

Université de Montréal

Homocystéinémie, apports en vitamines B
et facteurs de risque cardiométabolique
Au Bénin, Afrique

par
EL Mabchour Asma

Département de Nutrition
Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des Études Supérieures et Postdoctorales
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise
en Nutrition

Janvier 2010

© Asma EL Mabchour, 2010

Université de Montréal
Faculté des Études Supérieures et Postdoctorales

Ce mémoire intitulé :
Homocystéinémie, apports en vitamines B et facteurs de risque
cardiométabolique au Bénin, Afrique

présenté par :
Asma El Mabchour

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Christine Des Rosiers
Membre de jury

Hélène Delisle
Directrice de recherche

Victor Gavino
Membre du jury

Résumé

L'hyperhomocystéinémie (HHcy) est considérée comme un facteur indépendant de risque cardio-métabolique. Notre travail avait pour objectifs : 1) de déterminer la prévalence de l'HHcy au Bénin; 2) d'étudier sa relation avec les apports de vitamines B12, B9, B6 et B2, la consommation d'alcool, l'âge, le sexe et le niveau socioéconomique (NSE); 3) de vérifier son association avec les facteurs classiques de risque cardio-métabolique.

Un total de 541 sujets apparemment en santé et vivant dans trois zones du Bénin ont été étudiés. L'Hcy sérique a été analysée par ELISA. Des rappels de 24h ont servi à évaluer les apports nutritifs. L'obésité et l'hypertension ont été définies selon l'OMS, la dyslipidémie et la dysglycémie selon la NCEP-ATPIII. Les autres données ont été récoltées par questionnaire.

La prévalence de l'HHcy était élevée : 52,2% chez les hommes et de 24,7% chez les femmes. Dans les modèles multivariés, l'Hcy était positivement associée à la consommation de bière locale chez les hommes; chez les femmes, elle était associée négativement à l'apport de vitamine B12. L'Hcy était positivement associée à la tension artérielle, au taux de LDL-cholestérol et au cholestérol total chez les hommes, mais seulement avec le rapport cholestérol total/HDL-cholestérol (CT/HDL-c) chez les femmes. Les femmes présentant une HHcy étaient au moins deux fois plus susceptibles de présenter une hypertension ou un rapport CT/HDL-c élevé que celles dont l'Hcy était normale.

Un apport suffisant en B12 ainsi qu'une consommation prudente de boissons alcoolisées pourraient réduire l'HHcy et donc contribuer à réduire le risque cardio-métabolique de cette population du sud du Bénin.

Mots clé : Homocystéine, hyperhomocystéinémie, facteurs de risques cardiovasculaire, vitamines B, Afrique, Bénin.

Abstract

Hyperhomocysteinemia (HHcy) appears to be an independent risk factor for cardiovascular disease. This study aims to determine the prevalence of HHcy in Benin, to explore its relationship with intakes of folate, B12, B6 and B2, with alcohol consumption and with socioeconomic status (SES) and to verify whether it is associated with classical risk factors of cardiovascular diseases.

541 apparently healthy subjects were randomly selected in three areas of Benin. Hcy was measured in serum using ELISA commercial kits. Nutrient intakes were assessed on the basis of three non-consecutive 24-hour recalls. Alcohol consumption, socio-demographics and SES were documented in personal interviews. Obesity, hypertension, dyslipidemia and hyperglycaemia were defined according to WHO and NCEP-ATPIII.

HHcy ($> 12 \mu\text{mol/L}$) was detected in 52.2% of men and 24.7% of women. In multivariate models, Hcy in men was positively associated with alcohol intake, but only alcohol in beer. In women, Hcy was negatively related to vitamin B12 intake. HHcy was associated in women with more than twice the odds of hypertension and with the CT/HDL-c ratio. In men, Hcy was positively and independently associated with diastolic blood pressure and with LDL-cholesterol and total cholesterol.

In this Beninese population, the prevalence of HHcy is particularly high among men, and it appears to be related to alcohol consumption. Inadequate intake of vitamin B12 may be a risk factor for HHcy which could be related to some of cardiovascular factors.

Key Words: Homocysteine, Hyperhomocysteinemia, cardiovascular risk factors, B vitamins, Benin, Africa.

TABLE DES MATIÈRES

1. INTRODUCTION.....	1
2. REVUE DE LITTÉRATURE.....	3
2.1. HOMOCYSTÉINE ET HYPERHOMOCYSTÉINÉMIE	3
2.1.1. <i>Biosynthèse et métabolisme de l'homocystéine</i>	3
2.1.2. <i>Hyperhomocystéinémie (HHcy)</i>	7
2.1.3. <i>Classification</i>	7
2.1.4. <i>Facteurs déterminants</i>	8
2.2. HYPERHOMOCYSTÉINÉMIE : FACTEUR DE RISQUE DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES? 17	
2.2.1. <i>Etudes épidémiologiques</i>	19
2.2.2. <i>Etudes cliniques</i>	22
2.2.3. <i>Études expérimentales</i>	25
2.2.4. <i>Études en Afrique</i>	25
2.2.5. <i>HHcy et diabète</i>	26
2.2.6. <i>Synthèse de l'état des connaissances</i>	26
3. OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES.....	29
4. MÉTHODOLOGIE.....	30
4.1. SUJETS À L'ÉTUDE ET ÉCHANTILLONNAGE.....	30
4.1.1. <i>Critères d'inclusion</i>	30
4.1.2. <i>Critères d'exclusion</i>	31
4.2. VARIABLES ET MÉTHODES DE MESURE.....	32
4.2.1. <i>Paramètres biologiques</i>	32
4.2.1.1. <i>Indicateurs de l'obésité</i>	32
4.2.1.2. <i>Tension artérielle</i>	32
4.2.2. <i>Paramètres biochimiques</i>	33
4.2.3. <i>Alimentation</i>	35
4.2.3.1. <i>Collecte de données alimentaires et estimation des apports</i>	35
4.2.3.2. <i>Évaluation de la qualité de l'alimentation</i>	37
4.2.3.3. <i>Évaluation de la consommation d'alcool</i>	37
4.2.3.4. <i>Paramètres démographiques et socioéconomiques</i>	37
4.3. ANALYSES STATISTIQUES DES DONNÉES.....	38
4.4. CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES	39
4.5. CONTRIBUTION DE L'AUTEUR	40
5. MANUSCRIT SOUMIS	41
6. DISCUSSION GÉNÉRALE.....	74
6.1. SOMMAIRE DES PRINCIPAUX RÉSULTATS.....	74
6.2. HHcy ET FACTEURS NUTRITIONNELS ET ENVIRONNEMENTAUX	76
6.3. HHcy ET FACTEURS DE RISQUE CARDIO-MÉTABOLIQUE.....	80
6.4. FORCES ET LIMITES DE L'ÉTUDE	81
7. CONCLUSIONS	82
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	83
ANNEXES.....	XI

Liste des tableaux

1: Classification des hyperhomocystéinémies

2: Principales causes de l'HHcy

3: Résumé de trois études cliniques

4: Cadre conceptuel

Tableaux du manuscrit soumis:

I: Caractéristiques et apports nutritionnels des sujets

II: Facteurs de risque cardio-métabolique

III: Associations significatives entre le taux d'Hcy sérique, les apports de vitamines B et la consommation d'alcool (coefficient de corrélation de Spearman)

IV: Relation entre la consommation d'alcool (dans la bière) et les apports d'aliments et de nutriments (Coefficient de corrélation de Spearman)

V: Facteurs sociodémographiques et alimentaires associés à l'homocystéinémie

VI: Associations significatives de l'Hcy avec les paramètres de risque cardio-métabolique – régression linéaire multiple

VII: Association entre l'HHcy, le rapport CT/HDL-cholestérol et l'hypertension artérielle chez les femmes – régression logistique

Liste des figures

1: Formules chimiques de l'Hcy, de ses formes circulantes et de ses dérivés

2: Métabolisme de l'Hcy

3: Action de l'Hcy dans l'athérombose

Figure du manuscrit :

1 : Carte du Bénin avec les zones d'échantillonnage

Liste des Annexes

Annexe I : Apports nutritionnels de référence (FAO/WHO, 2001)

Annexe II : Échantillonnage des sujets Béninois de l'étude

Annexe III : Certificats d'éthique

Liste des sigles et abréviations

ADN: Acide désoxyribonucléique

ANOVA : «Analyse of variance»

APO-E : Apolipoprotéine-E

ARN: Acide ribonucléique

AVC : Accident vasculaire cérébrale

BHMT : Bétaine homocysteine methyl-transférase

C : δ -cystathionase

CBS : Cystationine β -synthétase

CRP : Protéine C-réactive

DMG: N,N-diméthylglycine

ELISA : «Enzyme-linked immunosorbent assay»

FAD : Flavine di-nucléotide

FMN : Flavine mono-nucléotide

FR : Facteur de risque

Hcy: Homocystéine

HHcy: Hyperhomocystéinémie

HPLC: «High performance liquid chromatography»

ISBA : Institut des sciences biomédicales appliquées

LDL : «Low density lipoprotein»

MCV: Maladies cardiovasculaires

MS: Méthionine synthétase

MTHFR: Méthyltétrahydrofolate réductase

NCEP-ATPIII: «National cholesterol education program-adult treatment panel III»

NSE : Niveau socio-économique

OMS : Organisation mondiale de la santé

PLP: Pyridoxal 5'-phosphate

RC: Rapport de cotes

SAH: S-adénosyl homocystéine

SAM: S-adénosyl méthionine

SCA : Syndrome coronaire aigu

SIDE : «Software for intake distribution estimation»

SSE : Statut socio-économique

TAD: Tension artérielle diastolique

TAS: Tension artérielle systolique

THF: Tétrahydrofolate

TRANSNUT : Laboratoire de transition nutritionnelle

TVP : Thrombose veineuse profonde

Dédicace

À mon feu père, que dieu l'accueille parmi ses fidèles.

À ma chère mère pour ses encouragements et son amour

À mon cher mari pour son affection et son soutien infinis

À ma princesse Marwa

et à mes deux sœurs

Remerciements

Au Doyen, aux responsables de la Faculté des Études Supérieures et du département de Nutrition et à tous mes enseignants et enseignantes.

Aux membres de jury d'avoir accepté de juger ce mémoire.

Au professeure Hélène DELISLE, cela a été pour moi un honneur de l'avoir comme directrice de recherche durant ma formation. Ses instructions, sa compétence, son expertise et ses qualités humaines ont été pour moi d'une grande valeur. Profonde est mon admiration et vive est ma gratitude pour elle.

Au Dr Roger Sodjinou, pour avoir persévérer avec patience et minutie dans la collecte de données exploitées dans ce travail.

Au Dr Gervais Bouzitou Ntandou, pour son aide continu, sa disponibilité et d'être un exemple d'endurance et de courage pour toute l'équipe.

À chère Maryse Hamelin-Raynaud, pour son esprit scientifique, sa générosité et ses encouragements.

À toute l'équipe de TRANSNUT, pour leur collaboration, leur soutien et surtout l'esprit d'équipe et de collaboration que j'ai découvert en leur compagnie.

Aux CNRS, pour le financement et le soutien de ce projet.

1. Introduction

Les maladies cardiovasculaires (MCV) constituent une cause majeure de morbidité et de mortalité dans le monde. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 2007), 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 (Booth et al, 2000; OMS, 2007).

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 (Yusuf et al, 2001 ; Garcia et al, 2007). Parmi ceux-ci, un intérêt croissant a été porté à l'augmentation du taux d'homocystéine (Hcy) circulant, un acide aminé soufré (Guillard et al, 2003).

Le rôle étiopathologique de ce facteur ou marqueur de risque qui est l'hyperhomocystéinémie (HHcy) modérée dans le développement des MCV ainsi que son influence sur les facteurs de risque établis est largement débattu; son rôle dans la prédiction et la prévention des risques liés à la mortalité/morbidité des MCV reste incertain (Faeh et al, 2006).

L'HHcy a fait l'objet de peu d'études en Afrique subsaharienne (Amouzou et al, 2004).

Notre travail a consisté à déterminer la prévalence de l'HHcy chez les adultes béninois apparemment en santé, à identifier quelques déterminants de l'augmentation de l'homocystéinémie et à mettre en évidence l'association entre l'HHcy et les facteurs de risque des MCV, tout en se basant sur des données cliniques, biochimiques, alimentaires et socioéconomiques collectées dans trois zones différentes de par leur degré d'urbanisation, au Bénin en Afrique de l'Ouest. Ce travail présentera en premier lieu, une recension des écrits sur l'étiologie de l'HHcy, la relation entre cette dernière et les apports alimentaires en vitamines B et avec les facteurs de risque des MCV. La deuxième partie décrit les méthodes de l'étude. La troisième partie expose les résultats des analyses dans un article qui a été soumis. Une discussion générale et une conclusion suivies des références bibliographiques viennent en partie finale de ce travail.

2. Revue de littérature

2.1. Homocystéine et hyperhomocystéinémie

2.1.1. Biosynthèse et métabolisme de l'homocystéine

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 (Butz et al, 1932; Mc Cully, 2007).

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 (figure 1).

Notre organisme synthétise environ 20 mmole par jour d'Hcy mais une concentration très faible se retrouve dans le sang (Mouchabak, 2008). 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 (Trabetti, 2008) et qu'environ 70 à 80% est lié aux protéines, principalement l'albumine (Guilland et al, 2003).

L'homocystéinémie est, donc, le taux plasmatique total de toutes les formes d'Hcy après libération de l'Hcy par des réducteurs (Hankey et al, 1999).

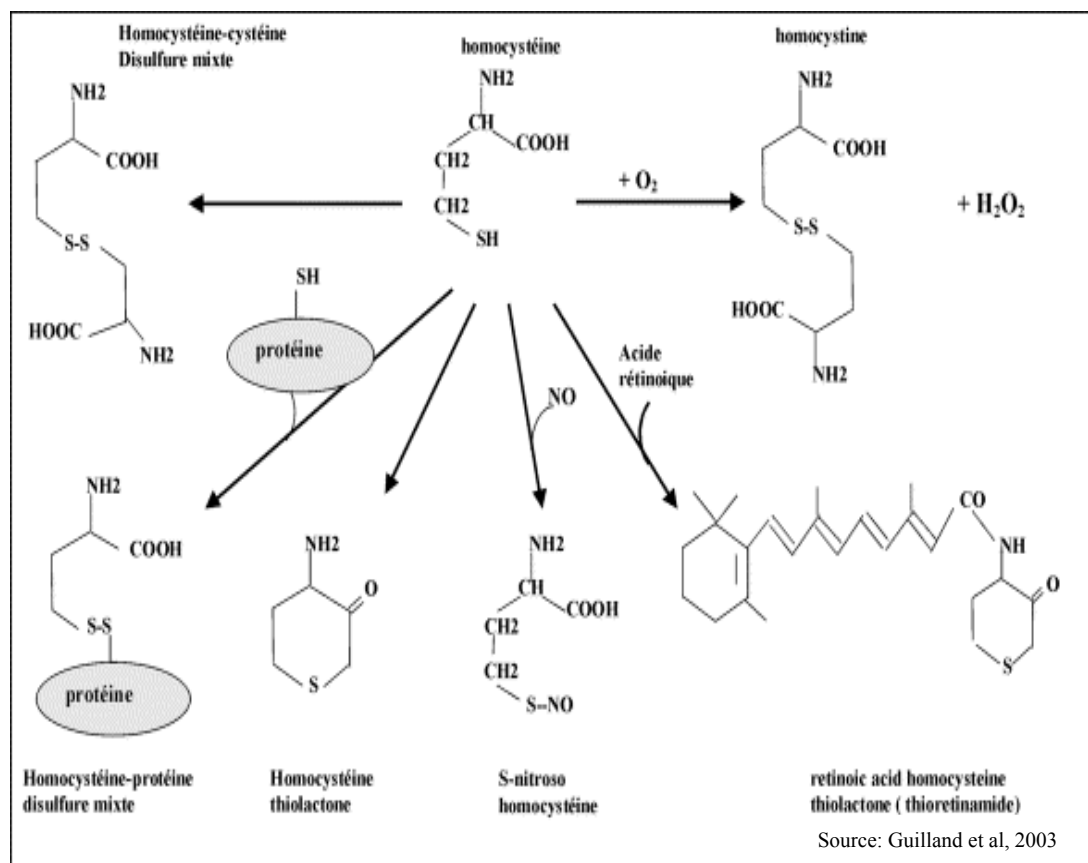


Figure 1: Formules chimiques de l'Hcy, de ses formes circulantes et de ses dérivés

La figure 2 résume le métabolisme de l'Hcy. En effet, l'Hcy est formée par la voie enzymatique de synthèse de la S-adenosyl méthionine (SAM), un très important donneur de méthyle dans de nombreuses réactions biochimiques telles que la méthylation d'ADN, d'ARN, d'hormones, de lipides et de neurotransmetteurs et cela à partir de la méthionine alimentaire présente dans la viande, le lait, les œufs, les légumineuses entre autres (Vesin et al, 2007; Trabetti, 2008). Le S-adenosylhomocystéine (SAH) est formé quand le SAM cède un groupement méthyle à un accepteur de méthyle. Il est ensuite hydrolysé pour générer l'Hcy.

L'hydrolyse de la SAH est une réaction réversible, préférentiellement orientée vers la synthèse de la SAH et des concentrations cellulaires élevées de SAH précèdent et accompagnent toutes les formes d'HHcy.

L'Hcy formée est soit catabolisée en cystathionine soit reméthylée en méthionine (Trabetti, 2008).

La reméthylation de l'Hcy est catalysée par la méthionine synthétase (MS) qui requiert le 5-méthyltétrahydrofolate (5-CH₃THF) comme donneur de méthyle et le méthyle cobalamine (la forme active de la vitamine B12) comme cofacteur pour son activité enzymatique. La formation du 5-CH₃THF dépend d'une enzyme qui est la N^{5,10}méthylènetétrahydrofolate réductase (MTHFR) qui catalyse la réduction du 5, 10 méthylènetétrahydrofolate (5,10-CH₂THF) formé à partir du tétrahydrofolate (THF) (Faeh et al, 2006).

Dans le foie, une voie parallèle de la reméthylation indépendante des folates et de la cobalamine utilise la conversion de la bétaine en N, N-diméthylglycine (DMG) sous l'action de la bétaine Hcy méthyl-transférase (BHMT). Cette voie permet de maintenir la concentration tissulaire en méthionine à un niveau suffisant pour assurer la synthèse de la SAM en cas d'une déficience en folates (Trabetti, 2008).

En cas d'un apport nutritionnel élevé en méthionine la MS est inhibé, ce qui permet d'activer la voie de transsulfuration. L'Hcy se condense avec la sérine pour donner la cystathionine sous l'action de la cystathionine β-synthétase (CBS), dont l'activation dépend du pyridoxal 5'-phosphate (PLP) (la forme active de la vitamine B₆).

La cystathionine est ensuite hydrolysée en cystéine et en α -cétobutyrate par une enzyme dépendant du PLP, la γ -cystathionase (C) (Guilland et al, 2003). La cystéine est à l'origine d'un acide aminé soufré ayant un rôle antioxydant majeur, le glutathion (GSH), et d'autres acides aminés tel que la taurine qui intervient dans les mécanismes de digestion des lipides. L'excès de cystéine peut être excrété dans les urines sous forme de sulfates organiques (Trabetti, 2008). La concentration de l'Hcy dans le sang est donc un bon reflet du métabolisme intracellulaire (Mouchabac, 2008).

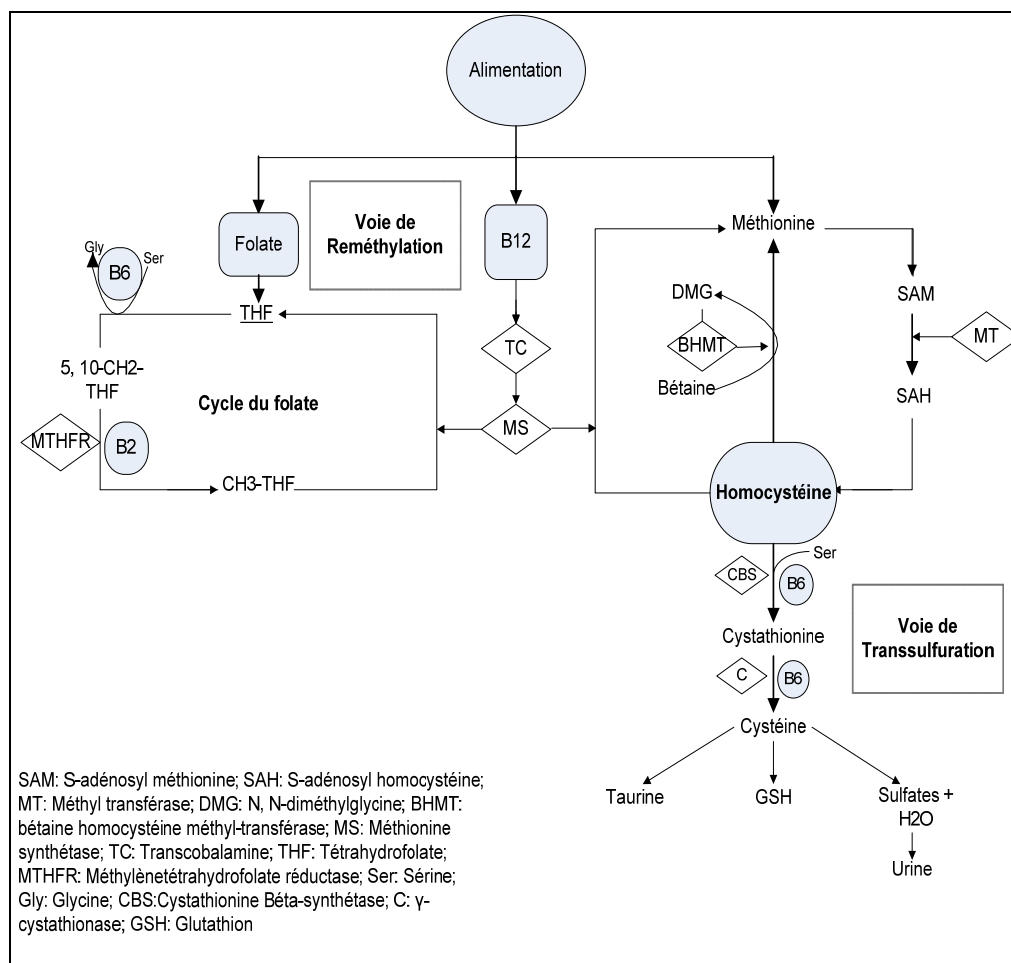


Figure 2: Métabolisme de l'Hcy

2.1.2. Hyperhomocystéinémie (HHcy)

Dans les conditions physiologiques, un équilibre entre la formation et la dégradation d'Hcy est présent et environ 50% de l'Hcy est reméthylé en méthionine. En cas d'excès d'Hcy, cette dernière passe dans la circulation sanguine, causant ainsi une augmentation du taux plasmatique d'Hcy et c'est l'hyperhomocystéinémie (HHcy), ou encore une élévation du taux d'Hcy dans les urines et on parle dans ce cas de l'hyperhomocystinurie (Trabetti, 2008).

2.1.3. Classification

Les valeurs normales de l'Hcy totale varient en fonction de la technique de dosage employée (Mouchabac, 2008). Elles se situent aux alentours de 9 $\mu\text{mol/l}$. Le seuil à partir duquel l'homocystéinémie est considérée comme anormale varie de 11 à 15 $\mu\text{mol/l}$ selon la population à l'étude et selon la méthodologie (Guilland et al, 2003). En prenant 12 $\mu\text{mol/l}$ comme valeur seuil de l'homocystéinémie, les hyperhomocystéinémies peuvent être classées en trois catégories comme au tableau 1 (Faeh et al, 2006) :

Classe	[Hcy] ($\mu\text{mol/l}$)
HHcy modérée	12 – 30
HHcy intermédiaire	31 – 100
HHcy sévère ou majeure	> 100

Tableau 1 : Classification des hyperhomocystéinémies

2.1.4. Facteurs déterminants

Dans le cas d'un organisme sain, une surcharge en méthionine augmente le taux d'Hcy sanguin qui devrait être rapidement régulé par les voies précédemment décrites (Mouchabac, 2008). L'HHcy est une condition multifactorielle (Trabetti, 2008), qui peut avoir pour causes des facteurs nutritionnels, génétiques ou environnementaux (Bottiglieri, 2005; Mouchabac, 2008). Le tableau 2 illustre les causes des différentes classes d'HHcy.

	HHcy modérée	HHcy intermédiaire	HHcy sévère
Concentration sanguine	12 -30 µmol/l	31 – 100 µmol/l	> 100 µmol/l
Nutrition	Carence en folate, B12, B6, choline et sérine	Carence en folate, B12, B6, choline et sérine	Carence sévère en folate, B12, B6, choline et sérine
	Apport élevé en méthionine		
	Alcool	Abus d'alcool	
	Café		
Mutations et polymorphisme	Mutation hétérozygote de la MTHFR	Mutation hétérozygote de la MTHFR	Mutation homozygote de la MTHFR
	Mutation hétérozygote de la CBS	Carence en B12 due à une mutation génétique	Mutation homozygote de la CBS
	Mutation de la transcobalamine		
Maladies	Atteintes rénales		
	Anémie pernicieuse		
	Hypothyroïdisme		
	Plusieurs cancers		
	Psoriasis		
	Diabète		
Médicaments	Antagonistes de folate	Antagonistes de folate	
	Antagonistes de B6		
Autres	Tabac		
	Ménopause		
	Sexe masculin		
	Âge		

Tableau 2: Principales Causes de l'HHcy

2.1.4.1. Facteurs nutritionnels et mode de vie

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 et B2 (Stea et al, 2008; Çaliskan et al, 2004), vitamines impliquées dans les voies métaboliques de l'Hcy (McKinley et al, 2001). 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 (Guilland et al, 2003). Il est estimé qu'un apport inadéquat en vitamines contribue aux deux tiers des cas d'HHcy (Austin et al, 2004). Plusieurs études observationnelles ont confirmé la relation inverse entre les apports des vitamines B et l'homocystéinémie (Stea et al, 2008; Sachadyn et al, 2008). 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 (Refsum et al, 1998; Faeh et al 2006).

Déficit en folates

L'apport nutritionnel en folates est le déterminant majeur du taux d'Hcy sanguin (Lonn et al, 2006). Contrairement aux autres vitamines qui jouent un rôle de cofacteurs pour des enzymes impliquées dans le métabolisme de l'Hcy, les folates sont utilisés comme substrat. Ce sont des donneurs de méthyle dans la réaction de conversion d'Hcy en méthionine (De Bree et al, 2001).

L'existence d'une relation inverse entre le statut en folates (vitamine B9) et l'homocystéinémie fut mise en évidence pour la première fois en 1988 (Guilland et

al, 2003). Depuis, plusieurs études se sont intéressées à démontrer l'effet d'une supplémentation en acide folique afin de contrer l'HHcy. En effet, un apport nutritionnel élevé en folates est associé à un faible taux d'Hcy chez les adultes indépendamment des autres facteurs nutritionnels et du mode de vie (de Bree et al, 2001).

Les doses d'acide folique utilisées pour diminuer l'homocystéinémie diffèrent en fonction des essais cliniques; elles varient de 0,4 mg/jour (apport nutritionnel recommandé, Annexe I) à des doses de 5 mg/jour ou plus (Antoniades et al, 2009). Un apport en folates d'au moins 0,4 à 0,5 mg/jour associé ou pas à des apports suffisants de vitamine B6 (16,5 mg/jour) et de vitamine B12 (0,5 mg/jour) a été décrit comme nécessaire pour garder un taux normal d'Hcy sanguin au sein d'une population (Malinow et al, 1999, Ducros et al, 2002). Un supplément de 0,5 à 5,0 mg/jour d'acide folique diminue de presque 25% le taux d'Hcy dans le plasma (Clarke et al, 1998 ; Clarke et al, 2005). Aux États Unis, la fortification des aliments à base de céréales par l'acide folique a baissé la proportion des sujets ayant un taux d'Hcy élevé (>15 µmol/l) de 41% à 28% (Anderson et al, 2004). Au Canada, la moyenne du taux d'Hcy plasmatique est passée de 13,6 à 12,3 µmol/l chez les personnes âgées et de 10,0 à 8,9 µmol/l chez les femmes de 19 à 44 ans (Shiliang et al, 2003).

La déficience en folates peut avoir lieu à tout âge et est souvent le résultat d'une malnutrition, d'une malabsorption, d'alcoolisme ou encore d'utilisation de certains médicaments (Refsum et al, 2004).

Déficit en vitamine B12

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 (McNulty et al, 2008). 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) (Vesin et al, 2007). La carence en vitamine B12 est souvent liée à une absorption intestinale inadéquate qui conduit à une augmentation du taux d'Hcy sanguin (Mc Kully, 2007). La vitamine B12 agit comme un cofacteur qui catalyse la réaction de reméthylation d'Hcy en méthionine et cela en utilisant le 5-méthyltétrahydrofolate (CH₃-THF) comme donneur de méthyle (Guilland et al, 2003; McNulty et al, 2008). 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" (Herrmann et al, 2003).

Une méta analyse incluant 12 études cliniques à montré qu'une supplémentation de vitamine B12 (0,02 à 1 mg/jour) conduit à une réduction additionnelle de 7% du taux d'Hcy outre 25% de réduction d'Hcy suite à une supplémentation de folate (0,5 à 5,7mg/jour) (Clarke et al, 2005; Moens et al, 2008; Antoniadis et al, 2009).

Les apports nutritionnels recommandés en vitamines B12 sont présentés dans l'annexe I (FAO/OMS, 2001).

Déficit en vitamine B6

Dans une étude chez l'humain et le rat, le taux moyen d'Hcy à jeun n'a pas différé significativement entre les sujets exposés à une alimentation déficiente en vitamine B6 et ceux ayant une alimentation riche en vitamine B6 (Miller et al, 1992). Cependant, cette déficience conduit à une élévation anormale d'Hcy lors d'une surcharge orale en méthionine, d'où l'importance d'une supplémentation en vitamine B6 (Clarke et al, 2005; Durant et al, 1998).

Déficit en vitamine B2

En plus de la vitamine B6, du folate et de la vitamine B12, la vitamine B2 (riboflavine) a été récemment définie comme étant un déterminant de l'Hcy sanguin (Hustad et al, 2000; Stern et al, 2003). La riboflavine joue un rôle important, à côté des folates, dans le maintien d'une activité enzymatique normale du MTHFR chez des sujets ayant le polymorphisme génétique MTHFR 677TT (McCully, 2007). En cas d'hypothyroïdisme la conversion de la riboflavine vers ses dérivés, essentiellement, la flavine mononucléotide (FMN) et l'adénine dinucléotide (FAD) diminue. Ce dernier étant une coenzyme du MTHFR, sa diminution provoque une HHcy (Rivlin et al, 1968).

Consommation d'alcool

La relation entre l'HHcy et la consommation d'alcool a fait l'objet de plusieurs études épidémiologiques. Toutefois, leurs résultats étaient néanmoins controversés (Schlienger, 2003). Certaines études ont démontré une relation positive entre l'HHcy et la consommation d'alcool (Cravo et al, 1996; Hultberg et al, 1993; Ganji et al, 2003), d'autres ont révélé une relation négative de l'Hcy avec la consommation d'alcool (Ubbink et al, 1998; De Bree et al, 2001), alors que d'autres encore n'ont observé aucune relation (Lussier-Cacan et al, 1996). L'alcool est un antagoniste du métabolisme des folates (Hillman et al, 1982), d'autant plus qu'il pourrait entraver l'absorption intestinale et le métabolisme de la vitamine B12 (Laufer et al, 2004).

Une étude d'intervention a reporté que l'homocystéinémie augmentait après une consommation de vin rouge et de spirituels et non pas après une consommation de bière; cela serait dû aux taux élevés de folates et de vitamines B₆ par rapport à leurs taux négligeables dans le vin rouge et les spirituels (Van der Gaag et al, 2000). Dans une autre étude chez des femmes post-ménopausées, une consommation quotidienne, même modérée de 5 ou 15g d'alcool, était associée à une diminution de 5% de la concentration sérique de vitamine B12 et à une augmentation d'Hcy sérique de l'ordre de 3% en allant de 0g à 30g par jour (Laufer et al, 2004).

Consommation de café

Des études d'interventions avaient montré qu'une consommation de grande doses de café (≥ 6 tasses) augmentait de 10 à 20% le taux moyen plasmatique d'Hcy

chez des sujets sains (Urgert et al, 2000; Grubben et al, 2000). Une étude norvégienne avait démontré une relation positive entre l'homocystéinémie et la consommation de différents types de café, alors qu'aucune relation significative entre l'Hcy et l'abstinence au café n'avait été trouvée (Nygard et al, 1997).

2.1.4.2. Facteurs génétiques

Les différences quantitatives et qualitatives des enzymes-clé intégrées dans le métabolisme de l'Hcy, notamment la MTHFR, la MS et la CBS ainsi que leurs gènes codants ont été étudiés et font encore l'objet de plusieurs études. Près de 70 déterminants génétiques ont été identifiés (Sharma et al, 2006; Kullo et al, 2006). Parmi les plus importants on distingue; deux mutations 677C/T et 1298A/T du gène codant pour la MTHFR (Weisberg et al, 1998), la mutation au niveau du gène codant pour la CBS et dont la forme homozygote conduit à un cas d'HHcy sévère où l'hyperhomocystinurie ($Hcy > 100 \mu\text{mol/l}$) (Ubbink et al, 1995; vesin et al, 2007), la mutation du gène codant la MS ou le polymorphisme 2756A/G qui provoque son inactivation, or, cette mutation est rare (Chango et al, 1999) ou encore à une mutation génétique au niveau du gène codant pour la transcobalamine (Mouchabac, 2008).

2.1.4.3. Facteurs environnementaux

Ces facteurs peuvent avoir des effets additifs ou potentialisés chez certains sujets qui sont porteurs de mutations génétiques des voies de reméthylation et de transsulfuration (Mouchabac, 2008).

Âge et sexe

L'homocystéinémie augmente avec l'âge et chez le sexe masculin comparativement au sexe féminin après l'âge de 10 ans et continue d'augmenter graduellement tout au long de la vie sans nécessairement atteindre des taux anormaux 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 (Norlund et al, 1998). Les taux d'Hcy élevés chez les hommes s'expliquent par la différence dans la masse musculaire, les hormones et le statut en vitamines (Refsum et al, 2004). Chez les femmes, une augmentation d'homocystéinémie est observée après la ménopause et peut rejoindre celle des hommes (Ueland et al, 2001; Refsum et al, 2006).

Ethnicité

Les données sur la différence entre les groupes ethniques sont inconsistantes, car la mutation du gène C677T du MTHFR atteint près de 10% des caucasiens, alors qu'elle est absente en Afrique et chez la population afro-américaine. Ce polymorphisme a été lié à une augmentation de l'homocystéinémie sous condition d'un statut faible en folates (Ducros et al, 2002).

Pathologies

Quelques conditions physiopathologiques, telles qu'une insuffisance rénale (Bostom et al, 1997; Guillard et al 2003), un désordre hépatique, un

hypothyroïdisme ainsi que plusieurs cancers (Singal et al, 2004; Kothekar, 2007) ont été associés avec l'HHcy.

Médicaments

Plusieurs médicaments tels que la carbamazépine, la théophylline et les cyclosporines interfèrent avec l'absorption du folate et des vitamines B6 et B12 et provoquent une augmentation modérée de l'homocystéinémie (Guilland et al, 2003; Kothekar, 2007).

2.2. Hyperhomocystéinémie : facteur de risque des maladies cardiovasculaires?

Les MCV sont principalement (OMS, 2007; Croce-Mynier, 2007) :

- Les maladies coronariennes : infarctus du myocarde (crise cardiaque), angine de poitrine (Angor) et mort subite.
- Les accidents vasculaires cérébraux, ischémiques ou hémorragiques, constitués ou transitoires.
- Les pathologies vasculaires périphériques : artérite oblitérante des membres inférieurs, sténose de l'artère rénale, insuffisance rénale par néphro-angiosclérose).

Parmi les facteurs de risque (FR) des MCV, nous pouvons distinguer (OMS, 2007; Yusuf et al, 2001):

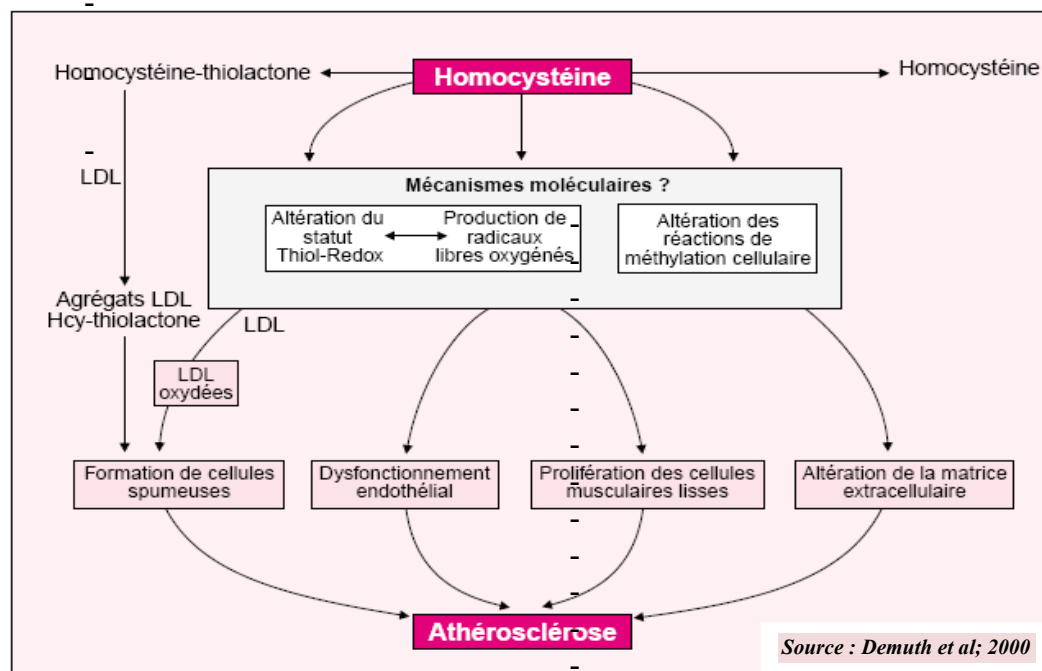
- Les FR non modifiables: âge, sexe, histoire familiale;
- Les FR modifiables: hypertension, dyslipidémies, dysglycémies, surpoids et obésité, sédentarité, tabagisme et alimentation;
- Autres FR en cours de validation et dont la réduction réduirait le risque de MCV : HHcy, facteurs thrombogéniques, augmentation de la protéine C réactive (CRP) et de la lipoprotéine (a) (Croce-Meynier, 2007) et plus récemment la pollution atmosphérique dans les villes (Miller et al, 2007).

La possibilité d'un rôle de l'Hcy dans l'athérosclérose a été pour la première fois évoquée après la découverte de l'homocystinurie, maladie rare, chez des enfants

souffrant d'un retard mental en Irlande du Nord (Carson et al, 1962; Ambrosi, 2007).

Deux hypothèses ont été formulées pour expliquer l'athérogénicité de l'HHcy (Demuth et al, 2000) (figure 3) :

- L'hypothèse lipidique, selon laquelle l'altération du métabolisme des lipoprotéines, essentiellement les LDL sous l'action des groupements thiol de l'Hcy, induit secondairement une atteinte de la paroi vasculaire;
- L'hypothèse inflammatoire, selon laquelle il y a une agression directe des cellules et du tissu conjonctif vasculaire, notamment, la prolifération des cellules du muscle lisse vasculaire, l'activation des plaquettes et des facteurs de coagulation et la dysfonction endothéliale (Moghadasian et al, 1997).



- Figure 3: Action de l'Hcy dans l'athérotrombose

Les anomalies du métabolisme de l'Hcy sont désormais au centre d'une attention croissante en raison de leur rôle potentiel dans la pathogenèse de l'athérosclérose et d'autres maladies comme la thrombose veineuse (Booth et al, 2000).

En dehors des facteurs de risque classique, l'HHcy modérée a été définie comme étant un facteur ou un marqueur de risque émergent des MCV (Yusuf et al, 2001; Faeh et al, 2006). Cependant cette relation est inconstante selon les études et le type d'intervention.

La prévalence de l'HHcy est estimée à 5% dans la population générale, entre 20 et 50% chez les sujets ayant présenté une pathologie vasculaire artérielle et entre 10 et 25% chez les sujets ayant présenté une thrombose veineuse (Girs et al, 2006).

McCully (1969) avait déjà démontré l'existence d'une relation entre l'augmentation de la concentration d'Hcy (en cas d'HHcy sévère) et l'athérosclérose. Depuis, plusieurs travaux ont tenté de confirmer le rôle pro-athérogène en cas d'HHcy intermédiaire ou modérée en utilisant des modèles animaux ou à l'aide des études cliniques et épidémiologiques (Boushey et al, 1995; Demuth et al, 2000; Joseph et al, 2009) et d'ainsi démontrer une relation entre la concentration en Hcy et les coronaropathies et infarctus, les thromboses veineuses, les artériopathies et les atteintes cérébrovasculaires (Nygard et al, 1997).

2.2.1. Etudes épidémiologiques

Plus de 20 études prospectives et de 30 études rétrospectives ont été publiées sur ce sujet (Kothekar, 2007). Les études prospectives ont montré qu'une élévation de

l'Hcy de 5 $\mu\text{mol/l}$ augmenterait le risque cardiovasculaire de 20 à 30%, alors que les études rétrospectives ont montré une augmentation de 60 à 90% (Ueland et al, 2000).

Boushey et al, ont démontré, dans une méta-analyse portant sur 27 études prospectives et transversales observationnelles sur différentes populations, qu'une augmentation du taux d'Hcy plasmatique de 5 $\mu\text{mol/l}$ était associée à un risque relatif de 1,6 et 1,8 de coronaropathies, respectivement chez les hommes et les femmes, et à un risque de 1,5 de maladies cérébrovasculaires, ce qui pourrait être équivalent à une augmentation du risque de MCV suite à une élévation de 20 mg/dl de cholestérol plasmatique (Boushey et al, 1995).

En 2002, une méta-analyse visait à déterminer la causalité entre l'augmentation de l'Hcy sérique et les MCV, en particulier les cardiopathies ischémiques, les thromboses veineuses profondes (TVP) avec ou sans embolie pulmonaire et les AVC (Wald et al, 2002). Cette méta-analyse a inclus deux types d'études: 72 études cas- témoins (avec 16 849 cas) portant sur la prévalence de la mutation du gène MTHFR et 20 études prospectives (3820 sujets) sur l'Hcy sérique et le risque de MCV. Les résultats ont conclu à un lien de causalité car une augmentation de 5 $\mu\text{mol/l}$ d'Hcy sérique était liée :

- pour les cardiopathies ischémiques, à un risque relatif de 1,42 dans les études liées à la mutation du gène MTHFR et de 1,32 dans les études prospectives.
- pour les TVP, à un risque relatif de 1,60 dans les études liées à la mutation du gène MTHFR (pas d'études prospectives sur le sujet)

- Pour les AVC, à un risque relatif de 1,65 dans les études liées à la mutation du gène MTHFR et de 1,59 dans les études prospectives.

Donc une diminution du taux d'Hcy de 3 $\mu\text{mol/l}$ réduirait le risque de cardiopathies ischémiques de 16%, de TVP de 25% et d'AVC de 24%.

Une autre méta-analyse, réalisée par "The Homocysteine Studies Collaboration" en 2002, a porté sur 30 études réalisées entre 1966 et 1999, englobant 5073 patients avec cardiopathie et 1113 avec AVC et incluant des études cas-témoins aussi bien que des études prospectives. Le taux plasmatique d'Hcy apparaissait comme un facteur robuste et indépendant dans les maladies cardiovasculaires et les AVC, avec une forte association observée dans les études rétrospectives (cas-témoins) par rapport aux études prospectives. Une diminution de 25% (près de 3 $\mu\text{mol/l}$) du taux d'Hcy était associée à une diminution de 11% du risque de maladies cardiovasculaires ischémiques et de 19% de risque d'AVC (Clarke et al, 2002).

Dans la population chinoise adulte (Sun et al, 2009), une étude prospective d'une durée moyenne de 11,95 ans sur 2009 sujets a révélé 114 cas d'AVC, 95 cas de MCV et 380 décès (avec 50 cas de mortalité cardiovasculaire). Les individus se trouvant dans le quartile le plus élevé d'Hcy (11,5 et 63,6 $\mu\text{mol/l}$), avaient un risque relatif de 3,73 de MCV et de 1,35 de décès, alors qu'aucun effet n'a été observé dans les cas d'AVC (en ajustant pour : âge, sexe, IMC, niveau d'éducation, emploi, tabagisme, consommation d'alcool et activité physique).

Dans le même sens, une étude cas-témoins chez des sujets colombiens dont 50 cas de syndrome coronarien aigu (SCA) et 50 témoins, a révélé que l'HHcy augmentait le risque de 4,45 fois dans le cas du SCA (Garcia et al, 2007).

2.2.2. Etudes cliniques

Les essais cliniques ont tenté de démontrer l'efficacité d'une vitamino-thérapie pour diminuer l'HHcy afin de diminuer le risque de MCV. Cependant, les résultats de certaines de ces études venaient affaiblir les résultats de toutes les études observationnelles précitées.

Trois études contrôlées randomisées sont résumées au tableau 3 : l'étude américaine VISP (Toole et al, 2004), l'étude norvégienne NORVIT (Bonna et al, 2006) et l'étude canadienne HOPE 2 (Lonn et al, 2006), qui ont été réalisées dans le cadre d'une prévention secondaire. Les patients avaient des antécédents d'accident cardio-vasculaire (AVC ischémique dans l'étude VISP et infarctus du myocarde dans les 7 jours avant la randomisation dans l'étude NORVIT), ou des facteurs de risque cardio-vasculaire importants, dans le cas de l'étude HOPE 2, qui incluait entre autres des patients diabétiques. Les patients étaient inclus indépendamment de leur taux d'Hcy. Le traitement consistait en une association de vitamine B6, de vitamine B12 et d'acide folique.

Dans les trois études, le traitement a diminué les taux d'Hcy. Bien que différant entre elles en ce qui concerne le type de patients, la posologie des vitamines utilisées et la durée du traitement, aucune étude n'a pu démontrer un effet protecteur sur l'incidence des accidents cardio-vasculaires; dans l'étude NORVIT,

une tendance à un nombre plus élevé d'infarctus du myocarde a même été observée dans le groupe qui prenait la combinaison de vitamine B6, de vitamine B12 et d'acide folique, par rapport au groupe placebo. Ce qui tend à écarter l'idée de traitement préventif secondaire des MCV par des vitamines B et à considérer l'Hcy comme étant un marqueur et non pas un facteur de risque cardio-métabolique.

Pour expliquer ces résultats contradictoires sur la relation entre l'HHcy et le risque de maladies coronariennes et d'AVC, Wald et al (2006), ont conclu que les études de cohorte étaient plus probantes que les essais cliniques du fait que ces derniers manquaient de puissance statistique et se déroulaient sur de courtes périodes, ce qui ne permettait pas d'observer les associations positives entre l'HHcy et les facteurs de risque cardio-métabolique.

Tableau 3: résumé de trois études cliniques

	VISP (n=3680) 2 ans Toole et al, 2004 (USA+Canada, Scotland)	NORVIT (n= 3749) +3 ans Bonaa et al, 2006 (Norvège)	HOPE-2 (n= 5522) 5 ans Lonn et al, 2006 (Canada)
Caractéristique des sujets et de l'intervention	*Patients après AVC ischémique * supplémentation en folate <i>Intervention</i> : dose élevée (2,5 mg B9, 25 mg B6 et 0,4 B12) vs dose faible (0,02mg B9, 0,2mg B6 et 0,06mg B12)	*Patients (30 à 85 ans) ayant eu infarctus aigu du myocarde dans 7 jours avant la randomisation * sans supplémentation en folate <i>Intervention</i> : supplémentation triple (folate 0,8 mg/j + B12 0,4 mg/j + B6 40 mg/j), supp. double (folate 0,8 mg/j + B12 0,4 mg/j), supp. simple (B6 40 mg/j) vs placebo .	*Patients (>55ans) *Avec antécédents de maladie vasculaire ou diabète+facteur risque athérosclérose * avec supplémentation en folate USA et Canada * sans supplémentation en folate (Brésil, Europe de l'ouest Slovaquie) <i>Intervention</i> : par j = 2,5mg folate+ 50 mg B6+ 1mg B12 vs placebo
Variables dépendantes	AVC, MCV et décès	infarctus du myocarde, infarctus cérébral, mort subite d'origine coronarienne	décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral.
Variable indépendante	Homocystéinémie	Homocystéinémie	Homocystéinémie
Résultats	*diminution de l'Hcy de 2,3 µmol/L pour dose élevée mais pas d'effet sur les risques cardiovasculaires RR : 1.0 (0.8-1.1) p = 0,05	*réduction de 27% d'Hcy (supp double et triple) * pas de réduction du risque de MCV après infarctus aigu du myocarde * effet nocif éventuel quand traitement aux vit B (folates, B12 et B6)	* diminution Hcy de 2,4 µmol/L dans groupe traité * augmentation Hcy de 0,8 µmol/L chez groupe témoin *Pas de réduction des événements cardiovasculaires majeurs (mort et infarctus du myocarde) quelle que soit la population considérée.
Principales limites	* seulement 2 ans de suivi * fortification obligatoire en folate serait à l'origine des taux faibles en Hcy chez les patients. *effet faible il faut augmenter l'effectif à 20000 pour avoir une diminution de 10%	Pas de limites apparentes	* 70% de l'échantillon sont à enrichissement alimentaire en acide folique. * résultats sur AVC nécessitant d'autres études.

2.2.3. Études expérimentales

L'HHcy a été introduite dans les modèles animaux par différentes méthodes incluant l'infusion et l'injection d'Hcy, la supplémentation en méthionine et l'utilisation d'une alimentation riche en Hcy ou pauvre en vitamines B (Zhou et al, 2009). Plus récemment, des souris transgéniques déficientes en CBS, MTHFR ou MS ont été utilisées comme modèle génétique d'HHcy (Watanabe et al, 1995; Gupta et al, 2009).

Le rôle causal direct de l'HHcy dans l'athérosclérose a été établi chez des souris prédisposées à l'athérosclérose (Austin et al, 2004). L'HHcy accélérât l'athérogénèse chez des souris déficientes en Apo-E à la suite d'une alimentation riche en gras et/ou à une surcharge en Hcy ou en méthionine. Des lésions au niveau des cellules du muscle lisse et au niveau du collagène ont été notées. Une administration orale d'acide folique ou de complexe de vitamine B atténuaît l'athérogénèse dans ce modèle animal (Hofmann et al, 2001; Zhou et al, 2001; Wang et al, 2003).

Dans une étude chez le mini porc (Ambrosi et al, 1999), l'induction d'HHcy par une alimentation riche en méthionine pendant quatre mois, a provoqué une hypertrophie des cellules endothéliales, une hyperplasie des cellules du muscle lisse et une dislocation au niveau de l'élastine de la lamina, en plus du décès d'un porc suite à une thrombose veineuse embolique et d'un autre par un infarctus du myocarde.

L'effet de l'HHcy dans la dysfonction endothéliale a été également démontré dans d'autres modèles animaux tels que les lapins et les singes (Lang et al, 2000; Lentz et al, 2001).

2.2.4. Études en Afrique

Peu de publications se sont intéressées à étudier l'association entre l'Hcy et les facteurs de risque cardiovasculaire en Afrique. Au Togo, une étude prospective a été menée chez 145 patients (âge

moyen de 61,5 ans) victimes d'AVC ischémique, sur une durée de 12 mois (Grunitzky et al, 2008). Elle a démontré que l'HHcy était un facteur de risque cérébrovasculaire probable; 85,7% des personnes hypertendues et 16,6 % des diabétiques étaient hyperhomocystéinémiques.

Dans la population des Foulani nigériens, la concentration sérique d'Hcy a été corrélée positivement avec l'augmentation de la pression artérielle systolique et diastolique (Glew et al, 2004).

2.2.5. HHcy et diabète

Dans une cohorte de diabétiques de type 2, 70% des patients ayant une HHcy avaient une macroangiopathie comparativement à 40% des normohomocystéinémiques ($p < 0,001$) (Buysschaert et al, 2000). Une autre étude a été réalisée chez 185 diabétiques de type 2 et après ajustement pour l'âge et la créatinine, l'Hcy était de $13,1 \pm 2,3 \mu\text{mol/l}$ chez les patients sans complications cardiovasculaires alors qu'elle était de $15,4 \pm 3,5 \mu\text{mol/l}$ chez ceux ayant des complications cardiovasculaires ($p < 0,001$). De ce fait, les auteurs ont conclu que l'HHcy était un facteur de risque de complications cardiovasculaires pour les patients souffrant de diabète de type 2 indépendamment de leur âge et de leur fonction rénale (Vangelder et al, 2006).

2.2.6. Synthèse de l'état des connaissances

L'HHcy est un facteur de risque cardio-métabolique émergent. Ses déterminants sont : l'alimentation et plus spécifiquement un déficit en vitamines B (Folate, B12, B6, B2), le mode de vie qui englobe la consommation d'alcool, de café et le manque d'exercice, les facteurs génétiques (mutation au niveau des gènes codant pour les enzymes impliquées dans le métabolisme de l'Hcy) et les facteurs environnementaux tels que l'âge, le sexe, l'ethnicité, les pathologies et la consommation de médicaments.

Le rôle de l'HHcy comme marqueur de risque athérogène a été établi dans plusieurs types d'études (épidémiologiques, cliniques et expérimentales). Cependant, son implication comme facteur de risque cardio-métabolique n'est pas tout-à-fait élucidée, de nombreuses études n'ayant pas démontré un effet cardiovasculaire bénéfique suite à la diminution du taux d'Hcy par la vitaminothérapie. Néanmoins, l'HHcy a été associée positivement avec d'autres facteurs établis de risque cardio-métabolique comme l'hypertension artérielle, le diabète et les dyslipidémies, notamment un taux de LDL-cholestérol élevé dans plusieurs études.

Sur la base de ces connaissances, nous avons développé pour notre étude le cadre conceptuel qui suit (Tableau 4) en ajoutant les paramètres du NSE (éducation, urbanisation et score du SSE) comme modulateurs possibles de la relation à investiguer entre l'HHcy et ses déterminants d'une part et entre l'HHcy et les facteurs de risque cardio-métabolique d'autre part et en considérant l'âge et le sexe comme des variables de contrôle. Nous avons utilisé le terme de risque cardio-métabolique car ce terme lie diabète et risque cardiovasculaire (Desprès et al, 2008).

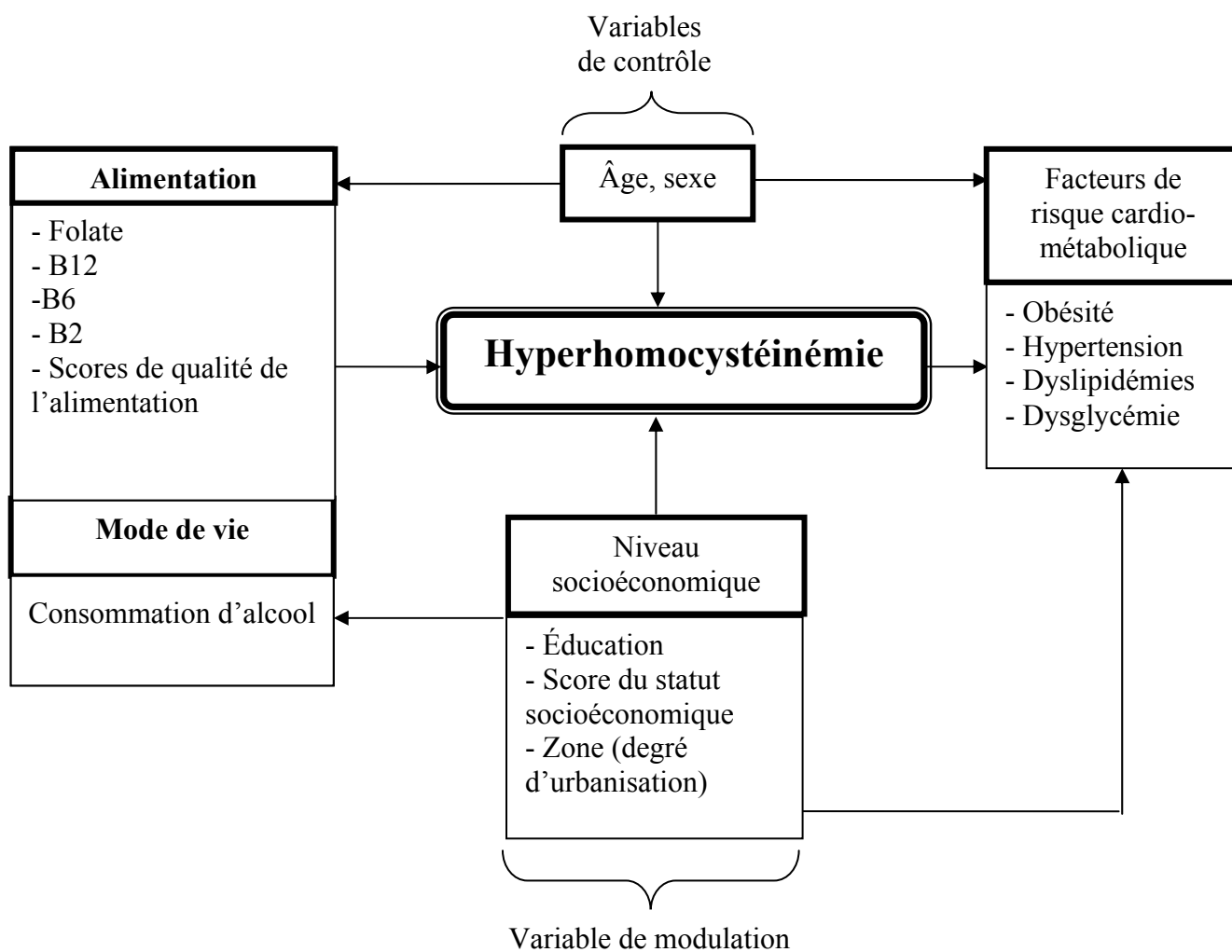


Tableau 4 : Cadre conceptuel

3. Objectifs et hypothèses

Les objectifs et les hypothèses de la présente étude dans une population béninoise issue de différents milieux de vie se résument comme suit:

- **Objectif 1** : Examiner la relation entre l'HHcy et les apports nutritionnels en vitamines de type B, principalement, le folate, la vitamine B12, la vitamine B6 et la vitamine B2.

- **Objectif 2** : Examiner la relation entre l'homocystéinémie et les facteurs de risque cardio-métabolique, notamment l'obésité, l'hypertension, l'hyperglycémie, et la dyslipidémie.

Hypothèse 1 : Une relation inverse existe entre l'HHcy et les apports nutritionnels en vitamines de type B, essentiellement, le folate, la vitamine B12, la vitamine B6 et la vitamine B2 dans la population étudiée.

Hypothèse 2 : Dans cette population apparemment en bonne santé, l'HHcy est reliée à d'autres facteurs de risque cardio-métabolique, dont l'obésité, l'hypertension, la dyslipidémie et la dysglycémie.

4. Méthodologie

Le présent travail porte sur l'analyse de données ayant été collectées dans le cadre de travaux de doctorat de Roger Sodjinou (Sodjinou et al, 2009) et de Gervais Ntandou Ntandou et al, 2008) entre 2005 et 2007 au Bénin et spécialement dans trois zones distinctes selon le degré d'urbanisation:

- Cotonou : la capitale économique du Bénin et la plus grande ville, qui compte environ un million d'habitants (INSAE, 2003).
- Ouidah (milieu urbain) : une petite ville située à 42 Km de Cotonou et qui compte environ 60 000 habitants.
- Ouidah (milieu rural) : il s'agit de zones rurales choisies au hasard et situées tout autour de la petite ville de Ouidah.

4.1. Sujets à l'étude et échantillonnage

La sélection et le recrutement des sujets ont été faits suivant la technique d'échantillonnage aléatoire à plusieurs étapes (Annexe 2) et le nombre total des sujets étudiés est de 541 dont 271 hommes et 270 femmes.

4.1.1. Critères d'inclusion

Les sujets à l'étude sont âgés de 25 à 60 ans. Cette tranche d'âge a été choisie afin de faciliter ultérieurement la comparaison avec d'autres composantes de l'étude multicentrique : Haïtiens vivant à Montréal et Haïtiens de Port-au-Prince.

Les Béninois de race noire ont été inclus dans l'étude afin de minimiser l'effet de la diversité ethno-raciale sur les facteurs de risque cardio-métabolique (Mensah et al, 2005; Kramer et al 2004; Désilets et al, 2006).

À Cotonou, les sujets qui ont été choisis sont ceux qui y vivaient d'une façon permanente depuis au moins six mois avant le début de l'étude ; cette courte période a été choisie afin d'inclure dans l'étude les sujets d'immigration même récente en ville. Dans la ville de Ouidah ou en milieu rural, les sujets choisis sont ceux qui y résidaient d'une manière permanente avant le début de l'étude.

4.1.2. Critères d'exclusion

Les femmes enceintes ou allaitantes ont été exclues en raison des changements de leur état physiologique et par conséquent de certains paramètres d'intérêt dans l'étude. De même, les sujets ayant déjà eu un diagnostic d'hypertension, de diabète, ou de maladies cardiaques ont été exclus de l'étude, puisque ces derniers peuvent avoir modifié leurs habitudes alimentaires et leur mode de vie à cause de leur état de santé, alors que l'étude visait globalement à examiner les liens entre l'alimentation ou le mode de vie d'une part et les facteurs de risque cardio-métabolique d'autre part. Cependant, les sujets obèses n'ont pas été exclus de l'étude car il était difficile de les distinguer avant de les avoir pesés et d'avoir mesuré leur taille, d'autant plus que sur le plan socioculturel, il serait rare qu'une personne obèse modifie son mode de vie ou ses habitudes alimentaires pour des raisons de santé, car dans ce contexte, une personne ayant l'embonpoint est généralement positivement perçue, d'autant plus que c'est un signe de bien être et de prestige social (Oniankitan et al, 2009).

4.2. Variables et méthodes de mesure

4.2.1. Paramètres biologiques

4.2.1.1. Indicateurs de l'obésité

L'indice de masse corporelle (IMC) a été calculé selon la formule suivante : $IMC = \text{Poids (kg)} / \text{Taille (m)}^2$. Le poids des sujets à jeun et portant le minimum de vêtements (Lohman et al, 1988), a été mesuré avec une balance mécanique (SECA[®]) ayant une capacité maximale de 150 kg, avec une précision de 0,1 kg. La taille des sujets en position verticale, sans chaussures, et le regard tourné dans le plan horizontal (Lohman et al, 1988) a été mesurée à l'aide d'une toise portable (SECA[®]) avec une précision de 0,1 cm.

Les sujets ayant $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ étaient considérés obèses et ceux dont l'IMC se situait entre 25 et 30, comme en surpoids (OMS, 1999).

Le tour de taille (TT) est un indicateur d'obésité abdominale (Desprès et al, 2008). Il a été mesuré à l'aide d'un mètre ruban non extensible, à mi-chemin entre la dernière côte et la crête iliaque, au 0,1 cm près. Le sujet étant en position debout et respirant normalement (Desprès et al, 2001). La moyenne de deux mesures espacées a été notée afin d'éliminer l'effet marqué de la mémoire. L'obésité abdominale a été définie selon les seuils de National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII, 2002), à savoir, supérieur à 102 cm chez l'homme et à 88 cm chez la femme.

4.2.1.2. Tension artérielle

Deux mesures de la tension artérielle systolique et de la tension diastolique, avec un intervalle de 20 minutes entre deux mesures consécutives, ont été effectuées par les chercheurs. La mesure a été effectuée à l'aide d'un sphygmomanomètre à mercure placé sur le bras droit du sujet en

position assise après un repos d'au moins 5 minutes (Feldman et al, 1999), afin d'éliminer le biais qui pourrait être dû à l'anxiété ou à l'activité physique. Le seuil de l'OMS retenu pour juger d'une tension artérielle élevée est ≥ 140 mm Hg pour la tension artérielle systolique ou ≥ 90 mm Hg pour la tension artérielle diastolique (OMS, 1999 ; Gury, 2003).

4.2.2. Paramètres biochimiques

Deux tubes de sang veineux (environ 10 ml) ont été prélevés après un jeûne de 12 heures. L'un des deux tubes contenait un gel séparateur (sans anticoagulant) et a servi à obtenir le sérum pour l'analyse des lipides et de l'Hcy; l'autre tube, contenant un anticoagulant, a servi à l'analyse du glucose plasmatique. Les échantillons sanguins étaient centrifugés au plus tard deux heures après les prélèvements, puis réfrigérés et analysés à la fin de chaque semaine de prélèvements. Toutes les analyses sanguines ont été faites au laboratoire de biochimie de l'Institut des Sciences Biomédicales Appliquées (ISBA) à Cotonou.

4.2.2.1. Homocystéine sérique

L'Hcy correspond généralement à l'Hcy plasmatique totale (tHcy) (forme oxydée + forme réduite) à jeun ou quatre à six heures après l'administration orale de méthionine (0,1 mg/kg), mais pourrait également se faire par la mesure du taux d'Hcy sérique totale (Refsum et al, 2004; Booth et al, 2000). Ce dosage nécessite des techniques très sensibles afin de détecter les faibles augmentations induites par les déficits en vitamines. Parmi ces techniques, on distingue (Ducros et al, 2002) :

- Les méthodes chromatographiques telles que la chromatographie gazeuse couplée à la spectroscopie de masse, la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) et la chromatographie échangeuse d'ions.

- L'électrophorèse capillaire
- Les essais immunologiques tels que les essais immuno-enzymatiques (ELISA ou ELIA).
- Les essais enzymatiques basés sur l'utilisation d'enzyme spécifiques.

La concentration d'Hcy reste stable quatre heures après prélèvement du sang dans des tubes contenant de l'EDTA et conservation dans de la glace; au-delà de cette durée, elle pourrait augmenter. Cette augmentation vient du fait que les érythrocytes produisent de l'Hcy relargée en continue vers le milieu extracellulaire avec une vitesse stable et indépendamment de la concentration en Hcy (Ducros et al, 2002), d'où l'importance de la centrifugation et la séparation du plasma ou du sérum dans le délai requis.

Dans la présente étude, le dosage de l'Hcy sérique a été réalisé par ELISA (Axis[®] Homocystéine). Les valeurs normales d'homocystéinémie se situent entre 5 et 12 $\mu\text{mol/l}$. Les sujets ayant une homocystéinémie $\geq 12 \mu\text{mol/l}$ étaient considérés comme hyperhomocystéinémiques. Ce seuil de 12 $\mu\text{mol/L}$ a été adopté par le groupe homocystéine France lors des journées nationales de l'homocystéine qui se sont tenues à Paris en septembre 2001. (Guéant et al, 2007, Faeh et al, 2006; Candito, 2001). Les valeurs normales d'Hcy varient de 5 à 15 $\mu\text{mol/l}$ et cela selon les habitudes nutritionnelles des populations et au sein d'une même population (Trabetti, 2008). À ce jour, il n'y a pas de valeur seuil unique (Faeh et al 2006). Certaines études ont considéré une HHcy quand la concentration d'Hcy est $> 15 \mu\text{mol/l}$ (Refsum et al, 2004), dans une étude américaine la valeur seuil était $>13 \mu\text{mol/l}$ (Selhub et al, 2000), alors que d'autres études ont considéré le 95^é tertile, soit 11,4 $\mu\text{mol/l}$ pour les hommes et 10,4 $\mu\text{mol/l}$ pour les femmes dans une étude en Argentine (Janson et al, 2002) et 18,5 $\mu\text{mol/l}$ dans une étude néerlandaise (Den Heijer et al, 1996).

4.2.2.2. Lipides

Les lipides sériques ont été dosés à l'aide d'une méthode enzymatique par colorimétrie. Des concentrations sériques de HDL-cholestérol $< 1,03$ mmol/l (pour les hommes) ou $< 1,29$ mmol/l (pour les femmes) ont été définies comme étant basses, des concentrations de LDL-cholestérol $> 3,2$ mmol/l étaient considérées comme élevées, le rapport cholestérol total/HDL-cholestérol > 5 chez les hommes et > 4 chez les femmes était considéré élevé, alors que l'hypertriglycéridémie a été atteinte pour des concentrations sériques de triglycérides $> 1,7$ mmol/l (NCEP ATP III, 2002; Bersot et al, 2003).

4.2.2.3. Glycémie à jeun

La glycémie plasmatique a été mesurée par voie enzymatique en utilisant la méthode de la glucose oxydase. L'hyperglycémie à jeun élevée a été définie à partir des seuils de NCEP ATP III, soit une glycémie à jeun $\geq 5,6$ mmol/l (NCEP ATP III, 2002).

4.2.3. Alimentation

4.2.3.1. Collecte de données alimentaires et estimation des apports

La collecte de données sur les apports alimentaires a été réalisée à Cotonou grâce à trois rappels alimentaires non consécutifs de 24 heures espacés de trois à sept jours et à Ouidah (urbain et rural), grâce à deux rappels alimentaires espacés de trois à sept jours ou un écart maximal de 10 jours; un troisième rappel alimentaire a été effectué chez 30% des sujets de Ouidah. Les rappels ont été réalisés pendant des jours non-consécutifs afin de réduire le biais qui pourrait être dû à la mémorisation de données par les répondants.

Le rappel alimentaire a été administré par des agents préalablement formés. Ces derniers utilisaient des ustensiles de mesure domestiques locaux (tasses, bols, cuillères, assiettes et verres)

qui servaient comme auxiliaires visuels afin d'avoir une meilleure estimation des portions (Willett, 1998). Les apports nutritionnels en folates, en vitamine B12, B6 et B2 ont été calculés à partir de la table internationale de composition des aliments de World Food, version 2 (Calloway et al, 1994). Pour les aliments locaux qui ne figurent pas dans cette base, des tables de composition alimentaire de pays voisins tels que le Nigéria (Oguntona et al, 1995) et le Mali (Barikmo et al, 2004) ont été utilisées. Pour les plats composés, l'estimation des apports en nutriments a été déduite à partir des ingrédients de la recette telle que décrite par le répondant.

Le logiciel C-SIDE (Software for Intake Distribution Estimation) (Iowa State University, 1996) a été utilisé pour ajuster les apports nutritionnels habituels pour un individu. Ce logiciel permet de minimiser les variations intra-individuelles des apports et contribue ainsi à normaliser les données sachant que la distribution des apports de nutriments est souvent anormale et que les apports d'un même individu peuvent varier selon le jour de la semaine, le mois ou encore selon la saison (Nusser et al, 1996; Novario, 1996). Le logiciel procède d'abord à un ajustement initial de données par régression en tenant compte de divers paramètres tels que la différence entre les deux interviewers, le jour de la semaine où le rappel alimentaire a eu lieu et le nombre de jours entre les rappels alimentaires de façon à avoir une variance égale pour l'ensemble de jours de rappel en prenant comme référence le premier jour de rappel alimentaire (Sodjinou, 2008).

Par la suite, le logiciel effectue une transformation semi-paramétrique des données afin de les normaliser et estime les variances inter et intra-individuelles, puis homogénéise les variances intra-individuelles pour estimer la distribution des apports habituels sur une échelle de normalité (Willett, 1998; Devriese et al, 2006).

Finalement, il faut ramener les distributions d'apports en nutriments de la forme normalisée à leur forme initiale et à ce niveau une seule valeur des apports pour l'ensemble des jours de rappel est obtenue.

4.2.3.2. Évaluation de la qualité de l'alimentation

La qualité de l'alimentation a été évaluée selon trois paramètres : la diversité alimentaire, qui a été toutefois considérée comme étant un critère instable de la qualité de l'alimentation (non pris en compte dans le présent travail), l'adéquation en micronutriments et la prévention à l'endroit des maladies chroniques, au moyen de scores. (Sodjinou et al, 2009; Sodjinou et al, 2008). Ces scores sont basés sur les apports recommandés pour les micronutriments par FAO/OMS, ainsi que pour la prévention des maladies chroniques (FAO/OMS, 2004).

4.2.4. Évaluation de la consommation d'alcool

Un questionnaire a été utilisé pour collecter les données sur la consommation d'alcool. Les questions portaient sur la consommation ou non d'alcool, la fréquence de cette consommation et le type de boissons consommées (Bière locale, bière, vin et spiritueux et boissons distillées). Les quantités moyennes de boissons alcoolisées par jour ont été calculées. Les quantités en centilitres (cl) de chaque type de boissons ont été traduites en grammes (g) d'alcool en utilisant la mesure standard de 13g (13g d'alcool = 33 cl de bière = 11 cl de vin = 3,5 cl de boisson distillée) (Sodjinou et al, 2008).

4.2.5. Paramètres démographiques et socioéconomiques

Les données démographiques, du statut socioéconomique et sur le mode de vie ont été obtenues à partir d'un questionnaire structuré avec un pré-test sur 10 sujets ne participant pas à l'étude (Ntandou et al, 2008). Le questionnaire avait initialement été traduit, par un traducteur qualifié, en Fon, en Yoruba et en Dendi, les principales langues locales, puis retraduit en français par un autre traducteur pour s'assurer de l'exactitude de la traduction.

Des renseignements ont aussi été collectés par questionnaire sur des paramètres du mode de vie autres que la consommation d'alcool, mais non considérés dans le présent travail: activité physique et tabagisme.

Les paramètres démographiques et du niveau socio-économiques (NSE) pris en compte sont :

- Âge et sexe qui constituent les variables de contrôle
- Zone d'étude (degré d'urbanisation variable) : Cotonou, la métropole, Ouidah, la petite ville et milieu rural entourant Ouidah
- Niveau d'éducation : les personnes ont été réparties en 3 catégories; celles n'ayant reçu aucune éducation, celles qui ont atteint un niveau d'éducation primaire et finalement celles qui ont atteint un niveau secondaire ou plus élevé.
- Score du statut socioéconomique (Score SSE) : il a été défini selon une échelle prenant en compte les biens et services (possession de téléviseur, de téléphone fixe et de réfrigérateur à la maison, type de latrine, source d'énergie utilisée pour la cuisson des aliments et l'éclairage, entre autres). Il a été subdivisé en trois catégories en se basant sur les tertiles (faible, moyen et élevé) à l'intérieur de chaque zone d'étude.

4.3. Analyses statistiques des données

Les analyses descriptives et analytiques des données ont été effectuées à l'aide du logiciel SPSS (version 15, Chicago). La prévalence de l'HHcy ainsi que les différents facteurs de risque cardio-métabolique aussi bien que les apports moyens en micronutriments (vitamines : folate, B12, B6 et B2) ont été établies chez les deux sexes, dans les trois zones de l'étude et en fonction des catégories d'homocystéinémie (homocystéinémie normale ou HHcy). Pour cela, les tests initialement utilisés sont le test de 't' ou l'analyse de la variance (ANOVA) dans le cas de trois

catégories de variables dépendantes avec le test post HOC de Bonferonni, pour les variables continues. Pour les variables catégorielles, le test de χ^2 a été utilisé dans les analyses univariées.

La corrélation de Pearson a été utilisée pour analyser la relation univariée entre les facteurs de risque cardio-métabolique et le taux d'homocystéinémie; la corrélation non paramétrique de Spearman a été utilisée pour explorer la relation entre le taux d'homocystéinémie sérique et les apports en micronutriments, qui présentaient pour la plupart une distribution anormale même après ajustement au moyen du logiciel SIDE.

L'analyse de régression linéaire multiple de l'Hcy sérique sur les apports nutritionnels, le NSE et les paramètres démographiques a été réalisée séparément pour les femmes et les hommes, le sexe étant une variable significative. Des modèles de régression linéaire et logistique ont été développés pour évaluer la contribution indépendante de l'HHcy aux principaux facteurs de risque cardio-métabolique en intégrant comme variables de contrôle les paramètres démographiques et socio-économiques, ainsi que le surpoids ou l'obésité générale lorsqu'approprié. Le seuil de signification statistique était un « p » de 0,05 pour les analyses bivariées et de 0,10 pour les analyses multivariées.

4.4. Considérations éthiques

Ce travail a été approuvé par deux comités d'éthique: le Ministère de la santé du Bénin et le Comité d'éthique de la recherche de la Faculté de Médecine de l'Université de Montréal (Annexe 3). Les résultats ont été remis aux individus ayant participé sur une base individuelle, ainsi que lors de réunions prévues à cet effet. Les sujets chez qui une hypertension artérielle, ou encore une dysglycémie, étaient détectées, ont été référés chez un médecin spécialiste afin de confirmer le diagnostic et les frais couvrant cette première consultation ont été couverts par le projet de recherche.

4.5. Contribution de l'auteur

La contribution de la candidate à la Maîtrise à ce travail a été comme suit :

- * la recherche bibliographique sur le sujet à l'étude
- * le traitement et l'analyse de données préalablement collectées dans le cadre des études transversales au Bénin
- * la rédaction d'un manuscrit et du mémoire selon les directives de la directrice de recherche.

5. Manuscrit soumis

Suite aux résultats obtenus à l'issue de ce travail de recherche, un manuscrit a été soumis à la revue " La Presse Médicale - ELSEVIER" en Août 2009. Le manuscrit a été transmis aux auteurs en mois de Janvier 2010 pour des corrections mineurs puis a été soumis de nouveau à l'éditeur en fin du Mois de Janvier et a été accepté pour publication en mois de Mars 2010.

La contribution de la candidate à la Maîtrise à ce manuscrit a été comme suit:

- Le traitement et l'analyse de données
- La rédaction et les corrections du manuscrit, selon les directives de la directrice de recherche.

Article original

**Homocystéinémie : déterminants et relation avec les facteurs de risque cardiométabolique
au Bénin (Afrique de l'ouest)**

**Determinants and relationship of homocysteinemia with cardiometabolic risk factors A
Study in Benin, West Africa**

Asma El Mabchour ¹, Victoire Agueh ², Hélène Delisle ¹

¹Université de Montréal, Département de Nutrition, Montréal, Canada H3C 3J7

²Institut régional de santé publique (IRSP), Ouidah, République du Bénin

Correspondance

Hélène Delisle, TRANSNUT, Centre Collaborateur OMS sur la transition nutritionnelle et le développement, Département de Nutrition, Faculté de médecine, Université de Montréal, CP 6128, succ. Centre-ville, Montréal (Qc) Canada H3C 3J7

Résumé

Objectif : L'élévation de la concentration sanguine en homocystéine (Hcy) semble être un facteur de risque indépendant de maladies cardiovasculaires. L'hyperhomocystéinémie (HHcy) est déterminée par des facteurs nutritionnels, génétiques et environnementaux. Notre étude visait à déterminer la prévalence de l'HHcy au Bénin, à explorer sa relation avec les apports nutritionnels en vitamines B (B2, B6, B9 et B12) et le niveau socio-économique (NSE), et à vérifier son éventuelle association avec les facteurs classiques de risque cardiométabolique.

Méthodes : L'étude transversale a porté sur 541 sujets apparemment sains, âgés de 25 à 65 ans et sélectionnés dans trois zones du Bénin : métropole, petite ville, site rural. L'Hcy sérique a été mesurée par ELISA et les concentrations supérieures à 12 $\mu\text{mol/L}$ signalaient une HHcy. Les apports nutritionnels ont été évalués par trois rappels de 24 heures. La consommation journalière d'alcool, les caractéristiques sociodémographiques et le NSE, d'après l'éducation et un score de possessions comme proxy du revenu, ont été documentés au moyen d'un questionnaire structuré. L'obésité, l'hypertension, la dyslipidémie et l'hyperglycémie ont été définies principalement selon les critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et de la Fédération internationale du diabète.

Résultats : L'âge moyen était de $38,1 \pm 10,1$ ans. L'HHcy a été détectée chez 52,2% des hommes et chez 24,7 % des femmes. Chez les hommes, l'Hcy sérique était indépendamment et positivement associée à la consommation d'alcool, mais seulement pour la bière locale. Chez les femmes, l'Hcy était indépendamment et inversement reliée à l'apport de vitamine B12. Dans les modèles multivariés des facteurs de risque cardiométabolique, les femmes ayant une HHcy étaient plus de deux fois plus susceptibles d'être hypertendues ou d'avoir un rapport Cholestérol total (CT)/HDL-Cholestérol élevé que celles dont l'Hcy était normale. Chez les hommes, l'Hcy

était indépendamment et positivement associée à la pression artérielle diastolique, ainsi qu'au LDL-cholestérol et au cholestérol total dans les régressions linéaires.

Discussion : 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. Malgré la relation positive de l'HHcy avec l'hypertension chez les femmes, la nature transversale de l'étude ne permet pas d'inférence de causalité.

Summary

Introduction : Elevated circulating homocystein (Hcy) is considered as an independent cardiovascular disease risk factor. Hyperhomocysteinaemia (HHcy) is influenced by nutritional, genetic, and environmental factors. The purpose of the study was to assess HHcy prevalence in Benin, its association with intakes of B-vitamins (B2, B6, B9, B12), alcohol intake, and socio-economic status (SES), and its links with other factors of cardio-metabolic risk.

Methods: The cross-sectional study included 541 apparently healthy subjects, aged 25 to 65 years, from three sites: the main city, a small city and a rural area. Hcy was measured with an ELISA test kit. The HHcy cut-off was 12 $\mu\text{mol/L}$. Dietary intake was assessed with three 24-hour recalls. We used a structured questionnaire to assess alcohol consumption, demographics, and SES according to education and an amenity score as income proxy. Criteria for obesity, hypertension, dyslipidemia and hyperglycemia were primarily those of World Health Organization (WHO) and the International Diabetes Federation.

Results: Mean age was 38.1 ± 10.1 years. The prevalence of HHcy was 52.2% in men and 24.7% in women. In multiple linear regression models, Hcy in men was positively associated with alcohol intake, but only alcohol in beer. In women, Hcy was negatively related to vitamin B12 intake. According to multivariate models, HHcy was associated in women with more than twice the odds of hypertension and with high TC/HDL-c ratio. In men, Hcy was positively and independently associated with diastolic blood pressure and with LDL-cholesterol and total cholesterol in linear regression models.

Discussion: The prevalence of HHcy is high in Benin, when compared with other studies, and it was as expected higher in men than in women. Elevated Hcy was associated with inadequate intake of vitamin B12 in women, whereas alcohol consumption and its negative correlation with B12 intake was also involved in men. Although HHcy was independently associated with hypertension in women, no inference can be made because of the cross-sectional design of the study.

Ce qui était connu:

- La concentration sanguine d'homocystéine (Hcy) augmente avec l'âge et est inversement liée aux concentrations sanguines de folates et de vitamine B12.
- L'hyperhomocystéinémie (HHcy), plus fortement prévalente chez les hommes, serait un facteur de risque modifiable de maladies cardiovasculaires, encore que les mécanismes ne soient pas entièrement élucidés.

Ce qu'apporte notre étude :

- Au Bénin, la prévalence de l'HHcy est assez élevée (38,5 %) même chez des sujets adultes apparemment en bonne santé, en particulier chez les hommes.
- L'HHcy pourrait être un facteur de risque dans la population étudiée puisqu'elle est indépendamment associée à l'hypertension, au moins chez les femmes.
- L'HHcy est reliée dans la population étudiée à un faible apport de vitamine B12, qui semble exercer un effet synergique avec la consommation de bière chez les hommes.

L'homocystéine (Hcy) est un intermédiaire important dans le métabolisme de la méthionine. L'hyperhomocystéinémie (HHcy) modérée a suscité un intérêt en tant que facteur de risque des maladies cardiovasculaires [1, 2]. L'HHcy modérée est fréquente, multifactorielle et d'origine inconnue [3]. Elle a pour principaux déterminants des facteurs nutritionnels tels qu'un déficit en vitamines de type B [essentiellement les folates (vitamine B9) et les vitamines B12, B6 et B2] [4], ainsi que des mutations génétiques qui peuvent toucher les principales enzymes impliquées dans le métabolisme de l'Hcy, notamment, la cystathionine béta-synthétase (CBS), la méthionine synthétase (MS) et la méthylène tetrahydrofolate réductase (MTHFR) [5].

D'autres facteurs non spécifiques contribueraient à l'élévation de l'Hcy, notamment le sexe masculin et l'âge [6], certaines maladies rénales, hépatiques et thyroïdiennes [7], les médicaments antagonistes de l'absorption des folates ou de la vitamine B12 [1], ainsi que certains éléments du mode de vie en particulier le tabagisme et le manque d'exercice, de même que la consommation de café [2, 8]. La relation entre l'HHcy et la consommation d'alcool a fait l'objet de quelques études épidémiologiques, mais les résultats ne sont pas concordants [9]. L'HHcy a été peu étudiée en Afrique subsaharienne [10].

Notre étude avait pour objectif d'estimer sa prévalence dans la population adulte béninoise apparemment en bonne santé issue de sites plus ou moins urbanisés, d'évaluer la relation entre le taux sérique d'Hcy et certains déterminants sociodémographiques, alimentaires et du mode de vie et finalement, de mettre l'HHcy en relation avec les principaux facteurs de risque cardiométabolique dans cette population.

1 Méthodes

1.1 Sujets d'étude

Un total de 541 Béninois de race noire et âgés de 25 à 65 ans ont été sélectionnés par échantillonnage aléatoire stratifié selon le site. L'échantillon total comprenait 271 hommes et 270 femmes issus de trois sites différents : Cotonou (la métropole et capitale économique), Ouidah, une petite ville à 42 km de Cotonou et une zone rurale périphérique de Ouidah (*figure, en complément électronique*). Les femmes enceintes ou allaitantes, ainsi que les sujets ayant eu un diagnostic d'hypertension, de diabète ou de maladie cardiaque ont été exclus de l'étude.

1.2 Données biologiques et biochimiques

Un prélèvement du sang veineux effectué chez les sujets après 12 heures de jeûne a servi pour le dosage de l'Hcy et des lipides sériques, ainsi que de la glycémie plasmatique. Les échantillons sanguins, réfrigérés, ont été centrifugés moins de deux heures après le prélèvement, puis les spécimens de sérum ont été analysés dans la semaine au Laboratoire de biochimie de l'Institut des sciences biomédicales appliquées (ISBA) du Bénin. L'Hcy sérique a été déterminée par ELISA (Axis[®] Homocystéine). La valeur-seuil de l'HHcy était de 12 $\mu\text{mol/L}$ [11]. Les lipides sériques ont été dosés par méthode colorimétrique. La glycémie plasmatique a été mesurée par voie enzymatique au moyen de la glucose oxydase.

Nous avons adopté la notion de risque « cardiométabolique » de Després et al [12] pour retenir les facteurs de risque classiques. Les critères de *high-density lipoprotein* (HDL)-cholestérol bas, *low-density lipoprotein* (LDL)-cholestérol élevé, ratio cholestérol total/HDL-cholestérol élevé (5 chez les hommes et 4 chez les femmes), hypertriglycéridémie et hyperglycémie à jeun étaient ceux du *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII) [13, 14]. Nous avons retenu les valeurs-seuils de NCEP-ATPIII pour l'obésité abdominale, cette

dernière correspondant à un tour de taille supérieur à 102 cm chez l'homme et 88 cm chez la femme [12, 13]. Nous avons utilisé les seuils de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour définir l'obésité générale [indice de masse corporelle (IMC) ≥ 30 kg/m²] et l'hypertension, soit une pression artérielle systolique (PAS) ≥ 140 mmHg ou une pression artérielle diastolique (PAD) ≥ 90 mm Hg [15].

1.3 Apports alimentaires

Trois rappels alimentaires non consécutifs de 24 heures ont été effectués au moyen de l'approche des passages répétés [16] pour plus de précision par des agents préalablement formés, en utilisant des ustensiles domestiques locaux pour apprécier les quantités. Les apports nutritionnels en folates, en vitamine B12, en vitamine B6 et en vitamine B2 ont été calculés avec les données internationales de *World Food*, version 2 [17]. Pour les aliments locaux ne figurant pas dans cette base, des tables complémentaires de composition alimentaire ont été utilisées [18, 19].

1.4 Consommation d'alcool

Un questionnaire prétesté auprès de 10 sujets a servi à collecter l'information notamment sur les types et les quantités de boissons alcoolisées consommées. Les quantités en centilitres (cl) de chaque type de boissons ont été traduites en grammes (g) d'alcool en utilisant la mesure standard de 13g (13g d'alcool = 33 cl de bière = 11 cl de vin = 3,5 cl de boisson distillée) [20].

1.5 Paramètre démographiques et socio-économiques

Le même questionnaire a permis de relever l'âge, le lieu de résidence et les éléments du niveau socioéconomique (NSE), soit le degré d'instruction et les biens et services possédés par les ménages. Un score de possessions comme proxy du revenu a été calculé sur la base des biens et

services; les terciles de ce score, définis séparément pour chaque site, désignaient un statut économique (SSE) bas, moyen ou élevé. La méthode a été décrite [20, 21].

1.6 Traitement des données

L'analyse des données a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS version 15,0 (SPSS Inc, Chicago, IL). Le test de t , ou l'ANOVA suivi du test post-hoc de Bonferoni, ont été utilisés pour comparer les variables continues et le test de χ^2 , les variables catégorielles. Les associations bivariées entre le taux d'Hcy sérique, les apports en vitamines B12, B9, B6 et B2 et la quantité d'alcool journalière provenant des différentes boissons alcoolisées (bière, vin et spiritueux) ont été évaluées par le test de corrélation non paramétrique de Spearman, ces variables étant anormalement distribuées.

L'analyse de régression linéaire multiple de l'Hcy sérique sur les apports nutritionnels, le NSE (score SSE, site et éducation) et les paramètres démographiques ont été réalisés séparément pour les femmes et les hommes, le sexe étant une variable significative. Des modèles de régression linéaire et logistique ont été développés pour évaluer la contribution indépendante de l'HHcy aux principaux facteurs de risque cardiométabolique en intégrant comme variables de contrôle les paramètres démographiques et le NSE, ainsi que le surpoids ou l'obésité générale lorsqu'approprié. Le seuil de signification statistique était un « p » de 0,05 pour les analyses bivariées et de 0,10 pour les analyses multivariées.

1.7 Considérations éthiques

Ce travail a été approuvé par le Ministère de la santé du Bénin et par le Comité d'éthique de la recherche de la Faculté de Médecine de l'Université de Montréal. Les sujets chez qui une

hypertension artérielle ou une dysglycémie étaient détectées étaient référés pour consultation médicale afin de confirmer le diagnostic, aux frais du projet de recherche.

2 Résultats

Un total de 541 sujets ont participé à cette étude, dont 50 % de sexe féminin. La moyenne d'âge était de $37,3 \pm 10$ ans chez les hommes et de $39,0 \pm 10$ ans chez les femmes ($p=0,037$). Les données sur les caractéristiques générales et sur les apports nutritionnels des sujets sont dans le (*tableau I, en complément électronique*). Le score de SSE et le niveau d'éducation étaient significativement différents entre les hommes et les femmes et montraient un gradient positif depuis la zone semi-rurale jusqu'à la métropole, en passant par la petite ville.

Les apports moyens ou médians en folates et en vitamines B6 et B2 dépassaient les apports nutritionnels recommandés [22] dans les deux sexes. Cependant les apports moyens ou médians en vitamine B12 étaient en deçà des apports nutritionnels recommandés ($2,4 \mu\text{g}/\text{jour}$), tant chez les hommes que chez les femmes. En dehors des apports de folates, plus élevés à Cotonou, les apports vitaminiques étaient généralement plus faibles à Cotonou que dans les deux autres sites et ce, tant chez les hommes que chez les femmes. La consommation quotidienne d'alcool total était beaucoup plus élevée chez les hommes que chez les femmes ($28,5 \pm 35,4$ vs $10,5 \pm 17,3$ g/j) ($p < 0,001$). La consommation d'alcool sous forme de bière était significativement plus élevée à Cotonou que dans les autres sites, chez les hommes comme chez les femmes.

Les données sur l'Hcy et les facteurs de risque cardiométabolique sont dans le (*tableau II, en complément électronique*). La moyenne de l'Hcy sérique chez les hommes était plus élevée de $5,1 \mu\text{mol}/\text{L}$ par rapport à celle chez les femmes ($p < 0,001$). La prévalence de l'HHcy ($>12 \mu\text{mol}/\text{L}$) était de 38,5 % dans l'ensemble des sujets, 52,2 % des hommes vs 24,7 % des femmes

($p < 0,001$). L'HHcy était plus fortement prévalente (41,7 %) dans la petite ville, comparativement à la zone rurale (19,4 %) et à Cotonou (38,8 %) ($p \leq 0,001$).

Près de 51 % des femmes accusaient ou un surpoids ou de l'obésité ($IMC \geq 25,0$) et 47,8 % avaient un tour de taille correspondant à une obésité abdominale comparativement à 20 % de surpoids ou obésité chez les hommes et seulement 6 % d'obésité abdominale ($p \leq 0,001$).

La prévalence de l'hypertension était de 14 % dans l'ensemble des sujets de l'étude; il n'y avait pas de différence significative en fonction du sexe ou de la zone d'étude. Chez les hommes comme chez les femmes, la prévalence des anomalies lipidiques était significativement plus élevée à Cotonou que dans les deux autres sites, sauf pour l'hypertriglycéridémie, qui était d'ailleurs très peu fréquente. Les femmes accusaient globalement une plus forte prévalence de HDL-cholestérol bas que les hommes (32,6 % vs 22,5 %) et 20 % des femmes avaient un rapport cholestérol total/HDL-cholestérol élevé vs 9,6 % des hommes ($p \leq 0,001$). Il y avait peu d'hyperglycémie à jeun.

La concentration sérique d'Hcy était négativement corrélée, dans les analyses bivariées, aux apports en folates et en vitamine B12 chez les femmes, alors que chez les hommes, elle était uniquement corrélée de manière significative avec la consommation d'alcool provenant de la bière (*tableau III*). Aucune corrélation n'a été observée avec les apports de vitamines B6 ou B2 (ou avec l'alcool d'autres sources que la bière chez les hommes).

Une corrélation négative a également été observée entre la consommation d'alcool de la bière et les apports de vitamines B12, B6 et B2 dans les deux sexes (*Tableau IV*). En outre, la consommation de bière était positivement associée à la consommation (normalisée pour 1000 kcalories) de denrées d'origine animale (à l'exception du poisson), de légumes, de matières grasses, ainsi que de boissons et sucreries.

Le modèle de régression linéaire de l'Hcy pour l'ensemble des sujets et qui inclut parmi les variables indépendantes le sexe, l'âge, le site, le score SSE, la scolarité, la consommation d'alcool (provenant des spiritueux, du vin et de la bière), ainsi que les apports de vitamine B12, B6 et folates, explique 15,2 % de la variance de l'Hcy (*Tableau V*). Le taux d'Hcy sérique était significativement associé au sexe masculin et à la zone d'étude (plus élevé dans la petite ville). La consommation d'alcool provenant de la bière était positivement associée à l'Hcy, alors que l'apport en vitamine B12 lui était négativement associé. Dans le modèle limité aux femmes, l'Hcy augmentait significativement avec l'âge, la scolarité et le score SSE, alors qu'elle variait inversement avec les apports de vitamine B12. Chez les hommes, l'Hcy augmentait significativement avec la consommation d'alcool sous forme de bière et elle était également associée au site, étant plus élevée dans la petite ville que dans les deux autres sites d'étude.

S'agissant de l'association de l'Hcy avec les facteurs de risque cardiométabolique, les modèles de régression linéaire multiple incluant comme variables de contrôle l'âge et l'IMC (sauf dans les modèles où l'IMC ou le tour de taille sont les variables dépendantes), ont révélé une association positive de l'Hcy avec l'IMC, le tour de taille et le rapport CT/HDL-cholestérol chez les femmes, alors que chez les hommes, l'association était significative avec la PAD, le LDL-cholestérol et le cholestérol total. Toutefois, après avoir ajouté au modèle les paramètres du niveau socio-économique (site, niveau d'éducation, et score SSE), l'Hcy n'était plus associée significativement qu'avec le rapport CT/HDL-c chez les femmes; chez les hommes, l'association demeurait significative avec la PAD, le LDL-cholestérol et le cholestérol total (*tableau VI*).

Les modèles de régression logistique des principaux facteurs de risque cardiométabolique dans la population étudiée, à savoir l'hypertension, l'obésité et les anomalies lipidiques sur l'Hcy et plusieurs variables indépendantes de contrôle (sexe, âge, IMC [sauf pour l'obésité], site, niveau

de scolarité et score SSE), ont révélé que seuls l'hypertension et le rapport CT/HDL-c élevé étaient significativement et indépendamment associés à l'HHcy et ce, seulement chez les femmes (*tableau VII*). Celles qui avaient une HHcy étaient 2,4 fois plus susceptibles d'être hypertendues et d'avoir un rapport CT/HDL-c élevé par rapport à celles dont l'Hcy était normale. Aucune association significative n'a été observée chez les hommes dans les modèles de régression logistique.

3 Discussion

Dans cette population béninoise adulte apparemment en bonne santé, la prévalence observée de 38,5 % d'HHcy est assez élevée si l'on compare à d'autres études. On estime que la prévalence de l'HHcy (15 μ mol/L) serait de l'ordre de 5 à 10 % dans la population générale de pays industrialisés, et de 30 à 40 % chez les personnes âgées [23, 8]. Chez des patients atteints d'une maladie coronarienne, on a rapporté que 48 % avaient une HHcy [24]. Dans l'étude EPIMIL chez des militaires masculins, une HHcy modérée (> 12 μ mol/L) était observée chez 29 % des sujets [25]. En Afrique de l'ouest, une HHcy (> 15 μ mol/L) a été observée chez 62,3 % des sujets de la zone côtière du Togo et du Bénin, alors qu'un taux beaucoup plus faible (29,4 %) était enregistré en zone de savane du Togo [10]; cette étude portait toutefois sur un petit effectif de 276 sujets au total, dont 127 de la zone côtière du Togo, 81 du Bénin et 68 de la zone de la savane du Togo. Une vaste étude chez des militaires de sexe masculin, après une intervention diététique destinée à augmenter les apports de vitamines B, a révélé une prévalence d'HHcy (Hcy > 15 μ mol/L) de 24,8 % [26].

L'augmentation des concentrations d'Hcy sérique est associée à différents facteurs. Notamment en raison de la différence de masse musculaire, de statut hormonal et de statut vitaminique, les

hommes auraient davantage d'HHcy que les femmes [6]. Aux États-Unis, on a rapporté que le taux d'Hcy sérique était de 1,9 $\mu\text{mol/L}$ plus élevé chez les hommes comparativement aux femmes [27]. Nos résultats révèlent une différence encore plus importante, avec une Hcy sérique plus élevée de 5,1 $\mu\text{mol/L}$ chez les hommes et une prévalence d'HHcy de 52,2 % chez ceux-ci, contre 24,7 % chez les femmes. L'Hcy augmenterait aussi avec l'âge [28], ce que nous n'avons toutefois vérifié que chez les femmes.

Plusieurs études ont montré l'importance d'un apport adéquat de vitamines B, essentiellement les folates (ou vitamine B9) et les vitamines B12, B6 et B2, pour éviter l'HHcy [2, 26]. Dans notre étude, les apports en folates, en B6 et en B2 n'étaient pas significativement associés à l'Hcy. En revanche, les faibles apports de vitamine B12 étaient significativement associés à des valeurs élevées d'Hcy sérique, du moins chez les femmes. Tant chez les hommes que chez les femmes, on relevait qu'une forte proportion de sujets (70,5 % et 80,7 %, respectivement) n'atteignait pas les apports recommandés de vitamine B12, qui sont de 2,4 $\mu\text{g/jour}$ selon la FAO/OMS [22]. Hermann et al ont montré qu'en cas de carence d'apport en vitamine B12 et cela même en présence d'un apport adéquat en folates, il y avait une réduction de la voie de reméthylation de l'Hcy allant même jusqu'à une hypométhylation et à une déficience fonctionnelle en folates; c'est ce qu'on appelle "le piège à folates" [29]. Ntandou et al ont rapporté une consommation moyenne quotidienne relativement faible de denrées d'origine animale autres que le poisson (car il s'agit d'une population côtière) : 138g de poissons et fruits de mer, 52g de viande et volaille, 8g de produits laitiers et 4g d'œufs [20]. Ceci, outre une consommation élevée de céréales (1,6 kg/jour) et assez élevée de légumes (138 g/jour), peut expliquer que les apports en folates et en vitamines B2 et B6 soient en moyenne satisfaisants, alors que l'apport de vitamine B12 est faible. Il fallait toutefois trouver une autre explication à l'absence de relation significative entre les apports de

B12 et l'Hcy chez les hommes et c'est ainsi que la consommation d'alcool a retenu notre attention.

Certaines études ont rapporté une relation positive entre l'Hcy et la consommation d'alcool [30, 27], alors que d'autres ont révélé une relation négative [31] et que d'autres encore n'ont observé aucune relation [32]. Des études ont montré que chez les grands consommateurs de bière, il y avait une association négative entre la consommation de ce type de boisson alcoolisée et l'Hcy, comme la bière est riche en vitamines B et plus spécifiquement en vitamine B6 [33, 31]. Schlienger a attribué ces résultats à un effet compensateur des vitamines contenues dans la bière pour les effets délétères de l'alcool sur l'Hcy [9]. Mayer et al ont observé que la distribution de l'Hcy sérique était en forme de « J » inversé, en fonction de la consommation de bière : pour ceux qui consommaient entre 0 et 28g d'alcool par jour (\leq 1L de bière), le taux d'Hcy augmentait progressivement, pour diminuer ensuite avec une consommation plus importante de bière [33]. En se reportant aux limites de l'OMS pour la consommation d'alcool, soit 30g d'alcool pur par jour pour les hommes et 20g d'alcool pur par jour pour les femmes [34], nous avons montré que les Béninois étaient des consommateurs modérés d'alcool, si tant est que l'information récoltée sur la consommation d'alcool puisse être considérée comme fiable : la moyenne était de 28,5 g d'alcool total par jour chez les hommes et de 10,5 g chez les femmes. Chez les hommes, la consommation d'alcool provenant de la bière semblait être déterminante de l'augmentation de l'Hcy, car ni l'alcool provenant du vin, ni celui provenant des spiritueux n'influençait l'Hcy. Ceci nous amène à soupçonner que la « bière » telle que consommée dans les sites de notre étude soit un facteur d'ambiguïté. La bière locale, souvent préparée même au niveau des ménages, est la principale boisson alcoolisée. Cette bière n'a vraisemblablement pas la même composition en vitamines B que les bières commerciales. Il est possible également que certains répondants aient

qualifié de « bière » des boissons distillées locales dont la teneur en alcool, bien que très variable, puisse aussi être assez élevée, mais qui ne contiennent pas de vitamines B. En outre, la consommation de bière était corrélée négativement avec les apports de vitamines B.

Beulens et al ont rapporté que la consommation de bière avec alcool diminuait la concentration sanguine de vitamine B12 par rapport à la bière sans alcool, alors qu'elle n'avait pas d'effet sur la concentration en folates [35]. Dans le même sens, Laufer et al ont montré qu'une consommation quotidienne même modérée, de 5 ou 15g d'alcool, était associée à une diminution de 5 % de la concentration sérique de vitamine B12 et à une augmentation d'Hcy sérique de l'ordre de 3 % en allant de 0g à 30g par jour, chez des femmes [36]. Il semble bien y avoir une relation synergique de la consommation d'alcool et des faibles apports de vitamine B12 [36] et cette synergie pourrait expliquer, dans la population béninoise étudiée, la prévalence beaucoup plus élevée d'HHcy chez les hommes que chez les femmes.

Avec l'augmentation de la consommation d'alcool de la bière, on observait aussi une augmentation de la consommation (corrigée pour l'apport énergétique) de denrées animales autres que le poisson, de matières grasses, de boissons gazeuses et sucreries, ainsi que de légumes. Ceci nous amène à associer la consommation d'alcool, au moins sous forme de bière, au schéma alimentaire typique du milieu urbain, tel que déjà décrit par Sodjinou et al. [37]. Ce schéma alimentaire urbain trahit la transition nutritionnelle en cours, avec une tendance à l'occidentalisation des habitudes alimentaires et du mode de vie, ce qui contribue encore au risque cardiométabolique.

Selon les études épidémiologiques [38, 39], un taux élevé d'Hcy serait un facteur de risque indépendant, robuste et mesurable de maladies cardiovasculaires. Ses liens avec les différents marqueurs de risque cardiométabolique ne sont pas complètement élucidés. Nous avons montré

que l'HHcy était associée de manière significative et indépendante à l'hypertension, mais seulement chez les femmes, d'après la régression logistique. Néanmoins, chez les hommes, l'Hcy était significativement et positivement reliée à la tension artérielle diastolique (ainsi qu'au LDL-cholestérol et au cholestérol total), mais dans les modèles de régression linéaire multiple. Connaissant la forte prévalence de l'hypertension en Afrique subsaharienne - elle est de l'ordre de 27 à 28 % dans la population âgée de 20 ans et plus [40] -, ainsi que le rôle plausible de l'HHcy dans l'athérosclérose *via* la peroxydation des LDL [41], ces observations sont intéressantes, bien que le caractère transversal de notre étude interdise d'avancer des liens de causalité. Nous pourrions dire que l'HHcy serait un marqueur d'un style de vie qui pourrait prédire le risque cardiométabolique. Nos résultats rejoignent ceux de l'étude EPIMIL chez les militaires français en ce que l'Hcy était aussi reliée à la pression artérielle et au cholestérol total, mais non aux autres composantes du syndrome métabolique [25].

L'HHcy étant associée dans notre étude avec des apports faibles en vitamine B12 et avec la consommation de bière (chez les hommes), il serait opportun de promouvoir, dans la mesure où les moyens le permettent, une consommation accrue de denrées d'origine animale sources de vitamine B12, comme d'encourager une consommation modérée d'alcool.

Conflits d'intérêts : aucun

Remerciements : Nous remercions Roger Sodjinou et Gervais Ntandou pour la collecte de données de terrain dans le cadre de leur doctorat en nutrition. Nous remercions également les Instituts de Recherche en Santé du Canada (IRSC) pour le soutien financier.

Complément électronique disponible sur le site Internet de *La Presse Médicale*
(www.em-consulte.com/revue/lpm)

Figure : Carte du Bénin avec les zones d'échantillonnage.

Tableau I : Caractéristiques et apports nutritionnels des sujets

Tableau II : Facteurs de risque cardiométabolique

Références

1. Guillard 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.
2. 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.
3. Vesin C, Horellou MH, Mairesse S, Conard J, Safar M, [Blacher](#) J. Homocystéine et risque cardiovasculaire. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2007; 19:143-9.
4. Mouchabac S. Homocystéinémie, hyperhomocystéinémie et dépression. *Neuropsychiatrie : Tendances et Débats* 2008; 32:9-18.
5. Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardio-cerebrovascular risk. *J Appl Genet* 2008; 49:267-82.
6. Refsum H, Smith D, Ueland PM, Nexø E, Clarke R, McPartlin J et al. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: An expert opinion. *Clinical Chemistry* 2004; 50:3-32.
7. Kothekar MA. Homocysteine in cardiovascular disease: a culprit or an innocent bystander? *Indian J Med Sci* 2007; 61:361- 71.
8. Refsum H, Ueland PM, Nygaard O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 1998; 49:31-62.
9. Schlienger JL. Homocystéine et consommation d'alcool une relation ambiguë et un nouveau paradoxe. *Presse Med* 2003; 32:262-7.
10. Amouzou EK, Chabi NW, Adjalla CE, Rodriguez-Guéant RM, Feillet F, Villaume A et al. High prevalence of hyperhomocysteinemia related to folate deficiency and the 677C-T

mutation of the gene encoding methylenetetrahydrofolate reductase in coastal West Africa.

Am J Clin Nutr 2004; 79 : 619-24.

11. Guéant JL, Elia M, Romano A. Association between folate, vitamin B12, homocysteine and pathologies related to aging: the need to consider complex nutrient and gene-nutrient interactions and the function and socio-economic determinants in population-based studies. Clin Chem Lab Med 2007; 45:127-9.
12. Desprès, JP, Poirier P, Bergeron J, Tremblay A, Lemieux I, Alméras N. From individual risk factors and the metabolic syndrome to global cardiometabolic risk. Eur Heart J 2008; 10(Supplement B):24-33.
13. Luyckx FH, Scheen AJ. Le syndrome métabolique : comparaison des paramètres biologiques dans différentes définitions. Immuno-analyse et Biologie spécialisée 2004; 19 :188-94.
14. National Institutes of Health. Third report of the expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (ATPIII final report). 2002 N 02-5215. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm>
15. Organisation Mondiale de la Santé (consultation). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Organisation, non-communicable disease surveillance. Geneva, 1999.
16. Conway JM, Ingwersen LA and Moshfegh AJ. Accuracy of dietary recall using five-step-multiple-pass method in men: an observational validation study. J Am Diet Assoc 2004; 104:595-603.

17. Calloway DH, Murphy SP, Bunch S, Woerner J. WorldFood Dietary Assessment System user's guides. Berkeley, CA: The University of California, 1994.
18. Oguntona EB, Akinyele IO. Nutrient composition of commonly eaten foods in Nigeria - raw, processed and prepared. Food Basket Foundation Publication Series, 1995.
19. Barikmo I, Ouattara F, Oshaug F. Food Composition Table for Mali. Research series No. 9. Akershus University College, Norway, 2004.
20. Sodjinou R; Agueh V; Fayomi B, Delisle H. Obesity and cardio-metabolic risk factors in urban adults of Benin: relationship with socio-economic status, urbanisation, and lifestyle patterns. BMC Public Health. 2008; 8: 84.
21. Ntandou G, Delisle H, Agueh V, Fayoumi B. Le degré d'urbanisation et le niveau socioéconomique influencent la transition alimentaire et ses répercussions sur le risque cardiométabolique au Bénin, Afrique de l'Ouest (soumis).
22. FAO/WHO. Human vitamin and mineral requirements. Report of a joint FAO/WHO expert consultation. Rome, 2001.
23. Booth GL, Wang EL, Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs. Le point sur les soins de santé préventifs en l'an 2000 : dépistage et traitement de l'hyperhomocystéinémie pour la prévention des accidents coronariens. JAMC 2000; 163: 21-9.
24. Sadeghian S, Fallahi F, Salarifar M, Davoodi G, Mahoodian M, Fallah N et al. Homocysteine, vitamine B12 and folate levels in premature coronary artery disease. BMC Cardiovasc Disord 2006; 6:38.

25. Chellak S, Bigaillon C, El Jahiri Y, Garcia C, Ceppa F, Mayaudon H et al. Homocystéine et paramètres du syndrome métabolique et du risque cardiovasculaire chez 2045 militaires : étude EPIMIL. *Immuno-Analyse Biologie Spécialisée* 2005; 20:169-172.
26. 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; 47:201-209.
27. 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.
28. Stanslawska-Sachadyn A, Woodside JV, Brown KS, Youg IS, Murray L, McNulty H. Evidence for sex differences in the determinants of homocysteine concentration. *Molecular Genetics Metabolism* 2008; 93:355-62.
29. 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.
30. Hultberg B, Berlund M, Anderson A, Frank A. Elevated plasma homocysteine in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1993; 17:687-9.
31. De Bree A, Vershuren M, Blom HJ, Kromhout D. Association between B vitamin intake and plasma homocysteine concentration in the general Dutch population aged 20-65y. *Am J Clin Nutr* 2001; 73:1027-33.
32. Lussier-Cacan J, Xhingnesse M, Piolot A, Sehub J, Davignon J, Genest JR. Plasma total homocysteine in healthy subjects: sex-specific relation with biological traits. *Am J Clin Nutr* 1996; 64:687-93.

33. Mayer O, Simon J, Rosolova H. A population study of the influence of beer consumption on folate and homocysteine concentrations. *E J Clin Nutr* 2001; 55:605-9.
34. Berribi W. Hépatologie Gastro-enthérologie Med-Line. Paris: Édition ESTEM, Éditions Med Line 2003.
35. Beulens JW, Sierksma A, Schaafsma G, Kok FJ, Struys EA, Jakobs C, et al. Kinetics of homocysteine metabolism after moderate alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29:739-45.
36. Laufer EM, Hartman TJ, Baer DJ, Gunter EW, Dorgan JF, Campbell WS et al. Effects of moderate alcohol consumption on folate and vitamin B12 status in postmenopausal women. *Eur J Nutr* 2004; 58:1518-24.
37. Sodjinou R, Agueh V, Fayomi B, Delisle H. Dietary patterns of urban adults in Bénin : relationship with overall diet quality and socio-demographic characteristics. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63:222-8.
38. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002; 325:1202-6.
39. Spence JD. Homocystéine et maladies cardiovasculaires : une mise à jour. *La revue Whitehall-Robins* 2008; 17 (1), mars (www.centrum.ca).
40. Fourcade L, Paule P, Mafart B. Hypertension artérielle en Afrique subsaharienne - actualité et perspectives. *Méd Trop* 2007; 67:559-67.
41. Demuth K, Drunat S, Paul JL, Moatti N. Hyperhomocystéine et athérosclérose. *M/S* 2000; 16:1081-90.

Tableau I :
Caractéristiques et apports nutritionnels des sujets

	Hommes (n = 271)					Femmes (n = 270)					P H vs F
	Total	Ouidah rural (n = 85)	Ouidah urbain (n= 86)	Cotonou (n= 100)	p	Total	Ouidah rural (n = 85)	Ouidah urbain (n= 85)	Cotonou (n= 100)	p	
Profil sociodémographique											
Âge (an)	37,3 ± 10,0	36,8 ± 9,8	37,1 ± 10,7	37,8 ± 9,8	0,760	39,0 ± 10,0	37,8 ± 10,5	38,9 ± 9,8	40,0 ± 9,6	0,358	0,037
Score SSE											
n (%)											
Faible	77 (28,4)	32 (41,6)	27 (35,1)	18 (23,4)	0,004	109 (40,4)	44 (40,4)	36 (33,0)	29 (26,6)	0,010	0,013
Moyen	108 (39,9)	26 (24,1)	28 (25,9)	54 (50,0)		87 (32,2)	17 (19,5)	30 (34,5)	40 (46,0)		
Élevé	86 (31,7)	27 (31,4)	31 (36,0)	28 (32,6)		74 (27,4)	24 (32,4)	19 (25,7)	31 (41,9)		
Niveau d'éducation											
n (%)											
Aucune	26 (9,6)	14 (53,8)	6 (23,1)	6 (23,1)	<0,001	112 (41,5)	53 (47,3)	31 (27,7)	28 (25,0)	<0,001	<0,001
Primaire	97 (35,8)	42 (43,3)	31 (32,0)	24 (24,7)		90 (33,3)	23 (25,6)	32 (35,6)	35 (38,9)		
Second. ou +	148 (54,6)	29 (19,6)	49 (33,1)	70 (47,3)		68 (25,2)	9 (13,2)	22 (32,4)	37 (54,4)		
Apport quotidien Moyenne± ET											
Folates											
(µg EFA)	647,1 ± 262,6	587,7±205,0 ^a	613,6±233,6 ^{ab}	726,5±308,7 ^c	0,001	473,7 ± 198,4	463,0±157,2 ^a	393,7±127,6 ^{ab}	550,8±246,2 ^c	<0,001	<0,001
Médiane	597,9	577,1	574,7	627,6		426,9	434,7	365,1	485,3		
25 ^c -75 ^c	469,9-745,6	423,4-716,1	452,7-696,0	522,6-824,4		342,7-566,3	371,4-534,3	309,6-467,6	381,0-699,4		
percentiles											
B12 (µg)	2,1 ± 2,0	2,8±2,7 ^a	2,4 ± 1,6 ^{ab}	1,2±0,7 ^c	<0,001	1,7 ± 1,00	2,0±1,1 ^a	2,0±1,0 ^{ab}	1,1±0,6 ^c	<0,001	0,001
Médiane	1,7	2,2	2,1	1,0		1,5	1,7	1,8	0,9		
25 ^c -75 ^c	1,1-2,6	1,5 - 2,9	1,5 – 2,8	0,8 – 1,5		1,0-2,1	1,2 – 2,4	1,4 – 2,4	0,7 – 1,4		
percentiles											
B6 (mg)	4,4 ± 1,7	5,3±1,8 ^a	4,8±1,7 ^{ab}	3,4±1,1 ^c	<0,001	3,6 ± 1,4	4,3±1,4 ^a	3,7±1,1 ^b	2,8±1,3 ^c	<0,001	<0,001
Médiane	4,2	4,8	4,5	3,3		3,4	4,1	3,5	2,5		
25 ^c -75 ^c	3,2-5,4	4,0 - 6,3	3,7 - 5,7	2,7 – 4,0		2,5-4,3	3,3 – 5,1	2,9 – 4,2	2,0 – 3,4		
percentiles											
B2 (mg)	1,8 ± 0,6	2,0±0,7 ^a	1,9±0,7 ^{ab}	1,5±0,5 ^c	<0,001	1,4 ± 0,5	1,6±0,5 ^a	1,4±0,4 ^b	1,3±0,5 ^{bc}	<0,001	<0,001
Médiane	1,6	1,7	1,7	1,5		1,3	1,5	1,3	1,1		
25 ^c -75 ^c	1,3-2,1	1,4 - 2,4	1,4 – 2,2	1,1 – 1,7		1,0-1,7	1,2 – 1,9	1,1 – 1,5	0,9 – 1,6		
percentiles											
Alcool	28,5±35,4	32,6±47,7	22,4±22,9	30,1±31,2	0,142	10,5±17,3	6,1±10,2	6,1±13,4	18,1±21,8	<0,001	<0,001

total (g)											
Alcool de la bière (g)	9,3 ± 15,4	2,5 ± 8,1 ^a	8,5 ± 12,9 ^b	15,8 ± 19,0 ^c	<0,001	5,3 ± 10,4	1,1 ± 4,1 ^a	2,6 ± 7,4 ^{ab}	11,1 ± 13,4 ^c	<0,001	<0,001

Score SSE : Score du statut économique selon une échelle de biens et services; EFA : Équivalent en Folates Alimentaires
 Les moyennes ne partageant pas une lettre commune en exposant sont significativement différentes

Tableau II :
Facteurs de risque cardiométabolique

	Hommes (n= 271)					Femmes (n = 270)					p H vs F
	Total	Ouidah rural (n = 85)	Ouidah urbain (n= 86)	Cotonou (n= 100)	p	Total	Ouidah rural (n = 85)	Ouidah urbain (n= 85)	Cotonou (n= 100)	p	
Hcy (µmol/l)	15,4 ± 11,5	12,2 ± 10,5 ^a	18,0 ± 13,1 ^b	15,8 ± 15,3 ^{abc}	0,004	10,3 ± 6,3	7,6 ± 3,6 ^a	12,3 ± 7,5 ^b	10,8 ± 6,3 ^{bc}	<0,001	<0,001
HHcy n (%)	140 (52,2)	31 (37,3)	53 (61,6)	56 (56,6)	0,004	66 (24,7)	9 (11,0)	33 (38,8)	24 (24,0)	<0,001	<0,001
IMC (kg/m²)	22,3 ± 3,8	21,0 ± 3,5 ^a	22,3 ± 3,0 ^{ab}	23,4 ± 4,4 ^{bc}	<0,001	26,0 ± 6,1	23,2 ± 5,3 ^a	26,5 ± 6,2 ^b	28,0 ± 5,7 ^{bc}	<0,001	<0,001
Surpoids ou obésité n (%)	54 (19,9)	5 (5,9)	14 (16,3)	35 (35,0)	<0,001	137 (50,7)	27 (31,8)	46 (54,1)	64 (64,0)	<0,001	<0,001
Tour de taille (cm)	82,2 ± 10,4	79,4 ± 7,6 ^a	82,6 ± 9,2 ^{ab}	84,3 ± 12,8 ^{bc}	0,005	88,0 ± 13,7	84,0 ± 13,0 ^a	88,2 ± 14,3 ^{ab}	90,9 ± 12,9 ^{bc}	0,003	<0,001
Obésité abdominale n (%)	16 (5,9)	3 (3,5)	3 (3,5)	10 (10,0)	0,091	129 (47,8)	30 (35,3)	45 (52,9)	54 (54,0)	0,021	<0,001
PAS (mmHg)	123,8 ± 16,9	123,5 ± 14,1	126,6 ± 16,7	121,7 ± 18,9	0,133	125,7 ± 21,6	126,2 ± 23,1	123,6 ± 16,5	127,0 ± 24,1	0,110	0,270
PAD (mmHg)	76,8 ± 11,3	78,7 ± 9,7 ^a	80,5 ± 10,5 ^{ab}	71,8 ± 11,5 ^c	<0,001	77,6 ± 12,3	79,5 ± 12,2	77,9 ± 10,4	75,7 ± 13,8	0,555	0,422
Hypertension n (%)	36 (13,3)	9 (10,6)	13 (15,1)	14 (14,0)	0,660	39 (14,4)	13 (15,3)	7 (8,2)	19 (19,0)	0,112	0,696
LDL-cholestérol (mmol/L)	2,53 ± 0,98	2,31 ± 0,84 ^a	2,42 ± 0,94 ^{ab}	2,81 ± 1,06 ^c	0,001	2,64 ± 0,92	2,44 ± 0,86 ^a	2,65 ± 0,75 ^{ab}	2,80 ± 1,06 ^{bc}	0,035	0,181
Élevé n (%)	60 (22,1)	10 (11,8)	14 (16,3)	36 (36,0)	<0,001	68 (25,2)	19 (22,4)	15 (17,6)	34 (34,0)	0,029	0,405
HDL-cholestérol (mmol/L)	1,37 ± 0,45	1,45 ± 0,58 ^a	1,51 ± 0,42 ^{ab}	1,20 ± 0,26 ^c	<0,001	1,48 ± 0,42	1,57 ± 0,47 ^a	1,55 ± 0,41 ^{ab}	1,34 ± 0,35 ^c	<0,001	0,007
Bas n (%)	61 (22,5)	21 (24,7)	9 (10,5)	31 (31,0)	0,003	88 (32,6)	22 (25,9)	22 (25,9)	44 (44,0)	0,009	0,009
Triglycérides (mmol/L)	0,81 ± 0,46	0,80 ± 0,42	0,73 ± 0,55	0,88 ± 0,37	0,077	0,69 ± 0,33	0,73 ± 0,33 ^a	0,59 ± 0,30 ^b	0,74 ± 0,33 ^{ac}	0,002	0,001
Élevées n (%)	9 (3,3)	3 (3,5)	3 (3,5)	3 (3,0)	0,975	2 (0,7)	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (1,0)	0,623	0,033
Cholestérol total /HDL	3,37 ± 1,25	3,22 ± 1,44 ^a	2,98 ± 0,96 ^{ab}	3,82 ± 1,17 ^c	<0,001	3,21 ± 1,06	2,98 ± 0,96 ^a	3,01 ± 0,76 ^{ab}	3,57 ± 1,27 ^c	<0,001	0,124
Élevé n (%)	26 (9,6)	3 (3,5)	4 (4,7)	19 (19,0)	<0,001	54 (20,0)	11 (12,9)	10 (11,8)	33 (33,0)	<0,001	<0,001
Glycémie à jeun (mmol/L)	4,82 ± 0,78	4,92 ± 0,55 ^a	4,98 ± 1,01 ^{ab}	4,58 ± 0,64 ^c	0,001	4,83 ± 0,83	4,94 ± 0,62 ^a	4,98 ± 1,16 ^{ab}	4,61 ± 0,54 ^c	0,003	0,806
Élevée, n(%)	7 (2,6)	2 (2,4)	4 (4,7)	1 (1,0)	0,290	5 (1,9)	1 (1,2)	4 (4,7)	0 (0,0)	0,052	0,564

Les moyennes ne partageant pas une lettre commune en exposant sont significativement différentes

Hcy: homocystéine ; HHcy : hyperhomocystéinémie ; HDL : *high-density lipoprotein* ; IMC: indice de masse corporelle; LDL: *low-density lipoprotein* ; PAD : Pression artérielle diastolique; PAS : Pression artérielle systolique.

Tableau III :

Associations significatives entre l'homocystéine (Hcy) sérique, les apports de vitamines B12 et de folates, ainsi que la consommation d'alcool sous forme de bière (coefficient de corrélation de Spearman)

	Homocystéine sérique ($\mu\text{mol/L}$)		
	Tous (n= 535) r (p)	Hommes (n= 268) r (p)	Femmes (n= 267) r (p)
Apport de folates	0,103 (0,017)	0,073 (0,235)	-0,125 (0,041)
Apport de vitamine B12	-0,089 (0,040)	-0,073 (0,080)	-0,184 (0,003)
Consommation de bière (g alcool)	0,120 (0,005)	0,138 (0,024)	0,025 (0,680)

Tableau IV :
Relation entre la consommation d'alcool (de la bière) et les apports d'aliments et de nutriments
 (Coefficient de corrélation de Spearman)

	Consommation d'alcool de la bière (g)		
	Tous (n=541) r (p)	Hommes (n= 271) r (p)	Femmes (n= 270) r (p)
Apports quotidiens de vitamines B			
Folates	0,098 (0,023)	-0,009 (0,884)	0,092 (0,130)
B12	-0,154 (<0,001)	-0,148 (0,015)	-0,217 (<0,001)
B6	-0,186 (<0,001)	-0,240 (<0,001)	-0,251 (<0,001)
B2	-0,082 (0,055)	-0,130 (0,032)	-0,154 (0,011)
Consommation quotidienne des groupes d'aliments (g/1000 kcal)			
Céréales et dérivés	0,020 (0,648)	0,029 (0,629)	0,013 (0,834)
Racine et tubercules	-0,008 (0,859)	0,054 (0,378)	-0,098 (0,109)
Légumineuses, noix et amandes	-0,065 (0,129)	-0,111 (0,068)	-0,084 (0,169)
Viandes et volailles	0,225 (<0,001)	0,21 (<0,001)	0,208 (0,001)
Poissons et fruits de mer	0,122 (0,004)	-0,121 (0,047)	-0,124 (0,042)
Œufs	0,114 (0,008)	0,127 (0,036)	0,100 (0,102)
Lait et produits laitiers	0,153 (<0,001)	0,212 (<0,001)	0,077 (0,205)
Fruits et jus de fruits	-0,045 (0,294)	-0,045 (0,463)	-0,021 (0,735)
Légumes et feuilles	0,249 (<0,001)	0,240 (<0,001)	0,276 (<0,001)
Huiles et matières grasses	0,145 (0,001)	0,122 (0,045)	0,190 (0,002)
Boissons gazeuses et sucreries	0,168 (<0,001)	0,199 (0,001)	0,136 (0,026)

Tableau V :
Facteurs sociodémographiques et alimentaires associés à l'homocystéinémie (Hcy)

Variables dans le modèle	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)		
	Tous (n= 535) β (p)	Hommes (n= 268) β (p)	Femmes (n= 267) β (p)
Sexe (0= homme; 1= femme)	-0,231 (<0,001)	-	-
Âge	0,075 (0,074)	0,051 (0,421)	0,146 (0,015)
Ouidah_urbain (1=oui; 0= Cotonou ou Ouidah rural)	0,169 (0,002)	0,184 (0,023)	0,136 (0,109)
Scolarité (0= aucune; 1= primaire ou +)	0,065 (0,124)	0,050 (0,434)	0,101 (0,088)
Score SSE (0= faible; 1= moyen ou élevé)	0,113 (0,013)	0,151 (0,024)	0,066 (0,353)
Alcool total de la bière(g)	-0,103 (0,028)	-0,083 (0,240)	-0,157 (0,018)
Apport de vitamine B12 (μg)			
R²	0,152 (<0,001)	0,077 (<0,001)	0,179 (<0,001)

β : Coefficient standardisé, SSE : score de statut économique

Tableau VI:
Associations significatives de l'homocystéine (Hcy) avec les paramètres de risque cardiométabolique – régression linéaire multiple

	Hommes (n=271)			Femmes (n=270)		
	PAD β (p)	LDL-cholestérol β (p)	Cholestérol total β (p)	IMC β (p)	TT β (p)	CT/HDL-c β (p)
Modèle 1						
Hcy	0,090 (0,123)	0,116 (0,044)	0,133 (0,024)	0,174 (0,004)	0,148 (0,012)	0,122 (0,044)
Âge	0,266 (<0,001)	0,105 (0,078)	0,172 (0,005)	0,170 (0,005)	0,299 (<0,001)	0,086 (0,151)
IMC	0,138 (0,023)	0,295 (<0,001)	0,192 (0,002)	-	-	0,228 (<0,001)
R ²	0,121 (<0,001)	0,134 (<0,001)	0,107 (<0,001)	0,066 (<0,001)	0,122 (<0,001)	0,095 (<0,001)
Modèle 2						
Hcy	0,098 (0,071)	0,112 (0,055)	0,126 (0,035)	0,074 (0,217)	0,088 (0,143)	0,159 (0,011)
Âge	0,256 (<0,001)	0,102 (0,087)	0,165 (0,007)	0,155 (0,008)	0,287 (<0,001)	0,062 (0,306)
IMC	0,238 (<0,001)	0,246 (<0,001)	0,162 (0,011)	-	-	0,204 (0,002)
Cotonou	-	-	-	0,097 (0,141)	0,068 (0,305)	-
Ouidah urbain	0,384 (<0,001)	-0,147 (0,024)	-0,035 (0,602)	-	-	-0,239 <0,001
Ouidah rural	0,371 (<0,001)	-0,125 (0,064)	-0,038 (0,583)	-0,181 (0,009)	-0,070 (0,311)	-0,126 (0,082)
Scolarité	-0,006 (0,910)	-0,041 (0,480)	-0,056 (0,348)	0,041 (0,506)	0,015 (0,802)	-0,068 (0,287)
Niveau SSE	-0,056 (0,310)	0,111 (0,060)	0,123 (0,043)	0,234 (<0,001)	0,228 (<0,001)	0,005 (0,936)
R ²	0,276 (<0,001)	0,169 (<0,001)	0,125 (<0,001)	0,203 (<0,001)	0,197 (<0,001)	0,140 (<0,001)

HDL : *high-density lipoprotein* ; IMC: indice de masse corporelle; LDL: *low-density lipoprotein*; TT: tour de taille; PAD: Pression artérielle diastolique; CT : Cholestérol total

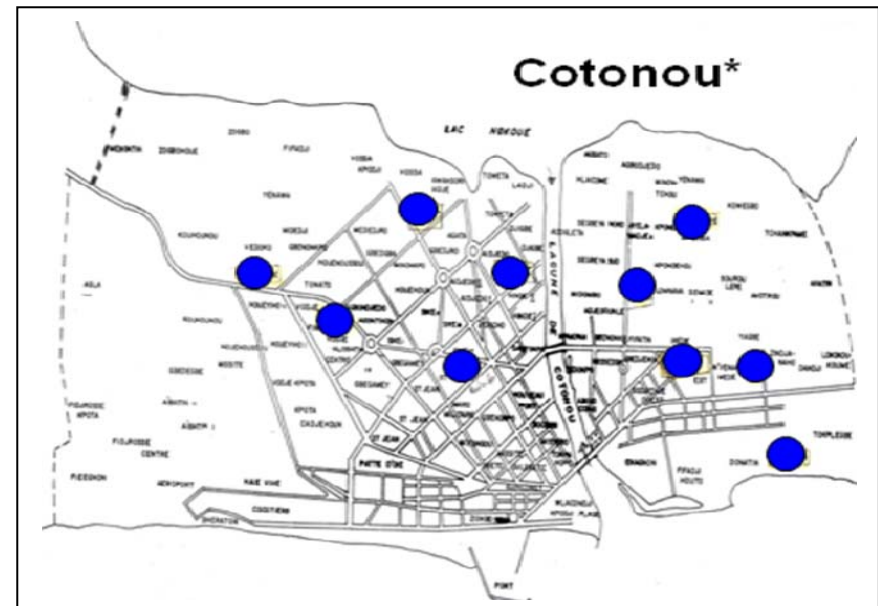
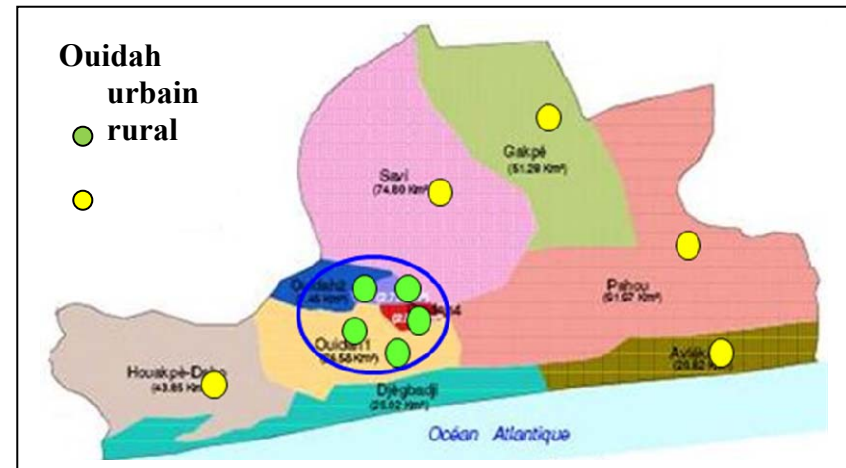
Tableau VII :

Association entre l'hyperhomocystéinémie (HHcy), le rapport cholestérol total (CT)/*high-density lipoprotein* (HDL)-cholestérol et l'hypertension artérielle chez les femmes – régression logistique

	Variables dépendantes	
	CT/HDL-c élevé (>4) RC ; (IC,95%) ; p	Hypertension (PAS>140 et PAD>90) RC ; (IC,95%) ; p
Hcy		
<12µmol/L	-	-
≥12µmol/L	2,37 ; (1,08-5,18) ; 0,031	2,41 ; (1,01-5,76) ; 0,047
Âge		
25-34ans	-	-
35-44ans	1,38 ; (0,54-3,52) ; 0,498	4,47 ; (1,43-14,01) ; 0,010
≥45ans	1,69 ; (0,65-4,39) ; 0,283	6,18 ; (1,94-19,66) ; 0,002
IMC_catég.		
Normal	-	-
Maigreur	0,23 ; (0,06-0,86) ; 0,029	1,20 ; (0,27-5,42) ; 0,812
Surpoids	0,67 (0,19-2,37) ; 0,538	2,40 ; (0,89-6,48) ; 0,084
Obésité	1,60 ; (0,45-5,74) ; 0,468	4,16 ; (1,42-12,19) ; 0,009
Site		
Ouidah_R	-	-
Ouidah_U	0,43 ; (0,13-1,40) ; 0,160	0,15 ; (0,04-0,535) ; 0,004
Cotonou	2,19 ; (0,83-5,78) ; 0,114	0,61 ; (0,22-1,72) ; 0,351
Score SSE		
Faible	-	-
Moyen	1,36 ; (0,60-3,08) ; 0,468	0,37 ; (0,14-1,95) ; 0,031
Elevé	0,76 ; (0,28-2,04) ; 0,581	0,64 ; (0,22-1,82) ; 0,403
Éducation		
Aucune	-	-
Primaire	0,58 ; (0,25-1,36) ; 0,211	0,71 ; (0,31-1,66) ; 0,432
Secondaire+	1,04 ; (0,41-2,64) ; 0,934	0,27 ; (0,08-0,89) ; 0,031

CT : Cholestérol total ;HDL : *high-density lipoprotein* ; IC : intervalle de confiance ; IMC: indice de masse corporelle; RC : rapport de cotes; Ouidah_R : rural; Ouidah_U : urbain; SSE : Score statut-économique

Figure : Carte du Bénin avec les zones d'échantillonnage



6. Discussion générale

6.1. Sommaire des principaux résultats

La prévalence de l'HHcy dans cette population béninoise apparemment bien portante était de 38,5% avec 52,2% chez les hommes et 24,7% chez les femmes. La moyenne d'Hcy sérique chez les hommes était de 5,1 $\mu\text{mol/l}$ plus élevée par rapport à celle des femmes ($p \leq 0,001$). La prévalence de l'HHcy était de 41,7% dans la petite ville (Oudah, zone urbaine), de 38,8% dans la métropole (Cotonou) et de 19,4% dans la zone rurale de Ouidah ($p \leq 0,001$).

Le modèle de régression linéaire ayant comme variable dépendante la concentration d'Hcy et comme variables indépendantes les paramètres démographiques (âge et sexe), le NSE (zone, scolarité et score SSE) ainsi que les apports nutritionnels de vitamines B et la quantité quotidienne d'alcool de différentes boissons alcoolisées (bière, spiritueux et vin), a révélé que chez les femmes l'Hcy augmentait positivement et indépendamment avec l'âge, la scolarité et le score du SSE, alors qu'elle était inversement associée avec l'apport nutritionnel de vitamine B12. Chez les hommes, l'homocystéinémie augmentait significativement avec la consommation de bière et était plus élevée au niveau de la petite ville par rapport aux autres zones. La consommation d'alcool, quant à elle, était inversement et significativement corrélée avec les apports nutritionnels en vitamines B (B12, B6 et B2) chez les deux sexes.

Concernant les apports de vitamines B dans cette population, les recommandations pour les folates et les vitamines B6 et B2 sont largement atteintes alors que 70,5% des hommes et 80,7% des femmes sont en dessous des apports recommandés de vitamine B12 (FAO/WHO, 2004).

L'association de l'Hcy avec les facteurs de risque cardio-métabolique a été mise en évidence par des modèles de régression linéaire multiple en contrôlant pour l'âge et l'IMC (sauf pour les modèles où l'IMC ou le tour de taille étaient des variables dépendantes). Chez les hommes, l'Hcy était associée positivement et significativement avec les taux sériques de LDL-cholestérol et de cholestérol total, association qui est restée significative après avoir introduit dans le modèle les paramètres du NSE (zone, scolarité et score SSE), en plus de l'apparition d'une nouvelle association positive avec la tension artérielle diastolique (TAD). Chez les femmes l'Hcy était associée positivement et significativement avec l'IMC et le tour de taille (TT), cependant cette association n'était plus significative après avoir introduit dans le modèle les paramètres du NSE.

Les modèles de régression logistique multiple pour déterminer l'association des facteurs classiques de risque cardio-métabolique avec l'Hcy, en contrôlant pour le sexe, l'âge, l'IMC (sauf pour l'obésité) et les différents paramètres du NSE, ont révélé que les femmes ayant une HHcy étaient plus que deux fois susceptibles d'être hypertendues et d'avoir un rapport cholestérol total/HDL-cholestérol élevé. Chez les hommes aucune association significative n'a été trouvée.

6.2. HHcy et facteurs nutritionnels et environnementaux

Parmi les facteurs qui influencent l'homocystéinémie, on distingue généralement : le statut en vitamines, plus spécialement en folates, en B12 et en B6, l'âge, le sexe, le mode de vie (tabac, alcool, médicaments, pathologies, etc.) en plus des facteurs génétiques (Sachadyn et al, 2008).

Nous avons étudié l'influence de certains de ces paramètres sur l'augmentation de l'homocystéinémie dans la population béninoise apparemment saine.

* *Le sexe et l'âge* joueraient un rôle important dans l'HHcy; les hommes seraient plus à risque que les femmes (52,2 % vs 24,7% ; $p \leq 0,001$). Cette différence pourrait s'expliquer, d'une part par l'effet protecteur des œstrogènes chez la femme via le catabolisme de la méthionine; cependant le mécanisme reste encore inexpliqué (Morris et al, 2000; Sachadyn et al, 2008). La différence de masse musculaire ou du statut vitaminique entre les deux sexes peut aussi entrer en jeu (Refsum et al, 2004). Alors que les valeurs moyennes d'Hcy normale se situent en général entre 7 et 14 $\mu\text{mol/l}$ selon la population et la méthode d'analyse (Mouchabac, 2008), nous avons trouvé des valeurs moyennes de 15,4 $\mu\text{mol/l}$ chez les hommes, valeur plus élevée que la normale, et de 10,3 $\mu\text{mol/l}$ chez les femmes, avec une différence moyenne de 5,1 $\mu\text{mol/l}$ entre les hommes et les femmes comparativement avec d'autres études où cette différence était plus faible (de l'ordre de 2 $\mu\text{mol/l}$) (Refsum et al, 2004; Ganji et al, 2003). L'augmentation de l'Hcy avec l'âge a été démontrée dans plusieurs études à cause de la détérioration du statut vitaminique en fonction de l'âge (Nygard et al, 1995, Weir et al, 1998).

Dans une étude réalisée chez des sujets ayant eu un AVC, âgés en moyenne de 61,5 ans, aucune association n'a été observée, sans doute à cause de l'effectif faible (145 sujets) et de la faible proportion des patients ayant un âge inférieur à 45 ans (8,5%) (Grunitzky et al, 2008). Nos résultats confirment une association positive avec l'âge uniquement chez les femmes. En revanche, nous n'avons pas trouvé de différence significative selon les différentes catégories d'âge.

* **le rôle du NSE** : les paramètres du NSE, qui incluaient le niveau d'éducation (scolarité), le score du SSE et la zone (plus ou moins urbanisée), influenceraient positivement l'Hcy vu la situation précaire et l'alimentation inadéquate en vitamines B dans notre étude et plus généralement en Afrique de l'Ouest (Grunitzky et al, 2008). Néanmoins, nos résultats ont révélé une augmentation de l'Hcy sérique avec le niveau de scolarité et avec l'augmentation du score de SSE (de faible à élevé) uniquement chez les femmes. D'ailleurs dans les études de TRANSNUT sur cette population béninoise, le score de SSE était significativement lié à d'autres facteurs de risque cardio-métabolique et plus spécifiquement à l'obésité chez les femmes (Ntandou et al, 2008; Sodjinou et al, 2008; Ntandou et al 2009). Chez les hommes, l'Hcy était significativement plus élevée dans la petite ville (Ouidah urbain) comparativement à la zone rurale (18,0 $\mu\text{mol/l}$ vs 12,2 $\mu\text{mol/l}$, $p < 0,001$).

* **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 (Dhonukshe-Rutten et al, 2009, Stea et al, 2008). Notre étude rapporte 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 (FAO/OMS, 2001; FAO/OMS, 2004) tant chez les hommes que chez les femmes et était inversement lié à l'Hcy, de manière significative chez les femmes. Comme précédemment rapporté pour cette population, la consommation élevée de poisson (population côtière), de céréales et de légumes serait à l'origine d'une bonne adéquation des apports en folates, en B6 et en B2, malgré une faible consommation de produits d'origine animale et de produits laitiers (Ntandou et al, 2009; Sodjinou et al, 2008). Ceci pourrait se traduire sur le plan métabolique par le fameux 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 (Hermann et al, 2003). Nous pourrions dire que nos résultats appuient partiellement notre première hypothèse puisque l'HHcy était inversement liée aux apports de vitamines B12 (mais non aux folates et vitamines B6 et B2).

* ***La consommation d'alcool*** : Les données sur la relation entre alcool et Hcy sont contradictoires, selon les études et les populations étudiées (Schlienger, 2003; Mayer et al, 2001; Cravo, 2005). La bière est réputée par sa richesse en vitamines B résultant du processus de fermentation des levures utilisées dans son élaboration; (une bière à 5° d'alcool contient : 0,09µg/100ml de B12, 10-130µg/100ml de B9, 40-1700 µg/100ml de B6 et de 30-1300 µg/100ml de B2) (Croce-Meynier, 2007). Ainsi, plusieurs études ont rapporté que la consommation de bière a été associée à la diminution du taux d'Hcy sanguin grâce aux folates

contenus dans la bière, ce qui permettrait de maintenir un taux normal d'Hcy circulante (Meyer et al, 2001; Schlienger, 2003). D'autres études, par contre, ont démontré l'effet délétère de la consommation d'alcool contenu dans la bière sur la concentration sanguine de vitamine B12 (Beulens et al, 2005), même si consommé avec modération. Selon Laufer et al (2004), une consommation quotidienne même modérée, de 5 ou 15g d'alcool, était associée à une diminution de 5% de la concentration sérique de vitamine B12 et à une augmentation d'Hcy sérique de l'ordre de 3% en allant de 0g à 30g par jour, chez des femmes.

Le taux sérique d'Hcy était lié positivement et significativement avec la consommation d'alcool provenant de la bière uniquement chez les hommes dans notre étude, ce qui constitue un facteur d'ambiguïté pouvant être expliqué comme suit : D'une part, cette bière produite généralement d'une manière artisanale posséderait une qualité sanitaire et organoleptique faible donnant ainsi un produit ne se conservant pas plus que quelques jours (2 à 3). De plus que sa teneur en vitamines B est faible vu qu'elle est souvent consommée pendant qu'elle est chaude et donc en pleine fermentation (Hounhouigan, 2007). D'autre part, il se pourrait que quelques répondants aient qualifié de bière les boissons distillées dépourvues de vitamines B et riche en alcool. En effet, l'éthanol augmenterait l'Hcy sanguine à cause de l'inactivation des folates, de la diminution du processus de la reméthylation de l'Hcy en méthionine et de l'association négative de la consommation de cet alcool et des apports en vitamines B12 (Shaw et al, 1989; Mayer et al, 2001, Laufer et al, 2004). Par ailleurs, ceci ne peut être considéré dans

notre étude, le degré alcoolique de la bière traditionnelle varie sans doute énormément selon les modalités de fabrication et la durée de conservation.

6.3. HHcy et facteurs de risque cardio-métabolique

Les résultats obtenus dans notre étude sur la relation entre l'Hcy et les différents facteurs de risque cardio-métabolique confirment une association indépendante et significative entre l'Hcy, les dyslipidémies et la TAD chez les hommes alors que chez les femmes, celles qui étaient hyperhomocystéinémiques avaient un risque accru d'être hypertendues (RC 2,41 [1,01-5,76), $p= 0,047$) et d'avoir un ratio cholestérol total/HDL-cholestérol élevé (2,37 [1,08-5,18] $p= 0,031$).

L'effet athérogène de l'HHcy, encore mal élucidé, pourrait expliquer l'association entre l'HHcy et l'hypertension. En effet, l'augmentation d'Hcy provoquerait une dégradation de l'élastine des parois artérielles menant ainsi à une rigidité artérielle d'où l'augmentation de la pression artérielle (Sutton-Tyrrell et al, 1997; Rodrigo et al, 2003). L'HHcy pourrait également conduire à une hypertension suite à une altération de certains organes cibles tels que le glomérule rénal (Li et al, 2002).

L'existence d'une relation significative entre une HHcy et certains des facteurs de risque cardio-métabolique notamment l'hypertension et les dyslipidémies chez la population béninoise apparemment saine nous incitent à accepter notre deuxième hypothèse, selon laquelle l'HHcy était associée à certains des facteurs de risque cardio-métabolique dans les populations étudiées.

6.4. Forces et limites de l'étude

Notre étude fait partie des quelques rares études qui se sont intéressées à la prévalence de l'HHcy et à sa relation avec les facteurs de risque cardio-métabolique en Afrique de l'Ouest.

Grâce à plusieurs rappels alimentaires de 24 heures, nous avons pu évaluer les apports habituels avec précision. Le nombre de sujets, dépassant 500 et choisi aléatoirement dans trois zones de différents degrés d'urbanisation aura également permis de décrire les variables d'intérêt ailleurs que dans la capitale économique du Bénin, bien que les trois zones fussent toutes côtières et dans le sud du pays.

Si nous disposions des données d'apport alimentaire en vitamines B, nous n'avons toutefois pas évalué le statut vitaminique sanguin, ce qui aurait été une mesure plus spécifique à mettre en relation avec l'Hcy. Par ailleurs, le caractère transversal de l'étude ne nous permet pas de juger de la causalité de l'association entre l'HHcy et le risque d'atteinte cardio-métabolique.

7. Conclusions

La prévalence de l'HHcy chez la population béninoise apparemment en santé est considérable (38,5%), particulièrement chez les hommes (52,2%).

Quant à ses déterminants, l'augmentation de l'homocystéinémie pourrait être liée à l'apport inadéquat de vitamine B12, le sexe masculin, un NSE élevé et la consommation d'alcool plus spécialement de la bière. Il apparaît donc pertinent de promouvoir la consommation d'aliments d'origine animale, d'encourager une consommation modérée d'alcool et éventuellement de voir aux bonnes pratiques de fabrication afin de préserver les vitamines de la bière.

S'agissant de la relation de l'HHcy avec les facteurs de risque cardio-métabolique, nous avons trouvé une association avec l'hypertension, qui est répandue en Afrique de l'Ouest, ce qui pourrait accélérer dans certains cas le processus athérogène et ainsi contribuer aux atteintes vasculaires dans cette population.

Références bibliographiques

Ambrosi P. la prevention cardiovasculaire. John Libbey Eurotext, 2007.

Ambrosi P, Rolland PH, Bodard H, Barlazier A, Charpiot P, Guisgand G, Friggi A, Ghiringhelli O, Habib G, Bouvenot G, Garçon D, Luccioni R. Effect of folate supplementation in hyperhomocysteinemic pigs. *JACC* 1999; 34(1):274-9.

Amouzou EK, Chabi NW, Adjalla CE, Rodriguez-Guéant RM, Feillet F, Guillaume A, Sanni A, Gueant JL. High prevalence of hyperhomocysteinemia related to folate deficiency and the 677C-T mutation of the gene encoding methylenetetrahydrofolate reductase in coastal West Africa. *Am J clin Nutr* 2004; 79: 619-24.

Anderson JL, Jensen KR, Clarquist JF, Bair TL, Horne BD, Muhlestein JB. Effect of Folic Acid Fortification of Food on Homocysteine-Related Mortality. *Am J Med.* 2004; 116:158–64.

Antoniades 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.

Austin RC, Lentz SR, Werstuck GH. Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease. *Cell Death and Differentiation* 2004; 11: S56-S64.

Barikmo I, Ouattara F, Oshaug F. Food Composition Table for Mali. Research series No. 9. Akershus University College, Norway, 2004.

Bersot TP, Pépin GM, Mahley RW. Risk determination of dyslipidemia in populations characterized by low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *Am Heart J* 2003; 146:1052-60.

Beulens JW, Sierksma A, Schaafsma G, Kok FJ, Struys EA, Jakobs C, Hendriks Hens FJ. Kinetics of homocysteine metabolism after moderate alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29:739-45.

Bonaa KH, Njolstad I, Ueland PM, Schirner H, Tverdal A, Steigen T, Wang H, Nordrehaug JE, Arnsen E, Rasmussen K for the NORVIT trial investigators. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 2006; 354:1578-88.

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.

Bostom AG, Shemin D, Verhoef P, Nadeau MR, Jacques PF, Selhub J, Dworkin L, Rosenberg IH. Elevated fasting total plasma homocysteine levels and cardiovascular disease outcomes in maintenance dialysis patients: a prospective study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:2554-8.

Bottiglieri T. Homocysteine and folate metabolism in depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2005; 29:1103-12.

Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease. Probable benefits if increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274:1049-57.

Buyschaert M, Dramais AS, Wallemacq PE, Hermans MP. Hyperhomocysteinemia in type 2 diabetes: relationship to macroangiopathy, nephropathy, and insulin resistance. *Diabetes Care* 2000; 23:1816-22.

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.

Calloway DH, Murphy SP, Bunch S, Woerner J. WorldFood 2 Dietary Assessment System. www.fao.org/infoods.

Çaliskan S, Kuralay F, Onvural B. Effect of homocysteine concentration. *T Klin Tip Bilimleri* 2004; 24:35-38.

Candito M. Valeur seuil de l'hyperhomocystéinémie. VII^{es} journées nationales de l'homocystéine. Paris, 2001.

Carson NAJ, Neill DW. Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally backward individuals in Northern Ireland. *Arch Dis Child* 1962; 37:505-15.

Chango A, Parrot-Rouland F, Nicolas J-P. Génétique moléculaire de la reméthylation de l'homocysteine. *Annales de Biologie Clinique* 1999; 57:37-42.

Clarke R, Smith AD, Jobst KA, Refsum H, Sutton L, Ueland PM. Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998; 55:1449-55.

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.

Cravo M, Gloria L, Selhub J, Nadeau MR, Camilo ME, Resend MP, Cardoso JN, Leitao CN, Mira FC. Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism : correlation with folate, vitamin B12 and B6 status. *Am J Clin Nutr* 1996; 63:220- 4.

Croce-Mynier D. Étude des effets d'une consommation modérée et régulière de bière sur les facteurs de risque cardiovasculaire. Thèse 2007.

Dan Heijer M, Korter T, Blom HJ, Bos GMJ, Briet E, Reitsma PH, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Eng J Med* 1996; 334:759-62.

Demuth K, Drunat S, Paul JL, Moatti N. Hyperhomocystéine et athérosclérose. *m/s* 2000; 16:1081-90.

Desprès, JP, Poirier P, Bergeron J, Tremblay A, Lemieux I, Alméras N. From individual risk factors and the metabolic syndrome to global cardiometabolic risk. *Eur Heart J* 2008; 10:24-33.

Desprès JP, Lemieux I, Prud'homme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ*. 2001; 322:716-20.

De Bree A, Verschuren WM, Kromhout D, Kluijtmans LAJ, Blom HJ. Homocysteine determinants and the evidence to what extent homocysteine determines the risk of coronary heart disease. *Pharmacol Rev* 2002; 54:599-618.

De Bree A, Verschuren M, Blom HJ, Kromhout D. Association between B vitamine intake and plasma homocysteine concentration in the general Dutch population aged 20-65y. *Am J Clin Nutr* 2001; 73:1027-33.

Desilets MC, Garrel D, Couillard C, Tremblay A, Despres JP, Bouchard C, Delisle H. Ethnic differences in body composition and other markers of cardiovascular disease risk: study in matched Haitian and White subjects from Quebec. *Obesity (Silver Spring)*. 2006; 14:1019-27.

Devriese S, Huybrechts I, Moreau M, Van Oyen H. Enquête de consommation alimentaire Belge 1 – 2004. *Epidémiologie*, 2006; Bruxelles (Belgique) Institut scientifique de Santé publique, ISP/EPI REPORTS N 2006 – 014.

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.

Durand P, Prost M, Blache D. Altérations du métabolisme de l'homocystéine et maladies cardiovasculaires. *Revue Française des Laboratoires* 1998; 307:33-44.

Ducros V, Demuth K, Sauvant MP, Quillard M, Caussé E, Candito M, Read MH, Drai J, Garcia I, Gerhardt MF. Methods for homocysteine analysis and biological relevance of the results. *Journal of chromatography B* 2002; 781:207-26.

Feldman RD, Campbell N, Zarnke KB, groupe de travail chargé de l'élaboration des Recommandations de 1999 pour le traitement de l'hypertension artérielle au Canada. Recommandations de 1999 pour le traitement de l'hypertension artérielle au Canada. *CMAJ Canadian Association Journal* 1999; 161(S12):SF1.

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.

FAO/WHO. Human vitamin and mineral requirements. Report of a joint FAO/WHO expert consultation. Rome 2001.

FAO/WHO. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. Second edition 2004; ISBN 92 4 154612 3.

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.

Garcia G, Trejos J, Restrepo B, Landázuri P. Homocysteine, folate and vitamin B12 in Colombian Patients with coronary disease. *Arq Bras Cardiol* 2007; 89:71-6.

Girs N, Giet D. Le dosage de l'homocystéine intéresse-t-il le médecin généraliste? *Rev Med Liege* 2006; 61:352-61.

Glew RH, Conn CA, VanderJagt TA, Calvin CD, Obadofin MO, Crossey M, VanderJagt DJ. Risk factors for cardiovascular disease and diet of urban and rural dwellers in northern Nigeria. *J Health Popul Nutr* 2004; 22:357-369.

Grubben MJ, Boers GH, Blom HJ, Broekhinzen R, De Jond R, Van Rijjt L, De Ruijter E, Swinkels DW, Nagengast FM, Katan MB. Unfiltered coffee increases plasma homocysteine concentrations in healthy volunteers: a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:480-4.

Grunitzky EG, Balogou AAK, Barque-Barry R, Kombate D, Amouzou EK. Homocystéinémie et accidents vasculaires cérébraux ischémiques au CHU Campus de Lome. *AJNS* 2008; 27:3-9.

Guéant J-L, Elia M, Romano A. Association between folate, vitamin B12, homocysteine and pathologies related to aging: the need to consider complex nutrient and gene-nutrient interactions and the function and socio-economic determinants in population-based studies. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45:127-9.

Guilland 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.

Gupta S, Kühnisch J, Mustafa A, Lhotak S, Schlachterman A, Slifker MJ, Klein-Szanto A, High KA, Austin RC, Kruger WD. Mouse models of cystathionine beta-synthase deficiency reveal significant threshold effects of hyperhomocysteinemia. *FASEB J* 2009; 23:883-93.

Gury C. Mesure de la pression artérielle. Recommandation de bonnes pratiques. *Neurologies* 2003; 56:536-40.

Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999; 354:407-13.

Herrmann W, Schorr H, Obeid R, Geisel J. Vitamin B-12 status, particularly holotranscobalamin II and methylmalonic acid concentrations, and hyperhomocysteinemia in vegetarians. *Am J Clin Nutr* 2003; 78:131-6.

Hillman RS, Steinberg SE. the effect of alcohol on folate metabolism. *Annu Rev Med* 1982; 33:345-54.

Hofmann MA, Lalla E, Lu Y, Gleason MR, Wolf BM, Tanji NJr, Ferran LJ, Kohl B, Rao V, Kisiel W, Stern DM, Schmidt AM. Hyperhomocysteinemia enhances vascular inflammation and accelerates atherosclerosis in a murine model. *J Clin Invest* 2001; 107:675-83.

Hounhouigan MH. Évaluation et amélioration de la technologie traditionnelle de production de Kpété-Kpété, un ferment utilisé pour la fermentation du tchoukoutou. Thèse 2007.

<http://www.scribd.com/doc/11571165/Evaluation-Et-Amelioration-de-La-Technologie-Traditionnelle-de-Production-de-kpete-Un-Ferment-Traditionnel-Utilise-Dans-La-Fermentation-Du-Tchoukoutou>.

Hustad S, Ueland PM, Vollset SE, Zhang Y, Bjorke-Monsen AL, Schneede J. Riboflavin as a determinant of plasma total homocysteine: effect of modification by the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. *Clin Chem* 2000; 46:1065-71.

Hultberg B, Berlund M, Anderson A, Frank A. Elevated plasma homocysteine in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1993; 17:687-9.

Institut National de la Statistique et de l'Analyse Économique (INSAE). Troisième Recensement General de la Population et de l'Habitat. Cotonou, Benin : INSAE 2003.

Iowa State University: A User's Guide to SIDE, Software for Intake Distribution Estimation Version 1.0. Technical Report 96-TR 30. Ames, IA: Iowa State University Statistical Laboratory, 1996.

<http://www.card.iastate.edu/publications/DBS/PDFFiles/96tr30.pdf>

Janson JJ, Galarza CR, Murua A, Quitana I, Przygoda PA, Waisman G, Camera L, Kordick L, Morales M, Mayorga LM, Camera MI. Prevalence of hyperhomocysteinemia in an elderly population. *AJH* 2002; 25:394-7.

Joseph J, Handy DE, Loscalzo J. QuoVadis: whither homocysteine research? *Cardiovasc Toxicol* 2009; 9:53-63.

Kullo IJ, Ding K, Boerwinkle E, Turner ST, Mosley TH Jr, Kardia SL, De Andrade é. Novel genomic loci influencing plasma homocysteine levels. *Stroke* 2006; 37:1703-9.

Kothekar MA. Homocysteine in cardiovascular disease: a culprit or an innocent bystander? *Indian J Med Sci* 2007; 61:361-71.

Kramer H, Han C, Post W, Goff D, Diez-Roux A, Cooper R, Jinagouda S, Shea S. Racial/ethnic differences in hypertension and hypertension treatment and control in the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Am J Hypertens*. 2004; 17:963-70.

Lang D, Kredan MB, Moat SJ, Hussain SA, Powell CA, Bellamy MF, Power HJ, Lewis MJ. Homocysteine-induced inhibition of endothelium-dependent relaxation in rabbit aorta: role for superoxide anions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:422-7.

Laufer EM, Hartman TJ, Baer DJ, Gunter EW, Dorgan JF, Campbell WS, Clevidence BA, Brown ED, Albanes A, Judd JT, Taylor PR. Effects of moderate alcohol consumption on folate and vitamin B12 status in postmenopausal women. *Eur J Nutr* 2004; 58:1518-24.

Lentz SR, Piegors DJ, Malinow RM, Heistad DD. Supplementation of atherogenic diet with B vitamins does not prevent atherosclerosis or vascular dysfunction in monkeys. *Circulation* 2001; 103:1006-11.

Li N, Chen YF, Zou AP. Implications of hyperhomocysteinemia in glomerular sclerosis in hypertension. *Hypertension* 2002; 39:443-8.

Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, Illinois: Human Kinetics Books 1988.

Lonn E, Yusuf S, The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006; 354:1567-77.

Lussier-Cacan J, Xhingnesse M, Piolot A, Sehub J, Davignon J, Genest JR. Plasma total homocysteine in healthy subjects: sex-specific relation with biological traits. *Am J Clin Nutr* 1996; 64:687-93.

Malinow MR, Bostom G, Krauss RM. Homocyst(e)ine, diet and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the nutrition committee, American Heart Association. *Circulation* 1999; 99:178-82.

Mayer OJ, Simon J, Rosolova H. A population study of the influence of beer consumption on folate and homocysteine concentrations. *European Journal of Clinical Nutrition* 2001; 55:605-9.

McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implication for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56:111-28.

McCully K S. Homocysteine, vitamins, and vascular disease prevention. *Am J Clin Nutr* 2007; 86:1563S- 8S.

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.

McNulty H, Pentieva K, Hoey L, Ward M. Homocysteine, B-vitamins and CVD. *Proceeding of Nutrition Society* 2008; 67:232-7.

Mensah GA, Mokdad AH, Ford ES, Greenlund KJ, Croft JB. State of disparities in cardiovascular health in the United States. *Circulation*. 2005; 111:1233-41.

Miller JW, Ribaya-Mercado JD, Russell RM, Shepard C, Morrow FD, Cochary EF, Sadowski JA, Gershoff SN, Selhub J. Effect of vitamin B6 deficiency on fasting plasma homocysteine concentrations. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:1154-60.

Miller KA, Siscovick DS, Sheppard L, Shepherd K, Sullivan JH, Anderson GL, Kaufman JD. Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *NEJM* 2007; 356:447-58.

Moghadasian MH, McManus BM, Frohlich JJ. Homocyst(e)ine and coronary artery disease. Clinical evidence and genetic and metabolic background. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2299-308.

Mouchabac S. Homocystéinémie, hyperhomocystéinémie et dépression. *Neuropsychiatrie : Tendances et Débats* 2008; 32 :9-18. www.neuropsychiatrie.fr

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.

Morris MS, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg IH. Total homocysteine and oestrogen status indicators in The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2000; 152:140-8.

National Institutes of Health. Third report of the expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (ATPIII final report) 2002; N 02-5215.

<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm>

Norlund A, Grubb A, Fex G, Leksell H, Nilsson JE, Scheuck H, Hultberg B. the increase of plasma homocysteine concentrations with age is partly due to the deterioration of renal function as determined by plasma cystatin C. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36:175-8.

Novario M.J. User's Guide to SIDA A. Août 1996.

<http://www.card.iastate.edu/publications/DBS/PDFFiles/96tr32.pdf>.

Ntandou G, Delisle H, Agueh V, Fayoumi B. Le degré d'urbanisation et les conditions socio-économiques influencent la transition alimentaire et le risque cardiométabolique au Bénin, Afrique de l'Ouest. *Revue d'épidémiologie et de santé publique* (soumis).

Ntandou G, Delisle H, Agueh V, Fayomi B. Physical activity and socioeconomic status explain rural-urban differences in obesity: a cross-sectional study in Benin (West Africa). *Ecol Food Nutr* 2008; 47:1-25.

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.

Nusser SM, Carriquiry AL, Dodd K and Fuller WA. A semiparametric transformation approach to estimating usual daily intake distributions. *JASA*. 1996; 91:1440-9.

Nygard O, Nordrehang JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 1997; 337:230-6.

Nygard O, Refsum H, Ueland PM, Stensvold I, Nordrehang JE, Kvale G, Vollset SE. Coffee consumption and plasma total homocysteine: the hordaland homocysteine study. *Am J Clin Nutr* 1997; 65:136-43.

Nygard O, Vollset SE, Refsum H, Stensvold I, Tverdal A, Nordrehang JE, Ueland PM, Kvale G. Total plasma homocysteine and risk profile: the hordaland homocysteine study. *JAMA* 1995; 274:1526-33.

Oguntona EB, Akinyele IO. Nutrient composition of commonly eaten foods in Nigeria -raw, processed and prepared. Food Basket Foundation Publication Series, 1995. (131p).

Oniankitan O, Fianyo E, Mijiyawa M. Gonarthrose en consultation rhumatologique à Lome (Togo). *Mali Medical* 2009; 24:4-6.

Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Cardiovascular diseases. Fact sheet N 317, 2007. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/print.html>

Organisation Mondiale de la Santé. International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. Guidelines sus commette. J Hypertension 1999; 17:151-83.

Refsum H, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. Annu Rev Med 1998; 49:31–62.

Refsum H, Smith D, Ueland PM, Nexo E, Clarke R, McPartlin 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.

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.

Rivlin RS, Menendez C, Langdon RG. Biochemical similarities between hypothyroidism and riboflavin deficiency. Endocrinology 1968; 83:461-9.

Rodrigo R, Passalacqua W, Araya J, Orellana M, Rivera G. Homocysteine and essential hypertension. J Clin Pharmacol 2003; 43:1299-1306.

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.

Selhub J, Jaques PF, Bostom AG, Wilson PW, Rosenberg H. Relationship between plasma homocysteine and vitamin status in Framingham study population. Impact of folic acid fortification. Public Health Rev 2000; 28:117-45.

Sharma P, Senthilkumar RD, Brahmachari V, Sundaramoorthy E, Mahajan A, Sharma A, Sengupta S. Mining literature for a comprehensive pathway analysis: a case study for retrieval of homocysteine related genes for genetic and epigenetic studies. Lipids Health Dis 2006; 5:1-19. <http://www.lipidworld.com/content/5/1/1>

Singal R, Ferdinand L, Das PM, Reis IM, Schlesselman JJ. Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and prostate cancer risk. Int J Oncol 2004; 25:1465–71.

Schlienger JL. Homocystéine et consommation d'alcool une relation ambiguë et un nouveau paradoxe. Presse Med 2003; 32:262-7.

Shaw S, Jayatilleke E, Herbert W, Colman N. Cleavage of folates during ethanol metabolism: role of acetaldehyde xantine oxidase-generated superoxide. *Biochem J* 1989; 257:277-83.

Shiliang Liu et al Évaluation de la fortification en acide folique des produits alimentaires pour la prévention primaire des anomalies du tube neural Cat. No. H39-4/57-2003-1F-PDF- ISBN 0-662-78307-7.

http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/faaf/pdf/folic_acid_f.pdf

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.

Stern LL, Shane B, Bagley PJ, Nadeau M, Shih V, Selhub J. Combined marginal folate and riboflavin status affect homocysteine methylation in cultured immortalized lymphocytes from persons homozygous for MTHFR C677T mutation. *J Nutr* 2003; 133:2716–20.

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.

Sodjinou R, Agueh V, Fayomi B, Delisle H. Dietary patterns of urban adults in Benin: relationship with overall diet quality and socio-demographic characteristics. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63:222-8.

Sodjinou R, Agueh V, Fayomi B, Delisle H. Obesity and cardio-metabolic risk factors in urban adults of Benin: Relationship with socio-economic status, urbanisation, and lifestyle patterns. *BMC Public Health* 2008; 8:84.

Sutton-Tyrrell K, Bostom A, Selhub J, Zeigler-Johnson C. High homocysteine levels are independently related to isolated systolic hypertension in older adults. *Circulation* 1997; 96:1745-9.

Sun y, Chien KL, Hsu HC, Su TC, Chen MF, Lee YT. Use of serum homocysteine to predict stroke, coronary heart disease and death in ethnic Chinese. *Circ J* 2009; 73:1423-30.

Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, Sides EG, Wang CH, Stampfer M. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death. *JAMA* 2004; 291:565-75.

Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardiovascular risk. *J Appl Genet* 2008; 49:267-82.

Urgert R, Vliet TV, Zock PL, Katan MB. Heavy coffee consumption and plasma homocysteine: a randomized controlled trial in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:1107-10.

Ueland PM, Nygard O, Vollset SE, Refsum H. The Hordaland Homocysteine Studies. *Lipids* 2001; 36:S33-9.

Ueland PM, Refsum H, Beresford SA, Vollset SE. The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:324-32.

Ubbink JB, Vermaak WJH, Delport R, Van der Merwe A, Becker PJ, Potgieter H. Effective homocysteine metabolism may protect south African blacks against coronary heart disease. *Am J Clin Nutr* 1995; 62:802-8.

Ubbink JB, Fehily AM, Pickering J, El Wood PC, Vermaak WJH. Homocysteine and ischemic heart disease in the Caerohilly cohort. *Arteriosclerosis* 1998; 140:349-56.

Van der Gaag MS, Ubbink JB, Sillanaukee P, Nikkari S, Hendriks HF. Effect of consumption of red wine, spirits, and beer on serum homocysteine. *The Lancet* 2000; 355:1522.

Vangelder E, Delecourt F, Cardozo MB, Dhondt JL, Forzy G. Hyperhomocystéinémie et diabète de type 2. *Ann Biol Clin* 2006; 64:485-9.

Vesin C, Horellou M-H, Mairesse S, Conard J, Safar M, Blacher J. Homocystéine et risque cardiovasculaire. *Sang thrombose vaisseaux* 2007; 19:143-9.

Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: Evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002; 325:1202-6.

Wald DS, Wald NJ, Morris JK, Law M. Folic acid, homocysteine, and cardiovascular disease: judging causality in the face of inconclusive trial evidence. *BMJ* 2006; 333:1114-7.

Wang H, Jiang X, Yang F, Gaubatz JW, Ma L, Magera MJ, Yang X, Berger PB, Durante W, Pownall HJ, Schafer AI. Hyperhomocysteinemia accelerates atherosclerosis in cystathionine betasynthase and apolipoprotein E double

knock-out mice with and without dietary perturbation. *Blood* 2003; 101:3901-7.

Watanabe M, Osada J, Aratani Y, Kluckman K, Reddick R, Malinow MR, Maeda N. Mice deficient in cystathionine Beta-synthétase: animal models for mild and severe homocyst(e)inemia. *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92:1585-9.

Weir DG, Scott JM. Homocysteine as a risk factor for cardiovascular and related disease: nutritional implications. *Nutrition Research Reviews* 1998; 11: 311-38.

Weisberg I, Tran P, Christensen B, Sibani S, Rozen R. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metab* 1998; 64:169-72.

Willet W. Nature of variation in the diet. *Nutritional Epidemiology*. New York: Oxford University Press 1998.

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.

Zhou J, Moller J, Danielsen CC, Bentzon J, Ravn HB, Austin RC, Falk E. Hyperhomocysteinemia promotes the development of collagen-rich and stable plaques in apo-E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:1470-6.

Zhou J, Austin RC. Contribution of hyperhomocysteinemia to atherosclerosis: causal relationship and potential mechanisms. *Biofactors* 2009; 35:120-9.

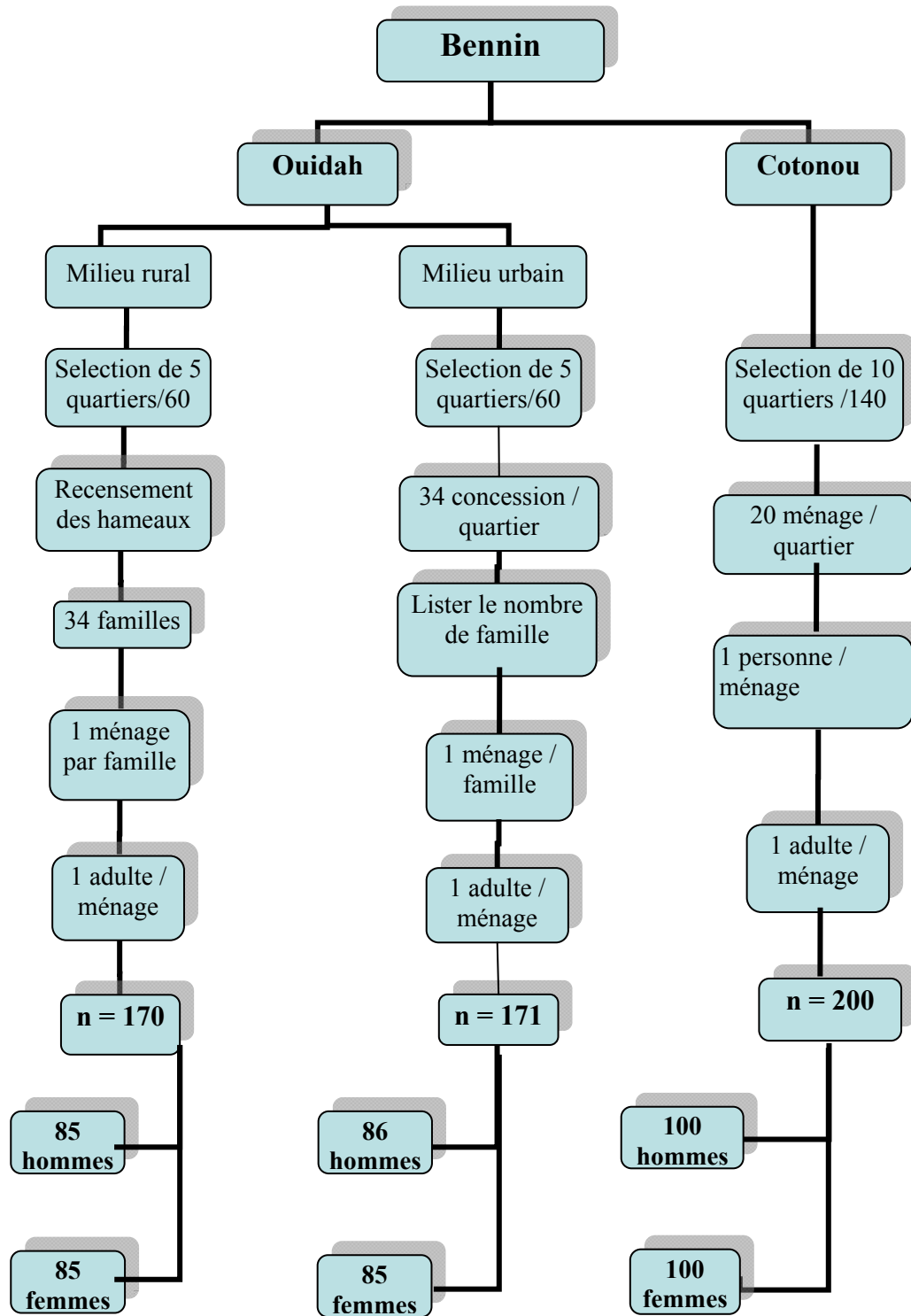
ANNEXES

Annexe 1 : Apports nutritionnel de référence (FAO/WHO, 2001)

<i>Table 2</i>		Recommended nutrient intakes (a)				
		----- WATER-SOLUBLE VITAMINS -----				
Age	Thiamin	Riboflavin	Niacin	Vit. B₆	Panto-	B
	<i>mg/day</i>	<i>mg/day</i>	<i>(a)</i> <i>mg NE/day</i>	<i>mg/day</i>	<i>thenate</i> <i>mg/day</i>	<i>μg</i>
Infants						
0 - 6 months	0.2	0.3	2 (b)	0.1	1.7	
7-11 months	0.3	0.4	4	0.3	1.8	
Children						
1-3 years	0.5	0.5	6	0.5	2	
4-6 years	0.6	0.6	8	0.6	3	
7-9 years	0.9	0.9	12	1.0	4	
Adolescents						
10-18 years						
Males	1.2	1.3	16	1.3	5	
Females	1.1	1.0	16	1.2	5	
Adults						
Males						
19 - 65 years	1.2	1.3	16	1.3 (19-50 yrs) 1.7 (50 + yrs)	5	
Females						
19-50 years (pre-menopausal)	1.1	1.1	14	1.3	5	
51-65 years (menopausal)	1.1	1.1	14	1.5	5	
Older adults, 65 + years						
Males						
	1.2	1.3	16	1.7	5	
Females						
	1.1	1.1	14	1.5	5	
Pregnancy						
	1.4	1.4	18	1.9	6	
Lactation						
	1.5	1.6	17	2.0	7	

* For the purposes of these composite tables of RNI values, the body weights used were derived from the 50th percentile of the following: 0-6 mo = 6 kg; 7-12 mo = 8.9 kg; 1-3 yo = 12.1 kg; 4-6 yo = 18.2 kg; 7-9 yo = 25.2 kg; 10-18 yo F = 50.6 kg; 19-65 yo M = 65 kg; 19-65 yo F = 55 kg

Annexe 2 : Échantillonnage des sujets Béninois à l'étude



Annexe 3: Certificats d'éthique



Faculté de médecine
Vice-décanat
Recherche et études supérieures

Annexe 12 : Certificat d'éthique de l'Université de Montréal

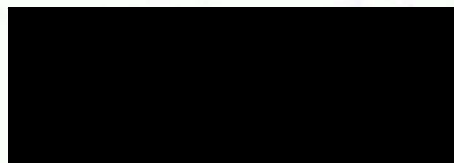
**APPROBATION DU COMITÉ D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE DE LA
FACULTÉ DE MÉDECINE (CERFM)**

Le Comité d'éthique a étudié le projet intitulé :

**Répercussion de la transition nutritionnelle sur l'obésité et les autres
marqueurs de risque cardio-vasculaire chez des adultes d'origine africaine
vivant au Bénin, en Haïti, ou à Montréal**

présenté par : **Dre Hélène Delisle et col.**

et considère que la recherche proposée sur des humains est conforme à l'éthique.



Date d'étude : **9 septembre 2004**

Date d'approbation finale : **Modifié et approuvé le 9 février 2005**

Numéro de référence : **CERFM 47 (03) 4 #91c**

N.B. Veuillez utiliser le numéro de référence dans toute correspondance avec le Comité d'éthique relativement à ce projet.

Le Comité comprend que le chercheur se conformera à l'article 19 de la Loi sur les services de santé et services sociaux.

Le chercheur doit solliciter le CERFM pour toutes modifications ultérieures au protocole ou au formulaire de consentement.

REPUBLIQUE DU BENIN

 MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE

 DIRECTION DE LA RECHERCHE EN SANTE

COTONOU, LE

N° 6379 /MSP/DC/SGM/URS

MADAME LE MINISTRE DE LA SANTE PUBLIQUE

à

MONSIEUR LE DIRECTEUR DE L'INSTITUT
 REGIONAL DE SANTE PUBLIQUE

OUIDAH

AUTORISATION DE RECHERCHE

Je soussignée, Ministre de la Santé Publique, atteste que le projet de recherche intitulé «<REPERCUSSIONS DE LA TRANSITION NUTRITIONNELLE SUR L'OBESITE ET LES AUTRES MARQUEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRE CHEZ DES ADULTES D'ORIGINE AFRICAINE VIVANT AU BENIN, EN HAITI ET CHEZ LES HAITIENS DE MONTREAL >>», dont l'un des objectifs est de contribuer à la lutte contre les maladies cardio - vasculaires au Bénin, cadre avec le plan d'action du Ministère de la Santé Publique en matière de lutte contre les maladies prioritaires.

Les docteurs Sodjinou R (candidat au PhD), Agueh V (co - chercheur à l'IRSP), les professeurs Fayomi B (co-directeur de thèse) et Delisle H (co-directeur de thèse), et leur équipe de chercheurs ont pris les dispositions requises pour le respect de l'éthique et pour l'aboutissement heureux de ladite recherche conformément aux recommandations de la Direction de la Recherche en Santé du Ministère de la Santé Publique.

Le comité national d'éthique n'étant pas encore installé, j'autorise par la présente, la conduite de la recherche sus mentionnée au Bénin.

