéine I (anti $\beta 2$ GP I).

A. Recrutement des patients

Il s'agit de l'étude d'une cohorte comportant initialement 123 patients des deux sexes, effectuée sur un mode rétrospectif : les dosages ont été réalisés après la survenue d'un ou plusieurs épisodes thromboemboliques. Les données recueillies ont été exploitables pour 113 patients.

Le recrutement a été effectué dans le service de médecine H (médecine interne) de l'hôpital Central (CHU de Nancy).

Les patients ont été hospitalisés dans le cadre de la survenue d'au moins une thrombose veineuse, 37 patients présentaient des thromboses veineuses récurrentes.

L'âge moyen au premier épisode était de 62 ans (extrêmes compris entre 16 et 93 ans).

La répartition par sexe était la suivante : 65 femmes pour 48 hommes.

L'âge et le sexe n'ont pas été des paramètres sélectifs pour l'inclusion des patients.

Le suivi s'est effectué sur 5 ans.

Chaque épisode de thrombose veineuse responsable d'une hospitalisation a été documenté comme suit :

- Examens paracliniques :

Echodoppler ou phlébographie, scintigraphie de ventilation perfusion si besoin, scanner thoracique si nécessaire.

- Anamnèse et examen clinique :

Age et sexe

Histoire de la maladie

Pathologies associées

Facteurs de risque associés

Diagnostic clinique

Traitement en cours

- Examens biologiques :

Dosage de facteurs de la coagulation : fibrinogène.

Recherche d'une thrombophilie héréditaire par dosage des facteurs suivants : protéine S, protéine C, résistance à la protéine C activée (facteur V Leiden), anti thrombine.

Recherche d'une thrombophilie acquise par dosage d'autres facteurs : anticorps antiphospholipides, anticorps anti $\beta 2$ GP I, anticoagulant circulant de type lupique.

Les données ont été ensuite rassemblées sur des fiches de recueil. (Cf : ANNEXE)

B. Recrutement des témoins

Les sujets témoins de cette étude ont été recrutés au centre de médecine préventive de Vandoeuvre les Nancy. Il s'agissait de 99 sujets sains.

Chaque témoin a bénéficié d'un dosage d'homocystéine plasmatique totale, ce qui a permis de fixer une concentration de référence qui sera utilisée dans l'étude.

C. Méthode

1. Méthode de dosage de l'homocystéine

Chaque patient a bénéficié d'un dosage d'homocystéine plasmatique totale au laboratoire de Biochimie A de l'hôpital de Brabois (CHU de Nancy). La méthode utilisée est la chromatographie liquide à haute performance avec détection fluorimétrique selon la technique d'Araki modifiée par Ubbink en 1991. Le seuil de positivité de ce dosage a été fixé au 90 ème percentile des résultats de la totalité des témoins soit 17,5 $\mu\text{mol/l}$.

Prélèvement : le sang est prélevé dans un tube vacutainer contenant de l'EDTA, idéalement, il est placé à 4 °C et immédiatement centrifugé à froid. Il arrive toutefois que les échantillons réfrigérés soient centrifugés ultérieurement. Le sérum obtenu a été conservé à - 20 °C jusqu'au moment de l'analyse.

Dosage : après libération des aminothiols liés aux protéines et réduction des formes oxydées libres par action du tri-n-butylphosphine, puis précipitation des protéines par l'acide trifluoroacétique, et centrifugation, les dérivés fluorescents sont obtenus par action du SBD-F (ammonium 7-fluorobenzo-2-oxa-1,3-diazole-4 sulfonate) pendant 2 heures à 60°C en milieu alcalin. Les dérivés sont élués en mode isocratique sur une colonne en phase inverse (colonne C18) par une phase mobile à PH acide (tampon phosphate, acétonitrile 6%). Les longueurs d'onde d'excitation et d'émission sont 384 et 516 nm. Les temps de rétention sont respectivement de 5 mn pour l'homocystéine et de 11 mn pour l'étalon interne, la N acétylcystéine.

Les valeurs habituelles pour l'homocystéine plasmatique sont de 6 à 16 µmol/l.

(3, 16, 33)

2. Méthodes statistiques

Les méthodes de statistiques descriptive sont les suivantes :

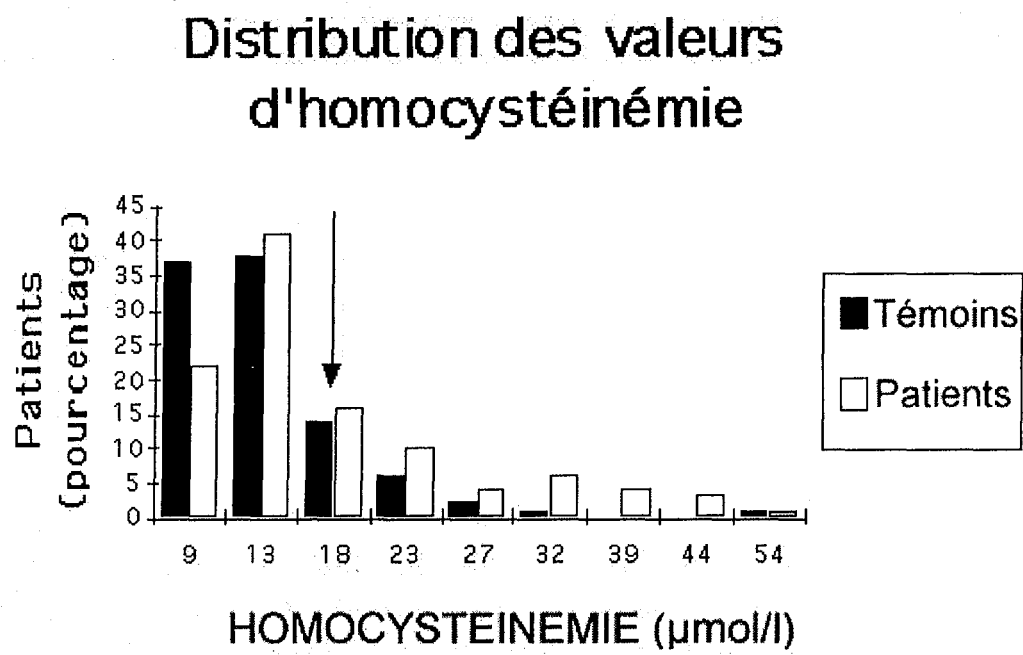
- la méthode des percentiles pour déterminer le seuil de positivité d'une hyperhomocystéinémie (90^{ème} percentile)
- la droite de régression avec coefficient de corrélation
- le modèle de Cox uni et multivarié pour l'étude pronostique

D. Résultats

1. Recherche d'une hyperhomocystéinémie

La valeur moyenne des témoins est de $11,2 \pm 0,6 \mu\text{mol/l}$, ces valeurs ont permis de définir le seuil de positivité fixé dans l'étude au 90 ème percentile soit $17,5 \mu\text{mol/l}$.
La valeur moyenne des patients est de $16 \text{ plus } \pm 0,9 \mu\text{mol/l}$.

Graphique n°1: Dosage de l'homocystéinémie dans les groupes des patients et des témoins



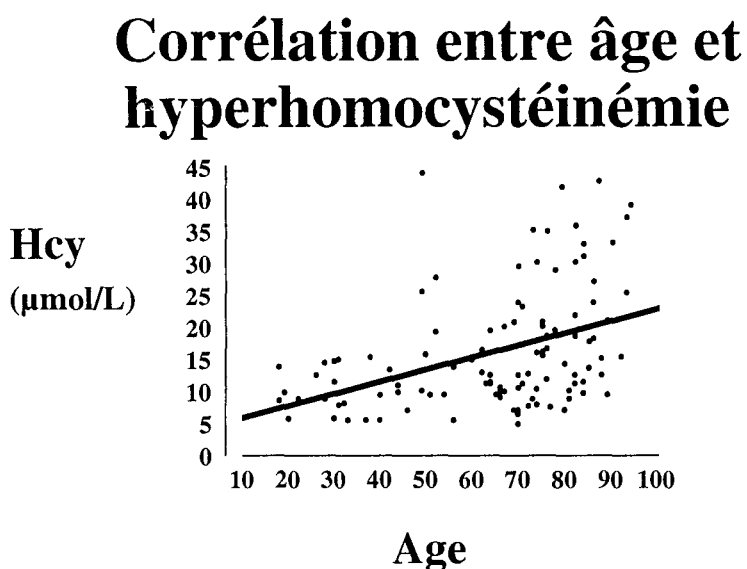
On constate que 38 patients présentent des valeurs supérieures au seuil, (soit 31 % des patients).

L'hyperhomocystéinémie est donc fréquente chez les patients hospitalisés en médecine interne pour maladie thromboembolique veineuse.

2. Corrélation entre âge et hyperhomocystéinémie

Cette corrélation existe, elle est représentée sur le graphique suivant.

Graphique n°2 : Homocystéinémie en fonction de l'âge dans le groupe des patients.



$$r = 0,41 \quad p < 0,0001$$

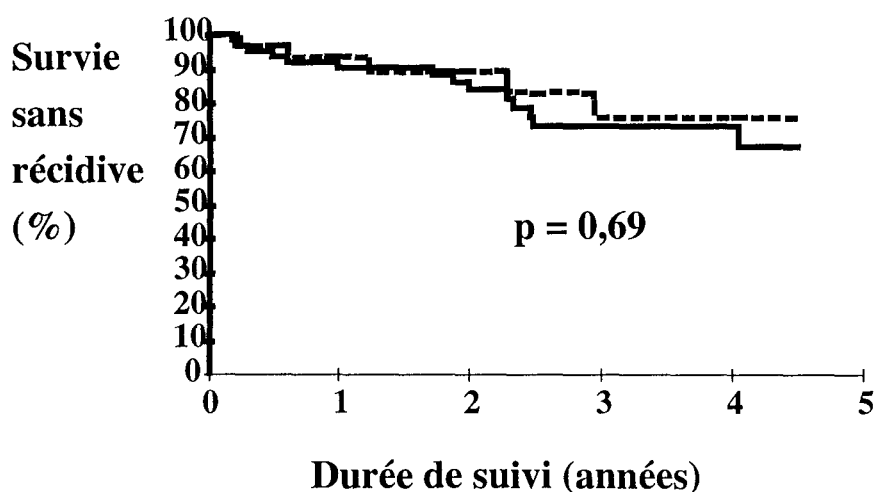
La fréquence d'une hyperhomocystéinémie chez les patients pourrait, en partie s'expliquer par l'âge élevé de certains sujets.

3. Risques de récides

Sur un suivi moyen de 4,5 années on a constaté globalement 31 récides, parmi celles ci, 10 sont survenues dans le groupe de patients présentant une hyperhomocystéinémie. L'étude de la survie sans récide n'a pas retrouvé de modification du risque en présence d'une hyperhomocystéinémie. Le risque de récide après le premier épisode en cas d'hyperhomocystéinémie est illustré sur le graphique suivant.

Graphique n°3 : Risques de récurrences de thromboses veineuses après le premier épisode en fonction de l'homocystéinémie, dans le groupe des patients.

Risque de récurrence après le premier épisode selon hyperhomocystéinémie



..... Hyperhomocystéinémie — Taux normal d'homocystéinémie

On constate que l'hyperhomocystéinémie n'est pas un facteur de prédiction pour les récurrences de thromboses veineuses.

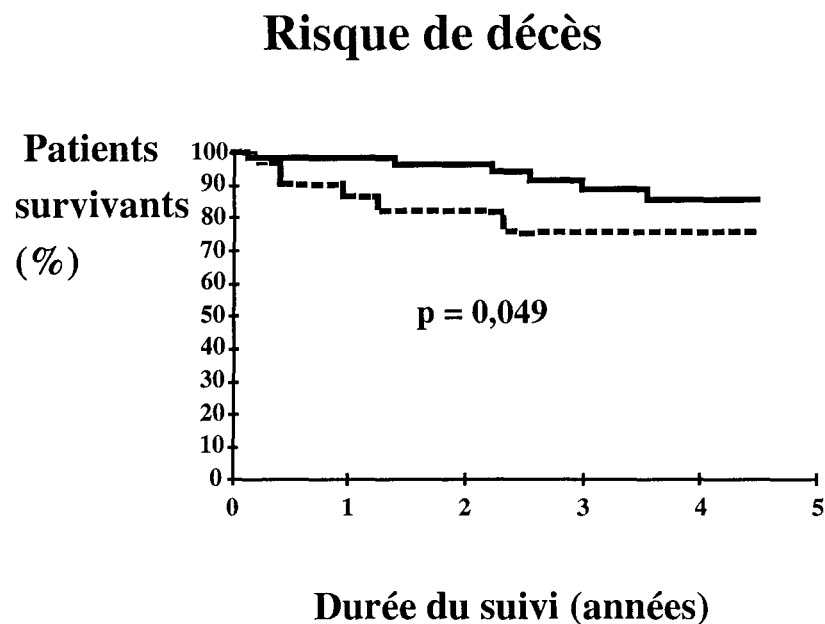
Alors que le risque relatif de récurrence lors de la présence d'anticorps antiphospholipides et /ou anti-β2 GP I est de 2,24 (0,94- 5,25), le risque relatif de récurrence lors de la présence de ces anticorps associés à une hyperhomocystéinémie n'est pas significativement augmenté avec une valeur de 1,14 (0,54-2,38).

On en conclut que l'hyperhomocystéinémie n'est pas associée à un risque de récurrence veineuse plus élevée isolément ou chez les patients porteurs d'anticorps antiphospholipides ou anti-β2 GP I.

4. Risques de décès

On a dénombré 15 décès lors de cette étude dont 8 dans le groupe avec une hyperhomocystéinémie (p : 0,049). Le graphique suivant objective le risque de décès sur 5 ans en cas d'hyperhomocystéinémie.

Graphique n°4 : Risque de décès sur 5 ans, dans le groupe des patients



..... Hyperhomocystéinémie — Taux normal d'homocystéine

Il y a davantage de décès dans le groupe présentant une hyperhomocystéinémie. Cependant, l'augmentation du taux plasmatique d'homocystéine est associée à une mortalité plus élevée mais pas forcément due à une récurrence thromboembolique.

L'ensemble de ces données ne permet pas d'exclure l'hypothèse qu'une hyperhomocystéinémie modérée augmente le risque de thrombose veineuse, notamment chez le sujet jeune.

III. DISCUSSION

A. Hyperhomocystéinémie et maladie veineuse thromboembolique : données de la littérature

La recherche d'un lien entre la survenue d'une maladie thromboembolique veineuse et la présence d'une hyperhomocystéinémie a fait l'objet de plusieurs études qui sont regroupées dans une méta analyse. (26)

Ces études au nombre de 10 ont été réalisées dans des conditions différentes, de ce fait les résultats obtenus ne sont pas homogènes. (Cf : ANNEXE Tableau 2)

1. Dosage initial de l'homocystéinémie

On constate que parmi 10 études 8 trouvent à des degrés divers et dans des conditions de réalisation et de recrutement variées, un lien entre hyperhomocystéinémie et thrombose veineuse profonde.

Certaines études objectivent une hyperhomocystéinémie fréquente chez les patients présentant des thromboses veineuses, et ceci sans régime particulier avant le dosage. (4, 10, 27, 31)

2. Charge orale en méthionine

En revanche d'autres études utilisent une charge orale calibrée en méthionine pour sensibiliser le dosage plasmatique d'homocystéine, afin de découvrir certains sujets hétérozygotes. La plupart de ces études mettent en évidence une hyperhomocystéinémie chez les patients après charge orale en méthionine.

(9, 13)

Et certaines retrouvent même une hyperhomocystéinémie marquée après charge orale alors que le taux initial des patients était dans les normes lors du premier dosage. (7, 12)

Cependant 2 études vont à l'encontre de ces résultats et ne trouvent pas de différence significative entre les dosages effectués avant et après charge orale que ce soit chez les patients ou les témoins. (2, 6)

L'utilisation d'une charge orale en méthionine permet de sensibiliser la recherche d'une hyperhomocystéinémie. Mais l'utilité clinique de ce test n'a pas fait l'objet d'un consensus, dans la mesure où sa réalisation est difficile à mettre en oeuvre.

B. Caractéristiques et biais de notre étude et de la littérature

Les résultats de notre étude ne font pas état d'un rapport significatif entre l'augmentation de l'homocystéinémie et la survenue de récurrences thrombotiques.

Alors que la plupart des études de la littérature montrent l'existence d'un lien significatif entre la survenue d'une maladie thromboembolique et la présence d'une hyperhomocystéinémie. (26)

De plus, la mortalité augmente avec le taux plasmatique d'homocystéine.

Ceci laisse entrevoir la possibilité qu'une hyperhomocystéinémie ne soit pas déterminante dans la survenue d'épisodes thrombotiques répétés ; l'explication de ces résultats peut reposer sur l'influence de différents facteurs que nous allons envisager.

1. Certains facteurs sont susceptibles d'influer sur les résultats obtenus

a) L'âge des sujets

L'âge est un facteur favorisant l'apparition de thromboses veineuses, du fait d'une mobilité réduite, du développement de réseaux variqueux avec la stase veineuse qui en découle. Des mesures effectuées sur une partie de la cohorte de Framingham ont mis en évidence une augmentation de l'homocystéinémie avec l'âge. (29)

Il est donc possible qu'en considérant une population âgée, on soit amené à mettre en relation deux paramètres (TVP et hyperhomocystéinémie) qui pourraient simplement découler du mode de recrutement. On remarque également, que dans la littérature, l'âge des sujets n'est pas pris en compte pour interpréter les résultats. (26)

b) Le sexe

Une étude réalisée pour évaluer l'influence du sexe sur le taux d'homocystéine plasmatique a démontré que les hommes présentent dans l'ensemble des taux supérieurs aux femmes. (18)

Dans notre étude, la répartition par sexe est déséquilibrée, on compte davantage de patientes que de patients. Il conviendrait de prendre en considération ce recrutement particulier pour limiter les biais.

L'analyse de la littérature montre que deux études voient leurs résultats influencés par le sexe des patients. Parmi celles ci l'étude de Den Heijer objective des taux d'homocystéine plasmatique supérieurs chez les femmes, associés à une augmentation des risques de thromboses profondes dans cette population, d'où étaient exclues toutes celles qui présentaient des facteurs de risque intercurrents. (10) Inversement l'étude de Brattström retrouve chez les patients une tendance à l'hyperhomocystéinémie après charge orale en méthionine, ce phénomène n'étant pas observé chez les femmes. (6)

Les autres études ne font pas mention de résultats différant selon le sexe.

(2, 4, 7, 9, 13, 27, 31)

Une étude précise même qu'il n'existe pas de différence significative liée au sexe. (12)

On remarquera que les études ne précisent pas systématiquement la répartition par sexe des patients et témoins étudiés, d'ailleurs Ray propose un appariement des patients et des témoins selon le sexe et l'âge, lors de la réalisation d'études futures. (26)

c) Le statut vitaminique

Les vitamines B6 et B12 interviennent comme cofacteurs dans le métabolisme des folates. Plusieurs études se sont accordées sur le fait que le taux d'homocystéine plasmatique est d'autant plus élevé que le taux de folates est bas. Par ailleurs on

constate également une prédisposition à l’hyperhomocystéinémie chez les individus déficitaires en vitamines B6 et B12. (8, 18, 29, 31)

Dans notre étude, le statut vitaminique concernant les vitamines B 6, B 12 ainsi que les folates n’a pas été pris en compte, que ce soit pour les patients ou les témoins. La plupart des études de la littérature ont inclus dans leur protocole la mesure des folates et de la vitamine B12, cependant ces données sont peu prises en compte dans l’interprétation des résultats. (2, 6, 7, 9, 12, 31)

Les patients présentant une thrombose veineuse sont traités par médicaments anti vitamine K, on leur conseille également un régime pauvre en vitamine K, or une grande partie des aliments à éviter sont des sources de vitamines B6, B12 et folates (Cf : tableau 1). On risque donc de carencer ces patients et d’induire une augmentation de leur taux d’homocystéine. Ce biais n’est pas envisagé dans la littérature. (17)

Tableau n°1 : Tableau indicatif des aliments riches en vitamine K :

(17)

Aliments	vitamine B 6	vitamine B12	Folates	vitamine K
Foie	+	+	+	+
Viande	+	+		+
Oeuf	+	+		+
Laitages	+	+		+
Céréales	+		+	+
Epinards	+		+	+
Choux	+			+
Haricots	+		+	+

d) Les prises alimentaires

Une étude mettant en parallèle le taux d’homocystéine plasmatique et les prises alimentaires a donné les résultats suivants : on constate une diminution significative de l’homocystéinémie après un repas, le taux pré prandial est à nouveau atteint en 8 heures. (34)

Dans notre étude, le moment et la teneur des prises alimentaires n'ont pas été définis avant dosage.

Dans la littérature, seulement cinq études précisent le délais écoulé entre repas et prélèvement sanguin, ces délais n'étant d'ailleurs pas équivalents d'une étude à l'autre.

Elles utilisent également une charge orale en méthionine de façon à sensibiliser les résultats, mais la dose de méthionine administrée n'est pas identique dans l'ensemble des protocoles. (2, 6, 9, 12, 13)

e) La consommation d'alcool

On a constaté une normalisation du taux d'homocystéine plasmatique contrôlé après deux semaines de sevrage chez des patients alcooliques chroniques présentant une hyperhomocystéinémie initiale. (22)

f) Le profil génétique

Certaines mutations entraînent des modifications au niveau des enzymes régissant le métabolisme de l'homocystéine. Ces mutations sont multiples et ont un caractère familial. Les patients touchés présentent une hyperhomocystéinémie plus ou moins marquée selon qu'ils sont hétéro ou homozygotes. Le traitement par vitamine B6 est inconstamment efficace, en effet certaines mutations induisent une hyperhomocystéinémie répondant mal à la vitaminothérapie. (15)

D'autres mutations interviennent au niveau des facteurs de la coagulation et peuvent entraîner une thrombophilie.

Il est donc essentiel de tenir compte de cette éventualité afin de limiter les biais dans toute étude recherchant une hyperhomocystéinémie chez des patients présentant une maladie thromboembolique.

(1) Les mutations responsables d'une hyperhomocystéinémie

Les patients porteurs d'une pathologie génétique susceptible d'entraîner une hyperhomocystéinémie, s'ils sont présents dans notre étude, n'ont pas été dépistés

Les études suivantes, au nombre de quatre, ont abordé la possibilité d'avoir inclus des sujets porteurs d'une mutation interférant sur le métabolisme de l'homocystéine.

L'étude de Fermo (13) aborde l'existence des mutations intervenant au niveau de la MTHFR et de la cystathionine β synthase, mais elle tente de dépister les patients qui en seraient porteurs grâce à une charge orale en méthionine, pour détecter plus finement une hyperhomocystéinémie modérée. Elle a été effectuée sur les familles de 30 patients présentant une hyperhomocystéinémie et/ou d'autres anomalies biologiques. Dans 26 familles on retrouvait ces anomalies chez des parents, il restait donc seulement 4 familles pour lesquelles l'éventualité d'un profil génétique particulier pouvait être exclu.

L'étude de Falcon (12) a pris en compte les familles de 8 patients ayant présenté des épisodes de thromboses. Sept patients avaient un parent au premier degré dans le même cas, mais il a été impossible d'étudier ces derniers. L'hypothèse d'un déficit combiné en vitamine B12 et folates a été formulée.

L'étude de Brattström (6) concernait un patient porteur d'une hyperhomocystéinémie détectée avant une charge orale en méthionine et répondant mal à une supplémentation en vitamine B12. Il n'existait hélas pas d'indication complémentaire sur un déficit enzymatique particulier.

L'étude de Ridker (27) incluait la recherche d'une mutation affectant la méthyltétrahydrofolate réductase chez chaque patient présentant une hyperhomocystéinémie.

Les sujets n'étaient pas homozygotes pour cette mutation dans 57 % des cas.

On remarque l'absence d'unité dans ces différentes recherches, ceci rend difficile une interprétation globale des résultats.

(2) Le facteur V Leiden

Le facteur V Leiden est une mutation entraînant une résistance à la protéine C activée.

Cette mutation serait donc potentiellement thrombogène.

Dans la littérature, plusieurs études cherchent l'existence du facteurs V Leiden chez les sujets recrutés :

- **Den Heijer et Ridker** ont évalué la responsabilité d'une hyperhomocystéinémie et/ou du facteur V Leiden dans la survenue de la maladie thromboembolique.

Les deux études observent davantage de thromboses chez les patients présentant ces deux facteurs, que chez le sujets présentant l'un ou l'autre. (10, 27)

- L'étude de **Fermo** a détecté la présence du facteur V Leiden chez 11,2 % des patients ayant présenté un épisode thrombotique veineux. (13)

- Par contre, **Falcon** n'a pas recherché le facteur V Leiden car certains travaux excluent la résistance à la protéine C, comme une cause possible de thrombose juvénile. (12)

(3) Les facteurs responsables d'une thrombophilie

Les sujets inclus dans l'étude de Fermo ont été évalués grâce au dosage de la protéine C, de la protéine S, du plasminogène et de l'activité de l'antithrombine. On n'a pas recruté les sujets porteurs d'une thrombophilie acquise. (13)

L'étude de Den Heijer comportait les mesures, de la protéine C, de la protéine S et de l'antithrombine. On a constaté que certains sujets présentaient un déficit de ces facteurs et les résultats ont été réinterprétés après leur exclusion : il n'y avait pas de différence significative. Ceci pourrait indiquer que les effets thrombogènes de l'homocystéine sont indépendants de ces facteurs. (10)

g) Les pathologies et états intercurrents

Certains états pathologiques ou physiologiques, comme la grossesse, peuvent en intervenant sur les facteurs de la coagulation ou le métabolisme de l'homocystéine, fausser les résultats.

De même on sait que certains facteurs de risque (HTA, tabagisme) augmentent les accidents cardiovasculaires ; associés à une hyperhomocystéinémie ils pourraient avoir une action synergique et favoriser la survenue d'épisodes thrombotiques.

Le recrutement effectué au sein de notre étude prend en compte ces différents facteurs.

Dans la littérature, 5 études s'efforcent de recruter des patients et des témoins sains, de plus les facteurs de risque intercurrents ne sont pas évalués de la même façon .
(2, 4, 10, 12, 13)

2. Les dispositions prises pour éviter les biais au sein de notre étude

a) Précautions prises lors du recrutement des patients

Les patients présentant une ou plusieurs pathologies associées susceptibles de modifier l'équilibre des facteurs de la coagulation (néoplasme, syndrome myéloprolifératif ...), ainsi que l'exposition des sujets à un ou plusieurs facteurs augmentant le risque cardio vasculaire (obésité, tabac...) ont été pris en compte, ce qui permettrait la réalisation d'une analyse multivariée.

Chaque patient a bénéficié de dosages à la recherche d'une thrombophilie, qui à elle seule est un facteur déclenchant de thromboses veineuses profondes.

La survenue de chaque thrombose veineuse a été objectivée cliniquement et documentée.

Les traitements en cours ont également été étudiés, car certains médicaments peuvent interférer sur le taux plasmatique d'homocystéine. Seuls les patients dont le traitement correspondait à nos exigences ont été retenus.

b) La méthode de dosage utilisée est précise et reproductible

Il s'agit d'un dosage de l'homocystéine sur sérum par chromatographie liquide à haute performance avec détection fluorimétrique après centrifugation à froid et conservation à - 20 C ° avant la mesure. Chaque patient a bénéficié de ce dosage ; les résultats obtenus grâce aux prélèvements des témoins ont permis de définir un taux de référence. (3, 16 , 33)

3. Les facteurs analytiques

a) Les techniques de mesure

(1) La méthode de prélèvement

Pour éviter les biais de mesure il est préférable d'utiliser du sérum ou du plasma et non du sang total. Le taux d'homocystéine mesuré sur plasma, après centrifugation, reste constant même à température ambiante. Ce qui suggère la possibilité d'une synthèse d'homocystéine au niveau des érythrocytes. En effet, les enzymes agissant sur la méthionine pour former l'homocystéine sont présentes dans les érythrocytes. Or si la majorité des études de la littérature utilisent la centrifugation, trois ne précisent pas le mode de préparation des échantillons.

(7, 10, 16, 27)

(2) L'anticoagulant utilisé pour la conservation des prélèvements

Le choix de l'anticoagulant est important, dans la mesure où ce dernier peut interférer sur les concentrations d'homocystéine mesurées par la suite, et ceci surtout sur sang total. En effet, dans ces conditions, on trouve une augmentation de l'homocystéinémie allant de 30 % avec le fluorure de sodium à des valeurs de plus de 180 % avec l'EDTA. Par contre l'utilisation d'EDTA sur des échantillons de plasma n'induit aucune augmentation significative du taux d'homocystéine.

Dans la littérature, 4 études utilisent des tubes citratés (fluorure de sodium) (4, 10, 13, 31), 4 études utilisent l'EDTA (6, 7, 9, 12) et 2 études ne donnent pas de précision quant à l'anticoagulant utilisé (2, 27).

(3) La conservation des échantillons avant mesure

La durée et les conditions de conservation avant la mesure sont également des éléments primordiaux. L'homocystéine augmente très rapidement dans des échantillons de sang total laissés à une température ambiante de 25 C°, alors que son taux reste stable à 4 C° pendant 4 heures.

Toutes les études utilisant la centrifugation dans la préparation des échantillons recourent également à une réfrigération par la suite, mais les températures de réfrigération oscillent entre - 20 et - 80 C° d'une étude à l'autre.

(2, 4, 6, 9, 12, 13, 31)

4. Les conditions de réalisation

a) Le diagnostic de maladie thromboembolique veineuse

Les sujets inclus auront nécessairement présenté un ou plusieurs épisodes de thromboses veineuses profondes. L'utilisation d'examen complémentaires peut s'avérer utile car le diagnostic reposant sur la clinique n'est pas toujours exact. Or, l'étude de Den Heijer ne recourt pas systématiquement à ces examens, l'étude de Cattaneo ne précise pas quels sont les examens utilisés, enfin celle de Bienvenu n'aborde pas le sujet. (4, 7, 9)

b) Le délai entre thrombose et dosage

Le délai qui s'est écoulé entre la survenue de la maladie thromboembolique et la réalisation des dosages doit être pris en compte. En effet, des facteurs intercurrents pourraient apparaître et modifier les résultats. Seulement 4 études précisent ce délai, qui est variable d'une étude à l'autre. (4, 9, 12, 13)

c) Le recrutement

Le recrutement des sujets peut être une source d'erreur, lorsqu'il inclut également des patients victimes d'épisodes thrombotiques d'origine artérielle. Ceci concerne deux études de littérature. (4, 13)

d) Le traitement médicamenteux

Certains médicaments, s'ils sont prescrits aux sujets étudiés, sont susceptibles de fausser le recueil des données.

En effet, des traitements agissent sur **les facteurs de la coagulation** et sont responsables de la survenue de thromboses veineuses sans qu'une hyperhomocystéinémie soit présente. D'autres modifient l'équilibre **des vitamines et cofacteurs** intervenant dans le métabolisme de l'homocystéine.

Parmi ces thérapeutiques on recense **les contraceptifs oraux, les anticoagulants et les hypolipémiants** ; ces trois classes médicamenteuses étant souvent prescrites.

Sept des études de la littérature prennent en compte les traitements médicamenteux. Parmi celles-ci, 4 se soucient de l'effet des contraceptifs oraux (6, 10, 12, 31), 2 recherchent la prise d'anticoagulants (4,13) et une seule exclut les patients consommateurs d'hypolipémiants (10).

5. Facteurs interférant avec l'homocystéinémie

Certaines modifications de la coagulation, notamment la présence du facteur V Leiden, sont considérées comme des facteurs de risque supplémentaires susceptibles d'induire des thromboses veineuses et d'interagir avec le métabolisme de l'homocystéine. (20)

Trois études de la littérature abordent le problème.

L'une d'elles constate que les patients porteurs d'une hyperhomocystéinémie modérée associée au facteur V Leiden ont un risque significativement accru de développer une maladie thromboembolique veineuse, par rapport aux sujets exempts d'anomalie ou présentant seulement l'une ou l'autre de ces anomalies. (27)

Une autre observe une hyperhomocystéinémie présente même chez les patients dépourvus de déficits de la coagulation tels que déficits en protéine C, protéine S,

résistance à la protéine C activée. Il n'existerait pas de potentialisation thrombogène chez les patients porteurs du facteur V Leiden et présentant également une hyperhomocystéinémie. Cependant ces résultats sont à considérer avec prudence car peu de patients présentant ce cas de figure ont été détectés et donc étudiés au cours de ces travaux. (10)

La troisième étude concernée ne retrouve l'association entre hyperhomocystéinémie et présence d'une anomalie au sein des facteurs de la coagulation, que dans la moitié des cas. On peut toutefois émettre la réserve suivante : il s'agit d'un recrutement incluant thromboses veineuses et artérielles, cette étude sort donc partiellement du cadre fixé initialement. (4)

C. Propositions pour la recherche d'un lien entre hyperhomocystéinémie et thromboses veineuses

1. Le recrutement

Il conviendrait d'inclure des patients ayant présenté une ou plusieurs thromboses veineuses profondes en tenant compte des paramètres utiles à la réalisation d'une étude représentative.

2. Les critères d'inclusion

a) Le choix des patients

Il serait préférable que les patients bénéficient d'un suivi régulier, de façon à dépister et confirmer par des examens para cliniques les épisodes thrombotiques.

Il faut relever la présence éventuelle de facteurs de risque associés susceptibles d'entraîner une hypercoaguabilité. (Cf : Annexe 1)

Certaines pathologies intercurrentes doivent également être recherchées et constituent un motif d'exclusion.

b) Les traitements médicamenteux

Il serait souhaitable d'envisager les traitements en cours, car comme nous l'avons vu, certains peuvent interférer sur les résultats.

c) Les facteurs génétiques

La recherche d'une pathologie génétique responsable d'une hyperhomocystéinémie ou d'une thrombophilie serait très utile. Elle pourrait consister à interroger les sujets porteurs d'une hyperhomocystéinémie marquée de façon à détecter une pathologie familiale ; par la suite on pourrait envisager la recherche du déficit enzymatique responsable puis du gène défectueux. Cependant cette approche est difficilement réalisable dans la mesure où la découverte d'une mutation ne permet pas dans l'état actuel de nos connaissances d'interpréter ses conséquences à l'échelon individuel.

3. Réalisation des dosages

a) Le régime alimentaire

Il faudrait équilibrer le régime alimentaire des sujets étudiés avant le début des mesures, notamment l'apport d'aliments riches en vitamine K.

Un repas calibré pourra être servi avant les dosages et le délai entre prise alimentaire et prélèvement sera précisé et identique pour tous.

b) La technique de dosage

L'idéal serait qu'elle soit précise et reproductible.

Il est préférable de réaliser les dosages sur sérum plutôt que sur sang total en raison de la synthèse d'homocystéine par les érythrocytes.

La conservation par réfrigération garantit plus de précision dans les résultats.

Le même anticoagulant sera utilisé pour l'ensemble des mesures d'homocystéinémie.

Les échantillons seront prélevés à un moment précis avant et après le repas calibré.

c) *La valeur seuil*

Il est nécessaire de définir un seuil d'homocystéinémie ayant valeur de norme.

On peut fixer ce seuil en effectuant des mesures sur l'ensemble des témoins et en choisissant la valeur du 90ème percentile.

d) *Les techniques de mesure des constantes biologiques*

Ces mesures seront effectuées, si possible, dans des conditions techniques identiques et concerneront tous les sujets. Ceci permettra d'identifier les patients porteurs d'une thrombophilie, d'une insuffisance rénale ou hépatique...

4. L'analyse statistique

On choisira de préférence, un test sensible et reproductible, selon le nombre de sujets étudiés et la façon dont ceux ci ont été inclus (appariement souhaitable).

Différents axes de recherche peuvent être proposés :

- recherche d'un lien entre la survenue de thromboses veineuses profondes et la présence d'une hyperhomocystéinémie.
- étude des risques de récurrence thromboembolique chez les patients porteurs d'une hyperhomocystéinémie.
- influence de l'hyperhomocystéinémie en termes de morbidité et de mortalité.
- évaluation de l'influence d'une thrombophilie et/ou d'autres facteurs de risque associés à une hyperhomocystéinémie, sur la survenue d'une maladie thromboembolique.
- répercussions sur les résultats, d'un déficit en cofacteurs (vitamines B6, B12 et folates).

D. Intérêts pratiques de la recherche d'une hyperhomocystéinémie

1. Dans quel cadre rechercher une hyperhomocystéinémie

a) *Suspicion d'homocystinurie*

Le dosage de l'homocystéine plasmatique permet d'objectiver une hyperhomocystéinémie marquée chez les patients porteurs d'une homocystinurie, et ceci de façon constante.

Les symptômes évocateurs de la maladie étant précoces, ce sont le plus souvent les pédiatres qui auront recours à ce dosage.

B) *Survenue de thromboses veineuses*

Le lien entre la survenue d'une maladie thromboembolique veineuse et la découverte d'une hyperhomocystéinémie n'est pas toujours mis en évidence dans la littérature.

En effet quatre études ne concluent pas à l'existence d'un rapport significatif entre hyperhomocystéinémie et thromboses veineuses profondes. (2, 6, 7, 12)

L'étude rétrospective que nous avons réalisée trouve une hyperhomocystéinémie significativement fréquente chez des patients aux antécédents de thromboses veineuses. Mais il semble que le risque de récurrence thrombotique ne soit pas plus élevé chez ces sujets.

L'intérêt d'un dosage d'homocystéine plasmatique est discutable sur la base de ces résultats.

L'idéal serait d'entreprendre une étude prenant en compte les biais décrits dans la chapitre précédent, les résultats obtenus permettraient d'obtenir une réponse plus fiable et de mesurer l'utilité d'un dépistage de l'hyperhomocystéinémie chez les patients présentant ou susceptibles de présenter une maladie thromboembolique.

2. Problèmes pratiques du dépistage

Actuellement, la mise en pratique au cabinet médical du dépistage d'une hyperhomocystéinémie poserait différents problèmes.

a) *L'accessibilité du dosage*

Il ne s'agit pas d'un examen complémentaire courant, les laboratoires privés risquent de ne pas être équipés pour effectuer ces mesures. Il faudrait donc faire parvenir les échantillons dans de bonnes conditions au laboratoire équipé le plus proche.

b) *La technique de mesure*

Elle sera de préférence, précise et reproductible. La chromatographie en phase liquide pourrait correspondre à ces exigences.

c) *L'évaluation concomitante des facteurs de risque associés*

Il serait utile d'évaluer les facteurs de risque susceptibles d'interférer sur le métabolisme de la coagulation et /ou de l'homocystéine.

Le praticien pourrait s'aider, pour cela de son interrogatoire et éventuellement d'examen biologiques (Vitamines B 6, B12, folates, Facteur V Leiden, recherche d'une thrombophilie acquise ou congénitale, urée, créatinine ...)

d) *Les indications de la recherche d'une hyperhomocystéinémie*

Il semble judicieux d'effectuer un bilan orienté vers les patients ayant des antécédents cardiovasculaires sans les facteurs de risque habituels. Ceux qui ont des antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire et /ou d'hyperhomocystéinémie devraient également bénéficier de ce dosage.

e) *L'interprétation des résultats biologiques*

Le praticien pourra distinguer une hyperhomocystéinémie modérée d'une homocystinurie, car ces pathologies se présentent cliniquement de façons différentes. Les normes concernant les taux d'homocystéine plasmatique et les valeurs correspondant à une hyperhomocystéinémie modérée, moyenne ou sévère, ont été définies par plusieurs auteurs. (16, 22)

f) *Le coût et le remboursement de ce dosage*

Le coût de ce dosage n'est pas négligeable, c'est pourquoi il faudra le prescrire avec circonspection. Toutefois, son remboursement semble logique, si il est prescrit selon les indications posées précédemment.

g) *L'information des praticiens*

Les omnipraticiens devraient bénéficier d'une information concernant l'utilité et la mise en œuvre de ce dosage, de façon à mesurer l'indication de sa mise en œuvre, chez leurs patients, en concertation avec un praticien hospitalier.

E. *Conduite à tenir devant une hyperhomocystéinémie*

De nombreuses études, visant à évaluer les bénéfices d'une supplémentation orale en folates et vitamines B6, B12 chez des patients présentant une hyperhomocystéinémie, ont été réalisées.

1. Homocystinurie

On a constaté que près de la moitié des sujets homozygotes pour l'homocystinurie répondent à de fortes doses de vitamine B6 (1g/j).

Lorsque la réponse est insuffisante la prescription d'acide folique, de bétaine et la restriction alimentaire en méthionine permettent souvent d'obtenir une réduction de l'homocystéinémie. (21, 22)

Compte tenu de la gravité des complications observées en cas d'homocystinurie, il est indispensable de traiter systématiquement ces patients.

2. Hyperhomocystéinémie modérée

Les études se rapportant au traitement des hyperhomocystéinémies modérées ont pour but d'apprécier l'efficacité de la supplémentation du régime avec une ou plusieurs molécules (acide folique, vitamines B6, B12).

Les résultats divergent d'une étude à l'autre car d'une part les modalités de traitement varient et d'autre part les sujets inclus diffèrent par leur présentation clinique. Dans l'ensemble on constate tout de même une réduction de l'homocystéinémie en cas de supplémentation.

Il reste à définir un traitement standard et efficace, un seuil d'homocystéinémie au delà duquel un traitement doit être envisagé, ainsi que l'utilité d'une prévention primaire ou secondaire. Pour cela il faudrait réaliser des études prospectives démontrant l'efficacité d'un traitement visant à réduire les taux plasmatiques d'homocystéine sur l'incidence des maladies cardiovasculaires et sur la mortalité cardiovasculaire ou totale. (18, 22, 35, 36, 37)

Les facteurs de risque concomitants, s'ils existent, doivent être pris en compte et traités.

CONCLUSION

La place de l'hyperhomocystéinémie dans les facteurs de risque thrombogènes est incontestable sur le versant artériel. Son influence sur la survenue d'épisodes thrombotiques veineux est reconnue par la plupart des études de la littérature.

Toutes les études cas témoins, sauf celle d'Admundsen, retrouvent un lien entre hyperhomocystéinémie et thromboses veineuses profondes, mais les résultats sont à moduler en fonction du sexe, des conditions de mesure (charge orale en méthionine).

Parmi les études de cohorte, celle de Ridker objective des taux plasmatiques d'homocystéine similaires entre patients et témoins et observe une augmentation du risque de thromboses veineuses uniquement chez les patients porteurs du facteur V Leiden **et** d'une hyperhomocystéinémie. Notre étude met en évidence une hyperhomocystéinémie fréquente chez les patients porteurs de thromboses veineuses profondes, sans pour autant que les patients touchés récidivent davantage.

L'interprétation de l'ensemble de ces résultats est délicate :

Certains facteurs physiologiques, pathologiques, héréditaires ou concernant les habitudes des sujets (tabagisme, obésité) influent sur l'homocystéinémie ; ces facteurs n'ont pas été pris en compte de façon homogène dans les différentes études recensées.

Dans la maladie thromboembolique, même si le rôle d'une hyperhomocystéinémie dans la survenue de thromboses veineuses profondes est probable, d'autres causes intercurrentes comme une thrombophilie peuvent intervenir.

Les travaux que nous avons analysés ont été effectués selon des modalités différentes, ce qui peut aboutir à des résultats discordants.

Les conditions de recrutement varient d'une étude à l'autre.

Dans notre étude l'âge des sujets représente un large éventail cependant une grande partie du recrutement s'est effectué chez des patients âgés.

La fréquence d'une hyperhomocystéinémie chez ces patients pourrait également s'expliquer par leur état nutritionnel et les polypathologies qui les affectent.

Ces données nous conduisent à adopter une attitude pragmatique dans l'attente de résultats plus précis.

La valeur pronostique d'une hyperhomocystéinémie reste à établir en tenant compte des facteurs de risque cliniques et biologiques qui interviennent mais n'ont pas été inclus dans les travaux effectués jusqu'ici.

C'est pourquoi, la recherche d'une hyperhomocystéinémie chez un patient présentant une maladie thromboembolique veineuse pourrait faire partie d'un bilan évaluant les divers facteurs de risque existants. Cette évaluation se fera, si possible, dans un partenariat incluant médecin traitant et spécialiste pour mettre en commun l'anamnèse de la maladie et les antécédents du patient.

ANNEXE

FICHE DE RECUEIL : FACTEURS PRONOSTIQUES DE THROMBOSE VEINEUSE RECIDIVANTE

- Anamnèse :

Nom

Prénom

Date de naissance

Lieu de naissance

Médecin traitant

Sexe

Date de la thrombose qui a motivé l'hospitalisation

Moyen diagnostique de la thrombose

Date de la première thrombose

Date des récides

Récidive (oui / non)

Objectivée (oui /non)

Nombre total d'épisodes

Nombre total d'épisodes documentés

Thrombose artérielle

Date

Date de décès

Date des dernières nouvelles

Date de point

Antécédents de thrombose veineuse

personnels (oui / non)

Familiaux

- Facteurs de risque :

Chirurgie récente (moins de 3 mois) (oui / non)
Contraception orale, nom de commercialisation (oui / non)
Oestrogénothérapie, nom de commercialisation (oui / non)
Grossesse (oui / non)
Antiandrogène, nom de commercialisation (oui / non)
Obésité (oui / non)
Tabac (oui / non)
Immobilisation prolongée (oui / non)
Insuffisance veineuse ou varices (oui / non)
Déshydratation (oui / non)

- Maladies associées :

Syndrome myéloprolifératif (oui / non)
Artériopathie des membres inférieurs (oui / non)
Maladie inflammatoire de l'intestin (oui / non)
Collagénose en poussée (oui / non)
AVC récent (oui / non), ancien (oui / non) date
Ischémie coronarienne (oui / non)
Cancer (oui / non) type, localisation
Insuffisance cardiaque (oui / non)
Insuffisance respiratoire (oui / non)
Maladie infectieuse (oui / non)
laquelle

- Pathologies associées :

Insuffisance rénale (oui / non)
urée, créatinine
Insuffisance hépatique (oui / non)
Diabète (oui / non)
Athérosclérose (oui / non)
Localisation de l'athérosclérose (oui / non)
Hypertension artérielle (oui / non)

Psoriasis (oui / non)

Fer sérique (taux)

Acide urique (taux)

- Traitements :

Prophylaxie avant l'épisode actuel (oui / non)

Anticoagulants curatifs début, fin du traitement

Antiagrégants début, fin du traitement

Immunomodulateurs type, début, fin du traitement

Phénothiazines (oui / non)

Procainamide (oui / non)

Chlorothiazide (oui / non)

Ethosuximide (oui / non)

Contraceptifs oraux (oui / non)

Alpha interféron (oui / non)

Phénytoïne (oui / non)

Quinine (oui / non)

Quinidine (oui / non)

Hydralazine (oui / non)

Béta bloquants (oui / non)

Folates

Vitamine B6

Vitamine B12

Hypolipémiants

Méthotrexate

- Biologie :

D dimères (ELISA)

TPHA / VDRL

LA (oui / non)

APL ELISA STAGO (oui / non)

Anticardiolipine IgG (oui / non)

Anticardiolipine IgM (oui / non)

Anticardiolipine IgA (oui / non)

Anti β 2 glycoprotéine I (oui / non)

Protéine C antigène, activité

Protéine S antigène, activité

Résistance à la protéine C activée, ratio (test classique), ratio (test de samama)

Facteur V Leiden (oui / non), hétérozygote (oui / non), homozygote (oui / non)

Fibrinogène

Tableau descriptif résumant les conditions de réalisation des différentes études

	Brattström	Bienvenu	Falcon	Den Heijer 95	Admundsen	Den Heijer 96	Cattaneo	Simioni	Ridker	Fermo
sexe ratio Patients	non	oui	non	?	oui	non	?	?	non	oui
sexe ratio Témoins	non	oui	non	?	oui	non	?	non	non	oui
âge connu P / T	oui	oui	oui	oui	oui	oui	?	oui	oui	oui
âge connu Tr	oui	oui	oui	oui	oui	oui	?	oui	oui	oui
repas calibré	oui	? ?	oui	oui	oui	?	oui	non	non	oui
délai dosage	oui	?	oui	oui	oui	?	?	non	non	oui
régime	non	non	non	non	non	non	non	non	non	non
dosage folates	oui	non	oui	oui	oui	non	oui	oui	non	non
dosage vit B12	oui	non	oui	oui	oui	non	oui	oui	non	non
I rénale	oui	oui	oui	oui	oui	non	non	non	non	non
thrombophilie	non	oui	oui	non	oui	oui	non	oui	oui	oui
délai Tvp / dosage	non	oui	oui	oui	non	non	non	non	non	oui
centrifugation	oui	oui	oui	oui	oui	?	?	oui	?	oui
réfrigération -70°C	oui	-80	-80	-20	oui	?	?	oui	?	oui
Edta / citrate	Edta	citrate	Edta	Edta	?	citrate	Edta	citrate	?	citrate
Hplc	?	non	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
génétique	oui	non	oui	non	non	oui	non	non	oui	oui
TVP exclusivement	oui	non	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	non
Témoins sains	oui	oui	oui	non	oui	oui	oui	non	oui	oui
Patients sains	non	oui	oui	oui	oui	oui	non	oui	non	oui
Paraclinique	oui	?	oui	non	oui	oui	oui	oui	oui	oui
Médicaments	oui	oui	oui	non	oui	oui	non	oui	non	oui



BIBLIOGRAPHIE

1. Alftan G, Aro A, Fred K. Plasma homocysteine and cardiovascular disease mortality. *Lancet* 1997 ; 349 - 397
2. Amundsen T, Ueland PM, Waage A. Plasma homocysteine levels in patients with deep venous thrombosis. *Arterioscl Throm Vas Biol* 1995 ;15 :1321-3.
3. Araki A, Sako Y. Determination of free and total homocysteine in human plasma by high performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatography* 1987 ; 422 : 43-52.
4. Bienvenu T, Ankri A, Chadeaux B. Elevated total plasma homocysteine, a risk factor for thrombosis. Relation to coagulation and fibrinolytic parameters. *Thromb Res* 1993 ; 70:123-9.
5. Boers GHJ. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for arterial and venous disease. A review of evidence and relevance. *Thromb Haemostasis* 1997 ; 78 : 520-2.
6. Brattström L, Tengborn L, Lagersted C. Plasma homocysteine in venous thromboembolism. *Haemostasis* 1991 ; 21 : 51-7.
7. Cattaneo M, Martinelli I, Mannucci P. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep vein thrombosis. *New Engl J Med* 1996 ; 335 : 974 -5.
8. Clarke R, Woodhouse P, Ulvik A. Variability and determinants of total homocysteine concentrations in plasma in an elderly population. *Clin Chem* 1998 ; 44 :102-7.
9. Den Heijer.M, Blom HJ, Gerrits WBJ. Is hyperhomocysteinemia a risk factor for recurrent venous thrombosis? *Lancet* 1995 ; 345 : 882-5.

10. Den Heijer M, Koster T, Blom H. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep vein thrombosis. *New Engl J Med* 1996 ; 334 :759-62.
11. Emmerich J, L'intrication des facteurs de risque dans la maladie thromboembolique veineuse. *Sang Thrombose et Vaisseaux* 1997 ; 9 : 335-8.
12. Falcon CR, Cattaneo M, Panyeri D. High prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with juvenile venous thrombosis. *Arterioscl Throm Vas* 1994 ;14.
13. Fermo I, Vigano D'Angelo S, Paroni R. Prevalence of moderate hyperhomocysteinemia in patients with early onset venous and arterial occlusive disease. *Ann Intern Med* 1995 ; 123 :747-55.
14. Garg CU, Zheng ZJ, Folsom AR. Short term and long term variability of plasma homocysteine measurement. *Clin Chem* 1997 ; 43 :141-5.
15. Hu.FL, Gu Z, Kozich V. Molecular basis of cystathionine β synthase deficiency in pyridoxine responsive and non responsive homocystinuria. *Hum Mol Genet* 1993 ; 2 :1857-60.
16. Jacob N, Guillaume L, Garçon L. Dosage de l'homocysteine plasmatique totale et autres aminothiols par chromatographie liquide couplée à la détection par fluorescence. *Ann Biol Clin* 1997;55:583-91.
17. Keréveur A, Trossaert M, Horellou MH. Hypersensibilité et résistance aux anti vitamine K. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1995 ;88 : 487-95.
18. Lussier Cacan S, Xhignese M, Piolot A. Plasma total homocysteine in healthy subjects : sex specific relation with biological traits. *Am J Clin Nutr* 1996 ; 64 : 587-93.
19. Jacobson MW. *New Engl J Med* 1996 ; 335 : 975

20. Mandel H, Brenner B, Berant M. Coexistence of hereditary homocystinuria and factor V Leiden : effect on thrombosis. *New Engl J Med* 1996 ;12 :763-8.
21. Mudd SH, Skouby F, Levy HL. The natural history of homocystinuria due to cystathionine β synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985 ; 37 : 1-31.
22. Piolot.A, Nadler F, Parez N. L'homocystéine:ses liens avec les maladies cardiovasculaires ischémiques. *Rev Med Interne* 1996 ;17 : 34 - 45.
23. Quéré.I, Schved JD, Janbon C. Homocystéine et maladie thromboembolique. *Actualités Thrombose* 1996 ; 29 : 4-6.
24. Quéré.I, Chasse JF, Janbon C. Homocystéine et maladie thromboembolique veineuse : une nouvelle approche du risque thrombotique veineux. *Sang Thrombose et Vaisseaux* 1997 ; 9 : 339-45.
25. Rasmussen K, Moller J, Lyngbak M. Age and gender specific reference intervals for total homocysteine and methylmalonic acid in plasma before and after vitamin supplementation. *Clin Chem* 1996 ; 42 : 630-6.
26. Ray.J G. Meta analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Intern Med* 1998;158:2101-6.
27. Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J. Interrelation of hyperhomocysteinemia, factor V Leiden and risk of future venous thromboembolism. *Circulation* 1997 ; 95 : 1777-82.
28. Rozen R. Genetic predisposition to hyperhomocysteinemia deficiency of Methylene tetrahydrofolate reductase. *Thromb Haemostasis* 1997 ; 78 : 523-6.

29. Selhub J, Jacques PF, Wilson PWF. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. JAMA 1993 ; 270 : 2693-8.
30. Selhub J, D'Angelo A. hyperhomocysteinemia and thrombosis : acquired conditions. Thromb Haemostasis 1997 ; 78 : 527-31.
31. Simioni.P, Prandoni P, Burlina A. Hyperhomocysteinemia and deep vein thrombosis : a case control study. Thromb Haemostasis 1996 ; 6 : 876-83.
32. Stampfer MJ, Malinow MR. Can lowering homocysteine levels reduce cardiovascular risk ? New Engl J Med 1995 ; 332 : 328-9.
33. Ubbink JB, Hayward Vermaak WJ, Bissbort SJ. Rapid high performance liquid chromatographic assay for total homocysteine levels in human serum. J.Chromatography 1991 ; 565 : 441-6.
34. Ubbink.JB,Hayward Vermaak WJ, Van der Merve A. The effect of blood sample aging and food consumption on plasma total homocysteine levels. Clin Chim Acta 1992 ; 207 : 119-28.
35. Ubbink.JB, Hayward Vermaak WJ, Van der Merve A. Vitamin B 12, vitamin B 6 and folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia. Am J Clin Nutr 1993 ; 57 : 47-53.
36. Ubbink.JB, Becker PJ, Hayward Vermaak WJ. Results of B vitamin supplementation study used in a prediction model to define a reference range for plasma homocysteine. Clin Chem 1995 ; 47 : 1033-7.
37. Welch GN, Homocysteine and Atherothrombosis. New Engl J Med 1998 ;15 : 338.
38. Wilcken DEL. MTHFR 677 C to T mutation, folate intake, neural tube defect and risk of cardiovascular disease. Lancet 1997 ; 350 : 603.





VU

NANCY, le **30 MAI 2000**

Le Président de Thèse

NANCY, le **09 OCTOBRE 2000**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur **G. THIBAUT**

Professeur **J. ROLAND**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **10 OCTOBRE 2000**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

RESUME DE LA THESE

L'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque de thrombose reconnu sur le versant artériel. Cependant, les études tentant d'établir un lien entre hyperhomocystéinémie et maladie thromboembolique veineuse n'ont pas débouché sur des résultats comparables. Notre étude a été menée sur des patients recrutés dans le service de médecine H de l'hôpital Central, ayant présenté une ou plusieurs thromboses veineuses, dans le but d'évaluer la relation entre une hyperhomocystéinémie et la survenue d'une maladie thromboembolique veineuse. Les dosages plasmatiques d'homocystéine ont été réalisés au laboratoire de Biochimie du CHU de Nancy. La valeur seuil d'une hyperhomocystéinémie modérée a été fixée au 90^{ème} percentile de la valeur moyenne obtenue grâce à 99 sujets sains, recrutés au centre de médecine préventive de Vandoeuvre. Nous avons constaté une hyperhomocystéinémie chez 31% des patients et ce d'autant plus qu'ils étaient âgés. Les sujets présentant une hyperhomocystéinémie ont une mortalité plus importante. Cependant, les patients présentant une hyperhomocystéinémie n'ont pas présenté plus de récurrences thromboemboliques. Différents facteurs physiologiques, génétiques, pathologiques ou environnementaux ont probablement influencé ces résultats en agissant sur le métabolisme de l'homocystéine ou en entraînant une thrombophilie. Nous avons tenté de les recenser et de voir comment ils ont été pris en compte dans la littérature et dans ce travail, de façon à émettre des suggestions pour la réalisation de futures études. Compte tenu de ces résultats la recherche d'une hyperhomocystéinémie doit se faire avec discernement.

TITRE EN ANGLAIS

HYPERHOMOCYSTEINEMIA AND DEEP VENOUS THROMBOSIS

THESE : MEDECINE GENERALE - ANNEE 2000

MOTS CLES :

HYPERHOMOCYSTEINEMIE TROMBOSE VEINEUSE TROMBOPHILIE

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R.

Faculté de Médecine de Nancy
9, Avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex