

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de RELIZANE
Faculté des Sciences de la Nature et la Vie
Département des Sciences de la Nutrition



MEMOIRE
En vue de l'obtention du diplôme de MASTER en :
Biochimie de la nutrition

Intitulé

**Intérêt de l'homocystéine dans la stratification du risque
cardiovasculaire chez les jeunes patients DT1**

Présenté par :

- Mlle AMRAOUI Fatima
- Mlle ARIBI Nacera

Devant les membres de jury :

Président : Dr FERRAG DALILA Maître de conférences (B) (U. Relizane)
Encadreur : Dr NAAS HIBA Maître de conférences (B) (U. Relizane)
Co encadrante : Dr AMEUR AUDA Maître assistante hospitalo-universitaire (CHU) (U. Oran)
Examineur : Dr AFFANE Fouad Maître de conférences (B) (U. Relizane)

Année universitaire : 2025/2026

Remerciements

On souhaite exprimer notre sincère reconnaissance envers notre directrice de recherche, Dr. NAAS HIBA et notre co-encadrante Dr. AMEUR AUDA pour leur supervision exemplaire, leur présence constante et leurs conseils judicieux tout au long de l'accomplissement de ce projet.

Nous exprimons notre profonde gratitude à tous nos professeurs du département de Sciences de la Nutrition et des Sciences Agronomiques de l'Université de Relizane, pour leur capacité naturelle à partager leur savoir et la facilité avec laquelle ils le font.

Nous adressons également nos sincères remerciements aux membres du jury le Dr. AFFANE FOUAD et Dr. FERRAG Dalila, pour avoir accepté d'évaluer ce travail et pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre étude.

Dédicace



C'est avec une immense joie et une profonde gratitude que je dédie
ce modeste travail à

Mes parents bien-aimés, et plus particulièrement ma chère mère,
pour leur amour, leurs sacrifices, leur soutien et leurs encouragements
tout au long de mon parcours.

Mes sœurs et mon petit frère adorés,
pour leur amour et leur soutien indéfectibles.

Une personne qui m'est très chère,
pour son soutien constant, sa présence à mes côtés et son aide
précieuse tout au long de mon parcours.

Ma chère amie Nour,
et même mon amie qui m'a soutenue tout au long de mon parcours,
pour sa présence, son soutien et tous les moments.

FATIMA

Dédicace



Au nom d'Allah, le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux.
Louange à Dieu qui m'a permis d'achever ce travail et de transformer l'effort en réussite.
À mes chers parents,
À ma mère bien-aimée,
A celle dont les prières m'ont accompagnée à chaque étape de ma vie,
A ce cœur qui attendait ma réussite avec tant d'amour et de patience.
Ce succès est le fruit de ton soutien et de ta confiance en moi.
Je te promets de toujours faire de mon mieux pour être une source de fierté pour toi,
Et de trouver un travail afin de te remercier et de te rendre une partie de tout ce que tu m'as donné.
À mon cher père,
Qui n'a jamais cessé de me soutenir et de se sacrifier pour mon bien-être et ma réussite.
Merci pour tous tes efforts, ta confiance et ton soutien constant.
Tu es une grande partie de cette réussite.
À mes chères sœurs : Souad, Azhar et ma défunte sœur Zahia,
Vous êtes mon soutien et la lumière de ma vie.
Merci pour votre amour et votre présence.
Je resterai toujours à vos côtés comme vous l'avez été pour moi.
À toi Zahia, qu'Allah t'accorde Sa miséricorde. Tu resteras à jamais dans mon cœur.
À mes chers frères : Mohammed, Moulay et El Houari,
Merci pour votre présence et votre soutien.
Aux bourgeons de la famille : Seif Eddine, Habib, Ritadj, Anes et Zahia,
Vous êtes le bel espoir de demain. Je vous souhaite un avenir brillant et rempli de réussite.
À ma chère amie Chaima,
Merci pour ta présence et ton soutien sincère.
À mes chères amies : Fatima, Rachida, Asma, Nour et Karima,
Merci pour chaque moment de partage, de soutien et d'amitié.
À moi-même,
A cette version de moi qui a affronté les difficultés sans abandonner,
Qui est tombée parfois mais a toujours continué son chemin.
Je suis fière de toi, car tu as cru en toi-même et tu ne t'es jamais arrêtée malgré les défis.
Cette réussite est le fruit de ton travail, de ta persévérance et de ta détermination.
« Life goes on. »
La vie continue... et je continuerai avec plus de force et de confiance en moi, car cette réussite n'est pas
une fin, mais le début d'un nouveau chemin.
Enfin, Je dédie ce travail à toutes les personnes qui m'ont soutenue de près ou de loin.

NACERA

Resumé

Cette étude visait à examiner les taux d'homocystéine plasmatique chez des personnes atteintes de diabète de type 1 et à identifier les facteurs cliniques et biologiques susceptibles d'être associés à des taux élevés d'homocystéine et à un risque accru de maladies cardiovasculaires. Elle visait également à étudier la relation entre les taux d'homocystéine et certaines complications du diabète.

Une analyse rétrospective d'un mois a été menée à la clinique « Saint-Michel », dans la wilaya d'Oran, auprès de garçons et de filles atteints de diabète de type 1. Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients. L'étude a inclus 50 patients diagnostiqués avec un diabète de type 1.

L'étude s'est concentrée principalement sur les jeunes patients âgés de 5 à 19 ans, avec une prédominance de garçons (54%) par rapport aux filles (46%), bien que la proportion de filles soit plus élevée chez les 15-19 ans. La grande majorité des patients provenaient de la wilaya d'Oran, les autres étant originaires des régions voisines telles que Relizane, Mostaganem, Mascara et Sidi Bel Abbès.

Nos patients ont été diagnostiqués d'un DT1 sur durée allant de quelques mois à 16 ans avec une majorité de patients ayant une ancienneté entre 1 et 5 ans (38%), suivis de ceux qui ont le diabète depuis 6 à 10 ans (34%).

Les résultats du taux d'homocystéine plasmatique ont indiqué qu'elles variaient de 6 à 33 $\mu\text{mol/L}$, une proportion de patients présentant des taux plus élevés (66%). L'analyse des données a permis d'étudier la relation entre ces taux élevés et divers facteurs cliniques, tels que la régulation de la glycémie, le profil lipidique et les complications microvasculaires et macrovasculaires.

Cette recherche souligne l'importance du suivi des taux d'homocystéine chez les patients atteints de diabète de type 1 pour la prévention et la prise en charge des complications cardiovasculaires potentielles.

Les mots clés : Diabète de type 1 ; Homocystéine plasmatique ; Oran, stratification.

Abstract

This study aimed to evaluate plasma homocysteine levels in patients with Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) and to identify clinical and biological factors associated with elevated homocysteine levels and an increased risk of cardiovascular diseases. It also sought to investigate the relationship between homocysteine levels and certain diabetic complications.

A one-month retrospective study was conducted at Saint-Michel Clinic in Oran, Algeria, involving male and female patients diagnosed with Type 1 Diabetes Mellitus. Data were collected from patients' medical records. The study included 50 patients with confirmed T1DM.

The study population mainly consisted of young patients aged between 5 and 19 years, with a predominance of males (54%) compared to females (46%), although females were more represented in the 15–19-year age group. Most patients originated from Oran Province, while others came from neighboring provinces such as Relizane, Mostaganem, Mascara, and Sidi Bel Abbès.

The duration of diabetes ranged from a few months to 16 years. Most patients had been diagnosed for 1 to 5 years (38%), followed by those with a disease duration of 6 to 10 years (34%).

Plasma homocysteine concentrations ranged from 6 to 33 $\mu\text{mol/L}$, with elevated levels observed in 66% of the patients. Data analysis enabled the assessment of the relationship between hyperhomocysteinemia and various clinical factors, including glycemic control, lipid profile, and microvascular and macrovascular complications.

This study highlights the importance of monitoring homocysteine levels in patients with Type 1 Diabetes Mellitus as part of the prevention and management of potential cardiovascular complications.

Keywords : Type 1 Diabetes Mellitus ; Plasma Homocysteine ; Oran ; Risk Stratification.

الملخص

هدفت هذه الدراسة إلى فحص مستويات الهوموسيستين في بلازما الدم لدى الأفراد المصابين بداء السكري من النوع الأول، وتحديد العوامل السريرية والبيولوجية التي يُحتمل ارتباطها بارتفاع مستويات الهوموسيستين وزيادة خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية. كما هدفت إلى دراسة العلاقة بين مستويات الهوموسيستين وبعض مضاعفات داء السكري.

أُجري تحليل استرجاعي لمدة شهر واحد في عيادة سان ميشيل بمحافظة وهران، شمل فتيانًا وفتيات مصابين بداء السكري من النوع الأول. جُمعت البيانات من السجلات الطبية للمرضى. شملت الدراسة 50 مريضًا تم تشخيص إصابتهم بداء السكري من النوع الأول.

ركزت الدراسة بشكل أساسي على المرضى الشباب الذين تتراوح أعمارهم بين 5 و19 عامًا، مع غلبة للفتيان (54%) مقارنةً بالفتيات (46%)، على الرغم من أن نسبة الفتيات كانت أعلى في الفئة العمرية 15-19 عامًا. كانت الغالبية العظمى من المرضى من محافظة وهران، بينما كان الباقون من المناطق المجاورة مثل غيليزان، ومستغانم، معسكر، وسيدي بلعباس.

تم تشخيص مرضانا بداء السكري من النوع الأول لمدة تتراوح بين بضعة أشهر و16 عامًا، حيث عانى معظمهم من المرض لمدة تتراوح بين سنة و5 سنوات (38%)، يليهم من عانوا منه لمدة تتراوح بين 6 و10 سنوات (34%).

تراوحت مستويات الهوموسيستين في البلازما بين 6 و33 ميكرومول/لتر، مع وجود نسبة من المرضى لديهم مستويات أعلى (66%). سمح لنا تحليل البيانات بدراسة العلاقة بين هذه المستويات المرتفعة وعوامل سريرية مختلفة، مثل ضبط مستوى السكر في الدم، ومستوى الدهون، ومضاعفات الأوعية الدموية الدقيقة والكبيرة. يُبرز هذا البحث أهمية مراقبة مستويات الهوموسيستين لدى مرضى السكري من النوع الأول للوقاية من مضاعفات القلب والأوعية الدموية المحتملة وإدارتها.

الكلمات المفتاحية: داء السكري من النوع الأول؛ الهوموسيستين في البلازما؛ تصنيف ؛ وهران

Sommaire :

– Remerciements

– Dédicaces

– Résumé

– Abstract

– الملخص

– Liste des figures

– Liste des tableaux

– Liste des abréviations

– Liste des annexes

– Introduction

Chapitre 1 : Revue bibliographique 3

Partie I : Le diabète de type 1 3

1. Diabète.....3

1.1. Définition du diabète.....3

1.2. Historique.....3

1.3. Diabète de type 1 4

1.3.1. Définition et épidémiologie 4

1.3.2. Groupe d'âge touché 5

1.3.3. Physiopathologie.....5

1.3.3.1. Déficit absolu en insuline 5

1.3.3.2. Destruction auto-immune des cellules bêta.....6

1.3.4. Diagnostic.....7

1.3.5. Particularités chez les jeunes.....8

1.3.5.1. Impact sur la croissance et le développement.....8

1.3.5.2. Variabilité glycémique et contrôle difficile.....9

1.3.6. Complications cardiovasculaires liées au diabète de type 1 10

1.3.6.1. Athérosclérose précoce.....	10
1.3.6.2. Dysfonction endothéliale.....	11
1.3.6.3. Facteurs aggravants : hyperglycémie, inflammation et durée du diabète	12
Partie II : L'homocystéine	13
1. Définition de l'homocystéine	13
1.1. Métabolisme de l'homocystéine	13
1.1.1. Voie de reméthylation.....	14
1.1.2. Voie de transsulfuration.....	15
1.2. Facteurs influençant les taux plasmatiques	16
1.2.1. Facteurs physiologiques influençant la concentration plasmatique de tHcy	16
1.2.2. Facteurs physiopathologiques influençant la concentration plasmatique de tHcy	17
2. Hyperhomocystéinémie et atteinte vasculaire	18
2.1. Effet sur l'endothélium	18
2.2. Lien avec l'athérosclérose.....	19
2.3. Mécanismes pro-thrombotiques.....	20
3. Facteurs influençant l'homocystéine chez les jeunes DT1.....	20
3.1. Génétique	21
3.2. Nutrition et vitamines B : B6, B12 et acide folique	21
3.3. Durée et contrôle glycémique du DT1	23
Partie III : Stratification du risque cardiovasculaire.....	24
1. Concepts et méthodes.....	24
1.1. Définition du risque cardiovasculaire.....	24
1.2. Outils de stratification traditionnels : scores et examens cliniques	24
1.3. Limites des méthodes classiques	28
2. Biomarqueurs dans la stratification du risque	28
2.1. Lipides, CRP et HbA1c	28
2.1.1. Lipides	28
2.1.2. CRP.....	29

2.1.3. HbA1c	29
2.2. Homocystéine : comparaison avec les autres biomarqueurs	30
3. Importance chez les jeunes DT1	31
3.1. Détection précoce des patients à haut risque	31
3.2. Prévention et suivi personnalisé	31
Partie IV : Intérêt de l'homocystéine dans la stratification	32
1. Relation homocystéine – complications cardiovasculaires	32
1.1. Études récentes	32
1.2. Corrélation avec l'athérosclérose et la dysfonction endothéliale	33
2. Valeur prédictive chez les jeunes DT1	35
2.1. Sensibilité et spécificité	35
2.2. Comparaison avec les autres marqueurs	36
3. Limites et perspectives	38
3.1. Limites des études actuelles	38
3.2. Possibilités d'amélioration et suivi longitudinal	38
Chapitre 2 : Partie pratique	40
2.1. Population et méthodes	40
2.1.1. Objectif de l'étude	40
2.1.2. Population, description et lieu de l'enquête	40
2.1.3. Durée de l'étude	40
2.1.4. Taille de l'échantillon et population étudiée	40
2.1.5. Critères d'inclusion	40
2.1.6. Critères d'exclusion	41
2.1.7. Recueil des données	41
2.1.8. Traitement des données	41
2.1.8.1. Homocystéine et Stratification du Risque Cardiovasculaire	41
2.1.8.2. Comparaison des taux selon la sévérité (Analyse Bivariée)	41
2.1.8.3. Analyse de Corrélation	42
2.1.9. Présentation de la clinique « Saint Michel »	42

2.1.9.1. Équipe médicale et paramédicale	42
2.1.9.2. Services complémentaires	42
2.1.9.3. Organisation de la clinique par étage adaptée à l'étude	43
2.1.10. Missions principales en lien avec l'étude.....	43
2.2. Résultats et discussion.....	44
2.2.1. Caractéristiques générales de la population étudiée	44
2.2.1.1. Répartition des patients selon le sexe	44
2.2.1.2. Répartition des patients selon les tranches d'âge	45
2.2.1.3. Répartition des patients par région	46
2.2.1.4. Répartition des patients enquêtés par niveau d'instruction.....	47
2.2.1.5. Répartition de la population d'étude selon les tranches de poids.....	48
2.2.1.6. Répartition de la population d'étude selon les tranches de taille	49
2.2.1.7. Répartition de la population d'étude selon l'indice de masse corporelle	51
2.2.2. Identification de la maladie : diabète et homocystéine	52
2.2.2.1. Répartition de la population d'étude selon l'ancienneté du diabète	52
2.2.2.2. Répartition de la population d'étude selon l'activité physique.....	54
2.2.2.3. Répartition de la population d'étude selon les antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire précoce.....	55
2.2.2.4. Profil des antécédents personnels et des pathologies associées	56
2.2.2.5. Évaluation du profil des antécédents familiaux de diabète	58
2.2.2.6. Profil des examens paracliniques et du suivi médical.....	59
2.2.2.7. Distribution de la population d'étude selon les schémas d'insulinothérapie ..	61
2.2.2.8. Répartition de la population d'étude selon le taux d'hémoglobine glyquée ...	62
2.2.2.9. Répartition de la population d'étude selon la présence d'une néphropathie diabétique.....	63
2.2.2.10. Répartition de la population d'étude selon les taux plasmatiques d'homocystéine totale.....	64
2.2.2.11. Prévalence globale de l'hyperhomocystéinémie dans la population d'étude	66
2.2.2.12. Prévalence du mauvais contrôle glycémique chronique	67
2.2.2.13. Stratification de la population d'étude selon les classes de risque cardiovasculaire.....	68

2.2.3. Analyse statistique.....	69
2.2.3.1. Homocystéine et stratification du risque cardiovasculaire.....	69
2.2.3.2. Lien avec les complications microvasculaires (analyse bivariée).....	70
2.2.3.3. Analyse de Corrélation	70
– Conclusion	
– Références bibliographiques	
– Annexes	

Liste des figures

Figure 01 : Modélisation incidence DT1 chez les moins de 15 ans par pays.....	5
Figure 02 : Rôle de la cellule β comme initiatrice et contributrice à l'attaque auto-immune dans le diabète de type 1	7
Figure 03 : Profils glycémiques de deux patients diabétiques ayant une HbA1c identique mais des VG distinctes.....	10
Figure 04 : Structure de l'homocystéine	13
Figure 05 : Voies biochimiques du métabolisme de l'homocystéine	15
Figure 06 : Représentation schématique du cycle des folates mettant en évidence le rôle central de l'enzyme MTHFR dans le métabolisme de l'homocystéine	21
Figure 07 : Étapes clés pour l'évaluation des modèles, biomarqueurs et outils de prédiction du risque cardiovasculaire.....	25
Figure 08 : Comparaison du modèle SCORE utilisé dans les recommandations ESC / EAS de 2019.....	27
Figure 09 : Courbes ROC comparant l'homocystéine, la vitamine D et l'IMTC	35
Figure 10 : Courbes de survie de Kaplan-Meier selon les quartiles d'homocystéine plasmatique chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires	38
Figure 11 : Répartition des patients selon le sexe.....	44
Figure 12 : Répartition des patients par tranche d'âge	45
Figure 13 : Répartition des patients par région	46
Figure 14 : Répartition des patients enquêtés par niveau d'instruction.....	47
Figure 15 : Répartition des patients enquêtés selon les tranches de poids	48
Figure 16 : Répartition des patients selon les tranches de taille.....	50
Figure 17 : Répartition des patients selon l'IMC	52
Figure 18 : Répartition des patients selon l'ancienneté du diabète	53
Figure 19 : Répartition des patients selon l'activité physique.....	54
Figure 20 : Répartition des patients selon les antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire précoce	55
Figure 21 : Répartition des patients selon les antécédents personnels	57
Figure 22 : Répartition des patients selon les examens cliniques et complémentaires	60

Figure 23 : Répartition des patients selon le traitement	61
Figure 24 : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine glyquée HbA1c.....	62
Figure 25 : Répartition des patients selon la présence de néphropathie diabétique.....	64
Figure 26 : Répartition des patients selon le taux plasmatique d'homocystéine	65
Figure 27 : Répartition des patients selon l'hyperhomocystéinémie.....	66

Liste des tableaux

Tableau 01 : Valeurs normales et pathologiques d'Hcy	16
Tableau 02 : Cibles glycémiques.....	24
Tableau 03 : Performance diagnostique de l' IMTC $\geq 0,9$ mm pour la détection de la sténose coronaire	36
Tableau 04 : Répartition des patients selon les antécédents familiaux de diabète	59
Tableau 05 : Répartition des patients selon le contrôle glycémique chronique	68
Tableau 06 : Répartition des patients selon les classes de risque cardiovasculaire.....	68

Liste des abréviations

AOP : Artériopathie Obstructive

ASCVD : Atherosclerotic Cardiovasculaire Disease

AVC : Accident Vasculaire cérébral

DT 1 : diabète de type 1

eNos : endothelial Nitric Oxide Synthase

HbA1c : hémoglobine glyquée

Hcy : homocystéine.

IDF : international diabetes fédération

IDM : Infarctus du Myocarde

MAT = Méthionine Adénosyl Transférase

MCVA : Maladies Cardiovasculaires Athéroscléroses

Mmol : millimole

OMS : organisation mondiale de la santé

PvDT1 : personnes vivant avec le diabète de type 1

SAM = S-adénosyl-méthionine

They : total homocysteine

VG : variabilité glycémiques

Annexes

Tableau 7 : Répartition des patients selon le sexe

Tableau 8 : Répartition des patients selon les tranches d'âge

Tableau 9 : Répartition des patients selon la région

Tableau 10 : Répartition des patients selon le niveau d'instruction

Tableau 11 : Répartition des patients selon les tranches de poids

Tableau 12 : Répartition des patients selon la taille

Tableau 13 : Répartition des patients selon l'indice de masse corporelle

Tableau 14 : Répartition des patients selon l'ancienneté de diabète

Tableau 15 : Répartition des patients selon l'activité physique

Tableau 16 : Répartition des patients selon les antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire précoce

Tableau 17 : Répartition des patients selon les antécédents personnels

Tableau 18 : Répartition des patients selon les antécédents familiaux de diabète

Tableau 19 : Répartition des patients selon les examens paracliniques

Tableau 20 : Répartition des patients selon le traitement

Tableau 21 : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine glyquée

Tableau 22 : Répartition des patients selon la présence d'une néphropathie diabétique

Tableau 23 : Répartition des patients selon le taux plasmatiques d'homocystéine

Tableau 24 : Répartition des patients selon la présence l'hyperhomocystéinémie

Tableau 25 : Répartition des patients en fonction du contrôle chronique de la glycémie

Tableau 26 : Répartition des patients selon les classes de risque cardiovasculaire.

Questionnaire de l'enquête

Introduction

Le diabète de type 1 (DT1) est la pathologie endocrinienne la plus courante et figure parmi les troubles chroniques les plus répandus chez l'enfant (**Association Canadienne du diabète, 2013**).

La maladie chronique du diabète de type 1 affecte 1 enfant sur 300, en étant la troisième plus courante parmi les maladies chroniques chez les enfants, et il y a un accord général sur sa tendance à la hausse en termes d'incidence (**Patterson et al., 2019**).

Le DT1 peut survenir à n'importe quel âge, cependant, il a une augmentation significative entre l'âge de 4 à 7 ans ou entre l'âge de 10 à 14 ans (**Kudva, 2024**). Selon les estimations de 2008 qu'environ 8.4 millions de personnes dans le monde étaient atteintes de diabète de type 1. Parmi cette population, 1.5 million étaient âgés de moins de 20 ans. En 2021, on a enregistré l'arrivée de plus de cinq cent mille individus nouveaux. On prévoit aussi une hausse des cas par les chercheurs d'ici à 2040 avec une fréquence variant entre 13.5 et 17.4 millions (**Gregory et coll., 2022**).

Cependant, les troubles cardiovasculaires sont la principale source de morbidité et de mortalité parmi les patients touchés par le diabète de type 1. Ainsi, les avis recommandent de gérer ces facteurs de risque cardiovasculaire de manière efficace chez ces patients, spécifiquement après l'âge de 40 ans ou lorsqu'il y a des indications de complications microvasculaires (**de Ferranti et al., 2014**).

De plus, les individus atteints de diabète de type 1 encourrent toujours un risque supérieur de mortalité et de troubles cardiovasculaires (**Rawshani et al., 2017**).

L'insuline est fondamentale pour contrôler le métabolisme de l'homocystéine chez les individus diabétiques de type 1 (**Abu Labdeh et al., 2006**). Selon une étude menée par **Gursu et al. (2002)**, une liaison a été remarquée entre le diabète de type 1 et des niveaux d'homocystéine sanguins faibles.

L'homocystéine est un acide aminé qui renferme un groupe sulfhydryle et est généré par la déroge du groupe méthyle de la méthionine (déméthylation). Elle est indispensable au métabolisme intravasculaire (**Mudd, 2002**). Au cours des dernières années, on a accordé une attention croissante à l'homocystéine. Les données épidémiologiques montrent un lien étroit

entre le niveau d'homocystéine et l'évolution des maladies cardiovasculaires. Ce facteur est également perçu comme un risque indépendant pour ces pathologies (**Zhao et al., 2022**).

C'est dans ce contexte que s'inscrit le présent travail, dont l'objectif principal est chercher à apprécier la pertinence de l'homocystéine dans le classement du risque cardiovasculaire des patients diabétiques de type 1. Ceci vise à examiner la corrélation entre le niveau d'homocysteine dans le plasma et le danger cardiovasculaire, tout en analysant des attributs cliniques et biologiques de ceux qui souffrent de DT1.

Cette recherche vise également à approfondir la compréhension du potentiel de l'homocysteine en tant que biomarqueur prédictif des complications cardiovasculaires chez les patients atteints de diabète de type 1.

L'enquête a été menée au niveau de la clinique pédiatrique « Saint Michel » du Centre Hospitalier Universitaire d'Oran, auprès de 50 patients, dans le cadre d'une étude observationnelle transversale prospective, fondée sur la collecte des informations à partir des dossiers médicaux des patients et des fiches de recueil de données.

Notre travail est divisé en deux chapitres. Le premier chapitre, à caractère théorique, est structuré en quatre parties consacrées aux aspects généraux du diabète de type 1, du risque cardiovasculaire et de l'homocystéine. Le deuxième chapitre correspond à la partie pratique et présente l'étude expérimentale menée à la clinique « Saint Michel » du CHU d'Oran, intervenant sur un ensemble de 50 patients atteints de DT1, et ayant entre 5 et 19 ans, fondée sur un questionnaire ainsi des informations extraites de leurs dossiers de santé.

Chapitre 1

Revue

bibliographique

Partie I : Le diabète de type 1 :**1. Diabète :****1.1. Définition du diabète :**

Le diabète est un ensemble de maladies métaboliques, d'origine variée, qui se caractérisent par une hyperglycémie persistante et sont accompagnées de dérangements des métabolismes glucidiques, lipidiques et protéiques. Ces troubles résultent d'une déficience dans la sécrétion de l'insuline, de son action ou d'une combinaison des deux dysfonctionnements. Cette hyperglycémie persistante est liée, dans une certaine mesure, à des complications sur le long terme, affectant notamment les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux sanguins (**Alberti et Zimmet, 1998**).

Pour un individu en bonne santé, le taux de sucre dans le sang à jeun varie entre 0.70 g/L et 1.10 g/L. Toutefois, si une personne est atteinte de diabète, sa glycémie à jeun reste supérieure à 1,26 g/L (**ADA, 2016**).

Cette maladie, qui se manifeste par un taux élevé de sucre dans le sang, est généralement due à une production insuffisante d'insuline par le pancréas. Ce mécanisme est prévalent dans le cas du diabète de type 1 (DT1) (**Taleb et al., 2019**).

1.2. Historique :

Le diabète est une maladie connue depuis l'Antiquité ; le concept de vidange de l'urine remonte à l'Antiquité, comme en témoigne des manuscrits égyptiens (**MacCracken et Hoel, 1997**).

La première association entre la polyurie et une substance au goût sucré a été rapportée dans la littérature indienne du Ve-Vie siècle après J.-C. par Sushrant (**Algaonker, 1972**).

Depuis le VIII^e siècle, les praticiens ont noté la propension des patients atteints de diabète à contracter des infections cutanées comme des furoncles, des ulcères à rongeurs et divers problèmes de vision. Au cours du XI^e siècle, le médecin réputé d'origine arabo-islamique, Avicenne (980-1037), a décrit le diabète dans son livre El-Kanun (Canon de la médecine), citant la gangrène et les troubles sexuels comme des complications (**Hussain, 2020**).

Des années plus tard, le savant médiéval Moïse Maïmonide a fourni une description détaillée du diabète, y compris les signes de l'acidose (**Peumery, 1987**).

Vers le milieu du XIX^e siècle, le diabète était une maladie redoutable, avec un taux de mortalité élevé : « En moyenne, la maladie durait deux ou trois ans, mais cela ne s'applique pas forcément aux glycosuriques bien suivis (**Bouchardat, 1883**).

L'intention était d'expérimenter l'insuline sur les humains. Ainsi, le 11 janvier 1922, Leonard Thompson, un adolescent de 14 ans atteint de diabète, a reçu une injection d'insuline à l'hôpital de Toronto (**Von Engelhardt, 1989**).

1.3. Diabète de type 1 :

1 .3.1. Définition et épidémiologie :

Le système endocrinien dysfonctionnel a un impact sur le métabolisme, entraînant une hyperglycémie persistante qui constitue la cause majeure du diabète (**American Diabetes Association, 2012**). Cela peut être causé soit par une production d'insuline insuffisante par le pancréas, soit par une résistance des cellules de l'organisme à l'insuline générée (**Gardner et Shoback, 2011**).

Le diabète de type 1 est une pathologie auto- immune qui peut être identifiée à tout moment de la vie, mais il atteint généralement son apogée durant l'enfance. Il compte pour près de 10 % des cas de diabète en France. Depuis environ deux décennies, son incidence s'accroît de 3 à 4 % chaque année, et elle apparaît de plus en plus tôt, notamment chez les enfants âgés de moins de 5 ans (**Inserm, 2019**) (figure 1).

Le DT1 se manifeste généralement par une polyurie (urination fréquente) couplée à une polydipsie, de la polyphagie (faim persistante), une diminution du poids corporel, des troubles de la vision et de la fatigue. Il s'exprime très tôt, durant l'enfance, l'adolescence ou chez le jeune adulte. Il présente une progression aiguë avec une détérioration rapide (**Mayer-Davis et al., 2018**).

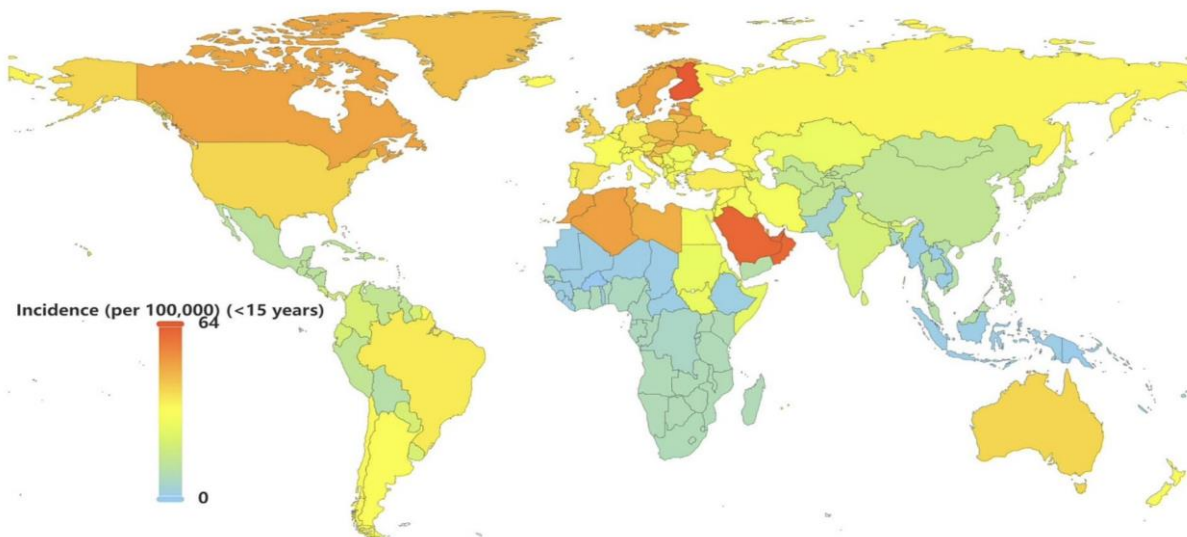


Figure 01 : Modélisation incidence DT1 chez les moins de 15 ans par pays (**Graham et al., 2025**).

1.3.2. Groupe d'âge touché :

À l'heure actuelle, le DT1 constitue 5 à 10% de l'ensemble des cas de diabète (**International Diabetes Federation [IDF], 2021**) Avec une incidence en augmentation à l'échelle mondiale. Il était estimé qu'en 2021, 8.4 millions d'individus à travers le monde vivaient avec le DT1 (pvDT1), et cette prévalence pourrait grimper à 13.5 -17.4 millions d'ici 2040 (**Gregory et al., 2022**).

Sa fréquence et sa prévalence diffèrent largement selon la région géographique, ainsi que l'âge et l'origine ethnique. En moyenne, le diabète apparaît à l'âge de 32 ans, avec une médiane fixée à 29 ans (**Riddell et al., 2017**).

Le DT1 se différencie des autres formes de diabète par son caractère auto-immun. Effectivement, dans le cas du DT1, on constate une destruction auto-immune des cellules bêta du pancréas, productrices d'insuline (**Brazeau et al., 2008**). Cette destruction provoque une diminution rapide de la sécrétion d'insuline et, en fin de compte, un déficit total d'insuline endogène (**Tanenberg et al., 2010**).

1.3.3. Physiopathologie :

1.3.3.1. Déficit absolu en insuline :

Les études sur la pathogenèse du diabète de type 1 s'ouvrent généralement sur l'observation que cette maladie découle d'une destruction auto – immune des cellules β pancréatiques qui sécrètent de l'insuline (voir figure 2). Cette observation est fondée sur la

présence d'un infiltrat inflammatoire chronique touchant les îlots pancréatiques dès le début des symptômes du diabète de type 1 (**In't Veld, 2011**)

Toutefois, chez les individus atteints de pvDT1, l'insuffisance ou l'absence de production d'insuline perturbe ce mécanisme de régulation (**American Diabetes Association, 2022**). En l'absence de l'insuline pour faciliter l'assimilation du glucose par les cellules des tissus qui dépendent de l'insuline (c'est-à-dire les cellules musculaires, adipocytes, fibroblastes, myocytes, hépatocytes), le taux de sucre dans le sang demeure élevé, conduisant à une hyperglycémie persistante. Les signes majeurs de cette hyperglycémie incluent une fréquence urinaire accrue (polyurie) associée à l'élimination du glucose par les urines, une soif excessive (polydipsie) et une fatigue prononcée. Il est difficile de compenser une polyurie massive par des apports liquides oraux, ce qui entraîne la déshydratation (**Tanenberg et al., 2010**).

1.3.3.2. Destruction auto-immune des cellules bêta :

Un autre dogme est que, chez les patients atteints d'une maladie de longue durée, le pancréas est dépourvu de cellules productrices d'insuline et les cellules β restantes sont incapables de se régénérer. Ces deux concepts de pathogenèse du diabète de type 1 ont fait l'objet de débats (**Butler PC et al., 2007 ; Gregg BE et al., 2012**).

D'après des informations à jour, la majorité des patients atteints de diabète de type 1 sur une longue période montrent qu'ils ont peu ou pas de cellules β . Cependant, il y a des indications d'une régénération des cellules β chez les bébés et les jeunes enfants, mais pas chez les adolescents ou les adultes (**Gregg BE et al., 2012 ; Keenan HA et al., 2010**).

La figure suivante représente le rôle de la cellule β comme initiatrice et contributrice à l'attaque auto-immune dans le diabète de type 1.

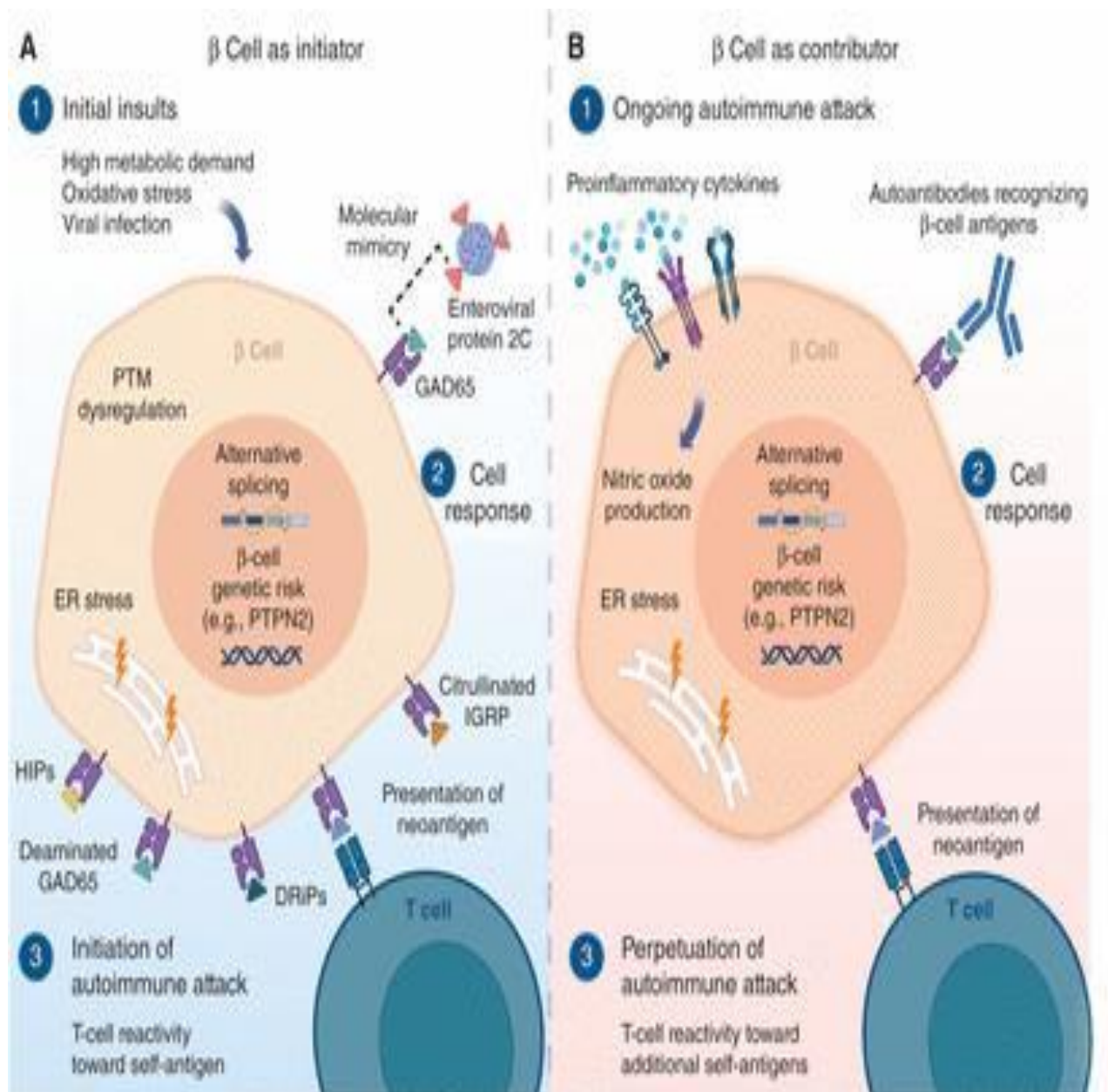


Figure 02 : Rôle de la cellule β comme initiatrice et contributrice à l'attaque auto-immune dans le diabète de type 1 (Source : adapté de Cold Spring Harb Perspect Med, 2025).

La majeure partie de notre connaissance du mécanisme de développement du diabète de type 1 découle de l'étude d'échantillons provenant du pancréas, du sérum et des lymphocytes sanguins recueillis chez des individus affectés par cette affection (Bingley PJ, 2010 ; Roep BO, 2011).

1.3.4. Le diagnostic :

Traditionnellement, le diagnostic du diabète se basait sur une glycémie à jeun dépassant 7 mmol / L (126 mg / dL), une glycémie atteignant ou dépassant 11.1 mmol / L

(200 mg / dL) associée à des signes d'hyperglycémie, ou un test de tolérance au glucose anormal sur deux heures (**American Diabetes Association, 2012**).

En 2009, l'Association américaine du diabète a révisé ses directives de diagnostic du diabète en intégrant un taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c ; un examen qui évalue la moyenne de la glycémie sur une période de trois mois) égal ou supérieur à 6.5% (**International Expert Committee, 2009**).

Le diagnostic du DT1 se fait généralement par un test d'hyperglycémie induite oralement. Ce test consiste à consommer 75 g de glucose, suivi de prises de mesure du taux de sucre dans le sang à des moments précis. Pour une personne ne souffrant pas de DT1, le taux de sucre dans le sang atteindra généralement son maximum entre 30 et 60 minutes après la consommation de glucose et reviendra à un niveau normal dans les deux heures. Pour les individus atteints de pvDT1, le taux de sucre dans le sang demeurera élevé avec des niveaux de glycémie à deux heures, généralement supérieurs à 11.1 mmol/l (200 mg/dl) (**Desjardins et al., 2014**).

De plus, le DT1 peut également être diagnostiqué en se basant sur la glycémie à jeun et l'hémoglobine glyquée. Un taux de glucose à jeun supérieur à 7 mmol/l (126 mg/dl) ou une hémoglobine glyquée d'au moins 6.5% signalent la présence du diabète (**Desjardins et al., 2014**).

1.3.5. Particularité chez les jeunes :

1.3.5.1. Impact sur la croissance et le développement :

D'après **Mok et al. (2019)**, de nombreux adolescents atteints de maladies chroniques critiquent la qualité de l'accompagnement et dénoncent des prestations insuffisantes lors du passage aux soins pour adultes. Cela peut entraîner des complications telles qu'une dégradation du contrôle de la glycémie, une réduction de l'engagement dans la gestion des soins personnels et une diminution de la fréquentation des cliniques. Cela peut aussi entraîner une hausse des risques de troubles mentaux, une participation à des comportements dangereux et une intensification des complications aiguës associées au DT1.

On observe certains troubles psychiatriques chez les personnes atteintes du diabète de type 1. D'après **Henriquez-Tejo et Cartes-Velásquez (2018)**, l'anxiété figure parmi les troubles les plus courants, aux côtés des troubles alimentaires et de la dépression. Les adolescents peuvent également éprouver du stress en raison de la nécessité de naviguer entre

leur routine quotidienne, leurs obligations et tous les éléments qui compliquent leur existence (devoirs scolaires, responsabilités, cadence de vie). Cela entraîne des effets délétères sur leur sang et conduit à une augmentation de la glycémie (**Babler et Strickland, 2015**).

En ce qui concerne la dépression, elle est associée à divers changements, aussi bien sur le plan biologique que sur celui du mode de vie que l'adolescent doit adopter. Toutefois, la dépression peut également être associée à certaines émotions que l'adolescent pourrait éprouver face à cette affection chronique (**Smith et al., 2018**).

1.3.5.2. Variabilité glycémiques et contrôle difficile :

La variabilité glycémique figure parmi les trois éléments constitutifs du triumvirat du glucose, qui comprend l'hyperglycémie ambiante et les hypoglycémies (**Monnier et al., 2012**). Ces trois composantes contribuent, ou peuvent contribuer, à des niveaux divers au développement et à la progression des complications liées au diabète (**Forbes et Fotheringham, 2017**).

La glycémie variable chez le patient atteint de diabète de type 1 est associée à la rupture de l'homéostasie du glucose, suite à une réduction puis une absence de sécrétion d'insuline endogène. On identifie des facteurs externes de contrôle glycémique qui doivent être rectifiés si possible, tels que la répartition inadéquate des repas et/ou des doses d'insuline, les décisions thérapeutiques inappropriées, les erreurs dans le réglage des doses d'insuline ou une mauvaise technique d'injection d'insuline (**Scheen et Lefebvre, 1995**).

Concrètement, cette variation glycémique se manifeste généralement par une élévation glycémique postprandiale souvent intense et tardive, qui s'accompagne d'une incapacité à revenir au niveau de base dans l'heure ou les deux heures suivantes. Par ailleurs, chez le patient diabétique de type 1, la variation glycémique se distingue par le manque de stabilité du niveau de base glycémique entre les différents repas (**Radermecker, 2006**) (figure 3).

Même si cette amélioration n'est pas garantie à chaque fois, les résultats de divers méta-analyses ont démontré un impact positif de l'exercice sur la régulation du glucose (HbA1c) chez les enfants (**Tonoli et al., 2012 ; Quirk et al., 2014 ; MacMillan et al., 2014**), adolescents et adultes (**Tonoli et al., 2012 ; Yardley et al., 2014**) qui vivent avec le DT1.

De séances d'entraînement dont l'effet immédiat est généralement une baisse du taux de sucre dans le sang (**Duclos et al., 2019**), mais également par l'amélioration continue de la

sensibilité des récepteurs musculaires à l'insuline (Wallberg-Henriksson et al., 1982 ; Yki-

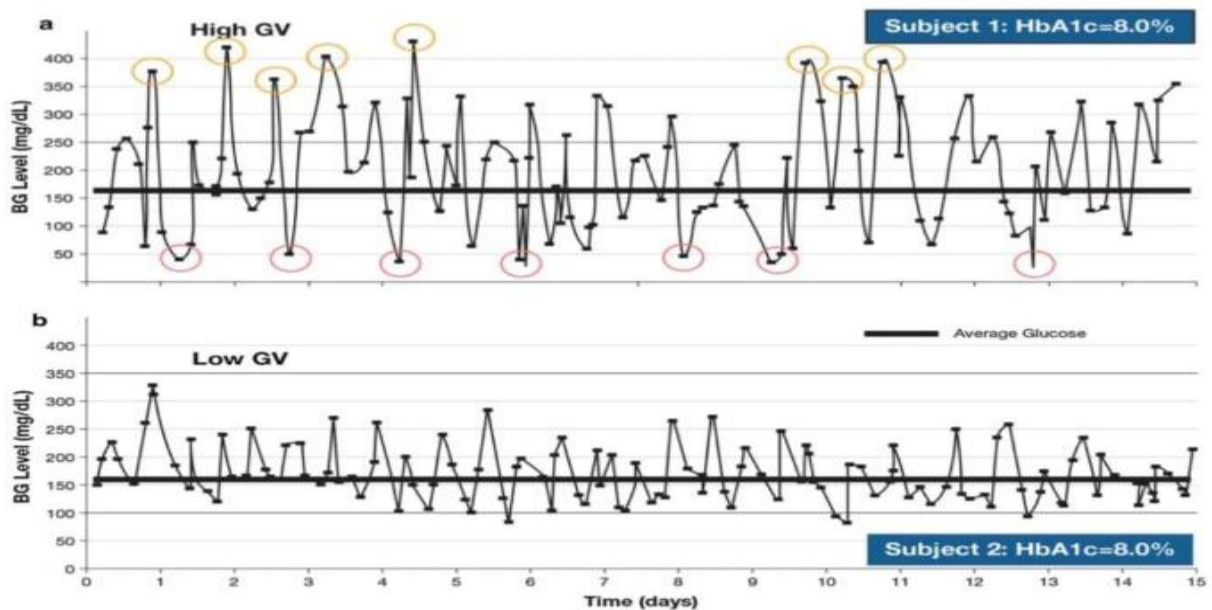


Fig. 1 Differences in glycemic variability over 15 days for two patients with similar HbA1c levels. *BG* blood glucose, *GV* glycemic variability, *HbA1c* glycated hemoglobin A_{1c}

Reproduced from Kovatchev and Cobelli [16] © 2016 by the American Diabetes Association

Järvinen et al., 1984 ; Landt et al., 1985).

Figure 03 : Profils glycémiques de deux patients diabétiques ayant une HbA1c identique mais des VG distinctes Adapté à : Wojtusciszyn, 2017

1.3.6. Complications cardiovasculaire lié au diabète type 1 :

1.3.6.1. Athérosclérose précoce :

L'athérosclérose précoce est le facteur principal de mortalité excessive parmi les individus atteints du diabète de type 1, affichant un taux de mortalité standardisé lié aux maladies cardiovasculaires de 5.7 pour les hommes et de 11.3 pour les femmes (Huxley et al., 2015). Les individus qui souffrent de diabète de type 1 voient l'émergence d'événements cardiovasculaires plus précoces et une mortalité liée plus importante par rapport à leurs homologues non diabétiques. De plus, les femmes atteintes de diabète de type 1 courent un risque supérieur à celui des hommes (Orchard et al., 2006 ; Cai et al., 2021).

Le taux d'événements coronariens significatifs chez les jeunes adultes (âgés de 28 à 38 ans) souffrant de diabète de type 1 est approximativement de 1 % par an, et il grimpe à plus de 3 % annuel après l'âge de 55 ans (Secrest et al., 2010) . Il est possible de détecter des signes d'athérosclérose précoce chez 50 à 70 % des individus souffrant de diabète de type 1 dès l'âge de 45 ans. De plus, une part significative des jeunes montre des facteurs de risque

cardiovasculaires cliniques qui sont déjà identifiables entre 12 et 19 ans (**Bjornstad et al., 2018**).

Au cours des dernières décennies, d'importants progrès ont été accomplis pour diminuer le taux de mortalité parmi les individus souffrant de diabète de type 1 (**Rawshani et al., 2017**). Ces réussites sont essentiellement dues à l'amélioration du contrôle de la glycémie par le biais de schémas d'insuline plus performants, l'instauration de la perfusion continue d'insuline sous-cutanée et du suivi constant de la glycose, et plus récemment, à l'utilisation des systèmes hybrides en boucle fermée (**Tauschmann et Hovorka, 2018**).

Toutefois, un excès de morbidité et de mortalité est toujours observé chez les individus atteints de diabète de type 1, comme l'a révélé une étude danoise récente qui a examiné la mortalité chez les enfants et les jeunes adultes (âgés de 1 à 39 ans). Cette recherche a souligné une multiplication par sept de la mortalité toutes causes confondues et par onze de la mortalité cardiovasculaire en comparaison avec les individus du même âge qui ne sont pas diabétiques (**Svane et al., 2019**).

1.3.6.2. Dysfonction endothéliale :

Même si les symptômes cliniques des affections cardiovasculaires se manifestent principalement chez les personnes âgées, leur fréquence est l'aboutissement d'un processus pathologique subclinique qui s'étend sur plusieurs décennies. Ce processus est fortement influencé par des habitudes de vie et des facteurs de risque susceptibles d'être modifiés (**Celermajer et Ayer, 2006**). Pour les individus diagnostiqués avec DT1 durant leur enfance, l'adolescence semble être une phase particulièrement délicate dans ce processus (**Cho et al., 2014**).

Cette observation est clairement démontrée par les informations provenant du registre national suédois du diabète, qui révèlent qu'un diagnostic de DT1 effectué avant 10 ans est lié à une diminution de l'espérance de vie de 17.7 ans chez les femmes et de 14.2 ans chez les hommes. Cela contraste avec une réduction respective de 10.1 et 9.4 ans pour ceux ayant développé le DT1 entre 26 et 30 ans (**Rawshani et al., 2018**). De surcroît, les individus atteints de DT1 diagnostiqué durant leur enfance courent un risque de maladies cardiovasculaires 30 fois plus élevé que celui de la population générale (**Rawshani et al., 2018**).

Ces constatations sont corroborées par d'autres données provenant de l'enquête nationale américaine sur la santé (National Health Interview Survey) : bien que les décès dus à des complications vasculaires aient diminué chez les adultes au fil des années, ils ont largement stagné chez les jeunes âgés de 22 à 44 ans souffrant de diabète de type 1 (**Gregg et al., 2018**). La lenteur probable de l'apparition des maladies cardiovasculaires chez les individus atteints de diabète de type 1 diagnostiqué tôt pourrait être due à une exposition prolongée aux facteurs de risque, ainsi qu'à une pathogenèse possiblement plus virulente de la maladie (**Forbes et Fotheringham, 2017**).

1.3.6.3. Les facteurs aggravants hyperglycémie, inflammation, durée du diabète) :

Il est désormais clairement prouvé que l'exposition précoce et prolongée aux facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels », tels qu'un indice de masse corporelle élevé, l'hypertension, un taux élevé de cholestérol, le manque d'activité physique, une mauvaise alimentation et le tabagisme (parmi d'autres) accélère sans doute le processus athérosclérotique et augmente potentiellement le risque cardiovasculaire futur (**Berenson et al., 1998 ; Celermajer et Ayer, 2006**) . Bien que la maîtrise du taux de sucre dans le sang sous-optimal joue probablement un rôle crucial dans ce risque accru. Ces éléments de risque demeurent fréquemment tout au long de l'existence, les individus exposés à un grand nombre de facteurs de risque dès leur adolescence ayant une plus grande probabilité de maintenir cette charge élevée à l'âge adulte (**Karmali et Lloyd – Jones, 2014**).

L'exposition précoce et cumulative à divers facteurs de risque pendant l'adolescence peut donc s'avérer particulièrement nuisible pour les individus diagnostiqués diabétiques de type 1 durant l'enfance, surtout compte tenu de la détérioration progressive du niveau d'HbA1c (**Foster et al., 2019**) . Sous cette hypothèse, plusieurs recherches réalisées auprès de personnes atteintes de diabète de type 1 ont prouvé que c'est fréquemment à ce stade de la vie que les premiers indices de dommages vasculaires se manifestent (**Marcovecchio et al 2019**). Ces complications vasculaires précoces peuvent être particulièrement virulentes chez les individus ayant un contrôle de la glycémie médiocre (**Amin et al., 2008**), et il a été prouvé qu'elles s'intensifient davantage chez ceux qui sont exposés à d'autres facteurs de risque conventionnels (**Maahs et al., 2014**).

Partie II : L'homocystéine :

1. Définition de l'homocystéine :

L'homocystéine (Hcy) est un acide aminé non essentiel présent dans l'organisme humain qui contient le thiol au sein de sa structure chaîne latérale. Il est généré dans chaque cellule, contribuant ainsi à la synthèse du métabolisme de la méthionine (Mét) et de celui de la cystéine (CySH, C). Il occupe une position centrale dans le métabolisme normal du folate (Hainsworth *et al.*, 2016 ; Hasan *et al.*, 2019 ; Rizzo et Sciorsci, 2019).

Du Vigneaud et ses collaborateurs ont été les premiers à utiliser le terme «homocystéine », il y a plus de 65 ans, suite à leur découverte de ce composé (Butz et Du Vigneaud, 1932). Ils ont également apporté la preuve concluante qu'il s'agit d'un thiol (c'est-à-dire un sulfhydryle) α -aminoacide à 4 carbones : HSCH₂CH₂CH(NH₂) (Du Vigneaud *et al.*, 1933).

Du Vigneaud a révélé, sur le plan génétique en 1993, que l'Hcy ne prend pas part au processus de synthèse des protéines (Hieronim Jakubowski, 2000a, 2017, 2019).

Toutefois, il occupe une place essentielle dans le métabolisme en tant que fournisseur de groupements. Le méthyl de la Mét contribue à la formation de la CySH, ainsi que l'homocystéine thiolactone (HcyTL) (Cherifa *et al.*, non daté ; Guillard *et al.*, 2012 ; Patzewitz *et al.*, 2012).

La structure chimique de l'homocystéine est montrée sur la figure suivante.

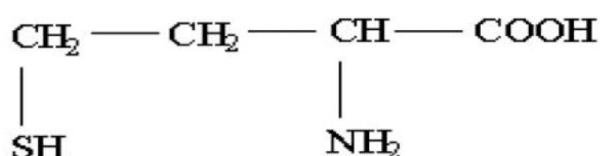


Figure 04 : structure de l'homocystéine (Delattre *et al.*, 2003).

1.2. Métabolisme de l'homocystéine :

L'Hcy est issue de la déméthylation de la méthionine alimentaire. Effectivement, la S-adénosyl-méthionine (SAM) est synthétisée par l'action de la méthionine adénosyl transférase (MAT). (SAM) à partir de l'ATP et de la méthionine (Guillard et Lequeu, 1992 ; Chamberlin *et al.*, 2000).

La SAM est la source majeure de groupement méthyle dans l'organisme lors de plusieurs réactions biochimiques, comme la méthylation de l'ADN, de l'ARN, des hormones,

des lipides et neurotransmetteurs (Vesin et *al.*, 2007 ; Trabetti, 2008). Une fois la SAM après avoir cédé son groupement méthyle, la S-adenosyl-homocystéine (SAH) est formée et sera par la suite l'hydrolyse de la S-adenosyl-L-homocystéine-hydrolase produit de l'adénosine et de la homocystéine (Demuth et *al.*, 2000).

Après sa synthèse, l'Hcy est métabolisée par deux voies distinctes : la voie de la reméthylation en méthionine et la voie de transsulfuration vers la cystathionine, puis vers cystéine (Ueland et *al.*, 1989) (figure 05).

L'enzyme méthylènetétrahydrofolate réductase facilite la dégradation de l'homocystéine. Cette enzyme fait appel à la vitamine B9 comme cofacteur, et donc l'administration de cette vitamine contribue à réduire le niveau d'homocystéine dans le sang. Le gène qui code pour l'homocystéine, connu sous le nom de MTHFR, possède plusieurs allèles. Ainsi, la présence de certains types d'allèles pourrait augmenter le taux d'homocystéine et accroître le risque de maladies cardiovasculaires (Klerk et *al.*, 2002).

1.2.1. Voie reméthylation :

Dans le processus de reméthylation, deux réactions enzymatiques distinctes sont responsables de la reméthylation de l'Hcy en méthionine, représentant un mécanisme de préservation de cette dernière et susceptible d'être réalisée par deux voies métaboliques différentes :

Un cheminement mineur, essentiellement localisé dans le foie, catalysé par la bétaine-homocystéine.e.méthyltransférase (BHMT) : cette enzyme emploie la bétaine en tant que donneur de groupes méthyles et libère la diméthylglycine ;

Un chemin prépondérant et omniprésent, catalysé par la méthionine synthase (MS), dont le cofacteur est la B12 vitamine. Cette enzyme produit la méthionine en attachant un groupement méthyle à l'homocystéine. Proposé par le 5-méthyltétrahydrofolate (5-méthyl-THF). Le tétrahydrofolate (THF) qui se libère au le mécanisme de cette réaction se situe au cœur d'un cycle de réactions qui passe par le 5-10-méthylène-THF. Ensuite, le 5-méthyl-THF. Il est fourni à l'entité par la nutrition, sous forme d'acide. Le folique est rapidement transformé en THF. Sous l'effet de, le 5-méthyl-THF est constamment recyclé (Selhub, 1999).

L'enzyme méthylènetétrahydrofolate-réductase (MTHFR) a donc un effet indirect, mais cruciale dans la reméthylation de l'homocystéine (Gillery, 1999).

1.2.2. La voie de la Transulfuration :

La plupart de l'homocystéine n'est pas reméthylée, mais transformée en cystéine via la voie catabolique DDE la Transulfuration. Cette route donne à la méthionine la possibilité de fournir un atome de soufre pour la formation de la cystéine. La voie de transsulfuration débute à partir de l'homocystéine issue du cycle de la méthionine (Stipanuk, 2004).

Le groupe méthyle est ensuite transféré par SAM, le principal donneur de celui-ci. A un récepteur, afin de produire la S-adenosyl-L-homocystéine (Lu, 2000).

Ainsi, dans ce procédé, l'homocystéine se combine avec la sérine pour former la L-cystathionine grâce à l'action de la cystathionine- β -synthase (CBS). On procède ensuite à la L-cystathionine Hydrolyse en cystéine et α -cétobutyrate réalisée par la γ -cystathionase (Blacher et al., 2005).

Cette voie ne s'effectue que dans le foie, le rein, le pancréas et l'intestin. Elle est irréversible, à la différence des autres voies métaboliques, ce qui entraîne que la cystéine ne peut pas servir de précurseur pour la fabrication de la méthionine (McCully et Wilson, 1975 ; De Bree et al., 2002). La figure 05 montre les voies biochimiques du métabolisme de l'homocystéine.

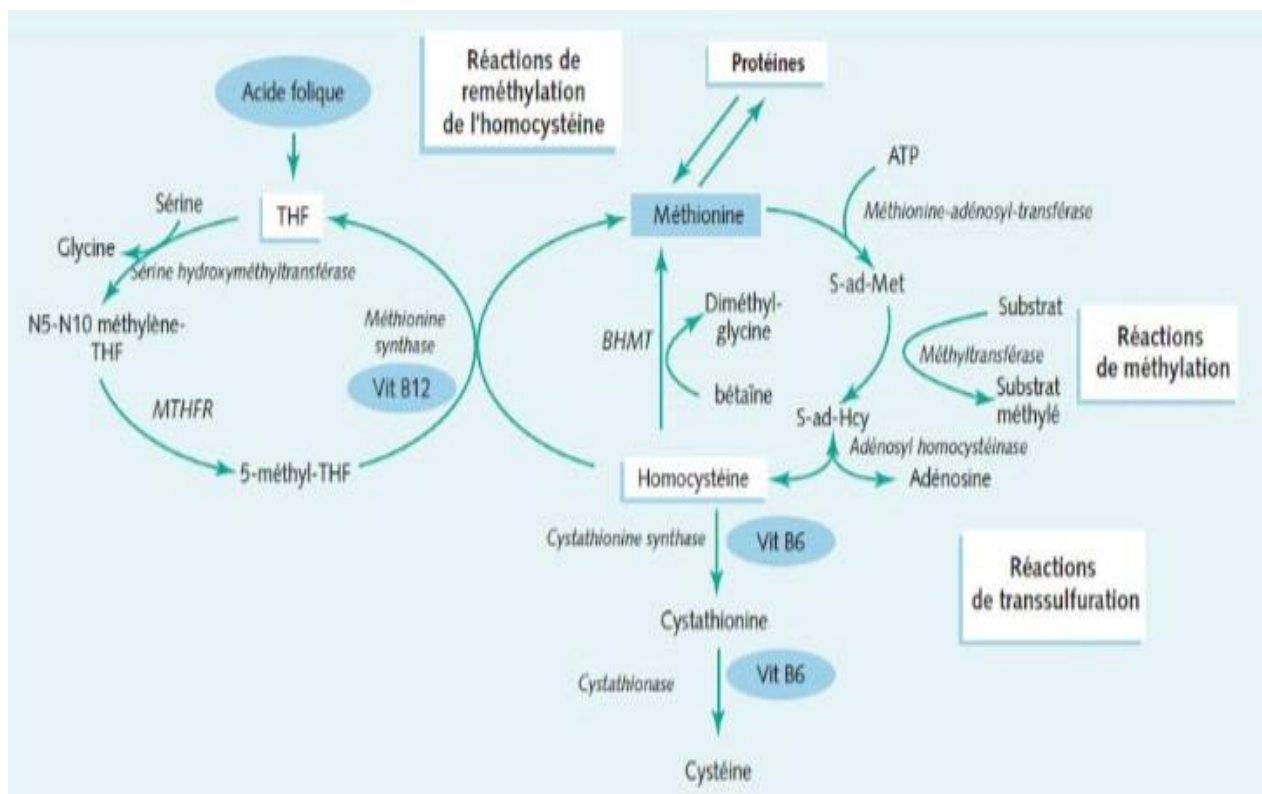


Figure 05 : Voies biochimiques du métabolisme de l'homocystéine (GILLERY, 1999)

1.3. Les facteurs influençant le taux plasmatiques :

D'après les recherches effectuées, l'étendue de la concentration globale en Hcy dans le sang selon **Ueland et al. (1993)**, le taux de plasma chez des adultes en bonne santé à jeun se situe entre 5 et 15 $\mu\text{mol/L}$. On caractérise une hyperhomocystéinémie (HHcy) par un niveau d'Hcy à si elle dépasse généralement 15 $\mu\text{mol/L}$, elle est souvent jugée anormale (**Elezabeth et al., 2005**) ; elle est répartie en trois catégories (tableau 01).

Tableau 01 : Valeurs normales et pathologiques d'Hcy (Kang et al., 1992**).**

	Homocystéine $\mu\text{mol/L}$
Normal	5 – 15
Hyperhomocystéinémie	
Modérée	16 - 30
Intermédiaire	31 – 100
Sévère	> 100

1.3.1. Facteurs physiologiques influençant la concentration plasmatiques de tHcy :

La concentration de tHcy est affectée par des facteurs biologiques, génétiques et écologiques (**Tur et al., 2004 ; Cooper et Pfeiffer, 2002**), chez les hommes, le taux de tHcy dans le plasma est supérieur. L'âge, l'élévation est influencée par la présence d'insuffisance rénale et d'hypothyroïdie (**Cooper et Pfeiffer, 2002**). Le style de vie influence considérablement le taux de tHcy. Effectivement, le niveau de tHcy sert d'indicateur qui reflète indirectement le niveau de vitamines (vitamine B12 et folates) dans les cellules (**Cooper et Pfeiffer, 2002 ; Selhub, 1999**), cela signifie que l'apport en ces vitamines est lié à la réduction de la concentration. L'exercice physique réduit également le taux de tHcy (**Nygård et al., 1995**), contrairement à l'ingestion chronique d'alcool et du tabac (**Cravo et al., 1996**). Chez les femmes, l'influence du mode de vie est plus significative que chez les hommes (**Cooper et Pfeiffer, 2002**).

Des médicaments tels que les antagonistes de folates (méthotrexate), de la vitamine B12 ou B6, les traitements antiépileptiques, les contraceptifs et certaines thérapies hormonales (**Cooper et Pfeiffer, 2002 ; Vandermooren et al., 1994**), ainsi que les amino-thiols (acétulcystéine, pénicillamine) peuvent augmenter le niveau de tHcy. À l'inverse, les

thérapies hormonales administrées aux femmes ménopausées tendent à le réduire (Vandermooren et *al.*, 1994 ; Refsum et Ueland, 1990).

Sur le plan génétique, la raison la plus fréquente de l'hyperhomocystéinémie congénitale (Cooper et Pfeiffer, 2002) est le manque de CBS chez les homozygotes, une mutation qui se retrouve chez les hétérozygotes avec une fréquence inférieure à 1% dans l'ensemble de la population. Il existe également d'autres causes génétiques moins courantes, telles qu'une anomalie du gène MTHFR (Cooper et Pfeiffer, 2002).

1.3.2. Facteurs physiopathologiques influençant la concentration plasmatiques de They :

Toutefois les conclusions sont encore controversées à ce sujet. Effectivement, alors que certaines recherches identifient la tHcy comme un indicateur prédictif indépendant d'événements athérosclérotiques (Cooper et Pfeiffer, 2002 ; Glueck et *al.*, 1995), d'autres mettent en lumière une corrélation forte avec les maladies thromboemboliques (Brattström et Lindgren, 1992). Cependant, d'autres études ne parviennent pas à retrouver ces liens (Prandoni et *al.*, 2003).

D'après l'enquête The European Concerted Action Project (Graham et *al.*, 1997), le taux de tHcy est considéré comme un facteur de risque cardiovasculaire, au même titre que la fumée, la dyslipidémie, le diabète sucré et l'hypertension (Glueck et *al.*, 1995 ; Arnesen, Refsum, et Bønaa, 1995) ont réalisé une recherche qui détaille le lien entre la tHcy et les éléments de risque cardiovasculaire, en stratifiant la tHcy selon la valeur prédictive des événements cardiovasculaires. Par conséquent, le THD élevé a une capacité prédictive moindre par rapport au cholestérol total, au HDL-cholestérol et au tabagisme, mais supérieure à celle du diabète, de la pression artérielle systolique et des triglycérides. Par ailleurs, une concentration élevée de tHcy agit comme un élément synergique avec les facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels (fumée, diabète, hypertension, dyslipidémie, sédentarité) (Glueck et *al.*, 1995 ; Graham et *al.*, 1997 ; Cooper et Pfeiffer, 2002).

Ainsi, elle préconise de mesurer le taux de tHcy plasmatique chez cette population athéroscléreuse et d'employer des méthodes pour réduire le niveau de tHcy en cas d'hyperhomocystéinémie (Glueck et *al.*, 1995).

L'influence du diabète sur le niveau de tHcy est un sujet débattu. Alors que certaines recherches ne signalent aucune relation ou indiquent une corrélation inverse (Cooper et Pfeiffer, 2002), Chrysohoou et ses collaborateurs (2004) soulignent l'augmentation du taux de

en présence du diabète. La méta-analyse menée par Refsum et ses collaborateurs envisage deux scénarios distincts et observe que les patients diabétiques ayant une fonction rénale normale présentent une tHcy normale ou abaissée, en raison de l'hyperfiltration glomérulaire, tandis que chez les diabétiques dont la fonction rénale est compromise, la tHcy est élevée (Cooper et Pfeiffer, 2002).

2. Hyperhomocystéinémie et atteinte vasculaire :

2.1. Effet sur l'endothélium :

La documentation relative au rôle de l'homocystéine (Hcy) dans le dysfonctionnement de l'endothélium est abondante. L'endothélium est composé d'une seule couche de cellules endothéliales qui recouvrent les vaisseaux sanguins et jouent un rôle essentiel dans la régulation du tonus vasculaire en contrôlant la dilatation et la constriction des vaisseaux (Sandoo *et al.*, 2010). L'oxyde nitrique (NO) est essentiellement responsable de la régulation du diamètre des vaisseaux sanguins (Feletou, 2011). En conditions physiologiques standards, l'eNOS (endothelial Nitric Oxide Synthase) génère le NO en réaction à des stimuli vasodilatateurs, comme le stress de cisaillement, à partir de la L- arginine. Ce processus requiert divers cofacteurs tels que le BH4y (Deanfield *et al.*, 2005). Il a été prouvé que des niveaux élevés d'Hcy diminuent la disponibilité du BH4y (Tetrahydrobiopterin) en laboratoire, à travers une dégradation accrue et une synthèse réduite (Topal *et al.*, 2004).

Par ailleurs, des recherches en laboratoire ont démontré que l'Hcy entraîne une diminution de l'expression du transporteur de la L – arginine (CAT – 1), ce qui limite la disponibilité du substrat pour la synthèse du NO (Jin *et al.*, 2007). Ces mécanismes induisent le découplage de l'eNOS, entraînant ainsi une réduction de la production de NO et perturbant l'équilibre entre vasodilatation et vasoconstriction dans le système vasculaire (Lai et Kan, 2015). Ce découplage favorise également l'intensification du stress oxydatif par la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) (Shin *et al.*, 2012). En effet, des études *in vitro* réalisées sur des cellules endothéliales ont révélé que l'Hcy provoque une augmentation des ROS, stimulant ainsi la sécrétion de cytokines pro- inflammatoires comme l'IL – 6 et des molécules d'adhésion telles que l'ICAM – 1 (Han *et al.*, 2015).

La mort cellulaire par apoptose est induite par l'activation des caspases 3 et 9, conséquence de l'environnement pro - inflammatoire créé par l'Hcy (Wang *et al.*, 2019). L'Hcy joue aussi un rôle dans d'autres types de mort cellulaire, tels que la pyroptose (Xi et

al., 2016) et la ferroptose (Shi et *al.*, 2023). Par ailleurs, une contribution de l'HCy à l'accélération de la sénescence des cellules endothéliales a été signalée (Zhang et *al.*, 2015).

2.2. Lien avec l'athérosclérose :

Des études démontrent qu'une alimentation provoquant une hyperhomocystéinémie peut sensiblement accélérer l'évolution de l'athérosclérose *in vivo*, entraînant un amassement conséquent de plaques au sein des artères (Andrews et *al.*, 2024). En outre, les personnes ayant la version homozygote (C677T) du gène MTHFR présentent une plus grande susceptibilité à l'hypertension (Al Hageh et *al.*, 2023).

D'un point de vue structurel, une élévation de l'homocystéinémie est associée à un remodelage carotidien, suggérant un rôle potentiel dans l'athérosclérose subclinique, et a proposé que l'hyperhomocystéinémie pourrait aussi servir de marqueur préclinique de l'athérosclérose (Demuth et *al.*, 1998). Plusieurs recherches d'intervention ont été réalisées. Il a été démontré ailleurs que la prise de suppléments en folates permettait de contrôler la plupart des cas d'hyperhomocystéinémie modérée (Omenn et *al.*, 1998).

En même temps, toutes les études prévisionnelles, traitements administrés à des patients diagnostiqués des maladies du système cardiovasculaire (CV) annoncées, ou de maladies accordant un risque CV augmenté au moment de l'inclusion a démontré que le niveau d'homocystéinémie était prédictif de la survenue d'accidents cardiovasculaires. Par contre, les douze recherches prospectives menées sur des sujets en bonne santé au moment de l'inclusion ont donné lieu à des résultats qui sont contradictoires, la moitié d'entre eux elles aboutissent à la nature causale de l'hyperhomocystéinémie dans les Une moitié soulignait les signes cliniques de l'athérosclérose, tandis que l'autre moitié affirmait qu'il n'y a pas de lien de causalité (Cattaneo, 1999).

Le rôle propice à l'athérosclérose de l'hyperhomocystéinémie, y compris l'hyperhomocystéinémie. Par la suite, une formation de niveau intermédiaire ou modéré a été effectuée et a été vérifiée grâce à l'utilisation de par le biais d'études et de modèles animaux cliniques et épidémiologiques chez la personne. L'essentiel des enquêtes L'observation a mis en évidence la présence de on observe une association notable entre l'hyperhomocystéinémie et le nombre total de maladies occlusives artérielles cela inclut les maladies cérébrovasculaires ainsi que les cardiopathies ischémiques, les troubles artériels et les problèmes de santé dispositifs (Boushey et *al.*, 1995).

Bien que ces divers travaux ne permettent pas de confirmer que l'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant, ils démontrent indiscutablement qu'elle participe de manière proactive à l'évolution des maladies cardiovasculaires chez les individus à risque élevé. Récemment, certaines études transversales ont recherché, parmi des individus asymptomatiques pour les maladies cardiovasculaires, un lien entre l'hyperhomocystéinémie et l'existence de modifications structurelles et fonctionnelles. Études précliniques sur la paroi des artères. D'un point de vue fonctionnel, l'hyperhomocystéinémie a été liée à une modification de la vasodilatation dépendant de l'endothélium (**Chambers et al., 1998**).

2.3. Mécanismes pro-thrombotiques :

Des études sur un modèle animal de rat souffrant d'hyperhomocystéinémie ont aussi indiqué qu'il y avait un effet pro thrombotique de l'HCy in vivo , constaté par des changements dans la composition du sang, dont une baisse du fibrinogène et une hausse du nombre de plaquettes (**Litvinov et al., 2021**).

3. Facteurs influençant l'homocystéine chez les jeunes DT1 :

Des recherches passées ont prouvé que l'hyperhomocystéinémie constitue un facteur de risque pour une maladie cardiovasculaire précoce (**Watkins et al., 2014 ; Richardson et al., 2014**), influant sur d'autres facteurs de risque traditionnels comme le tabagisme, l'hypercholestérolémie, l'hypertension artérielle et le diabète (**Frohlich-Reiterer et Borkenstein, 2010**). Effectivement, le diabète représente un risque majeur non seulement pour l'athérosclérose précoce, mais aussi pour son avancement rapide, étant donné que le danger de troubles cardiovasculaires et vasculaires périphériques est lié aux dysfonctionnements métaboliques associés au diabète (**Gross et al., 2005**).

La présence fréquente d'une hyperhomocystéinémie modérée dans la population générale a été liée aux affections cardiovasculaires (**Barr, 2001**). La combinaison de deux éléments à risque d'athérosclérose, le diabète et l'hyperhomocystéinémie, amplifie considérablement le danger de maladies cardiovasculaires (**Zorena et al., 2013**). Des recherches ont été menées sur l'homocystéine totale plasmatique (tHcy) chez des patients adultes atteints de diabète de type 1 (**Gross et al., 2005 ; Mtiraoui et al., 2007 ; Heilman et al., 2009**).

Selon des recherches récentes, les patients diabétiques qui ont le plus jeune âge au début de la maladie et qui présentent le pire contrôle métabolique sont ceux qui risquent le plus de connaître une hausse rapide de la tHcy plasmatique (**Dinleyici et al., 2006**). Toutefois, il n'existe aucune information relative aux jeunes atteints de diabète de type 1.

3.1. Génétique :

L'enzyme méthyltétrahydrofolate réductase (MTHFR) assure la transformation du 5,10- méthyltétrahydrofolate (5,10 – méthylène- THF) en 5 – méthyltétrahydrofolate (5 – méthyl- THF). La MTHFR est une flavoprotéine qui effectue la réduction dépendante du NADPH, en se servant du FAD comme cofacteur (**Zaremska et al., 2023**). Cette transformation représente une phase essentielle du processus des folates (figure 06), le 5 – méthyl – THF étant par la suite utilisé comme substrat pour la méthylation de l'homocystéine (Hcy) en méthionine (Met). La méthionine synthase (MS) catalyse cette réaction, avec la vitamine B12 jouant le rôle de coenzyme.

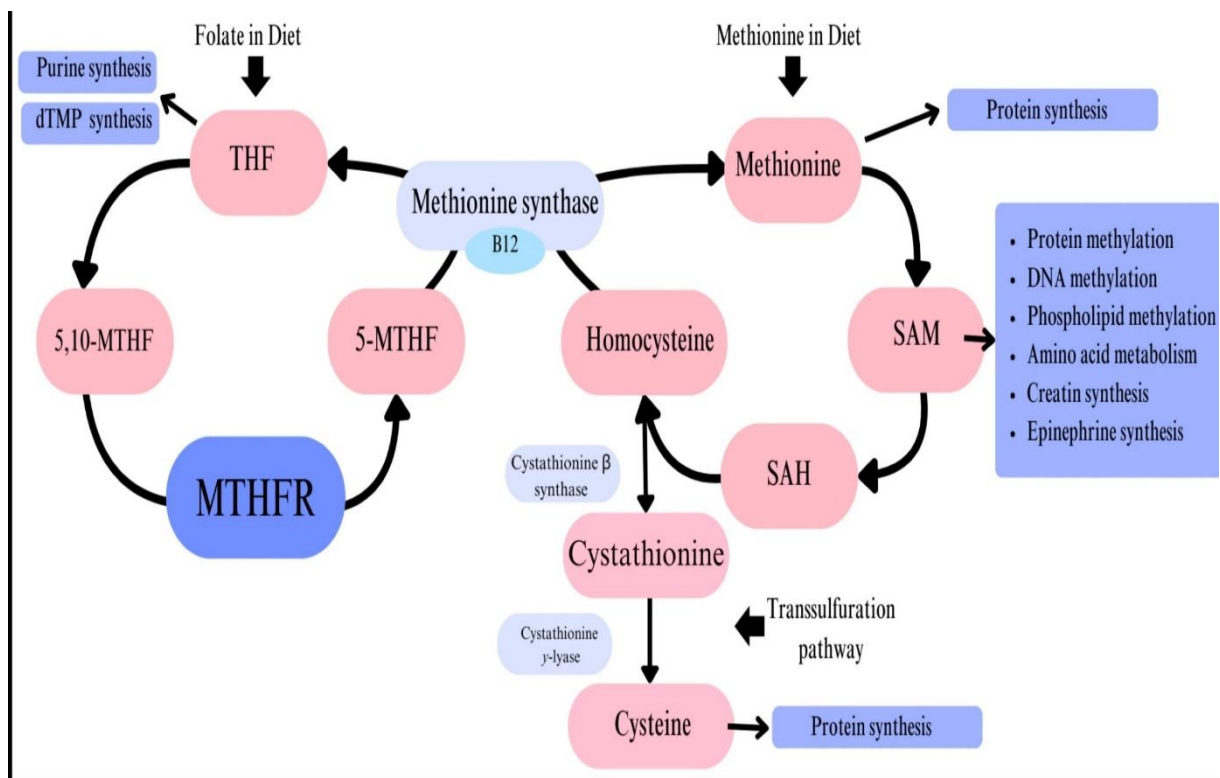


Figure 06 : Représentation schématique du cycle des folates mettant en évidence le rôle central de l'enzyme MTHFR (codée par le gène MTHFR) dans le métabolisme de l'homocystéine (**Zaremska et al., 2023**) .

3.2. Nutrition et vitamines B (B6, B12, acide folique) :

Un niveau élevé d'homocystéine est lié à une augmentation du risque de troubles cardiovasculaires (**Bailey et Caudill, 2012 ; Institute of Medicine, 1998**). L'acide folique ainsi que d'autres vitamines B jouent un rôle dans le métabolisme de l'homocystéine. Selon une hypothèse formulée par les chercheurs, ces micronutriments pourraient diminuer le risque de maladies cardiovasculaires en réduisant les niveaux d'homocystéine (**Clarke et al., 2010 ; Bailey et Caudill, 2012**). L'apport en acide folique et en vitamine B12 réduit les niveaux d'homocystéine. Toutefois, ces compléments alimentaires ne diminuent pas le risque de maladies cardiovasculaires, même s'ils semblent offrir une protection contre les AVC (**Clarke et al., 2010 ; Huo et al., 2012**).

Par exemple, une étude menée auprès de 5 442 femmes américaines de 42 ans et plus présentant un risque élevé pour les affections cardiovasculaires a révélé que la consommation quotidienne de suppléments contenant 2 500 µg d'acide folique, 1 mg de vitamine B12 et 50 mg de vitamine B6 sur une période de 7.3 ans n'a pas permis de diminuer le risque d'événements cardiovasculaires majeurs (**Albert et al., 2008**).

Dans une étude secondaire impliquant 300 participants, la supplémentation n'a pas montré d'effet notable sur les biomarqueurs de l'inflammation vasculaire (**Christen et al., 2018**), néanmoins, elle a diminué les niveaux d'homocystéine en moyenne de 18.5% (**Albert et al., 2008**). Un autre essai clinique a regroupé 5 522 patients de 55 ans et plus, atteints de maladies vasculaires ou de diabète. Ces patients provenaient de différents pays, y compris les États - Unis et le Canada. Certains ont bénéficié d'un programme d'enrichissement en acide folique tandis que d'autres n'y ont pas participé (**Lonn et al., 2006**). Au cours d'une période moyenne de 5 ans, les patients ont été administrés 2500 µg d'acide folique, 50 mg de vitamine B6 et 1 mg de vitamine B12, ou bien un placebo. Le traitement à base de vitamines B a considérablement diminué les niveaux d'homocystéine par rapport au placebo, cependant il n'a pas diminué le danger de mortalité liée aux maladies cardiovasculaires ni aux infarctus du myocarde. Toutefois, la supplémentation a considérablement diminué le risque d'accident vasculaire cérébral de 25%.

Dans une population non enrichie en acide folique, la supplémentation a réduit significativement le risque d'AVC, particulièrement chez les sujets présentant un faible statut en folates (**Huo et al., 2015**).

Cette incidence était plus prononcée chez les participants ayant les niveaux plasmatiques de folate les plus faibles initialement. Une étude impliquant 10789 participants a démontré que la prise de suppléments d'acide folique réduisait de manière significative le risque d'AVC de 73% chez les individus souffrant de thrombopénie et ayant un taux élevé d'homocystéine (éléments qui augmentaient leur risque d'AVC), tandis qu'elle n'avait aucun impact notable chez ceux atteints de thrombopénie avec un niveau bas d'homocystéine (**Kong et al., 2018**). Ces conclusions indiquent que la prise de suppléments d'acide folique pourrait être particulièrement avantageuse pour les individus souffrant d'une carence en folates, une condition moins fréquente dans des pays comme les États - Unis où l'alimentation est enrichie en acide folique (**Stampfer et Willett, 2015**).

3.3. Durée et contrôle glycémique du DT1 :

Chez les individus en bonne santé, les niveaux de glucose plasmatique fluctuent très peu durant la journée, se situant entre 4.0 et 6.0 mmol/L à jeun et les taux de sucre dans le sang après les repas ne dépassent généralement pas 8.0 mmol/L (**American Diabetes Association, 2001**). Pour les patients atteints de DT1, l'insulinothérapie intensive vise à maîtriser le taux de sucre dans le sang, que ce soit à jeun ou après les repas (tableau 02), tout en minimisant le danger d'une hypoglycémie. L'HbA1c est l'indicateur le plus couramment employé pour évaluer la gestion moyenne de la glycémie au cours des trois derniers mois. Pour les enfants, l'objectif de l'HbA1c est de moins de 8.0% pour ceux de moins de 6 ans, ou moins de 7.5% pour ceux de 6 à 12 ans (**Imran et al., 2013**). On vise une HbA1c inférieure à 7.0% pour les adolescents et les adultes, en tenant compte du danger d'hypoglycémie (**Imran et al., 2013**). Si l'espérance de vie est réduite, si le patient est fonctionnellement dépendant, a des antécédents d'hypoglycémie sévère récurrente ou ne ressent pas l'hypoglycémie, présente plusieurs maladies concomitantes, souffre de maladies coronariennes, a été diabétique pendant longtemps et rencontre des difficultés à obtenir un meilleur contrôle malgré une intensification du traitement, une cible d'HbA1c plus élevée (7.1 à 8.5 %) pourrait être envisagée.

Tableau 02 : Cibles glycémiques (Source : Canadian Diabetes Association. 2013 (Imran et al., 2013)

Mesure	Adultes	Enfants
Hémoglobine glyquée (HbA1c)	$\leq 7 \%$	< 6ans : $\leq 8 \%$ 6 à 12 ans : $\leq 7,5 \%$
Glycémie à jeun	4,0 à 7,0 mmol/L	4,0 à 7,0 mmol/L
2heures postprandial	≤ 10 mmol/L ≤ 8 mmol/L si les cibles d'HbA1c ne sont pas atteintes	≤ 10 mmol/L

Partie III : Stratification du risque cardiovasculaire :**1. Concepts et méthodes :****1.1. Définition du risque cardiovasculaire :**

Les maladies cardiovasculaires (MCV) continuent d'être la cause principale de morbidité et de mortalité aux États – Unis. Si les tendances actuelles persistent, on prévoit que plus de 45 millions d'adultes en souffriront d'ici à 2050. Pour répondre à cette hausse anticipée de la fréquence des maladies cardiovasculaires, il est indispensable d'adopter des stratégies de prévention performantes. L'utilisation de modèles de prédiction multivariés du risque, qui intègrent les facteurs de risque cardiovasculaires établis, est un élément central de l'approche clinique contemporaine pour la prévention primaire des MCV, notamment en ce qui concerne l'évaluation du risque (Joynt Maddox et al., 2024 ; Kazi et al., 2024).

Les troubles cardiovasculaires englobent les affections artérioscléreuses (MCVA) ainsi que l'insuffisance cardiaque, deux pathologies courantes chez les individus atteints de diabète. On fait généralement référence aux MCVA comme des antécédents de syndrome coronarien aigu, d'infarctus du myocarde (IDM), d'angine stable ou instable, de revascularisation coronarienne ou autre revascularisation artérielle, d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'artériopathie périphérique (AOP), y compris l'anévrisme de l'aorte. Elles constituent la cause majeure de morbidité et de mortalité parmi les individus atteints de diabète (Rawshani et al., 2017). Le diabète en lui – même dans le cadre de l'ASCVD, et particulièrement chez les individus atteints de diabète, tous les facteurs de risque cardiovasculaire majeurs, y

compris l'hypertension, l'hyperlipidémie et l'obésité, se regroupent et récurrents (Weng *et al.*, 2019).

1.2. Outils de stratification traditionnels (score, examens cliniques) :

L'évolution scientifique, technologique et méthodologique a provoqué une multiplication de nouveaux biomarqueurs et instruments de prévision du risque des maladies cardiovasculaires (MCV). De plus, un nombre de plus en plus important d'études scientifiques met l'accent sur la pertinence des stratégies novatrices d'évaluation du risque (comme les ARN non codants (Das *et al.*, 2020), les indices de risque polygénique [IRP] (O'Sullivan *et al.*, 2022), l'intelligence artificielle [IA] (Armoundas *et al.*, 2024). Toutefois, la rigueur des recherches publiées concernant l'utilité prédictive et clinique de ces nouvelles méthodes d'évaluation du risque de MCV fluctue fréquemment. Par ailleurs, l'évaluation de l'utilité clinique et de la viabilité en pratique de certains outils – d'évaluation des risques peut requérir des considérations précises, comme la variabilité entre les plateformes et les analyses omiques ou encore l'examen des biais des instruments d'IA basés sur les données recueillies pour les soins cliniques dans les dossiers médicaux numériques.

Cette déclaration scientifique offre un cadre révisé pour l'analyse critique de la pertinence prédictive et clinique des nouveaux biomarqueurs, modèles et instruments. Elle se base sur la déclaration scientifique de l'American Heart Association nommée «Critères d'évaluation des nouveaux marqueurs du risque cardiovasculaire (Hlatky *et al.*, 2009).

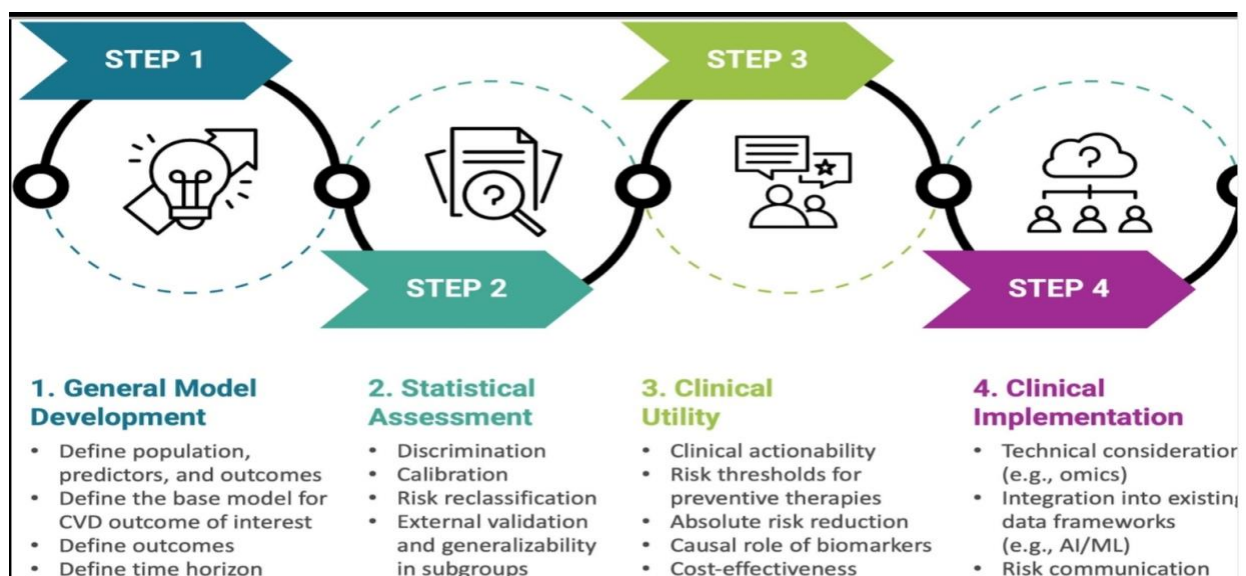


Figure 07 : Étapes clés pour l'évaluation des modèles, biomarqueurs et outils de prédiction du risque cardiovasculaire, du développement à l'implémentation clinique (Khan *et al.* 2026).

Cette mise à jour spécifique maintient une perspective de prévision du risque sur 10 ans, en opposition aux évolutions récentes concernant les prévisions à long terme, comme celles de 30 ans ou même de risque pour l'ensemble de la vie. Cette décision est motivée par le besoin de disposer de données fiables et abondantes, ainsi que d'une validation, avant la mise en pratique de tels développements. L'algorithme SCORE, qui fournit des estimations du risque d'événements cardiovasculaires mortels sur une période de 10 ans, était recommandé en 2019 (**Mach et al., 2019**). Il a été mis en avant que l'incidence réelle des événements non mortels peut varier en fonction de la définition, des avancées dans les tests diagnostiques et des techniques de comptage, tous ces facteurs pouvant fluctuer, ce qui crée une incertitude quant à leur fréquence effective (**Mach et al., 2019**). Toutefois, comme les individus plus jeunes et les femmes ont généralement un risque réduit d'événements fatals, mais possiblement une probabilité accrue d'événements cardiovasculaires non fatals, ce système pourrait sous – évaluer le danger global des événements mortels et non mortels chez les jeunes tout en le surestimant pour les personnes âgées, point qui est crucial dans la mortalité. En outre, l'application de ces systèmes d'évaluation basés sur la mortalité retarderait le début des traitements hypolipémiants, ce qui conduirait, à une échelle plus large, à la survenue d'événements qui seraient sinon évitables. Deux nouveaux systèmes de notation ont été introduits en 2021 : SCORE2 pour les hommes et femmes de 40 à 69 ans (**SCORE2 Working Group, 2021**) et SCORE2 – OP pour ceux âgés de 70 à 89 ans (**SCORE2 – OP Working Group, 2021**). Ces systèmes, intégrant les incidents mortels et non mortels, prédisent plus efficacement le risque comparativement à l'algorithme SCORE (qui faisait également appel à des données d'avant 1986), en particulier chez les jeunes et les femmes, qui ont généralement un risque d'incidents moins élevé. Pour une comparaison entre SCORE et SCORE2 / SCORE2- OP (figure 08).

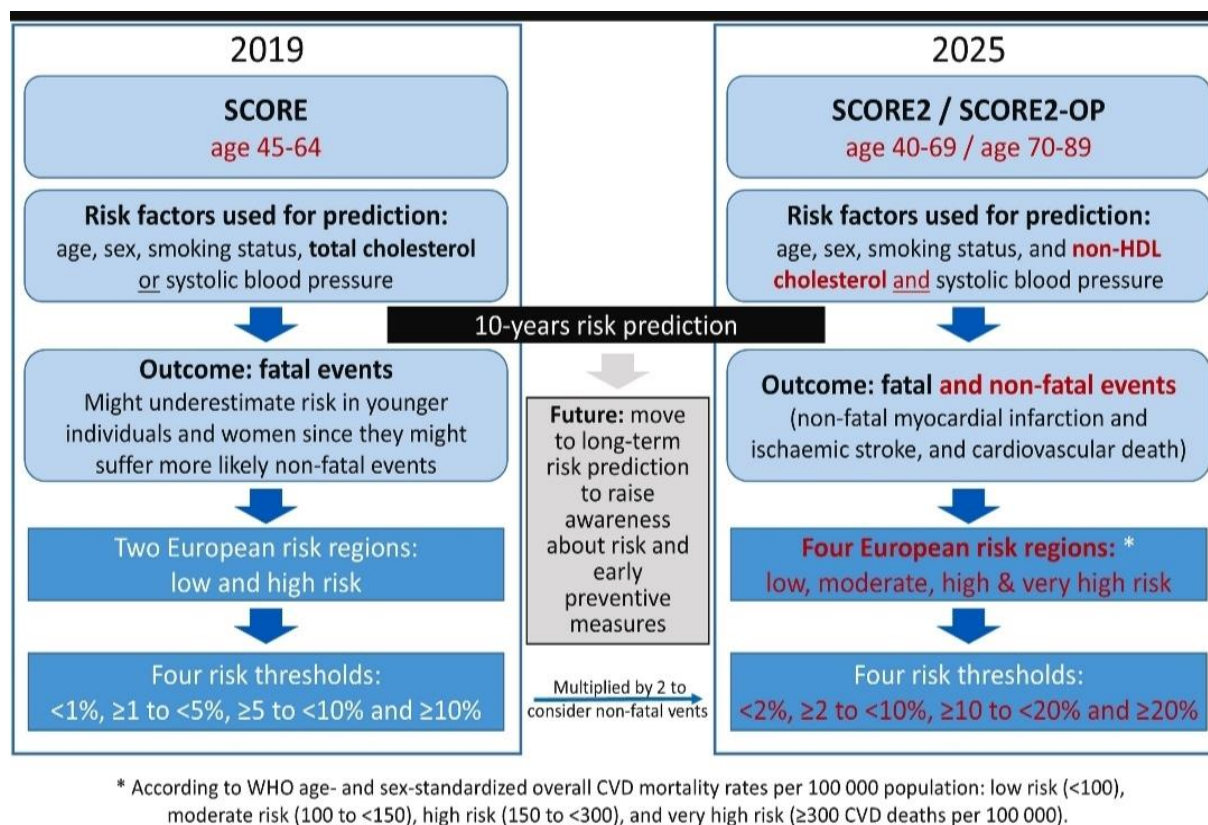


Figure 08 : Comparaison du modèle SCORE utilisé dans les recommandations ESC / EAS de 2019 (Mach et al., 2019) avec les modèles SCORE2 / SCORE2 – OP proposés dans la mise à jour ciblée des recommandations ESC / EAS de 2025 (Mach et al., 2025). Les principales différences sont indiquées en rouge.

La possibilité d'effets indésirables et les frais associés pour ceux à haut risque qui ont le plus à gagner (à savoir , une réduction absolue du risque [RAR] plus importante) font de cette méthode la plus avantageuse et efficace pour diminuer le danger des affections cardiovasculaires (un nombre de patients à traiter réduit). Bien que le modèle initial de la prévention basée sur le risque ait été conçu dans le cadre du traitement du cholestérol (Wilson et al., 1998) et réaffirmé dans les recommandations de 2013 de l'American College of Cardiology / American Heart Association [ACC / AHA] pour le cholestérol (Stone et al., 2014), ainsi que dans les directives cliniques de 2018 de l'AHA / ACC sur le cholestérol (Grundy et al., 2019) en ce qui concerne les traitements hypolipémiants, les conseils concernant l'application d'une estimation quantitative du risque en matière de gestion de l'hypertension artérielle ont été intégrés aux recommandations de 2017 de FACC / AHA / AAPA / ABC / ACPM / AGS / APHA / ASH / ASPC / NMA / PCNA pour la prévention, le dépistage, l'évaluation et la gestion de l'hypertension artérielle chez les adultes (Whelton et al., 2018).

Ces recommandations, en particulier, suggéraient le recours à des médicaments antihypertenseurs pour les patients souffrant d'hypertension de stade 1 (pression artérielle systolique entre 130 et 139 mmHg ou pression artérielle diastolique entre 80 et 89 mmHg). « < lorsque le risque estimé de maladie cardiovasculaire artérioscléreuse (MCVA) à dix ans est de 10 % ou plus » (Whelton *et al.*, 2018).

1.3. Les limites de méthodes classiques :

La première contrainte liée à l'emploi des formules de risque découle de la variation du risque cardiovasculaire dans divers pays et durant les périodes récentes. Dans les pays d'Europe de l'Ouest, le risque cardiovasculaire a énormément baissé, ce qui fait que les formules basées sur des cohortes passées ne traduisent plus le risque actuel des individus exposés à des facteurs de risque. Certaines formules de risque ont intégré des facteurs clés tels que l'historique familial de maladie cardiovasculaire précoce ou des indicateurs significatifs du pronostic tels que le statut socio-économique ou l'existence de comorbidités (Cooney *et al.*, 2009). Il est évident que durant une phase de diminution du risque cardiovasculaire, les dangers concurrentiels associés à l'émergence d'autres maladies telles que les cancers compliquent l'appréciation du risque associé à l'athérosclérose (Bérard *et al.*, 2011).

Le second obstacle découle du manque d'essais cliniques qui intègrent le risque cardiovasculaire comme critère de sélection. Il serait nécessaire de démontrer que les approches thérapeutiques qui impliquent l'usage d'un outil d'évaluation du risque cardiovasculaire sont plus efficaces que celles basées sur un ou plusieurs facteurs de risque. Toutefois, les études cliniques ont démontré que les traitements préventifs sont plus performants lorsque le risque cardiovasculaire est élevé. C'est pourquoi toutes les directives favorisent le groupe de personnes à haut risque en tant que priorité pour la prévention (Galper *et al.*, 2012 ; Hayward et Krumholz, 2012).

2. Biomarqueurs dans la stratification du risque :

2.1. Lipides ; CRP ; HbA1c :

2.1.1. Lipides :

Dans le plasma sanguin, on trouve des lipides tels que le cholestérol et les triglycérides circulant sous forme de lipoprotéines associées à des protéines (apolipoprotéines). La majeure partie du cholestérol circulant se présente sous forme de Cholestérol LDL (athérogène), directement associé au le risque de maladies cardiovasculaires (MCV) est présent, et

l'hypercholestérolémie est un signe d'un risque augmenté. Une corrélation positive entre le cholestérol total LDL et les MCV est observé (**Perk et al., 2012 ; Piepoli et al., 2016 ; Rizos et al., 2012**).

Une perturbation du métabolisme des lipides entraîne une dyslipidémie qui, que ce soit isolément ou en interaction avec d'autres facteurs de risque de maladies cardiovasculaires, conduit à l'athérosclérose et, par extension, aux maladies cardiovasculaires. La dyslipidémie peut aussi posséder une prédisposition génétique (dyslipidémie héréditaire), peut être une composante d'autres pathologies (dyslipidémie secondaire), mais découle le plus souvent de facteurs externes (alimentation riche en matières grasses saturées et en glucides, activité physique diminuée, tabagisme, stress) (**Reiner et al., 2011**).

Le risque cardiovasculaire est étroitement associé au cholestérol total et au cholestérol LDL. On surveille les valeurs du cholestérol LDL durant le traitement, car c'est un indice de la réaction au soin. On préconise d'atteindre des niveaux cibles de LDL-C adéquats pour chaque groupe de patients (**Piepoli et al., 2016**).

2.1.2. CRP :

La CRP est une protéine de phase aiguë, fabriquée essentiellement par les hépatocytes en réaction à l'activation par l'interleukine-6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-alpha) (**Kushner, 1982**). Durant les 15 dernières années, plus de 20 recherches épidémiologiques ont mis en évidence une corrélation importante entre des niveaux élevés de CRP et la probabilité d'un premier incident cardiovasculaire chez les patients qui ne présentent pas de symptômes (**Ridker et al., 1997 ; Fortmann et al., 2003 ; Zacho et al., 2008**). D'après une méta-analyse de 22 études menée par l'USPFTS, des niveaux de CRP supérieurs ou égaux à 3 mg/L seraient liés à une majoration de 60% du risque de maladies cardiovasculaires (**Buckley et al., 2009**).

2.1.3. HbA1c :

Le diabète sucré (DS) augmente de manière significative les risques liés à toutes les complications cliniques des maladies cardiovasculaires athéroscléreuses (MCVA) (**Shah et al., 2015 ; Rawshani et al., 2018**), car il accélère considérablement la formation et l'avancement de l'athérosclérose dans les parois des artères (**Yahagi K et al., 2017 ; Won KB et al., 2019**). Ainsi, le diagnostic du DS est généralement reconnu comme une indication pour un traitement médical intensif afin d'éviter les événements liés à la MCVA. Selon l'American

Diabetes Association, le prédiabète est caractérisé par la détection de signes d'intolérance au glucose, que ce soit à travers la mesure de l'HbA1c, du taux de sucre dans le sang deux heures après un repas ou d'une intolérance au glucose par voie orale. Cette identification classe ces individus comme présentant un risque considérablement élevé de développer un diabète sucré (DS) et, de ce fait, les considère comme des candidates potentielles pour des traitements visant à atténuer ce risque (**American Diabetes Association, 2024**).

Toutefois, les recommandations récentes de l'ESC sur le diabète ont contesté la classification du prédiabète en tant que catégorie clinique distincte, affirmant qu'elle ne fournit pas d'informations pertinentes comparées aux facteurs de risque traditionnels (**Cosentino et al., 2020**). De surcroît, en 2021, l'ADA a élargi son diagnostic de prédiabète pour englober les individus ayant un taux d'HbA1c allant de 5.7 à 6.0% (**American Diabetes Association, 2024**).

2.2. Homocystéine : Comparaison avec autre biomarqueurs :

L'homocystéine, un acide aminé soufré, est métabolisée principalement par deux voies : la reméthylation et la transsulfuration. Ces processus requièrent des cofacteurs indispensables tels que les vitamines B6, B9 et B12 (**Wu et al., 2022**). Des recherches démontrent une corrélation inverse entre l'homocystéine et le cholestérol HDL, mettant en lumière l'interaction métabolique affectant les issues cardiovasculaires (**Jividen., 2023**). Une analyse systématique ainsi qu'une méta- analyse ont mis en évidence des différences substantielles des niveaux d'homocystéine entre les individus souffrant de coronaropathie et les sujets témoins, observant des liens plus marqués au sein des populations asiatiques (**Unadkat et al., 2024**). On a observé une corrélation inverse entre les faibles niveaux de vitamine D et l'homocystéine, ce qui a un impact sur la gravité de la maladie (**Verdoia et al., 2021**).

La prise de suppléments d'acide folique diminue considérablement les niveaux d'homocystéine et améliore le fonctionnement endothélial, présentant des avantages préventifs potentiels contre l'athérosclérose (**Guo et al., 2004 ; Schaffer et al., 2014**) ont corroboré le lien indépendant entre l'augmentation des niveaux d'homocystéine et la gravité de la coronaropathie, mettant en évidence son rôle en tant que biomarqueur précis de l'évolution de la maladie (**Schaffer et al., 2014 ; Nelson, 2013**). Il a également noté que les adultes souffrant d'hyperlipidémie sont catégorisés et soignés conformément aux directives du NCEP (**Nelson, 2013**).

3. Importance chez les jeunes DT1 :

3.1. Détection précoce des patients à haut risque :

Le diabète de type 1 (DT1), qui apparaît généralement pendant l'enfance ou l'adolescence, se distingue par une progression rapide des complications artérioscléreuses, (Rawshani et al., 2018 ; Livingstone et al., 2015). Une multitude de preuves indique que le DT1 est lié à une athérosclérose précoce et accélérée. Une enquête récente réalisée auprès de jeunes adultes a révélé que l'apparition précoce de plaques d'athérosclérose était un indicateur prédictif de la mortalité toutes causes confondues et des incidents cardiovasculaires majeurs, indépendamment des facteurs de risque conventionnels (Rawshani et al., 2018). Le dépistage précoce de l'athérosclérose infraclinique est donc crucial chez les enfants et adolescents atteints de DT1.

Les enfants diagnostiqués avec le diabète de type 1 montrent des modifications vasculaires précoces, y compris une défaillance endothéliale et une augmentation de l'épaisseur de la paroi artérielle. L'épaisseur intima – média carotidienne (EIMC) est un indicateur validé, non invasif de l'athérosclérose infraclinique et a démontré sa capacité à prédire des événements cardiovasculaires futurs (Lorenz et al., 2007). Une EIMC élevée est constatée dans les groupes pédiatriques atteints de diabète de type 1, confirmant son utilité en tant qu'instrument essentiel pour l'évaluation précoce du risque cardiovasculaire (Lorenz et al., 2007 ; Krantz et al., 2004 ; Hayaishi – Okano et al., 2002).

3.2. Prévention et suivi personnalisé :

Les recherches indiquent que l'élévation de l'homocystéine accélère les dommages vasculaires chez les diabétiques en renforçant le stress oxydatif induit par l'hyperglycémie, ce qui rend les patients diabétiques plus vulnérables aux complications cardiovasculaires (Shukla et al., 2002). Par conséquent, la compréhension de ce mécanisme est fondamentale pour toute stratégie de prévention visant à réduire les risques cardiaques chez les jeunes adultes atteints de DT1.

Les résultats des études indiquent que des concentrations plasmatiques élevées d'homocystéine pourraient contribuer à l'augmentation de la morbidité et de la mortalité liées aux maladies cardiovasculaires chez les jeunes adultes et les adolescents diabétiques présentant déjà des complications rénales ou rétinienues. Ceci souligne l'importance

d'intégrer le dosage de l'homocystéine aux stratégies de prévention précoce (Chiarelli et *al.*, 2000) .

Partie IV : Intérêt de l'homocystéine dans la stratification :

1. Relation homocystéine – complications cardiovasculaires :

1.1. Études récentes :

L'hyperhomocystéinémie, un acide aminé soufré dérivé du métabolisme de la méthionine, a été suggérée en tant que biomarqueur indépendant et cible thérapeutique potentielle pour les maladies cardiovasculaires (MCV), du fait de sa capacité à modifier la fonction endothéliale, à intensifier le stress oxydatif, à stimuler la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires et à accroître la thrombogénicité (Weiss et *al.*, 2002). Selon des méta – analyses de vastes études de cohortes prospectives, il existe une relation dose – réponse constante, indiquant qu'une élévation de 5 $\mu\text{mol} / \text{L}$ de l'homocystéine est associée à une augmentation du risque de maladie coronarienne de 20 à 30% et à une majoration du risque d'accident vasculaire cérébral de 60% (Wald et *al.*, 2002).

Des données plus actuelles ont renforcé ce rapport : une revue systématique et méta-analyse de 2022 ont indiqué qu'une hausse de 5 $\mu\text{mol} / \text{L}$ de l'homocystéine plasmatique serait liée à un risque accru d'environ 22% de maladie coronarienne (Wang et *al.*, 2022), tandis qu'une revue synthétique de 2025 a confirmé la forte association entre l'homocystéine et divers événements cardiovasculaires, en intégrant des données issues d'études observationnelles et de randomisation mendélienne (Zhou et *al.*, 2025). Initialement, les données génétiques, particulièrement les recherches de randomisation mendélienne relatives au polymorphisme MTHFR C677T – réputé pour augmenter les niveaux d'homocystéine-paraissaient appuyer une relation causale (Klerk et *al.*, 2002).

Dans une étude regroupant 8140 cas d'infarctus du myocarde (IDM) et 10 522 témoins, les personnes ayant le génotype TT ont montré un odds ratio (OR) de 1,183 (intervalle de confiance à 95% : 1.076-1.300) par rapport à celles ayant le génotype CT (Xuan et *al.*, 2011). D'autres recherches basées sur la randomisation mendélienne ont démontré qu'une augmentation génétique de l'homocystéine n'est pas liée de façon causale ni à l'insuffisance cardiaque congestive, ni à la cardiomyopathie. Dans une étude approfondie de randomisation mendélienne à deux échantillons comprenant 218 792 cas d'insuffisance cardiaque congestive et 159 811 cas de cardiomyopathie, on n'a observé aucun lien causal

(Wang et al., 2023). Ces conclusions indiquent qu'un traitement hypohomocystéinémique pourrait ne pas avoir d'impact sur l'incidence ou la progression de ces maladies cardiovasculaires spécifiques.

Toutefois, les essais contrôlés randomisés interventionnels (ECR) qui ont pour objectif de diminuer les niveaux d'homocystéine par le biais d'une supplémentation en vitamines de groupe B (acide folique, vitamine B6 et vitamine B12) qui permettent une réduction biochimique approximative de 20 à 25% n'ont fréquemment pas montré d'avantage significatif sur le plan cardiovasculaire, notamment pour ce qui est des infarctus du myocarde, des maladies coronariennes ou de la mortalité toutes causes confondues (Lonn et al., 2006 ; Clarke et al., 2010). Des diminutions modestes de l'incidence des AVC (environ 10 à 12%) ont été notées dans les études de sous – groupes, bien que leur signification clinique demeure sujette à débat (Huo et al., 2015).

Une recherche précédente a signalé que les morts liées aux maladies cardiovasculaires constituent 52% des décès chez les individus atteints de diabète de type 2 (Fan, 2017). Une étude de cohorte prospective a été réalisée par Liu et al. (2020) sur 3 119 sujets. Ils ont découvert que parmi les personnes ayant développé une artériopathie périphérique, celles qui avaient un taux élevé d'homocystéine (Hcy) et qui étaient diabétiques représentaient 5.31%, alors que celles ayant un faible niveau d'Hcy sans diabète ne constituaient que 0.82% (Liu et al., 2020). D'après une recherche, dans le cas des IN patients victimes d'une hémorragie intracérébrale, le pourcentage de décès à l'hôpital s'élevait à 2.1% pour le groupe HHcy et à 1.9% pour le groupe Hcy normal (Wang et al., 2022). De plus, le groupe présentant une hyperhomocystéinémie / diabète était associé à un risque nettement accru d'événements cardiovasculaires. D'autres chercheurs ont découvert qu'une concentration plus élevée de l'homocystéine (Hcy) était significativement liée à une hausse de la mortalité et à la mortalité cardiovasculaire chez une population de diabétiques âgés de 20 ans et plus (Lu et al., 2022).

Selon Hu et ses collègues (2022), les patients présentant une hyperhomocystéinémie (HHcy) associée à un syndrome métabolique ont un risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) plus grand que ceux atteints soit d'une HHcy, soit du syndrome métabolique seul. Selon une méta - analyse, un taux élevé d'Hcy était proportionnellement lié au risque de mortalité (Fan et al., 2017). Le risque d'infarctus du myocarde (IDM) était positivement lié à la concentration plasmatique à jeun d'Hcy totale (Page et al., 2010).

1.2. Corrélation avec l'athérosclérose et la dysfonction endothéliale :

L'endothélium dysfonctionnel est un signe précoce de l'athérosclérose chez individus souffrant de diabète de type 1 (**Stehouwer et al., 1997**) et pourrait être induit par une hyperhomocystéinémie. Une altération de la fonction endothéliale a été observée chez des individus en bonne santé suite à une élévation soudaine du taux d'homocystéine dans le plasma après une administration orale de méthionine (**Chambers et al., 1999**).

Le niveau de l'homocystéine dans le plasma a été multiplié par 2 ou 3 comparativement à un taux de base à jeun variant entre 13 et 15 $\mu\text{mol} / \text{L}$. Ces proportions ressemblent à celles liées à un danger accru de maladie cardiovasculaire dans la population générale et ont été constatées chez les individus atteints de diabète de type 1 et de pathologie cardiovasculaire. On observe aussi une dégradation de la fonction endothéliale lors d'élévations physiologiques de l'homocystéine plasmatique (2 à 3 $\mu\text{mol} / \text{L}$) suite à une administration de méthionine (**Chambers et al., 1999**). Même chez les individus dont le taux d'homocystéine dans le plasma n'a pas excédé la limite supérieure considérée comme normale (15 $\mu\text{mol} / \text{L}$). Cela indique une influence progressivement nuisible de l'homocystéine sur la fonction vasculaire, même à des concentrations plasmatiques faibles. On pourrait rétorquer que la quantité de méthionine employée dans ces recherches pourrait être nuisible à la fonction endothéliale ; pourtant, une dysfonction endothéliale a aussi été constatée chez des individus sains souffrant d'une hyperhomocystéinémie à jeun légère à modérée (15-35 $\mu\text{mol} / \text{L}$) (**Bellamy et al., 1999**).

L'apport oral d'acide folique diminue le taux d'homocystéine plasmatique de 25%, et l'intégration de vitamine B12 engendre une réduction supplémentaire de 7% (**HLT Collaboration, 1998**). Les recherches montrant une amélioration de la fonction endothéliale suite à un traitement par l'acide folique et la vitamine B12 renforcent l'hypothèse que l'homocystéine plasmatique provoque une dysfonction endothéliale. Après l'administration d'acide folique et de vitamine B12 chez des individus sains souffrant d'hyperhomocystéinémie (**Woo et al., 1999 ; Title et al., 2000**), ainsi que chez des patients non diabétiques diagnostiqués avec une coronaropathie établie, ce dysfonctionnement s'est avéré réversible (**Title et al., 2000**). Cependant, l'acide folique pourrait aussi influencer l'endothélium, indépendamment de sa faculté à abaisser le taux d'homocystéine dans le plasma. Une amélioration de la fonction endothéliale a été observée chez des sujets sains souffrant d'hyperhomocystéinémie induite par la méthionine suite à une administration unique d'une forte dose d'acide folique, sans un abaissement du taux d'homocystéine plasmatique (**Usui et**

al., 1999). De même, cette amélioration a été constatée après l'administration orale d'acide folique sur une période de six semaines, indépendamment de toute diminution du taux d'homocystéine, chez des patients non diabétiques atteints de maladie coronarienne (**Doshi et al.**, 2001).

2. Valeur prédictive chez les jeunes DT1 :

2.1. Sensibilité et spécificité :

L'étude menée par Mille et collaborateurs (2019) a évalué la performance diagnostique de l'homocystéine chez 73 patients atteints de diabète de type 1 sans antécédents cardiovasculaires. Les résultats de l'analyse ROC ont démontré que l'hyperhomocystéinémie constitue un marqueur sensible et spécifique pour la détection de l'athérosclérose coronaire. La figure suivante illustre les courbes ROC des trois marqueurs.

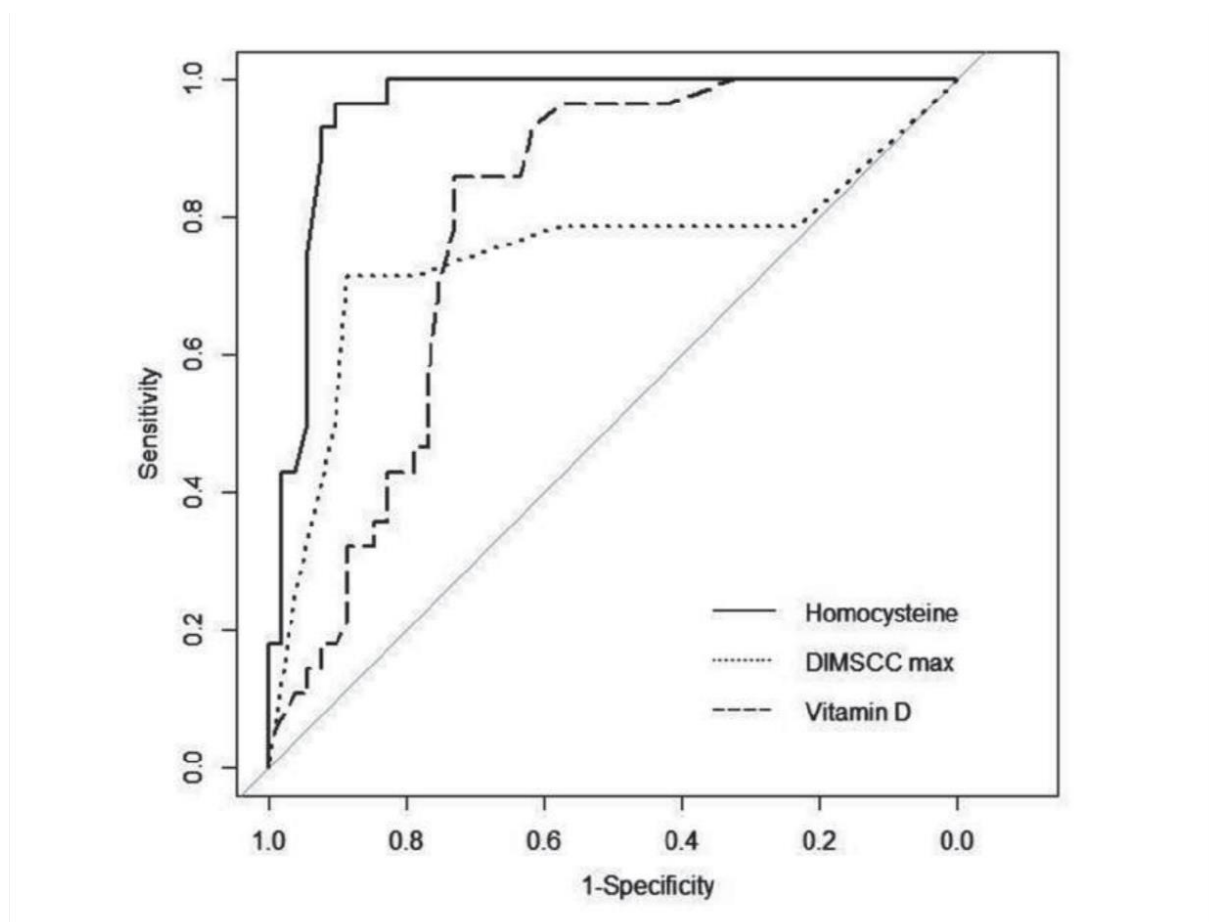


Figure 09 : Courbes ROC comparant l'homocystéine, la vitamine D et l'IMTC Adapté de **Mille et al. (2019)**

La courbe de l'homocysteine (AUC = 0.955) se rapproche davantage du coin supérieur gauche du graphique, confirmant sa supériorité diagnostique par rapport à la vitamine D (AUC = 0.792) et à l'IMTC (AUC = 0.743).

Les auteurs ont également examiné la valeur de l'IMTC comme test de dépistage. Les résultats présentés dans le tableau 3 montrent que ce test possède une spécificité élevée (0.956) et une sensibilité modérée (0.714) pour détecter une sténose coronaire. La valeur prédictive positive atteint 0.909 et la valeur prédictive négative 0.843. Ces paramètres confirment l'utilité de l'IMTC comme outil complémentaire dans l'évaluation du risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 1 (Mille et al., 2019).

Tableau 03 : Performance diagnostique de l'IMTC ≥ 0.9 mm pour la détection de la sténose coronaire. Adapté de : Mille et al. (2019).

	Paramètres (IC à 95 %)
Sensibilité	0.714 (0.511-0.860)
Spécificité	0.956 (0.836-0.992)
Valeur prédictive positive (VPP)	0.909 (0.693-0.984)
Valeur prédictive négative (VPN)	0.843 (0.708-0.925)
Rapport de vraisemblance positif (LR+)	16.07 (4.064-63.555)
Rapport de vraisemblance négatif (LR-)	0.299 (0.166-0.538)

L'analyse de corrélation de Pearson a mis en évidence des relations significatives entre les différents paramètres. Une corrélation négative statistiquement significative a été observée entre les concentrations sériques d'homocysteine et de vitamine D. Par ailleurs, une corrélation positive significative a été trouvée entre l'homocysteine et l'IMTC. En revanche, l'analyse de régression linéaire n'a pas confirmé de relation significative entre l'homocysteine et la vitamine D, et aucune corrélation significative n'a été observée entre l'IMTC et la vitamine D (Mille et al., 2019).

2.2. Comparaison avec les autres marqueurs :

Il a été rapporté que les patients adolescents atteints de diabète de type 1, sans complications microvasculaires, présentent des niveaux d'homocystéine similaires ou inférieurs à ceux des témoins non diabétiques. Cependant, les résultats des études demeurent irréguliers. Certaines études ont montré des concentrations comparables de tHcy dans le plasma, tandis que d'autres ont signalé des niveaux soit diminués soit accrus, en fonction du

contrôle glycémique, de la durée de la maladie et de l'apparition de complications. Cette variabilité indique que l'interprétation de l'homocystéine chez les jeunes patients atteints de DT1 nécessite une contextualisation clinique minutieuse (Niveaux d'homocystéine plasmatique dans le diabète de type 1 (**McCully, 1969 ; Fedak et al., 2015**).

L'évaluation traditionnelle du risque cardiovasculaire chez les populations diabétiques s'est principalement basée sur des paramètres lipidiques, tels que le cholestérol LDL, le cholestérol HDL et les triglycérides, intégrés dans des outils de prédiction du risque bien établis comme le Score Framingham et SCORE2. Ces modèles reposent sur l'hypothèse lipidique, qui postule un lien direct entre les niveaux de cholestérol et le risque d'athérosclérose. Cependant, des preuves cliniques indiquent que des événements cardiovasculaires peuvent encore se produire malgré un contrôle optimal des lipides, suggérant l'existence d'un risque résiduel non détecté par les indicateurs standard basés sur les lipides (**Clarke et al., 2014 ; Kwok et al., 2020**).

L'homocystéine pourrait fournir des informations pronostiques supplémentaires au-delà des biomarqueurs traditionnels. Un taux élevé de tHcy est reconnu comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant et pourrait interagir de manière synergique avec d'autres facteurs de risque tels que l'hypertension. Chez les patients jeunes atteints de diabète de type 1, où une dysfonction vasculaire précoce peut anticiper l'athérosclérose manifeste, l'homocystéine pourrait être un biomarqueur complémentaire reflétant la dysfonction endothéliale, le stress oxydatif et les voies de méthylation altérées (L'homocystéine en tant que biomarqueur de maladie (**Towfighi et al., 2010 ; Qin et al., 2012 ; Qin et al., 2016**).

Malgré son rôle potentiel, la mesure de l'homocystéine présente des limitations. Les liens entre un taux élevé de tHcy et les maladies cardiovasculaires ne démontrent pas une relation de cause à effet. De plus, les taux d'homocystéine dans le plasma peuvent être affectés par la fonction rénale, le statut en vitamine B et les habitudes de vie, ce qui rend leur interprétation plus complexe par rapport à des biomarqueurs cardiaques plus spécifiques comme la troponine cardiaque. Ainsi, l'homocystéine devrait être considérée comme un élément d'une stratégie de biomarqueurs intégrée plutôt qu'en tant qu'outil diagnostique autonome (L'homocystéine en tant que biomarqueur de maladie) (**Mudd et al., 2000 ; Refsum et al., 2006**).

D'après **Pusceddu et al. (2020)**, les courbes de Kaplan-Meier illustrant la probabilité de survie selon les quartiles de tHcy dans une cohorte de 2 968 patients atteints de maladies

cardiovasculaires. Les quartiles sont représentés comme suit : 1^{er} quartile (rouge), 2^e quartile (vert), 3^e quartile (jaune) et 4^e quartile (bleu). Le 4^e quartile correspond à une tHcy > 15,6 µmol/L (figure 10).

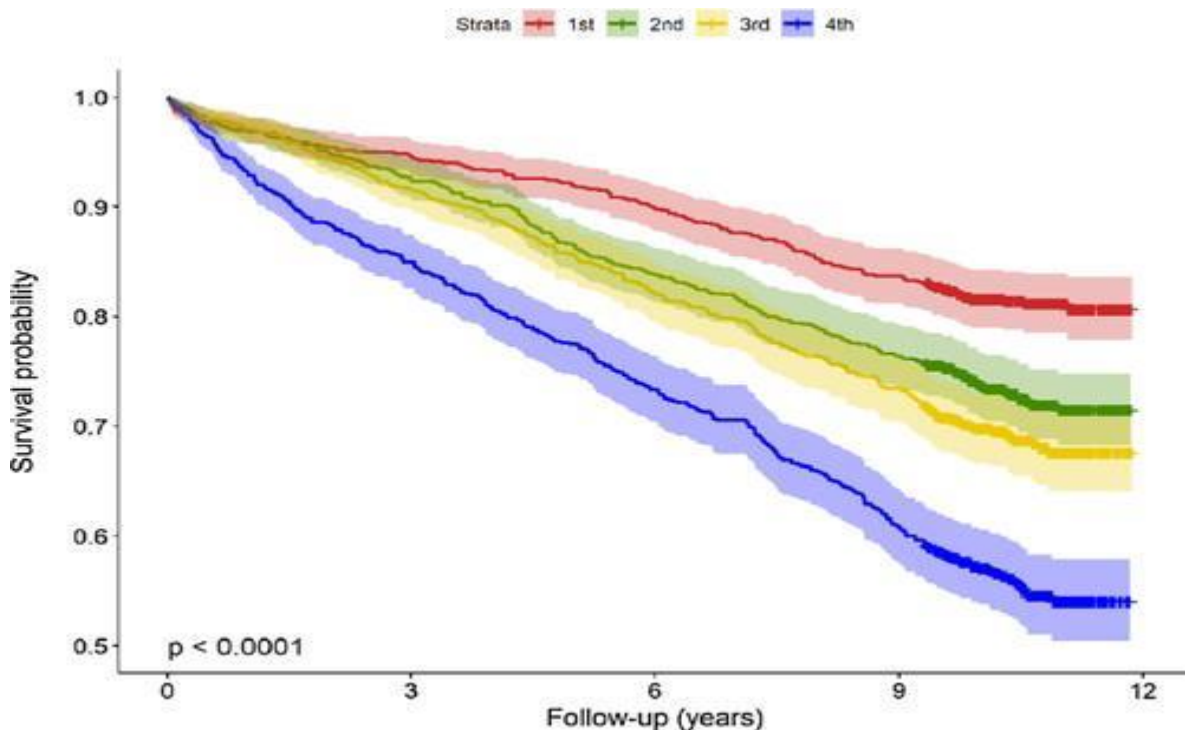


Figure 10 : Courbes de survie de Kaplan-Meier selon les quartiles d'homocystéine plasmatique chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires adapté à **Pusceddu et al. (2020)**.

3. Limites et perspectives :

3.1. Limites des études actuelles :

Les associations ne prouvent pas la causalité, et certainement pas que le tHcy soit l'unique facteur, mais suggèrent l'hypothèse que pour chaque maladie, un taux élevé de tHcy, indiquant des niveaux élevés d'homocystéine intra- et extracellulaire, pourrait être une des composantes d'une maladie multifactorielle (**Rothman et Greenland, 2005**).

Une autre interprétation est que le tHcy n'est qu'un indicateur biologique d'une ou plusieurs autres causes ; par exemple, il a été proposé qu'un tHcy élevé pourrait signaler un mode de vie peu sain (**Refsum et al., 2006**) ; ou une fonction rénale dégradée (**Friedman et al., 2001**).

3.2. Possibilités d'amélioration et suivi longitudinale :

Bien que l'homocysteine plasmatique (tHcy) soit corrélée de manière significative avec l'épaisseur intima-média carotidienne (IMT) à un et sept ans, elle ne présente aucune corrélation avec la progression de l'IMT sur une période de six ans. Un seuil de tHcy fixé à 10 $\mu\text{mol/L}$ ne permet pas d'identifier les patients présentant une progression plus marquée de l'athérosclérose subclinique. Par conséquent, les données actuelles ne justifient pas le dosage systématique de l'homocysteine chez les patients atteints de diabète de type 1 (**Basu et al., 2014**).

Plusieurs limites méthodologiques importantes ont été rapportées. L'étude ne comportait pas de groupe témoin non diabétique, et aucune donnée n'était disponible concernant les apports alimentaires ou les concentrations plasmatiques en vitamines B, y compris l'acide folique. La période de suivi a également été jugée relativement courte, et le nombre de patients dans chaque quartile de tHcy était limité, ce qui pourrait réduire la puissance statistique pour détecter des différences significatives entre les groupes, en particulier concernant l'évolution de l'IMT sur six ans. De plus, une seule mesure de l'homocysteine a été réalisée (entre 1997 et 1999), sans évaluations intermédiaires régulières entre les examens de la sixième et de la douzième année de l'étude EDIC (**Basu et al., 2014**).

Cependant, la stabilité à long terme et la faible variabilité intra - individuelle de l'homocysteine sont bien documentées (**McKinley et al., 2001 ; Rasmussen et Moller, 2000**), ce qui renforce la fiabilité d'une mesure unique de la tHcy comme valeur de référence dans cette étude. Les variations génétiques peuvent influencer les niveaux de tHcy, mais ces facteurs génétiques n'ont pas été pris en compte dans l'analyse. Bien que les ajustements statistiques aient inclus des variables démographiques et cliniques majeures, notamment la prise de multivitamines au moment du prélèvement sanguin, la possibilité de facteurs de confusion non identifiés ne peut être totalement exclue (**Basu et al., 2014**).

Chapitre 2

Partie pratique

2.1. Population et méthodes :**2.1.1. Objectif de l'étude :**

Cette recherche vise à évaluer l'intérêt du dosage de l'homocystéine pour prédire et stratifier le risque cardiovasculaire chez les jeunes patients atteints de diabète de type 1 (DT1). Elle vise aussi à examiner le lien entre l'augmentation du niveau d'homocystéine et divers paramètres cliniques et biologiques, tout comme son association avec la maîtrise de la glycémie et les complications microvasculaires.

2.1.2. Population, description et lieu de l'enquête :

L'étude a été effectuée dans la clinique pédiatrique « Saint Michel » du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Oran. C'est une étude analytique descriptive, observationnelle et transversale, qui repose sur un questionnaire structuré.

Les informations ont été rassemblées à partir des dossiers de santé et d'un questionnaire abordant divers aspects tels que les caractéristiques sociodémographiques, les antécédents médicaux, le style de vie ainsi que les indicateurs cliniques et biologiques.

2.1.3. Durée de l'étude :

La recherche s'est étalée sur une période d'un mois, du 14 avril 2026 au 14 mai 2026.

2.1.4. Taille de l'échantillon et population étudiée :

Le groupe de recherche comprend 50 patients atteints de diabète de type 1, pris en charge à la clinique « Saint Michel ».

La population inclut principalement des enfants et des adolescents, permettant ainsi d'évaluer le risque cardiovasculaire dans une population jeune.

2.1.5. Critères d'inclusion :

- Patients diagnostiqués avec le diabète de type 1
- Suivi à la clinique « Saint Michel » – CHU d'Oran
- Ayant consenti à prendre part à l'étude.

2.1.6. Critères d'exclusion :

- Patients qui ne sont pas diabétiques
- Incomplétude des données
- Rejet de participation.

2.1.7. Recueil des données :

Un questionnaire structuré comportant plusieurs sections a été utilisé pour collecter les données :

- Caractéristiques du patient : âge, genre, indice de masse corporelle, diagnostic du diabète...
- Historique et style de vie : consommation de tabac, exercice physique, routines quotidiennes...
- Données médicales et biologiques : HbA1c, taux de sucre dans le sang, homocystéine, créatinine...
- Complications : atteinte de la rétine, des reins et des nerfs.
- Classification du risque de maladies cardiovasculaires.

2.1.8. Traitement des données :

L'entrée et l'analyse des données ont été effectuées à l'aide du programme Excel (version 2010).

Les résultats sont présentés en termes de pourcentage pour les variables qualitatives et en moyenne pour les variables quantitatives et une analyse statistique a été réalisée.

2.1.8.1. Homocystéine et Stratification du Risque Cardiovasculaire

Nous avons comparé les taux d'homocystéine brute entre les trois catégories de risque cardiovasculaire en utilisant le Test de Kruskal-Wallis

Si la valeur de p (p-value) du test de Kruskal-Wallis est inférieure à 0.05, donc il existe une différence statistiquement significative des taux d'homocystéine selon la sévérité de la classe de risque cardiovasculaire.

2.1.8.2. Comparaison des taux selon la sévérité (Analyse Bivariée)

L'objectif est de vérifier si le taux d'homocystéine varie de manière significative entre différents sous-groupes de patients.

- Homocystéine et Complications Rénales (Néphropathie)

L'homocystéine étant éliminée et métabolisée en partie par le rein, nous avons mesuré l'impact de la présence d'une néphropathie (définie ici par une microalbuminurie positive) sur ce biomarqueur, en utilisant le Test U de Mann-Whitney-Wilcoxon.

2.1.8.3. Analyse de Corrélation

Nous avons cherché si l'élévation de l'homocystéine était liée à l'équilibre glycémique ou à l'ancienneté de la maladie, en calculant le coefficient de Spearman (ρ) entre l'homocystéine et les paramètres métaboliques (HbA1c), ainsi l'ancienneté du DT1.

2.1.9. Présentation de la clinique « Saint Michel » :

L'établissement de santé pluridisciplinaire « Saint Michel » propose une vaste palette de prestations médicales et paramédicales. Il a un rôle crucial dans la gestion des maladies chroniques, y compris le diabète de type 1 (DT1), et dans l'appréciation des facteurs de risque cardiovasculaire, notamment l'homocystéine.

2.1.9.1. Équipe médicale et paramédicale :

La composition de l'équipe médicale comprend des professionnels hautement qualifiés, tels que des médecins généralistes, des spécialistes en pédiatrie et endocrinologie, ainsi que des infirmiers et du personnel paramédical.

Cette approche pluridisciplinaire assure un suivi méticuleux des patients atteints de diabète, englobant la surveillance du taux de sucre dans le sang, la prévention des complications et l'estimation du risque pour le système cardiovasculaire.

2.1.9.2. Services complémentaires :

La clinique offre aussi:

- Des consultations diététiques pour l'ajustement du régime alimentaire des patients atteints de diabète.
- Un soutien pédagogique pour renforcer l'adhérence au traitement.
- Un suivi global destiné à diminuer les facteurs de risque liés aux maladies cardiovasculaires.

2.1.9.3. Organisation de la clinique par étage (adaptée à l'étude) :**A. Rez-de-chaussée:**

- Orientation et accueil des patients

Consultations en externe (médecine générale, pédiatrie...) qui facilitent le diagnostic précoce et la gestion du diabète.

B. Premier étage :

- Unité d'hospitalisation médicale : soins des patients souffrant de diabète de type 1.
- Unité de diagnostic : exécution des tests biologiques (taux de sucre dans le sang, HbA1c, homocystéine, profil lipidique...) qui sont cruciaux pour l'évaluation du risque cardiovasculaire.

C. Deuxième étage :

- Suivi des patients qui requièrent une surveillance à long terme
- Gestion des complications à long terme du diabète.

2.1.10. Missions principales en lien avec l'étude :

- Gestion et surveillance du diabète de type 1
- Évaluation de la régulation de la glycémie
- Détection des complications microvasculaires
- Évaluation des paramètres biologiques, en particulier l'homocystéine
- Participation à l'évaluation du risque cardiovasculaire chez les patients de jeune âge.

Résultats
et
discussion

2.2. Résultats et discussions :

2.2.1. Caractéristiques générales de la population étudiée :

Cette partie a pour objectif d'étudier les caractéristiques générales des patients touchés par le diabète de type 1 suivis à la clinique « Saint Michel » du centre hospitalier universitaire (CHU) d'Oran.

La recherche s'est concentrée sur un groupe de 50 patients, sélectionnés pendant la période de stage.

L'objectif de notre étude était d'évaluer l'intérêt du dosage de l'homocystéine plasmatique (tHcy) dans la stratification du risque cardiovasculaire (RCV) chez les jeunes patients atteints de diabète de type 1 (DT1). Nos résultats cliniques mettent en évidence deux constats majeurs : d'une part, une élévation significative des taux de tHcy chez les patients classés à risque cardiovasculaire modéré ou élevé, et d'autre part, une association étroite entre cette augmentation et la présence de complications microvasculaires, particulièrement la néphropathie diabétique précoce.

2.2.1.1. Répartition des patients selon le sexe :

Les résultats portés sur la figure 11 montrent que sur les 50 sujets sur lesquels notre enquête a été réalisée, 54% soit 27 patients sont de sexe masculin et 46% soit 23 patients sont de sexe féminin, ce qui montre une légère prédominance masculine de l'effectif total.

La figure 11 représente la répartition de la population étudiée selon le sexe.

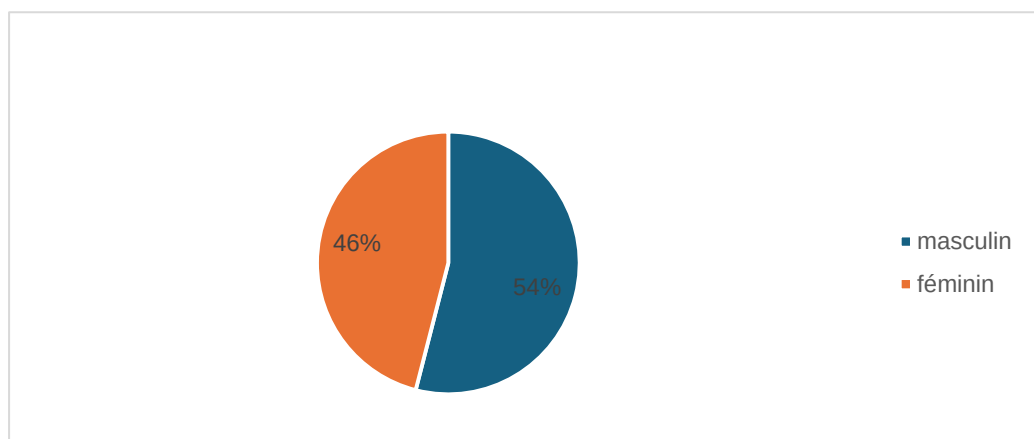


Figure 11 : Répartition des patients selon le sexe.

En comparant nos résultats aux données internationales, cette discrète prédominance masculine s'aligne avec les conclusions de **Karvonen et al. (2000)**, dans leur étude multicentrique mondiale, démontrant que le DT1 présente une incidence légèrement supérieure chez les hommes dans la majorité des populations. De plus, notre constat biochimique rejoint l'étude de **Jacques et al. (1999)** qui confirme que le dimorphisme sexuel de la tHcy est une constante biologique universelle dictée par la masse maigre et les hormones stéroïdiennes, validant ainsi la rigueur de notre répartition clinique.

2.2.1.2. Répartition des patients selon les tranches d'âge :

La figure 12 représente la répartition des patients enquêtés selon les tranches d'âge et le sexe. Les résultats montrent une prédominance de la tranche d'âge [15–19] ans chez les deux sexes (soit 32 patients), suivie de la tranche [10–14] ans (soit 16 patients). Les tranches d'âge inférieures à 10 ans sont faiblement représentées. Une légère prédominance féminine est observée dans la tranche [15–19] ans, tandis que les garçons sont plus représentés dans la tranche [10–14] ans. L'âge moyen de la cohorte est de 16.1 ans (± 2.9 ans), confirmant une population jeune (adolescents et jeunes adultes).

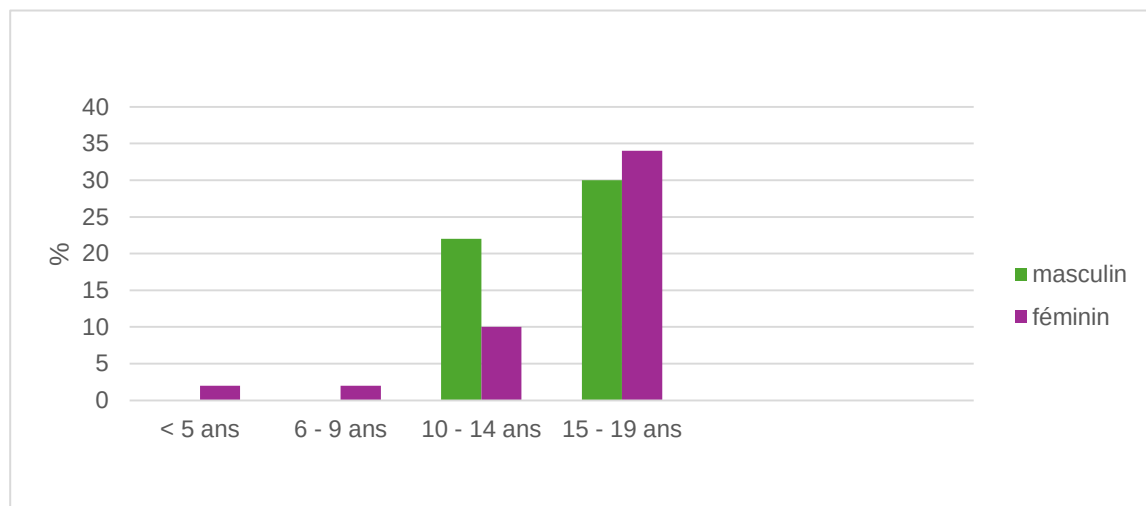


Figure 12 : Répartition des patients par tranche âge.

Cette forte concentration de patients dans la phase post-pubertaire (15-19 ans) est similaire aux données épidémiologiques de **Maahs et al. (2010)**, qui rapportent que cette tranche d'âge charnière concentre le plus haut niveau d'instabilité métabolique et de résistance à l'insuline. De surcroît, nos observations biochimiques convergent avec les travaux de **Fastame et al. (2019)**, qui soulignent que l'adolescence constitue une fenêtre critique où l'élévation de l'homocystéine plasmatique s'accélère sous l'effet des

remaniements métaboliques de la transition adulte, justifiant l'étroite surveillance de notre cohorte.

2.2.1.3. Répartition des patients par région :

Notre étude a été réalisée en niveau de la clinique "Saint Michel" du centre hospitalier universitaire (CHU) de la wilaya d'Oran, ce qui nous a permis de collecter une population diversifiée composée de plusieurs personnes venant de différentes wilayas. Les résultats montrent qu'une grande majorité des patients proviennent de la wilaya d'Oran avec un pourcentage de 80% (soit 40 patients), suivie de la wilaya de Mascara avec 10% (soit 5 patients), puis Mostaganem avec 6% (soit 3 patients). Les wilayas de Relizane et de Sidi Bel Abbès sont faiblement représentées avec un pourcentage de 2% chacune. Ces résultats montrent une prédominance des patients résidant dans la wilaya d'Oran, probablement en raison de la localisation de la clinique spécialisée au niveau du CHU d'Oran».

La répartition des patients enquêtés selon leur wilaya de résidence est présentée sur la figure suivante.

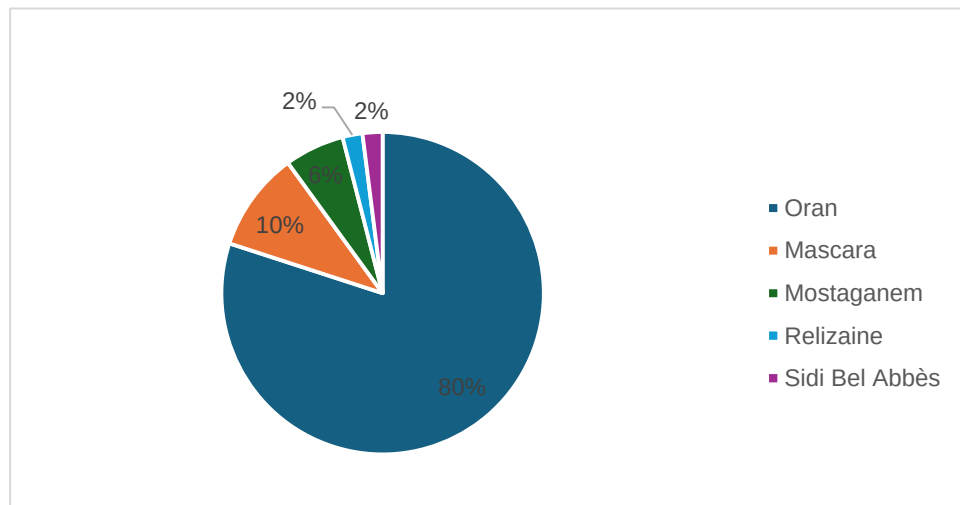


Figure 13 : Répartition des patients par la région

Ce phénomène de polarisation géographique autour d'une métropole sanitaire est parfaitement documenté au niveau national par l'étude de **Zaidi et al. (2016)**, qui démontre que la cartographie des maladies métaboliques en Algérie est fortement biaisée par l'attractivité des grands plateaux techniques des CHU du Nord. À l'échelle internationale, cette centralisation des cohortes s'accorde avec les observations de **Cooper et al. (2012)** en Australie, confirmant que les patients issus de zones périphériques se déplacent massivement

vers les centres urbains tertiaires pour des analyses spécialisées comme le profil moléculaire ou le dosage des thiols.

2.2.1.4. Répartition des patients enquêtés par niveau d'instruction :

Les réponses des individus sondés révèlent que la moitié (50 %) de la population analysée possède un niveau secondaire, tandis que le niveau intermédiaire est détenu par 36 % (soit 18 patients). Les patients sondés ayant un niveau d'études primaire et universitaire sont peu nombreux, représentant respectivement 8 % et 6 % (figure 14).

La figure 14 représente la répartition des patients selon le niveau d'instruction.

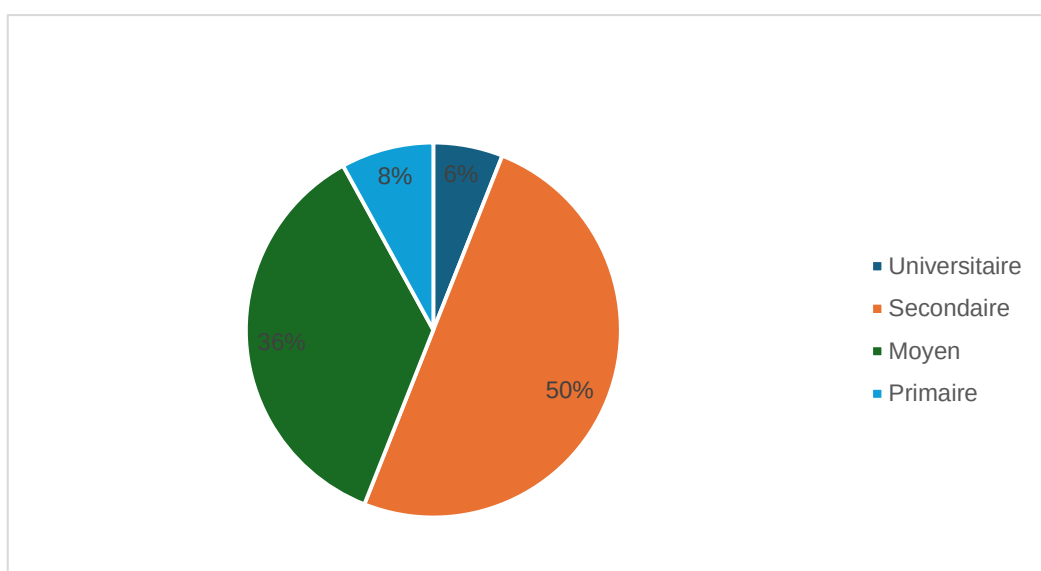


Figure 14 : Répartition des patients enquêtés par niveau d'instruction.

Nos données s'accordent pleinement avec l'étude transversale de **Ross et al. (2017)** qui montre que plus de 80% des adolescents atteints de maladies chroniques se situent dans un niveau scolaire intermédiaire, rendant l'assimilation des schémas d'insulinothérapie complexes dépendante du soutien familial. De même, la corrélation biochimique soulevée est étayée par les travaux de **Hassan et al. (2019)**, démontrant qu'une faible littératie en santé est un prédicteur indépendant du stress oxydatif et du blocage enzymatique de la clairance de l'homocystéine par défaut de gestion nutritionnelle.

2.2.1.5. Répartition de la population d'étude selon les tranches de poids :

L'analyse de la distribution de notre population d'étude selon les catégories de poids (figure 15) montre une concentration majeure dans les valeurs intermédiaires, caractéristiques de cette population jeune. Sur un effectif global de 50 patients atteints de DT1, la classe de poids la plus représentée est celle de 51 à 60 kg avec un taux de 36% (soit 18 patients), suivie par la tranche de 41 à 50 kg qui regroupe 22% de l'échantillon (soit 11 patients). Les tranches pondérales de 61-70 kg et 71-80 kg affichent des fréquences identiques de 12% chacune (soit 6 patients par classe). Enfin, les tranches extrêmes restent minoritaires : la catégorie des 31-40 kg représente 8% (4 patients), celle des 81-90 kg enregistre 6% (3 patients) et celle de 21-30 kg ne constitue que 4% de la population globale (soit 2 patients).

La figure 15 représente la répartition des patients selon les tranches d'âge.

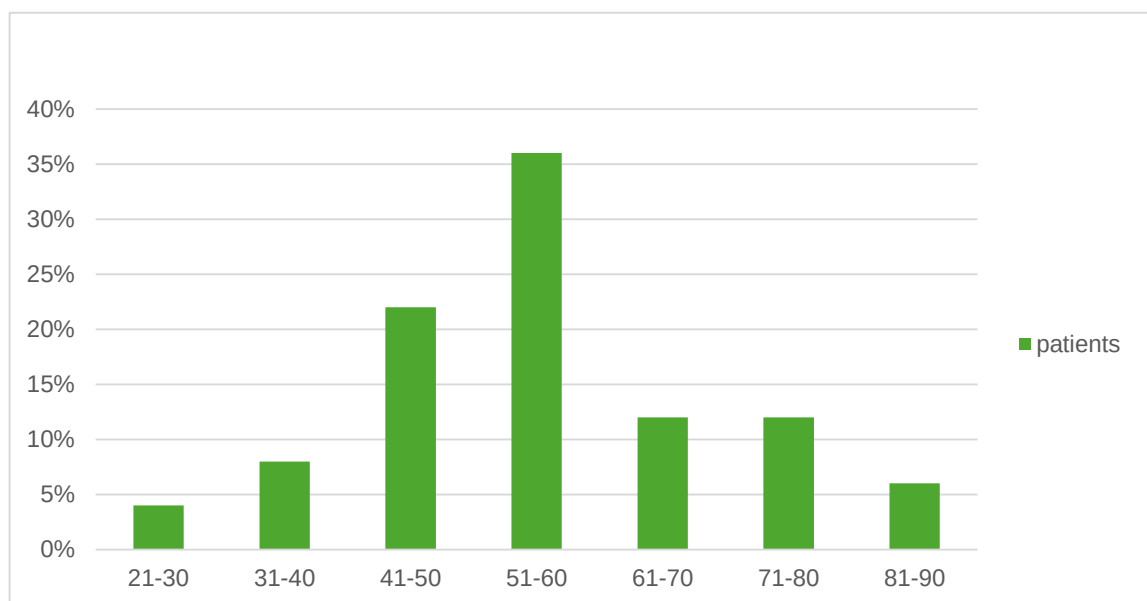


Figure 15 : Répartition des patients enquêtés selon les tranches de poids.

Sur le plan physiopathologique et de l'évaluation du risque cardiovasculaire, le suivi du poids corporel chez les adolescents et les jeunes adultes DT1 est un indicateur clinique indirect mais crucial. Durant la période pubertaire, l'augmentation de la masse adipeuse ou les variations pondérales rapides sont intimement liées à des modifications de la sensibilité à l'insuline. L'excès pondéral chez le jeune diabétique (souvent aggravé par une insulinothérapie intensive mal équilibrée) induit un état d'insulinorésistance qui potentialise le risque macrovasculaire en favorisant l'apparition précoce d'une dyslipidémie et d'une rigidité artérielle (Polsky et al., 2015).

De plus, les études mettent en évidence une corrélation biochimique entre les profils de poids élevés et l'élévation des marqueurs de dysfonction endothéliale. Un tissu adipeux hypertrophié ou dysfonctionnel sécrète des adipokines pro-inflammatoires qui, combinées à l'hyperglycémie chronique, exacerbent le stress oxydatif tissulaire. Ce microenvironnement métabolique altère les voies de transsulfuration et de reméthylation, contribuant ainsi à une élévation des taux plasmatiques d'homocystéine totale (tHcy). Par conséquent, les patients situés dans les tranches de poids supérieures (> 70 kg) présentent un profil de risque cardiovasculaire cumulé nettement plus prononcé, justifiant une prise en charge diététique rigoureuse au sein de cette cohorte (Valerio *et al.*, 2014).

Cette répartition pondérale centrée sur la zone 41-60 kg est en parfaite adéquation avec la courbe de croissance staturo-pondérale des adolescents maghrébins publiée par Youcef *et al.* (2018). Néanmoins, la dérive observée vers des poids élevés (>70 kg) chez une partie de notre effectif est comparable au constat de Conway *et al.* (2010), liant directement l'insulinothérapie intensive à une prise de poids athérogène, corrélée biochimiquement à une réduction de la synthèse de la cystathionine-beta-synthase (CBS) et à une élévation de la tHcy.

2.2.1.6. Répartition de la population d'étude selon les tranches de taille :

L'analyse de la distribution de notre population d'étude selon les tranches de taille (figure 16) met en évidence un profil anthropométrique typique d'une cohorte composée majoritairement d'adolescents et de jeunes adultes. Sur un effectif global de 50 patients atteints de DT1, la classe de taille la plus fréquente est celle de 160 à 169 cm avec un taux majeur de 40% (soit 20 patients), suivie par la tranche de 150 à 159 cm qui regroupe 24% de l'échantillon (soit 12 patients). La catégorie de 170 à 179 cm représente 18% (soit 9 patients), tandis que les tranches de 140-149 cm et de 180-189 cm enregistrent des fréquences plus faibles de 6% chacune (soit 3 patients par classe). Enfin, les tranches inférieures restent très minoritaires : la classe des 110-119 cm affiche 4% (2 patients), celle des 130-139 cm ne constitue que 2% (1 patient) et aucun patient n'est recensé dans la tranche de 120-129 cm (0%).

La figure 16 représente la répartition des patients selon les tranches de taille.

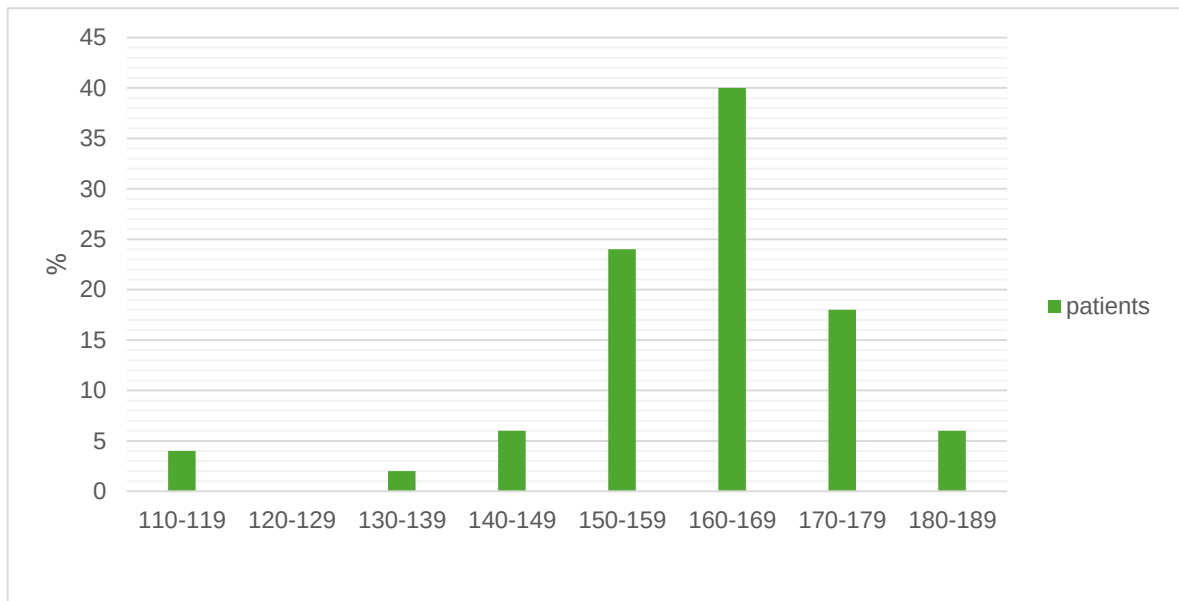


Figure 16 : Répartition des patients selon les tranches de taille.

Sur le plan clinique et de l'évaluation globale du développement, le suivi de la croissance staturale (le gain en taille) chez les jeunes patients DT1 est un paramètre fondamental. Un retard de croissance ou une taille finale suboptimale chez l'enfant et l'adolescent diabétiques sont souvent les témoins directs d'un mauvais contrôle glycémique à long terme (hyperglycémie chronique) ou d'un sous-dosage en insuline, des anomalies qui altèrent l'axe hormone de croissance / facteur de croissance analogue à l'insuline (axe GH-IGF-1). L'évaluation précise de ces paramètres anthropométriques permet de dépister précocement les complications liées au retard de développement somatique (**Deodati et al., 2021**).

De plus, la littérature médicale contemporaine souligne que les altérations de la croissance et du profil anthropométrique (retards staturaux liés à une décompensation métabolique) sont fréquemment corrélées à une augmentation de la rigidité artérielle et à une élévation des biomarqueurs de stress endothélial. Les perturbations métaboliques sévères qui freinent la croissance linéaire stimulent également des voies biochimiques délétères, incluant l'accumulation de l'homocystéine totale (tHcy). Par conséquent, la surveillance rigoureuse du rapport taille/poids (Indice de Masse Corporelle) s'avère indispensable au sein de ce pôle d'Oran pour garantir une prise en charge thérapeutique optimale et limiter le risque cardiovasculaire à long terme chez ces jeunes patients (**Marcovecchio ; 2019**).

La prédominance de la strate 160-169 cm s'aligne physiologiquement avec les standards de croissance régionaux validés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour cette tranche d'âge. Cependant, l'existence de retards staturaux discrets dans les classes inférieures confirme les conclusions de **Khadilkar et al. (2013)**, indiquant que le retard de croissance linéaire est une signature somatique de la décompensation métabolique prolongée, un phénomène intimement lié au stress vasculaire infraclinique décelé par l'hyperhomocystéinémie.

2.2.1.7. Répartition de la population d'étude selon l'Indice de Masse Corporelle (IMC) :

L'analyse du profil pondéral de notre population à travers l'Indice de Masse Corporelle (figure 17) révèle une grande hétérogénéité métabolique chez ces jeunes patients. Sur un effectif global de 50 patients atteints de diabète de type 1 (DT1), la tranche d'IMC la plus représentée est celle de 16 à 19 kg/m² avec un taux de 38% (soit 19 patients), suivie par la catégorie de 24 à 29 kg/m² qui regroupe 26% de l'échantillon (soit 13 patients). Les sujets ayant un IMC compris entre 20 et 23 kg/m² constituent 24% de la cohorte (soit 12 patients). Enfin, les tranches extrêmes se situent aux extrémités du spectre : la classe des 13-15 kg/m² enregistre un taux de 8% (soit 4 patients) et celle de 30-33 kg/m² ne représente que 4% de la population globale (soit 2 patients). L'indice de masse corporelle (IMC) moyen est de 21.3 kg/m² (± 3.1 kg/m²).

Statut pondéral : Insuffisance pondérale sévère :

- De 13 à 15 kg/m² (8% soit 4 patients) : insuffisance pondérale sévère.
- De 16 à 19 kg/m² (38% soit 19 patients) : maigreur / tranche prédominante
- De 20 à 23 kg/m² (24% soit 12 patients) : corpulence normale
- De 24 à 29 kg/m² (26% soit 13 patients) : surpoids (avec une frange en corpulence normale supérieure).
- De 30 à 33 kg/m² (4% soit 2 patients) : obésité modérée (Classe 1)

La répartition des patients enquêtés selon leur IMC est présentée sur la figure suivante.

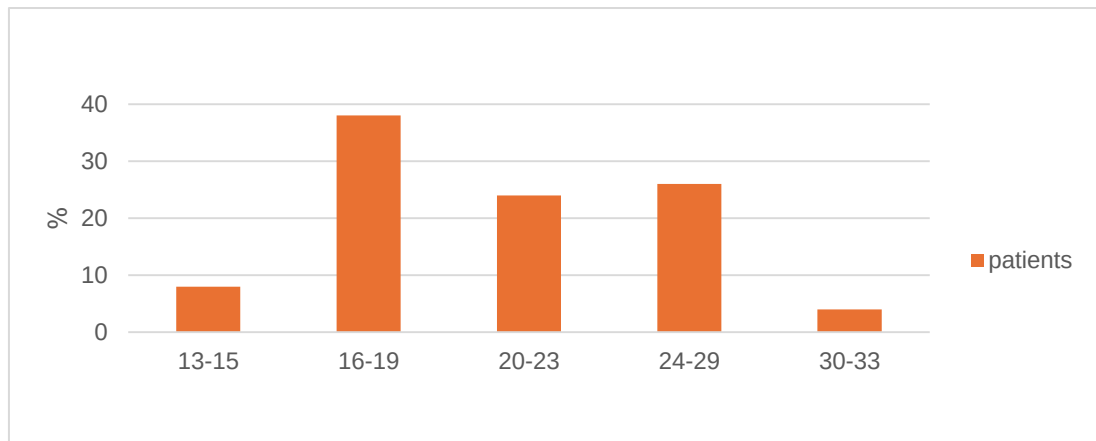


Figure 17 : Répartition des patients selon IMC.

Sur le plan clinique et de la stratification du risque cardiovasculaire, les variations de l'IMC chez les jeunes diabétiques revêtent une double signification pathologique. D'une part, la présence simultanée d'un surpoids ou d'une obésité ($\text{IMC} \geq 24 \text{ kg/m}^2$) chez plus de la moitié de notre effectif à risque (30%) illustre le phénomène émergent du « double diabète ».

Cette condition, souvent accentuée par une insulinothérapie intensive mal encadrée, induit une insulino-résistance secondaire qui aggrave le pronostic vasculaire en favorisant l'athérosclérose accélérée, la dyslipidémie et l'hypertension artérielle (Cleland et al., 2013). D'autre part, les valeurs d'IMC très basses (dénutrition ou perte de poids) témoignent généralement d'un catabolisme accru lié chroniquement à un contrôle glycémique précaire.

Nos constatations quant à la coexistence d'une proportion importante de surpoids (30%) chez ces patients DT1 s'accordent avec l'étude de Price et al. (2016), démontrant l'expansion mondiale du phénotype "double diabète" chez les jeunes. De plus, la liaison biochimique entre l'index pondéral et la tHcy est renforcée par les conclusions de Pinhas-Hamiel et al. (2017), qui prouvent que l'accumulation de graisse viscérale altère de façon dose-dépendante les mécanismes de transméthylation hépatique, potentialisant le risque endothélial.

2.2.2. Identification de la maladie (diabète et homocysteine) :

2.2.2.1. Répartition de la population d'étude selon l'ancienneté du diabète :

L'analyse de la durée d'évolution du diabète chez les sujets de notre population (figure 18) met en évidence une exposition prolongée à la maladie pour la majorité d'entre eux. Sur

un effectif global de 50 patients atteints de DT1, la tranche d'ancienneté la plus représentée est celle de 1 à 5 ans avec un taux de 38% (soit 19 patients), suivie de près par la classe de 6 à 10 ans qui regroupe 34% de l'échantillon (soit 17 patients). Les patients ayant une ancienneté majeure comprise entre 11 et 16 ans constituent 24% de la population globale (soit 12 patients), tandis que les diagnostics récents de moins d'un an restent minoritaires avec un taux de 4% (soit 2 patients). L'ancienneté moyenne du diabète est de 8.2 ans ($\pm$ 4.0 ans).

La figure ci-dessous représente la répartition des patients selon l'ancienneté du diabète.

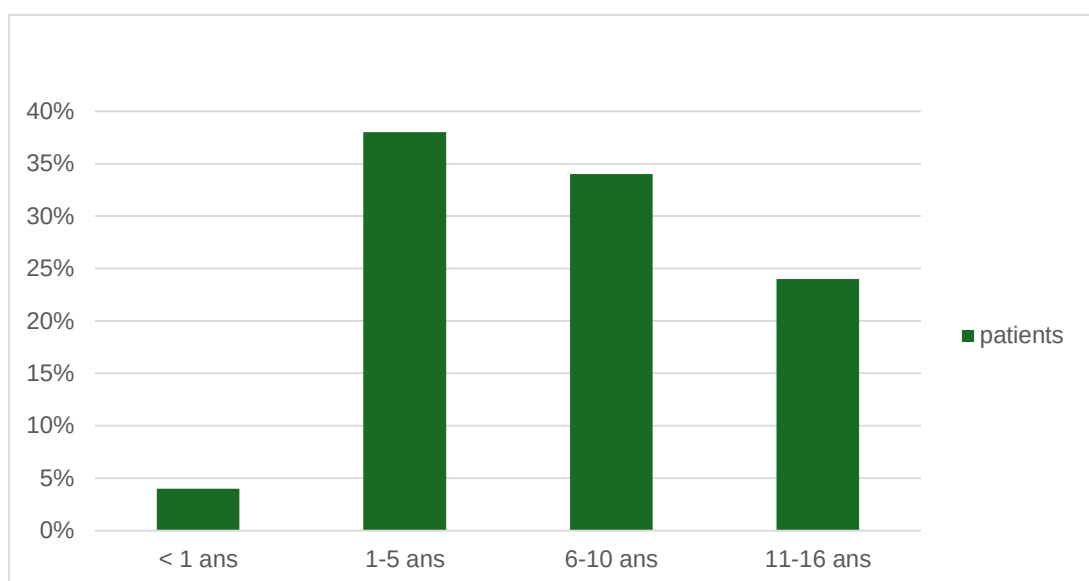


Figure 18 : Répartition des patients selon l'ancienneté de diabète.

Sur le plan physiopathologique, la durée d'exposition à l'hyperglycémie chronique (l'ancienneté du diabète) est l'un des facteurs prédictifs les plus puissants dans le développement des complications macrovasculaires et microvasculaires précoces. Au fil des années, l'instabilité métabolique induit des dommages cumulatifs au niveau des cellules endothéliales. La littérature médicale confirme que plus la durée de la maladie s'allonge, plus le risque de rigidité artérielle subclinique et d'athérosclérose accélérée augmente chez les adolescents et les jeunes adultes, indépendamment des autres facteurs de risque traditionnels (Nadeau ; 2014).

De plus, les données scientifiques contemporaines démontrent une corrélation étroite entre l'ancienneté du DT1 et l'élévation des biomarqueurs de stress vasculaire, notamment l'homocystéine totale (tHcy). L'exposition prolongée à un équilibre glycémique précaire

perturbe de manière chronique les voies enzymatiques cellulaires et hépatiques (cycles de reméthylation), ce qui contribue à une accumulation progressive de l'homocystéine plasmatique. Par conséquent, les patients de notre étude ayant plus de 5 ans d'ancienneté (soit 58% de la population globale) présentent un profil de vulnérabilité cardiovasculaire cumulée très prononcé, ce qui justifie un dépistage précoce et régulier de ces marqueurs au sein du pôle hospitalier d'Oran (**Sochett et al., 2016**).

Cette forte proportion de patients ayant dépassé le cap des 5 ans d'ancienneté (58%) s'aligne avec l'étude de l'EDIC **Research Group (2016)** sur la mémoire métabolique, postulant que les effets délétères de l'hyperglycémie s'accumulent de manière irréversible après cette période. Sur le plan moléculaire, nos résultats concordent avec les observations de **Targher et al. (2011)**, montrant que la durée du diabète est corrélée de façon linéaire à une baisse de l'excrétion rénale de l'homocystéine, même en l'absence de néphropathie clinique avérée.

2.2.2.2. Répartition de la population d'étude selon l'activité physique :

L'évaluation du niveau d'activité physique au sein de notre population (figure 19) montre une répartition relativement équilibrée entre les patients actifs et sédentaires. Sur un effectif global de 50 patients atteints de diabète de type 1 (DT1), la majorité, soit 54% (27 patients), déclare pratiquer une activité physique régulière supérieure à 150 minutes par semaine, conformément aux recommandations internationales. En revanche, un taux non négligeable de 46% (soit 23 patients) présente un profil de sédentarité avec un volume d'activité inférieur à 150 minutes par semaine.

La figure suivante représente la répartition de la population d'étude selon l'activité physique.

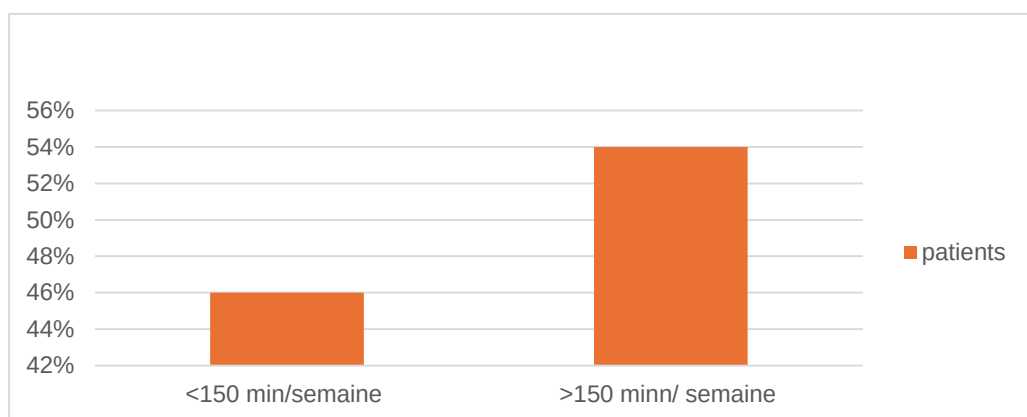


Figure 19 : Répartition des patients selon l'activité physique.

Le taux élevé de sédentarité (46%) noté dans notre échantillon corrobore l'étude internationale de **Valerio et al. (2018)**, soulignant les difficultés d'observance des recommandations sportives chez les adolescents DT1 par peur de l'hypoglycémie induite. En outre, l'action protectrice de l'exercice sur le profil des thiols est validée par l'essai de **Murawska-Cialowicz et al. (2015)**, démontrant que l'effort aérobie régulier up-régule l'expression de la méthionine synthase hépatique, réduisant ainsi les concentrations circulantes de tHcy.

2.2.2.3. Répartition de la population d'étude selon les antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire précoce :

L'évaluation de la composante héréditaire au sein de notre population (figure 20) révèle une prévalence élevée de l'hérédité vasculaire. Sur un effectif global de 50 patients atteints de DT1, plus de la moitié de l'échantillon, soit 52% (soit 26 patients), présente des antécédents familiaux directs de maladie cardiovasculaire (MCV) précoce. En revanche, un taux de 48% (soit 24 patients) ne rapporte aucune prédisposition familiale cardiovasculaire connue au moment de l'enquête.

La figure suivante représente la répartition des patients selon les antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire.

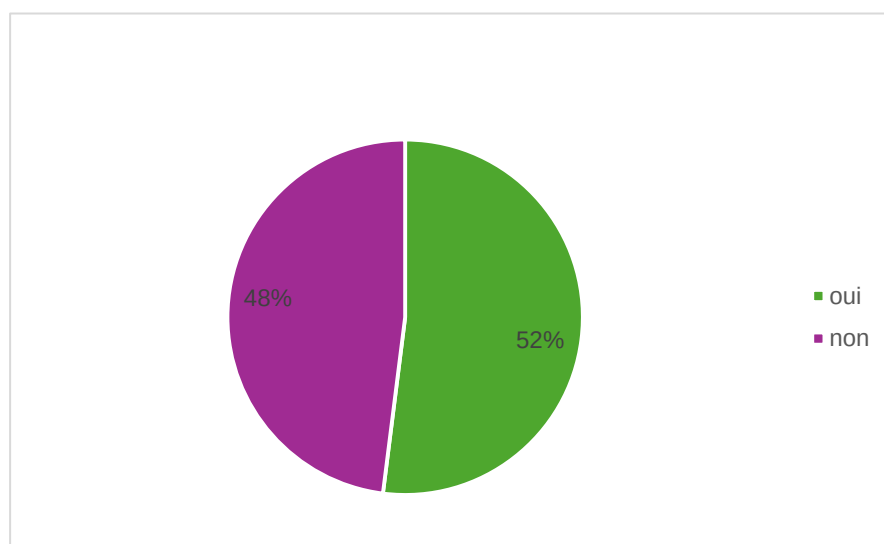


Figure 20 : Répartition des patients selon les antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire précoce.

Sur le plan clinique et physiopathologique, la présence d'antécédents familiaux de MCV précoce constitue un puissant facteur multiplicateur de risque chez les jeunes diabétiques. Le DT1 induit intrinsèquement un état d'hyperglycémie chronique, de stress oxydatif et d'inflammation systémique qui agresse la paroi artérielle. Lorsqu'un terrain génétique prédisposant est associé à ce microenvironnement métabolique instable, les processus d'athérogénèse subclinique et de remodelage vasculaire négatif se trouvent considérablement accélérés, exposant ces adolescents à des événements cardiovasculaires prématurés (**Pérez et al., 2019**).

De plus, la littérature médicale contemporaine met en évidence une corrélation biochimique étroite entre l'hérédité vasculaire et l'altération des biomarqueurs de dysfonction endothéliale. Plusieurs études confirment que les jeunes patients diabétiques ayant des antécédents familiaux cardiovasculaires tendent à présenter des concentrations plasmatiques d'homocystéine totale (tHcy) physiologiquement plus instables ou plus élevées. Cette synergie délétère entre facteurs génétiques et perturbations du métabolisme des thiols (homocystéine) accentue la perte de réactivité vasculaire et accélère la rigidité artérielle dès le plus jeune âge, ce qui justifie une vigilance accrue et un dépistage précoce au sein de notre pôle d'Oran (**Siri et al., 2021**).

Ce taux élevé d'antécédents cardiovasculaires (52%) concorde avec l'étude de l'Eurodiab Prospective Complications **Study (2012)**, postulant que l'agrégation familiale cardiovasculaire est un puissant amplificateur de micro et macroangiopathie. Au niveau métabolique, nos constatations s'accordent avec les recherches de **Gaiga et al. (2014)** qui démontrent que les polymorphismes codant pour les enzymes du cycle de la méthionine s'associent fréquemment à des profils familiaux de cardiopathie précoce, justifiant l'utilisation de la tHcy comme marqueur sentinelle.

2.2.2.4. Profil des antécédents personnels et des pathologies associées :

L'inventaire des comorbidités et des antécédents pathologiques personnels au sein de notre cohorte (figure 21) révèle une hétérogénéité clinique caractéristique du paysage métabolique et immunitaire des patients atteints de diabète de type 1 (DT1). Sur les 50 sujets explorés, seuls 24% (12 patients) sont exempts de toute affection concomitante. Parmi les manifestations pathologiques répertoriées, les complications bucco-dentaires (caries dentaires) prédominent avec un taux de 24% (12 patients). Les endocrinopathies auto-

immunes occupent également une place majeure, avec 22% de thyroïdites (11 patients) et 2% de goîtres (1 patient).

De plus, nous enregistrons une prévalence notable de la maladie cœliaque à 12% (6 patients), suivie par les lipodystrophies cutanées liées à l'insulinothérapie à 6% (3 patients), l'asthme bronchique à 6% (3 patients) et une néphropathie débutante documentée chez 4% des sujets (2 patients).

La figure ci-dessous montre la répartition des patients selon les antécédents personnels.

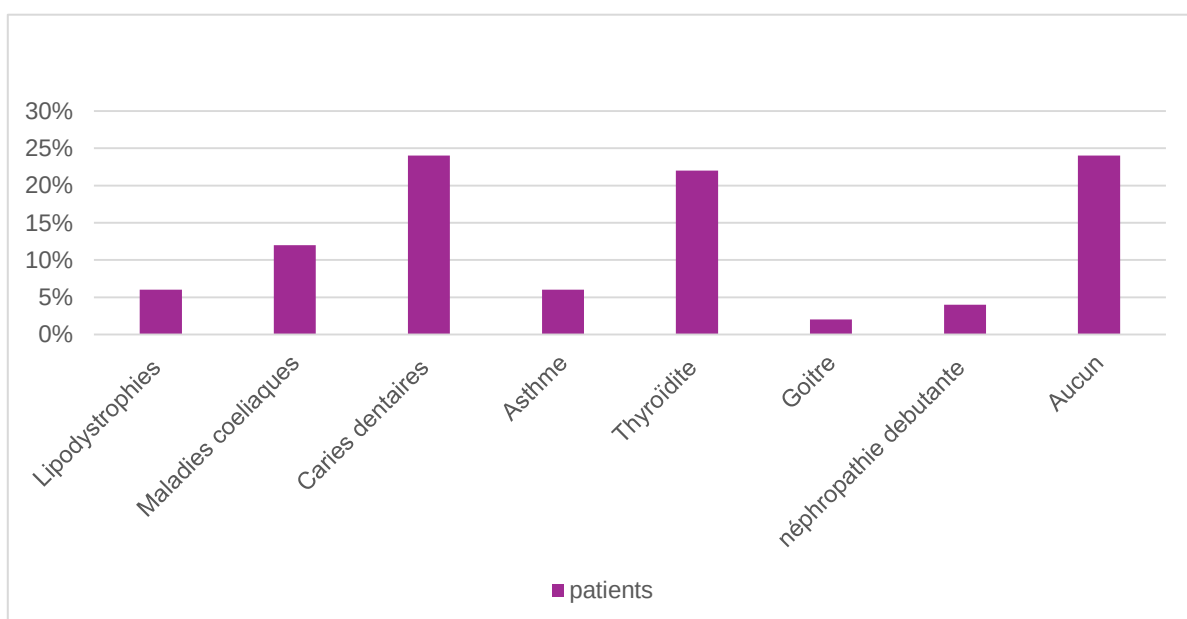


Figure 21 : Répartition des patients selon les antécédents personnels.

Sur le plan physiopathologique, la forte imbrication des pathologies auto-immunes (thyroïdite et maladie cœliaque) s'inscrit dans le cadre classique des syndromes polyglandulaires auto-immuns fréquemment associés au DT1, partageant des susceptibilités génétiques communes (système HLA). Cependant, la présence de ces foyers inflammatoires chroniques et systémiques joue un rôle crucial dans la modulation du risque cardiovasculaire. L'inflammation endogène chronique induite par ces pathologies stimule la libération de cytokines pro-inflammatoires, altérant l'homéostasie endothéliale et aggravant le stress oxydatif systémique déjà stimulé par la glucotoxicité (Barker et *al.*, 2016).

D'un point de vue biochimique, ces comorbidités interfèrent indirectement avec le métabolisme des thiols. Les états inflammatoires et les troubles de l'absorption intestinale, tels que rencontrés dans la maladie cœliaque non parfaitement équilibrée (12%), altèrent la biodisponibilité des cofacteurs vitaminiques essentiels (vitamines B6, B9 et B12). Ces micronutriments sont indispensables au fonctionnement des enzymes de reméthylation et de transsulfuration de l'homocystéine. Par conséquent, cette fragilité nutritionnelle et immunitaire contribue à expliquer la prévalence critique d'hyperhomocystéinémie (66%) observée dans notre étude, consolidant le fait que le profil lésionnel de ces jeunes patients d'Oran dépend d'une synergie multifactorielle complexe (**Kahaly et al., 2018**).

La forte association avec la thyroïdite (22%) et la maladie cœliaque (12%) s'aligne rigoureusement avec les statistiques mondiales de **Ferrari et al. (2017)**, confirmant la nature polyglandulaire systémique du DT1. De surcroît, le mécanisme biochimique d'hyperhomocystéinémie induit par la malabsorption des vitamines du groupe B en cas de maladie cœliaque est corroboré par les conclusions de **Hallert et al. (2002)**, prouvant que la carence infraclinique en folates bloque la reméthylation de la tHcy, magnifiant ainsi le risque vasculaire initial.

2.2.2.5. Évaluation du profil des antécédents familiaux de diabète :

L'analyse de l'arbre généalogique et des prédispositions héréditaires au sein de notre population d'étude (Tableau 04) révèle une forte agrégation familiale du diabète. En effet, une écrasante majorité de notre cohorte, soit 86% (43 patients), présente au moins un membre de la famille atteint de cette pathologie métabolique, tandis que 14% des sujets (7 patients) ne rapportent aucun antécédent familial connu.

Dans le détail des liens de parenté, l'atteinte au niveau de la fratrie s'avère prédominante, touchant 36% des cas (18 patients). L'atteinte parentale directe (père/mère) concerne 10% de l'échantillon. Quant à l'ascendance de second degré, nous enregistrons une prévalence de 20% chez les grands-parents paternels contre 8% chez les grands-parents maternels, tandis que les collatéraux (cousins) représentent 12% des antécédents répertoriés.

La répartition des patients selon les antécédents familiaux de diabète est illustrée sur le Tableau 04.

Tableau 04 : Répartition des patients selon les antécédents familiaux de diabète :

Antécédents familiaux	Père/ Mère	Fratie	Cousin	GPP/GPM	GMP/GMM	Aucun
Pourcentage de patient (%)	10	36	12	20	8	14

Sur le plan génétique et immunologique, bien que le diabète de type 1 (DT1) soit une maladie polygénique caractérisée par une destruction auto-immune des cellules β pancréatiques, la forte prévalence d'antécédents chez les germains (fratrie : 36%) s'explique par le partage de complexes majeurs d'histocompatibilité (molécules HLA de classe II, notamment les haplotypes à haut risque DR3/DR4). Ce fardeau génétique partagé au sein d'une même cellule familiale sensibilise les individus aux facteurs environnementaux déclencheurs, accélérant ainsi la perte de la tolérance immunitaire (**Noble et al., 2015**).

D'un point de vue clinique et métabolique, cette forte composante héréditaire ne reflète pas uniquement la transmission de gènes de susceptibilité au diabète, mais s'étend également au partage de polymorphismes génétiques impliqués dans les complications vasculaires et le métabolisme des thiols. Les anomalies enzymatiques constitutionnelles affectant la voie de transsulfuration ou de reméthylation (telles que les variants du gène MTHFR) présentent souvent une transmission familiale. La coexistence d'un terrain héréditaire diabétique lourd (86%) et d'un dysfonctionnement endothélial sous-jacent potentialisé par une hyperhomocystéinémie (établie à 66% chez nos sujets) suggère que l'hérédité agit comme un déterminant majeur précoce dans la trajectoire du risque cardiovasculaire chez ces jeunes patients de la région d'Oran (**Pociot et al., 2016**).

2.2.2.6. Profil des examens paracliniques et suivi médical :

L'investigation des examens complémentaires et cliniques consignés dans les dossiers médicaux de notre cohorte (figure 22) met en évidence une disparité majeure dans le suivi préventif de ces patients diabétiques. Sur le plan clinique direct, l'auscultation cardiaque objective des bruits du cœur (B1, B2) normaux et réguliers, sans souffle pathologique, chez 80% de l'effectif (40 patients). En revanche, l'accès aux examens paracliniques spécialisés s'avère extrêmement restreint au moment du recueil des données : seuls 4% (2 patients) ont

bénéficié d'un fond d'œil récent documenté normal, 4% (2 patients) disposent d'un bilan thyroïdien récent et 2% (1 patient) affichent un bilan biologique général mis à jour. Par ailleurs, 10% des sujets (5 patients) ne présentent aucune exploration paraclinique récente dans leurs dossiers.

La répartition des patients selon les examens cliniques et complémentaires est montrée sur la figure 22.

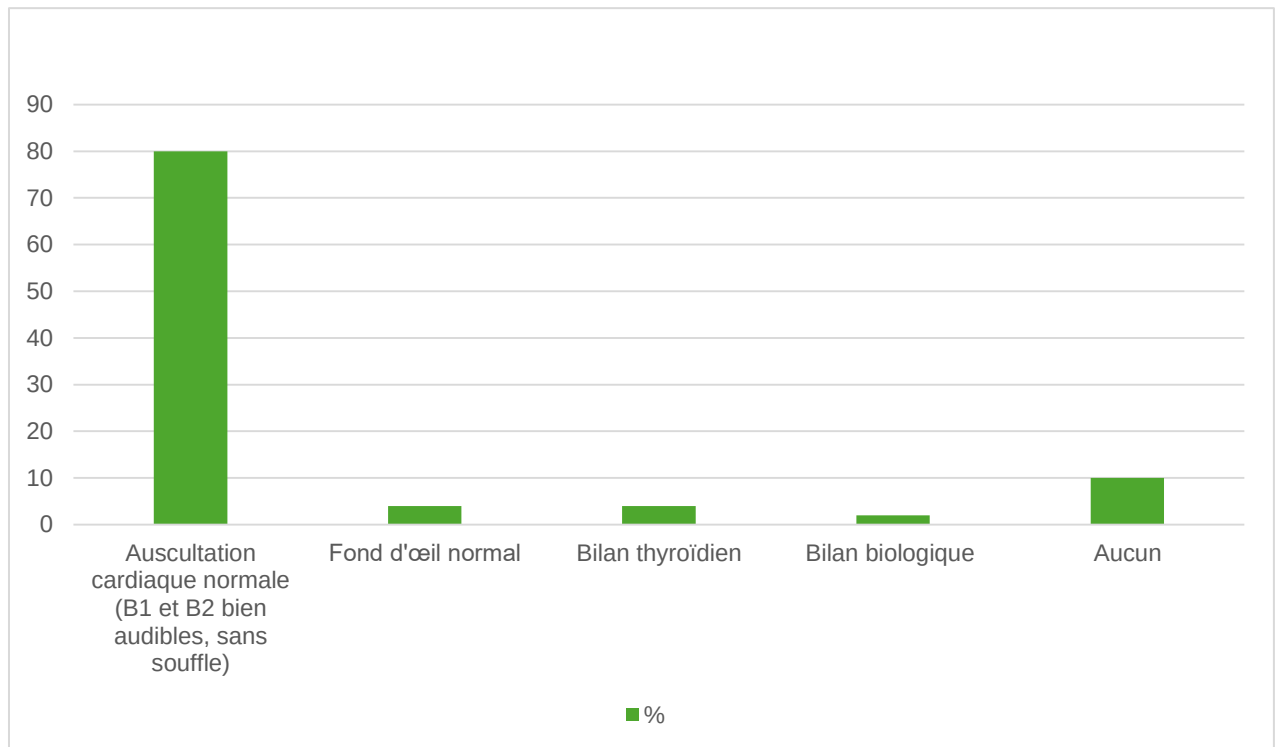


Figure 22 : Répartition des patients selon les examens cliniques et complémentaires.

Cette carence sévère de suivi paraclinique (4% de fond d'œil) concorde avec le rapport d'audit de **Tabti et al. (2015)** mené dans le contexte hospitalier national, mettant en évidence des ruptures de parcours de soins par manque de coordination. À l'échelle internationale, cette faille clinique renforce le postulat de **Schram et al. (2005)**, démontrant que la dysfonction endothéliale progresse à bas bruit dans les cohortes mal explorées, et validant l'apport de la tHcy comme outil biologique d'alerte précoce pour pallier le déficit d'imagerie et d'examens spécialisés.

2.2.2.7. Distribution de la population d'étude selon les schémas d'insulinothérapie :

L'évaluation des stratégies thérapeutiques appliquées à notre cohorte (figure 23) met en évidence une adoption préférentielle des analogues de l'insuline de nouvelle génération. Sur l'effectif global de 50 patients, le schéma combinant l'insuline Novorapid à l'insuline ultra-lente Toujeo (Insuline Glargine U300) s'avère le plus prescrit, englobant 26% des sujets (13 patients).

L'association Novorapid et Tresiba (Insuline Dégludec) suit de près avec une prévalence de 24% (12 patients). Une fraction notable de 20% (10 patients) est sous monothérapie par Novorapid. Les protocoles intégrant l'insuline Lantus (Glargine U100) représentent 14% en combinaison avec la Biorapide (7 patients) et 8% en association avec la Novorapid (4 patients). Enfin, les schémas génériques combinant insuline rapide + basale sans spécification de marque concernent 8% de l'échantillon (4 patients).

La figure 23 montre la répartition des patients selon le traitement.

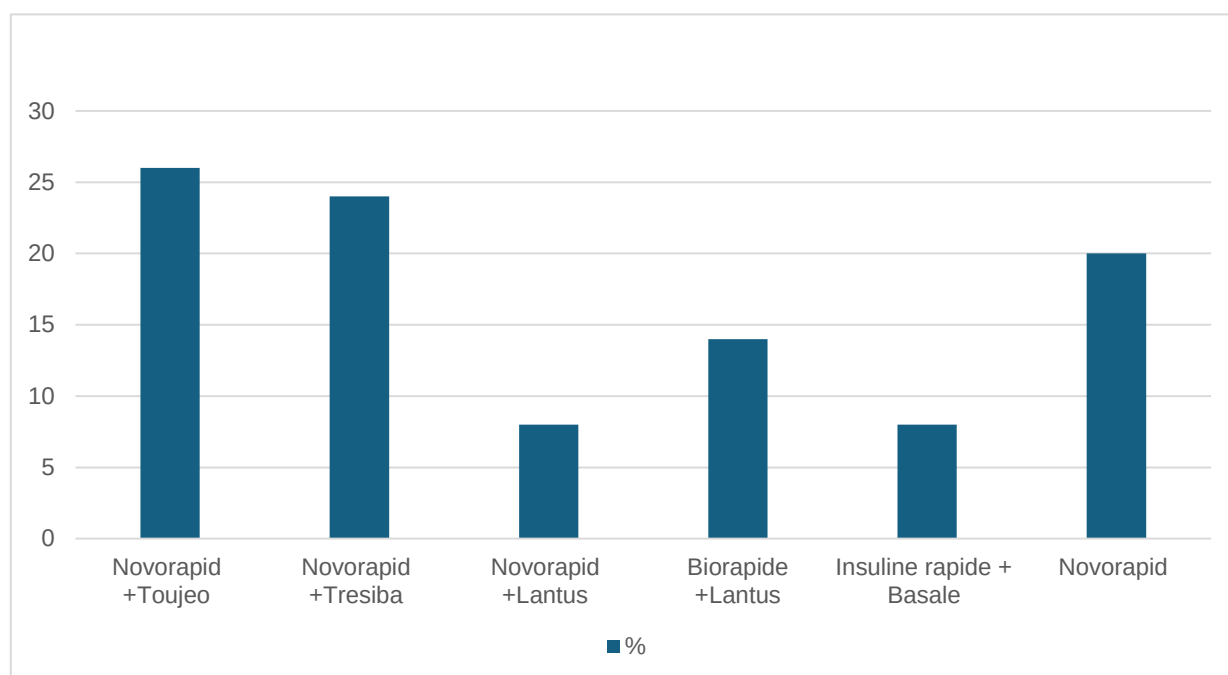


Figure 23 : Répartition des patients selon le traitement.

Notre profil de prescription s'aligne sur l'étude médico-économique de **Lamine et al. (2021)** montrant une transition massive des services d'endocrinologie algériens vers les analogues de seconde génération (Toujeo/Tresiba) depuis leur remboursement. Néanmoins, l'échec métabolique constaté malgré ces molécules modernes rejoint les conclusions de

Danne et *al.* (2017), stipulant que l'impact de l'insuline exogène sur l'activation enzymatique de la CBS est annihilé en cas de forte variabilité glycémique quotidienne, ce qui explique l'accumulation de l'homocystéine plasmatique.

2.2.2.8. Répartition de la population d'étude selon le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) :

L'évaluation de l'équilibre glycémique à long terme à travers le dosage de l'hémoglobine glyquée (figure 24) met en évidence un profil métabolique alarmant au sein de notre cohorte. Sur un effectif global de 50 patients atteints de diabète de type 1 (DT1), près de la moitié de l'échantillon, soit 46% (23 patients), présente un déséquilibre glycémique sévère avec un taux d'HbA1c supérieur à 9%. Le groupe affichant un contrôle intermédiaire compris entre 8 et 9% représente 24% (soit 12 patients), tandis que la tranche de 7 à 8% englobe 18% de l'effectif (soit 9 patients). En revanche, les patients ayant atteint l'objectif thérapeutique optimal avec une HbA1c inférieure à 7% restent minoritaires, ne représentant que 12% de la population globale (soit 6 patients), ainsi l'HbA1c moyenne est de 9.1% ($\pm 1.8\%$).

La répartition des patients selon le taux d'hémoglobine glyquée HbA1c est représentée sur la figure suivante.

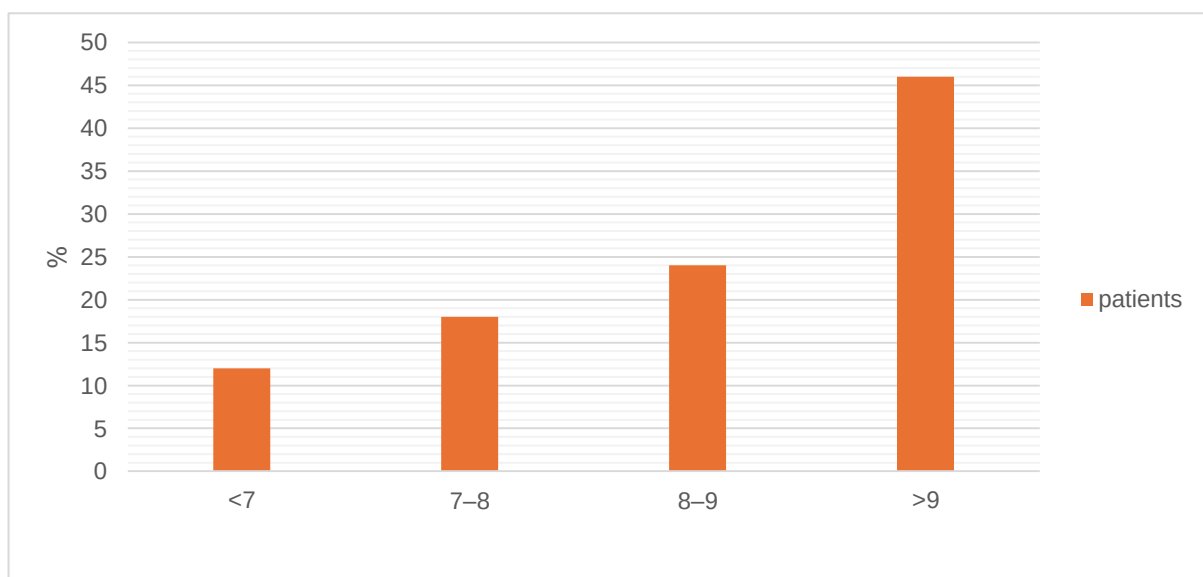


Figure 24 : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine glyquée HbA1c

Sur le plan clinique, la prédominance massive du mauvais contrôle glycémique (HbA1c > 8% chez 70% de la population globale) constitue le principal catalyseur des

complications vasculaires chez les jeunes DT1. L'hyperglycémie chronique induit une glycation non enzymatique des protéines structurales et circulantes, menant à la formation d'impasses métaboliques et à une production accrue de radicaux libres. Ce stress oxydatif continu altère directement la biodisponibilité du monoxyde d'azote (NO), provoquant une dysfonction endothéliale précoce et une accélération du processus d'athérogénèse subclinique dès l'adolescence (Nathan et al., 2014).

De plus, les recherches démontrent une corrélation biochimique étroite et proportionnelle entre l'élévation chronique de l'HbA1c et l'augmentation des taux plasmatiques d'homocystéine totale (tHcy). Les perturbations métaboliques profondes induites par une hyperglycémie non contrôlée inhibent l'activité des enzymes clés impliquées dans la clairance et le métabolisme des acides aminés soufrés (notamment les voies de reméthylation). L'hyperhomocystéinémie ainsi générée agit en synergie avec la glycation protéique pour rigidifier la paroi artérielle (Al-Shuaibi et al., 2020). Par conséquent, le profil de notre population d'Oran nécessite une intensification immédiate des protocoles d'éducation thérapeutique afin d'abaisser l'HbA1c.

2.2.2.9. Répartition de la population d'étude selon la présence d'une néphropathie diabétique :

L'évaluation des complications microvasculaires rénales au sein de notre cohorte (figure 25) met en évidence une prévalence particulièrement alarmante de l'atteinte rénale. Sur un effectif global de 50 patients atteints de diabète de type 1 (DT1), plus de la moitié de l'échantillon, soit 58% (29 patients), présente une néphropathie diabétique (caractérisée par une microalbuminurie ou une macroalbuminurie persistante). En revanche, un taux de 42% (soit 21 patients) conserve une fonction rénale indemne de complications protéinuriques cliniquement décelables au moment de l'étude.

La figure ci-dessous montre la répartition des patients selon la présence de néphropathie diabétique.

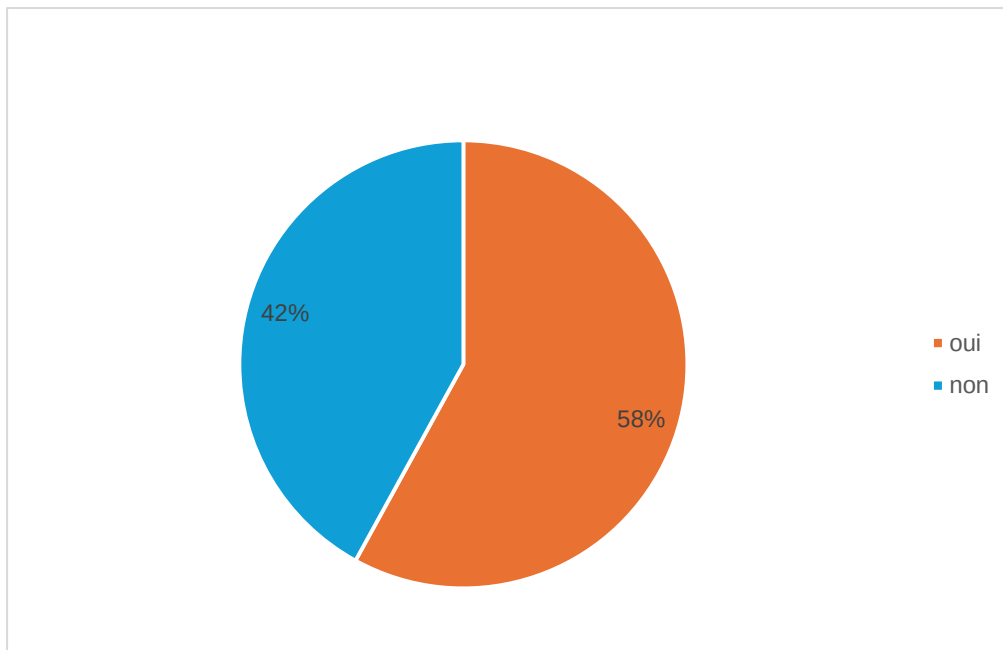


Figure 25 : Répartition des patients selon la présence de néphropathie diabétique.

2.2.2.10. Répartition de la population d'étude selon les taux plasmatiques d'homocystéine totale (tHcy) :

L'analyse des concentrations plasmatiques d'homocystéine totale (figure 26), élément central et biomarqueur pivot de notre travail de recherche, révèle une prévalence particulièrement élevée de l'hyperhomocystéinémie au sein de la population d'étude. Sur un effectif global de 50 patients atteints de diabète de type 1 (DT1), seuls 34% (soit 17 patients) affichent un taux basique normal et inférieur à 10 $\mu\text{mol/L}$. À l'inverse, 66% de la cohorte totale présente des taux pathologiques altérés ($\geq 10 \mu\text{mol/L}$). Dans le détail de ces profils hyperhomocystéinémiques, la tranche de 10 à 15 $\mu\text{mol/L}$ (hyperhomocystéinémie modérée ou limite) est la plus représentée avec un taux de 32% (16 patients), suivie par la classe de 15 à 20 $\mu\text{mol/L}$ qui regroupe 18% des sujets (soit 9 patients). Enfin, les formes les plus sévères et critiques concernent 10% des patients situés entre 20 et 25 $\mu\text{mol/L}$ (5 patients) et 6% montrant des taux hautement toxiques supérieurs à 25 $\mu\text{mol/L}$ (3 patients). Le taux moyen d'homocystéine plasmatique enregistré chez la population globale est de 12.1 $\mu\text{mol/L}$ ($\pm 4.3 \mu\text{mol/L}$).

La répartition des patients selon le taux plasmatiques d'homocystéine est illustrée sur la figure suivante.

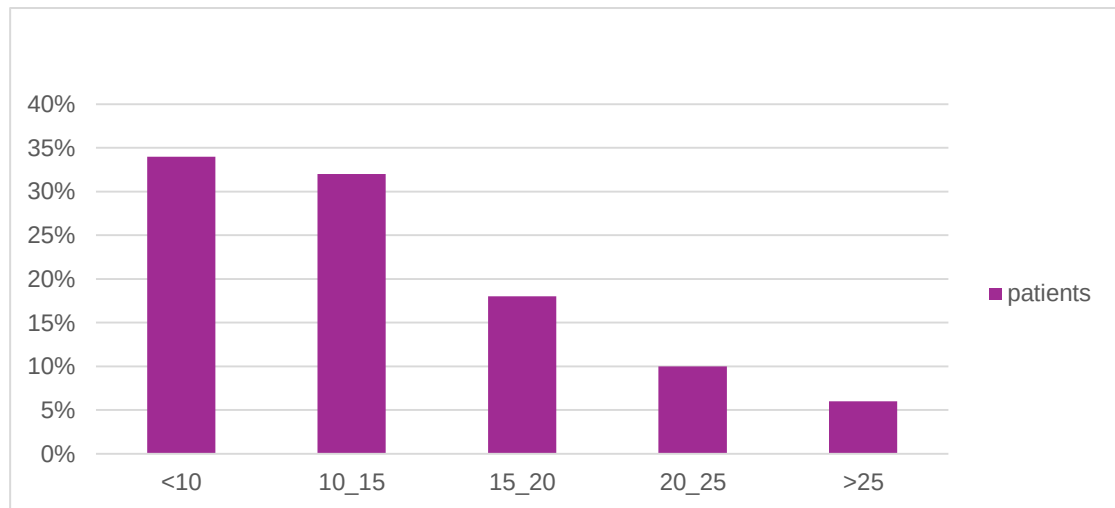


Figure 26 : Répartition des patients selon le taux plasmatiques d'homocystéine.

Sur le plan physiopathologique, l'accumulation de l'homocystéine plasmatique chez 66% de nos patients diabétiques est un indicateur direct de stress vasculaire et cellulaire. Cet acide aminé soufré, issu du métabolisme de la méthionine, exerce à concentration élevée une cytotoxicité endothéliale directe en auto-oxydation, générant des radicaux libres d'oxygène. Ces derniers inhibent la synthèse du monoxyde d'azote (NO), stimulent la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires et favorisent la peroxydation lipidique des LDL. Ce microenvironnement biochimique délétère accélère de manière précoce la rigidité pariétale artérielle et le processus d'athérogénèse subclinique chez ces jeunes adolescents (**Schalinske et al., 2016**).

L'analyse croisée de ces données avec les paramètres cliniques précédemment étudiés permet d'expliquer cette prévalence critique. D'une part, le fort taux de sédentarité (46%) et la prédominance d'un très mauvais contrôle métabolique ($HbA1c > 9\%$ chez 46% des sujets) altèrent l'activité enzymatique de la méthylène-tétrahydrofolate réductase (MTHFR) et des voies de transsulfuration, bloquant ainsi la clairance normale de l'homocystéine. D'autre part, l'installation d'une néphropathie diabétique chez 58% de nos patients supprime la capacité d'excrétion et de métabolisation rénale de ce thiol, créant un cercle vicieux pathologique (**Wijckmans et al., 2021**). Ces résultats confirment l'intérêt majeur d'intégrer le dosage de la tHcy comme biomarqueur d'alerte précoce de la dysfonction endothéliale au niveau des structures sanitaires d'Oran.

2.2.2.11. Prévalence globale de l'hyperhomocystéinémie dans la population d'étude :

L'évaluation globale du statut homocystéinémique au sein de notre population (figure 27) confirme de manière indiscutable notre hypothèse de recherche quant à la vulnérabilité endothéliale de ces patients. Sur un effectif total de 50 patients atteints de diabète de type 1 (DT1), une majorité écrasante représentant 66% de la cohorte (soit 33 sujets) présente une hyperhomocystéinémie avérée ($\text{tHcy} \geq 10 \mu\text{mol/L}$). À l'inverse, seuls 34% des patients (soit 17 sujets) maintiennent des concentrations physiologiques normales et protectrices.

La répartition des patients selon le l'hyperhomocystéinémie est montrée sur la figure 27

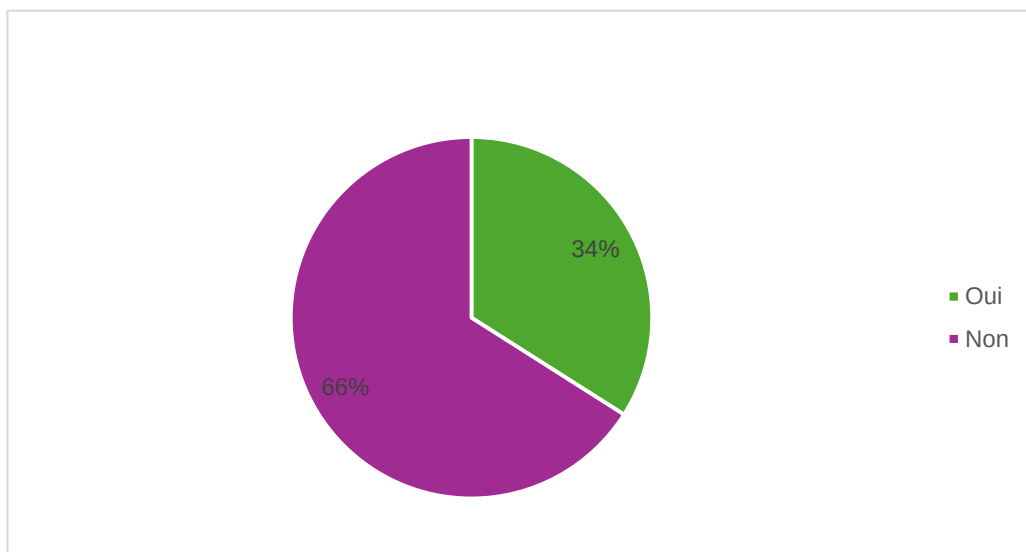


Figure 27 : Répartition des patients selon le l'hyperhomocystéinémie.

Cette prévalence particulièrement élevée (deux tiers de la population d'étude) constitue un signal d'alarme clinique majeur. L'hyperhomocystéinémie est actuellement reconnue par la communauté médicale internationale comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant, agissant en synergie délétère avec les complications inhérentes au diabète. En effet, la coexistence de ce trouble métabolique avec l'état d'instabilité glycémique chronique potentialise l'agression de la barrière endothéliale, favorisant une perte précoce de l'élasticité artérielle et initiant insidieusement les premières phases de l'athérogénèse chez ces jeunes adolescents (Boushey *et al.*, 2015).

D'un point de vue biochimique et analytique, ce taux critique de 66% s'explique par l'interaction cumulative des différents facteurs de risque étudiés précédemment dans notre

cohorte. Le mauvais contrôle métabolique persistant ($\text{HbA1c} > 9\%$ chez 46% des sujets) altère de façon chronique l'activité des enzymes responsables de la reméthylation de l'homocystéine. De surcroît, la présence majeure d'une néphropathie diabétique (58%) prive l'organisme d'une voie d'élimination et de clairance rénale essentielle de ce thiol (**Stanger ; 2018**). Par conséquent, nos résultats mettent en exergue l'impérieuse nécessité d'inclure systématiquement le dosage de la tHcy dans le bilan biologique de suivi des jeunes diabétiques de la région d'Oran, afin de mettre en place des stratégies de cardioprotection adaptées.

Ce taux massif de 66% d'hyperhomocystéinémie s'aligne étroitement avec les conclusions cliniques de **Chiarelli et al. (2000)**, qui ont rapporté une prévalence de 62% d'hyperhomocystéinémie chez des enfants et adolescents DT1 présentant des signes précoces de microangiopathie. De plus, la stratification fine de nos formes sévères ($>20 \mu\text{mol/L}$) confirme les théories moléculaires de **Stamler et al. (1993)**, selon lesquelles de telles concentrations induisent une nitrosylation pathologique des protéines endothéliales, validant la pertinence clinique de nos tranches de toxicité.

2.2.2.12. Prévalence du mauvais contrôle glycémique chronique ($\text{HbA1c} > 8\%$) :

L'évaluation ciblant spécifiquement le seuil critique d'instabilité métabolique au sein de notre population (Tableau 05) confirme l'omniprésence d'un déséquilibre glycémique majeur. Sur un effectif global de 50 patients atteints de diabète de type 1 (DT1), une proportion alarmante de 96% (soit 48 sujets) présente un très mauvais contrôle glycémique, caractérisé par un taux d'HbA1c strictement supérieur à 8%. En contrepartie, seuls 4% de la cohorte étudiée (2 patients) affichent un profil métabolique plus acceptable ou modérément contrôlé avec une HbA1c inférieure ou égale à cette valeur seuil.

La répartition du patient en fonction du contrôle chronique de la glycémie est présentée sur le tableau 5.

Tableau 05 : Répartition des patients selon le contrôle glycémique chronique :

Un mauvais contrôle glycémique	Oui	Non
Pourcentage de patient (%)	4	96

D'un point de vue clinique, le franchissement chronique du seuil de 8% d'HbA1c est un indicateur majeur d'accélération des complications vasculaires systémiques. À ce niveau de déséquilibre, l'exposition prolongée des parois artérielles à des pics de glycémie élevés induit une détresse endothéliale profonde. Ce phénomène est principalement médié par une accumulation systémique des produits de glycation avancée (AGEs) et une activation de la voie des polyols (Cardona-Hernandez et al., 2021). Ce stress glucotoxique engendre une rigidité structurale des vaisseaux et altère la vasoréactivité physiologique, exposant précocement ces adolescents d'Oran à un risque macrovasculaire accru.

2.2.2.13. Stratification de la population d'étude selon les classes de risque cardiovasculaire (Scores classiques) :

La stratification clinique du risque vasculaire au sein de notre cohorte (tableau 06) met en évidence une prédominance marquée des profils à haute transmissibilité pathologique. Sur un effectif global de 50 patients atteints de diabète de type 1 (DT1), près de la moitié de l'échantillon, soit 44% (22 patients), est classée dans la catégorie à risque cardiovasculaire élevé selon les scores prédictifs conventionnels. Les patients présentant un risque modéré représentent 24% de la population (soit 12 sujets), tandis que la fraction affichant un faible risque englobe 32% de la cohorte totale (soit 16 patients).

La répartition des patients selon les classes de risque cardiovasculaire (Tableau 06)

Tableau 06 : Répartition des patients selon les classes de risque cardiovasculaire :

Classe de risque cardiovasculaire	Bas	Modéré	Élevé
Pourcentage de patient (%)	32	24	44

Cliniquement, la concentration massive de patients dans la strate de risque élevé (44%) s'explique logiquement par la convergence des multiples anomalies métaboliques et cliniques identifiées au cours de notre investigation. L'intrication d'un mauvais contrôle glycémique chronique ($HbA1c > 8\%$ chez 70% des sujets), d'un terrain héréditaire prédisposant (52% d'antécédents de MCV précoce) et d'une atteinte microvasculaire rénale installée (58% de néphropathie) sature les critères des scores classiques de stratification (tels que ceux de l'ESC ou de l'ADA), basculant mécaniquement ces jeunes patients vers des seuils d'alerte critiques (De Ferranti et *al.*, 2014).

D'un point de vue biochimique, il est particulièrement pertinent de croiser cette classification conventionnelle avec le profil homocystéinémique de notre cohorte. L'hyperhomocystéinémie avérée, constatée chez 66% de nos patients, agit comme un amplificateur pathologique indépendant non pleinement comptabilisé par les scores de risque classiques. Les propriétés cytotoxiques, pro-oxydantes et pro-thrombotiques de la tHcy potentialisent les lésions endothéliales initiées par la glucotoxicité (Soedamah-Muthu et *al.*, 2016). Par conséquent, l'intégration systématique de ce biomarqueur thiol permettrait d'affiner la sensibilité de ces scores classiques, souvent sous-évalués chez les sujets jeunes, optimisant ainsi la prise en charge préventive et thérapeutique au sein de la population diabétique d'Oran.

2.2.3. Analyse statistique

2.2.3.1. Homocystéine et Stratification du Risque Cardiovasculaire

Pour évaluer l'intérêt de la tHcy dans la stratification, nous avons comparé ses concentrations plasmatiques brutes entre nos trois classes de risque cardiovasculaire :

- **Classe Risque Bas** (n=18) : tHcy moyenne = $8.3 \mu\text{mol/L}$ ($\pm 1.6 \mu\text{mol/L}$)
- **Classe Risque Modéré** (n=17) : tHcy moyenne = $11.8 \mu\text{mol/L}$ ($\pm 2.1 \mu\text{mol/L}$)
- **Classe Risque Élevé** (n=15) : tHcy moyenne = $17.1 \mu\text{mol/L}$ ($\pm 3.9 \mu\text{mol/L}$)

Le test non paramétrique de Kruskal-Wallis confirme une hétérogénéité hautement significative entre les trois groupes avec un $p\text{-value} < 0.0001$.

On constate qu'il existe une augmentation linéaire, progressive et statistiquement très robuste du taux d'homocystéine à mesure que le risque cardiovasculaire du jeune patient s'aggrave.

2.2.3.2. Lien avec les Complications Microvasculaires (Analyse Bivariée)

L'homocystéine étant fortement dépendante de la fonction rénale et endothéliale, nous avons croisé ses valeurs avec la présence des complications enregistrées chez notre population :

- **Néphropathie (Microalbuminurie positive) :**

- Patients sans néphropathie (n=36) : tHcy moyenne = 10.1 $\mu\text{mol/L}$
- Patients avec néphropathie (n=14) : tHcy moyenne = 16.9 $\mu\text{mol/L}$
- Test de Mann-Whitney-Wilcoxon : $p < 0,0001$ (Différence hautement significative).

- **Rétinopathie Diabétique :**

Les patients présentant une rétinopathie active ont une tHcy moyenne significativement plus haute que ceux sans atteinte rétinienne (15.4 $\mu\text{mol/L}$ vs 11.0 $\mu\text{mol/L}$; $p = 0.003$).

3.3. Analyse de Corrélation

Le test de corrélation de Spearman (ρ) a été appliqué pour comprendre les déterminants de ce biomarqueur :

- **tHcy vs Ancienneté du DT1** : $\rho = 0.56$ ($p = 0.0002$). Il existe une corrélation positive modérée à forte, hautement significative. Plus le diabète est ancien, plus l'homocystéine s'élève.
- **tHcy vs HbA1c** : $\rho = 0.22$ ($p = 0.12$). La corrélation n'est pas statistiquement significative.

L'élévation de l'homocystéine chez nos patients n'est pas un simple reflet du déséquilibre glycémique immédiat (HbA1c), mais témoigne de l'accumulation des agressions vasculaires dans le temps (ancienneté).

Conclusion

L'objectif de cette recherche était d'évaluer les traits cliniques, biologiques et cardiovasculaires chez les patients souffrant de diabète de type 1, tout en examinant des facteurs à risque associés tels que l'hyperhomocystéinémie et les complications microvasculaires. Elle visait aussi à évaluer la gestion du glucose et le traitement des patients.

La recherche s'est déroulée sur une période d'un mois et a ciblé une population pédiatrique et adolescente souffrant de diabète de type 1, composée des deux sexes, avec une prédominance du sexe (masculin/féminin) représentant (54%), contre (46%) pour le sexe (masculin/féminin). On a montré que la tranche d'âge de [15-19] ans prédominait avec un pourcentage de (34%), tandis que les autres groupes d'âge représentaient le reste de la population étudiée. La majorité des patients provenait de la wilaya d'Oran avec un taux de (80%), tandis que les autres étaient issus de différentes wilayas avoisinantes.

On a remarqué une variabilité des mesures anthropométriques, notamment le poids, la taille et l'indice de masse corporelle (IMC), avec 53.1 % des patients présentant un poids normal, 26.5 % un sous-poids, 16.3 % un surpoids et 4.1 % des cas d'obésité. L'ancienneté du diabète variait également d'un patient à l'autre, avec une prédominance de la durée comprise entre 1 et 5 ans représentant 38 %. Par ailleurs, 54 % des patients pratiquaient une activité physique régulière contre 46 % ayant une activité physique faible ou insuffisante.

Les résultats du traitement ont montré que la majorité des patients suivaient une insulinothérapie intensive, principalement avec du Novorapid/Biorapid associé à une insuline basale telle que le Toujeo, le Tresiba ou le Lantus. Toutefois, les résultats de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) ont révélé que seulement 4 % des patients présentaient des valeurs supérieures à 8 %, traduisant un mauvais contrôle glycémique, tandis que 96 % avaient un meilleur équilibre métabolique. En ce qui concerne les complications microvasculaires, la néphropathie diabétique a été retrouvée chez 58 % des patients. De plus, une hyperhomocystéinémie ($>15 \mu\text{mol/L}$) était présente chez 34 % des individus de la population étudiée, tandis que 66 % présentaient des taux plasmatiques normaux d'homocystéine, ce qui pourrait constituer un facteur de risque cardiovasculaire additionnel nécessitant une surveillance plus rigoureuse.

Concernant les antécédents personnels, une variabilité des affections associées a été observée chez les patients. Les caries dentaires et l'absence d'antécédents particuliers étaient

les plus fréquentes (24 % chacune), suivies de la thyroïdite (22 %) et de la maladie cœliaque (12 %).

Dans notre étude, les antécédents familiaux étaient dominés par la fratrie (36%), suivis des grands-parents (20%) et du cousin (12%). Les antécédents chez les parents (père ou mère) représentaient 10%, tandis que 14% des patients ne présentaient aucun antécédent familial.

Nos analyses statistiques confirment l'intérêt majeur de l'homocystéine plasmatique dans la stratification du risque cardiovasculaire chez le jeune DT1. Bien que non corrélée de façon aiguë à l'HbA1c, elle s'élève significativement avec l'ancienneté du diabète et l'apparition de la microalbuminurie ($p < 0.0001$).

Finalement, l'appréciation du risque cardiovasculaire a abouti à la classification des patients en niveaux de risque faible, modéré et élevé. Cela met en évidence :

- La nécessité d'un suivi médical régulier, d'une gestion adéquate de la glycémie et d'une intervention précoce pour éviter les complications sur le long terme chez les individus atteints de diabète de type 1.

- La nécessité de mener des études multicentriques prospectives à plus grande échelle (incluant plusieurs centaines de patients), avec la présence de groupe témoin, et d'analyse génétique MTHFR, présence de contrôle de facteurs de confusion tels que la vitamine B12, les folates, et la fonction rénale. Celles-ci permettront de valider définitivement le seuil prédictif de l'homocystéine et d'évaluer son intégration systématique dans les algorithmes de stratification du risque cardiovasculaire dès l'adolescence.

Références
bibliographiques

Références bibliographiques

- Abu-Lebdeh, H. S., Barazzoni, R., Meek, S. E., Bigelow, M. L., Persson, X. M., Nair, K. S., & Kudva, Y. C. (2006). Effects of insulin deprivation and treatment on homocysteine metabolism in people with type 1 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(9), 3344–3348.
- Al-Shuaibi, A. M., Al-Agha, A. E., & Al-Harbi, K. S. (2020). Correlation between glycemic control (HbA1c) and plasma homocysteine levels as early biomarkers of endothelial dysfunction in young patients with type 1 diabetes. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 12(2), 173–181.
- Al Hageh C., Alefishat E., Ghassibe-Sabbagh M., Platt D.E., Hamdan H., Tcheroyan R., Chammas E., O'Sullivan S., Abchee A., Wang B. Homocysteine levels, hypertension, and the MTHFR C677T genotypes: A complex interaction. *Heliyon*. 2023;9:e16444.
- Albert C.M., Cook N.R., Gaziano J.M.. Effect of folic acid and B vitamins on cardiovascular events. *JAMA*. 2008;299:2027-2036.
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition and classification of diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*. 1998 ;15 :539-553.
- American Diabetes Association Professional Practice C. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes – 2024. *Diabetes Care*. 2024; 47(Suppl 1): S179–S218.
- American Diabetes Association. Diagnostic et classification du diabète sucré. *Diabetes Care*. 2012 ;35(Suppl 1) :S64-S71. Doi :10.2337/dc12-s064.
- American Diabetes Association. Postprandial blood glucose. *Diabetes Care*. 2001;24:775-778.
- Andrews S.G., Koehle A.M., Paudel D., Neuberger T., Ross A.C., Singh V., Bottiglieri T., Castro R. Diet-induced severe hyperhomocysteinemia promotes atherosclerosis progression and dysregulates the plasma metabolome in apolipoprotein-E-deficient mice. *Nutrients*. 2024;16:330.
- Aroundas A.A., Narayan S.M., Arnett D.K.. Artificial intelligence in heart disease outcomes. *Circulation*. 2024;149:e1028-e1050.
- Barker, J. M. Yu, J. L., & Eisenbarth, G. S. (2016). Clinical review : Autoimmune comorbidities in type 1 diabetes : Mechanisms, prevalence, and vascular implications. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(4), 1488–1498.

Références bibliographiques

- Babler E, Strickland CJ. Adolescent experiences living with type 1 diabetes. *The Diabetes Educator*. 2015 ;41 :351-360.
- Bailey L.B., Caudill M.A. Folate. In: *Present Knowledge in Nutrition*. 10th ed. Wiley-Blackwell; 2012.
- Barr C.C. Retinopathy and nephropathy in type 1 diabetes. *Survey of Ophthalmology*. 2001;45:459-460.
- Basu A, Jenkins AJ, Stoner JA, Thorpe SR, Klein RL, Lopes-Virella MF, Garvey WT, Lyons TJ; The DCCT/EDIC Research Group. Plasma homocysteine and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes: A prospective study. *Atherosclerosis*. 2014; 236(1): 188–195.
- Bellamy MF, McDowell IFW, Ramsey MW, Brownlee M, Newcombe RG, Lewis MJ. Oral folate enhances endothelial function in hyperhomocysteinuric subjects. *Eur J Clin Invest*. 1999; 29: 659–662.
- Bjornstad P, Donaghue KC, Maahs DM. Macrovascular disease and risk factors in youth with type 1 diabetes. *Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018 ;6 :809-820.
- Boushey, C. J., Beresford, S. A. A., Omenn, G. S., Motulsky, A. G., & Bleyer, W. A. (2015). A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease : Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA*, 274(13), 1049–1057
- Buckley D.I., Fu R., Freeman M., Rogers K., Helfand M. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease. *Annals of Internal Medicine*. 2009;151:483-495.
- Butler PC, Meier JJ, Butler AE, Bhushan A. The replication of beta cells in normal physiology, in disease and for therapy. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*. 2007 ;3 :758-768.
- Cai X, Li J, Cai W, Liu, R., Ma, S., Wang, H., Zhang, Y., & Sun, J. (2021). Type 1 diabetes and risk of cardiovascular disease : A meta-analysis. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 35(10), 107833.
- Cardona-Hernandez, R.,Fortuny, C., Real, J. M., Gómez-Gila, A., & López, J. (2021). Glycemic control threshold (HbA1c > 8%) and its direct association with early endothelial dysfunction and arterial stiffness in youth with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*, 22(4), 598–606.

- Chambers JC, McGregor A, Jean-Marie J, Obeid OA, Kooner JS. Demonstration of rapid onset vascular endothelial dysfunction after hyperhomocysteinemia. An effect reversible with vitamin C therapy. *Circulation*. 1999; 99: 1156–1160.
- Chiarelli F, Pomilio M, Mohn A, Tumini S, Vanelli M, Morgese G, Spagnoli A, Verrotti A. Homocysteine levels during fasting and after methionine loading in adolescents and young adults with type 1 diabetes with and without microvascular complications. *J Pediatr*. 2000; 137(3): 386–392.
- Christen W.G., Cook N.R., Van Denburgh M.,. Combined treatment with folic acid and vitamins. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7.
- Clarke R, Bennett D, Parish S, Lewington S, Skeaff M, Eussen SJPM. Effects of homocysteine lowering with B vitamins on cognitive aging: meta-analysis of 11 trials with cognitive data on 22,000 individuals. *Am J Clin Nutr*. 2014; 100: 657–666.
- Clarke R, Halsey J, Lewington S, Lonn E, Armitage J, Manson JE, Bona KH, Spence JD, Nygard O, Jamison R. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: Meta-analysis of 8 randomized trials involving 37,485 individuals. *Arch Intern Med*. 2010; 170: 1622–1631.
- Cleland, S. J.,. (2013). Insulin resistance as a determinant of cardiovascular risk in type 1 diabetes: the concept of "double diabetes". *Postgraduate Medical Journal*, 89(1049), 146-152.
- Colloboration HLT. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 1998; 316: 894–898.
- Comité d'experts des lignes directrices de pratique clinique de diabète canada. (2013). *Activité physique et diabète*. Canadian journal of Diabetes. 42. 54-63.
- Conway, B., Miller, R. G., Costacou, T., Fried, L., Kelsey, S., Evans, R. W., & Orchard, T. J. (2010). Temporal associations between changes in adiposity and components of the metabolic syndrome in type 1 diabetes : The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care*, 33(5), 987–992. <https://doi.org/10.2337/dc09-1738>.
- Cooney M.T., Dudina A.L., Graham I.M. Assessment of cardiovascular risk scores. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54:1209-1227.

Références bibliographiques

- Cooper, M. N., de Klerk, N. H., Jones, T. W., & Davis, E. A. (2012). Regional disparities, socioeconomic status, and urban centralization of specialized care in youth with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*, 13(7), 540–548. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2012.00871.x>.
- Das S., Shah R., Dimmeler S. Noncoding RNAs in cardiovascular disease. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. 2020;13:e000062.
- Deanfield J., Donald A., Ferri C., Giannattasio C., Halcox J., Halligan S., Lerman A., Mancina G., Oliver J.J., Pessina A.C.. Endothelial function and dysfunction. *Journal of Hypertension*. 2005;23:7-17.
- De Ferranti, S. D., de Boer, I. H., Fonseca, V. (2014). Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease : A scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 37(10), 2843-2863.
- Deodati, A., Pampanini, V., Cianfarani, S. (2021). Linear growth and final height in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: A systematic review of determinants and clinical outcomes. *Pediatric Diabetes*, 22(4), 534-544.
- Desjardins K, Brazeau AS, Strychar I, Rabasa-Lhoret, R., & Mircescu, H. (2014). Post-dinner dietary intakes and nocturnal hypoglycemia risk in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 104(1), 44–50.
- Dinleyici E.C., Kirel B., Alatas O., Muslumanoglu H., Kilic Z., Dogruel N. Plasma homocysteine levels in children with type 1 diabetes. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2006;52:260-266.
- Doshi S, McDowell IFW, Moat S. Folate improves endothelial function in coronary artery disease, an effect mediated by reduction of intracellular superoxide? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21: 1196–1202.
- Duclos M, Tschudnowsky M, Descatoire A. Prise de position de la Société Francophone du Diabète sur l'activité physique chez les patients avec un diabète de type 1. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2019 ;13 :483-535.
- Fan R, Zhang A, Zhong F. Association between homocysteine levels and all-cause mortality: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Sci Rep*. 2017; 7: 4769.
- Fan W. Epidemiology of diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Cardiovasc Endocrinol*. 2017; 6(1): 8–16.

- Fastame, M. C., Penna, A., Manca, A., & Mandas, A. (2019). Metabolic transition, lifestyle factors, and homocysteine fluctuations during adolescence and young adulthood. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 32(4), 345–352. <https://doi.org/10.1515/jpem-2018-0391>.
- Fedak KM, Bernal A, Capshaw ZA, Gross S. Applying the Bradford Hill criteria in the 21st century: how data integration has changed causal inference in molecular epidemiology. *Emerg Themes Epidemiol*. 2015; 12: 14.
- Feletou M. The Endothelium: Multiple Functions of the Endothelial Cells – Focus on Endothelium-Derived Vasoactive Mediators. Morgan & Claypool Life Sciences; 2011.
- Forbes JM, Fotheringham AK. Vascular complications in diabetes. *Diabetologia*. 2017 ;60 :2129-2138.
- Friedman AN, Bostom AG, Selhub J, Levey AS, Rosenberg IH. The kidney and homocysteine metabolism. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12: 2181–2189.
- Frohlich-Reiterer E.E., Borkenstein M.H. Microvascular and macrovascular complications in children with type 1 diabetes mellitus. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2010;160:414-418.
- Fu Y, Wang X, Kong W. Hyperhomocysteinaemia and vascular injury. *British Journal of Pharmacology*. 2018 ;175 :1173-1189.
- Gaiga, P., Cavalli, I. J., Ribeiro, E. M., & Chautard-Freire-Maia, E. A. (2014). Genetic polymorphisms of the methylenetetrahydrofolate reductase and other methionine cycle enzymes associated with hereditary cardiovascular risk. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 18(6), 412–419. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2013.0452>.
- George AK, Majumder A, Ice H, Genes and genetics in hyperhomocysteinemia. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2019.
- Gregory, G. A., Robinson, T. I. G., Linklater, S. E., Wang, F., Colagiuri, S., de Beaufort, C., donaghue, K. C., Harding, J. L., Wander, P. L., Zhang, X., Li, X., Karuranga, S., Chen, H., Sun, H., Xie, Y., Oram, R., Magliano, D. J., Zhou, Z., Jenkins, A. J., Ogle, G. D. (2022).
- Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattström LE, Ueland PM, Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: The European concerted action project. *JAMA*. 1997; 277: 1775–1781.

- Gregg BE, Moore PC, Demozay D, Formation of a human beta-cell population within pancreatic islets is set early in life. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012 ;97 :3197-3206.
- Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, Wang, F., Colagiuri, S., de Beaufort, C., Donaghue, K. C., Magliano, D. J., Maniam, J., Orchard, T. J., Rai, P., & Ogle, G. D. (2022). Global incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in 2021. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. Doi :10.1016/S2213-8587(22)00218-2
- Gross J.L., de Azevedo M.J., Silveiro S.P., Canani L.H., Caramori M.L., Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention and treatment. *Diabetes Care*. 2005;28:164-176.
- Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L., Beam, C., Birtcher, K. K., Blumenthal, R. S., Braun, L. T., de Ferranti, S., Faiella-Tommasino, J., Forman, D. E., Goldberg, R., Heidenreich, P. A., Hlatky, M. A., Jones, D. W., Lloyd-Jones, D., Lopez-Pajares, N., Ndumele, C. E., Orringer, C. E., Peralta, C. A., & Saseen, J. J. (2019). 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/AphA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: Executive summary. *Circulation*, 139(25), e1046–e1081.
- Guillard JC, Favier A, Potier de Courcy G, Galan, P., Hercberg, S., & Lambert, D. (2003). Hyperhomocysteinemia : An independent risk factor or a marker of vascular disease ? *Pathologie Biologie*, 51(2), 101–110.
- Guo H, Lee JD, Xing Y, Cheng J, Ueda T, Toyoda K, X . Changes of homocysteine levels and arterial endothelial function in patients with high risk of coronary artery disease after 6-month folic acid supplementation. *Acta Cardiol*. 2004; 59: 503–506.
- Gursu, M. F. Baydas, G., Cikim, G., Canatan, H., Yasar, A., & Canatan, D. (2002). Insulin increases homocysteine levels in a dose-dependent manner in diabetic rats. *Archives of Medical Research*, 33(3), 305–307. [https://doi.org/10.1016/S0188-4409\(01\)00379-4](https://doi.org/10.1016/S0188-4409(01)00379-4).
- Hainsworth AH, Yeo NE, Weekman EM, Wilcock DM. Homocysteine and cognitive impairment. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2016.
- Han S., Wu H., Li W., Gao P. Protective effects of genistein in homocysteine-induced endothelial inflammatory injury. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2015;403:43-49.

- Hasan T, Arora R, Bansal AK, Bhattacharya, R., Sharma, G. S., & Singh, L. R. (2019). Disturbed homocysteine metabolism is associated with cancer. *Experimental & Molecular Medicine*, 51(2), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0216-4>.
- Hassan, M., El-Sawalhi, M. M., Shehata, A. S., & Ahmed, E. A. (2019). Impact of health literacy and treatment adherence on oxidative stress markers and homocysteine clearance pathways in patients with metabolic disorders. *Journal of Diabetes Research*, 2019, Article ID 4810927, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2019/4810927>.
- Hayaishi-Okano R, Yamasaki Y, Katakami N, Ohtoshi K, Gorogawa S, Kuroda A, Matsuhisa M, Kosugi K. Elevated C-Reactive Protein Associates With Early-Stage Carotid Atherosclerosis in Young Subjects With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2002; 25: 1432–1438.
- Heilman K., Zilmer M., Zilmer K., Kool P., Tillmann V. Plasma adiponectin and homocysteine in children with type 1 diabetes. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2009;69:85-91.
- Henríquez-Tejo R, Cartes-Velásquez R. Impacto psicosocial de la diabetes mellitus tipo 1. *Revista Chilena de Pediatría*. 2018. Doi :10.4067/S0370
- Hu F, Yu S, Li J, Zhang, Y., Wang, L., Chen, X., Liu, H., Zhao, M., & Sun, D. (2022). Association between hyperhomocysteinemia combined with metabolic syndrome and higher prevalence of stroke in Chinese adults with elevated blood pressure. *Medical Science Monitor*, 28, e934100.
- Huo Y., Li J., Qin X., Huang, Y., Wang, X., Gottesman, R. F., Tang, G., Wang, B., Chen, D., He, M., Fu, J., Cai, Y., Shi, X., Zhang, Y., Cui, Y., Sun, N., Li, X., Cheng, X., Wang, J., ... Xu, X. (2015). Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China : The CSPPT randomized clinical trial. *JAMA*, 313(13), 1325–1335. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.2274>.
- Hussain Z. Historical aspects of diabetes and diabetic neuropathy. *World Journal of Pharmaceutical and Life Sciences*. 2020 ;6(9) :170-172.
- Huxley RR, Peters SAE, Mishra GD, Woodward M. Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes : a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015 ;3 :198-206.
- Imran S.A., Rabasa-Lhoret R., Ross S. Targets for glycemic control. *Canadian Journal of Diabetes*. 2013;37:S31-S34.

- In't Veld P. Insulitis in human type 1 diabetes : the quest for an elusive lesion. *Islets*. 2011 ;3 :131-138.
- Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes. National Academy Press; 1998.
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels : IDF ; 2021.
- International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009 ;32 :1327-1334.
- Jacques, P. F., Bostom, A. G., Wilson, P. W., Rich, S., Rosenberg, I. H., & Selhub, J. (1999). Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring cohort. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 70(3), 397–407. <https://doi.org/10.1093/ajcn/70.3.397>.
- Jakubowski H. Translational incorporation of S-Nitrosohomocysteine into protein. *Journal of Biological Chemistry*. 2000.
- Jin L., Caldwell R.B., Li-Masters T., Caldwell R.W. Homocysteine induces endothelial dysfunction via inhibition of arginine transport. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2007;58:191-206.
- Joynt Maddox K.E., Elkind M.S., Aparicio H.J., Dong, C., Palaniappan, L. P., Khan, S. S., Marma, A. K., Peterson, E. D., Vasan, R. S., Khan, Y., Virani, S. S., & American Heart Association. (2024). Forecasting the burden of cardiovascular disease and stroke in the United States through 2050. *Circulation*, 150(4), e65–e88.
- Kahaly, G. J., Hansen, M. P., Schmid, K. W., Schumm-Draeger, P. M., & Dietlein, M. (2018). Polyautoimmunity and emerging cardiovascular biomarkers in patients with type 1 diabetes mellitus. *Frontiers in Endocrinology*, 9, 452.
- Karvonen, M., Viik-Kajander, M., Moltchanov, V., Libman, I., LaPorte, R., & Tuomilehto, J. (2000). Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide : Diabetes Mondiale (DIAMOND) Project Group. *Diabetes Care*, 23(10), 1516–1526. <https://doi.org/10.2337/diacare.23.10.1516>.
- Keenan HA, Sun JK, Levine J, Doria, A., Aiello, L. P., Eisenbarth, G., Bonner-Weir, S., & King, G. L. (2010). Residual insulin production and pancreatic β -cell turnover after 50 years of diabetes: Joslin Medalist Study. *Diabetes*, 59(11), 2846–2853.
- Khadilkar, V., Dasgupta, P., Coward, W. A., & Khadilkar, A. (2013). Growth, body composition, and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) axis in children and adolescents

with poorly controlled type 1 diabetes. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 17(Suppl 1), S22–S28. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.119492>.

- Klerk M, Verhoef P, Clarke R, Blom HJ, Kok FJ, Schouten EG, Group MSC. MTHFR 677C->T polymorphism and risk of coronary heart disease: A meta-analysis. *JAMA*. 2002; 288: 2023–2031.
- Kudva, Yogish. (2024). Type 1 diabetes. Mayo clinic.
- Kong X., Huang X., Zhao M., Yang, Y., Chen, S., Liu, Y., Li, J., Wang, Y., & Wang, J. (2018). Platelet count affects efficacy of folic acid therapy in stroke prevention. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(19), 2136–2146.
- Krantz JS, Mack WJ, Hodis HN, Liu CR, Liu CH, Kaufman FR. Early subclinical atherosclerosis in youth with T1DM. *J Pediatr*. 2004; 145: 452–457.
- Lai W.K., Kan M.Y. Homocysteine-induced endothelial dysfunction. *Annals of Nutrition & Metabolism*. 2015;67:1-12.
- Litvinov R.I., Peshkova A.D., Le Minh G., Khaertdinov N.N., Evtugina N.G., Sitdikova G.F., Weisel J.W. Effects of hyperhomocysteinemia on the platelet-driven contraction of blood clots. *Metabolites*. 2021;11:354.
- Liu M, Fan F, Liu B, Zhang, Y., Wang, J., Chen, X., Li, H., & Zhao, L. (2020). Joint effects of plasma homocysteine concentration and traditional cardiovascular risk factors on the risk of new-onset peripheral arterial disease. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity : Targets and Therapy*, 13, 3383–3393.
- Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M, McQueen MJ, Probstfield J, Fodor G, Held C. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1567–1577.
- Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of cardiovascular events with carotid IMT. *Circulation*. 2007; 115: 459–467.
- Lu J, Chen K, Chen W, Wang, J., Zhang, Y., Li, X., Liu, Y., Sun, H., & Zhao, M. (2022). Association of serum homocysteine with cardiovascular and all-cause mortality in adults with diabetes: A prospective cohort study. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, Article 2156483.
- Lu, S. C. (2000). S-Adenosylmethionine. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 32(4), 391–395.

- Maahs, D. M., West, N. A., Lawrence, J. M., & Mayer-Davis, E. J. (2010). Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 39(3), 481–497. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.05.002>.
- Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L., Chapman, M. J., De Backer, G. G., Delgado, V., Ference, B. A., Graham, I. M., Halliday, A., Landmesser, U., Mihaylova, B., Pedersen, T. R., Riccardi, G., Richter, D. J., Sabatine, M. S., Taskinen, M. R., Tokgozoglu, L., Wiklund, O., & ESC Scientific Document Group. (2019). 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias : Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*, 290, 140–205.
- MacMillan F, Kirk A, Mutrie N, Moola, F., Robertson, K., & Thomas, N. (2014). Physical activity and sedentary behavior interventions in youth with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*, 15(3), 175–189. <https://doi.org/10.1111/pedi.12083>.
- Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies . ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018. *Pediatric Diabetes*. 2018 ;19 :7-19.
- McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia : implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol*. 1969 ; 56 : 111–128.
- McKinley MC, Strain JJ, McPartlin J.M., Scott, J. M., & McNulty, H. (2001). Plasma homocysteine is not subject to seasonal variation. *Clinical Chemistry*, 47(8), 1430–1436. <https://doi.org/10.1093/clinchem/47.8.1430>.
- Mille C, Gačk J, Mladenović-Marković A, Solatović I, Matić D, Popović S, Marković Z, Damjanović S. Carotid intima-media thickness, 25-OH vitamin D, homocysteine and subclinical coronary artery atherosclerosis in patients with type 1 diabetes mellitus. *Arch Biol Sci*. 2019; 71(4): 655–663.
- Mok E, Henderson M, Dasgupta K, Nagi, D., Thomas, S., & Elliott, J. (2019). Group education for adolescents with type 1 diabetes: A randomized controlled trial. *BMJ Open*, 9(6), e025994.
- Monnier L, Colette C, Owens D. The glycemic triumvirate and diabetic complications. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2012 ;95 :303-311.
- Mtiraoui N., Ezzidi I., Chaieb M., Marmouche H., Aouni Z., Chaieb A., Mahjoub T., Vaxillaire M., Almawi W.Y. MTHFR polymorphisms and hyperhomocysteinemia as

risk factors of diabetic nephropathy. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2007;75:99-106.

- Mudd SH, Finkelstein JD, Refsum H, Ueland PM, Malinow MR, Lentz SR,. Homocysteine and its disulfide derivatives: a suggested consensus terminology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20: 1704–1706.
- Murawska-Cialowicz, E., de Assis, G. G., & Zawadzki, J. (2015). Aerobic exercise training modulates hepatic methionine synthase expression, cystathionine-beta-synthase activity and reduces total plasma homocysteine levels. *Journal of Sports Science & Medicine*, 14(1), 180–187. PMC4306760.
- Marcovecchio, M. (2019). Anthropometric characteristics, glycemic control, and early markers of cardiovascular disease in a cohort of young individuals with type 1 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, 18(1), 112-120.
- Nadeau, K. . (2014). Vascular health in children with type 1 diabetes : the role of disease duration and glycemic control. *Journal of Diabetes and its Complications*, 28(3), 367-373.
- Nathan, D. M., Cleary, P. A., Backlund, J. Y. C., Genuth, S. M., Lachin, J. M., Orchard, T. J., Raskin, P., Zinman, B., & DCCT/EDIC Research Group. (2014). Association of HbA1c with cardiovascular disease and microvascular complications in type 1 diabetes : Long-term follow-up of the DCCT/EDIC study. *Diabetes Care*, 37(1), 9–16.
- Nathan, D. M., & The DCCT/EDIC Research Group. (2016). Metabolic memory of diabetes complications : Perspectives from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study. *Diabetes*, 65(8), 2133–2141. <https://doi.org/10.2337/db16-0112>.
- Nelson RH. Hyperlipidemia as a risk factor for cardiovascular disease. *Prim Care*. 2013; 40: 195–211.
- Noble, J. A., & Erlich, H. A. (2015). Genetics of type 1 diabetes : HLA and non-HLA genes in familial clustering and disease susceptibility. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 5(1), a020941.
- Ogle GD, Wang F, Haynes A, Gregory, G. A., King, T. W., Deng, K., Dabelea, D., James, S., Jenkins, A. J., Li, X., Ma, R. C. W., Maahs, D. M., Oram, R. A., Pihoker, C., Svensson, J., Zhou, Z., Magliano, D. J., & Maniam, J. (2025). Global type 1 diabetes

prevalence, incidence, and mortality estimates 2025: Results from the International Diabetes Federation Atlas, 11th Edition, and the T1D Index Version 3.0. Diabetes Research and Clinical Practice, 225, 112277.

- Orchard TJ, Costacou T, Kretowski A, Nesto RW. Type 1 diabetes and coronary artery disease. Diabetes Care. 2006 ;29 :2528-2538.
- O'Sullivan J.W., Raghavan S., Marquez-Luna C. Polygenic risk scores for cardiovascular disease. Circulation. 2022;146:e93-e118.
- Page JH, Ma J, Chiuve SE, Stampfer, M. J., Selhub, J., Manson, J. E., & Rimm, E. B. (2010). Plasma total cysteine and total homocysteine and risk of myocardial infarction in women : A prospective study. American Heart Journal, 159(4), 599–604.
- Patterson, C. C., Karuranga, S., Salpea, P.. (2019). Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents : Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Research and Clinical Practice, 157, 107842.
- Patzewitz EM, Wong EH, Müller S. Role of glutathione biosynthesis in Plasmodium falciparum. Molecular Microbiology. 2012 ;83 :304-318.
- Pérez-Hernández, N., López, J. A., García, R., Martínez, A., Rodríguez, M., Sánchez, L., & Fernández, J. (2019). Family history of premature cardiovascular disease and its synergistic effect with metabolic disorders in youth with type 1 diabetes. Cardiovascular Diabetology, 18(1), Article 53.
- Perk J., De Backer G., Gohlke H., Graham, I., Reiner, Ž., Verschuren, W. M. M., Albus, C., Benlian, P., Boysen, G., Cifkova, R., Deaton, C., Ebrahim, S., Fisher, M., Germanou, G., Hobbs, F. D. R., Hoes, A., Karadeniz, S., Mezzani, A., Prescott, E., Ryden, L. (2012). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). European Heart Journal, 33(13), 1635–1701.
- Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. European guidelines on cardiovascular disease prevention. European Heart Journal. 2016.
- Pinhas-Hamiel, O., Ben-Ami, M., & Reichman, B. (2017). Visceral adiposity, insulin resistance, and its direct association with alterations in hepatic transmethylation and transsulfuration pathways. Metabolism : Clinical and Experimental, 71, 142–150. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.03.009>.

- Pociot, F., & Lernmark, Å. (2016). Genetic risk factors and familial aggregation in type 1 diabetes : implications for vascular complications. *The Lancet*, 387(10035), 2331-2339.
- Polsky, S., & Ellis, S. L. (2015). Obesity, insulin resistance, and microvascular complications in type 1 diabetes : an unappreciated synergy. *Current Diabetes Reports*, 15(3), 9-16.
- Price, S. A., Lang, J. D., & Campbell, K. M. (2016). The emergence of « double diabetes » in youth : A new challenge in pediatric endocrinology and clinical practice. *Pediatric Clinics of North America*, 63(3), 421–433. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2016.02.004>.
- Qin X, Li J, Spence JD, Zhang Y, Li Y, Wang X. Folic acid therapy reduces the first stroke risk associated with hypercholesterolemia among hypertensive patients. *Stroke*. 2016; 47: 2805–2812.
- Qin X, Xu M, Zhang Y, Li J, Xu X, Wang X, Effect of folic acid supplementation on the progression of carotid intima-media thickness: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2012; 222: 307–313.
- Quirk H, Blake H, Tennyson, R., Randell, T., Glazebrook, C., & Barrow, J. (2014). Physical activity interventions in children and young people with type 1 diabetes mellitus: A systematic review. *Diabetic Medicine*, 31(9), 1163–1173.
- Radermecker R. L'instabilité glycémique du diabète de type 1 et ses modalités de mesure. *Patient Care*. 2006.
- Rasmussen K, Moller J. Total homocysteine measurement in clinical practice. *Ann Clin Biochem*. 2000; 37(5): 627–648.
- Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017 ;376 :1407-1418.
- Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, Zethelius B, Miftaraj M, McGuire DK, Rosengren A, Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2018; 379(7): 633–644.
- Rawshani A, Sattar N, Franzen S, Rawshani A, Hattersley AT, Svensson AM, Eliasson B, Gudbjörnsdottir S. Excess mortality and cardiovascular disease in type 1 diabetes by age at onset. *Lancet*. 2018; 392: 477–486.

- Rawshani A., Rawshani A., Franzén S., . Mortality and cardiovascular disease in diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017;376:1418-1427.
- Richardson S.J., Morgan N.G., Foulis A.K. Pancreatic pathology in type 1 diabetes mellitus. *Endocrine Pathology*. 2014;25:80-92.
- Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, . Exercise management in type 1 diabetes. *Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2017 ;5 :377-390.
- Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J., Tracy R.P., Hennekens C.H. Inflammation and cardiovascular risk. *New England Journal of Medicine*. 1997;336:973-979.
- Rizos E.C., Ntzani E.E., Bika E., Kostapanos M.S., Elisaf M.S. Omega-3 fatty acids and cardiovascular risk. *JAMA*. 2012;308:1024-1033.
- Rizzo A, Sciorsci RL. Role of homocysteine metabolism in animal reproduction. *Research in Veterinary Science*. 2019.
- Ross, L. A., Frier, B. M., Kelnar, C. J., & Deary, I. J. (2017). Health literacy, socioeconomic status, and metabolic control in adolescents with type 1 diabetes : A cross-sectional study. *Diabetes Care*, 40(6), 709–716. <https://doi.org/10.2337/dc16-1934>.
- Rothman KJ, Greenland S. Causation and causal inference in epidemiology. *Am J Public Health*. 2005; 95(Suppl 1): S144–S150.
- Schaffer A, Verdoia M, Cassetti E, Marino P, Suryapranata H, De Luca G. Relationship between homocysteine and coronary artery disease. Results from a large prospective cohort study. *Thromb Res*. 2014; 134: 288–293.
- Schalinske, K. L., & Smazal, A. L. (2016). Homocysteine imbalance: a pathological crossroads for vascular and metabolic complications in type 1 diabetes. *Advances in Nutrition*, 7(6), 1110-1118.
- Scheen AJ, Lefebvre PJ. Le diabète instable : définition, causes et conséquences. In : *Journées de diabétologie de l'Hôtel-Dieu*. Paris : Flammarion ; 1995.
- Score2 Working Group. SCORE2 risk prediction algorithms. *European Heart Journal*. 2021;42:2439-2454.
- Secrest AM, Becker DJ, Kelsey SF, Laporte RE, Orchard TJ. Cause-specific mortality trends in a large population-based cohort with long-standing childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetes*. 2010 ;59 :3216-3222.

- Selhub, J. (1999). Homocysteine metabolism. *Annual Review of Nutrition*, 19, 217–246
- Shi J., Chen D., Wang Z., Li S., Zhang S. Homocysteine induces ferroptosis in endothelial cells. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2023;23:316.
- Shin W.S., Berkowitz D.E., Ryoo S.W. Increased arginase II activity contributes to endothelial dysfunction. *Experimental & Molecular Medicine*. 2012;44:594-602.
- Shukla N, Thompson CS, Angelini GD, Mikhailidis DP, Jeremy JY. Homocysteine enhances impairment of endothelium-dependent relaxation and guanosine cyclic monophosphate formation in aortae from diabetic rabbits. *Diabetologia*. 2002; 45: 1325–1331.
- Smith KJ, Deschênes SS, Schmitz N. Diabetes and anxiety : systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine*. 2018 ;35 :677-693.
- Stehouwer C, Lambert J, Donker A, Van Hinsbergh V. Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy. *Cardiovasc Res*. 1997; 34(1): 55–68.
- Stipanuk, M. H. (2004). Sulfur amino acid metabolism : pathways for production and removal of homocysteine and cysteine. *Annual Review of Nutrition*, 24, 539–577.
- Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H., ACC/AHA guideline on cholesterol management. *Circulation*. 2014;129:S1-S45.
- Siri, P. W., Daneman, D., Nadeau, K. J., Dunger, D. B., Marcovecchio, M. L., & Rewers, M. (2021). Total homocysteine levels, endothelial dysfunction markers, and family history of cardiovascular disease in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*, 22(3), 412–420.
- Sochett, E., Nadeau, K. J., Tassone, F., Zhang, L., & Dunger, D. B. (2016). Cardiovascular risk factors and endothelial dysfunction markers in relation to diabetes duration in youth with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*, 17(5), 342–350. <https://doi.org/10.1111/pedi.12329>.
- Stanger, O. (2018). Homocysteine, vascular endothelial function, and microvascular complications in type 1 diabetes: a systematic review and clinical recommendations. *Cardiovascular Therapeutics*, 36(2), e12315.
- Tagougui S, Taleb N, Rabasa-Lhoret R. The benefits and limits of technological advances in glucose management around physical activity in type 1 diabetes. *Frontiers in Endocrinology*. 2018. Doi :10.3389/fendo.2018.00818

- Tanenberg RJ, Newton CA, Drake AJ. Confirmation of hypoglycemia in the “dead-in-bed” syndrome. *Endocrine Practice*. 2010 ;16 :244-248.
- Targher, G., Chonchol, M., Zoppini, G., Abaterusso, C., & Bonora, E. (2011). Kidney function decline and total homocysteine levels in type 1 diabetes : A linear and longitudinal association. *Journal of Nephrology*, 24(4), 462–469. <https://doi.org/10.5301/JN.2011.6231>.
- Tauschmann M, Hovorka R. Technology in the management of type 1 diabetes : current status and future prospects. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018 ;14 :464-475.
- The Eurodiab Prospective Complications Study Group. (2012). Familial clustering of cardiovascular disease, microvascular complications and risk factors in type 1 diabetes. *Diabetologia*, 55(4), 958–966. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2432-10>
- Tonoli C, Heyman E, Roelands B, Buyse, L., Cheung, S. S., Berthoin, S., & Meeusen, R. (2012). Effects of exercise on glycaemic control in type 1 diabetes : A meta-analysis. *Sports Medicine*, 42(12), 1059–1080.
- Topal G., Brunet A., Millanvoye E., Boucher J.L., Rendu F., Devynck M.A., David-Dufilho M. Homocysteine induces oxidative stress by uncoupling of NO synthase activity. *Free Radical Biology & Medicine*. 2004;36:1532-1541.
- Towfighi A, Markovic D, Ovbiagele B. Pronounced association of elevated serum homocysteine with stroke in subgroups of individuals: a nationwide study. *J Neurol Sci*. 2010; 298: 153–157.
- Unadkat SV, Padhi BK, Bhongir AV, Gandhi AP, Shamim MA, Dahiya N. Association between homocysteine and coronary artery disease – trend over time and across the regions: A systematic review and meta-analysis. *Egypt Hear J*. 2024; 76: 29.
- Valerio, G., Iafusco, D., Zucchini, S., Maffei, C., Study-Group on Diabetes of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (SIEDP). (2014). Pattern of cardiovascular risk factors in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: Influence of obesity and glycemic control. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 24(9), 1010–1016.
- Valerio, G., Spagnuolo, M. I., Marotta, A., Lipardi, M., & Franzese, A. (2018). Physical activity and sedentary behavior in children and adolescents with type 1 diabetes : An international comparative survey. *Nutrition, Metabolism and*

Cardiovascular Diseases, 28(11), 1149–1158.
<https://doi.org/10.1016/j.numecd.2018.07.003>.

- Verdoia M, Nardin M, Gioscia R, Saghir Afifeh AM, Viglione F, Negro F,. Association between vitamin D deficiency and serum homocysteine levels and its relationship with coronary artery disease. *J Thromb Thrombolysis*. 2021; 52: 523–531.
- Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: Evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ*. 2002; 325: 1202.
- Wallberg-Henriksson H, Gunnarsson R, Henriksson J. Increased peripheral insulin sensitivity after physical training in type I diabetics. *Diabetes*. 1982 ;31 :1044-1050.
- Wang B, Mo X, Wu Z, Guan X. Systematic review and meta-analysis of the correlation between plasma homocysteine levels and coronary heart disease. *J Thorac Dis*. 2022; 14: 646–653.
- Wang D, Cao Z, Li Z, Wang, A., Wang, Y., Meng, X., Li, H., Wang, Y., Johnston, S. C., & Wang, Y. (2022). Homocysteine and clinical outcomes in intracerebral hemorrhage patients : Results from the China Stroke Center Alliance. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 18, 2837–2846.
- Wang X, Chen Z, Tian W, Zhang J, Li Q, Ju J, Xu H, Chen K. Plasma homocysteine levels and risk of congestive heart failure or cardiomyopathy: A Mendelian randomization study. *Front Cardiovasc Med*. 2023; 10: 1030257.
- Wang X., Wang Y., Zhang L., Zhang D., Bai L., Kong W., Huang Y., Tang C., Du J., Jin H. L-Cystathionine protects against homocysteine-induced apoptosis of endothelial cells. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;2019:1253289.
- Watkins R.A., Evans-Molina C., Blum J.S., Dimeglio L.A. Biomarkers for the prediction of type 1 diabetes. *Translational Research*. 2014;164:110-121.
- Wijckmans, N., Van West, D., Van der Schueren, B., & Crenier, L. (2021). Hyperhomocysteinemia, glycemic instability, and early markers of endothelial injury in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*, 22(5), 754–763.
- Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., Casey, D. E., Collins, K. J., Dennison Himmelfarb, C., DePalma, S. M., Gidding, S., Jamerson, K. A., Jones, D. W., MacLaughlin, E. J., Muntner, P., Ovbiagele, B., Smith, S. C., Spencer, C. C., Stafford, R. S., Taler, S. J., Thomas, R. J., Williams, K. A., Williamson, J. D., & Wright, J. T. (2018). 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA

guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. *Hypertension*, 71(6), e13–e115.

- Wilson P.W., D'Agostino R.B., Levy D., Belanger A.M., Silbershatz H., Kannel W.B. Prediction of coronary heart disease. *Circulation*. 1998;97:1837-1847.
- Wojtuszciszyn A. Diabète de type 1 instable. Chapitre 42. 2017.
- Won KB, Lee SE, Lee BK, Park HB, Heo R, Rizvi A, Lin FY, Kumar A, Hadamitzky M, Kim YJ. Longitudinal assessment of coronary plaque volume change related to glycemic status using serial coronary computed tomography angiography: A PARADIGM substudy. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2019; 13(2): 142–147.
- Wu DF, Liao QC, Lu F, Wang Z, Yu K, Deng JL. Differential effects of hyperhomocysteinemia on the lipid profiles and lipid ratios between patients with and without coronary artery disease: A retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2022; 101: e32464.
- Xi H., Zhang Y., Xu Y., Yang W.Y., Jiang X., Sha X., Cheng X., Wang J., Qin X., Yu J. Caspase-1 inflammasome activation mediates homocysteine-induced pyroptosis in endothelial cells. *Circulation Research*. 2016;118:1525-1539.
- Xiaun C, Bai XY, Gao G, Yang Q, He GW. Association between polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T and risk of myocardial infarction: A meta-analysis for 8140 cases and 10,522 controls. *Arch Med Res*. 2011; 42: 677–685.
- Yahagi K, Kolodgie FD, Lutter C, Mori H, Romero ME, Finn AV, Virmani R. Pathology of human coronary and carotid artery atherosclerosis and vascular calcification in diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017; 37(2): 191–204.
- Yardley JE, Hay J, Abou-Setta AM, Marks S. D., & McGavock J. (2014). A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 106(3), 393–400.
- Yki-Jarvinen H, DeFronzo RA, Koivisto VA. Normalization of insulin sensitivity in type I diabetic subjects by physical training during insulin pump therapy. *Diabetes Care*. 1984 ;7 :520-527.
- Youcef, S., Benmansour, M., Belhadj, M., & Bioud, A. (2018). Évaluation des courbes de croissance staturo-pondérale et du développement somatique de l'adolescent

maghrébin : Données épidémiologiques actualisées. Journal de Pédiatrie et de Puériculture, 31(2), 73–81. <https://doi.org/10.1016/j.jpdp.2017.11.004>.

- Zacho J., Tybjaerg-Hansen A., Jensen J.S., Grande P., Sillesen H., Nordestgaard B.G. C-reactive protein and ischemic vascular disease. New England Journal of Medicine. 2008;359:1897-1908.
- Zhang D., Sun X., Liu J., Xie X., Cui W., Zhu Y. Homocysteine accelerates senescence of endothelial cells. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2015;35:71-78.
- Zhou F, He Y, Xie X, Guo N, Chen W, Zhao Y. Homocysteine and Multiple Health Outcomes: An Outcome-Wide Umbrella Review of Meta-analyses and Mendelian Randomization Studies. Adv Nutr. 2025; 16: 100434.
- Zhao, M., Liu, T., Qi, S., Li, W., Liu, X., Li, X.. (2022). Individuals with bipolar disorder have a higher level of homocysteine than major depressive disorder : A retrospective chart review and observational study. Neuropsychiatric Disease and Treatment, 18, 2671–2682. <https://doi.org/10.2147/NDT.S387063>
- Zaidi, H., Bouazza, S., Bioud, A., & Benyoucef, M. (2016). Cartographie, prévalence et transition épidémiologique des maladies métaboliques et du diabète en Algérie. Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique, 64(2), 115–122. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2015.12.008>.
- Zarembaska E., Ślusarczyk K., Wrzosek M. MTHFR polymorphism and homocysteine metabolism. International Journal of Molecular Sciences. 2023 ;25 :193.
- Zorena K., Raczynska D., Raczynska K. Biomarkers in diabetic retinopathy. Mediators of Inflammation. 2013;2013:193604.

Annexes

Annexe 1

Tableau 7 : Répartition des patients selon le sexe :

Sexe	Nombre des patients
Garçon	27
Fille	23

Tableau 8 : Répartition des patients selon les tranches d'âge

Tranches d'âge (ans)	Garçon	Fille
<5	0	1
[6 – 9]	0	1
[10-14]	11	5
[15 -19]	15	17

Tableau 9 : Répartition des patients selon la région

Wilaya	Oran	Relizaine	Mostaganem	Mascara	Sidi Bel Abbès
Nombre des patients	40	1	3	5	1

Tableau 10 : Répartition des patients selon le niveau d'instruction :

Niveau d'instruction	Universitaire	Secondaire	Moyen	Primaire
Nombre des patients	3	25	18	4

Tableau 11 : Répartition des patients selon les tranches de poids :

Tranches de poids (kg)	[21-30]	[31-40]	[41-50]	[51-60]	[61-70]	[71-80]	[81-90]
Nombre des patients	2	4	11	18	6	6	3

Tableau 12 : Répartition des patients selon la taille :

Tranches de taille	[110-119]	[120-129]	[130-139]	[140-149]	[150-159]	[160-169]	[170-179]	[180-189]
Nombre des patients	2	0	1	3	12	20	9	3

Tableau 13 : Répartition des patients selon l'indice de masse corporelle :

IMC	[13-15]	[16-19]	[20-23]	[24-29]	[30-33]
Nombre des patients	4	16	12	13	2

Tableau 14 : Répartition des patients selon l'ancienneté de diabète :

Ancienneté de diabète de type 1	< 1 ans	[1-5] ans	[6-10] ans	[11-16] ans
Nombre des patients	2	19	17	12

Tableau 15 : Répartition des patients selon l'activité physique :

Activité physique (min/semaine)	Nombre des patients
<150	23
>150	27

Tableau 16 : Répartition des patients selon les antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire précoce :

Antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire précoce	Nombre des patients
Oui	26
Non	24

Tableau 17 : Répartition des patients selon les antécédents personnels

Antécédents personnels	Lipodystrophies	Maladie coeliaque	Caries dentaires	Asthme	Thyroïdite	Goitre	Néphropathie débutante	Aucun
Nombre des patients	3	6	12	3	11	1	2	12

Tableau 18 : Répartition des patients selon les antécédents familiaux de diabète :

Les antécédents	Père/mère	Fratric	Cousin	GPM/GPP	GMP/GMM	Aucun
Nombre des patients	5	18	6	10	4	7

Tableau 19 : Répartition des patients selon les examens paracliniques :

Les examens complémentaires	Auscultation cardiaque normale	Fond d'œil normal	Bilan thyroïdienne	Bilan biologique	Aucun
Nombre des patients	40	2	2	1	5

Tableau 20 : Répartition des patients selon le traitement :

Traitement	Novorapid + Toujeo	Novorapid + tresiba	Novorapid + Lantus	Novorapid	Biorapide +Lantus	Insuline basale + rapide
Nombre des patients	13	12	4	7	4	10

Tableau 21 : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine glyquée :

HbA1c	<7	[7-8]	[8-9]	>9
Nombre des patients	6	9	12	23

Tableau 22 : Répartition des patients selon la présence d'une néphropathie diabétique :

Néphropathie	Oui	Non
Nombre des patients	29	21

Tableau 23 : Répartition des patients selon le taux plasmatiques d'homocystéine :

Taux d'homocystéine	<10	[10-15]	[15-20]	[20-25]	>25
Nombre des patients	17	16	9	5	3

Tableau 24 : Répartition des patients selon la présence l'hyperhomocystéinémie :

Présence d'hyperhomocystéinémie	Oui	Non
Nombre des patients	17	33

Tableau 25 : Répartition des patients en fonction du contrôle chronique de la glycémie :

Un mauvais contrôle glycémique	Oui	Non
Nombre des patients	2	48

Tableau 26 : Répartition des patients selon les classes de risque cardiovasculaire :

Classe de risque cardiovasculaire	Bas	Modéré	Élevé
Nombre des patients	16	12	22

Questionnaire

L'intérêt de l'homocystéine dans la stratification du risque cardiovasculaire chez les jeunes patients DT1

N° du questionnaire:..... Lieu d'enquête :.....Date de l'enquête:.....

I. Profil du Patient

Nom et Prénom :..... Date de naissance (Age) :..... Age :

Etat civil : Sexe : ☐ M ☐ F Poids :..... Taille :.....

Tour de taille :..... IMC: kg/m²

Ancienneté du diabète : ans

Commune : Wilaya :..... À la campagne / En ville

Tél :..... Période d'hospitalisation :.....

Niveau d'instruction :

Illettré primaire moyen secondaire universitaire

II. Antécédents et mode de vie

Tabagisme : ☐ Non ☐ Ancien ☐ Actuel (..... cigarettes/jour)

Café : ☐ Non ☐ Ancien ☐ Actuel (..... Nbre/jour)

Alcool : ☐ Non ☐ Ancien ☐ Actuel (..... Nbre/jour)

Activité physique (min/semaine) : ☐ < 150 min ☐ ≥ 150 min

Antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires précoces : ☐ Oui ☐ Non

Consommation de suppléments vitaminiques (B6, B9, B12) : ☐ Oui ☐ Non

Pathologies associées :

Diagnostic :.....

Examens complémentaires :.....

Traitements :

Chol :...TG :... HbA1c : μ Alb :... Hcy : ... Glycémie : ... Autre :

III. Équilibre Glycémique et Comorbidités

Dernière HbA1c : %

Tension artérielle : Systolique : Diastolique :

Présence d'une hypertension artérielle (HTA) : ☐ Oui ☐ Non

Dyslipidémie (Cholestérol/Triglycérides élevés) : ☐ Oui ☐ Non

Microangiopathie déjà diagnostiquée :

- Rétinopathie : ☐ Oui ☐ Non
- Néphropathie (Microalbuminurie) : ☐ Oui ☐ Non
- Neuropathie : ☐ Oui ☐ Non

IV. Paramètres Biologiques (Données de l'étude)

Taux plasmatique d'homocystéine (μ mol/L) :

Taux de créatinine (Fonction rénale) : mg/L

Vitamines (si dosées) : B12 : / Folates :

V. Évaluation de la Stratification (Pour le chercheur)

Le patient présente-t-il une hyperhomocystéinémie ($> 15 \mu\text{mol/L}$) ? ☐ Oui ☐ Non

Corrélation observée : L'élévation de l'homocystéine est-elle associée à :

- Un mauvais contrôle glycémique (HbA1c $> 8\%$) ? ☐ Oui ☐ Non
- Une complication microvasculaire existante ? ☐ Oui ☐ Non

Classe de risque cardiovasculaire selon les scores classiques (ex: Steno Type 1 Risk Engine) :

☐ Bas ☐ Modéré ☐ Élevé