

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

Université Constantine 1



Département de Biochimie et biologie Cellulaire et Moléculaire  
Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Mastère  
Spécialité : Biochimie – Moléculaire et Santé



## Thème

# Le statut vitaminique B12 chez les sujets atteints d'Artériopathie Oblitérante des Membres Inferieurs (AOMI).

*Présentée et soutenu par:*

- **ZIBOUCHE RAHMA**
- **DJELLALI AICHA**

*Devant le jury:*

Mme. SEMRA. I  
Dr. HANACHI. S  
Pr. SIFI. K

Président: Universitaire Constantine  
Encadreur: CHU Constantine  
Examinatrice: CHU Constantine

2013/2014

# Remerciements

*Nous tenons en premier lieu à remercier «Dieu le tout puissant » de nous avoir donné la force, la santé et la patience pour mener à bien ce travail.*

*Nos plus sincères remerciements à notre encadreur madame le docteur S.hanachi pour avoir accepté la charge d'encadrer ce travail, ainsi de nous avoir bien accueillie dans son laboratoire, ses conseils et ses observations nous ont été d'une aide bénéfique. Mille mercis pour votre patience, votre disponibilité continue et surtout votre gentillesse et votre simplicité.*

*Nous vous sommes infiniment reconnaissantes*

*Nous adressons nos vifs remerciements et nos gratitudeux aux honorables membres de jury :*

*Dr: HANACHI. S*

*Mme: SEMRA. I*

*Dr: SIFI. K*

*Tous nos agréables remerciements à toutes les personnes qui nous ont aidé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail, et pour leur humanisme.*

*Aux personnes qui ont accepté de donner de leurs sang pour pouvoir réaliser ce travail, nous vous disons merci infiniment, sans vous ce travail n'a jamais ou le jour.*

*Que dieu vous apporte la guérison le plus tôt possible.*

*A tous le personnel du service de la médecine interne en particulier docteur Kérouaz, sans oublier les infirmiers qui nous ont vraiment aidés.*

*A tous le personnel du laboratoire de chimie hormonale, ainsi l'adorable Yasmína.*

*A tous le personnel du laboratoire de la biochimie*

*« Nous disons merci beaucoup à tous nos enseignants qui ont contribué à notre formation, nous vous sommes infiniment reconnaissantes .Comment vous dire Merci ?»*

**AVEC TOUT LE RESPEC**

## *Dédicace*

*A Mes très chers parents qui m'ont guidé depuis mon enfance vers le chemin de savoir, jusqu'à la dernière minute et ce n'est que grâce à leurs amour, leurs tendresse, encouragement, et leur prière que j'ai réalisé un de mes rêves.*

*Hommage à mon père qui est toujours présent dans mon cœur (je prie Dieu le tout puissant de lui accorder sa miséricorde et de l'accueillir en son vaste paradis).*

*A ma seule raison de vivre, ma chère maman, ma première et dernière école.*

*« Que dieu la garde à mes cotés. »*

*A mes chères belle sœurs : Khalida , Firouz ,Sofia et Oumaima*

*A tous les enfants dans ma famille : Waile et Arwa*

*A mes amies intimes : Khadidja , Souad ,Fatima*

*Je tiens à dédier ce travail à tous le personnel du service de la médecine interne et laboratoire de chimie hormonale de CHUC*

*A toute la promotion de biochimie : biochimie moléculaire et santé*

*Merci à Allah éternel, avec qui tout est possible.*

*A tous ceux qui j'aime.*

*DJELLALI AICHE*



## DÉDICACE

*À mes très chers parents: vous m'avez toujours guidé vers le chemin de savoir et*

*Votre présence constante me permet d'achever aujourd'hui ce travail.*

*Trouvez ici le sentiment réel de ma sincère reconnaissance.*

*À ma seule raison de vivre, ma chère maman, ma première et dernière école,*

*\*Que Dieu la garde à mes côtés\*.*

*À mon père qui toujours présent dans mon cœur (je prie Dieu le tout puissant de*

*lui accorder sa miséricorde et de l'accueillir en son vaste paradis).*

*À mes très chers frères "Hocine Abdelghani, Okba, Billel, Mohamed, Oussama"*

*à qui je souhaite la grande réussite Inchallah.*

*À mes très chères sœurs "Fatima, Hafida, Soria, Halima"*

*À tous les enfants dans ma famille*

*À mes très chères amies : Maria, Hadjer, Asma, Fatima, Karima, Somia,*

*À ma très chère binôme et amie fidèle AUCAA qui m'a soutenu et supporté, et avec  
laquelle j'ai partagé des moments inoubliables pendant et en dehors du travail.*

*À mes amies intimes: Aticha, Rabia,*

*Je tiens à dédier ce travail à tous le personnel du service de la médecine interne et*

*Laboratoire de chimie hormonale de CHU.*

*À toute la promotion de Biochimie à qui je souhaite le bon courage.*

*À tous ceux qui j'aime.*

*Merci à Allah éternel, avec qui tout est possible!*

*Merci à Allah éternel, avec qui tout est possible!*

*Rahma*

## Sommaire

<b>I.</b>	<b>Introduction.....</b>	<b>01</b>
<b>II.</b>	<b>Revue Bibliographique .....</b>	
	1-Définition de l'AOMI.....	03
	2-Les artères du membre inférieure.....	03
	3- Physiopathologie de l'athérosclérose.....	05
	3-1- Formation de la plaque d'athérome.....	05
	3-2- Evolution et complication .....	07
	4-Classification de l'AOMI.....	12
	5-Epidémiologie de l'athérosclérose .....	12
	6-Les facteurs de risque de l'AOMI .....	17
	6-1-Facteurs de risque classique :.....	17
	6-1-1- Les facteurs de risque non modifiables .....	17
	6-1-2- Les facteurs de risque modifiables .....	18
	6-2- Les nouveaux facteurs de risque biologique.....	20
	7- Diagnostique de l'AOMI .....	26
	7-1- Reconnaître de l'AOMI .....	26
	7-2- Examen clinique .....	27
	7-3-Ischémie critique .....	28
	7-4- Ischémie aiguë .....	29
	7-5-Amputation .....	29
	7-6 – Trouble trophique .....	30
	7-7- Examen complémentaire.....	30
	8- Vitamine B12.....	33
	8-1- Structure chimique de vitamine B12 .....	33
	8-2-Caractéristiques .....	34

8-3- Rôle.....	35
8-4-Besoins et apports .....	36
8-5-Métabolisme .....	36
8-6- Mode d'action .....	38
8-7-Effet métabolique .....	39
8-8-Interrelations métabolique de la vitamine B12 et des folates.....	40
8-9-Fonctions des cobalamine associées aux folates .....	41
8-10-Les variation physiopathologie de la vitamine B12.....	42

### **III. Matériels et Méthodes**

1-population d'étude.....	45
1-1-Les malades.....	45
1-2-Les témoins .....	45
2-méthodologie.....	45
2-1- Questionnaire.....	45
2-2- prélèvement sanguin.....	46
2-3- enregistrement.....	46
3- dosage des paramètres biologique.....	46
3-1- vitamine B12 .....	46
3-2- L'homocystéine.....	48
4- étude statistique.....	49

### **IV. Résultat et discussion**

1- Description de la population d'étude .....	50
2- Répartition de la population d'étude selon le sexe .....	51
3- Répartition de la population d'étude selon l'âge.....	52
4- Répartition selon l'activité physique .....	55
5- Répartition selon le tabagisme .....	56
6- Répartition selon l'BMI .....	57
7- Etude de vitamine B12 et l'homocystéine dans la population d'étude ..	59

v. conclusion .....	60
---------------------	----

- **Références bibliographique**
- **Annexes**
- **Résumé**
- **Abréviation**



## **Abréviation**

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**AFSSA** : Association française de sécurité sanitaire des aliments

**AMI** : Ischémie mésentérique aiguë

**ANAES** : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé

**AOMI** : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

**AP** : Anémie pernicieuse

**ARIC** : Association pour la recherche inter culturelle

**ARN** : Acide ribonucléique

**ASG**: American society of geriatrics

**AVC** : Accidents vasculaires cérébraux

**Cbl** : Cobalamine

**CBS**: Cystathionine beta synthétase

**CHUC** : Centre hospitalier universitaire de Constantine

**CML** : Cellules musculaires lisses

**CR**: Cupule réactionnelle

**CRP** : Protéine C réactive

**CS** : Cellule spumeuses

**DTT**: Dithiothreitol

**EDTA**: Ethylenediaminetetraacetic

**FI** : Facteur intrinsèque

**FOA** : Organisation des nations unies pour l'alimentation et l'agriculture

**GENOA**: Genetic epidemiology network of arteriopathy

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**Hcy**: Homocystéine

**HDL**: High –density lipoproteins

**HERS**: Heart and estrogens /progestin replacement study

**HHcy:** Hypéromocystéinémie

**HTA :** Hypertension artérielle

**ICC :** Ischémie critique chronique

**IDM :** Infarctus du myocarde

**IMC :** Indice de masse corporelle

**IPS :** Index de pression systolique

**LDL:** Low density lipoprotéine

**LDL ox:** LDL oxydée

**Lip :** Lipides

**MB :** Maladie de Biermer

**MCV :** Maladie cardiovasculaires

**MTHFR :** Méthylène –tétra hydro folate réductase

**MS :** Méthionine synthase

**NO :** Oxyde nitrique

**OMS :** Organisation mondiale de la santé

**PAD :** Périphérique artery disease

**PG :** Protéoglycane

**REACH :** registrement évaluation et autorisation des substances chimiques

**SAH:** S-adenosyl –L –homocystéine

**SM :** Syndrome métabolique

**SMP :** Syndromes myéloprolifératifs

**TC :** Tissu conjonctif

**TC :** Transcobalamine

**TCPO2 :** Pression transcutanée en O<sub>2</sub>

**THF :** tétrahydrofolate

**URL :** Unités relatives de lumière

## Liste des figures

<b>Figure 1 :</b> anatomie des artères du membre inférieure.....	4
<b>Figure 2 :</b> Structure de la paroi d'une artère normale.....	5
<b>Figure 3 :</b> Plaque d'athérosclérose non compliquée.....	7
<b>Figure 4 :</b> Lésions pré-athéroscléroses .....	9
<b>Figure 5 :</b> Processus pathologique de l'athéromatose .....	10
<b>Figure 6 :</b> Formation de la plaque athéromateuse.....	11
<b>Figure 7 :</b> Relation entre AOMI et autres pathologies vasculaires selon l'étude REACH.....	14
<b>Figure 8 :</b> Mortalité cardiovasculaire en fonction de l'IPS.....	15
<b>Figure 9 :</b> Mortalité toutes causes en fonction de la valeur initiale de l'index de pression systolique.....	16
<b>Figure 10 :</b> Prévalence de l'AOMI en fonction de l'âge.....	17
<b>Figure 11 :</b> Répartition par tranche d'âge des patients pris en charge pour AOMI (2).....	18
<b>Figure 12 :</b> formule chimique de l'Hcy, de ses formes circulantes et de ses dérivés.....	21
<b>Figure 13 :</b> Métabolisme de l'homocystéine.....	22
<b>Figure 14 :</b> Mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'effet athérogène l'hyperhomocystéinémie.....	23
<b>Figure 15 :</b> Action de l'Hcy dans l'athéromatose.....	24
<b>Figure 16 :</b> Schéma récapitulatif des différents facteurs de risque de l'AOMI.....	26
<b>Figure 17 :</b> la structure chimique de la vitamine B12.....	34
<b>Figure 18 :</b> Métabolisme de la vitamine B12.....	38
<b>Figure 19 :</b> les deux réactions métaboliques de la vitamine B12.....	39
<b>Figure 20:</b> La relation métabolique entre la vitamine B12 et des folates.....	40
<b>Figure 21 :</b> Réactions intracellulaires impliquant les folates et cobalamines.....	42
<b>Figure 2 2:</b> Répartition des sujets témoins selon le sexe.....	51
<b>Figure 23 :</b> Répartition des sujets malades selon le sexe.....	52

<b>Figure 24</b> : Répartition des sujets malades et témoins selon la moyenne d'âge.....	53
<b>Figure 25</b> : Répartition des sujets malades et témoins selon l'activité physique.....	55
<b>Figure 26</b> : Répartition des sujets malades et témoins selon le tabagisme.....	57
<b>Figure 27</b> : Répartition des sujets malades et témoins selon la moyenne d'MBI.....	58
<b>Figure 28</b> : Répartition des moyennes de vitB12et l'homocystéine dans la population d'étude.....	60

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : incidence de l'AOMI dans la population générale.....	13
<b>Tableau 2</b> : Manifestations cliniques de la carence en vitamine B12.....	43
<b>Tableau 3</b> : Répartition des sujets témoins selon le sexe.....	50
<b>Tableau 4</b> : Répartition des sujets malades selon le sexe.....	51
<b>Tableau 5</b> : Répartition des sujets malades et témoins selon la moyenne d'âge....	53
<b>Tableau 6</b> : Répartition des sujets malades et témoins selon l'activité physique...	55
<b>Tableau 7</b> : Répartition des sujets malades et témoins selon le tabagisme.....	56
<b>Tableau 8</b> : Répartition de la population d'étude selon la moyenne d'MBI.....	58
<b>Tableau 9</b> : Comparaison entre vitamine B12 et l'homocystéine dans les malades et les témoins .....	59

### I- Introduction :

Les maladies cardiovasculaires (MCV) constituent une cause majeure de morbidité et de mortalité dans le monde. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé [1], environ 17,5 millions soit 30% des décès à l'échelle mondiale leur étaient attribuables en 2005. Ces dernières décennies, les MCV ne sont plus restreintes au monde développé mais environ 80% des décès surviennent dans les pays en développement, que constituent les pays à faible ou à moyen revenu sont liés aux maladies cardiovasculaires [2].

L'athérosclérose est une maladie des artères, à l'origine de la plupart des accidents cardiovasculaires graves. Elle concerne des lésions des parois de toutes les artères, en particulier coronaires, carotides, cérébrales et des membres inférieurs qui conduisent à la survenue de thromboses quand ces lésions se rompent ou se fissurent. Les manifestations cliniques de l'athérosclérose sont nombreuses, les principales sont [3] : l'accident vasculaire cérébral ischémique (AVC), l'infarctus du myocarde (IDM) et l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI).

Nous nous limiterons à l'AOMI qui demeure un problème de santé publique surtout après l'amputation et dont les complications les plus redoutables sont l'infarctus du myocarde et les accidents cérébrovasculaires. En effet, la prévalence de la maladie coronarienne chez les sujets avec AOMI varie entre 20 et 60 % selon qu'on se réfère à l'anamnèse ou à l'ECG et atteint 90% chez les patients subissant une coronarographie. Une atteinte cérébrovasculaire est diagnostiquée chez 40 à 50 % des patients avec AOMI [4]. Le risque de subir soit un IDM, soit un AVC, est équivalent chez les artériopathie, il est 3 à 5 fois plus élevé que dans une population contrôle [4]. Il est intéressant de noter que la réduction du taux de survie en présence d'une AOMI concerne aussi bien les patients symptomatiques qu'asymptomatiques [5]. Ce taux de survie est inversement proportionnel à la sévérité de l'AOMI.

Le fait qu'une maladie du système cardiovasculaire précède souvent l'apparition d'AVC ou d'IDM a augmenté l'importance de la reconnaissance des facteurs de risque vasculaires comme partie essentielle dans la prévention.

Tandis que l'hypertension, l'hypercholestérolémie, le diabète, l'obésité et le tabagisme sont des facteurs de risque reconnus des MCV, les données épidémiologiques recueillies au cours des trente dernières années ont suggéré que

d'autres facteurs biologiques pourraient être associés à l'augmentation du risque de développer une pathologie cardiovasculaire [6]. Parmi ceux-ci, un intérêt croissant a été porté à l'augmentation du taux d'homocystéine (Hcy) circulant, un acide aminé soufré [7].

La vitamine B12 est une coenzyme ubiquitaire impliquée essentiellement dans les réactions qui aboutissent à la synthèse de l'ADN et à la synthèse de la méthionine à partir de l'homocystéine [8,9]. Ceci explique, d'une part, les manifestations cliniques observées au cours du déficit en vitamine B12 notamment hématologiques, épithéliales et neurologiques, et, d'autre part, l'accumulation plasmatique des substrats des réactions enzymatiques faisant intervenir la vitamine B12 à savoir l'acide méthylmalonique et l'homocystéine .

Contrairement au déficit en vitamine B12, la physiopathologie et les conséquences cliniques de l'hypervitaminémie B12 ont été jusque-là très peu étudiées. Il est cependant actuellement envisagé qu'une augmentation du taux de vitamine B12 plasmatique comporte le risque de provoquer un déficit fonctionnel avec des conséquences cliniques qui ressemblent paradoxalement à celles du déficit en vitamine B12.

Ainsi, un déficit fonctionnel en vitamine B12 avec une augmentation des taux d'homocystéine et/ou d'acide méthylmalonique peuvent apparaître, même si l'anomalie initiale est ici un excès et non pas un déficit en vitamine B12 [10,11].

Des cas d'hépatopathies et de syndromes myéloprolifératifs (SMP) reproduisant ces anomalies ont été décrites dans la littérature [13,10,12].

Pour ce motif, il nous est apparu intéressant, dans le cadre de la présent étude de recherche et d'évaluer les facteurs de risque qui sont en relation avec cette maladie, en particulier qui sont en cours de validation (vitamine B12, homocystéine).

Nos objectifs dans ce travail sont:

- Déterminer la relation entre la vitamine B12 et l'AOMI.
- Evaluer l'influence des différents facteurs de risque (sexe, âge, tabac, activité physique,.....). sur cette maladie
- Evaluer les facteurs de risque en cours de validation (homocystéine, vitamine B12).

### **1-Définition de l'AOMI (Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieures) :**

L'AOMI se définit comme une atteinte artérielle obstructive, principalement mais non exclusivement liée à l'athérosclérose. C'est une pathologie extrêmement fréquente qui, en elle-même, compromet peu le pronostic vital. Elle est en revanche souvent le témoin d'une atteinte athérosclérose dans d'autres territoires, notamment les artères coronaires et cérébrales. Qui peut rapidement compromettre le pronostic vital et fonctionnel [14].

Elle est caractérisée par une diminution du calibre artériel entre l'aorte et les artères du pied se manifestant par des signes d'insuffisance circulatoire en aval des lésions [15]. Ce rétrécissement du calibre se traduit par une chute de l'index de pression systolique (IPS : rapport pression artérielle systolique à la cheville sur pression systolique humérale, mesurée à l'aide d'une sonde doppler). Un IPS inférieur à 0,9 permet de faire le diagnostic d'AOMI. L'AOMI se présente sous deux formes :

- L'ischémie d'effort, avec ou sans signes cliniques liés à l'ischémie, qui est chronique. Par rapport au risque local, le risque cardio-vasculaire domine largement le pronostic et la prise en charge ;
- L'ischémie permanente, qui peut être chronique ou aiguë : le risque local est pour un temps prépondérant mais la prise en charge du risque cardio-vasculaire reste essentielle [16].

### **2--les artères du membre inférieures :**

L'artériopathie des membres inférieurs provoque de manière en général progressive l'occlusion des artères irriguant les membres inférieurs [17] (fig.1):

- ❖ Artère fémorale :
  - Artère fémorale profonde
  - Artère fémorale superficielle
- ❖ Artère poplitée
- ❖ Artère tibiale antérieure
- ❖ Artère dorsale du pied
- ❖ Artère tibiale postérieure
- ❖ Artère fibulaire
- ❖ Artère plantaire :
  - Artère plantaire latérale
  - Artère plantaire médiale



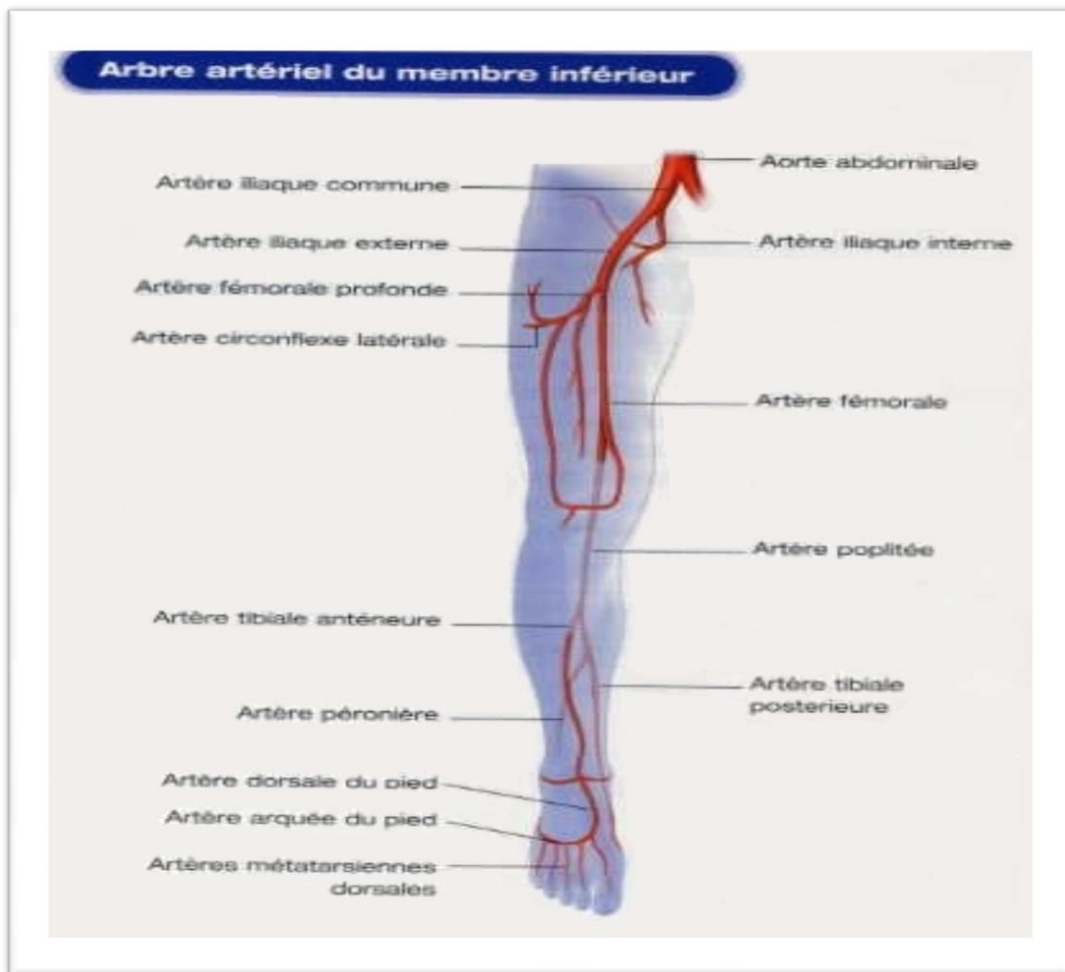


Figure 01 : schéma d'anatomie des artères du membre inférieure [18].

### • Structure d'une artère :

Les artères possèdent une paroi constituée de trois couches qui de l'intérieur vers l'extérieur sont : l'intima, la média et l'adventice .Ces trois couches délimitent une cavité, la lumière vasculaire. Des cellules pavimenteuses recouvrent les parois de la lumière vasculaires et forment l'endothélium.

- **Intima:** (tunique interne) : composée d'une couche de cellules endothéliales orientées selon l'axe longitudinal du vaisseau .L endothélium repose sur une membrane basale avec un espace sous endothélial ,zone virtuelle mais importante car elle est le siège du développement de l'athérosclérose .L'intima est séparée du média par une membrane élastique fenêtrée appelée la limitante élastique interne. Elle a principalement une fonction d'échange de substances a travers la paroi vasculaire ou elle constitue un filtre au travers du quel doivent passer les composants sanguins qui alimentent la partie interne de la paroi artérielle [19].
- **Média:** (tunique moyenne) : est composée de fibres musculaires lisses, disposées de façon circulaire et spiralée associées a des réseaux élastique .Elle intervient principalement dans

l'hémodynamique du vaisseau .Elle est séparée de l'adventice par une membrane élastique appelée la limitante élastique externe [19].La média est partiellement vasculaire. Ce n'est qu'à partir d'une certaine épaisseur de la média que les vasa vasorum venus de l'adventice pénètrent dans la couche moyenne de l'artère [20].

- **Adventice:** (tunique externe) : est constituée de fibre élastique collagènes et unit l'artère aux tissus voisin [21] .Elle est irriguée par les vasa vasorum (artère,veines et lymphatiques )qui pouvaient pénétrer dans la partie externe de la média .Dans les conditions normale, l'adventice parait essentiellement assurer l'arrimage de l'artère aux structure de voisinage et de contribuer de façon limitée a sa nutrition [20] (fig.2).

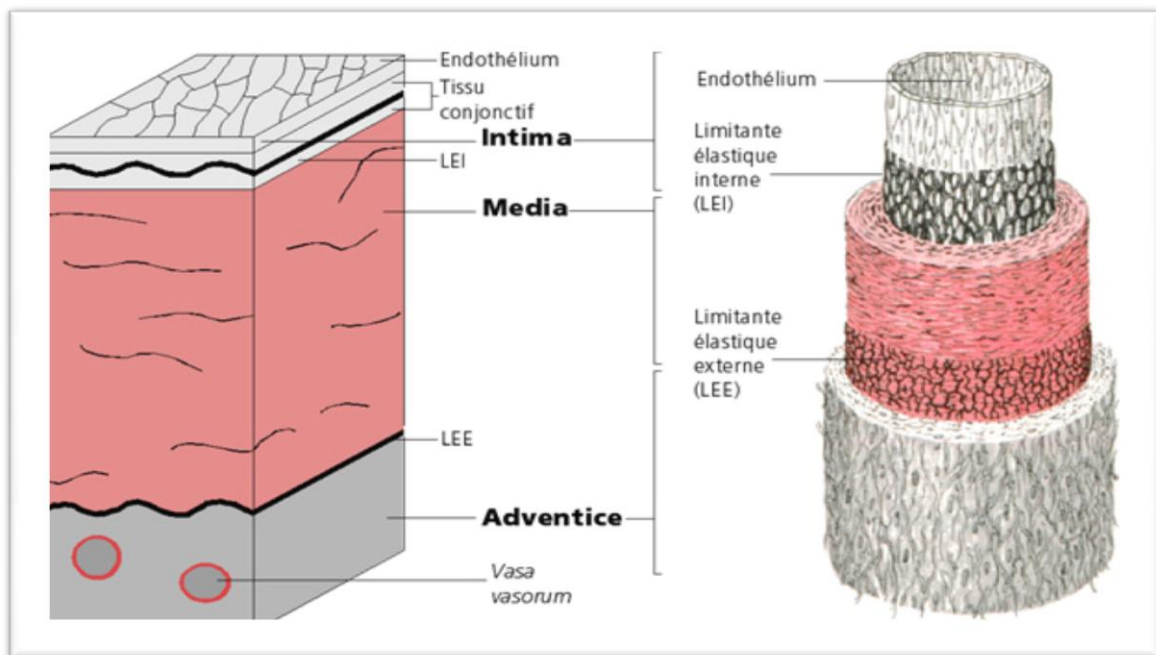


Figure 02 : Structure de la paroi d'une artère normale [22].

### 3- Physiopathologie de l'athérosclérose :

#### 3-1- Formation de la plaque d'athérome :

Différentes perturbations de la synthèse des lipoprotéines ou un dysfonctionnement des récepteurs spécifique pour celle -ci sont susceptible d'entraîner des troubles du métabolisme lipidique à l'origine du développement de la plaque d'athérome et de l'athéro-thrombose [23].

#### 3-1-1- formation de strie lipidique :

Il y'aura une pénétration des lipides (cholestérol, esters de cholestérol, triglycéride) dans l'intima a partir du sang.

Au niveau d'une zone endothéliale altérée, la plus grande partie des molécules lipidiques (macrophage d'origine sanguine et cellules spumeuses qui sont rempli meurent [24].

Dans ces conditions les LDL ne sont plus normalement métabolisées par la voie des récepteurs des apolipoprotéines B/E, et les LDL séjournent plus longtemps dans le plasma, leur demi vie étant augmentée. Elle sont des lors nettement plus susceptibles d'être oxydées et cette oxydation les rend moins épurables via les récepteurs hépatique.

Les LDL oxydées dans le plasma et dans l'espace sous –endothélial des vaisseaux sont reconnues par des récepteurs situés au niveau de la membrane des macrophages qui les phagocytent .Ces macrophage subissent alors une série de modifications les transformant progressivement en cellules spumeuses, base de la lésion d'athérosclérose. Les macrophages transformés secrètent des substances chimiotactique et toxiques pour les cellules voisines (interleukines, tumor necrosis factor alpha ....) qui attirent a leur tour de nombreux monocytes circulants .Ceux –ci migrent entre les cellules endothéliales et passent dans l'espace sous endothélial, se transformant à leur tour en macrophages de LDL oxydées.

Les LDLoxydées inhibent la mobilité des macrophages, les retenant dans l'espace sous- endothélial et exercent une cytotoxicité envers les cellules environnantes .Cette cytotoxicité, combinée à celle des substances secrétés par les macrophages créent une brèche endothéliale provoquant l'adhésion des plaquettes sanguines [23] (fig.6).

### **3-1-2- la plaque fibro-lipidique :**

La présence des lipides dans l'intima déclenche la formation de collagène .Les cytokines secrétées par les macrophages stimulent la prolifération des cellules myo –intimales et détournent la fonction de certaines d'entre elles, vers une synthèse active de collagène pour former une épaisse (coiffe) de collagène.

Parallèlement à l'augmentation du dépôt d'athérome dans l'intima, la média sous –jacente commence à s'atrophier et à s'amincir par perte de cellule musculaires lisses [24].

Des facteurs de croissances sont localement libérés par les cellules endothéliales lésées, par les plaquettes sanguines et par les macrophages spumeux, attirant les cellules musculaires lisses de la média vers l'intima et provoquant la prolifération de celle –ci.

Ces phénomènes aboutissent progressivement à une réduction de la lumière artérielle par la formation d'un agrégat sous –endothélial fait de macrophages spumeux et de fibres musculaires lisses dénaturées, rempli d'esters de cholestérol (fatty streak).l'agrégat est, de plus, le siège de phénomène inflammatoire. La plaque d'athérome ainsi constituée peut évoluer de différentes manières : elle se

fibrose et peut se calcifier, mais peut aussi se fissurer, provoquant la formation d'un caillot à l'endroit de la rupture [23].

### 3-1-3- la plaque d'athérome compliquée :

- la plaque d'athérome intimale est très étendue et l'atrophie de la zone sous jacente du média est marqué.
- les cellules musculaires contractiles étant remplacées par du collagène.
- les dépôts lipidiques à l'intérieur de l'intima favorisent fréquemment à leur niveau le dépôt de sels de calcium, et la plaque fibrolipidique se calcifiée progressivement [24].

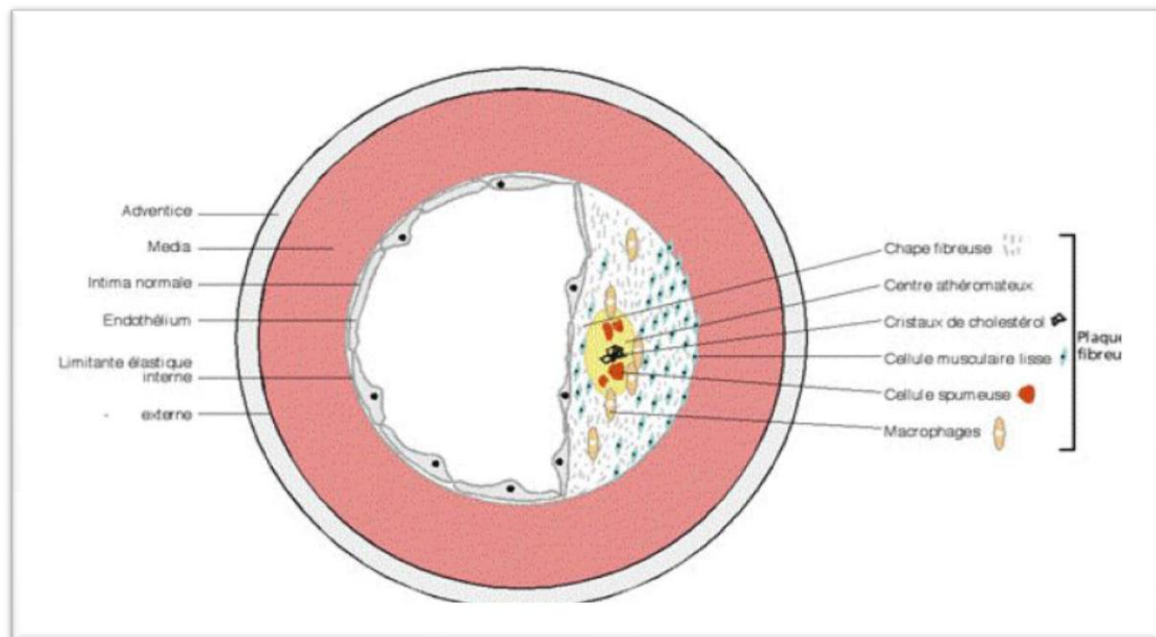


Figure 03: Plaque d'athérosclérose non compliquée [25].

### 3-2- Evolution et complication :

#### 3-2-1- Dysfonction endothéliale :

Lors du développement de l'athérosclérose, l'altération de l'endothélium entraîne la perte de deux de ces fonctions :

D'abord la perte de son pouvoir anti-thrombotique favorise l'agrégation plaquettaire et la constitution de thrombus ; ensuite la perte de ses fonctions vasomotrices .En réponse à divers stimuli (augmentation de débit, hypoxie, endothéline, acétylcholine, bradykinine), l'endothélium normal réagit en induisant une vasodilatation, cette propriété est liée à la libération de NO (oxyde nitrique) qui a une action relaxante puissant sur les cellules musculaire lisses vasculaires. La perte de cette

aptitude et la rupture ou l'altération de la barrière endothéliale permet aux différents agonistes vasoconstricteurs (angiotensine, endothéline, acétylcholine) de stimuler directement les cellules musculaires lisses de la média conduisant à une réaction paradoxale de vasoconstriction. Ces anomalies jouent probablement un rôle important dans la genèse des spasmes artériels, fréquents dans les artères athéromateuses.

### **3-2-2- Constitution d'une sténose :**

La sténose désigne le rétrécissement de la lumière artérielle secondaire à la progression de la plaque d'athérome à l'intérieur de celle-ci. Lorsque le rétrécissement devient important, supérieur à 50% voire à 70 % du diamètre de la lumière artérielle, il est responsable d'une ischémie du territoire d'aval. Les études automatique et par échographie endocoronaire ont démontré que lors de la progression de la plaque, la surface liminale restait longtemps inchangée grâce à une dilatation contemporaine du calibre du vaisseau appelée remodelage.

La constitution d'une sténose est donc un phénomène lent s'étalant sur plusieurs années, certaines plaques peuvent cependant avoir une croissance accélérée par la survenue d'hémorragies secondaires à la rupture de néovaisseaux ou par l'incorporation de thrombus [26].

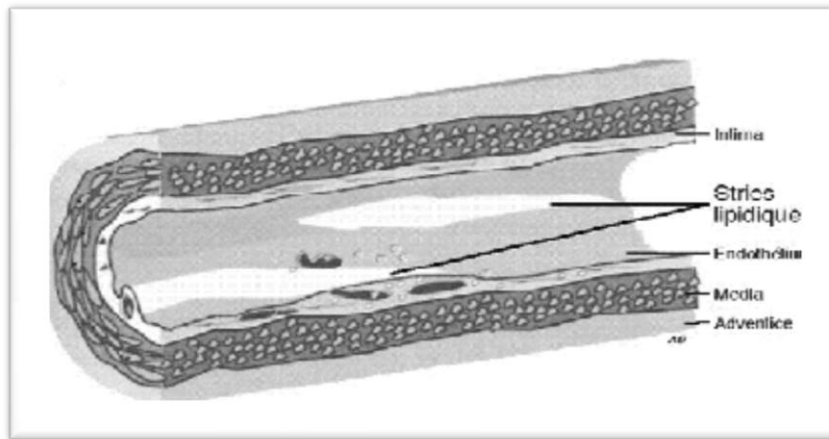
### **3- 2-3- Fissuration de la plaque :**

La survenue d'une hémorragie dans une plaque d'athérome peut résulter de la plaque fibreuse rigide qui peut se fissurer sous l'effet traumatique constant des mouvements pulsatiles de la paroi entraînant une irruption massive de sang dans la plaque à partir de la lumière vasculaire, ce processus est appelé fissuration d'une plaque [24].

### **3-2-4- Rupture ou érosion de la plaque :**

C'est le principale phénomène à l'origine des complications thrombotiques aiguës. Elle est secondaire à une effraction de la chape.

La conséquence est la mise en contact des éléments du sang circulants avec le sous-endothélium, il s'en suit une agrégation plaquettaire et une activation de coagulation favorisant la formation d'un thrombus, les principaux facteurs prédisposant à la rupture sont la faible épaisseur de la chape fibreuse et l'importance du noyau lipidique. Le rôle déclencheur d'un stress mécanique (pic tensionnel, augmentation du débit cardiaque, spasme ..... ) est probable [27] (fig.4).



**Figure 4: Lésion pré-athérosclérose [25].**

### **3-2-5- Thrombose :**

Le thrombus secondaire à la rupture de la plaque peut évoluer suivant plusieurs modalités :

- la régression complète sous l'effet de la fibrinolyse locale.
- l'incorporation lors du processus de cicatrisation avec reconstitution de la chape fibreuse, ce phénomène peut rendre compte de la croissance plus rapide de certaines sténoses, La capsule fibreuse est constituée des cellules musculaires lisses et d'une matrice extracellulaire dont l'importance conditionne la solidité de la plaque face aux stress hémodynamiques. L'importance de la matrice extracellulaire est conditionnée par 2 phénomènes :
  - les diminutions progressives par apoptose des cellules musculaires lisses
  - la destruction des composantes de la matrice par des enzymes spécifiques.

Il existe donc à l'intérieur de chaque plaque un équilibre complexe entre les métalloprotéinases et leurs inhibiteurs qui déterminent l'activité protéolytique existant au sein de la lésion.

Lorsque l'activité va franchement dans le sens d'une protéolyse, il y a possibilité de fragilisation de la matrice extracellulaire de la chape fibreuse favorisant la rupture.

- l'embolisation par fragmentation du thrombus et migration en distale.
- l'occlusion qui est la complication redoutée car souvent source de nécrose tissulaire en l'absence de circulation collatérale bien développée [24] (fig.5).

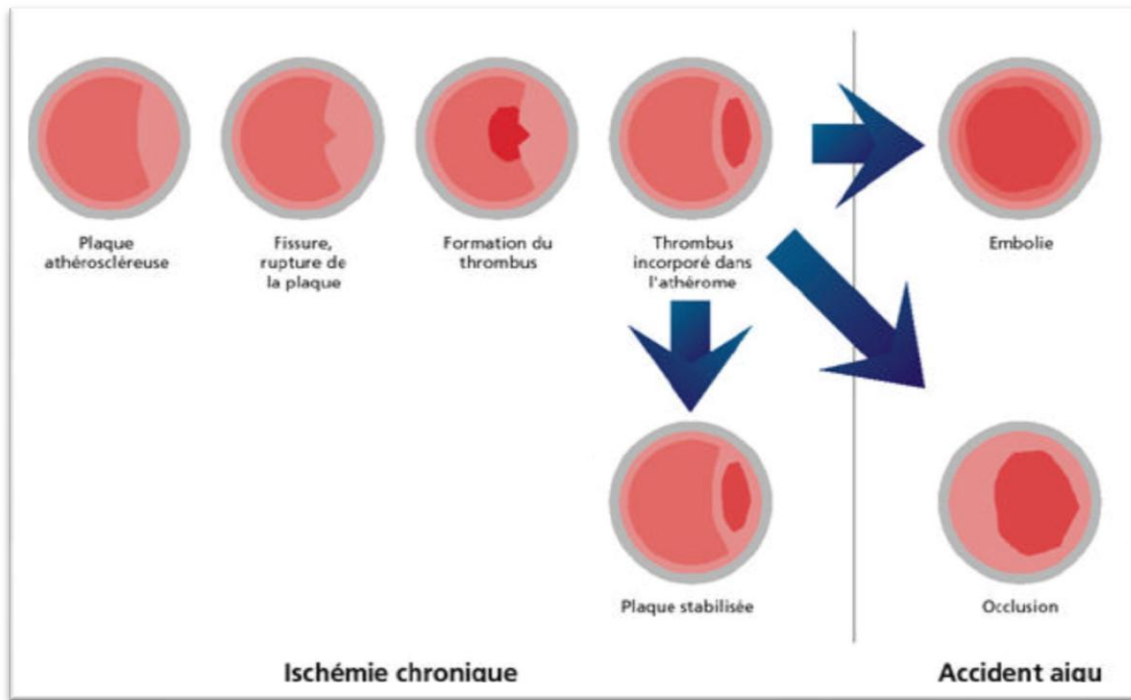


Figure 5 : Processus pathologique de l'athérothrombose [28].

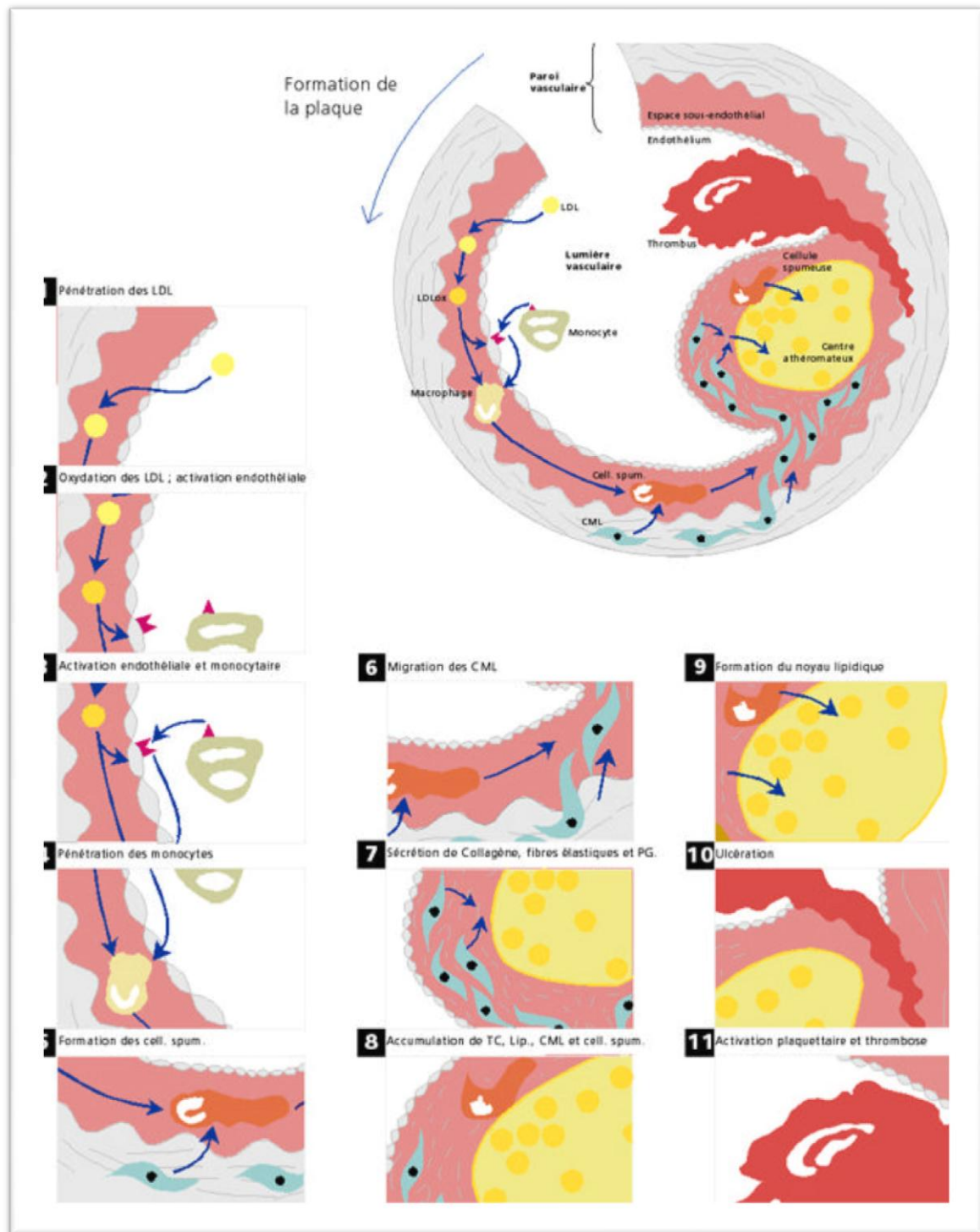


Figure 6: Formation de la plaque athéromateuse [28].

(CS : cellules spumeuses ; CML : cellules musculaires lisses ; LDL : Low Density Lipoprotein ; LDLox : LDL oxydée ; Lip. : lipides ; PG : protéoglycane ; TC : tissu conjonctif).



### **4- Classification de l'AOMI :**

La traditionnelle classification de Leriche et Fontaine décrit 4 stades:

- stade 1 : il correspond à l'absence d'un ou plusieurs pouls chez un patient

Asymptomatique ;

- stade 2 : il renvoie à la claudication intermittente ;

- stade 3 : il correspond désigne les douleurs de décubitus ;

- stade 4 : il correspond à la présence de troubles trophiques.

Cette classification porte à croire que ces stades se succèdent chronologiquement

Alors que nous avons vu qu'un patient asymptomatique peut passer directement en

Stade 4 lors d'une rupture de plaque.

Cette une classification qui est actuellement considérée comme obsolète [29].

### **5- Epidémiologie de l'athérosclérose :**

En France, 800 000 patients sont déjà pris en charge pour cette pathologie et il est estimé à 2 millions le nombre de personnes potentiellement atteintes [30].

#### **5-1 - La prévalence :**

De nombreuses études ont été réalisées ces 20 dernières années pour définir la prévalence de cette maladie évaluée à 1% avant 50 ans et à plus de 7% après 60 ans. Elle est trois fois plus forte chez l'homme avant 65 ans et identique dans les deux sexes au-delà de cet âge [31].

La prévalence serait en réalité sous évaluée car elle varie en fonction du mode de dépistage. La mesure de l'Index de pression systolique permet de la multiplier par cinq [32].

#### **5-2 - L'incidence :**

Plusieurs études ont étudié l'incidence de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs dans la population générale, permettant d'obtenir des chiffres aux alentours de 3/1000 (Tab.1).

**Tableau 1 : incidence de l’AOMI dans la population générale.**

ETUDES	LIEU	SUIVI (ans)	INCIDENCE ANNUELLE (‰)	
			HOMME	FEMME
<b>Ducimetière(1981)</b>	Paris	6	1,2‰	-
<b>Kannel(1985)</b>	Framingham	26	3,6‰	1,8‰
<b>Widmer(1985)</b>	Bale	5	8‰	-
<b>Bainton(1994)</b>	Bristol	10	3,1‰	-

### **5-3- l’AOMI en médecine générale :**

Les données de l’observatoire de médecine générale de la Société Française de Médecine Générale [2] classent l’AOMI en 45ème position dans la fréquence des problèmes de santé pris en charge en médecine générale pour les patients de 70 à 80 ans en 2007. Il s’agit de 3,6% de ces patients.

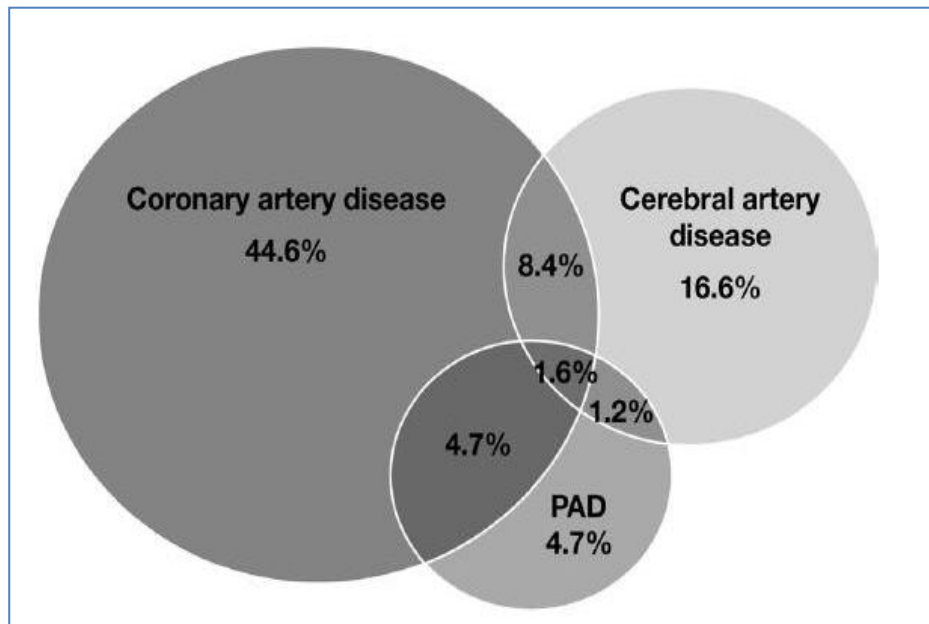
### **5-4- Relation entre l’AOMI et les autres maladies cardio-vasculaires :**

Il existe une corrélation entre les accidents vasculaires cérébraux (AVC), les atteintes coronariennes et l’AOMI. Les facteurs de risque de ces pathologies sont identiques ainsi que leur physiopathologie. Plusieurs études montrent que l’AOMI asymptomatique représente un marqueur prédictif important et indépendant de morbi-mortalité cardiovasculaire, après ajustement sur l’âge et des différents facteurs de risque cardio-vasculaire.

La prévalence d’une autre localisation asymptomatique de la maladie cardiovasculaire paraît importante chez les patients avec un IPS inférieur à 0,9.

- Dans l’étude ARIC (Association pour la Recherche Inter- Culturelle), les hommes dont l’IPS était inférieur à 0,9 avaient 4 à 5 fois plus de chance de faire un accident vasculaire cérébral ou un accident ischémique transitoire que les patients avec un IPS normal [33].

- L'étude REACH (en Registrement, Evaluation, et Autorisation des substances Chimique), étude prospective, observationnelle, menée sur 2 ans (2003-2004) dans 44 pays, incluait 67888 patients âgés de plus de 45 ans et porteurs d'une maladie cardio-vasculaire avérée coronarienne, cérébrale ou des membres inférieurs. Cette étude retrouvait une association d'au moins 2 pathologies vasculaires dans 15,9% des cas [34] (Fig. 7).

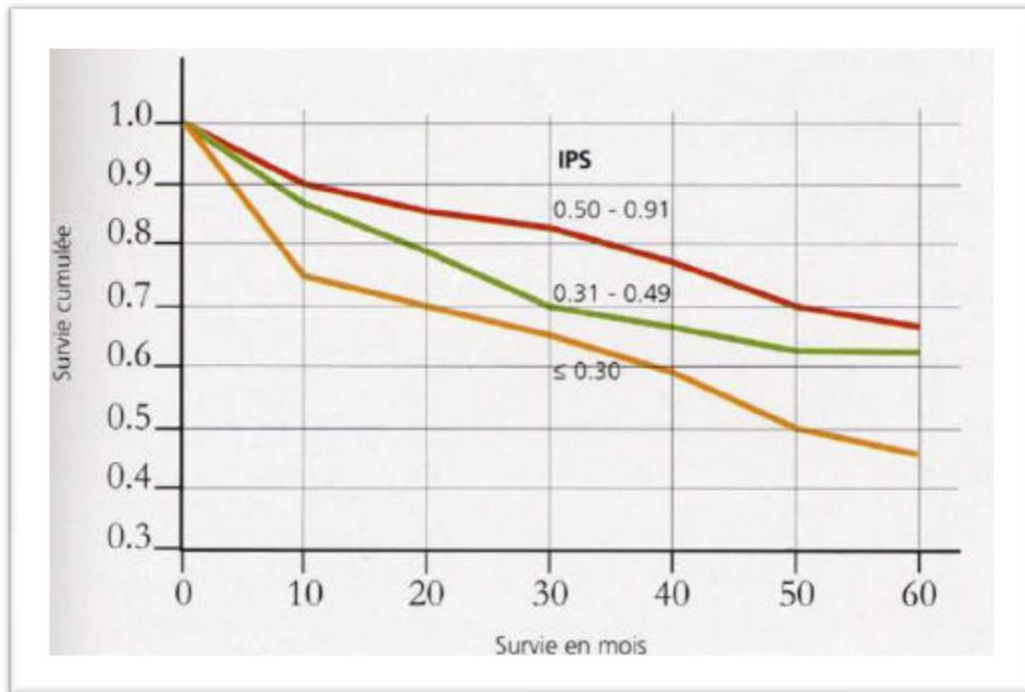


**Figure 7: Relation entre AOMI et autres pathologies vasculaires selon l'étude REACH (PAD = Periphéric Artery Disease).**

Les patients atteints d'une AOMI (IPS < à 0,9) ont une incidence annuelle d'infarctus du myocarde de 3%, soit un risque deux à trois fois plus élevé par rapport à une population du même âge. La morbi-mortalité à cinq, dix et quinze ans était évaluée respectivement à 30%, 50% et 70%. Parmi eux, 40 à 60% décédaient d'une pathologie coronarienne, 10 à 20% des patients décédaient d'un AVC et dix pour cent décédaient d'autres pathologies vasculaires (anévrismes de l'aorte rompus, ischémie mésentérique...). Seulement 20 à 30% de ces individus ne décédaient pas d'une pathologie cardio-vasculaire [35].

- L'étude « *Cardiovascular Health Study* » montrait que parmi des patients porteurs d'une maladie cardio-vasculaire connue, un IPS inférieur à 0,95 majorait le risque de morbi-mortalité à six ans [36].

- L'étude *Limburg Study* montrait que la diminution de 0,1 de l'IPS était reliée à une augmentation de 10% du risque d'évènements cardio-vasculaires. Par ailleurs, le taux de décès à sept ans était de 10,9 % en l'absence d'AOMI, de 25,8 % en cas d'AOMI asymptomatique et de 31,2 % en cas d'AOMI symptomatique [37]( fig.8).



**Figure 8 : Mortalité cardiovasculaire en fonction de l'IPS [38].**

Dans une méta-analyse (neuf études incluses), Doobay essaya d'évaluer les qualités de l'IPS comme marqueur pronostic de survenue d'événements morbides ou mortels d'origine cardiovasculaire chez des sujets n'ayant pas d'antécédent coronarien ni ischémique cérébral [39]. Chez les sujets à risque cardiovasculaire traditionnel faible, un IPS inférieur à 0,8-0,9 avait une spécificité de 88% et une sensibilité de 41% pour prédire la survenue d'un événement cardiovasculaire.

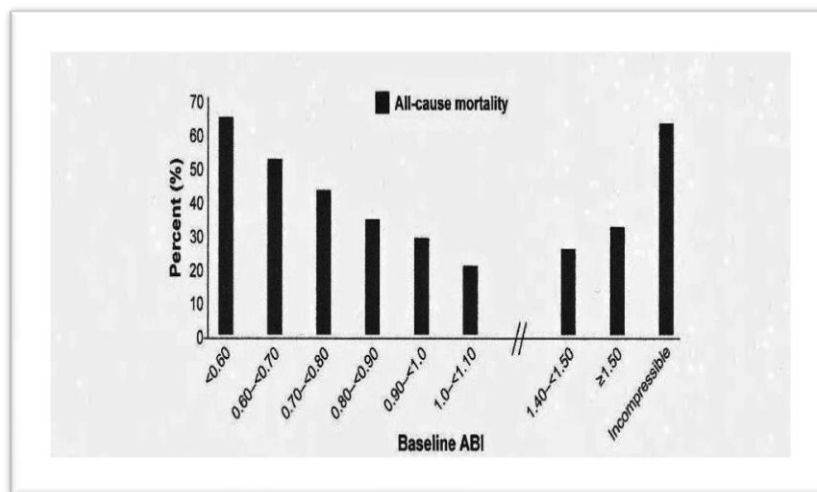
En détaillant les pathologies il observait que les sensibilités, spécificités et rapports de vraisemblance de l'IPS pathologique étaient respectivement de :

Dans le cadre de l'étude observationnelle *The Cardiovascular Health Study*, Newman A.B. et al. ont pratiqué une évaluation médicale initiale, avec entre autres la pratique d'une mesure de l'IPS, chez 5888 personnes âgées de  $\geq 65$  ans [40]. Un contact a été établi tous les 6 mois avec chaque patient afin d'évaluer la survenue de décès et d'évènements cardiovasculaires. Parmi les patients porteurs d'une maladie cardiovasculaire préexistante, le taux de mortalité à 6 ans était estimé à 32,3% en cas d'IPS<0,9 et à 21% en cas d'IPS>0,9 (p=NS). Parmi les patients sans maladie cardiovasculaire connue, ce taux de mortalité était estimé à 25,4% en cas d'IPS<0,9 et à 8,7% en cas d'IPS>0,9 (p<0,001). Le risque relatif de décès cardiovasculaire en cas d'IPS<0,9 a été évalué, après ajustement sur les différents facteurs de risque, à 1,52 (IC95% :1,05-2,22) pour les patients porteurs d'une

maladie cardiovasculaire préexistante, et à 2,03 (IC95% :1,22-3,37) en l'absence de maladie cardiovasculaire initiale ( $p < 0,01$ ).

Plus récemment, une méta-analyse incluant 9 études prospectives a montré qu'un patient avec un IPS bas avait globalement un risque de décès cardiovasculaire multiplié par 5,6, un risque d'insuffisance coronarienne multiplié par 2,53 et d'accident vasculaire cérébral multiplié par 2,45 [41].

Il existe une forte corrélation entre les événements cardiovasculaires, la mortalité et le niveau de l'IPS (fig.9).



**Figure 9: Mortalité toutes causes en fonction de la valeur initiale de l'index de pression systolique [42] [43]. (ABI= Ankle-Brachial Index = IPS).**

En 1996, à l'issue d'une étude de cohorte, Leng G.C. et al. ont montré que l'IPS combiné à l'évaluation des facteurs de risque cardiovasculaire, améliorait la prédiction des événements cardiovasculaires comparé à l'évaluation simple de ces facteurs [44]. Une méta-analyse de 16 études de cohorte, a montré que l'intégration de l'IPS dans le score de Framingham, dans le cadre de l'estimation du risque cardiovasculaire global, améliorait les performances de ce score et permettait de reclasser 19% des hommes (principalement vers une catégorie de risque inférieure) et 36 % des femmes (principalement vers une catégorie de risque supérieure) [45].

Pour les sujets au profil fortement suspect d'athérosclérose, un IPS inférieur à 0,8- 0,9 avait une spécificité de 85% et une sensibilité de 38% pour prédire la survenue d'un événement cardiovasculaire.

Dans l'étude GetABI, la mortalité à cinq ans pour l'ensemble des pathologies vasculaires était de 23,9 % chez les patients avec une AOMI symptomatique, de 19,1 % chez les asymptomatiques et de 9,4 % chez les patients sans AOMI [46].

## 6 – Les facteurs de risque de l’AOMI :

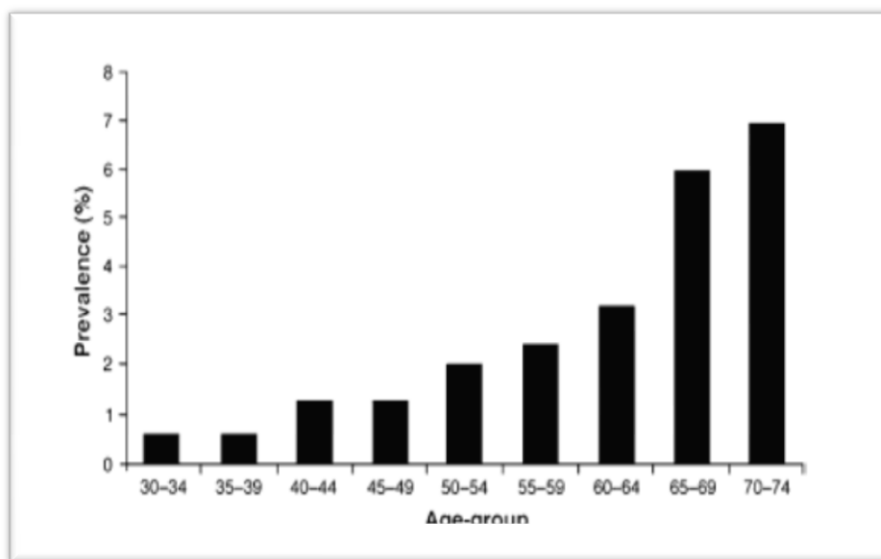
En termes de facteurs de risque d’AOMI la plupart des facteurs de risque classiques de maladies cardiovasculaires (âge, tabagisme, diabète, HTA) sont des facteurs de risque indépendants d’AOMI [47, 48,49] (fig.16). Ils sont donc associés à une plus grande efficacité du dépistage de l’AOMI et doivent être pris en compte dans la pratique clinique. Ils sont une condition associée à une augmentation de l’incidence d’une maladie avec un lien supposé causal. Il existe les facteurs de risque modifiables et les facteurs non modifiables.

### 1- Les facteurs de risque de l'AOMI:

#### 1-1 Les facteurs non modifiables:

➤ **L'âge:**

L'incidence de l'ICC (Ischémie Critique Chronique) est maximale pour la tranche d'âge 70 – 79 ans, et la prévalence est multipliée par 4 au – delà de 80 ans. Le risque d'artérite des membres inférieurs augmente avec l'âge (fig.10).



**Figure 10: Prévalence de l’AOMI en fonction de l’âge [50].**

Les données retrouvées sur la prise en charge de l'AOMI en médecine générale en France confirme cette progression avec l'âge (Fig. 11).

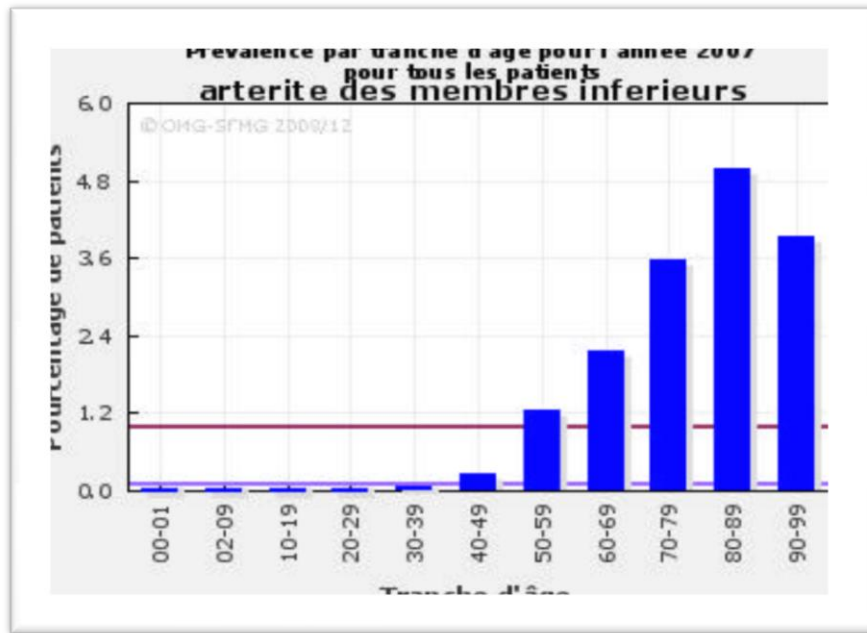


Figure 11: Répartition par tranche d'âge des patients pris en charge pour AOMI [51].

➤ **Le sexe:**

La prévalence de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs est plus importante chez l'homme que chez la femme. Cet écart est d'autant plus important que les populations étudiées sont jeunes [50]. Le sexe ratio homme /femme est d'environ 1,5 [52]. Il semble exister des différences de manifestations de la maladie entre les genres: une étude récente a montré que les femmes avaient un risque plus important que les hommes d'avoir des lésions fémorales – poplitée, un risque plus élevé d'occlusion ainsi que d'avoir une atteinte de plusieurs étages. Les hommes présenteraient plus de lésions sous – gonales isolées [53].

➤ **L'origine ethnique**

D'après l'étude GENOA (Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy), les patients de race noire ont un risque plus élevé d'être artéritiques. Cette augmentation n'est pas expliquée par une augmentation des autres facteurs de risque d'athérosclérose [54].

**1-2 les facteurs modifiables:**

➤ **Le tabac:**

L'étude de Framingham en 1993 montrait que l'incidence de la claudication intermittente est plus élevée chez les fumeurs âgés de 45 à 64 ans (hommes) et au-delà de 65 ans (femme) avec un odds-ratio de 3,2 [55]. L'Edinburg Artery Study en 1988, étude randomisée, a sélectionné 1592 patients âgés de 55 à 74 ans avec une claudication intermittente déterminée par un IPS > 0,9 et des signes

cliniques [56]. Elle retrouvait un risque relatif d'être Artérielle, 7 fois plus important chez les patients fumeurs que chez les patients non fumeurs. Le tabac est le facteur de risque le plus important d'apparition et de progression de l'AOMI [57,58,59]. La Sévérité de l'AOMI augmente avec le nombre de cigarettes fumées [57] et la poursuite de l'intoxication tabagique chez les patients artériels augmente le risque d'ICC, d'amputation, et d'intervention chirurgicale [60,61]. L'intoxication tabagique ne doit pas être considérée comme un facteur de risque à réponse binaire, fumeur ou non fumeur. Ses conséquences dépendent de deux paramètres essentiels à quantifier: la durée et l'intensité de l'intoxication tabagique qui seront exprimées en paquets/années [62]. L'athérosclérose tabagique atteint en priorité les artères de gros et moyen calibres à fortes résistances périphérique. Le rôle du tabagisme est majeur dans l'AOMI 90% des sujets atteints sont de gros fumeurs. La recherche systématique d'une claudication intermittente reste indispensable chez tous les fumeurs à forte consommation à partir de 40ans [63].

### ➤ **Le diabète:**

Selon l'étude Hoorn, les patients diabétiques possédaient un risque multiplié par 2 à 4 de développer une AOMI [64]. Selon l'étude de Framingham, le risque de claudication augmentait de 3,5 chez les hommes et de 8,6 chez les femmes diabétiques. Parmi les diabétiques, 20% d'entre eux présentaient une artérite [65]. Le risque de développer une AOMI est proportionnel à la sévérité à la durée du diabète [66]. Celui – ci multiplie par 4 à 5 le risque d'ICC [67], et par 7 à 15 celui de subir une amputation majeure [68]. La proportion de diabétiques parmi des patients en ICC est de 30%.

### ➤ **L'obésité:**

Le risque majeur de maladie cardiovasculaire et métabolique est principalement lié à la localisation abdominale de la graisse; les adipocytes viscéraux sont responsables de la production et de la sécrétion d'hormone induisant des modification métaboliques importantes à l'origine d'effet athérogènes (dysfonction endothéliale, augmentation des marqueurs de l'inflammation) [69].

### ➤ **La dyslipidémie:**

dans l'ICC L'étude de Framingham a montré que l'augmentation du taux de cholestérol total augmentait avec l' incidence de la claudication [70]. Les études Whitehall et Speedwell Prospective Heart retrouvaient une corrélation entre le taux de LDL cholestérol et l'existence d'AOMI [71,72]. L'hypertriglycéridémie augmente le risque de progression de l'AOMI vers l'ICC [73] et l'augmentation du taux de lipoprotéine A est associée à une augmentation de la mortalité [74].



### ➤ **L'hypertension artérielle:**

La corrélation entre HTA et artérite est moins importante que pour d'autres pathologies cardiovasculaires telles que les AVC et les atteintes coronariennes. Néanmoins, plusieurs études se contredisent :

L'étude de Framingham retrouvait une augmentation du risque de claudication de 2,5 chez l'homme et de 3,5 chez la femme [65] ; l'atteinte clinique était corrélée à l'importance de l'HTA. Dans d'autres études, comme dans l'Edinburg Artery Study, le rôle de l'HTA était remis en cause [75]. L'association est moins forte que pour l'atteinte cérébrale ou coronaire [76]. Elle intervient surtout comme facteur de morbidité cardiovasculaire, en particulier lorsqu'elle s'associe au diabète [77].

### ➤ **L'hyperviscosité et l'hypercoagulabilité:**

La gravité de l'AOMI semble augmentée chez les patients porteurs d'une thrombophilie avec notamment plus d'échec de revascularisation [78].

## **2- Les nouveaux facteurs de risque biologiques:**

### ➤ **Hyperhomocystéinémie:**

L'homocystéine (Hcy) est un acide aminé soufré, découvert en 1932 par Du Vigneaud lors de son étude sur la chimie des acides aminés soufrés [79,80].

Cet acide aminé n'est pas retrouvé dans la structure des protéines, mais il constitue un intermédiaire important dans la fonction de donneur de méthyle de la méthionine (un acide aminé essentiel) et dans le métabolisme de ce dernier vers les autres acides aminés soufrés comme la cystéine (un acide aminé non essentiel).

L'homocystine constitue la forme dimérique oxydée de l'Hcy présente de manière permanente dans les milieux biologiques, car l'oxydation est spontanée et rapide (fig. 12).

Notre organisme synthétise environ 20 mmole par jour d'Hcy mais une

concentration très faible se retrouve dans le sang [81]. Dans le plasma humain, moins de 1% est présent sous une forme libre réduite, alors que 10 à 20% est sous une forme de disulfure mixte d'Hcy-cystéine et d'Hcy [82] et qu'environ 70 à 80% est lié aux protéines, principalement l'albumine [7].

L'homocystéinémie est, donc, le taux plasmatique total de toutes les formes d'Hcy après libération de l'Hcy par des réducteurs [83].

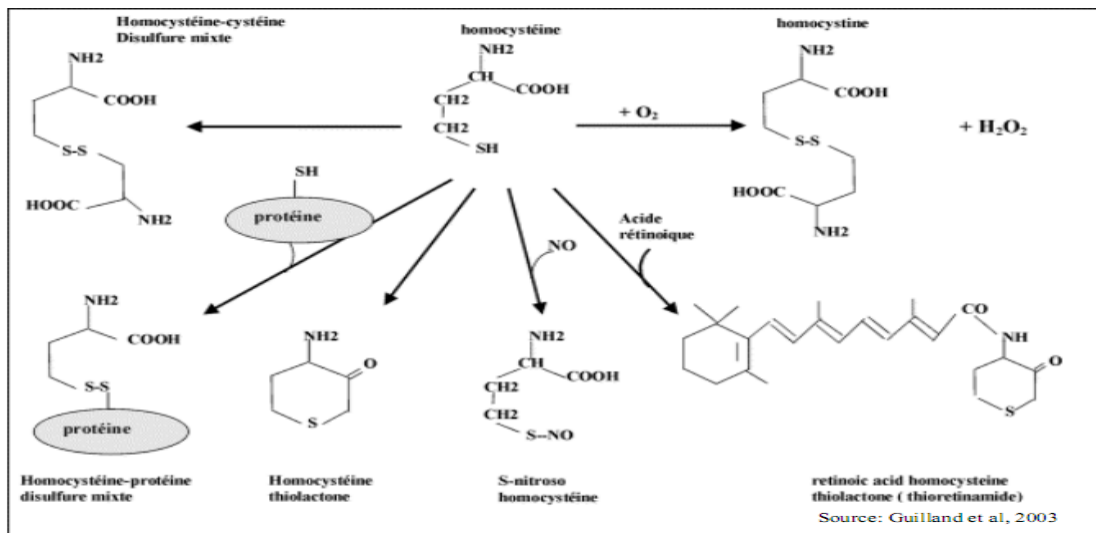


Figure 12: formule chimique de l'Hcy, de ses formes circulantes et de ses dérivés[83].

### ❖ Métabolisme de l'homocystéine et l'hyperhomocystéinémie:

Le métabolisme de l'homocystéine, acide aminé soufré issu de la méthionine, est schématisé dans la figure 13. Sa régulation est assurée par plusieurs systèmes enzymatiques : cystathionine bêta synthétase (CBS), méthionine synthase (MS), Méthylène-tétrahydrofolate-réductase(MTHFR), en présence de cofacteurs vitaminiques : folates, vitamines B6 et B12 Cela explique qu'un déficit enzymatique ou une carence en cofacteurs vitaminiques puisse être responsable d'une hyper – Homocystéinémie dont la sévérité dépend de l'étiologie. Une insuffisance rénale entraînant un défaut d'élimination de l'homocystéine peut également être en Cause. Physiologiquement, la concentration plasmatique d'homocystéine est en moyenne de 10 µmol/l. Elle est plus élevée chez l'homme que chez la femme, et augmente avec l'âge et la ménopause. La plupart des études retiennent pour seuil pathologique des valeurs de 15 µmol/l[84]. Chez les sujets de sexe féminin, l'homocystéinémie s'élève significativement après la ménopause. La classification de Kang et coll. [85] définit trois niveaux d'hyperhomocystéinémie (fig.13):

- modérée (15 à 30 µmol/l)
- intermédiaire (30 à 100 µmol/l)
- sévère (>100µmol/l)

En cas d'interprétation équivoque d'une valeur à jeun, un test de surcharge à la méthionine (100 mg par kg de poids corporel per os), permet de mieux identifier le stade de l'hyperhomocystéinémie [86].

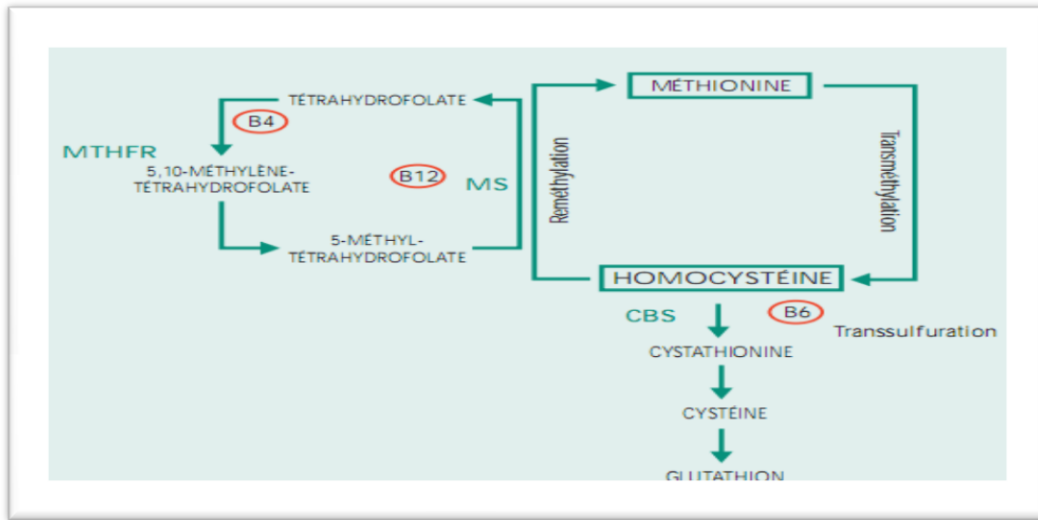
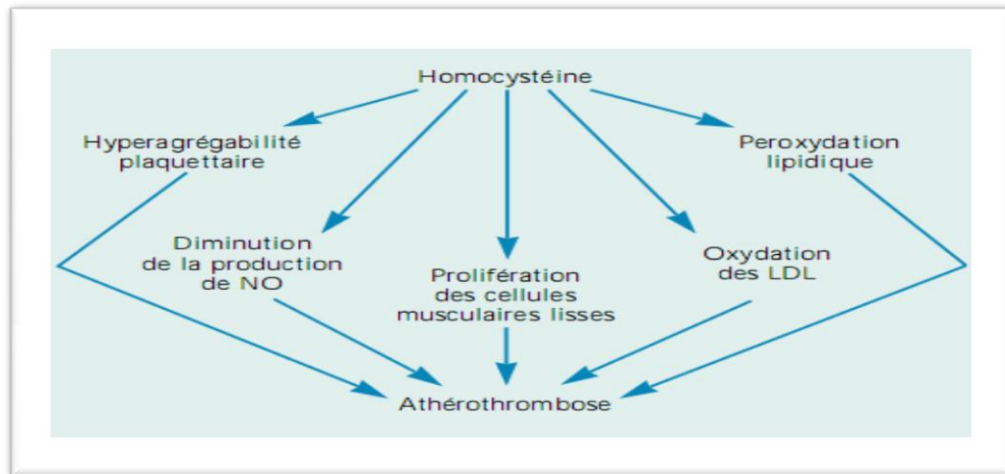


Figure 13: Métabolisme de l'homocystéine [84].

### ❖ Relation entre homocystéine et athérombose:

Les mécanismes de l'effet athérombotique de l'homocystéine sont multiples (fig. 14). Les expériences réalisées chez l'animal et les expérimentations in vitro ont montré que l'homocystéine induisait une dysfonction endothéliale qui pourrait être liée en partie à la diminution de la production d'acide nitrique dans les cellules musculaires lisses. Cette inhibition entraînerait une activation des facteurs de transcription spécifiques, stimulant la prolifération des cellules musculaires lisses et conduisant, de ce fait, à une action mitogénique. L'homocystéine pourrait exercer une action cytotoxique directe par effet pro-oxydant, rattaché notamment à la production d'homocystéine thiolactone métabolite oxydé de l'homocystéine. L'homocystéine augmenterait la peroxydation lipidique, favorisant le développement de cellules spumeuses. Elle entraînerait une hyperagrégabilité plaquettaire et exercerait enfin des effets procoagulants en augmentant l'activité des facteurs V et XII et en inhibant l'expression de la protéine C et de la thrombomoduline (fig. 15) [84].



**Figure 14: Mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'effet athérogène de l'hyperhomocystéinémie [84].**

Les hyperhomocystéinémies modérées (15 – 30  $\mu\text{mol/l}$ ) sont le plus souvent d'origine nutritionnelle. Une concentration plasmatique insuffisante en vitamines B6 ou B12 ou en folates serait retrouvée chez deux tiers des patients porteurs d'une hyperhomocystéinémie. Le niveau des folates apparaît comme le principal déterminant de la concentration plasmatique d'homocystéine [87]. Une hyperhomocystéinémie modérée peut être observée dès que la concentration des folates est inférieure à 5  $\mu\text{mol/l}$ , ce qui correspond à des valeurs considérées comme normales. Des interactions entre gènes et environnement, ont été rapportées. Ainsi Kang et coll. ont identifié, en 1988, un variant thermolabile de la MTHFR, lié à une mutation ponctuelle de la région codante sur le site de liaison de l'enzyme (substitution d'une valine par une alanine). Chez les sujets présentant cette mutation, l'homocystéine peut être normale mais il existerait une plus grande sensibilité à la carence en folates [88]. Si le caractère indépendant du risque vasculaire lié à l'hyperhomocystéinémie semble clairement établi, il a été montré récemment [89] que le risque relatif de maladie vasculaire liée à l'hypertension ou au tabagisme était très augmenté chez les patients présentant une homocystéinémie supérieure à 12 $\mu\text{mol/l}$ . Il pourrait donc être particulièrement important de dépister et de corriger l'hyperhomocystéinémie chez les patients à risque cardiovasculaire.

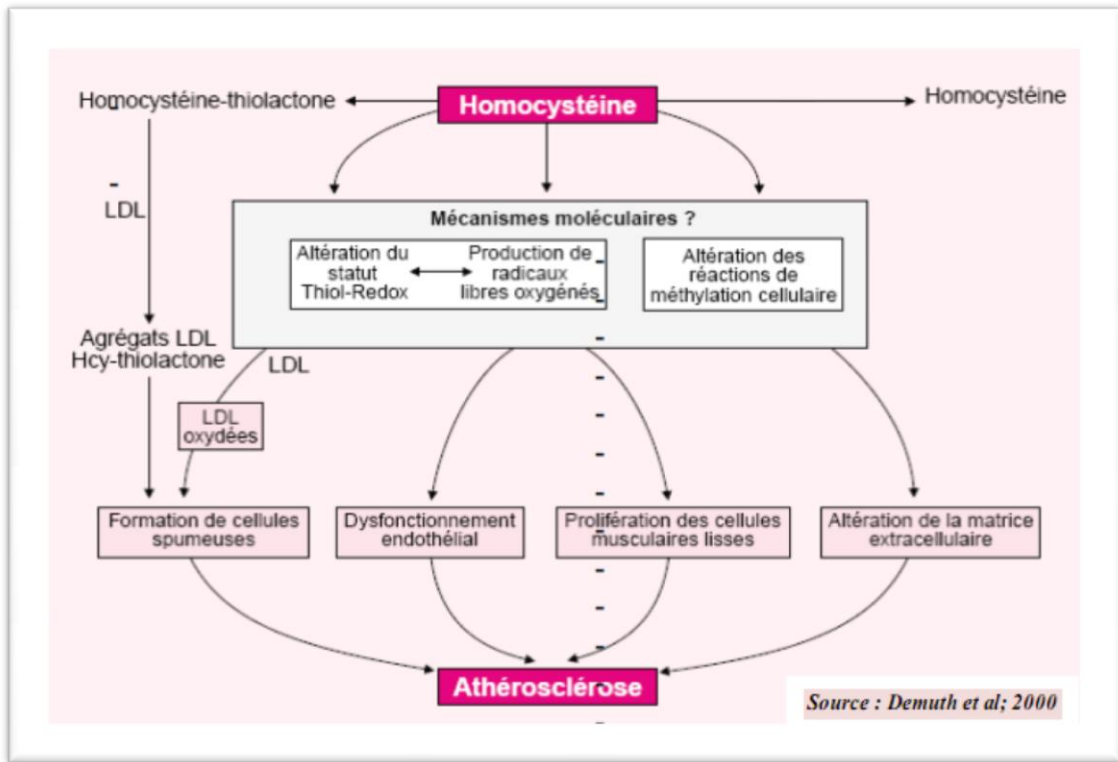


Figure 15: Action de l'Hcy dans l'athéromatose [90].

✓ **Les marqueurs de l'inflammation:**

Le taux de la CRP (Protéine C réactive) serait corrélé au risque d'être artéritique [91]. L'élévation de la protéine C – réactive (CRP) est associée à une augmentation du risque de développement de la maladie athéromateuse périphérique [62]. De l'intérêt grandissant pour les marqueurs de la réaction inflammatoire, en particulier pour la CRP, sont nées de nombreuses études épidémiologiques montrant une association entre un taux de CRP élevé et la survenue d'évènements vasculaires artériels [92]. Plusieurs facteurs de risque modifient la concentration de CRP. Elle augmente en particulier avec l'âge, le tabagisme, en cas d'HTA, l'obésité abdominale, en particulier dans le syndrome métabolique (SM), augmente la CRP par l'intermédiaire de la production de cytokines par le tissu adipeux.. L'association aux paramètres lipidiques est faible, en particulier après ajustement pour la corpulence. Du fait de l'association avec plusieurs facteurs de risque, une concentration élevée de CRP est rare en absence de tout facteurs de risque chez l'homme (44%) et la femme (10,3%) [75].

### ❖ **Le rôle de la CRP dans l'athérosclérose:**

Le rôle de la CRP dans l'athérosclérose est une connaissance récente et son taux de base doit être pris en compte dans l'évaluation du risque cardiovasculaire. L'importance de la réaction inflammatoire au cours de l'athérosclérose a été mise en évidence par des approches histologiques, des modèles animaux et des études épidémiologiques [93].

### ✓ **L'insuffisance rénale chronique:**

L'insuffisance rénale est de plus en plus suspectée comme facteur de risque de l'AOMI. Dans l'étude HERS (Heart and Estrogènes/Progestin Replacement Study), l'insuffisance rénale était un facteur de risque à part entière pour favoriser le développement de l'AOMI chez la femme ménopausée [94]. Elle augmente le risque de mortalité chez les patients porteurs d'une maladie artérielle périphérique [77].

### ✓ **Facteur thrombogénique "Fibrinogène":**

Le fibrinogène est une glycoprotéine soluble très abondante dans le plasma, de structure allongée, fibreuse et trinodulaire. Cette protéine de haut poids moléculaire (quelque 330Kda) est constituée par trois paires de chaînes polypeptidique: les chaînes A-alpha, B-béta et G gamma, liées entre elles par des ponts disulfures [95]. Le fibrinogène également appelé facteur I, est une protéine du plasma sanguin jouant un rôle important dans la coagulation du sang.

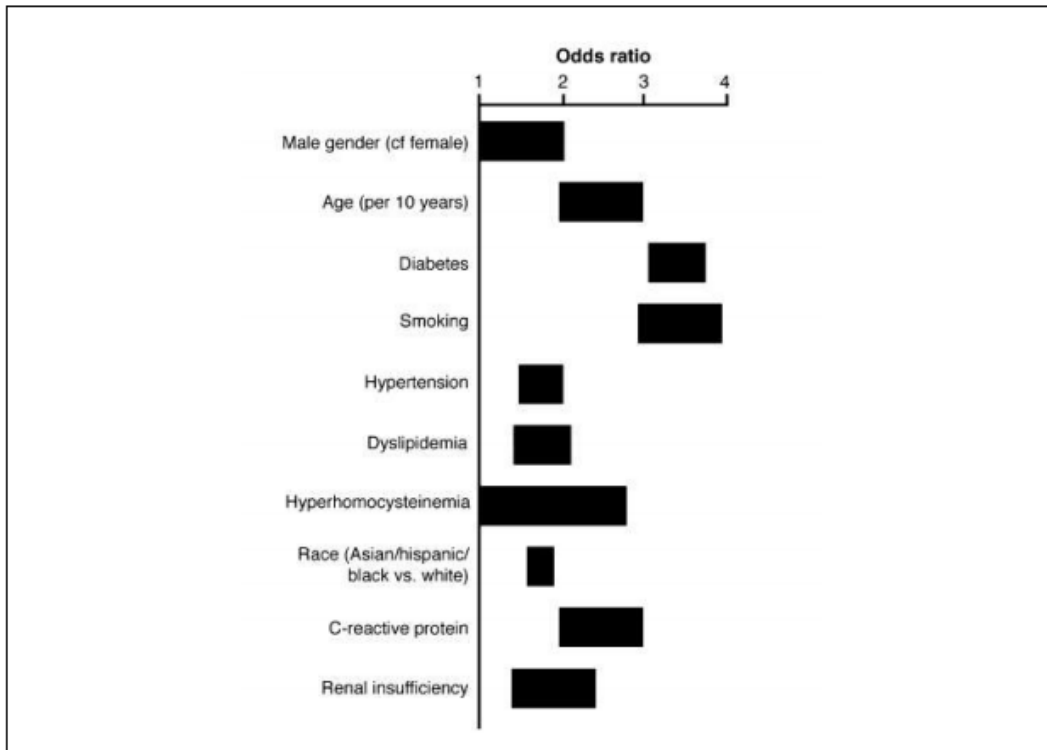
Chez les artériopathies, les taux de fibrinogène sont corrélés avec l'extension de la maladie artérielle périphérique, mais le fibrinogène est également un facteur de

Risque d'infarctus chez ces patients [96]. Le fibrinogène est un facteur de risque primaire et un facteur de risque secondaire, quelle que soit la pathologie artérielle initiale. Ce facteur prédit la mortalité aussi bien au décours d'un infarctus du myocarde, d'un accident vasculaire cérébral, que d'un artériopathie oblitérant des membres inférieurs [97].

### ✓ **Sédentarité:**

Une activité physique régulière peut significativement diminuer, dans le cadre d'une prévention primaire, le risque de maladie vasculaire et de mortalité. Le risque d'AVC est abaissé de près de 34% chez la femme et de près de 21% chez l'homme. Les effets bénéfiques sur la tension artérielle, sur le HDL-cholestérol, sur le poids et sur la tolérance au glucose y jouent très probablement le rôle

principal. Une activité physique modérée (par ex. jogging, marche rapide, vélo) d'au moins 30 minutes trois fois par semaine ou si possible même tous les jours est recommandée [98].



**Figure 16: Schéma récapitulatif des différents facteurs de risque de l'AOMI**

[99].

## 7 - Diagnostiquer une AOMI :

### 7-1- Reconnaître l'AOMI :

Le diagnostic positif d'une AOMI est évoqué sur des arguments cliniques : analyse de la symptomatologie présentée, contexte épidémiologique, données de l'examen clinique, et établi par la mesure de l'index de pression systolique de cheville (IPS) [100].

- **Interrogatoire :**

- ✓ **Les facteurs de risque et les antécédents cardiovasculaires :**

Le tabac et le diabète sont les deux facteurs de risque les plus impliqués dans l'AOMI. Il faut rechercher des signes en faveur d'une atteinte cardiovasculaire multifocale (carotides, coronaires).

### ✓ **La douleur de décubitus :**

Les douleurs de décubitus de l'AOMI ont comme caractéristiques d'être distales, de débiter par les orteils avant d'intéresser l'ensemble du pied, d'apparaître après un temps variable de décubitus d'autant plus court que l'insuffisance artérielle est sévère, d'être calmées par la mise en orthostatisme du membre, amenant le malade à se lever une ou plusieurs fois par nuit, puis l'obligeant à garder la jambe pendante. La position déclive permanente aboutit à la constitution d'un oedème qui va à son tour aggraver le déficit de perfusion. Ces douleurs sont très intenses, résistant volontiers aux antalgiques de niveau 1 et 2. Elles témoignent d'une ischémie permanente en rapport avec des lésions artérielles étendues, de pronostic grave et de prise en charge urgente [101].

### ✓ **Le contexte épidémiologique et les antécédents :**

L'athérosclérose étant la principale étiologie de l'AOMI, la recherche de ses facteurs de risque (item n°129) apporte des arguments diagnostiques et pronostiques (scores de Framingham et de l'ESC) Il en est de même de l'évaluation des antécédents cardio-vasculaires [102].

## **7-2- Examen clinique :**

### **7-2- 1- AOMI Asymptomatique :**

C'est l'expression de l'AOMI la plus fréquente.

Elle doit être systématiquement recherchée

- chez le diabétique, à partir de 40 ans
- chez les personnes de plus de 50 ans en présence de facteurs de risque d'athérosclérose
- chez tous les sujets de plus de 70 ans, ou en cas d'antécédents cardio-vasculaires personnels.

Chez le sujet asymptomatique, le diagnostic d'AOMI repose sur l'examen clinique (abolition d'un pouls ou présence d'un souffle) et la mesure de l'indice de pression systolique (IPS).

L'écho-Doppler artériel permet de préciser la topographie des lésions et de dépister un anévrisme associé [101].

### **7-2-2- La claudication intermittente :**

La claudication intermittente traduit l'ischémie musculaire à l'effort. Elle manque chez les patients qui ne marchent pas suffisamment pour atteindre le seuil de gêne ou de douleur.

Typiquement, elle correspond à une douleur à type de crampe qui survient progressivement au cours de la marche, dans un territoire musculaire précis, toujours le même pour un patient donné et le plus souvent le mollet. Cette douleur augmente avec la poursuite de l'effort de marche. Son intensité oblige le patient à s'arrêter. Elle disparaît en moins de 10mn à l'arrêt de l'effort et réapparaît à sa



reprise, après la même distance. On détermine ainsi une distance de marche. La topographie de la douleur oriente vers le niveau lésionnel artériel, toujours situé en amont. Le mollet est le plus souvent touché, correspondant typiquement à une lésion artérielle fémorale superficielle ou poplitée, mais parfois située plus haut. La claudication de la cuisse est plus rare, liée à une lésion iliaque ou fémorale commune ; la claudication fessière correspond à des lésions de l'artère iliaque interne ou commune. Enfin, la claudication du pied, souvent atypique est toujours d'origine jambière. Une dysérection peut être associée à la claudication en cas d'oblitération aorto-iliaque (syndrome de Leriche) [102]. L'analyse sémiologique de ce symptôme peut être rendue difficile :

La notion de douleur peut être au second plan, le patient insistant sur la fatigabilité à l'effort,

La distance de marche peut varier en fonction des conditions géographiques (terrain accidenté), météorologiques (froid et vent), ou physiologiques (période post prandiale).

Le seuil de perception de la douleur varie selon l'existence de pathologies associées (neuropathie diabétique) et l'anxiété du patient vis-à-vis de sa maladie. Le mode d'installation de la claudication est habituellement progressif mais il peut être brutal.

L'examen clinique doit comporter systématiquement le calcul de l'index de pression systolique (IPS) à la cheville. La mesure de l'IPS nécessite un appareil Doppler continu et un appareil de mesure tensionnelle [100,101].

L'IPS est le rapport entre la pression systolique à la cheville (artère tibiale postérieure et tibiale antérieure) et la pression systolique humérale :

- La valeur normale est comprise entre 0,90 et 1,30.
- Au-dessous du seuil de 0,9, le diagnostic d'AOMI est retenu.
- Au-dessus de 1,3, la mesure témoigne d'une incompressibilité artérielle et d'un risque cardiovasculaire élevé (sujet âgé, diabétique, insuffisant rénal chronique avec médiocalcose). Dans ce cas, la pression à la cheville ne peut pas être utilisée pour le diagnostic et la mesure de pression au gros orteil doit être réalisée.

Un IPS  $< 0,90$  ou  $> 1,30$  est un marqueur indépendant de risque de morbi-mortalité cardiovasculaire [101].

### **7-2-3- Ischémie critique :**

L'ischémie critique est définie par l'association de douleurs distales au repos ou de troubles trophiques depuis au moins 15 jours, avec une pression systolique  $\leq 50$  mmHg à la cheville ou à  $< 30$  mmHg à l'orteil, ou une mesure transcutanée d'oxygène (TcPO<sub>2</sub>) en décubitus  $< 30$  mmHg.

Cette situation clinique comporte un risque d'amputation de membre très élevé (35% à 6 mois), ainsi qu'un pronostic général très défavorable (25% de mortalité à 1 an). Les douleurs de décubitus sont:

- distales (orteils, avant pied)
- soulagées par la position déclive, amenant le malade à se lever une ou plusieurs fois par nuit, puis l'obligeant à garder la jambe pendante hors du lit.
- très intenses, résistant aux antalgiques de niveau 1 et 2 [100,102].

La position déclive permanente aboutit à la constitution d'un œdème du pied et de la jambe, qui aggrave le déficit perfusionnel. Les troubles trophiques sont :

- des ulcères hyperalgiques (sauf chez le diabétique), généralement de petite taille, creusant parfois jusqu'aux tendons ou l'articulation, localisés au niveau des orteils et des espaces interdigitaux, du dos et du bord du pied et du talon [102].

Une gangrène, une nécrose cutanée qui peut s'étendre à l'avant pied, voir à la jambe. Elle peut être soit sèche et limitée par un sillon net, soit humide, mal limitée, témoignant d'un processus infectieux associé (cellulite) notamment chez le sujet diabétique [100].

### **7-2-4- Ischémie aiguë :**

L'ischémie aiguë d'un membre correspond à une altération brutale de sa perfusion microcirculatoire nutritionnelle mettant en jeu sa viabilité immédiate. Elle résulte d'un processus embolique ou thrombotique au niveau des troncs artériels sus-jacents et peut survenir comme accident évolutif d'une AOMI [101].

Prise en charge de l'artériopathie chronique oblitérante athérosclérose des membres inférieurs (indications médicamenteuses, de revascularisation et de rééducation).

### **7-2-5- Amputation :**

- **Traitement de fond :**

L'amputé artériel reste un sujet à très haut risque cardio-vasculaire, auquel s'appliquent a fortiori les recommandations de prévention des complications cardiovasculaires correspondant aux stades moins sévères de la maladie.

- **Réadaptation :**

La prescription d'une prothèse doit être personnalisée en fonction de l'état du moignon et des capacités physiques et mentales du patient La prescription d'une prothèse à emboîture « contact total

» doit être préférée chez l'amputé fémoral capable d'en assurer seul le chaussage. Elle est de règle chez l'amputé de jambe.

L'entraînement préprothétique vise la préparation de l'état général du patient et de son membre amputé en vue de l'appareillage [100].

### **7-2-6- Troubles trophiques :**

Le stade IV est le stade ultime de la maladie où l'ischémie est tellement sévère qu'elle entraîne l'apparition de troubles trophiques. Les troubles trophiques sans plaies sont fréquents mais non spécifiques : peau mince, pâle, dépilée avec des ongles épaissis et striés. Les plaies et gangrènes sont graves car du fait de l'intensité des douleurs elles débilitent le malade, et ce sont des points d'entrée de l'infection locorégionale voire générale [101].

. Les ulcères surviennent spontanément ou à la suite d'un traumatisme. Ils siègent avec une nette prédilection au niveau des zones de frottement ou des points d'appui: orteil, dos et bord externe du pied, espace inter orteil, talon. Parfois se développe un ulcère à la face antérieure de la jambe dit ulcère suspendu. Ces ulcères sont généralement de petite taille, creusant jusqu'à l'aponévrose ou l'os sans tendance spontanée à la cicatrisation. Ils sont distinguables aisément des ulcères veineux peu douloureux siégeant au niveau de la malléole interne au sein de téguments pigmentés dans le cadre d'une insuffisance veineuse évoluée (antécédents de phlébite, varices) [102,101].

. La gangrène apparaît préférentiellement à l'extrémité d'un orteil ou au talon. Elle peut s'étendre à tout l'avant-pied voire à la jambe. Elle est sèche et limitée par un sillon net lorsqu'elle est dite sèche. La surinfection, responsable de la gangrène humide, est un risque évolutif majeur qui fait courir un risque d'extension de la gangrène. Elle est particulièrement fréquente chez le malade diabétique [102].

### **7-3- Examen complémentaire :**

✚ Examens complémentaires en cas de claudication artérielle :

#### **➤ Echo-doppler artériel :**

Cette méthode est à demander en première intention, car il permet d'obtenir des renseignements sur la morphologie des lésions (sténose, oblitération), leur topographie, leur retentissement hémodynamique (étude des vitesses circulatoires) et d'identifier des lésions menaçantes et la collatéralité. Il doit être effectuée de façon bilatérale et comparative, comprenant l'étude de l'aorte abdominale. Elle permet de planifier une éventuelle prise en charge chirurgicale conventionnelle ou end-vasculaire [100].

### ➤ **Test de marche :**

Ce test est indiqué pour différencier les douleurs d'origine non vasculaire et objectiver la distance de marche.

Il s'agit d'un test standardisé sur tapis roulant, avec une vitesse de 3,2 km/h et une pente de 12%.

L'épreuve est poursuivie jusqu'à ce que la symptomatologie douloureuse oblige le patient à s'arrêter, ce qui correspond à la distance maximale de marche.

L'épreuve de marche est associée à la prise de mesures de pression à la cheville à l'état basal, à l'arrêt de l'effort et en récupération. La chute des pressions après l'effort confirme l'ischémie à l'effort [100].

### ➤ **Autres méthodes d'imagerie :**

À ce stade une artériographie, un angioscanner ou une angio-RM sont effectués exclusivement en vue d'une éventuelle revascularisation, qui doit être discutée en concertation pluridisciplinaire.

Dans l'ischémie critique, on réalise systématiquement un angioscanner ou une angiographie par résonance magnétique ou une artériographie pour étudier les possibilités de revascularisation [100].

### 8- vitamine B12 :

La vitamine B12 est un micronutriment particulier développant déjà ses effets à des doses de quelques microgrammes. Le déficit en vitamine B12 est un phénomène courant. Il est moins le fait d'un apport insuffisant que d'une perturbation d'un mécanisme d'adsorption vulnérable en raison de sa complexité. Un déficit en vitamine B12 se traduit par de la fatigue, faiblesse, essoufflement, nausées, constipation, flatulence, perte d'appétit et perte de poids, Anémie de Biermer, glossite, douleurs neurologiques, troubles de la concentration et de la mémoire associés à un déficit de l'attention. La vitamine B12 est par ailleurs un important partenaire métabolique de l'acide folique, si bien qu'un déficit en vitamine B12 affecte toujours le métabolisme de l'acide folique. Le lait et les produits laitiers contribuent pour une grande part à la couverture des besoins quotidiens en vitamine B12 [103].



#### 8-1-Structure chimique :

C'est la seule vitamine à contenir des ions cobalt, d'où son nom de "cobalamine" (cbl).

La vitamine B12 est une macromolécule comportant un noyau corrine presque plan, formé de quatre molécules de pyrrole, au centre duquel se trouve un atome de cobalt, et d'une structure benzimidazole – ribose –acide phosphorique liée à ce noyau (fig.17).

L'ion cobalt situé au centre du noyau corrine peut fixer divers substituant :

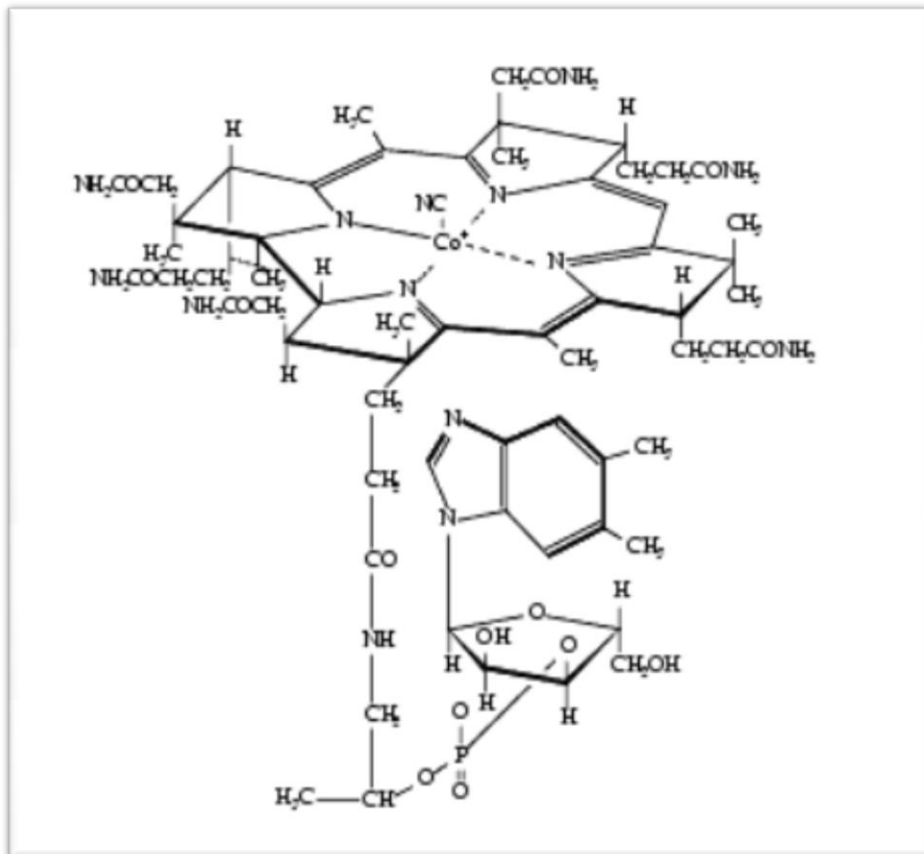
- a) Le cyanure, dans ce cas on obtient la cyano-cobalamine
- b) Le groupe hydroxyle, et on obtient l'hydroxo-cobalamine
- c) Le groupe méthyl, et on obtient la méthyl-cobalamine

Un résidu adénosyle, le 5 – déoxyadénosyl, et on obtient l'adénosyl-cobalamine.

Le cobalt présent au centre du noyau tétrapyrrolique peut se trouver sous différents degrés d'oxydoréduction, trivalente, divalente ou monovalente. Dans l'hydroxo-cobalamine, le cobalt est à l'état trivalent [104,105].

Les dérivés oxydés sont les plus stables : cyano-cobalamine et d'hydroxo-cobalamine sont les formes thérapeutiques. Ces formes oxydées sont les plus susceptibles d'interagir avec d'autres molécules

voire d'être inactivées par ces dernières. Ainsi l'absorption de protoxyde d'azote lors d'une anesthésie général peut révéler une MB (maladie de Biermer) par inactivation de la cbl par oxydation irréversible du cobalt. Les réactions biochimiques faisant intervenir les coenzymes de la cbl sont alors inactivées et les patients ayant une prédisposition à l'AP (anémie pernicieuse) peuvent développer ainsi la maladie après une anesthésie.



Vitamine B12 OU Cobalamine

**Figure 17:** la structure chimique de la vitamine B12 [104].

### 8- 2- Caractéristiques :

- Elle est sensible à la lumière.
- Elle est détruite par la chaleur en milieu acide ou basique mais résiste à la chaleur en milieu neutre.
- Elle résiste à l'oxydation.
- Elle est très soluble dans l'eau mais peu soluble dans l'alcool et les solvants organique [106,104].

### 8-3- Rôle:

La vitamine B12 est le cofacteur de deux types de réactions enzymatiques essentielles :

- L'isomérisation: les isomères sont des composés chimiques qui possèdent les même atomes mais disposés en miroir.
- La transméthylation : transfert d'un groupement méthyl.

Ces deux types de réaction ont des rôles majeurs en ce qui concerne les processus métabolique suivants:

- ✓ La réplication: la vitamine B12 débarrasse l'acide folique (méthyle-tétrahydrofolate) de son groupe méthyl et le transforme en tétrahydrofolate (THF), or ce THF est utilisé par les cellules pour la synthèse de l'ADN. En l'absence de vitamine B12, le THF se raréfie, la synthèse d'ADN se ralentit et les cellules se voient bloquées au milieu de la réplication. Ce phénomène est particulièrement sensible pour les globules rouges.
- ✓ L'hématopoïèse: dans la moelle osseuse, la vitamine B12 intervient dans la maturation et la multiplication des globules rouges. En cas de déficit en vitamine B12, l'insuffisance de la multiplication cellulaire aboutit à une augmentation de la taille des cellules produites, ce qui donne naissance dans le sang à des globules rouges géants, appelés mégaloocytes.
- ✓ L'intégrité du système nerveux: une carence en vitamine B12 entraîne une démyélinisation du système nerveux.
- ✓ L'efficacité du système immunitaire, et en particulier la sécrétion d'anticorps.
- ✓ La synthèse de la méthionine: la vitamine B12 transfère son groupe méthyl à l'homocystéine et la transforme ainsi en méthionine, acide aminé très utilisé par l'organisme. Le métabolisme homocystéine-méthionine constitue un mécanisme central. La méthionine (après avoir été activée) sert d'important fournisseur de groupes méthyl pour la synthèse des neurotransmetteurs, de l'ADN et de l'ARN. Elle se transforme pour cela en homocystéine. Le processus de régénération de la méthionine dépend de la présence d'acide folique et de méthyl-cobalamine (en tant que coenzyme). À défaut d'apports suffisants de vitamine B12(ou d'acide folique) l'homocystéine s'accumule dans les cellules et le déroulement des processus métaboliques dépendants de la méthionine est perturbé. Par ailleurs, l'absence de la réaction provoquant la transformation de l'homocystéine en méthionine conduit à un déficit d'importants métabolites de l'acide folique. C'est ainsi qu'un déficit en B12 conduit indirectement à un déficit en acide folique [106].

### 8-4- Besoins et apports:

Les cobalamines sont apportées exclusivement par l'alimentation. Le régime occidental amène 3 à 30 mg de vitamine B12 par jour. Les besoins quotidiens sont de 2 à 5 µg selon l'association française de sécurité sanitaire des aliments (L'AFSSA) [106].

L'apport couvre largement les besoins quotidiens de 2-5 µg/jour chez l'adulte

Les réserves en vitamine B12 de l'organisme sont considérables (3 à 4 mg), suffisantes pour 3 à 5 ans, et localisées surtout aux niveaux hépatique, cardiaque et splénique [107].

#### Source en µg pour 100 g [106]:

- foie de bœuf 1100
- foie de mouton 650
- foie de veau 600
- rognons de bœuf 350
- foie de volaille 200
- huitres 150
- sardine 100
- fromage frais 80
- thon 40

Pendant la grossesse 0.1-0.2 µg de cobalamine par jour est transféré au fœtus . C'est pourquoi les femmes enceintes nécessitent des suppléments de cobalamine de 0.5 µg / jour.

Pendant la période d'allaitement 0.4µg de cobalamine passe chaque jour dans le lait maternel; on recommande donc un complément journalier de 1µg/jour.

La quantité de cobalamine apportée par l'alimentation dépasse souvent la dose recommandée, mais ce sur-apport est sans risque [103].

### 8-5- Métabolisme de la vitamine B12:

La vitamine B12 est synthétisée par les micro-organismes, d'où sa présence en grande quantité dans les protéines animales alors que le règne végétal en est presque dépourvu [104,105].

La vitamine B12 arrive à l'estomac liée à des protéines animales puis s'en dissocie sous l'action de la pepsine et de l'acide chlorhydrique (HCl) pour se lier à la protéines R qui est une glycoprotéine appelée encore cobalophiline ou haptocorrine produite par les cellules pariétales gastriques et les glandes salivaires. Une partie de la B12 se lie déjà dans l'estomac au facteur intrinsèque (FI) qui est essentiel pour



stabiliser la protéine et la protéger contre la lyse hépatique. Mais faiblement en présence de la protéine R qui a une grande affinité pour la vitamine B12 plus que le Fl [108,109].

La vitamine B12 est libérée de la protéine R dans l'intestin par les protéases pancréatiques pour se lier à nouveau au Fl. Le complexe Fl-cbl se fixe sur un récepteur endocytyque dénommé cubiline, protéine de 460 kDa, localisée sur la membrane apicale de la bordure en brosse de l'iléon. Le récepteur permet l'internalisation dans l'iléon distale du complexe Fl-cbl. Ensuite, la vitamine B12 est liée à une protéine porteuse dite transcobalamine (TC), encore appelée parfois trans-cobalamine II (les protéines R s'appelaient aussi TC I et III). C'est une protéine de poids moléculaire de 38 kDa, elle est retrouvée aussi dans le liquide céphalorachidien, dans le sperme et le milieu interstitiel [105,108]. Ce complexe TC-cbl passe alors dans le sang portal et la TC délivre la vitamine B12 à la moelle osseuse et aux autres tissus par un processus d'endocytose via un récepteur spécifique synthétisé par les cellules. La TC subit en majorité une digestion lysosomiale, alors que les cobalamines intracellulaire sont transformées en forme active: méthyl-cobalamine et adénosyl-cobalamine par réduction de l'atome de cobalt de l'état trivalent à l'état divalent puis monovalent.

La synthèse de la méthyl-cbl a lieu dans le cytoplasme alors que celle de l'adénosyl-cbl a lieu dans la mitochondrie. Les formes réduites de la vitamine B12 peuvent alors fixer des radicaux mono carbonés à l'intérieur de la cellule. La TC délivre également une grande partie de la vitamine B12 au foie qui est un organe de stockage essentiel [105,108].

Les réserves en vitamine B12 sont estimées entre 2 et 3 mg. Alors que les besoins quotidiens sont estimés selon l'AFSSA (Association française de sécurité sanitaire des aliments) et ASG (American society of geriatry) de 2 à 5 µg ce qui explique le délai de 3 à 6 ans qui sépare le début de la carence en vitamine B12 des premiers signes cliniques. Ce délai dépend directement du stock hépatique en vitamine B12, du cycle entéro-hépatique (les cobalamines excrétées dans la bile sont réabsorbées au niveau duodénal) et de l'épargne réalisée par la mégaline. Celle-ci est un récepteur présent au niveau du tube contourné proximale qui permet la réabsorption presque totale de la vitamine B12. Par ailleurs, entre 1 et 5 µg de cobalamine libre est absorbée tout le long de l'intestin par une diffusion passive ce qui explique la possibilité d'administrer la vitamine B12 Par voie orale lors d'une anémie de Biermer [106].

L'élimination de l'excès de cobalamines se fait dans la bile, les urines, les sécrétions salivaires et gastriques et la desquamation cellulaire [104].

Le métabolisme de la vitamine B12 est résumé dans le schéma ci-dessous (fig. 18).

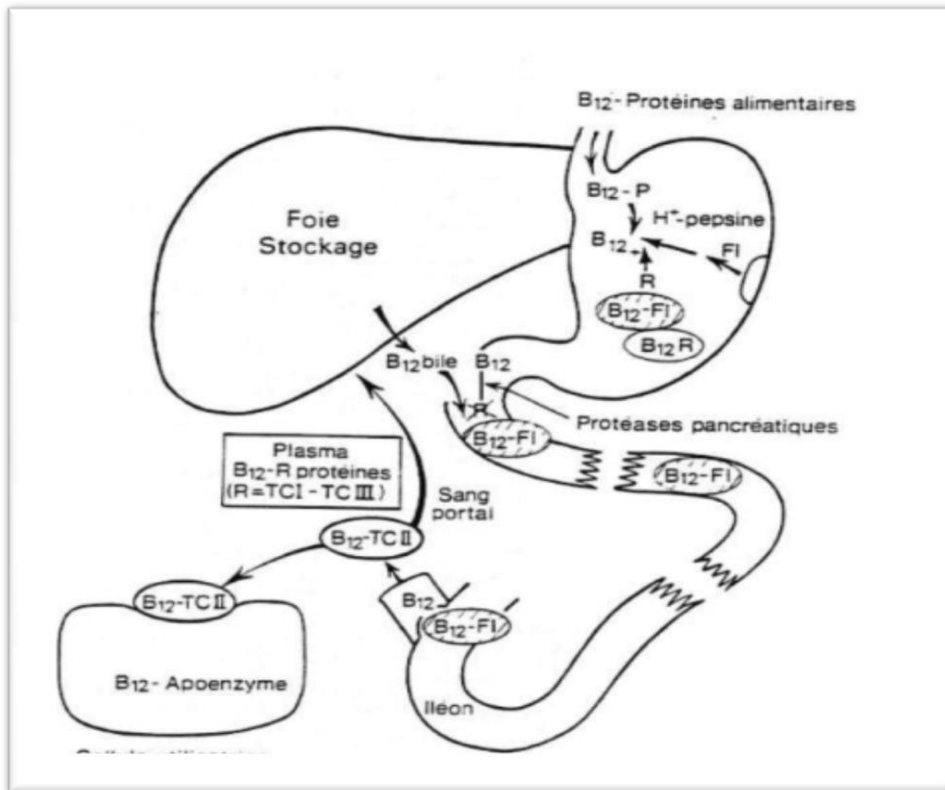


Figure 18: Métabolisme de la vitamine B12 [110].

### 8-6- Mode d'action de la vitamine B12:

La vitamine B12, à l'instar de l'acide folique, agit comme "donneur de méthyl". Ce processus, appelé méthylation, intervient dans plusieurs mécanismes importants de l'organisme, dont le métabolisme énergétique, et le fonctionnement des systèmes immunitaires et nerveux. En fait, les donneurs de méthyl contribuent à la production de nombreuses substances biochimiques au cerveau, agissant favorablement sur les fonctions cognitives, l'humeur, l'énergie et le sommeil. Or, la capacité de méthylation de l'organisme chute avec l'âge, ce qui contribue à la dégradation de la santé [111].

### 8-7- Effet métabolique:

La vitamine B12 est essentielle à deux réactions métaboliques: la méthylation de l'homocystéine méthionine et la conversion du méthylmalonyl CoA en succinyl) (fig. 19).

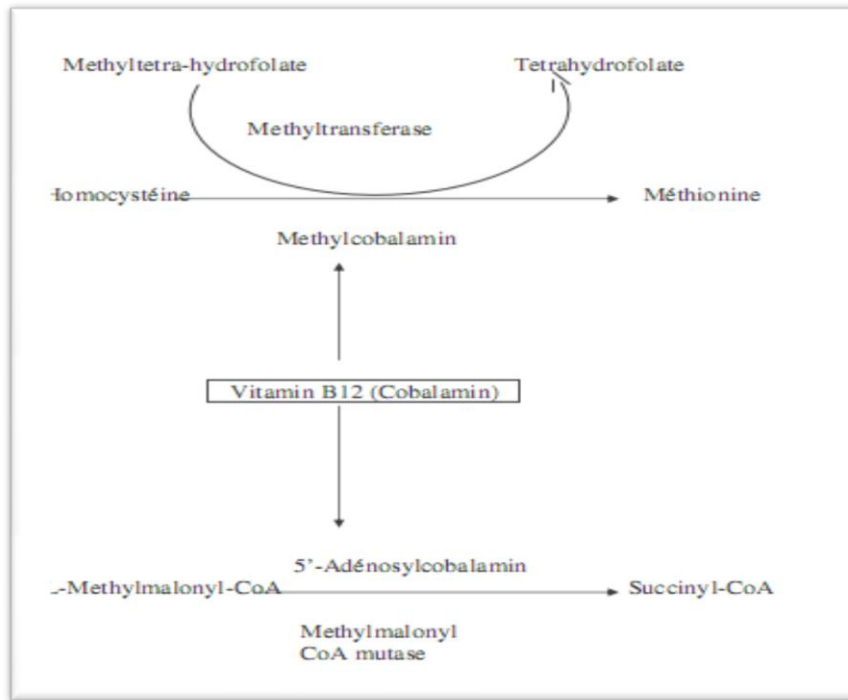
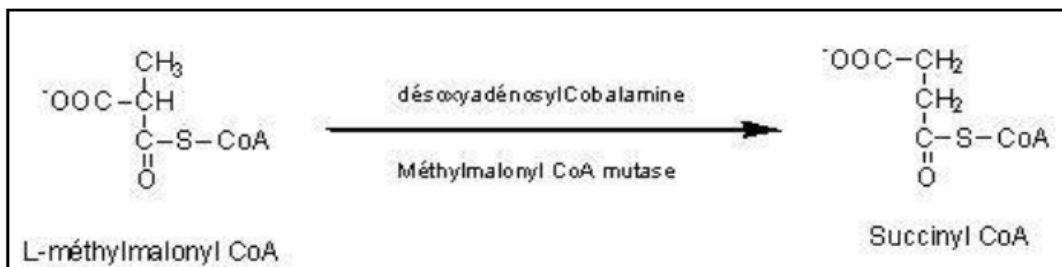


Figure 19: les deux réactions métaboliques de la vitamine B12 [112].

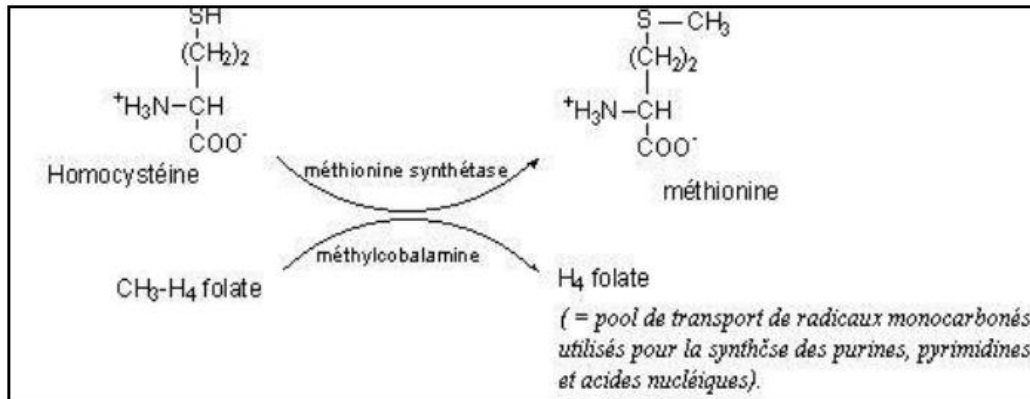
Après leur transport plasmatique les cobalamines se retrouvent dans le cytoplasme des cellules sous forme d'hydroxo-cobalamines, puis seront converties en coenzymes actifs pour jouer un rôle dans le transfert de radicaux monocarbonés

### 1- Conversion de l'acide méthylmalonique en acide succinique:



Si carence en vit B12, accumulation de méthylmalonyl CoA et augmentation sérique et urinaire de l'acide méthylmalonique, qui serait impliqué dans les complications neurologiques des carences en vit B12.

**2- Conversion de l'homocystéine en méthionine et du méthyl – THF en THF.**



Si carence en B12 : accumulation de méthyl-THF aux dépens des autres coenzymes foliques, et carence relative en THF avec ralentissement des réactions folate-dépendantes. Notamment la conversion acide uridylique ; acide thymidylique nécessaire à la synthèse d'ADN ne s'effectue plus, réaction clé expliquant les effets de la carence en vitamine B12 sur la synthèse de l'ADN [107].

**8-8- Interrelations métaboliques de la vitamine B12 et des folates:**

- Carence en folates: absence de N5N10 méthylène THF, ce qui empêche la synthèse du thymidylate et donc de l'ADN.
- Carence en B12: empêche la transformation du N5 méthyl THF en THF, qui à terme ne permet plus la formation de N5N10 méthylène THF pour la synthèse du thymidylate (fig. 20).

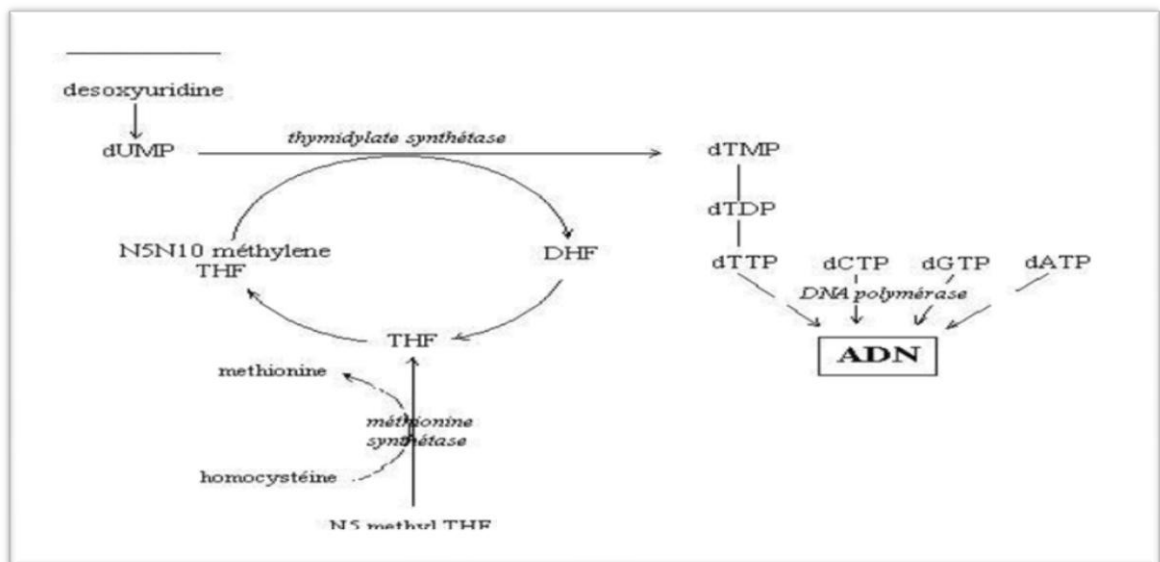


Figure 20: La relation métabolique entre la vitamine B12 et des folates [107].

### 8-9- Fonctions des cobalamines associées aux folates:

Les folates (vitamine B9) et les cobalamines (vitamine B12), vitamines du groupe B, ont une fonction de coenzymes qui, avec des enzymes spécifique, transportent des radicaux monocarbonés, méthylène, formyle, méthyle... Les folates physiologiquement actifs sont des dérivés réduits de l'acide folique (acide ptéroylmonoglutamique), forme non physiologique mais utilisée en thérapeutique en raison de sa stabilité. Les coenzymes foliques, tétrahydrofolate (THF) et autres, sont des ptéroylpolyglutamates réduits (fig.21).

Ils ont un rôle actif dans:

- 1) La biosynthèse de l'ADN, via la biosynthèse du thymidylate (enzyme: thymidylate synthase, coenzyme folique: méthylène THF).
- 2) La biosynthèse du noyau purine (enzyme: transformylase, coenzyme: 10 formylTHF).
- 3) Dans la synthèse de la méthionine (enzyme: méthionine synthase, coenzyme: méthylcobalamine, substrat donneur de méthyl:méthylTHF).

Les cobalamines (cbl) actives, méthylcbl et adénosylcbl sont des dérivés labiles, alors que l'hydroxocbl, présente en petites quantités dans le plasma, et la cyanocbl sont des formes stables utilisées en thérapeutique. La méthylcbl est impliquée avec les folates dans la synthèse de la méthionine, et l'adénosylcbl dans la conversion de l'acide méthylmalonique coA mutase. Les folates alimentaires sont des ptéroylpolyglutamates réduits, très labiles et détruits par la chaleur. Ils sont retrouvés dans le foie, les légumes verts, les fruits secs et frais, la levure de bière. Ils sont scindés au niveau du jéjunum proximale en monoglutamates sous l'effet d'une enzyme, la polyglutamate hydrolase puis convertis en méthylTHF, forme circulante prépondérante: le méthylTHF cède son radical méthyl pour la synthèse de la méthionine et devient alors le THF qui peut fixer des radicaux monocarbonés [105,108].

Il existe une circulation entéro-hépatique importante des folates, les folates biliaires étant réabsorbés par le même mécanisme que les folates alimentaires. Les protéines liant les folates sont présentes à la surface des cellules intestinales aussi bien que dans le lait, le foie et d'autres tissus mais leurs fonctions ne sont pas encore bien définies.

Les réserves de l'organisme en folates, 10mg environ, localisées pour la grande partie dans le foie, ne sont suffisantes que pour 4 à 5 mois compte tenu de besoins quotidiens estimés au moins à 200 µg et à deux fois plus au cours de la grossesse et à l'adolescence.

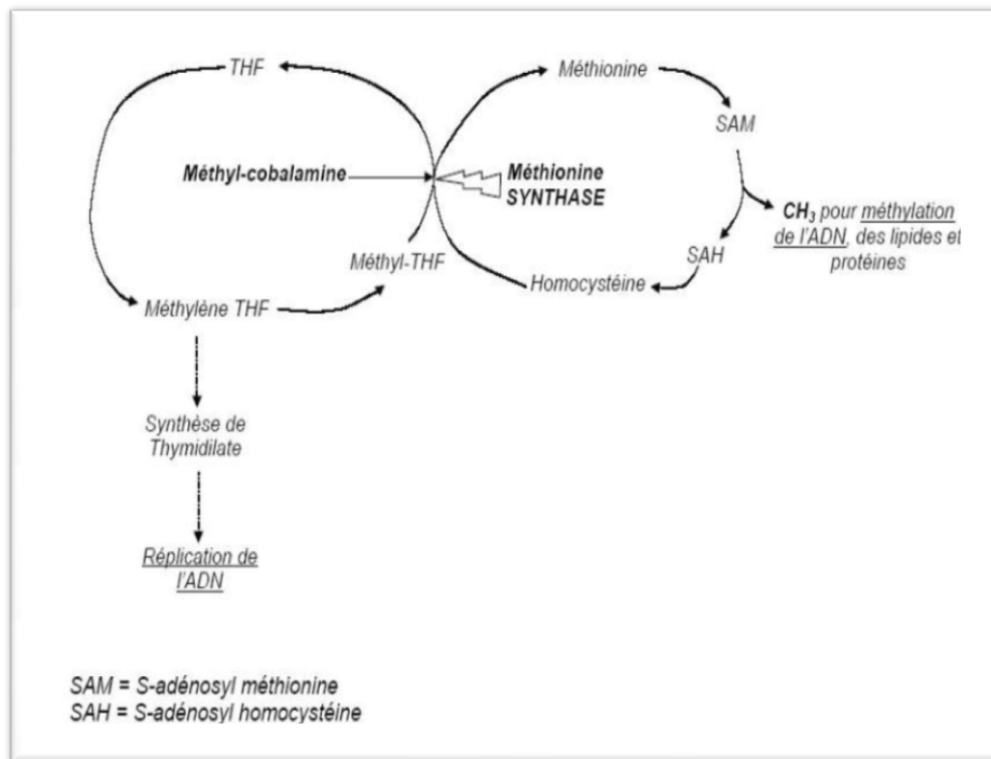


Figure 21: Réactions intracellulaires impliquant les folates et cobalamines [105,108].

### 8-10- Les variations physiopathologiques de la vitamine B12:

La carence en vitamine B12 est une des causes d'hyperhomocystéinémie 1. Cette dernière est actuellement reconnue comme étant un facteur de risque indépendant de maladie thromboembolique veineuse, avec un risque relatif relativement modéré de 1,5 à 2 selon les études. Cependant, les cas de thrombose veineuse avec carence en cobalamine bien documentés demeurent peu fréquemment rapportés dans la littérature [113, 114]. Cela serait dû au caractère modéré de l'hyperhomocystéinémie secondaire à la carence en vitamine B12, mais aussi en partie à une certaine méconnaissance de cette complication. La plupart des cas de carence en B12 révélés par une thrombose veineuse profonde rapportés dans la littérature sont en rapport avec une maladie de Biermer ou avec une insuffisance d'apport exogène. En pratique, une thrombose associée à une anémie arégénérative, une macrocytose ou une hémolyse et/ou à des manifestations neuropsychiatriques doit faire rechercher une carence en vitamine B12. Par ailleurs, la présence d'une homocystéinémie majeure (supérieure à 80 voire 100  $\mu\text{mol/L}$ ) doit faire rechercher d'autres causes associées comme l'insuffisance rénale, l'âge avancé, le déficit en folates et les dysthyroïdies, la mutation homozygote C677T de la méthyltétrahydrofolate réductase en plus des causes héréditaires comme les déficits d'autres enzymes impliquées dans la transformation de l'homocystéine en méthionine : cystathionine bêtasyntase, etc. [115]. Sur le plan thérapeutique, le

traitement de la thrombose secondaire à une carence en vitamine B12 fait appel à l'anticoagulation classique ainsi qu'à la supplémentation en cobalamine dont les modalités pratiques ne sont pas bien déterminées. Cette dernière aurait un rôle protecteur contre les récurrences thrombotiques [116].

L'athérosclérose et les accidents vasculaires ont été évoqués comme des manifestations associées à l'hyperhomocystéinémie due à la carence en vitamine B12. Le lien n'est toutefois pas encore bien documenté et reste actuellement discuté même s'il est séduisant sur le plan physiopathologique [117, 118]. En particulier, les différentes études d'intervention avec une supplémentation en vitamine B12 ne corroborent pas les données des études épidémiologiques. Théoriquement, l'hyperhomocystéinémie, même modérée, a des effets procoagulants sur les cellules endothéliales vasculaires, agit sur les cellules musculaires lisses vasculaires et favorise l'initiation et la progression des processus d'athéromatose. Toutefois, la supplémentation en vitamines B a été comparée au placebo et à une prise en charge standard dans huit essais cliniques menés auprès de 24 000 personnes, et les résultats montrent que cette supplémentation n'a pas eu d'impact positif sur l'infarctus du myocarde, l'accident cérébral vasculaire ou la mortalité cardiovasculaire

Dans le tableau 2, nous résumons les manifestations cliniques les plus importantes selon leur fréquence et la puissance de leur lien de causalité avec la carence en cobalamine.

**Tableau 2: Manifestations cliniques de la carence en vitamine B12.**

	Lien certain	Lien probable
Manifestations hématologiques	Anémie mégalo-blastique Thrombopénie Leucopénie Pancytopenie Hémolyse intramédullaire Pseudomicroangiopathie thrombotique <sup>a</sup>	
Manifestations neuropsychiatriques	Sclérose combinée de la moelle - Polynévrite - ataxie - Babinski Syndrome cérébelleux Atteinte des nerfs crâniens Troubles sphinctériens	Troubles cognitifs Dépression Troubles du sommeil
Manifestations épithéliales	Glossite de Hunter	Troubles digestifs Atrophie vaginale Infections urinaires Ulcères cutanés rebelles
Manifestations vasculaires	Thrombose veineuse profonde	Athérosclérose
Autres		Hypofertilité Avortements

Le rôle de la vitamine B12 comme principal déterminant nutritionnel de l'Hcy a été confirmé surtout dans les pays ayant un statut nutritionnel optimal en folates, après fortification des céréales en acide

folique [119]. Dans les pays industrialisés et les populations aisées, les apports nutritionnels en vitamine B12, présente principalement dans les aliments d'origine animale, sont généralement adéquats, excepté chez les végétaliens stricts qui ne consomment ni viandes, ni poissons, ni produits laitiers et chez les personnes âgées (5% des personnes âgées de 65 ans, 20% des plus de 80 ans) [120]. La carence en vitamine B12 est souvent liée à une absorption intestinale inadéquate qui conduit à une augmentation du taux d'Hcy sanguin [121]. La vitamine B12 agit comme un cofacteur qui catalyse la réaction de reméthylation d'Hcy en méthionine et cela en utilisant le 5-méthyltétrahydrofolate (CH<sub>3</sub>-THF) comme donneur de méthyle [7,119]. Donc en cas de déficience en B12, et cela même en présence d'un apport adéquat en folates, il y a une réduction de la voie de reméthylation de l'Hcy allant même jusqu'à une hypométhylation et à une déficience fonctionnelle en folates et c'est ce qui s'appelle "le piège à folates" [122]. Une méta analyse incluant 12 études cliniques montrant qu'une supplémentation de vitamine B12 (0,02 à 1 mg/jour) conduit à une réduction supplémentaire de 7% du taux d'Hcy outre 25% de réduction d'Hcy suite à une supplémentation de folate (0,5 à 5,7mg/jour) [123,124,125].



### **III- Matériels et Méthodes:**

#### **1- Population d'étude :**

La présente étude est transversale de type cas témoins, elle a duré 3 mois au niveau du CHU de Constantine et elle a porté sur deux types de population :

- Une population de 30 témoins présumés sains.
- Une population de 20 malades atteints d'AOMI.

Dans notre population il y a des sujets actifs et d'autres sédentaires, ainsi que des sujets fumeurs.

#### **❖ Recrutement des sujets :**

##### **• Les patients :**

Il s'agit des sujets des deux sexes atteints d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs avec ou sans complications diagnostiquée par le médecin spécialiste, âgés entre 37 ans et 84 ans et admis au niveau du service de médecine interne de CHU-C.

Les sujets qui ont été exclus de l'étude sont les artériopathies qui ont refusé de faire le prélèvement, plus l'insuffisance rénale.

##### **• Les témoins :**

Il s'agit des individus volontaires des deux sexes, âgés entre 27 ans et 57 ans présumés en bonne santé et habitants à Constantine et Mila. Exclues les témoins qui prennent des vitamines complémentaires.

#### **2- Méthodologie :**

##### **2-1 Questionnaire :**

Un questionnaire (Annexe 1) était rempli par nous-même après avoir consulté les dossiers de chaque patient ainsi qu'un interrogatoire pour les témoins.

Ce questionnaire nous a permis de nous renseigner sur l'identité du sujet (nom, prénom, âge, sexe.....) et de préciser l'existence ou non de certains facteurs de risque classiques tels que le poids, la taille (afin de calculer l'IMC), le diabète ; hypertension et l'hyperlipidémie.

### **2-2 Prélèvement sanguin :**

Un prélèvement sanguin a été effectué pour toute la population d'étude à jeun à l'aide d'un garrot et en position semi-assise au niveau de la veine du pli du coude, on met le sang prélevé de chaque sujet dans un tube héparine, et en place dans la glace pour le dosage de vitamine B12 et l'homocystéine. Après la centrifugation à 4000tr/mn pendant 15 minutes, on récupère le sérum dans un tube sec et en envoyé au laboratoire d'hormonologie CHU-C.

### **2-3 Enregistrement :**

Touts les prélèvements sont étiquetés soigneusement, portant le nom et le prénom du sujet ainsi que la numérotation d'enregistrement. Cette dernière est également inscrite sur un registre.

## **3- Dosage des paramètres biochimique :**

### **3-1La vitamine B12 :**

Le dosage de vitamine B12 a été réalisé au niveau du laboratoire d' hormonologie CHU – Constantine.

#### **❖ Principe biologique de la méthode de dosage par l'appareil ARCHITECT *i* System de laboratoire Abbott :**

Le dosage de la vit B12 se fait en deux étapes avec prétraitement automatisé des échantillons, pour la détermination du taux de vit B12 dans le sérum et le plasma humains, utilisant la technologie de dosage immunologique microparticulaire par chimiluminexence (CMIA) à protocole de dosage flexibles, appelée Chemiflex.

L'échantillon et les réactifs: R1(hydroxyde de sodium et cyanure de potassium), R2(alpha-monothioglycerol et EDTA) et R3(dicyanure de cobinamide) de prétraitement sont mis en présence .une partie aliquoté de l'échantillon prétraité est aspirée et transférée dans une nouvelle cupule réactionnelle (CR) .L'échantillons prétraité ,le diluant de dosage et les microparticules paramagnétiques recouvertes de facteur intrinsèque sont mis en présence .La vit B12 présente dans l'échantillon se lie aux microparticules recouvertes de facteur intrinsèque .Après lavage ,le conjugué B12 marqué à l'acridinium est ajouté dans un deuxième temps .

Les solutions de préactivation et d'activation sont ensuite ajoutées au mélange réactionnel et la chimiluminescence résultante est mesurée en unités relatives de lumière (URL) .Il existe une relation

inverse entre la quantité de vit B12 présente dans l'échantillon et les URL détectées par le système optique ARCHITECT i.

### ❖ Condition de conservation :

L'ARCHITECT B12 Reagent Kit doit être conservé entre 2 et 8°C en position verticale et peut être utilisé immédiatement après sa sortie du réfrigérateur (2 à 8°C).

Les réactifs sont stables jusqu'à leur date de péremption s'ils sont conservés et manipulés selon les indications du fabricant

### ❖ Prélèvement et préparation des échantillons pour l'analyse :

Les types de tubes d'échantillons suivant ont été vérifiés pour l'utilisation avec le dosage ARCHITECT B12 :

verre	Plastique
sérum	Sérum Séparateur sérum Séparateur plasma à l'héparinate de lithium Héparinate de sodium EDTA dipotassique

### ❖ Préparation des échantillons :

- homogénéiser soigneusement les échantillons décongelés en les passant au Vortex à une vitesse faible ou en les retournant 10 fois .Examiner les échantillons visuellement.

En cas d'apparition de couches ou de stratifications, continuer à mélanger jusqu'à ce que les échantillons soient visiblement homogènes.

- afin d'obtenir des résultats cohérents, les échantillons doivent être transférés dans des tubes pour centrifugeuse puis centrifugés à une vitesse  $>10\,000 \times g$  pendant 10 minutes avant l'analyse dans les cas suivants :

- ✓ Les échantillons qui contiennent de la fibrine, des globules rouges ou des particules en suspension
- ✓ Les échantillons qui ont été congelés puis décongelés.

-les échantillons centrifugés présentant une couche lipidique en surface doivent être transférés dans un godet-échantillon ou un tube aliquot. Veiller à transférer exclusivement l'échantillon clarifié sans substances lipémiques.

### ❖ **Conservation des échantillons :**

Les échantillons peuvent être conservés avec ou sans le caillot, les globules rouges ou le gel séparateur pendant

- 3 jours ou maximum à température ambiante ou
- 7 jours au maximum entre 2 et 8 °C.

Eviter de congeler et décongeler les échantillons plus de trois fois.

### ❖ **Lecture et interprétation des résultats :**

- Les résultats sont directement calculés par le système logiciel de l'appareil, préalablement calibré pour le dosage de la vitamine B12.
- Les valeurs des contrôles ont été validées
- Les résultats sont exprimés en pg /ml

### ❖ **Valeurs normales de vitamine B12 :**

Les résultats ont donné un intervalle de référence de **187 à 883 pg/ml (138 à 652 pmol/l)**, selon le prospectus des laboratoires ARCHITECT.

### **3-2 L'homocystéine :**

Le dosage de l'homocystéine a été réalisé au niveau de laboratoire de biochimie CHU-Constantine à l'aide de l'appareil L'IMMULITE 2000.

### ❖ **Principe biologique de la méthode de dosage :**

C'est un Immunodosage par compétition, L'IMMULITE 2000 réalise un cycle de prétraitement à bord des échantillons plasmatiques ou sériques par la solution de S-adenosyl-L -homocystéine (SAH) hydrolase et de dithiothreitol (DTT) dans un godet réactionnel ne contenant pas de bille.

Après une incubation de 30 minutes, l'échantillon prétraité est transféré dans un second tube contenant une bille de polystyrène revêtue de SAH et un anticorps spécifique de SAH. Pendant une

incubation de 30 minutes, le SAH modifié provenant de l'échantillon prétraité entre en compétition avec le SAH fixé pour se lier à l'anticorps anti -SAH marqué à la phosphatase alcaline. Le conjugué non lié est éliminé par lavage et séparation par ultracentrifugation.

Le substrat est ajouté et la procédure continue comme décrite pour les immunodosages classique dans le Manuel d'Utilisation.

Cycles d'incubation : 2×30 minutes ,2 positions d'incubation par dosage :

1godet pour le prétraitement ,1godet pour la réaction immunologique.

**Cycle 1** : Libération de l'homocystéine liée et transformation en SAH.

**Cycle 2** : Réaction immunologique.

**Temps de rendu du premier résultat** : 65minutes

**Volume nécessaire** : 15 µl de plasma ou de sérum

### ❖ Condition de conservation :

14 jours entre 2-8°C ou 6 mois à -20 °C

### ❖ Valeurs normales de l'homocystéine :

Les taux d'homocystéine peuvent varier avec l'âge, le sexe, le lieu géographique et les facteurs génétique, aussi il est important pour les laboratoires d'établir leurs propres valeurs de référence en fonction de la population locale .La littérature suggère un domaine de référence de **5 – 15 µmol/l** pour les hommes et les femmes adultes [126].

## 4- Etude statistique :

Pour notre étude nous avons utilisé les outils statistiques suivants :

- Présentation tabulaire
- Calcul de moyenne, écart type (utilisation de l'Excel 2007) et pourcentage.

### III- Résultats et discussion:

#### 1- Description de la population d'étude:

##### 1-1 Les sujets témoins:

Notre population témoin est composée de **30** sujets répartis en **13** sujets de sexe masculin soit **44 %** ayant un âge entre **27** et **57** ans et **17** sujets de sexe féminin soit **56 %** ayant un âge entre **28** et **53** ans,

##### 1-2 Les sujets malades:

Notre population malade est composée de **20** sujets répartis en **12** hommes soit **60 %** ayant un âge entre **37** et **76** ans et **8** femmes soit **40 %** ayant un âge entre **47** et **81** ans.

#### 2- Répartition de la population d'étude selon le sexe :

##### 2-1 Les témoins :

Tableau 03 : Répartition des sujets témoins selon le sexe.

Sexe	Effectif(N)	Pourcentage(%)
Homme	13	44
Femme	17	56
Total	30	100

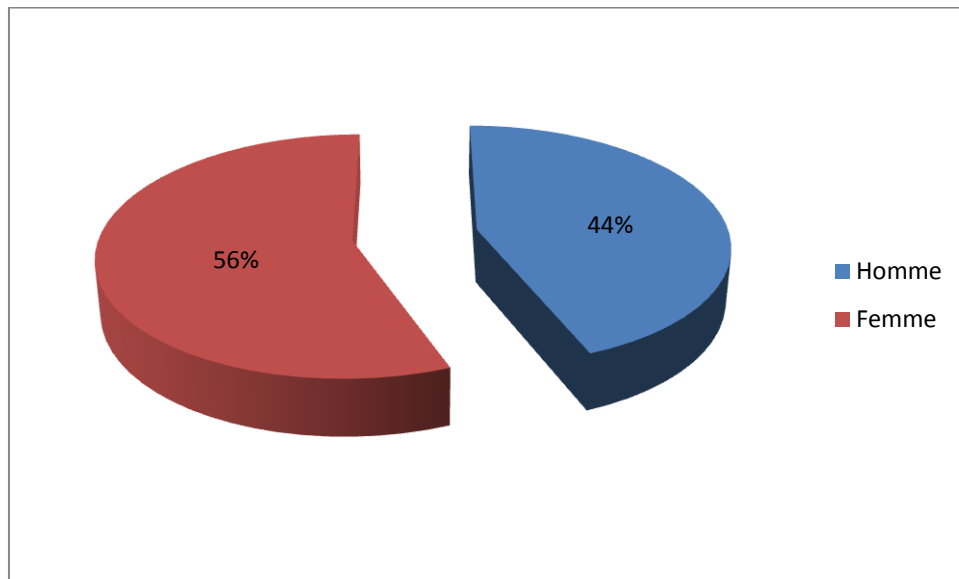
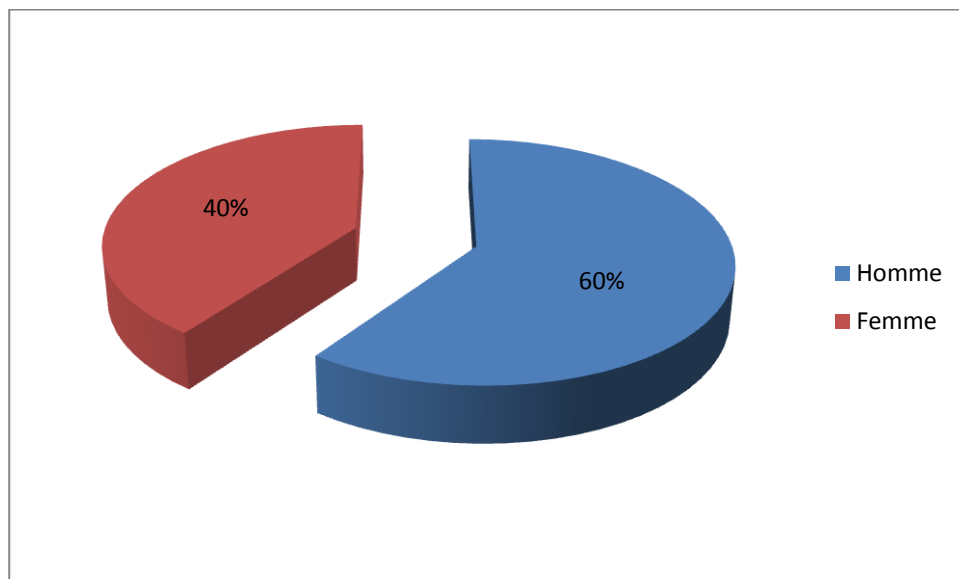


Figure 22 : Répartition des sujets témoins selon le sexe.

## 2-2 Les sujets malades:

Tableau 4: Répartition des sujets malades selon le sexe.

Sexe	Effectif(N)	%
Homme	12	60
Femme	8	40
Total	20	100



**Figure 23: Répartition des sujets malades selon le sexe.**

Nous rapportons dans notre étude une relative prédominance masculine dans la population malade avec 60% contre seulement 40% de femme, ce qui est en concordance avec les données admises dans la littérature où les sujets de sexe masculin sont plus exposés à l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs que le sexe féminin [127].

En effet ; l'AOMI touche deux hommes pour une femme chez les diabétiques, alors que ce ratio est de dix hommes pour une femme non diabétique selon l'étude de André Grimaldi and Coll (2004) [128].

Concernant la différence selon le sexe, il a été démontré que les hommes ont une augmentation moyenne de 1  $\mu\text{mol/L}$  de Hcy par rapport aux femmes, alors qu'aux États-Unis, cette augmentation était de l'ordre de 1,9  $\mu\text{mol/L}$  [129].

### **3- Répartition selon l'âge :**

#### **3-1 Les témoins :**

La moyenne d'âge de témoins est de **39,4  $\pm$  8,30** ans avec des extrêmes de **27** ans et **57**ans. La moyenne d'âge des sujets de sexe masculin est de **39,92  $\pm$  8,85** ans (**27 -57** ans), elle est à **39  $\pm$  8,12** ans pour les sujets de sexe féminin (**28 -53** ans).

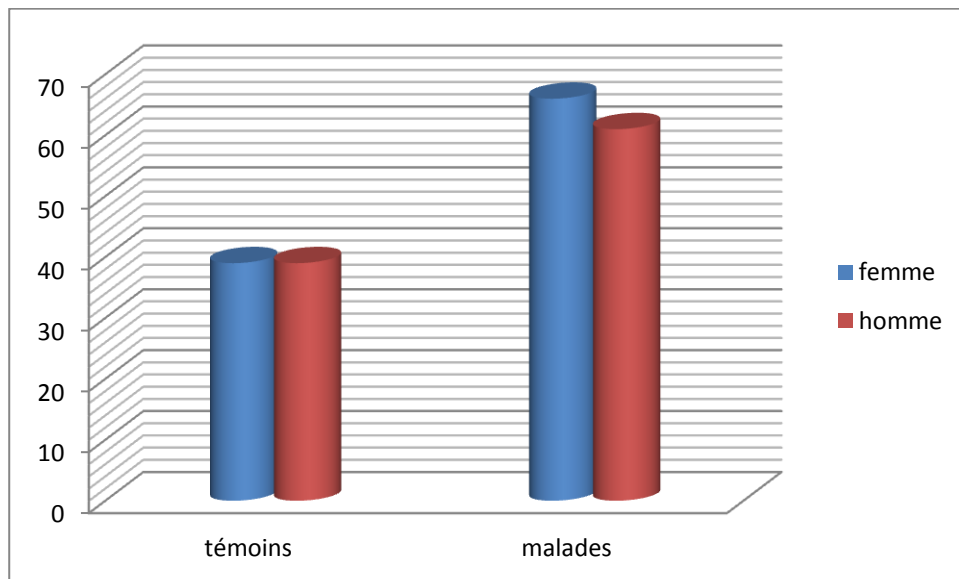
#### **3-2 Les malades :**

La moyenne d'âge de nos patients est de **63,25  $\pm$  12,57** ans avec des extrême allant de **37 -84** ans. La moyenne d'âge des sujets de sexe masculin est de **61,75  $\pm$  13,67** ans (**37 -84** ans), elle est à **66  $\pm$  10,61** ans pour les sujets de sexe féminin (**47 -81** ans).



**Tableau 5: Répartition des malades et des témoins selon la moyenne d'âge.**

	Témoins (ans)	Malades (ans)
<b>Femme</b>	39 ± 8,12	66 ± 10,61
<b>Homme</b>	39,92 ± 8,12	61,75 ± 13,67
<b>Total</b>	39,4 ± 8,30	63,25 ± 12,57



**Figure 24 : Répartition des malades et des témoins selon la moyenne d'âge.**

D'après ces moyennes d'âge des témoins et malades, on constate que les malades sont plus âgés que les témoins.

Nos résultats sont en accord avec ceux de la littérature qui indiquent que l'âge est un facteur de risque de l'AOMI. Selon la Haute Autorité de Santé (HAS).

Plusieurs études publiées et réalisées sur des échantillons de petite ou de grande taille ont rapporté que les taux de tHcy sont positivement corrélés avec l'âge et plus élevés dans le sexe masculin que féminin [130].

Chez le sujet âgé, la supplémentation en acide folique doit systématiquement être associée à la vitamine B12, car il est démontré que de fortes doses d'acide folique peuvent entraîner une détérioration des fonctions cognitives, en masquant une carence en vitamine B12 [121]. Une alimentation riche en folates (fruits, légumes, céréales enrichies) améliore l'homocystéinémie. Les modifications du style de vie et le contrôle des autres facteurs de risque s'inscrivent dans la prévention cardiovasculaire globale. En effet; le risque doit être considéré comme établi à partir de 50 ans pour les hommes et de 60 ans pour les femmes [131].

La prévalence augmente très nettement avec l'âge, Dans l'étude de Rotterdam, dont le but était de préciser l'apparition de la progression des maladies chroniques chez les sujets âgés, la prévalence de l'AOMI passait respectivement de 6,6 % chez les hommes de 55 à 59 ans et de 9,5% chez les femmes du même âge à 52% et 59,6% au-delà de 85 ans.

L'homocystéinémie augmente avec l'âge et chez les sujets de sexe masculin comparativement au sexe féminin et continue d'augmenter graduellement tout au long de la vie sans nécessairement atteindre des taux anormalement élevés, ceci pourrait être lié au déclin de la fonction rénale avec l'âge et également à la baisse du statut en vitamine B chez les personnes âgées [132]. Les taux d'Hcy élevés chez les hommes s'expliquent par la différence dans la masse musculaire, les hormones et le statut en vitamines [133]. Chez les femmes, une augmentation d'homocystéinémie est observée après la ménopause et peut rejoindre celle des hommes [134].

Une étude épidémiologie prospective en 2005 menée chez 2045 militaires de sexe masculin âgés de 20 à 58ans de l'Ile –de-France, sur 10 ans, a montré que l'homocystéinémie s'élève légèrement avec l'âge mais de manière non significative [135].

Elle est de 1 à 2 % dans la population générale et dépasse 5 % chez les sujets de plus de 75 ans [136].

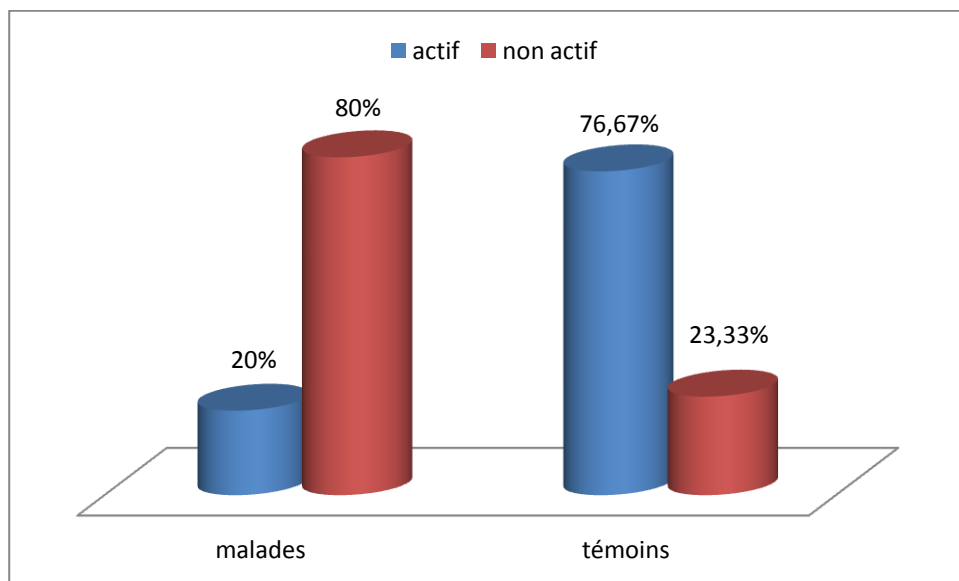
La prévalence de la claudication artérielle des membres inférieurs est environ de 3 à 6% chez les hommes de plus de 60 ans [137].

La carence en vitamine B12 est une situation clinique rencontrée fréquemment, en particulier chez les sujets âgés .Dans cette population on estime que la prévalence se situe entre 10 et 15 % [138].

**4- Répartition selon l'activité physique :**

**Tableau 6: Répartition des sujets malades et témoins selon l'activité physique.**

Activité physique	Malades		Témoins	
	N	%	N	%
Actif	4	20	23	76,67
Non actif	16	80	7	23,33
Total	20	100	30	100



**Figure 25 : Répartition des sujets malades et témoins selon l'activité physique.**

Nos résultats montrent que 20 % uniquement de nos malades sont actifs contre 76.67% pour les sujets témoins. L'activité physique est fortement liée à l'incidence de l'AOMI ce qui est confirmé par les résultats obtenus par :

- Morris et coll. (1990) [139], Haapanen et coll. (1997)[140], Lee et Paffenbarger (2000)[141] et Sundquist et coll. (2005) [142] .

Le manque d'activité physique régulière est associé à une augmentation du risque de mortalité cardiovasculaire dans la plupart des études épidémiologiques.

L'activité physique diminue le LDL-C, augmente le HDL cholestérol et modifie

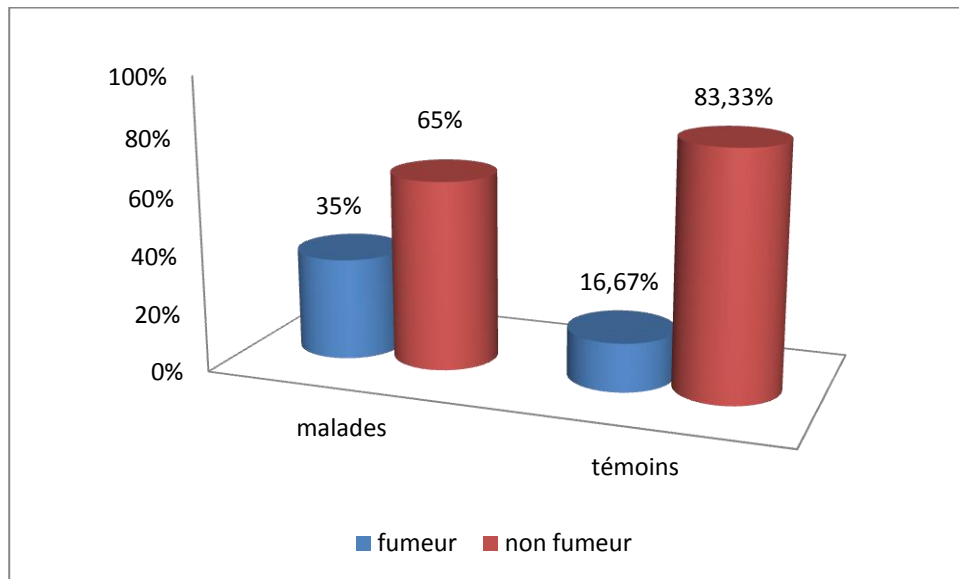
Certains facteurs de risque (maintien d'un poids normal, la pression artérielle) [141].

### **5- Répartition selon le tabagisme :**

Les malades fumeurs sont au nombre de 7 soit 35 % de sexe masculin, alors que les témoins fumeurs sont de nombre 5 représentant 16,67 % de l'ensemble des témoins. Dans notre étude on n'a pas noté de fumeurs de sexe féminin.

**Tableau7 : Répartition des sujets malades et témoins selon le tabagisme.**

<b>Tabagisme</b>	<b>Malades</b>		<b>Témoins</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Fumeur</b>	<b>7</b>	<b>35</b>	<b>5</b>	<b>16,67</b>
<b>Non fumeur</b>	<b>13</b>	<b>65</b>	<b>25</b>	<b>83,33</b>
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>100</b>	<b>30</b>	<b>100</b>



**Figure 26 : Répartition des sujets malades et témoins selon le tabagisme.**

Nos résultats sont en faveur d'une liaison entre le tabac et la survenue de l'AOMI. Par ce que le pourcentage des fumeurs chez les malades est plus augmenté 35% par rapport les témoins (16,67%). Le tabac apparaît comme un facteur de risque dans l'étude de Framingham, en association avec la diminution des HDL et l'augmentation des LDL [143].

Le rôle du tabac avant tout de la cigarette, dans la genèse des accidents vasculaires d'origine artérielle est très important ,il a été établi depuis 1960 et récemment confirmé et authentifié dans le rapport de la Trans Atlantic Inter Society Consensus (TASC) publié en mars 2000 [137], le tabagisme y est reconnu comme étant le premier facteur de risque vasculaire et en particulier des gros troncs des axes jambiers avec développement de l'AOMI.

Il a été montré que l'athérosclérose tabagique atteint en priorité les artères de gros et moyen calibres à fortes résistances périphériques. Le rôle du tabagisme est majeur dans l'AOMI ;90% des sujets atteints sont de gros fumeurs, [144].

La recherche systématique d'une claudication intermittente reste indispensable chez tous les fumeurs à forte consommation à partir de 40 ans [144].

Notre étude confirme le rôle du tabac dans la survenue de l'AOMI ce qui rejoint les résultats des études suivantes :

- L'Edinburgh artery Study ,étude débutée en 1988,dans la quelle Price et al ont estimé un risque relatif de 3.7 fois chez les patients fumeurs que les patients non fumeurs [145].

- Hirsh AT et al ont effectué une étude en 1999 portant sur 6979 patients américains, ont retrouvé une forte incidence du tabagisme [146].

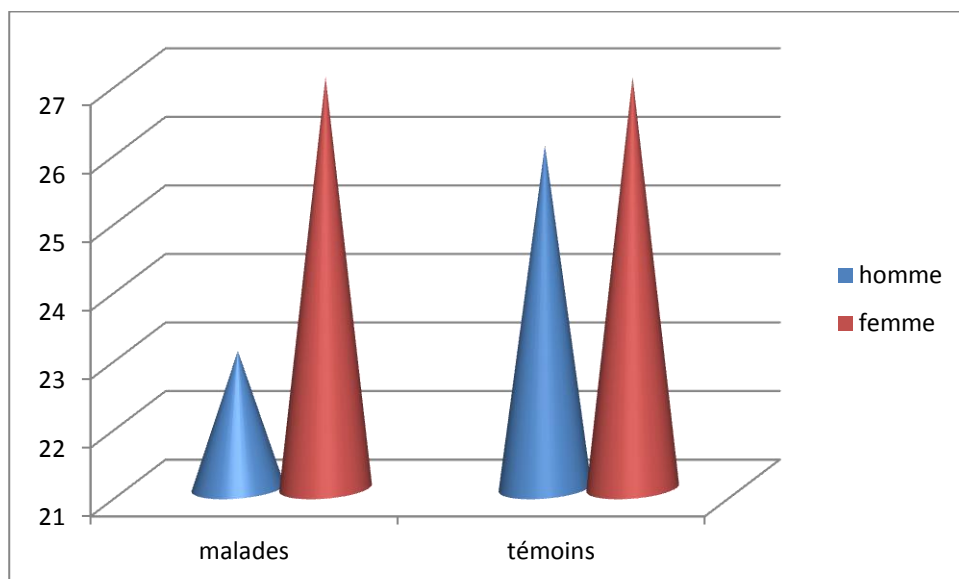
**6- Répartition de la population d'étude selon la moyenne du BMI :**

L'indice de masse corporelle (IMC) ou body mass index (BMI) a été calculé selon la formule suivante : **IMC = Poids (kg) / Taille (m)<sup>2</sup>**.

Les sujets ayant IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> étaient considérés comme obèses et ceux dont l'IMC se situait entre 25 et 30, en surpoids (OMS, 1999).

**Tableau 8 : Répartition de la population d'étude selon la moyenne du BMI.**

	Malades	Témoins
<b>Homme</b>	<b>23,41 ± 4,16</b>	<b>26,27 ± 3,75</b>
<b>Femme</b>	<b>27,01 ± 3,30</b>	<b>27,7 ± 5,98</b>
<b>Total</b>	<b>24,80 ± 4,09</b>	<b>27,18 ± 5,07</b>



**Figure 27 : Répartition des sujets malades et témoins selon la moyenne du BMI.**

La moyenne du BMI des malades est  $24,80 \pm 4,09$  kg/m<sup>2</sup> et celle des témoins est  $27,18 \pm 5,07$  kg/m<sup>2</sup>. Notre étude ne montre pas d'association entre l'AOMI et le BMI autrement dit l'AOMI et l'obésité. En effet la majorité de nos patients ont un BMI normale .Nos résultats sont donc proches de l'étude de Kumakura H et al en 2010 qui a constaté que l'AOMI était fréquente chez les sujets ayant un BMI normale [140].

Selon différentes études l'obésité est un facteur de risque discuté. Selon une étude parisienne publiée en 1985 dans la revue d'épidémiologie il existe une relation statistiquement significative entre la surcharge pondérale et l'apparition d'une claudication intermittente [147].

L'obésité est associée à une augmentation du risque de cardiopathie ischémique [148], en effet un BMI élevé augmente le risque d'infarctus du myocarde, d'insuffisance coronarienne et de mort subite [149,150].

Plusieurs études épidémiologiques récentes ont montré que l'augmentation rapide de la prévalence de l'obésité dans tous les pays occidentaux était encore plus marquée pour l'obésité sévère.

Aux Etats Unis : la prévalence de l'obésité de classe 3 a en effet triplé en 10 ans pour atteindre selon les études 2,2 % à 5,9 % de la population générale [138].

Chez les sujets âgés de 50 ans, l'obésité sévère est associée à une augmentation significative de la quasi totalité des facteurs de risque cardiovasculaire tel que : la tension artérielle, la glycémie l'insulinémie, la triglycéridémie et une diminution du cholestérol HDL.

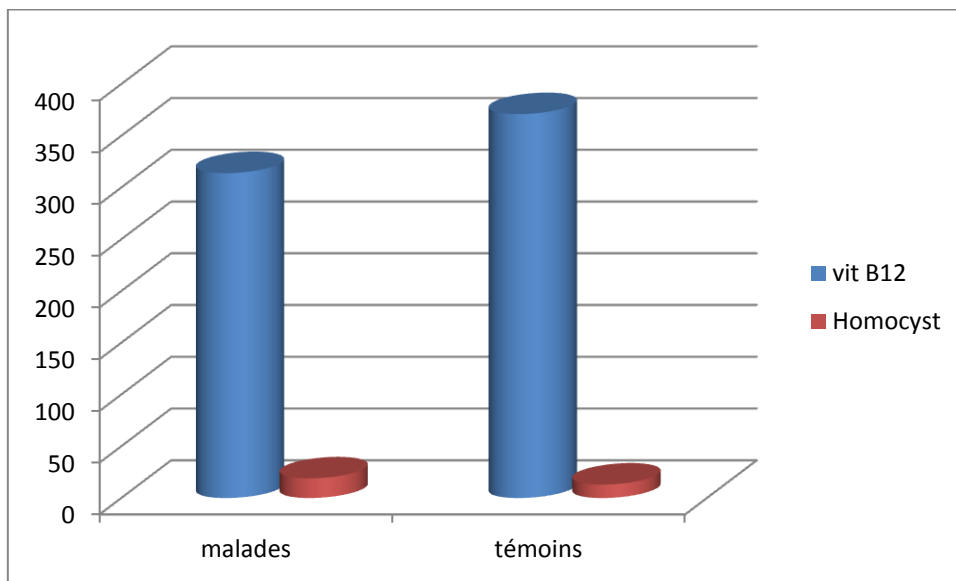
**discussion**

**7- Etude de vitamine B12 et l'homocystéine :**

La comparaison des moyennes de l'homocystéine et de la vitamine B12 entre la population malade et la population témoin est représenté dans le tableau suivant :

**Tableau 9 : Comparaison entre vitamine B12 et l'homocystéine chez les malades et les témoins.**

	Malades	Témoins
<b>Vit B12 (pg/ml)</b>	314,7 ± 111,78	371,16± 184,60
<b>Homocystéine (µmol /l)</b>	19,63 ± 10,56	13,93 ± 8,30



**Figure 28 : Répartition des moyennes de vitB12 et l'homocystéine dans la Population d'étude.**

Le taux moyen de la vitamine B12 est de 314,7 pg/ml chez les malades et de 371,16 pg/ml chez les témoins et l'homocystéine moyenne est de 19,63 µmol/l chez les malades et de 13,93 µmol/l chez les témoins.

Nos résultats révèlent une augmentation de la concentration de l'homocystéine de la population malade avec une moyenne de 19,63 µmol/l par rapport a la population



**discussion**

---

témoin (13,93  $\mu\text{mol/l}$ ). La moyenne de la vitamine B12 est plus basse chez les malades par rapport aux témoins. Notre étude montre une relation inverse entre l'homocystéinémie et la vitamine B12.

Plusieurs études observationnelles ont confirmé la relation inverse entre les apports en vitamines B et l'homocystéinémie [151,152]. La consommation d'alcool et de café ainsi que le tabac et le manque d'exercices peuvent, eux aussi, augmenter le taux plasmatique d'Hcy [89,153].

Le taux d'Hcy peut être accru par un apport élevé en méthionine, associé à un déficit d'apport en folates, en vitamines B12, B6 [151,154], vitamines impliquées dans les voies métaboliques de l'Hcy [153]. Ce déficit en vitamines peut être dû à une carence primaire ; faute d'apport suffisant pour répondre aux besoins, ou encore, à l'incapacité de l'organisme de les absorber [7]. Il est estimé qu'un apport inadéquat en vitamines contribue aux deux tiers des cas d'HHcy [156]. Comparativement à d'autres études épidémiologiques, la prévalence de l'HHcy chez les Béninois adultes est élevée, mais elle demeure plus élevée chez les hommes que chez les femmes. L'augmentation d'Hcy sérique apparaît reliée chez les femmes à un apport insuffisant de vitamine B12; chez les hommes, elle est aussi en lien avec la consommation d'alcool (« bière » locale), laquelle est inversement reliée aux apports de vitamine B12.

Le statut en vitamines : l'HHcy a été liée dans la majorité des études à un apport ou à un statut inadéquat de vitamines B, essentiellement les folates et la vitamine B12 [157,151]. De Telles études rapportent que les apports nutritionnels en folates en vitamines B6 et B2 dépassaient les recommandations, spécialement chez les hommes, alors que l'apport de vitamine B12 était faible par rapport aux recommandations tant chez les hommes que chez les femmes et était inversement lié à l'Hcy, de manière significative chez les femmes [158,159]. Ceci pourrait se traduire sur le plan métabolique par le « piège à folates ». Ce dernier survient lors d'une déficience en vitamine B12 provoquant ainsi une hypométhylation et une déficience fonctionnelle en folates même si ces derniers se trouvent en quantités adéquates [122].

### **VI .Conclusion:**

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs est une pathologie multifactorielle. Outre les facteurs de risque classiques, de nouveaux facteurs ont émergés ces dernières années dont la vitamine B12 et l'homocystéine.

Notre travail a porté sur le dosage de l'homocystéine et la vitamine B12 chez les artériopathes que l'on a comparés à une population témoin. Par ailleurs nous avons analysé les autres facteurs de risque classiques tel que: le tabac, l'activité physique, l'obésité. Ainsi que l'âge et le sexe.

Selon nos résultats, l'AOMI apparait plus fréquente chez l'homme que chez la femme

L'inactivité physique et le tabagisme apparaissent comme des facteurs de risque majeurs.

Notre étude a mis en évidence une relation inverse entre le taux d'homocystéine et de vitamine B12. En effet il existe une corrélation positive entre hypovitaminose B12, l'hyperhomocysteinémie et la survenue de l'AOMI.

Notre étude a montré l'importance d'un apport adéquat en vitamines B, essentiellement les folates et les vitamines B12, pour prévenir l'HHcy et l'importance de dosage de la vitamine B12 chez les artériopathes.

En perspective, il serait intéressant de travailler sur un échantillon plus important pour aboutir à des résultats plus fiables et plus concluants.

### Références

- 1- Booth GL, Wang EL, Groupe d'étude canadien sur les soins de santé preventives. Le point sur les soins de santé préventifs en l'an 2000: dépistage et traitement de l'hyperhomocystéinémie pour la prévention des accidents coronariens. CMAJ( 2000); 163:21-9.
- 2- Giral P .Athérome : anatomie pathologique ; physiopathologie, épidémiologie et Facteurs de risque ; prévention .Rev .Prat (1988) ; 48 : 99 -106
- 3- Mohler ER Peripheral arterial disease : identification and implication .Arch intern Med (2003 ) ;163 :2306-14
- 4- Mc Dermott MM ; Hahn EA ; Greenland P . et al . Athérosclerotic risk Factor reduction in peripheral arterial disease : Results of a national physician survey . J Gen Intern Med (2002) ; 17 :895-904 .
- 5- Criqui MH .Peripheral arterial disease –épidimiological aspect. Vasc Med (2001);6: 3-7
- 6- Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular disease: Part I: General considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. Circulation(2001); 104:2746-53..
- 7- Guiland JC, Favier A, Potier de Courcy G, Galan P, Hercberg S. L'hyperhomocystéinémie : facteur de risque cardiovasculaire ou simple marqueur ? 1. Données fondamentales. Pathologie Biologie (2003); 51:101-10.
- 8- Andrès E, Serraj K, Mecili M, Ciobanu E, Vogel T, Weitten T. Mise au point sur la vitamine B12 administrée par voie orale. Ann Endocrinol 2009;70:453-61.
- 9- Solomon LR. Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. Blood Rev (2007);21:113-30.
- 10- Kanazawa S, Herbert V. Total corrinoid, cobalamin and cobalamin analogue levels may be normal in serum despite cobalamin in liver depletion in patients with alcoholism. Lab Invest (1985); 53:108-10.
- 11- Baker H, Leevy CB, DeAngelis B, Frank O, Baker ER. Cobalamin and holo transcobalamin changes in plasma and liver tissue in alcoholics with liver disease. J Am Coll Nutr(1998); 17:235-8.
- 12 -Lambert D, Benhayoun S, Adjalla C, Gélot MM, Renkes P, Gérard P et al. Alcoholic cirrhosis and cobalamin metabolism. Digestion (1997); 58:64-71.
- 13- Ermens AA, Vlasveld LT, Lindemans J. Significance of elevated cobalamin (vitamin B12) levels in blood. Clin Biochem (2003);36:585-90.
- 14- Emmerich J; Mourad J-J; Perdu J; Rényi A. Maladies des vaisseaux STV sang thrombose vaisseaux, John Libbey Eurotext, ISBN2742005609.

- 15-** Talagas M; Leduc J. Module 9: Athérosclérose, hypertension, thrombose DCEM Modules en schémas. Estem, (2005). ISBN2843712750.
- 16-** ([www.has-sante.fr/ald-n-3-guide-patient-vivre-avec-une-arterite-des-membres-inferieur](http://www.has-sante.fr/ald-n-3-guide-patient-vivre-avec-une-arterite-des-membres-inferieur)) (2007).
- 17-** alain bouchet et jacques cuilleret : anatomie topographique descriptive et fonctionnelle,3b, membreinferieure 3eme édition.
- 18-** Frank H. Netter: Atlas d'anatomie humaine, member inférieur, section VII, 2eme édition.
- 19-** Toledano A. artériopathie des membres inferieurs. Médecine générale. Estem,(2001).
- 20-** Pasquali-Ronchetti I; Baccarani-Contri M; Fornieri C; Mori G; Ouagline D. Structure and composition of the elastin fibre in normal and pathological condition. Micron, (1993); 24: 75-89.
- 21-** Dhem A; Kremer R. Chirurgie clinique: Technique et pratique Sciences médicales. De Boeck Université,(2004). ISBN 2804 143368.
- 22-** ROUSSEAU J. Biochimie métabolique notions de pathologie lipidique.1er Cycles des études médicales.PCEM2 cours 2 version 1 (2003).
- 23-** Jacques Médart. Manuel pratique de nutrition: L'alimentation préventive et curative Médecine générale. Edition2, De Boeck Université,(2009).ISBN2804102300.
- 24-** Stevens A; Lowe J-S; Barbara Young B. Anatomie pathologique: Atlas de Wheater. Edition4, De Boeck Université, (2004).ISBN2804144283.
- 25-** ROSSR., GLOMSETJ. A. pathogenesis of atherosclerosis. N Engl J Med. (1976) 295 : 420-425.
- 26-** David E; Newby; Neil-R Grubb. Cardiologie. Elsevier Masson;(2006).ISBN2842997352.
- 27-** Laurent Larifla. Athérosclérose, hypertension, thrombose volume 9 of Abrégés. Modules transversaux. Elsevier Masson,(2002). ISBN2294010779.
- 28-** Physiopathologie de l'athérosclérose. [www.123bionet.fr](http://www.123bionet.fr) (2010).
- 29-** Becker F, Brenot R, David M. Artériopathie oblitérante des membres inférieurs. Analyse critique de la classification de Leriche et Fontaine. *STV* (1990); 2:387-395.
- 30-** Le Touzey JP, Genet A, Amoretti R. Livre Blanc sur la prise en charge des maladies cardio-vasculaires en France. *Cardiologie* 2000. (1996);1:13-21
- 31-** Bacourt F, Foster D, Mignon E. Athérosclérose oblitérante des membres inférieurs. *Encycl Méd Chir, Angéiologie* (2002); p:19-1510.

- 32-** Boccalon H, Lehert P, Mosnier M. Appréciation de la prévalence de l'artériopathie des membres inférieurs en France à l'aide de l'index systolique dans une population à risque vasculaire. *J Mal Vasc* (2000); 25:38-46.
- 33-** Zheng ZJ, Sharrett AR, Chambless LE, Rosamond WD, Nieto FJ, Sheps DS, et al. Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis* (1997);131:115-25.
- 34-** Sabouret P, Cacoub P, Dallongeville J, Krempf M, Mas JL, Pinel JF, et al. REACH: international prospective observational registry in patients at risk of atherothrombotic events. Results for the French arm at baseline and one year. *Arch Cardiovasc Dis.* (2008); 101(2):77-8.
- 35-** Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter- Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg* (2000); 31(1 pt 2):S1-S296.
- 36-** Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF, et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (1999); 19(3):538-45.
- 37-** Hooi JD, Kester AD, Stoffers HE, Rinkens PE, Knottnerus JA, van Ree JW. Asymptomatic peripheral arterial occlusive disease predicted cardiovascular morbidity and mortality in a 7-year follow-up study. *J Clin Epidemiol* (2004); 57(3):294- 300.
- 38-** McDermot MM, Feinglass J, Slavensky R, Pearce WH. The ankle brachial index as a predictor of survival in patients with peripheral vascular disease. *J Gen Intern Med* (1994) ;9:445-449.
- 39-** Doobay AV, Anand SS. Sensitivity and Specificity of the Ankle-Brachial Index to Predict Future Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review, *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* (2005): 25:1463-1469.
- 40-** NEWMAN AB, SHEMANSKI L, MANOLIO TA and al. Ankle-Arm Index as a Predictor of Cardiovascular Disease and Mortality in the Cardiovascular Health Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, (1999), vol. 19, n°3, p. 538-545.
- 41-** DOOBAY AV, ANAND SS. Sensitivity and Specificity of the Ankle–Brachial Index to Predict Future Cardiovascular Outcomes.A Systematic Review. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, (2005), vol. 25, n°7, p. 1463-1469.
- 42-** NORGRÉN L., HIATT W.R., DORMANDY J.A., and al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TransAtlantic Inter-Society Consensus Working Group [TASC] II). *J Vasc Surg*, (2007), vol. 45, n°1, p. S5-67.

- 43-** RESNICK HE, LINDSAY RS, Mc DERMOTT MM, and al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation*, (2004), vol. 109, n°6, p. 733-739.
- 44-** LENG GC, FOWKES FG, LEE AJ and al. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. *BMJ*, (1996), vol. 313, n°7070, p. 1440-1444.
- 45-** FOWKES FG, MURRAY GD, BUTCHER I, and al, for the Ankle Brachial Index Collaboration. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*, (2008), vol. 300, n°2, p. 197-208.
- 46-** Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis* (2004); 172(1):95-105.
- 47-** Cacoub P, Cambou JP, Kownator S, Belliard JP, Beregi JP, Branchereau A, et al. Prevalence of peripheral arterial disease in high-risk patients using ankle-brachial index in general practice: a cross-sectional study. *Int J Clin Pract* (2009);63:63-70.
- 48-** Cimminiello C, Kownator S, Wautrecht JC, Carvounis CP, Kraendonk SE, Kindler B, et al. The PANDORA study: peripheral arterial disease in patients with non-high cardiovascular risk. *Intern Emerg Med* (2011);6:509-19.
- 49-** Mourad JJ, Cacoub P, Collet JP, Becker F, Pinel JF, Huet D, et al. Screening of unrecognized peripheral arterial disease (PAD) using ankle-brachial index in high cardiovascular risk patients free from symptomatic PAD. *J Vasc Surg* (2009);50:572-80.
- 50-** Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg* (2000);31(1 pt 2):S1-S29.
- 51-** Observatoire de médecine générale. <http://omg.sfm.org>. (2010).
- 52-** The Vascular surgical society of great Britain and Ireland. Critical limbischaemia: Management and outcome. Report of a national survey *European journal of vascular and Endovascular Surgery*. (1995); 10(1): 108-13.
- 53-** Ortmann J, Nuesch E, Tranpe T, Diehm V, Banmgartner I. Gender is an independent risk factor for distribution pattern and lesion morphology in chronic critical limb ischemia. *Journal of vascular surgery*. (2012); 55(1): 98-104.
- 54-** Kullo IJ, Bailey KR, Kardia SL, Mosley TH, Boerwinkle E, Turner ST. Ethnic differences in peripheral arterial disease in the NHLBI Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy (GENOA) study. *Vasc Med* (2003);8(4):237-242.
- 55-** Kannel WB, Shurtleff D. The Framingham Study: cigarettes and the development of intermittent claudication. *Geriatrics*(1973);28:61-8.

- 56-** Fowkes FG, Housley E, Cawood EH, Macintyre CC, Ruckley CV, Prescott RJ. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol* (1991);20:384-92.
- 57-** Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter- society consensus(TASC). *J . Vasc. Surg.* 2000 Jan; 31 (1pt2): 51-5296.
- 58-** Kannel WB. RISK factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in different arterial territories. *J cardiovasc Risk.* 1994 dec; 1(4): 333-9.
- 59-** Willigendael EM, Teijink JAW, Bartelink M-L, kinken BW, Boiten J, Moll FL, et al. Influence of smoking on incidence and prevalence of peripheral arterial disease. *J. Vasc surg.* 2004 Dec ; 40(6): 1158-65.
- 60-** Jonason T, Ringqvist I, Factors of prognostic importance for subsequent rest pain in patients with intermittent claudication. *Acta Med scand.* 1985; 218(11:27-33).
- 61-** Hirsch AT, Treat-Jacobson D, Lando HA, Hatsukami DK. The role of tobacco cessation, antiplatelet and lipid-lowering therapies in the treatment of peripheral arterial disease-*vasc Med.* 1997; 2(3): 243-51.
- 62-** Kannel WB, McGee DL, Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Frammingham study. *J Am Geriatr Soc* (1985); 33: 13-8.
- 63-** Gilles Bouvenot. Pathologie medicale T6 situations cliniques therapeutiques particulieres. Index general Abrégés (Paris. 1971) Volume 6 of Pathologie médicale. Elsevier Masson. (1996). ISBN2225851182.
- 64-** Beks PJ, Mackaay AJ, de Neeling JN, de Vries H, Bouter LM, Heine RJ. Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in an elderly Caucasian population: the Hoorn study. *Diabetologia* (1995); 38:86-96.
- 65-** Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Frammingham Study. *J Am Geriatr Soc* (1985); 33:13-8.
- 66-** Hiatt WR, Hoag S, Hamman RF. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease the san luis valley Diabetes study. *Circulation.* (1995) .0000000; 91(5): 1472-9.
- 67-** Dick F, Diehm N, Galimanis A, Humann M, Schmidli J, Baumgartner I, Surgical or endovascular revascularization in patients with critical limb ischemia: influence of diabetes mellitus on clinical outcome. *J. Vasc. Surg.* (2007); 45(4): 751-61.
- 68-** Most RS, Sinnock P. The epidemiology of lower extremity amputations in diabetic individuals. *Diabètes care.* (1983); 6(1): 87-91.
- 69 -** Giusti V. Management of obesity in patients with peripheral arterial disease. *Eur J vasc Endovasc surg.* (2007); 34(5): 576-82.
- 70-** Murabito JM, Evans JC, Nieto K, Larson MG, Levy D, Wilson PWF. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Frammingham Offspring Study. *Am Heart J* (2002);143:961-5.

- 71-** Bainton D, Sweetnam P, Baker I, Elwood P. Peripheral vascular disease: consequence for survival and association with risk factors in the Speedwell prospective heart disease study. *Br Heart J* (1994);72:128-32.
- 72-** Smith GD, Shipley MJ, Rose G. Intermittent claudication, heart disease risk factors, and mortality. The Whitehall Study. *Circulation* (1990); 82:1925-31.
- 73-** Smith, Franks PJ, Greenhalgh RM, Poulter NR, Powell JT. The influence of smoking cessation and hypertriglyceridaemia on the progression of peripheral arterial disease and the onset of critical ischaemia. *Eur J vasc Endovasc Surg.* (1996); 11(4): 402-8.
- 74-** Cheng SW, Ting AC, Lipoprotein (a) Level and mortality in patients with critical lower limb ischaemia. *Eur J vasc Endovasc Surg.* (2001); 22(2): 124-9.
- 75-** Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA, Macintyre CC, Cawood EH, Prescott RJ et al. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol* (1992); 135:331-40.
- 76-** Novo S, Avellone G, Divarbo V, Abrignani MG, Liquori M, Panno AV, et al. Prevalence of risk factors in patients with peripheral arterial disease. A clinical and epidemiological evaluation. *Int Angiol.* (1992); 11(3): 218-29.
- 77-** Mlekusch W, Exner M, Sabeti S, Amighi J, Schlager O, Wagner O, et al. Serum creatinine predicts mortality in patients with peripheral artery disease: influence of diabetes and hypertension. *Atherosclerosis.* (2004); 175(2): 361-7.
- 78-** Vig S, Chitolie A, Sleight S, Bevan D, Dormandy J, Thompson MM, et al. Prevalence and risk of thrombophilia defects in vascular patients. *Eur J vasc Endovasc surg.* (2004); 28(2): 124-31.
- 79-** Butz LW, Du Vigneaud V. the formation of a homologue of cystine by the decomposition of methionine with sulphuric acid. *J Biol Chem* (1932); 99:135-42.
- 80-** McCully K S. Homocysteine, vitamins, and vascular disease prevention. *Am J Clin Nutr* (2007); 86:1563S- 8S.
- 81-** Mouchabac S. Homocystéinémie, hyperhomocystéinémie et dépression. *Neuropsychiatrie : Tendances et Débats* (2008); 32 :9-18.
- 82-** Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardio-cerebrovascular risk. *J Appl Genet* (2008); 49:267-82.
- 83-** Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet* (1999); 354:407–13.
- 84-** Borson – Chazot. F, Guadagnino. L, Bernard. S, Moulin. Ph. Hyperhomocystéinémie et risque vasculaire. *Act. Méd. Int. –Métabolisme. Hormones. Nutrition*, volume III, n°1, (1999); 31-32-33-43.



- 85-** Kang S, Wong PW, Malinow MR. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for occlusive vascular disease. *Ann Rev Nutr*, (1992), 12: 279-298.
- 86 -** Welch GN, Loskalzo J, Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J*, (1998), 338: 1042-1050.
- 87-** Selhub J., Jacques P.F., Wilson P.W. et coll. Vitamin status and intake as primary determinants of homocyst(e)inemia in an elderly population. *JAMA* (1993) ; 270 : 2693-8.
- 88-** Rosenberg I.H., Bostom A., Jacques P. et coll. Gene-diet interactions in plasma homocysteine regulation. *Cur Op Endocrinol Diabetes* (1996) ; 3 : 497-500.
- 89-** Refsum H., Ueland M., Nygaard O. et coll. Homocysteine and cardiovascular disease. *Ann Rev Med* (1998) ; 49 : 31-62.
- 90-** Demuth K, Drunat S, Paul JL, Moatti N. Hyperhomocystéine et athérosclérose. *m/s* (2000); 16:1081-90.
- 91-** Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA*(2001); 285(19):2481-2485.
- 92-** Reny J-L. Artériopathie oblitérante des membres inférieurs: les acquis et les nouveautés. *Sang Thrombose vaisseaux*. Volume 12, N° 10, 626-9, (2000).
- 93-** Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* (1999); 340: 115-26.
- 94-** O'Hare AM, Vittinghoff E, Hsia J, Shlipak MG. Renal insufficiency and the risk of lower extremity peripheral arterial disease: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *J Am Soc Nephrol* (2004);15(4):1046-1051.
- 95-** De Maat MPM, Kastelein JJP, Wouter Jukema J et al: 455 G/ A polymorphism of the a-fibrinogen is associated with the progression of coronary atherosclerosis in symptomatic men. Proposed role for an acute-phase reaction of fibrinogen. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (1998); 18: 265-71.
- 96-** Lee AJ, Smith WCS, Lwe GDO, Tunstall-Pedoe II: Plasma fibrinogen and coronary risk factors; the Scottish Health Study. *J Clin Epidemiol* (1990); 43: 913-9.
- 97-** Hamsten A: The hemostatic system and coronary heart disease. *Thromb Res* (1993);70: 1-38.

- 98-** Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. (2006);37:1583–633.
- 99-** HIRSCH Alan T; HASKAL Ziv J; HERTZER Norman R. and al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic): A Collaborative Report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Intervention, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to develop Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease): Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*, (2006), vol, 113, P. e463-e654.
- 100-** Davies AH, Beard DD, Wyatt MG - Essential vascular surgery, W. Saunders ed, Londres (1999).
- 101-** Dean RH, Yao JST, Brendster DC, Current – Diagnostic & Traitement in Vascular Surgery.
- 102-** Appleton & Lange, ed. Norwalk, (1995).
- 103-** Elisabeth Bühler – Astfalk, Buehrer Human Nutrition schulstrasse 38, 8451 Kleinandelfingen: Vitamine B12 (cobalamines) Métabolisme complexe. Maillaiter
- 104- ALLAIN. P – Les médicaments -3éme édition.
- 105-** ZITTOUN. J – Anémies macrocytaires carentielles – Encyclopédie médicochirurgicale 13- 001- A- 10, (2002).
- 106-** ANDRES A. E , AFFENBERGER A. S , VINZIO B. S, NEOL A. E, KALTENBACH C. G , J. – L. SCHLIENGER.- carence en vitamine B12 chez l'adulte: étiologies, manifestations cliniques et traitement. *La revue de médecin interne* (2005); 26: 938 – 946.
- 107-** Michelin. H et Zandeki. M: Métabolisme de la vitamine B12 Et de l'acide folique. Faculté de Médecine – CHU 49000 Angers France. *Revu en* (2006): 2-3-8.
- 108-** EMMANUEL ANDRES, NOUREDDINE HENOUNLOUKILI, ESTHER NOEL, GEORGES KALTENBACH, MAHER BENABDELDHANI, ANNE ELISABETH PERRIN, MARIE NOBLET – DICK, FREDERIC MALOISEL, JEAN – LOUIS AND JEAN – FREDERIC BLICKLE. – Vitamine B12 (cobalamine) deficiency in elderly patients – *CMAJ*. (2004); 171 (3).

- 109-** JEAN BERNARD, JEAN PAUL LEVY ET BRUNO VARET – Hématologie – (1976); 77: 1113 – 1127.
- 110-** D'après R. Zittoun, M M, Samma, JP. Marie, in Manuel d'hématologie, édition Doin, 5ème édition, (1998).
- 111-** McBrid J; "B12 Déficience May Be More widespread than though", USDA, August 2,2000, [http:// www. Ars. Usda. gov / is/ pr/2000/000802.htm](http://www.Ars.Usda.gov/is/pr/2000/000802.htm)
- 112 -** MAAMAR. M, TAZI. Z- MEZALEK\*, MARMOUCHE. H, AMMOURI. W, ZAHLANE. M, ADNAOUI. M, AOUNI.M, MOHATTANE.A, MAAOUNI. A. – Les troubles neurologique par carence en vitamine B12: étude rétrospective de 26 cas-. La Revue de médecine interne (2006) ; 27 : 442 – 447.
- 113-** Den Heijer M, Rosendaal FR, Blom HJ, Gerrits WB, Bos GM. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis. *Thromb Haemost* (1998) ; 80 : 874-7.
- 114-** Wald SW, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* (2002) ; 325 : 1202-6.
- 115-** Kharchafi A, Oualim Z, Amezyane T, et al. Maladie de Biermer et thrombose veineuse. À propos de deux observations. *Rev Med Interne* (2002) ; 23 : 563-6.
- 116-** Ammouri W, Tazi Mezalek Z, Harmouche H, Aouni M, Adnaoui M. Analyse de quatre observations de thromboses veineuses révélant une maladie de Biermer. *Rev Med Interne* (2009) ; 30 (2 Suppl) : S64.
- 117-** Andrès E, Affenberger S, Vinzio S, Noel E, Kaltenbach G, Schlienger JL. Carences en vitamine B12 chez l'adulte : étiologies, manifestations cliniques et traitement. *Rev Med Interne* (2005) ; 26 : 938-46.
- 118-** Kumar J, Garg G, Sundaramoorthy E, et al. Vitamin B12 deficiency is associated with coronary artery disease in an Indian population. *Clin Chem Lab Med* (2009) ; 47 : 334-8.
- 119-** McNulty H, Pentieva K, Hoey L, Ward M. Homocysteine, B-vitamins and CVD. *Proceeding of Nutrition Society* (2008); 67:232-7.
- 120-** Vesin C, Horellou M-H, Mairesse S, Conard J, Safar M, Blacher J. Homocystéine et risque cardiovasculaire. *Sang thrombose vaisseaux* (2007); 19:143-9.
- 121-** McCully K S. Homocysteine, vitamins, and vascular disease prevention. *Am J Clin Nutr* (2007); 86:1563S- 8S.
- 122-** Herrmann W, Schorr H, Obeid R, Geisel J. Vitamin B-12 status, particulary holotranscobalamin II and methylmalonic acid concentrations, and hyperhomocysteinemia in vegetarians. *Am J Clin Nutr* (2003); 78:131-6.
- 123-** Clarke R, Collins R, Lewington S, Donald A, Alftan G, Tuomilehto J, Arnesen E, Bonna K, Blacher J, Boers GHJ, Bostom A. The Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a Meta analysis. *JAMA* (2002); 288:2015-22.

- 124-** Moens AL, Vrints CJ, Claeys MJ, Timmermans JP, Champion HC, Kass DA. Mechanisms and potential therapeutic targets for folic acid in cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* (2008); 294:1971-7.
- 125-** Antoniadou C, Antonopoulos AS, Tousoulis D, Marinou K, Stefanadis C. Homocysteine and coronary atherosclerosis: from folate to the recent clinical trials. *Eur Heart J* (2009); 30:6-15.
- 126-** Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, et al. Total homocystéine in plasma or serum: Methods and clinical application. *Clin Chem* 1993;39: 1764-79.
- 127-** Haute comité de la santé publique. La santé en France. Paris: la documentation française: (2002).
- 128-** André Grimaldi and Coll. Diabète de type 2. Elsevier Masson, (2004). ISBN2842996151.
- 129-** Ganji V, Kafai MR. Demographic, health, lifestyle, and blood vitamin determinants of serum total homocysteine concentrations in The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 826-33
- 130-** Brattstrom L, Lindgren A, Israelson B, Andersson A, Hultberf B. Homocysteine and cysteine determinants of plasma levels in middle-aged and elderly subjects. *J Inter Med* (1994); 36: 633- 41.
- 131-** Haute autorité de santé . Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertention artérielle essentielle. Actualization 2005. HAS/service des recommandations professionnelles. (2005).
- 132-** Norlund A, Grubb A, Fex G, Leksell H, Nilsson JE, Scheuck H, Hultberg B. the increase of plasma homocysteine concentrations with age is partly du to the deterioration of renal function as determined by plasma cystatin C. *Clin Chem Lab Med* (1998); 36:175-8.
- 133-** Refsum H, Smith D, Ueland PM, Nexo E, Clarke R, McPrtlin J, Johnston C, Engbaek F, Schneede J, McPartlin C, Scott JM. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: An expert opinion. *Clinical Chemistry* (2004); 50:3-32.
- 134-** Refsum H, Nurk E, Smith D, Ueland PM, Gjesdal CG, Bjelland I, Tverdal A, Tell GS, Nygard O, Vollset SE. The Hordaland Homocysteine study: A community-Based Study of homocysteine, its determinants, and associations with disease. *J Nutr* (2006); 136:1731S-40S.
- 135-** Lamarche B; Tchernof A; Moorjani S; Cantin B; et al. Small, dense low-density lipoproteine particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men: Prospective results from the Québec cardiovascular study. *Circulation* (1997) 95:69-75.
- 136-** Reny J-L; Artériopathie oblitérante des membres inférieurs: les acquis et les nouveautés. *Sang Thrombose Vaisseaux*. Volume 12, N° 10, 626-9, (2000).

- 137-** Marchand G .Epidemiologie and risk factors of peripheral artery disease ,*Annales de cardiologie et d'angéiologie* .Volume50,Issue 2 (2001),P:119-127.
- 138-** Clarke,Grinley Evans J , Schneede J ,Nexo E ,Bates C ,Ueland PM .Refsum H ,Sherliker P ,Birks J ,Whitlock G , Breeze E ,Scott JM.Vitamin B12 and Folate deficiency in later life .*Age Ageing*. (2004), 33(1):34-41.
- 139-** MORRIS JN ,CLAYTON DG ,EVERITT MG ,SEMMENCE AM , BURGESS EH. Exercise in leisure time :coronary attack and death rates .*Br Heart J* (1990),63:325-334.
- 140-** HAAPANEN N ,MIILUNPALO S , VUORI I, OJA P, PASANEN M ,Association of leisure time physical activity with the risk of coronary heart disease ,hypertension and diabetes in middle –aged men and women .*Int J Epidemiol* (1997),26:739-747.
- 141-** LEE IM , PAFFENBARGER RS JR .Association of light ,moderate and vigorous intensity physical activity with longevity :The Harvard Alumni Health Study .*Am J Epidemiol* (2000),151:293-299.
- 142-** SUNDQUIST K , QVIST J ,JOHANSSON SE , SUNDQUIST J .The long – term effect of physical activity on incidence of coronary heart disease :a 12-year follow –study .*Prev Med* (2005),41:219-255.
- 142-** WILSON W.P., ANDERSON K.M., CASTELLI W.P. Twelve -year incidence of coronary heart disease in middle-aged adults during the Era of hypertensive therapy: The Framingham offspring study *Am.J.Med.* (1991) 90:11-16.
- 143-** Gilles Bouvenot .Pathologie médicale T6 situations cliniques thérapeutiques particulieres .Index general Abrégés (Paris .1971) Volume 6 of Pathologie médicale. Elsevier Masson, (1996).ISBN2225851182 .
- 144-** Bernard Devulder. *Medicine vasculaire Abrégés* (Paris .1971).Edition 2, Elsevier Masson ,(2004) .ISBN 2294014154.
- 145-** Tanne D ; Koren –Morage , Goldbourt U .Blood Lipids and First –Ever Ischemic Stroke /Transient Ischemic Attack in the Bezafibrate Infraction Prévention (BIP)Registry-High Triglycerides constitute an Independent Risk factor .*circulation* (2001) 104:2892-2897.
- 146-** Tanne D ; Koren –Morage , Goldbourt U .Blood Lipids and First –Ever Ischemic Stroke /Transient Ischemic Attack in the Bezafibrate Infraction Prévention (BIP)Registry-High Triglycerides constitute an Independent Risk factor .*circulation* (2001) 104:2892-2897.
- 147-** Tortora A; Artériopathie des membres inferieurs. *Médecine general.Estem*,(2001).
- 148-** Lacroix P; Aboyans V; Boissier C; et al. Validation of a French translation of the Edinburgh claudication questionnaire among general practitioners patients. *Arch Mal Coeur Vaiss* (2002);95:596-600.

- 149-** Poirier P; Eckel RH. The heart and obesity. In: Fuster V, Alexander RW, King S, O'Rourke RA, Roberts R, Wellens HJJ, eds. *Hurst's the heart*, 10e ed. New York: McGraw-HillCompanies,(2000): 2289-303.
- 150-** Poirier P; Després JP. Waist circumference, visceral obesity, and cardiovascular risk. *J Cardiopulm Rehabil* (2003); 23: 161-9.
- 151-** Stea TH, Mohammad Azam M, Wandel M, Uglem S, Frolich W. Changes in predictors and status of homocysteine in young male adults after a dietary intervention with vegetables, fruits and bread. *Europ J Nutr* (2008); 47:201-9.
- 152-** Sachadyn AS, Woodside JV, Brown KS, Youg IS, Murray L, McNulty H, Strain JJ, Boreham CA, Scott JM, Whitehead AS, Mitchell LE. Evidence for sex differences in the determinants of homocysteine concentration. *Molecular Genetics and Metabolism* (2008); 93:355-62.
- 153-** Faeh D, Chiolero A, Paccaud F. Homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: should we (still) worry about it? *SWISS Med Wkly* (2006); 136:745-56.
- 154-** Çaliskan S, Kuralay F, Onvural B. Effect of homocysteine concentration. *T Klin Tip Bilimleri* (2004); 24:35-38.
- 155-** McKinley M, Strain JJ, Mc Partlin J, Scott JM, McNulty H. Plasma homocysteine is not subject to seasonal variation. *Clinical Chemistry* (2001); 47:1430-6.
- 156-** Austin RC, Lentz SR, Werstuck GH. Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease. *Cell Death and Differentiation* (2004); 11: S56-S64.
- 157-** Dhonukshe-Rutten RAM, de Vries JHM, de Bree A, Van der Put N, Van Staveren WA, de Groot LCPGM. Dietary intake and status of folate and vitamin B12 and their association with homocysteine and cardiovascular disease in European populations. *EJCN* (2009); 63:18-30.
- 158-** Ntandou G, Delisle H, Agueh V, Fayomi B. Abdominal obesity explains the positive rural-urban gradient in the prevalence of the metabolic syndrome in Benin, West Africa. *Nutrition Research* (2009); 29:180-9.
- 159-** Sodjinou R. Transition nutritionnelle et facteurs de risque de maladies cardiovasculaires chez des adultes de Cotonou, Benin (Afrique de l'Ouest). Thèse (2008); 58-61.

- **Résumé :**

L'objectif de cette étude est de déterminer la relation entre vitamine B12 et l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI).

Nous avons mené une étude cas-témoins composée de 20 patients atteints d'AOMI et 30 témoins. Le dosage de la vitamine B12 a été effectué au niveau du laboratoire d'hormonologie du centre hospitalo- universitaire de Constantine (CHUC). Les autres facteurs de risque comme l'obésité, l'activité physique, le tabac ont été également analysés ainsi que l'âge et le sexe.

Le taux de vitamine B 12 était significativement plus élevé chez les témoins 371 pg/ml versus 314 pg /ml des malades. Tandis que le taux de l'homocystéine était significativement plus élevé chez les malades 19,63 $\mu$ mol /L versus 13 ,93 $\mu$ mol /L des témoins. il y a donc une association entre hyperhomocystéinémie et la diminution de vitamine B12 qui a été également constatée. L'AOMI est plus fréquente chez l'homme et son incidence augmente avec l'âge. L'obésité, le tabac apparaissent fortement liés à l'AOMI.

Nos résultats montre une association entre l'Hcy, la vitamine B12 et l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs ce qui concorde avec plusieurs études.

**Mots Clés :** Artériopathie oblitérante du membre inférieur (AOMI) – Vitamine B12- Homocystéine.

- **Abstract:**

The objective of this study was to determine the relation between vitamin B12 and occlusive arterial disease (PAD).

We know conducted a case-control study consisted of 20 patients with PAD and 30 witnesses. The dosage of vitamin B12 was performed at the laboratory of endocrinology of the university hospital of Constantine. Other factors of risk such as obesity, physical activity, tobacco were also analyzed as well as age and sex.

The rate of vitamin B 12 was significantly higher with witnesses 371 pg / ml versus 314 pg / ml for patients. While homocysteine was significantly higher in patients 19.63 mmol / L versus 13, 93 $\mu$ mol / L witnesses. So there is an association between hyperhomocysteinemia and decreased vitamin B12 has also been proven. PAD is more common within male population and its incidence increases with age. Obesity, smoking appear to be strongly associated with PAD.

Our results show an association between homocysteine, vitamin B12 and peripheral arterial disease of the lower which is consistent with several studies members.

**Keywords:** arterial obliterans of lower limb disease (PAD) - Vitamin B12- Homocystéine-



### • ملخص :

الهدف من هذه الدراسة هو تحديد العلاقة بين فيتامين B12 وأمراض انسداد الشرايين

أجرينا دراسة على عدة حالات وشواهد تتألف من 20 مريضا مصابا بمرض انسداد شرايين الأطراف السفلية و 30 شاهد. تم إجراء تحليل فيتامين B12 في مختبر الغدد الصماء في المستشفى الجامعي لقسنطينة . وقد تم تحليل عوامل الخطر الأخرى مثل السمنة، النشاط البدني، التبغ فضلا أيضا عن العمر والجنس.

كانت نسبة فيتامين ب 12 أعلى بكثير لدى الشهود 371 جزء من الغرام / مل مقابل 314 جزء من الغرام / مل لدى المرضى. في حين أن الحمض الاميني أعلى بكثير في المرضى 19.63 مل مول / لتر مقابل 13.93 مل مول/لتر لدى الشواهد. ادن هناك وجود ارتباط بين ارتفاع مستوى الهوموستيين و انخفاض مستوى الفيتامين ب12. مرض انسداد شرايين الأطراف السفلية هو أكثر شيوعا في الرجال ويزيد معدل الإصابة به مع تقدم العمر. يظهر التبغ والنشاط البدني ذات صلة قوية للإصابة بمرض انسداد شرايين الأطراف السفلية .

نتائجنا اثبتت وجود علاقة بين هموستيين ،فيتامين ب12 ومرض انسداد شرايين الأطراف السفلية.

**الكلمات الرئيسية :** مرض انسداد شرايين الأطراف السفلية -فيتامين ب12-هوموستيين -عوامل الخطر

**Annexe 01 : Fiche de renseignement**

**Fiche de renseignement des maladies atteints d'AOMI**

Service ..... N dossier :.....

Nom du patient :.....

Date de naissance ou Age .....

Sexe : F..... M..... Profession :.....

Origine géographique .....

Adresse .....

Tel .....

Consommation d'alcool oui..... Non.....

**Tabagisme**

Fumeur ..... Durée..... Non fumeur.....

1-10cig/j .....

11-20cig/j.....

21-30cig/j.....

>30cig/j.....

Activité physique oui..... Nbr d'heures /semaine..... Non.....

ATCD : Personnels .....

Familiaux (cardiovasculaire).....

Poids ..... Taille..... Tour de taille ..... BMI.....

AOMI : Non ..... Oui..... Depuis quand .....

Stade de l'AOMI :..... IPS.....

Autre artériopathie associée .....

**Autre pathologie associée (multipliant le risque) :**

Diabète..... HTA..... Hypercholestérolémie .....

Depuis ..... Depuis ..... Depuis .....

Evolution locale :amputation oui ..... non.....



**Annexe 2:** Les valeurs de BMI.

IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Interprétation
<16,5	Dénutrition ou famine
16,5 à 18,5	maigreur
18,5 à 25	Corpulence normale
25 à 30	surpoids
30 à 35	Obésité modérée
35 à 40	Obésité sévère
>40	Obésité morbide ou massive

**Année Universitaire: 2013/2014**

**Présenté Par: DELLALI AICHA**

**ZIBOUCHE RAHMA**

**Le statut vitaminique B12 chez les sujets atteints d' Artériopathie Oblitérante des Membres Inferieurs**

**Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biologie Cellulaire et Moléculaire**

**Option: Biochimie Moléculaire et Santé.**

**Résumé:**

L'objectif de cette étude est de déterminer la relation entre vitamine B12 et l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI).

Nous avons mené une étude cas-témoins composée de 20 patients atteints d'AOMI et 30 témoins. Le dosage de la vitamine B12 a été effectué au niveau du laboratoire d'hormonologie du centre hospitalo- universitaire de Constantine (CHUC). Les autres facteurs de risque comme l'obésité, l'activité physique, le tabac ont été également analysés ainsi que l'âge et le sexe.

Le taux de vitamine B 12 était significativement plus élevé chez les témoins 371 pg/ml versus 314 pg /ml des malades. Tandis que le taux de l'homocystéine était significativement plus élevé chez les malades 19,63 $\mu$ mol /L versus 13 ,93 $\mu$ mol /L des témoins. il y a donc une association entre hyperhomocystéinémie et la diminution de vitamine B12 qui a été également constatée.

L'AOMI est plus fréquente chez l'homme et son incidence augmente avec l'âge. L'obésité, le tabac apparaissent fortement liés à l'AOMI.

Nos résultats montre une association entre l'Hcy, la vitamine B12 et l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs ce qui concorde avec plusieurs études.

**Mots clé:** Artériopathie Oblitérante des Membres Inferieurs (AOMI)—Vitamine B12—  
Homocystéine