

# LE DOSAGE DE L'HOMOCYSTÉINE INTÉRESSE-T'IL LE MÉDECIN GÉNÉRALISTE ?

N. GIRS (1), D. GIET (2)

**RÉSUMÉ :** Le rôle de l'hyperhomocystéinémie comme facteur de risque cardio-vasculaire fait couler beaucoup d'encre depuis plusieurs décades. Le présent article rappelle brièvement le métabolisme de l'homocystéine, les principales causes, génétiques et acquises, de l'hyperhomocystéinémie et les mécanismes par lesquels cette dernière pourrait intervenir dans la pathogénie des maladies cardio-vasculaires et thrombo-emboliques. Les auteurs font le point sur les connaissances factuelles disponibles, provenant d'études épidémiologiques ou interventionnelles, quant au rôle que pourrait jouer l'hyperhomocystéinémie dans la survenue d'événements vasculaires. Les recommandations actuellement diffusées en matière de dépistage et de traitement de l'hyperhomocystéinémie sont analysées dans le contexte de la pratique de la médecine générale.

**MOTS-CLÉS :** *Homocystéine – Athérosclérose – Maladie cardio-vasculaire – Médecine factuelle – Thrombose veineuse – Folate – Vitamine B12*

SHOULD GENERAL PRACTITIONERS BE INTERESTED  
IN HOMOCYSTEINE MEASUREMENTS ?

**SUMMARY :** The role of hyperhomocysteinemia as a cardiovascular risk factor has been a matter of debate of several decades. The present paper briefly describes the metabolism of homocysteine, the main genetic and acquired causes of hyperhomocysteinemia and the mechanisms presumably involved in the pathogenesis of cardiovascular and thromboembolic diseases. Current evidence-based data from epidemiological and interventional studies assessing the potential role of hyperhomocysteinemia in the occurrence of vascular complications are presented. Guidelines on screening and treatment of hyperhomocysteinemia are analysed in the context of daily practice of general practitioners.

**KEYWORDS :** *Homocysteine – Atherosclerosis – Cardiovascular disease – Evidence-based medicine – Venous thrombosis – Folate – B12 vitamin*

## INTRODUCTION

Si le rôle des facteurs de risque comme le tabac, l'hypertension artérielle, le diabète sucré et les dyslipidémies est clairement établi dans la pathogénie des maladies cardio-vasculaires, les médecins généralistes rencontrent parfois des patients qui ne présentent aucun de ces facteurs de risque classiques, mais développent néanmoins une manifestation athéromateuse ou une maladie veineuse thromboembolique précoce. Des études épidémiologiques suggèrent que la moitié à deux tiers du risque de développer une maladie cardio-vasculaire découle vraisemblablement des facteurs de risque « traditionnels » (1). De « nouveaux » facteurs de risque sont étudiés depuis quelques années, comme la protéine C-réactive (CRP) ou l'interleukine 6, deux marqueurs inflammatoires. L'hyperhomocystéinémie a été également incriminée et cette problématique fait couler beaucoup d'encre depuis plusieurs décades (2, 3).

Le présent article décrit, d'abord, ce que sont l'homocystéine et l'hyperhomocystéinémie ainsi que les principales causes d'élévation des concentrations plasmatiques d'homocystéine. Il analyse, ensuite, comment l'hyperhomocystéinémie pourrait intervenir dans la pathogénie des maladies cardio-vasculaires et thromboemboliques. Les auteurs font, enfin, le point des

connaissances factuelles disponibles quant au rôle que pourrait jouer cette affection dans la survenue d'événements cardio-vasculaires et thrombo-emboliques avant de terminer par une analyse critique des recommandations actuellement diffusées en matière de dépistage et de traitement de l'hyperhomocystéinémie.

## MÉTABOLISME DE L'HOMOCYSTÉINE

L'homocystéine est un acide aminé soufré qui représente un échelon intermédiaire du métabolisme cellulaire d'un acide aminé essentiel, la méthionine. Elle est formée par la voie enzymatique de synthèse de la S-adénosyl-méthionine (SAM), le plus important donneur de groupe méthyl intervenant dans de nombreuses réactions biochimiques (synthèse d'ADN, de protéines, de neurotransmetteurs, d'hormones, de phospholipides...). Une fois formée, l'homocystéine est soit reméthylée en méthionine, soit catabolisée en cystathionine selon une suite de réactions enzymatiques complexes (Figure 1).

A l'analyse de la figure 1, on conçoit aisément que toute perturbation au niveau des enzymes ou des cofacteurs impliqués dans le métabolisme de l'homocystéine aboutisse à une augmentation de son taux sérique. Normalement, la concentration sérique à jeun d'homocystéinémie se situe entre 5 et 15  $\mu\text{mol/l}$ . L'hyperhomocystéinémie est considérée comme modérée entre 15 et 30  $\mu\text{mol/l}$ , intermédiaire entre 30 et 100  $\mu\text{mol/l}$  et sévère au-delà de 100  $\mu\text{mol/l}$  (4).

(1) Médecin généraliste, Grand-Duché de Luxembourg.

(2) Médecin Généraliste, Professeur, Département de Médecine Générale, Université de Liège.

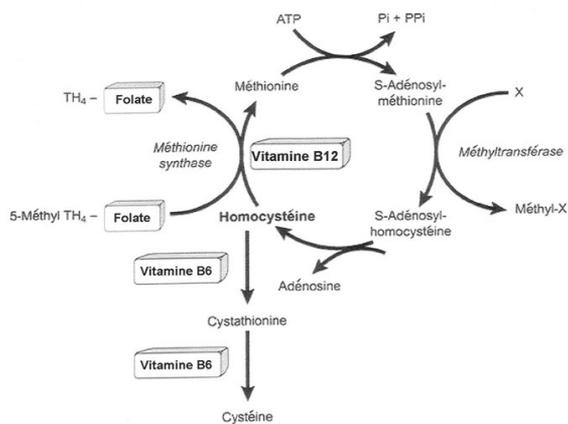


Figure 1 : Métabolisme de l'homocystéine  
(adaptation de Oregon state University  
<http://lpi.oregonstate.edu/infocenter/vitamins/fa/fadiag2.html>)

### ETIOLOGIES DE L'HYPERHOMOCYSTEINÉMIE (5-9)

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

#### DÉFAUTS GÉNÉTIQUES

a) Mutations de la CBS : 92 mutations décrites

- Le sujet déficitaire homozygote (1/200.000) est atteint d'homocystinurie (maladie décrite en 1962); il présente une hyperhomocystéinémie sévère (>100µmol/l), expliquant l'homocystinurie, avec risque d'accidents vasculaires dès l'enfance. Plus de 20% des sujets non traités décèdent avant l'âge de 30 ans.

- Chez le sujet déficitaire hétérozygote (1% de la population générale), les atteintes macroangiopathiques sont fréquentes et précoces malgré le fait que les valeurs plasmatiques d'homocystéine à jeun soient normales. C'est le test de surcharge en méthionine (vide infra) qui les révèle avec un taux d'homocystéine se situant entre 20 et 40 µmol/l.

b) Mutations de la 5-10 MTHF réductase : il s'agit des mutations les plus fréquemment observées; plus de 20 mutations sont décrites, dont la plus connue est celle en position 677 du gène codant pour la 5-10 MTHFR

- Normalement, en position 677 du gène codant pour la 5-10 MTHFR se trouvent 2 cytosine (C677C). Chez les hétérozygotes, il existe une substitution de la thymine (T) à une cytosine (C677T), ce qui donne le variant thermolabile de

la MTHFR, lequel est moins actif que la MTHFR (activité enzymatique résiduelle de 70 %). La fréquence de cette mutation varie en fonction de la race et de l'ethnie : elle est faible, voire nulle, chez les Américains de race noire et les Asiatiques alors qu'en Europe, chez les Caucasiens, elle varie considérablement. En France, dans la population générale de l'enquête Suvimax, 43% des individus étaient porteurs de cette mutation.

- 10-15 % de la population blanche est homozygote T677T pour cette mutation (activité enzymatique résiduelle de 35 %) L'enquête Suvimax relève 17 % d'individus T677T.

Il est à noter que les mutations de la MTHFR ne s'accompagnent d'une hyperhomocystéinémie (>20 µmol/l) qu'en cas de folatémie basse (<15,4 nmol/l).

#### DÉFICITS NUTRITIONNELS EN VITAMINES B12, B6 ET ACIDE FOLIQUÉ

On relève diverses causes de déficit : par apport insuffisant (surtout en vitamine B12 chez les végétaliens), par malabsorption (maladie coeliaque, sprue tropicale), par utilisation excessive (grossesse, hémolyse, cancer), par déficience en facteur intrinsèque (anémie de Biermer, gastrectomie, gastroplastie),... Les origines iatrogènes sont également nombreuses : citons, à titre d'exemple, l'administration d'antagonistes des folates (phénytoïne, carbamazépine, méthotrexate,...) et d'antagonistes de la vitamine B6 (niacine, théophylline, isoniazide, pénicillamine,...).

#### AUTRES CAUSES D'HYPERHOMOCYSTEINÉMIE MODÉRÉE

Il s'agit de l'âge, du sexe masculin, de divers médicaments (metformine, fibrates, oméprazole, ciclosporine, lévodopa, protoxyde d'azote), de l'insuffisance rénale chronique, du diabète de type 2, de l'hypothyroïdie, du tabac, du café, de la leucémie lymphoïde aiguë, des cancers (sein, ovaire, pancréas), du psoriasis, ...

#### DOSAGE DE L'HOMOCYSTEINE

##### DOSAGE SANGUIN APRÈS 12H DE JEÛNE (5-8, 11, 12)

Dans le plasma, l'homocystéine se retrouve pour 70 % liée à des protéines telles que l'albumine (homocystéine disulfure) et pour 30 % sous forme libre, soit réduite (homocystéine), soit oxydée (homocystéine-cystéine, homocystéine). La technique la plus utilisée pour le dosage de l'homocystéine est la chromatographie liquide haute performance (HPLC). Il s'agit d'une mesure de l'homocystéine plasmatique

totale. Il convient de corrélérer le résultat avec l'acide folique intraglobulaire et la vitamine B12 (le dosage de pyridoxine ne se fait pas en routine dans la plupart des laboratoires belges).

Il convient de mesurer l'homocystéine totale après respect d'un jeûne de 12h et à distance d'événement aigu vasculaire thrombotique (minimum 3 mois) sur un tube EDTA (5 ml suffisent). Il est important de centrifuger l'échantillon immédiatement, car le passage de l'homocystéine des globules rouges vers le plasma provoque de fausses hyperhomocystéinémies plasmatiques. Si l'on ne peut effectuer le dosage dans les 24 heures, l'échantillon doit alors être congelé à  $-70^{\circ}\text{C}$  (dans ces conditions, le dosage reste stable dans le temps). Si l'homocystéine est stable dans le plasma, il n'en est rien dans le sang total. Des études ont montré une augmentation d'environ 10% de la concentration d'homocystéine plasmatique au bout d'une heure de stockage du sang total à température ambiante. Ce phénomène est évité si le tube prélevé est immédiatement plongé dans la glace jusqu'à son arrivée au laboratoire. Le citrate acide (tube bleu) a été rapporté récemment comme permettant de stabiliser le taux d'homocystéine à température ambiante (7).

Actuellement, des techniques ELISA facilitent la pratique du dosage en routine avec une grande fiabilité (plus rapide, plus sensible, plus simple et moins cher). Le prélèvement doit toutefois toujours être rapidement transmis au laboratoire dans de la glace.

En Belgique, le dosage de l'homocystéine est remboursé par la sécurité sociale pour les patients de moins de 55 ans souffrant d'une pathologie vasculaire. Au-delà de 55 ans, il est à charge du patient et coûte environ 25 euros.

#### *LE DOSAGE SANGUIN APRÈS UNE CHARGE ORALE EN MÉTHIONINE (5, 8, 10)*

Le test de surcharge en méthionine vise à détecter les déficits hétérozygotes en CBS. Il consiste, après un premier dosage à jeun, à faire absorber de la L-méthionine à la dose de 100 mg/kg (à dissoudre dans un verre de jus d'orange), puis à mesurer à nouveau le taux d'homocystéine 4 à 6 heures plus tard (celui-ci doit rester inférieur à  $40\ \mu\text{mol/l}$ ). Pour ce test, il faut éviter les repas riches en homocystéine (méthionine) entre les deux dosages.

Ce test est particulièrement indiqué chez les sujets avec un taux d'homocystéine à jeun compris entre 12 et  $15\ \mu\text{mol/l}$  ainsi que chez les sujets avec une homocystéine à jeun normale,

mais souffrant de maladies cardio-vasculaires sans autres facteurs de risque connus.

#### **HYPERHOMOCYSTÉINÉMIE ET AFFECTIONS CARDIO-VASCULAIRES : ÉVIDENCES ÉPIDÉMIOLOGIQUES**

Au cours des trente dernières années, plusieurs études épidémiologiques ont montré une association fréquente entre hyperhomocystéinémie modérée et pathologie occlusive artérielle (coronaire, cérébrale ou périphérique) et veineuse.

En 1969, McCully (13) postulait déjà que l'accumulation d'homocystéine pouvait entraîner une athérosclérose. En 1976, Wilcken et Wilcken (14) montraient l'existence d'une association entre l'accumulation d'homocystéine plasmatique et la présence d'une atteinte coronaire. En 1992, la Physician's Health Study (15), une étude cas-témoins appariés réalisée au sein d'une cohorte de 15.000 hommes médecins américains initialement exempts d'atteinte coronaire, montre que l'homocystéinémie mesurée à l'entrée dans l'étude était significativement plus élevée dans le groupe des 271 sujets qui présenteront un infarctus aigu du myocarde durant un suivi prospectif de 5 ans. La différence entre les valeurs moyennes d'homocystéinémie chez les sujets avec infarctus et les témoins, bien que faible, était statistiquement significative ( $11,1 \pm 4$  versus  $10,5 \pm 2,8\ \mu\text{mol/l}$ ). Une hyperhomocystéinémie à l'entrée dans l'étude ( $> 15,8\ \mu\text{mol/l}$ ) était retrouvée chez 11 % des malades contre seulement 2 % des témoins.

En 1997, Nygard et al., ont défini un score pronostique de survie à partir du taux d'homocystéine chez des patients souffrant de maladie coronaire (16). Il s'agissait d'une étude prospective étudiant la relation entre le taux d'homocystéine plasmatique et la mortalité chez 587 patients souffrant d'une maladie coronaire (angor stable, angor instable, infarctus) confirmée à l'angiographie. Après un suivi moyen de 4,6 ans, 64 patients sont décédés. Une relation forte entre l'homocystéinémie et le taux de mortalité a été trouvée. Après 4 ans, 3,8% des patients ayant un taux d'homocystéine  $< 9\ \mu\text{mol/l}$  sont décédés contre 24,4 % des patients présentant un taux  $> 15\ \mu\text{mol/l}$ . Dans cette étude, les patients avec une homocystéinémie  $< 9\ \mu\text{mol/l}$  constituent le groupe de référence; les rapports de mortalité par comparaison à ce groupe sont de 1,9 pour les patients dont l'homocystéinémie est comprise entre 9 et  $14,9\ \mu\text{mol/l}$ , 2,8 pour ceux dont l'homocystéinémie se situe entre 15 et  $19,9\ \mu\text{mol/l}$ , et 4,5 pour ceux

dont l'homocystéinémie est supérieure à 20  $\mu\text{mol/l}$ .

En 1996, Heijer et al ont identifié l'hyperhomocystéinémie comme étant un facteur de risque de thromboses veineuses profondes (TVP) dans la population générale (17). Ils ont mesuré le taux d'homocystéine plasmatique chez 269 patients ayant présenté un premier épisode de TVP et chez 269 sujets témoins sains. L'homocystéinémie moyenne était de 12,9  $\mu\text{mol/l}$  chez les patients et de 12,3  $\mu\text{mol/l}$  chez les témoins. Sur les 269 patients, 28 (10 %) avaient une homocystéinémie > 18,5  $\mu\text{mol/l}$  contre 13 (5%) chez les contrôles. Cette étude montre que le risque de thrombose n'augmente pas chez les sujets dont l'homocystéinémie est inférieure à 18  $\mu\text{mol/l}$ , qu'il augmente légèrement lorsque l'homocystéinémie est comprise entre 18 et 22  $\mu\text{mol/l}$  et qu'il est multiplié par 4 lorsque l'homocystéinémie est supérieure à 22  $\mu\text{mol/l}$ . Ceci démontre l'existence d'un seuil en ce qui concerne le risque veineux alors que l'augmentation du risque artériel apparaît plutôt linéaire.

En 1995, la méta-analyse de Boushey et al (18), réalisée à partir des résultats de 27 études, montre qu'une augmentation de l'homocystéinémie de 5  $\mu\text{mol/l}$  accroît autant le risque coronaire qu'une élévation de la cholestérolémie de 0,2 g/l. Ainsi, chaque augmentation supplémentaire de 5  $\mu\text{mol/l}$  d'homocystéine se traduit par un accroissement du risque relatif de maladie coronaire de 1,6 pour les hommes et 1,8 pour les femmes et est associée à des odds ratios de 1,5 pour les pathologies cérébro-vasculaires et de 6,8 pour les pathologies vasculaires périphériques.

Plus récemment, plusieurs méta-analyses confirment bien la relation entre l'hyperhomocystéinémie et les affections cardio-vasculaires et thrombo-emboliques. Citons «The Homocysteine Studies Collaboration» qui réunit des données portant sur 16.786 personnes saines (19) et la publication de Wald et al qui porte sur vingt études prospectives et 72 études génétiques (20).

#### MÉCANISMES DE LA PATHOGÉNÉCITÉ DE L'HYPERHOMOCYSTEÏNÉMIE

Nous nous limiterons à décrire différentes hypothèses physiopathologiques qui peuvent sous-tendre la pathogénéicité de l'hyperhomocystéinémie dans la maladie cardio-vasculaire. Notons que l'hyperhomocystéinémie est également incriminée dans de multiples mécanismes liés au vieillissement (21).

#### PRODUCTION D'UN STRESS OXYDANT (7, 8, 11, 22, 23)

Les radicaux libres oxygénés ( $\text{H}_2\text{O}_2$ , peroxy-nitrite) provenant de l'oxydation de l'homocystéine peuvent entraîner des lésions au sein de l'ADN et altérer le message génétique; ils peuvent aussi modifier la structure primaire, secondaire et tertiaire des protéines entraînant la dépolymérisation de protéines comme le collagène ou l'élastine. Les radicaux libres peuvent encore altérer la fluidité membranaire en agissant au niveau des acides gras polyinsaturés et des phospholipides membranaires et participent aussi à la peroxydation lipidique des lipoprotéines athérogènes présentes dans l'intima artérielle.

#### DYSFONCTION ENDOTHÉLIALE ET DIMINUTION DE LA PRODUCTION DE NO (7, 11, 24, 25)

Sur le plan expérimental, l'homocystéine provoque une atteinte des cellules endothéliales, freine la libération de NO et affecte la vasotonie. Ainsi, une charge en L-méthionine (100 mg/kg) chez 17 sujets normaux entraîne, dans l'heure suivante, une baisse de la dilatation artérielle médiée par le flux sanguin. Cet effet est prévenu par une supplémentation d'une semaine en vitamine C, sans que le taux d'homocystéine soit modifié, démontrant que l'effet de l'homocystéine est médié, au moins en partie, par le stress oxydant.

#### ALTÉRATION DE L'HÉMOSTASE (5, 6, 8, 10, 22, 24)

Même s'ils ne peuvent être extrapolés sans réserve chez l'homme, les résultats de travaux menés *in vitro* et chez l'animal suggèrent que l'hyperhomocystéinémie altère le phénotype antithrombotique physiologique des cellules endothéliales et démasque leur potentiel procoagulant.

#### EFFETS SUR LA MUSCULATURE LISSE VASCULAIRE (6,26)

L'homocystéine provoque une croissance et une prolifération accrue des cellules musculaires lisses impliquées dans l'athérogénèse.

#### TRAITEMENT DE L'HYPERHOMOCYSTEÏNÉMIE

La norme supérieure de l'homocystéine plasmatique se situe aux environs de 15  $\mu\text{mol/l}$ . Toutefois, les résultats des études épidémiologiques concernant des patients athéroscléreux ont montré que les taux requis pour une prévention primaire ou secondaire devaient se situer, respectivement, en dessous de 14 et de 10  $\mu\text{mol/l}$  (27). Des études prospectives, après ajustement pour les autres facteurs de risque cardio-vascu-

lares, ont montré qu'une diminution de l'homocystéinémie de 25 % est associée à une réduction du risque coronaire de 10 % et du risque d'accident vasculaire cérébral de 20 %. En ce qui concerne le risque veineux, une diminution de 5  $\mu\text{mol/l}$  de l'homocystéinémie est associée à une réduction du risque de 27 % (19, 24).

De nombreuses études ont démontré l'effet de l'acide folique et des vitamines du groupe B sur la diminution du taux sanguin d'homocystéine. Quelle que soit la cause de l'hyperhomocystéinémie et malgré le fait qu'un grand nombre d'hyperhomocystéinémies modérées soient secondaires à des défauts génétiques, une réponse pharmacologique peut ainsi être obtenue en 2 à 6 semaines dans plus de 90 % des cas (3, 10).

Une méta-analyse de 1998 rapporte, dans les hyperhomocystéinémies modérées, qu'un apport d'acide folique provoque, en moyenne, une diminution de 25 % de l'homocystéinémie et que l'addition de cyanocobalamine (vitamine B12) abaisse l'homocystéinémie de 7 % supplémentaires. L'acide folique produit son effet maximum à 0,5 mg/j, mais une dose de 0,2 mg/j pourrait suffire chez certains patients. La vitamine B6 administrée seule n'a aucun effet sur l'hyperhomocystéinémie modérée détectée à jeun; par contre, combinée à l'acide folique, elle peut réduire l'homocystéinémie jusqu'à 53 % en cas d'hyperhomocystéinémie détectée par test de charge en méthionine (28). Dans leur méta-analyse, Wald et al considèrent qu'une dose quotidienne de 0,8 mg d'acide folique permet d'atteindre la réduction maximale du taux d'homocystéine (20). Les posologies réputées efficaces rencontrées le plus fréquemment dans la littérature sont : acide folique : 0,5-5 mg/j; B12 orale : 0,5 mg/j; B6 : 16 mg/j (8).

Depuis 1998, la Food and Drug Administration (FDA) a imposé un enrichissement en acide folique des produits à base de céréales et de farines, dans le cadre de la prévention des malformations du tube neural (29). Les travaux de certains auteurs laissent penser que les doses d'acide folique utilisées sont insuffisantes pour avoir un effet significatif sur le taux d'homocystéine (30), mais le débat n'est pas clos à ce sujet (31).

Les effets délétères des vitamines du groupe B sont peu fréquents (32, 33) : on décrit que l'acide folique, à très fortes doses, peut masquer les manifestations hématologiques d'une anémie par carence en vitamine B12 (cette dernière étant potentiellement responsable de dommages neurologiques dégénératifs). Ce risque peut être

écarté soit par la recherche et la correction d'un déficit en vitamine B12 avant toute administration d'acide folique, soit encore par l'adjonction systématique de vitamine B12, comme recommandé. Il est décrit que la vitamine B6 peut provoquer des neuropathies périphériques sensibles, mais cet effet indésirable ne se manifeste qu'avec de très fortes doses dépassant 400 mg par jour.

#### **BÉNÉFICE CARDIO-VASCULAIRE DU TRAITEMENT DE L'HYPERHOMOCYSTÉINÉMIE : EN QUÊTE DES ÉVIDENCES**

S'il est aujourd'hui clairement admis que le traitement vitaminique combiné fait chuter le taux d'homocystéine, le bénéfice en termes de diminution de la morbi-mortalité cardio-vasculaire n'est pas connu à ce jour. En 2000, on dénombrait au moins neuf essais en cours, portant sur plus de 60.000 personnes et qui avaient pour objet de tenter de répondre à cette question importante (2, 28).

A ce jour, on dispose des résultats de plusieurs essais contrôlés randomisés mesurant l'effet de l'acide folique et des vitamines B12 et B6 sur des marqueurs intermédiaires des maladies cardio-vasculaires (33) : le traitement vitaminé a ainsi démontré un effet positif sur la fonction endothéliale chez des patients hyperhomocystéinémiques ou présentant d'autres facteurs de risque cardio-vasculaire (34), sur la progression de la plaque athéromateuse carotidienne (35, 36) et sur le tracé électrocardiographique d'effort de patients à taux élevés d'homocystéine (37). Deux publications apportent des résultats contradictoires quant à l'effet de ce traitement sur le taux de resténose coronaire après stenting, mais le dosage de vitamine B12 différait nettement entre ces deux études (38, 39).

L'essai VISP est la première étude portant sur l'évaluation de critères de morbi-mortalité actuellement publiée (40, 41). Elle concernait 3.680 patients victimes d'un accident vasculaire cérébral récent (ischémique et non cardiogénique, sans séquelle) et qui présentaient un taux d'homocystéinémie élevé. Une randomisation a attribué, pour une durée de 2 ans, un traitement vitaminé très faiblement dosé (20  $\mu\text{g}$  d'acide folique, 6  $\mu\text{g}$  de vitamine B12 et 200  $\mu\text{g}$  de pyridoxine) à la moitié de la population; les patients de l'autre bras de l'étude recevant un traitement classiquement dosé : 2,5 mg d'acide folique, 0,400 mg de vitamine B12 et 25 mg de pyridoxine. Les auteurs n'ont pas observé de réduction significative du nombre de récidives des

accidents vasculaires cérébraux, ni du nombre d'événements coronariens. De même, le critère combiné réunissant les accidents vasculaires cérébraux, les maladies coronariennes et la mort ne s'est pas montré significativement différent entre les 2 groupes (40). La publication de ces résultats a fait beaucoup de bruit. Certains ont même jugé qu'il fallait, dès à présent, enterrer la question du dépistage et du traitement de l'hyperhomocystéinémie (41). D'autres, comme Spence, ont une analyse critique des résultats de cet essai : comme l'enrichissement des céréales en acide folique décidé en 1998 par les gouvernements nord-américains portait déjà ses effets au début de l'étude VISP, la puissance statistique de cette dernière peut en avoir été fortement réduite (28, 42). Par ailleurs, depuis ces mesures d'enrichissement en acide folique, le taux de vitamine B12 est devenu le principal déterminant nutritionnel du taux d'homocystéine et Spence pense que différents biais en relation avec le taux sanguin de vitamine B12 peuvent avoir contribué à masquer les effets potentiellement positifs du traitement vitaminé classique. L'analyse d'un sous-groupe de la population de l'étude VISP (2.155 personnes, après exclusion notamment des insuffisants rénaux, dont on sait qu'ils répondent mal au traitement vitaminé, et des personnes âgées à fort déficit en vitamine B12) montre, par contre, une réduction significative du taux combiné de décès, accidents vasculaires cérébraux et coronariens. Il a été conclu que la dose de vitamine B12 administrée doit être adaptée au taux sanguin mesuré chez les patients, pour que la correction de l'hyperhomocystéinémie soit efficace (42, 43).

Tout récemment, le *New England Journal of Medicine* vient de publier les résultats de deux importants essais cliniques prospectifs : l'étude NORVIT (44) et HOPE 2 (45).

Les résultats de l'étude NORVIT, menée en Norvège depuis 1998 sur 3.749 patients, ne plaident pas en faveur d'un traitement faisant appel à des suppléments de vitamines en prévention secondaire chez des patients ayant présenté un infarctus du myocarde récent. Les participants ont été randomisés en 4 groupes : le premier recevait de l'acide folique combiné à de la vitamine B12 et B6; le deuxième, de l'acide folique et de la vitamine B12; le troisième, de la vitamine B6 seule et le quatrième, un placebo. Une diminution moyenne des taux d'homocystéine de 27 % a été mesurée dans les groupes recevant de l'acide folique et de la vitamine B12. Au terme de 40 mois de suivi portant sur un critère combiné associant les récurrences d'infarctus, la survenue d'accidents vasculaires cérébraux ou

de morts subites liées à une coronaropathie, aucun bénéfice significatif n'a été enregistré dans le groupe recevant de l'acide folique et de la vitamine B12. L'administration isolée de vitamine B6 n'a également montré aucun effet. La triple association d'acide folique, vitamine B6 et B12 montre un effet légèrement négatif, avec un accroissement du risque à la limite de la signification statistique (44). Il faut noter que la Norvège n'a pas instauré de programme d'enrichissement alimentaire en folates. Avant même cette publication, alors que seules des rumeurs laissaient sous-entendre des résultats défavorables, des critiques à nouveau relatives à une dose insuffisante en vitamine B12 s'étaient déjà élevées; leurs auteurs demandaient que «l'enterrement de l'homocystéine soit annulé» dans l'attente d'autres études (notamment l'essai VITATOPS mené en Australie sur 8.000 patients) (42).

L'étude HOPE-2, menée durant 5 ans par une équipe canadienne, a concerné 5.522 patients de plus de 55 ans, atteints d'une maladie vasculaire ou d'un diabète. Le critère de jugement combiné porte à nouveau sur la survenue d'une mort subite de cause cardio-vasculaire, d'un infarctus du myocarde ou d'un accident vasculaire cérébral. L'étude montre, ici aussi, une réduction significative du taux d'homocystéine, mais pas de bénéfice d'un traitement préventif associant 1 mg de vitamine B12, 2,5 mg d'acide folique et 50 mg de vitamine B6. Une réduction, marginale toutefois, du taux d'accidents vasculaires cérébraux est enregistrée dans le bras recevant le traitement vitaminé. Aucune différence n'a été observée entre les sous-populations originaires de pays avec enrichissement en folates des farines panifiables (USA, Canada) ou sans cet enrichissement (Europe, Brésil,...) (45).

Le débat demeure ouvert au sujet des biais potentiels des trois études de morbi-mortalité disponibles à ce jour : ils peuvent être liés à l'existence ou l'absence de supplémentation alimentaire en acide folique dans les populations étudiées ou encore aux doses de vitamines administrées. Les résultats d'autres études de morbi-mortalité sont attendus et ils devraient apporter d'autres éléments au dossier, notamment l'étude australienne VITATOPS et l'étude SEARCH comportant 12.000 patients aux Etats-Unis. Il semble toutefois ressortir des résultats des études VISP, NORVIT et HOPE 2, similaires quoique non strictement identiques, que la réduction des taux d'homocystéine par les traitements vitaminés n'apporte pas de bénéfice chez les patients porteurs d'une maladie cardio-vasculaire ou à risque d'en développer une. Ces

observations restent en contradiction avec les abondantes évidences qui démontrent, *in vitro* et *in vivo*, les effets athérogènes de l'hyperhomocystéinémie. Loscalzo pose deux questions cruciales dans l'éditorial accompagnant les études NORVIT et HOPE-2 dans le *New England Journal of Medicine* (46). Soit l'homocystéine n'est pas un déterminant d'athérogénicité et cette substance «simple spectatrice» («marqueur de risque») en cache une autre, véritable coupable («facteur de risque») d'un effet délétère cardiovasculaire. Soit l'hypothèse selon laquelle l'homocystéine est un déterminant d'athérogénicité est exacte, mais le traitement vitaminé combiné constitue alors une mauvaise réponse qui apporte son lot d'effets indésirables masquant le bénéfice apporté par la diminution réelle du taux d'homocystéine. Des pistes se dessinent dans ce sens, incriminant un effet négatif du traitement vitaminé sur la plaque d'athérome au travers d'une prolifération cellulaire ou d'une action sur le cycle de la méthylation. Si tel est le cas, l'homocystéine n'a peut-être pas dit son dernier mot : des méthodes alternatives visant à la réduction de son taux plasmatique sont, en effet, envisageables, comme une action sur sa conversion hépatique en cystéine ou encore sur son élimination rénale (46).

## EN PRATIQUE

Dans les pays développés, l'hyperhomocystéinémie modérée est répandue. Elle trouve sa cause, d'une part, dans l'accroissement des apports alimentaires en protéines animales, source de méthionine et donc d'homocystéine, d'autre part, dans le traitement et la conservation des denrées alimentaires qui sont de nature à engendrer des déficiences en acide folique, vitamines B6 et B12, substances nécessaires à la métabolisation de l'homocystéine.

En pratique, quelle attitude adopter en médecine générale au sujet de l'hyperhomocystéinémie ? Un screening génétique se justifie-t-il ? Faut-il dépister et traiter ? La recherche de la mutation des gènes mis en cause dans le métabolisme de l'homocystéine n'est pas recommandée en pratique clinique. En effet, les hyperhomocystéinémies d'origine génétique répondent aussi bien au traitement vitaminé que celles liées à une carence vitaminique (47). Avant de décider de l'utilité d'un dépistage et d'un traitement, la question principale est plutôt de savoir si l'hyperhomocystéinémie, dont la relation avec les maladies cardio-vasculaires ou thromboemboliques est bien démontrée, est une cause ou une conséquence de ces affections. En

effet, si l'on dispose d'un traitement efficace permettant de réduire le taux circulant d'homocystéine, le monde scientifique n'a pas produit d'études probantes sur son intérêt en termes de diminution de la morbi-mortalité.

Les recommandations américaines et canadiennes, publiées respectivement par l'American Heart Association (AHA) en 1999 (48) et The Canadian Task Force on Preventive Health Care en 2000 (28), sont antérieures à la publication des études VISP, HOPE-2 et NORVIT. Elles seront vraisemblablement revues à la lumière de ces importantes contributions. Ces recommandations étaient déjà concordantes au sujet du dépistage de masse : le dosage systématique de l'homocystéine plasmatique dans la population générale n'était pas recommandé, l'intérêt de ce dépistage coûteux n'étant effectivement pas démontré. Jusqu'il y a peu, un consensus se dégageait pour recommander de mesurer le taux d'homocystéine chez les patients qui souffrent d'une maladie cardio-vasculaire prématurée ou qui ont de lourds antécédents familiaux de maladie cardio-vasculaire (27,47,48). D'autres auteurs recommandaient que le dépistage soit élargi à tous les patients atteints d'une affection cardio-vasculaire, expliquées ou non par des facteurs de risque classique (49). En 2003, les sociétés allemande, suisse et autrichienne de l'homocystéine (DACH-Liga) allaient plus loin encore en publiant une recommandation commune qui élargissait nettement la population ciblée avec un dépistage quasi systématique. Y étaient incluses toutes les personnes saines de plus de 50 ans, les patients diabétiques, présentant un syndrome métabolique, abusant d'alcool, sous oméprazole, metformine, fibrates, ou encore végétariens (8). Toutes ces recommandations se rejoignaient pour conseiller un traitement aux patients dont l'hyperhomocystéinémie avait été diagnostiquée, même en l'absence d'évidences scientifiques prouvant une efficacité en termes de morbi-mortalité. Les récents développements, avec les résultats négatifs des études NORVIT et HOPE-2, remettent certainement en question ces recommandations. Ainsi, l'instauration d'un traitement vitaminé à des patients atteints d'une affection cardio-vasculaire ou susceptibles d'en développer une mérite certainement d'être reconsidérée, voire déconseillée (44, 45).

On sait qu'un régime fortement enrichi en acide folique au travers d'un accroissement de la consommation de fruits et de légumes s'avère souvent insuffisant (47,48). Est-ce à dire qu'un traitement vitaminé doit être proposé à nos patients présentant une hyperhomocystéinémie

démontrée ? Il n'est pas prudent de donner une réponse à ce jour... On pourrait penser de prime abord qu'une supplémentation vitaminée est inoffensive et, qu'à défaut d'apporter un bénéfice certain, elle ne pourra pas porter préjudice à nos patients... L'étude NORVIT amène un doute à ce sujet : la triple association d'acide folique, vitamine B6 et B12 montre un effet négatif sur la survenue d'événements cardio-vasculaires, à la limite de la signification statistique (44). La question est dès lors posée : la médecine de demain devra-t-elle conseiller de simples ajustements alimentaires ou privilégier le recours à des suppléments (médecine dite de la micronutrition) ? (52,53)

En prévention primaire, la sagesse impose probablement que le médecin généraliste conseille une alimentation équilibrée et variée. Les principales sources alimentaires d'acide folique sont les fruits, les légumes verts et les céréales (ces dernières perdent toutefois une bonne part de leur folates durant leur stockage) (8). Les apports en vitamine B12 sont liés à l'absorption de nourriture animale (œufs, viande, poissons, produits lactés), ce qui explique l'exposition des végétariens, et plus encore les végétaliens, à un déficit en cette vitamine. La vitamine B6 se retrouve en bonne quantité dans les fruits, légumes, produits laitiers et céréales complètes. Pour les patients à risque (personnes âgées, insuffisants rénaux, déficients en facteur intrinsèque, sous anticonvulsivants ou méthotrexate,...), une supplémentation individuelle et préventive peut être recommandée (52).

L'enrichissement des produits céréaliers en acide folique peut constituer une autre mesure préventive. Celle-ci est rendue obligatoire aux Etats-Unis et au Canada depuis 1998, en raison de preuves d'efficacité, notamment sur les anomalies du tube neural (54). Dans la même optique, un programme pilote d'enrichissement des farines panifiables en acide folique et vitamine B12 a été mis en place en Alsace depuis 2002. Les simulations de ce programme montrent que cet enrichissement pourrait conduire à une réduction d'environ 10 % des événements cérébro-vasculaires et de 6 % des événements coronaires chez les adultes de plus de 45 ans (55), mais force est de reconnaître que ces chiffres étaient basés sur les données épidémiologiques et devraient être revus à la lumière des résultats négatifs en termes de morbi-mortalité fournis par les études interventionnelles récentes (40,44,45). De plus, certaines publications américaines évoquent que l'apport d'acide folique par cette voie est insuffisant pour obtenir un effet notoire sur les concentrations plasmatiques

d'homocystéine (31,41). Ici encore, l'avenir nous dira si cette hypothèse basée sur des études épidémiologiques se traduira un jour par des évidences cliniques ...

## CONCLUSIONS

A la question «Le dosage de l'homocystéine intéresse-t-il le médecin généraliste ? », on ne peut répondre actuellement de manière précise ! Il est clair qu'il n'y a pas de place pour un dosage systématique. Les dernières publications remettent même en question les indications «minimales» de dépistage : celles-ci ciblaient surtout les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de pathologie vasculaire artérielle ou thrombo-embolique veineuse précoces, surtout en l'absence d'autres facteurs de risque cardio-vasculaires. Les effets cliniques d'un traitement par vitamines visant à abaisser les concentrations plasmatiques d'homocystéine demeurent incertains et, en tout cas, un tel traitement n'a pas apporté la preuve de son efficacité pour réduire la morbi-mortalité cardio-vasculaire chez les sujets à risque.

Le débat relatif à l'hyperhomocystéïnémie n'est sans doute pas clos. «Wait and see» semble actuellement l'attitude la plus adéquate à proposer au médecin généraliste.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Eikelboom JW, Lonn E, Genest J Jr, et al.— Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med*, 1999, **131**, 363-375.
2. Genest J, Audelin MC, Lonn E.— Homocysteine : to screen and treat or to wait and see ? *CMAJ*, 2000, **163**, 37-38.
3. Pearson TA.— New tools for coronary risk assessment: what are their advantages and limitations ? *Circulation*, 2002, **105**, 886-892.
4. Buyschaert M.— L'homocystéine : un paramètre à suivre ? *Journal du médecin* (Belgique), 2004, n°1563.
5. Wautrecht J-C.— Hyperhomocystéïnémie : facteur de risque d'athéromatose précoce. *Rev Méd Brux*, 1997, **18**, 103-106.
6. Nicolas J-P, Chango A.— Dérégulation du métabolisme de l'homocystéine et conséquences pour le système vasculaire. *Bull Acad Natle Méd*, 1997, **181**, 313-331.
7. Causé E, Candito M, Charpiot P, et al.— Journée nationale homocystéine Toulouse, 21 septembre 2001. *Ann Biol Clin*, 2001, **59**, 339-353.
8. Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, et al.— German, Austrian and Swiss Homocysteine Society : Consensus Paper on the rational Clinical Use of homocysteine, folic acid and B-vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases – Guidelines and Recommendations. *Clin Chem Lab Med*, 2003, **41**, 1392-1403.

9. Chango A, Potier De Courcy G, et al.— 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase common mutations, folate status and plasma homocysteine in healthy French adults of the Supplementation en Vitamines et Minéraux Antioxydants (SU.VI.MAX) cohort. *Br J Nutr*, 2000, **84**, 891-896.
10. Conri C, Constans J, Parrot F, et al.— Homocystéinémie : rôle en pathologie vasculaire. *La Presse Médicale*, 2000, **29**, 737-741.
11. Guillard J-C, Favier A, Potier de Courcy G, et al.— L'hyperhomocystéinémie : facteur de risque ou simple marqueur ? *Pathologie & Biologie*, 2003, **51**, 101-110.
12. Refsum H, Smith AD, Ueland PM, et al.— Facts and recommendations about total homocysteine determinations : an expert opinion. *Clin Chem*, 2004, **50**, 3-32.
13. McCully KS.— Vascular pathology of homocystéinemia : implications for the pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Pathol*, 1969, **56**, 111-112.
14. Wilcken DEL, Wilcken B.— The pathogenesis of coronary artery disease : a possible role for the methionine metabolism. *J Clin Invest*, 1976, **57**, 1079-1082.
15. Stampfer MJ, Malinow MR, Willet WC, et al.— A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA*, 1992, **7**, 877-881.
16. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, et al.— Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *NEMJ*, 1997, **337**, 230-236.
17. Den Heijer M, Koster T, Blom HJ, and al.— Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl Med J*, 1996, **334**, 759-762.
18. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, et al.— A quantitative assessment of plasma homocysteine as a factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA*, 1995, **274**, 1049-1057.
19. The homocysteine Studies Collaboration. - Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke : a meta-analysis. *JAMA*, 2002, **288**, 2015-2022.
20. Wald DS, Law M, Morris JK.— Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ*, 2002, **325**, 1202-1206.
21. Kuo HK, Sorond FA, Chen JH, et al.— The role of homocysteine in multisystem age-related problems: a systematic review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2005, **60**, 1190-1201.
22. Cacoub P, Gatel A, Sbai A, et al.— Hyperhomocystéinémie, athérosclérose et thromboses artérielles et veineuses. *Ann Méd Interne*, 1996, **147**, 352-360.
23. Faraci FM, Lentz SR.— Hyperhomocysteinemia, oxidative stress, and cerebral vascular dysfunction. *Stroke*, 2004, **35**, 345-347.
24. Clarke R, den Heijer M, Sherliker P, et al.— Homocysteine and risk of cardiovascular disease and venous thrombosis, in Arnout J, de Gaetano G, Hoylaerts M, Peerlinck K, Van Geet C, Verhaeghe R. Ed., *Thrombosis. Fundamental and clinical aspects. Leuven University Press, Leuven*, 2003, 353-370.
25. Hankey GJ, Eikelboom JW.— Homocysteine and vascular disease. *Lancet*, 1999, **354**, 407-413.
26. Beaudeau J-L, Jacob N, Giral P et al.— Nouveaux marqueurs biologiques non lipidiques de l'athérosclérose. *Ann Méd Interne*, 2001, **152**, 169-179.
27. David J-L.— L'hyperhomocystéinémie, facteur du risque thrombo-embolique veineux. *Louvain Méd*, 2000, **119**, 191-196.
28. Booth GL, Wang EE, and the Canadian Task Force on Preventive Health Care.— Preventive health care, 2000 update: screening and management of hyperhomocysteinemia for the prevention of coronary artery disease events. *CMAJ*, 2000, **163**, 21-29.
29. Chamberlain KL.— Homocysteine and cardiovascular disease: a review of current recommendations for screening and treatment. *J Am Acad Nurse Pract*, 2005, **17**, 90-95.
30. Malinow R, Duell P, Hess D et al.— Reduction of plasma homocysteine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patient with coronary disease. *NEMJ*, 1998, **338**, 1009-1015.
31. Tice JA, Ross E, Coxson PG, et al.— Cost-effectiveness of vitamin therapy to lower plasma homocysteine levels for the prevention of coronary heart disease: effect of grain fortification and beyond. *JAMA*, 2001, **286**, 936-943.
32. Blacher J, Safar M.— Y a-t-il une place pour la thérapeutique de l'hyperhomocystéinémie ? *Médecine Thérapeutique Endocrinologie et Reproduction*, 2001, **3**, 358-363.
33. Hankey GJ, Eikelboom JW, Ho WK, van Bockxmeer FM. — Clinical usefulness of plasma homocysteine in vascular disease. *Med J Aust*, 2004, **181**, 314-318.
34. Moat SJ, Lang D, McDowell IF, et al. — Folate, homocysteine, endothelial function and cardiovascular disease. *J Nutr Biochem*, 2004, **15**, 64-79.
35. Peterson JC, Spence JD.— Vitamins and progression of atherosclerosis in hyper-homocyst(e)inaemia. *Lancet*, 1998, **351**, 263.
36. Hackam DG, Peterson JC, Spence JD.— What level of plasma homocyst(e)ine should be treated? Effects of vitamin therapy on progression of carotid atherosclerosis in patients with homocyst(e)ine levels above and below 14 micromol/L. *Am J Hypertens*, 2000, **13**, 105-110.
37. Vermeulen EGJ, Stehouwer CDA, Twisk JWR, et al.— Effect of homocysteine-lowering treatment with folic acid plus vitamin B6 on progression of subclinical atherosclerosis : a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2000, **355**, 517-522.
38. Schnyder G, Roffi M, Flammer Y, et al.— Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B12, and vitamin B6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention : the Swiss Heart study : a randomized controlled trial. *JAMA*, 2002, **288**, 973-979.
39. Lange H, Suryapranata H, De Luca G, et al.— Folate therapy and in-stent restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med*, 2004, **350**, 2673-2681.
40. Gottlieb S.— Reducing homocysteine levels does not prevent stroke recurrence. *JAMA*, 2004, **291**, 621-622.
41. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, et al.— Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death : the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA*, 2004, **291**, 565-575.
42. Spence JD.— Homocysteine : call off the funeral. *Stroke*, 2006, **37**, 282-283.

43. Spence JD, Cordy P, Kortas C, Freeman D.— Effect of usual doses of folate supplementation on elevated plasma homocyst(e)ine in hemodialysis patients : no difference between 1 and 5 mg daily. *Am J Nephrol*, 1999, **19**, 405-410.
44. Bonaa KH, Njolstad I, Ueland PM, et al.— Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2006, **354**, 1578-1588.
45. The Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators.— Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med*, 2006, **354**, 1567-1577.
46. Loscalzo J.— Homocysteine trials – Clear outcomes for complex reasons. *N Engl J Med*, 2006, **354**, 1629-1632.
47. Genest J Jr.— Emerging risk factors associated with cardiovascular diseases. Canadian Cardiovascular Society 1998 Consensus Conference on the Prevention of Cardiovascular Diseases. *Can J Cardiol*, 1999, **15**, 73G-76G
48. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM.— Homocyst(e)ine, diet, and cardiovascular diseases : a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation*, 1999, **99**, 178-182.
49. O'Callaghan P, Ward D, Graham I.— Homocysteine and cardiovascular disease : time to routinely screen and treat ? *Br J Cardiol*, 2003, **10**, 115-117
50. Ubbink JB, Van der Merwe A, Vermaak WJ, Delpport R.— Hyperhomocysteinemia and the response to vitamin supplementation. *Clin Investig*, 1993, **71**, 993-998.
51. Cuskelly GJ, McNulty H, Scott JM.— Effect of increasing dietary folate on red-cell folate: implications for prevention of neural tube defects. *Lancet*, 1996, **347**, 657-659
52. Lichtenstein AH, Russell RM.— Essential nutrients: food or supplements? Where should the emphasis be? *JAMA*, 2005, **20**, 351-358.
53. Paquot N, Scheen AJ.— La place des micronutriments en médecine. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 464-470.
54. Eichholzer M, Tonz O, Zimmermann R. — Folic acid : a public-health challenge. *Lancet*, 2006, **367**, 1352-136
55. Czernichow S, Blacher J, Arveiler D, Ducimetiere P.— Prévention nutritionnelle par les vitamines B : vers un programme-pilote d'enrichissement des farines en France. *Cah Nutr Diét*, 2004, 1-6.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Professeur Didier GIET, Département de Médecine Générale de l'Université de Liège, CHU Sart Tilman, B-4000 Liège, Belgique  
email : D.Giet@ulg.ac.be