Déficit en cobalamine C: à propos d un cas à révélation précoce

Marc Fleuriau

▶ **To cite this version:**

Marc Fleuriau. Déficit en cobalamine C: à propos d un cas à révélation précoce. Sciences du Vivant [q-bio]. 2006. hal-01732263

HAL Id: hal-01732263
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732263

Submitted on 14 Mar 2018

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

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

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY 1 FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2006 N°

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Marc FLEURIAU

SCD-UHP - NANCY
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

Le 8 juin 2006

DEFICIT EN COBALAMINE C
A PROPOS D'UN CAS
A REVELATION PRECOCE.

Examinateurs de la thèse, enseignants de l'Université des Antilles et de la Guyane :

M. Eustase JANKY, Professeur de Médecine	**Président**
M. Christian HIESSE, Professeur de Médecine	**Juge**
M. Thierry DAVID, Professeur de Médecine	**Juge**
M. Gérard SIBILLE, Docteur en Médecine	**Directeur de thèse**

UNIVERSITE HENRI POINCARE , NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs

du 1er Cycle :	Mme le Docteur Chantal KOHLER
du 2ème Cycle :	Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
du 3ème Cycle :	Mr le Professeur Hervé VESPIGNANI
de la Vie Facultaire :	Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Georges GRIGNON - Professeur Jacques ROLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN - Etienne LEGAIT - Jean LOCHARD - René HERBEUVAL - Gabriel FAIVRE
Jean-Marie FOUGUET - Guy RAUBER - Paul SADOUL - Raoul SENAULT - Marcel RIBON
Jacques LACOSTE - Jean BEUREY - Jean SOMMELET - Pierre HARTEMANN
Emile de LA VERGNE - Augusta TREHEUX - Michel MANCIAUX - Paul GUILLEMIN
Pierre PAYSANT - Jean-Claude BURDIN - Claude CHARDOT - Jean-Bernard DUREUX
Jean DUHEILLE - Jean-Pierre GRILLIA - Pierre LAMY - Jean-Marie GILGENKRANTZ
Simone GILGENKRANTZ - Pierre ALEXANDRE - Robert FRISCH - Michel PIERSON
Jacques ROBERT - Gérard DEBRY - Georges GRIGNON - Pierre TRIDON - Michel W AYOFF
François CHERRIER - Oliéro GUERCI - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Jean PREVOT
Jean FLOQUET - Alain GAUCHER - Michel LAXENAIRE - Michel BOULANGE - Michel DUC
Claude HURIET - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Gérard VAILLANT - Daniel ANTHOINE
Pierre GAUCHER - René-Jean ROYER - Hubert UFFHOLTZ - Jacques LECLERE - Francine
NABET Jacques BORRELLY - Michel RENARD - Jean-Pierre DESCHAMPS - Pierre NABET -
Marie-Claire LAXENAIRE - Adrien DUPREZ - Paul VERT - Philippe CANTON - Bernard LEGRAS
Pierre MATHIEU - Jean-Marie POLU - Antoine RASPILLER - Gilbert THIBAUT - Michel WEBER
Gérard FIEVE - Daniel SCHMITT

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section: MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section: ***(Anatomie)***

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section: ***(Cytologie et histologie)***

. Professeur Bernard FOLIGUET

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

Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Eric LABOUYRIE

43ème Section: BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section: ***(Biophysique et médecine nucléaire)***

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

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

Professeur Luc PICARD - Professeur Denis REGENT - Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM - Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

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

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

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2ème sous-section : ***(Physiologie)***

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL - Professeur Philippe HAOUZI

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

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section: ***(Nutrition)***

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section: MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI

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

Professeur Bernard FORTIER

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

Professeur Thierry MAY - Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU

2ème sous-section: ***(Médecine et santé au travail)***

Professeur Guy PETIET - Professeur Christophe PARIS

3ème sous-section : ***(Médecine légale et droit de la santé)***

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)***

Professeur François KOHLER - Professeur Éliane ALBUISSON

47ème Section: CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : ***(Hématologie; transfusion)***

Professeur Christian JANOT - Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Pierre BORDIGONI
Professeur Pierre LEDERLIN - Professeur Jean-François STOLTZ

2ème sous-section: ***(Cancérologie; radiothérapie)***

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY
Professeur Pierre BEY - Professeur Didier PEIFFERT

3ème sous-section : ***(Immunologie)***

Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : ***(Génétique)***

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

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

Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ
Professeur Paul-Michel MERTES

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

Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain GERARD
Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY

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

Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : ***(Thérapeutique)***

Professeur François PAILLE - Professeur Gérard GAY - Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : ***(Neurologie)***

Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ

2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***

Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

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

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie)***

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

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

Professeur Jean-Marie ANDRE

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

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***

Professeur Jacques POUREL - Professeur Isabelle V ALCKENAERE

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

Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Daniel MOLE
Professeur Didier MAINARD

3ème sous-section : *(Dermato-vénéréologie)*
Professeur Jean-Luc SCHMUTZ - Professeur Annick BARBAUD
4ème sous-section : *(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)*
Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE
1ère sous-section : *(Pneumologie)*
Professeur Yves MARTINET - Professeur Jean-François CHABOT
2ème sous-section : *(Cardiologie)*
Professeur Etienne ALIOT - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL
Professeur Christian de CHILLOU
3ème sous-section : *(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)*
Professeur Jean-Pierre VILLEMOT
Professeur Jean-Pierre CARTEAUX - Professeur Loïc MACE
4ème sous-section : *(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)*

52ème Section: MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE
1ère sous-section : *(Gastroentérologie ; hépatologie)*
Professeur Marc-André BIGARD Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
2ème sous-section : *(Chirurgie digestive)*
3ème sous-section : *(Néphrologie)*
Professeur Michèle KESSLER - Professeur Dominique HESTIN (Mme) - Professeur Luc FRIMAT
4ème sous-section : *(Urologie)*
Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT - Professeur Luc CORMIER

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
1ère sous-section : *(Médecine interne)*
Professeur Francis PENIN - Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Denis WAHL
Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeur Pierre KAMINSKY
Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY - Professeur Abdelouahab BELLOU
2ème sous-section : *(Chirurgie générale)*
Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Laurent BRESLER
Professeur Laurent BRUNAUD

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
1ère sous-section : *(Pédiatrie)*
Professeur Danièle SOMMELET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET
2ème sous-section : *(Chirurgie infantile)*
Professeur Michel SCHMITT - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Pierre JOURNEAU

3ème sous-section : *(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)*
Professeur Michel SCHWEITZER - Professeur Jean-Louis BOUTROY
Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Patricia BARBARINO
4ème sous-section : *(Endocrinologie et maladies métaboliques)*
Professeur Georges WERYHA - Professeur Marc KLEIN - Professeur Bruno GUERCI
5ème sous-section : *(Biologie et médecine du développement et de la reproduction)*
Professeur Hubert GERARD

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

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

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : *(Ophtalmologie)*

Professeur Jean-Luc GEORGE - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3ème sous-section : *(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)*

Professeur Michel STRICKER - Professeur Jean-François CHASSAGNE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*

Docteur Bruno GRIGNON

2ème sous-section: *(Cytologie et histologie)*

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantal KOHLER

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

Docteur Béatrice MARIE - Docteur Laurent ANTUNES

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN

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

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

Docteur Xavier HERBEUVAL - Docteur Jean STRACZEK - Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN - Docteur Bernard NAMOUR - Docteur Marc MERTEN

2ème sous-section : *(Physiologie)*

Docteur Gérard ETHEVENOT - Docteur Nicole LEMAU de TALANCE - Docteur Christian BEY AERT

Docteur Bruno CHENUEL

4ème sous-section : *(Nutrition)*

Docteur Didier QUILLIOT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : *(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)*

Docteur Francine MORY - Docteur Michèle WEBER - Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX - Docteur Véronique VENARD

2ème sous-section : *(Parasitologie et mycologie)*
Docteur Marie-France BIAVA - Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : *(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)*
Docteur François ALLA
4ème sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*
Docteur Pierre GILLOIS

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1ère sous-section : *(Hématologie; transfusion)*
Docteur François SCHOONEMAN
3ème sous-section : *(Immunologie)*
Docteur Marie-Nathalie SARDA
4ème sous-section : *(Génétique)*
Docteur Christophe PHILIPPE

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
1ère sous-section : *(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)*
Docteur Jacqueline HELMER - Docteur Gérard AUDIBERT
3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamental e; pharmacologie clinique)*
Docteur Françoise LAPICQUE - Docteur Marie-José ROYER-MORROT
Docteur Damien LOEUILLE

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION
5ème sous-section : *(Médecine physique et de réadaptation)*
Docteur Jean PAYSANT

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
5ème sous-section : *(Biologie et médecine du développement et de la reproduction)*
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

05ème section: SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE
Monsieur Vincent LHUILLIER

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE
Monsieur Jean-Claude RAFT

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

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

61ème section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK - Monsieur Walter BLONDEL

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

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

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

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

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON - Professeur Michel BOULANGE - Professeur Alain LARCAN
Professeur Michel WAYOFF - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Hubert UFFHOLTZ
Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Paul VERT - Professeur Jean PREVOT
Professeur Jean-Pierre GRILLIAT - Professeur Philippe CANTON - Professeur Pierre MATHIEU
Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Daniel SCHMITT - Mme le Professeur Colette VIDAILHET

DOCTEURS HONORIS CAUSA

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

A notre Président de thèse :

Monsieur le Professeur Eustase JANKY,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Chef du service de gynécologie- obstétrique – Centre Hospitalier et Universitaire de la Guadeloupe.

Nous sommes sensible à l'honneur que vous nous faites de présider le jury de cette thèse et nous espérons être digne de la confiance que vous nous accordez. Nous vous remercions de nous accorder de votre temps précieux.
Recevez ici l'expression de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Christian HIESSE,

Chef du service de néphrologie, Centre Hospitalier et Universitaire de la Guadeloupe.

Vous nous faites l'honneur de siéger dans notre jury.
Recevez ici l'expression de notre profond respect et de notre gratitude.

A Monsieur le Professeur Thierry DAVID,

Chef du service d'ophtalmologie, Centre Hospitalier et Universitaire de la Guadeloupe.

Vous nous faites l'honneur de siéger dans notre jury.
Veuillez accepter nos sincères remerciements.

A notre Directeur de thèse,
Monsieur le Docteur Gérard SIBILLE,

Chef du service de pédiatrie, Centre Hospitalier de la Basse-Terre.

Un grand merci pour m'avoir guidé dans mon travail, pour m'avoir fait découvrir la pédiatrie et m'y avoir donné goût, pour m'avoir appris beaucoup, pour la confiance que vous m'avez témoignée, pour votre disponibilité et votre bienveillance.

A mes parents, pour tous les moments heureux passés en famille, pour les valeurs qu'ils ont su me transmettre.

A ma sœur Catherine, à nos jolis souvenirs d'enfance, à l'affection qu'elle m'a toujours portée.

A Nathalie, la femme que j'aime , pour le bonheur qu'elle me donne de vivre à ses côtés , pour son soutien de chaque instant au cours de ce travail , et pour sa précieuse aide dactylographique .

A Arthur et Victor, mes fils bien aimés .

A Nicolas et Julia, mes beaux enfants dans tous les sens du terme.

Merci encore au Docteur Gérard Sibille.

Merci au Docteur Xavier Birembaux, pour son aimable relecture de mon travail, pour son sens de la pédagogie, pour ses qualités humaines.

Merci au Docteur Alain Atallah, pour son soutien moral, pour l'amitié qu'il m'a toujours témoignée.

Merci aux Docteurs Nafissa Dargent et Valérie Rodné, pour leurs précieux conseils en imagerie, pour leur gentillesse et leur disponibilité au long de ces années passées ensemble à l'hôpital.

Merci à Julien Rouyer et Olivier Layer, pour avoir su pallier mes incompétences notoires en informatique.

Merci à Patrick Mac Hale, pour ses talents (certes innés) d'angliciste dont il m'a aimablement fait profiter.

Merci au Docteur Ingrid Prins, pour son aide en anglais médical et sa gentillesse.

Merci à William Etienne, mon ami, et ses astuces pour les recherches bibliographiques.

Merci à Camille Runel-Belliard, pour tous les bons moments passés ensemble en pédiatrie.

Merci au Professeur Marc Tardieu pour m'avoir fait aimablement parvenir les éléments du dossier parisien de Nathan.

Merci à Jeanne Arjounin , pour son efficacité dans les recherches bibliographiques .

Enfin, un grand merci à tous ceux et toutes celles que je ne cite pas mais qui sont malgré tout dans mes pensées.

A Nathan, au dévouement avec lequel sa famille s'occupe de lui.

SERMENT

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

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

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

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

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

SOMMAIRE

INTRODUCTION.---------- 21

PREMIERE PARTIE : données biochimiques et physiopathologiques.

I- Rappels sur les maladies métaboliques. ---------- 23

1) Définition. ---------- 23
2) Historique. ---------- 23
3) Incidence. ---------- 23
4) Classification ---------- 24
5) Dépistage. ---------- 24
6) Principes thérapeutiques. ---------- 24
6.1 - Traitement d'urgence non spécifique. ---------- 24
6.2 - Stratégies de prévention et exemples de traitements spécifiques.- 25

II- La vitamine B 12. ---------- 25

1) Historique. ---------- 25
2) Structure chimique et terminologie. ---------- 26
2.1 - Les trois plans de la molécule. ---------- 26
2.1.1 - Le plan moyen : l'anneau corrine. ---------- 26
2.1.2 - Le plan inférieur. ---------- 27
2.1.3 - Le plan supérieur. ---------- 27
2.2 - Degrés d'oxydo-réduction. ---------- 28
2.3 - Biosynthèse de la cobalamine. ---------- 29
2.4 - Disponibilité de la cobalamine dans la nature. ---------- 30
2.5 - Apports journaliers recommandés. ---------- 30
2.6 - La cobalamine dans les tissus et le plasma. ---------- 30
3) Métabolisme. ---------- 31
3.1 - Absorption. ---------- 31
3.2 - Transport plasmatique. ---------- 32
3.3 - Métabolisme intracellulaire. ---------- 33
3.4 - Anomalies d'utilisation intracellulaire.. ---------- 35
3.4.1- Elévation isolée de l'homocystéine. ---------- 35
3.4.2- Elévation isolée de l'acide méthylmalonique. ---------- 38
3.4.3- Elévation combinée de l'homocystéine et de l'acide méthylmalonique. ---------- 39
4) Interactions cobalamines-folates. ---------- 39
4.1- Rappel sur les folates. ---------- 39
4.1.1- Structure et terminologie. ---------- 39
4.1.2- Métabolisme. ---------- 40

4.2- Rôle physiologique des cobalamines et des folates. ---------- 42
4.3- Physiopathologie. ---------- 44
4.3.1- La mégaloblastose. ---------- 44
4.3.2- Troubles neurologiques. ---------- 44
4.3.2.1- Anomalies des acides gras ---------- 44
4.3.2.2- Hypométhylation. ---------- 44
4.3.2.3- Toxicité de l'homocystéine. ---------- 44
4.3.2.4- Toxicité de l'acide méthylmalonique. ---------- 45

DEUXIEME PARTIE : description du cas clinique.

I- Période périnatale. ---------- 47

II- Antécédents familiaux. ---------- 47

III- Histoire initiale de la maladie. ---------- 47

IV- Hospitalisation du 16/05 au 30/05/2000. ---------- 47

1) Evénements cliniques. ---------- 47
2) Bilan paraclinique. ---------- 48
2.1- Biologie. ---------- 48
2.2- Imagerie. ---------- 48
2.3- Electrophysiologie. ---------- 49

V- Hospitalisation du 31/05 au 24/07/2000. ---------- 49
1) Examen clinique. ---------- 49
2) Données paracliniques. ---------- 49
2.1- Biologie. ---------- 49
2.2- Imagerie. ---------- 50
2.3- Electrophysiologie. ---------- 51
3) Traitement et évolution. ---------- 51
4) Conclusions et traitement de sortie. ---------- 52

VI - Hospitalisation du 04/11 au 16/11/2000. ---------- 52

1) Examen clinique. ---------- 52
2) Données paracliniques. ---------- 53
2.1- Biologie. ---------- 53
2.2- Imagerie. ---------- 53
2.3- Electrophysiologie. ---------- 53
3) Evolution et traitement de sortie. ---------- 53

VII - Hospitalisation du 13/06 au 18/06/2002. ---------- 54

1) Examen clinique. ---------- 54
2) Examens complémentaires. ---------- 55
3) Traitement de sortie. ---------- 55

VIII - Conclusions. ---------- 55

1) Evolution de Nathan et état actuel . ---------- 55
2) Synthèse . ---------- 56

TROISIEME PARTIE : revue de la littérature et discussion.

I- Introduction. ---------- 59
II- Epidémiologie et hétérogénéité clinique. ---------- 59
1) Epidémiologie. ---------- 59
2) Formes précoces et formes tardives. ---------- 60
3) Evolution clinique selon l'âge de début. ---------- 61
3.1- Présentation. ---------- 61
3.2- Les tableaux cliniques. ---------- 61
3.2.1- Formes à début précoce. ---------- 62
3.2.2- Formes à début tardif. ---------- 62
3.2.3- Synthèse. ---------- 62
3.3- Evolution. ---------- 63
3.4- Données biochimiques au diagnostic. ---------- 65
4) Formes de l'adulte et formes infracliniques. ---------- 65

III- Démarche diagnostique. ---------- 66

1) Eléments cliniques évocateurs. ---------- 66
2) Signes hématologiques. ---------- 67
2.1- Lignées atteintes. ---------- 67
2.2- Approche physiopathologique. ---------- 67
2.2.1- Hypothèse de la séquestration du méthyltétrahydrofolate.- 67
2.2.2- Absence d'anomalies chez certains sujets cobalamine C. -- 68
3) Recherche de maladie métabolique. ---------- 68
3.1-Etablissement du diagnostic chez le nouveau-né. ---------- 68
3.2- Révélations tardives. ---------- 69
3.3- Résultats et interprétation. ---------- 71
3.3.1- Examens de base. ---------- 71
3.3.2- Examens spécialisés. ---------- 71
4) Exploration du métabolisme de la vitamine B 12. ---------- 72
4.1- Dosage de la vitamine B 12 et des folates. ---------- 72
4.2- Test de suppression par la désoxyuridine. ---------- 72
4.3- Recherche de déficits en transporteurs de la vitamine B 12. ---- 72
4.4- Etudes de complémentations sur fibroblastes en culture. ------- 73

4.4.1-Principes. ---------- 73
4.4.2-Techniques et résultats. ---------- 74

IV- Aspects neurologiques et ophtalmologiques. ---------- 78

1) Aspects neuroradiologiques. ---------- 78
1.1- Volume de la substance blanche et démyélinisation. ---------- 79
1.2- Atteinte des noyaux gris centraux. ---------- 82
1.3- Dilatations ventriculaires. ---------- 83
2) Aspects neurophysiologiques. ---------- 84
2.1- Epilepsie. ---------- 84
2.1.1- Formes cliniques. ---------- 84
2.1.2- Electro-encéphalogramme. ---------- 85
2.2- Potentiels évoqués. ---------- 88
2.2.1- Principes. ---------- 88
2.2.2- Résultats. ---------- 88
3) Aspects ophtalmologiques. ---------- 89
3.1- Clinique. ---------- 89
3.2- Electrorétinogramme. ---------- 89
3.2.1- Principes. ---------- 89
3.2.2- Résultats. ---------- 90
3.3- Caractéristiques histopathologiques oculaires. ---------- 90
3.3.1- Rappels anatomiques et histologiques. ---------- 90
3.3.2- Caractéristiques histopathologiques. ---------- 92

V- Pathologie vasculaire. ---------- 94
1) Le syndrome hémolytique et urémique. ---------- 94
1.1- Définition. ---------- 94
1.2- Caractéristiques chez le patient cobalamine C. ---------- 94
1.3- Approche physiopathologique. ---------- 96
2) Homocystéine et pathologie vasculaire. ---------- 96
2.1- Métabolisme de l'homocystéine. ---------- 96
2.2- Effets de l'homocystéine sur les cellules endothéliales. ---------- 97

VI- Autres manifestations. ---------- 98

1) Manifestations digestives. ---------- 98
1.1- Atrophie gastrique. ---------- 98
1.2-Entéropathie exsudative. ---------- 99
2) Dysmorphies crânio-faciales. ---------- 99
3) Manifestations cutanées. ---------- 100
4) Manifestations cardio-pulmonaires. ---------- 100
4.1- Cœur pulmonaire aigu ---------- 100
4.2- Communication interventriculaire. ---------- 101

VII- Diagnostic prénatal. ---------- 102

VIII- Thérapeutique. ---------- **103**

1) Les dérivés de la vitamine B12. ---------- **103**
2) La bétaïne. ---------- **105**
3) La carnitine. ---------- **106**
4) L'acide folinique. ---------- **107**
5) La créatine. ---------- **107**
6) La diète protéique. ---------- **108**
7) Conclusion. ---------- **108**

IX – Résumé clinique et biologique du cas étudié.---------- **109**

CONCLUSION. ---------- **110**

BIBLIOGRAPHIE. ---------- **111**

INTRODUCTION

Le déficit en cobalamine C fait partie des **maladies héréditaires métaboliques** (MHM) appelées encore **erreurs innées du métabolisme** chez les Anglo-saxons (« inborn errors of metabolism »). Dans le cas étudié, la maladie est de révélation néonatale mais la littérature dénombre également des cas révélés pendant l'enfance, voire l'adolescence.
Le déficit en cobalamine C se situe dans les désordres du métabolisme intermédiaire qui sont dus à des blocages enzymatiques conduisant à une intoxication endogène par accumulation de métabolites en amont, et une diminution de concentration des métabolites en aval.
Le déficit en cobalamine C affecte le métabolisme des acides aminés et celui des acides organiques.
Il consiste en une anomalie du métabolisme intracellulaire de la cobalamine (vitamine B 12).
Il existe 7 variétés connues à ce jour de telles anomalies intracellulaires dénommées déficits A, B, C, D, E, F et G.
Sur le plan biochimique, le déficit en cobalamine C (à l'instar des mutants D et F) se caractérise notamment par un excès combiné d'**acide méthylmalonique** et d'**homocystéine**.
Entre les 3 mutants C, D et F, le déficit en cobalamine C est le plus fréquent. Selon toute vraisemblance, il s'agit d'une maladie autosomique et récessive, dont le gène à ce jour n'a pas été identifié. Les mutants C et D seraient liés à un défaut de la cobalamine-réductase cytoplasmique, tandis que la forme F serait liée à un défaut d'efflux lysosomial de la cobalamine après sa liaison à un transporteur spécifique (transcobalamine II).
Nous nous proposons de situer le déficit en cobalamine C au sein des maladies héréditaires métaboliques et au sein du métabolisme de la vitamine B 12.

Données biochimiques et physiopathologiques.

I – Rappels sur les maladies métaboliques.

1) Définition :

Les maladies héréditaires du métabolisme (MHM) sont définies comme étant des désordres ou des maladies génétiques procédant d'une anomalie des transformations chimiques qui se déroulent au sein d'un organisme ou d'une cellule.
Le métabolisme se divise en deux phases :
- l'anabolisme, qui est l'ensemble des réactions enzymatiques de biosynthèse des macromolécules et de leurs précurseurs.
- le catabolisme, qui est l'ensemble des réactions enzymatiques de dégradation des macromolécules en molécules de faible taille.

Les MHM constituent une variété de maladies de très faible incidence, regroupées dans un ensemble qui touche des milliers d'enfants et d'adultes dans le monde. [13]

2) Historique :

On attribue la paternité du concept de maladie métabolique à un médecin britannique d'Oxford, **Archibald GARROD**, qui pour la première fois, en 1902, établit une corrélation entre les notions de « maladie » , d' « enzyme » et de « génétique ». Il observa dans diverses familles la fréquence de l'**alcaptonurie :** affection se caractérisant par un noircissement rapide des urines à l'air ; accumulation d'un pigment brun dans le tissu conjonctif colorant notamment les cartilages du nez, des oreilles, des sclérotiques et des articulations chondro-costales ; apparition après plusieurs années d'un rhumatisme chronique sévère touchant le rachis et les grosses articulations. Il constate la distribution familiale de cette maladie et sa grande fréquence en cas de mariage consanguin. Garrod suggéra que cette hérédité était compatible avec les théories mendéliennes de la transmission d'un caractère récessif [26]. Il proposa plus tard que l'alcaptonurie était due à un déficit enzymatique. C'est en 1958 que **B.N. LA DU** prouva que le déficit enzymatique en homogentisicase était responsable de l'alcaptonurie. Le gène a été localisé en 3q21 – q23 en 1993.

3) Incidence :

L'Organisation Mondiale de la Santé dénombre à ce jour plus de **6000 MHM**, dont plus de 4000 ont un fondement génétique connu. Une centaine est à révélation néonatale. Certaines affections sont autosomiques dominantes (ex : **déficit en alpha - 1 - antitrypsine**), d'autres sont autosomiques récessives (ex : **maladie de Gaucher**) et certaines sont récessives, liées au chromosome X (ex : **syndrome de Lesh-Nyan**). Globalement, les MHM ont une incidence inférieure à 1/5000 naissances.

4) Classification :

Il existe différentes classifications regroupant les désordres métaboliques. On peut les regrouper selon :

- **l'organe cible atteint :** par exemple, désordres avec atteinte cardiaque, hépatique, gastro-intestinale, rénale, cutanée, hématologique, immunologique, psychiatrique, etc.
- **leur sentier métabolique :** par exemple, désordres du métabolisme des hydrates de carbone, désordres du métabolisme et du transport des acides aminés, désordres du métabolisme des acides biliaires et des lipides, désordres du métabolisme de l'hème et des acides nucléiques, désordres du transport des métaux , etc.
- **leur impact métabolique :**
  - déficits conduisant à une intoxication endogène par accumulation d'un métabolite toxique : les aminoacidopathies, les aciduries organiques, les déficits du cycle de l'urée et les intolérances aux sucres.
  - les troubles du métabolisme énergétique par anomalie de production ou d'utilisation : les glycogénoses, l'hyperinsulinisme, les anomalies de l'oxydation des acides gras, les acidoses lactiques congénitales, les maladies mitochondriales.
  - les anomalies de synthèse ou du catabolisme des molécules complexes : les maladies lysosomales et péroxysomales, les déficits congénitaux de la glycosylation des protéines ou de la synthèse du cholestérol. [46]

La classification selon l'impact métabolique est la plus volontiers utilisée. Le déficit en cobalamine C se situe parmi les désordres causant une intoxication par accumulation (en l'occurrence d'homocystéine et d'acide méthylmalonique) mais aussi parmi les anomalies de synthèse de molécules complexes (en l'occurrence l'ADN , par l'interaction existant entre le métabolisme des cobalamines et celui des folates) .

5) Dépistage :

En raison de la faible incidence de chacune des MHM et compte tenu du coût, un dépistage néonatal systématique est peu réaliste. Dans tous les pays développés, le dépistage concerne la **phénylcétonurie** . Cependant, on peut observer des différences régionales, ou selon des groupes à risques. Au Québec, par exemple, le dépistage néonatal de la **tyrosinémie** s'effectue depuis plus de 30 ans. On y propose également un dépistage volontaire à trois semaines de vie d'amino-aciduries (la **cystinurie** étant la plus fréquente) et de l'acidurie méthylmalonique. Chez les Juifs ashkénazes, on peut dépister la **maladie de Tay-Sachs**.

6) Principes thérapeutiques : [13]

6.1-Traitement d'urgence non spécifique :

Les maladies métaboliques à révélation néonatale mettent souvent en jeu le pronostic vital et neurologique. Dans l'attente du transfert en unité spécialisée, des mesures urgentes sont prises . Lorsque la gravité de la situation l'impose, on aura recours à la ventilation assistée et il faudra corriger les troubles hémodynamiques et hydro-électrolytiques ; on corrigera les acidoses sévères à l'aide de bicarbonate semi-molaire, en perfusion lente. On assurera une alimentation parentérale glucidique exclusive sur une voie veineuse de bonne qualité, afin d'obtenir un apport de glucose de 10mg/kg/min. Les protéines et les lipides seront exclus initialement . Par ailleurs, il faudra toujours rechercher la présence d'une infection et la traiter le cas échéant.

6.2-Stratégies de prévention et exemples de traitements spécifiques :

Elles sont au nombre de cinq :

- **éviter le substrat de l'enzyme déficient par une diète** : par exemple soustraire de l'alimentation la phénylalanine chez les patients atteints de phénylcétonurie.
- **éviter l'accumulation du substrat en activant des voies métaboliques accessoires** : par exemple donner de la glycine aux patients atteints d'acidémie isovalérique ; celle-ci se conjugue à l'acide isovalérique pour produire de l'isovalérylglycine non toxique.
- **stimuler l'enzyme déficient par des suppléments cofacteurs** : par exemple donner de la thiamine aux patients atteints de déficit en pyruvate-déshydrogénase ou de leucinose ou bien donner de la pyridoxine (vitamine B6) dans le cas d'une homocystinurie.
- **administrer l'enzyme déficient** : par exemple donner de l'imiglucérase aux patients atteints de la maladie de Gaucher.
- **administrer un traitement de support** : par exemple donner du bicarbonate de sodium pour corriger une acidose métabolique, ou bien donner de la levodopa pour traiter un symptôme extrapyramidal.

II - La vitamine B12.

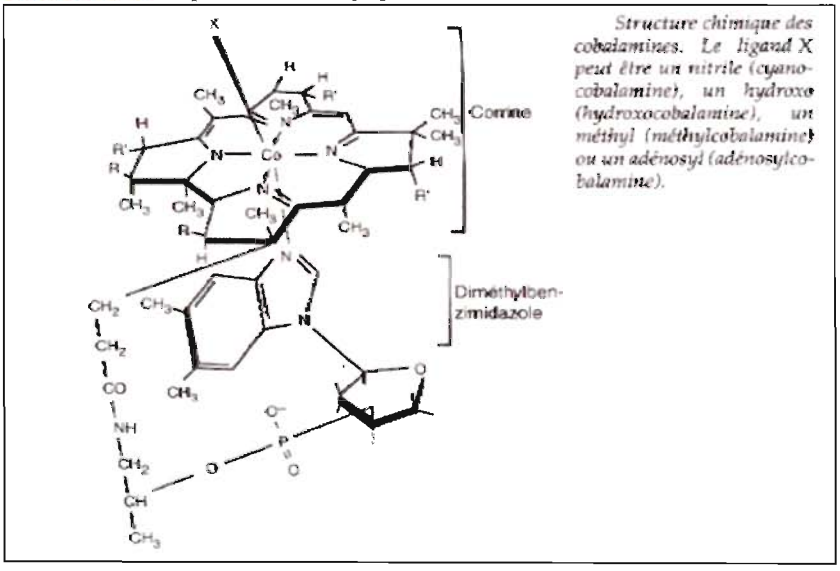
1) Historique : [13]

L'histoire de la vitamine B12 (ou cobalamine) débute en 1925. En effet, **G.H. WHIPPLE** met en évidence cette année-là de façon expérimentale, l'action anti-anémique du foie de veau. Ce sera confirmé un an plus tard lorsque **G.R. MINOT** et **W.P. MURPHY** établissent que cette thérapeutique est capable d'interrompre l'évolution progressive de l'anémie pernicieuse de **BIERMER**.
En 1928-1929, les travaux de **W.B. CASTLE** formulent l'hypothèse que la substance anti-pernicieuse est composée d'un facteur extrinsèque fourni par l'alimentation, notamment le foie des vertébrés, et d'un facteur intrinsèque présent dans la muqueuse gastrique.
Entre 1940 et 1945, on isole **l'acide ptéroylglutamique (ou acide folique)** que l'on assimile à tort au facteur anti-pernicieux. Ce n'est qu'en 1948 qu'une nouvelle étape est franchie avec l'isolement à partir du foie d'une substance cristalline de couleur rouge : la **vitamine B12** à l'état de **cyanocobalamine**. Cette substance qui à des doses très faibles corrige les troubles hématologiques de la maladie de BIERMER n'est autre que le facteur extrinsèque évoqué par CASTLE en 1929.
En 1955, on réussit à établir la structure chimique de la cyanocobalamine qui a été isolée dans le foie, mais au cours des années suivantes, on s'aperçoit que plusieurs facteurs légèrement différents, ayant tous une activité vitaminique B12, possèdent en commun le noyau cobalamine que l'on considère alors comme étant le véritable principe actif.
En 1973, la synthèse chimique de la cyanocobalamine est réalisée par **R.B. WOODWARD** et ses collaborateurs.
Dans les années 1980, plusieurs anomalies génétiques du métabolisme des cobalamines sont mises en évidence. [38]

2) Structure chimique et terminologie :

Dans la nature, la vitamine B12 se présente sous trois formes possibles : l'**hydroxycobalamine** ou bien les deux formes de coenzyme, la **5'-déoxyadénosylcobalamine** (appelée plus simplement **adénosylcobalamine**) et la **méthylcobalamine**. La quatrième forme, la cyanocobalamine, n'est pas naturelle, mais constitue un artéfact résultant de la technique d'isolement de la vitamine B12. Il est recommandé par la nomenclature internationale d'utiliser le terme de cobalamine au lieu de celui de vitamine B12.
Il existe une similitude frappante entre la structure de la cobalamine et celle de l'hème. La structure générale de la molécule est montrée sur la figure 1.
C'est une molécule organisée en trois plans :
- l'anneau **corrine** (anneau tétrapyrrolique) qui comporte un atome de cobalt en son centre, relié à quatre atomes d'azote. [48]
- le plan inférieur représenté par le **5,6 - diméthylbenzimidazole**, en position alpha.
- le plan supérieur, **radical X** variable chez l'homme, en position béta. [75]

FIGURE 1. D'après ZITTOUN J. [74]



Structure chimique des cobalamines. Le ligand X peut être un nitrile (cyanocobalamine), un hydroxo (hydroxocobalamine), un méthyl (méthylcobalamine) ou un adénosyl (adénosylcobalamine).

2.1 – Les trois plans de la molécule :

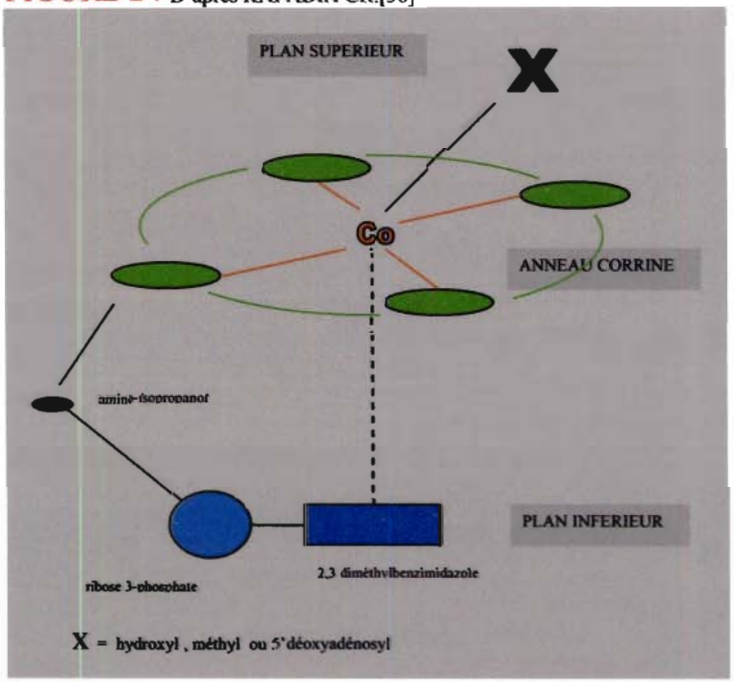
2.1.1 - Le plan moyen : l'anneau corrine.

Au cœur de la structure de la molécule, on trouve l'anneau corrine, constitué de quatre **noyaux pyrroliques**, à la façon de la molécule de l'hème. Chaque noyau pyrrol comporte des chaînes latérales d'acétamide ou de propionamide représentés par **R** et **R'** sur la figure 1. Au centre de l'anneau corrine se trouve un **atome de cobalt** relié aux quatre atomes d'azote des noyaux pyrroliques (l'atome de cobalt est à l'état d'oxydation 3+). Toute modification de la structure de l'anneau corrine entraîne une perte des propriétés biologiques de la vitamine.

2.1.2 - Le plan inférieur.

Cette partie de la molécule de cobalamine est en position alpha par rapport à l'atome de cobalt. Il s'agit du 5,6 – diméthylbenzimidazole relié à l'atome de cobalt par son atome d'azote. Par ailleurs, le 5,6 diméthylbenzimidazole est lié à un ribose-phosphate, lui-même relié à l'arrière d'un noyau pyrrol par l'intermédiaire du 1-amino-2-propanol (figure 2)[36] . Comme pour l'anneau corrine, toute modification de structure du plan inférieur se traduira par une perte des propriétés biologiques de la vitamine. A noter qu'existent des analogues de la vitamines B12 synthétisés par des micro-organismes, appelés **corrinoïdes**, dont il existe deux sortes : les **cobinamides** qui ne comportent pas de plan en position alpha et les **cobamides** où le 5,6-diméthylbenzimidazole est remplacé par un benzimidazole ou de l'adénine. Les corrinoïdes ne sont pas actifs biologiquement.

FIGURE 2 . D'après KAPADIA CR.[36]



2.1.3 - Le plan supérieur.

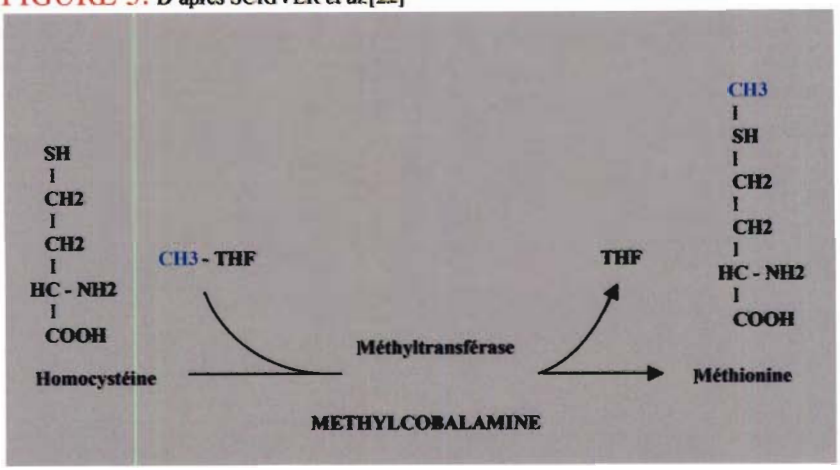
Il s'agit d'un ligand anionique X , en position béta par rapport à l'atome de cobalt, qui revêt quatre formes : [74]

- X = nitrite (CN) : cyanocobalamine (CNCbl).
- X = hydroxyl (OH) : hydroxycobalamine (OHCbl).
- X = méthyl (CH3) : méthylcobalamine (MeCbl).
- X = 5'déoxyadénosyl : adénosylcobalamine (AdoCbl).

Comme il est mentionné plus haut, la cyanocobalamine n'est pas une forme naturelle de la vitamine B12 ; la méthylcobalamine et l'adénosylcobalamine représentent les deux formes de coenzyme de la vitamine B12. Ces dernières sont instables et facilement oxydables, tandis que la cyanocobalamine et l'hydroxycobalamine sont des formes stables utilisées de ce fait en thérapeutique. [78]

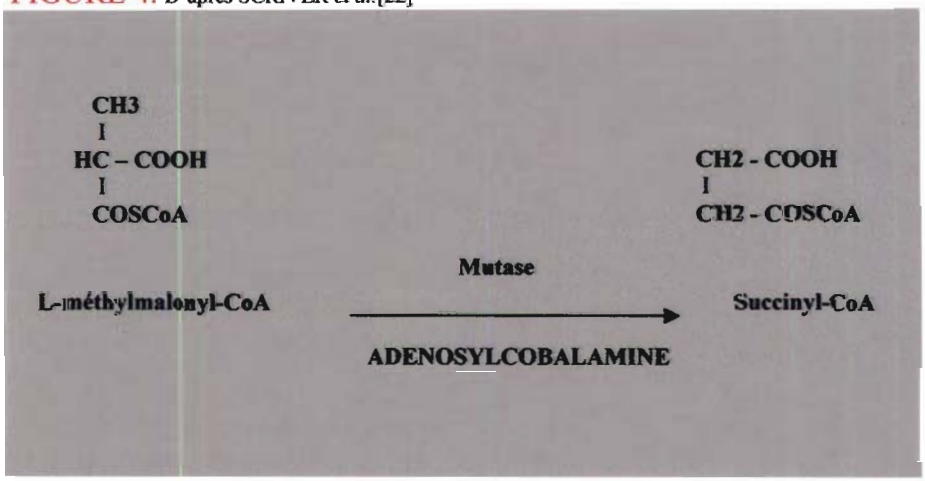
La méthylcobalamine est le coenzyme de la méthionine-synthétase (méthyl-transférase) en étant le substrat et le donneur de méthyle (dans le cytoplasme) (figure 3).

FIGURE 3. D'après SCRIVER *et al.*[22]



L'adénosylcobalamine est le coenzyme de la méthylmalonyl-CoA- mutase, pour la conversion du méthylmalonylCoA en succinyl-CoA. (réaction intra-mitochondriale). (figure 4)

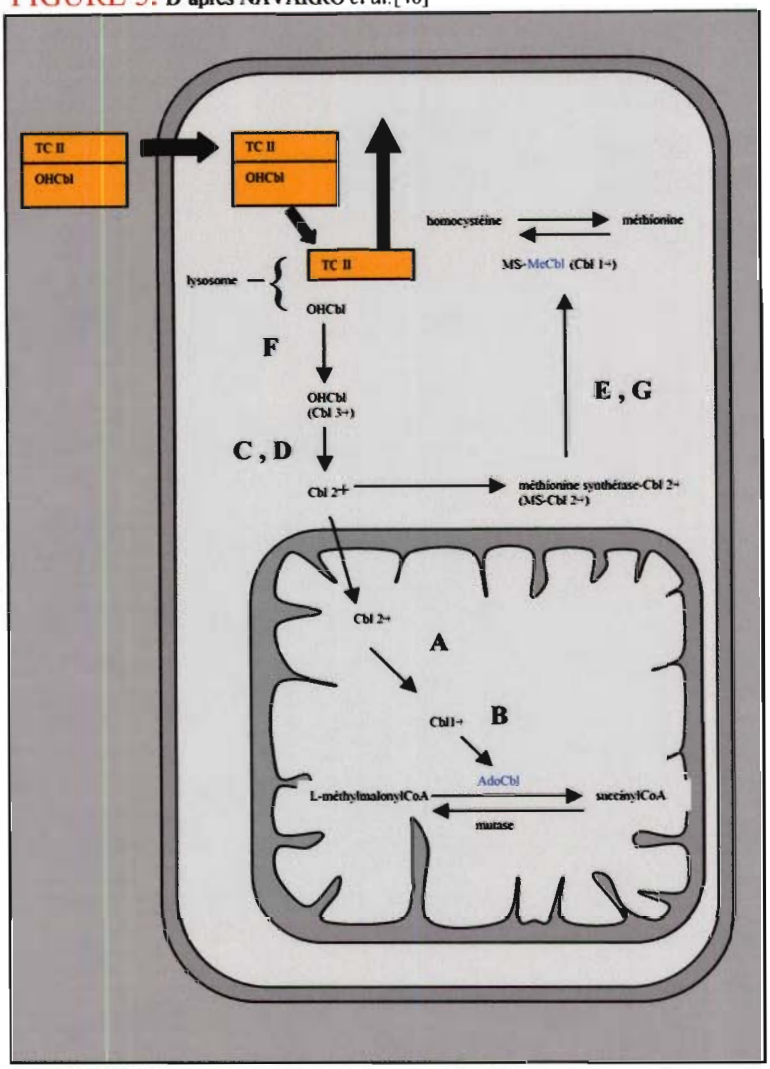
FIGURE 4. D'après SCRIVER *et al.*[22]



2.2 - Degrés d'oxydoréduction.

La structure et la nomenclature des cobalamines sont encore compliquées par les degrés d'oxydoréduction différents de leur atome de cobalt. Dans l'hydroxycobalamine, le cobalt est trivalent (Co+++ ou Co3+) et la molécule est appelée **B12a**. Quand le cobalt est réduit à son état bivalent (Co++ ou Co2+), la molécule est appelée **B12r**. Quand il est réduit à l'état monovalent (Co+ ou Co1+), elle est appelée **B12s**. Ces deux réductions successives sont des préalables nécessaires à la formation des deux coenzymes, méthylcobalamine et adénosylcobalamine. (figure 5) [48]

FIGURE 5. D'après NAVARRO *et al.*[48]



Métabolisme intracellulaire de la vitamine B12. Les lettres A à G indiquent les maladies héréditaires aujourd'hui décrites :
A : défaut de la réductase mitochondriale de la B12r.
B : défaut de l'adénosyltransférase.
C et D : défauts de la réductase cytosolique de la B12a .
E et G : défauts de la méthionine-synthétase .
F : défaut de transfert de la B12a libre par le lysosome dans le cytoplasme .

2.3 - Biosynthèse de la cobalamine.[36]

Toutes les cobalamines disponibles dans la nature proviennent de micro-organismes et de moisissures. La biosynthèse de la cobalamine au sein de ces micro-organismes, de façon comparable à celle de l'hémoglobine, commence avec l'**acide delta-amino-lévulinique**. Dans les diverses étapes de leur biosynthèse, l'hémoglobine, la chlorophylle, et la cobalamine ont en commun l'**uroporphyrinogène III**. Dans l'étude étape par étape de la synthèse de la cobalamine, pour différentes espèces bactériennes, on constate de petites variations, notamment quant au moment où se produit l'insertion de l'atome de cobalt dans la molécule.

2.4 - Disponibilité de la cobalamine dans la nature.[36]

Les mammifères n'ont pas la capacité de synthétiser la cobalamine. Les apports nutritionnels se font de trois façons :
- les herbivores acquièrent leur cobalamine par synthèse bactérienne dans leur rumen. Chez les mammifères dépourvus de rumen, la cobalamine d'origine bactérienne de leur tractus intestinal n'est pas absorbable.
- chez les carnivores et les omnivores, comme les humains, la consommation de produits animaux (viande, œufs, lait) constitue la source principale d'apports de cobalamine, celle-ci provenant au départ des bactéries intestinales des herbivores.
- à titre anecdotique, les rongeurs acquièrent leur cobalamine essentiellement par coprophagie, ce qui concerne l'humain lorsqu'il mange du lapin par exemple.

2.5 - Apports journaliers recommandés.

Selon les auteurs, les apports recommandés de cobalamine varient entre 0,5 µg/jour et 2 µg/jour, la quantité pouvant être revue à la hausse jusqu'à 3 µg/jour chez les personnes âgées en raison d'une éventuelle atrophie de la muqueuse gastrique. L'organisme contient au total entre 2 et 5 mg de cobalamine chez un adulte. [38]

2.6 - La cobalamine dans les tissus et le plasma.

Le foie est l'organe le plus riche en cobalamine, et il existe un cycle entéro-hépatique très important. Le foie constitue l'organe de réserve.
Les réserves en cobalamine chez le nouveau-né proviennent exclusivement du transfert transplacentaire des cobalamines de la mère .[74]

Concentrations tissulaires et circulantes de la vitamine B12 :

- FOIE	800 à 1200 ng/g
- HYPOPHYSE	230 ng/g
- REINS	200 ng/g
- SURRENALES	200 ng/g
- MUSCLE	100 à 200 ng/g
- CERVEAU	80 ng/g
- RATE	60 ng/g
- MOELLE OSSEUSE	15 ng/g
- LAIT HUMAIN	1000 pg/ml
- PLASMA	400 à 1000 pg/ml

Dans le plasma, la méthylcobalamine apparaît comme étant la forme majoritaire tandis que l'adénosylcobalamine est la forme la plus répandue dans le foie. L'hydroxycobalamine semble être présente aussi bien dans le foie que le plasma. Cependant, une quantification précise est difficile, en raison de la stabilité physico-chimique variable selon la forme. Comme nous l'avons vu plus haut, les formes coenzyme (MeCbl et AdoCbl) sont instables à

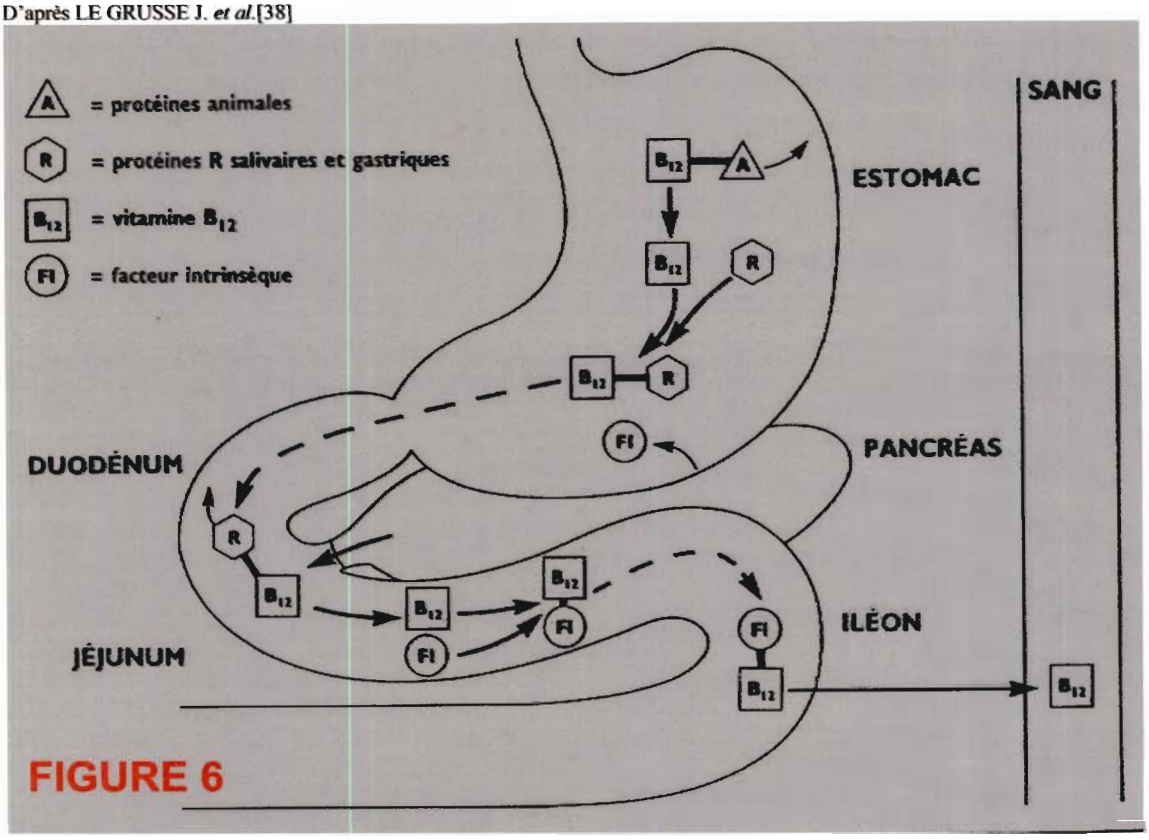
la lumière, et la forte liaison de l'hydroxycobalamine aux protéines rend son extraction des tissus sans doute incomplète. [63]

3) Métabolisme.

3.1 - Absorption.

Les cobalamines alimentaires sont liées à un support protéique. C'est la sécrétion chlorhydro-peptique de l'estomac qui rompt cette liaison protéique.
Deux types de transporteurs de la cobalamine sont retrouvés dans le suc gastrique : l'un avec une mobilité électrophorétique lente (c'est le **facteur intrinsèque (FI)** autrefois appelé facteur S : « slow ») et l'autre avec une mobilité rapide (**protéines R** : « rapid »).
De telles protéines R ou **haptocorrines** ont été retrouvées dans le plasma, la salive, le lait, le liquide amniotique ou dans les granulocytes. On a su différencier les protéines R issues des granulocytes, qu'on a nommées **transcobalamines III (TCIII)** , de celles isolées dans les liquides biologiques, qu'on a nommées **transcobalamines I (TCI)** . [31]
TCI et TCIII sont également regroupées sous le vocable de **cobalophilines** : ce sont des glycoprotéines dont le poids moléculaire est compris entre 60 000 et 150 000 daltons (Da).
Le facteur intrinsèque est une glycoprotéine dont le poids varie entre 40 000 et 60 000 Da. Il est sécrété par les cellules pariétales de l'estomac et il est nécessaire à l'absorption de la cobalamine au niveau de l'iléon distal. Une molécule de FI se lie avec une molécule de vitamine B12. Cette liaison s'effectue en quelques minutes, préférentiellement à un pH autour de 3. La sécrétion de FI est stimulée par la prise alimentaire, l'histamine et la gastrine. L'anémie pernicieuse de Biermer est due à un déficit de sécrétion du FI.
Dans le suc gastrique à pH = 2, les cobalophilines ont une meilleure affinité pour la vitamine B12 que le facteur intrinsèque. L'hypothèse a été postulée que les cobalophilines aident à la défense de l'hôte contre les bactéries en privant ces dernières de l'accès à la vitamine B12. [12]
En revanche, l'affinité du FI pour la vitamine B 12 est très spécifique, tandis que les cobalophilines lient avec la même affinité les analogues non physiologiques de la vitamine B 12 (cobamides et cobinamides).
Par ailleurs, la vitamine B 12 liée aux cobalophilines est en grande partie libérée dans le duodénum par les protéases pancréatiques, et sera à ce niveau transférée sur le FI, grâce au pH moins acide que dans l'estomac. [74][78]
Seul le complexe vitamine B 12 – facteur intrinsèque est absorbable au niveau de l'iléon distal.
Nous rappelons enfin l'existence d'un cycle entéro-hépatique. Une grande partie de la vitamine B 12 excrétée dans la bile est sélectivement réabsorbée au niveau de l'iléon *via* le FI. Ce cycle explique sans doute que la carence en B 12 soit beaucoup plus lente à apparaître chez les végétariens stricts que chez les malades ayant un défaut de sécrétion de FI. [78]

D'après LE GRUSSE J. *et al.*[38]



3.2 - Transport plasmatique.

Quand le complexe vitamine B12 - facteur intrinsèque atteint l'iléon distal, il est capté par des récepteurs de surface (**cubiline**) des entérocytes et internalisé par endocytose . La cubiline est une glycoprotéine dont le poids moléculaire est de 460 000 Da , appelée également GP 280 .
Le gène commandant sa synthèse est situé sur le bras court du chromosome 10 en 10p12.33-p13 . A l'intérieur de ces cellules épithéliales de l'iléon, le complexe est dissocié sous l'action d'enzymes lysosomales. La **maladie d'Imerslund-Gräsbeck** est une maladie autosomique récessive entraînant un défaut d'absorption du complexe vitamine B12-facteur intrinsèque au niveau des cellules iléales , dûe à une anomalie génétique de la cubiline. La cobalamine libérée du FI se lie ensuite, toujours dans l'entérocyte, à des haptocorrines (protéines R) de type TCI et TCIII, ou bien à la **transcobalamine II(TCII)** . La TCII est un polypeptide synthétisé notamment par les cellules endothéliales veineuses et les entérocytes . La TCII a un poids moléculaire d'environ 45000 Da. Selon les auteurs, entre 60% et 90% de la cobalamine plasmatique serait liée aux haptocorrines . [23]
La TCII délivre ensuite la cobalamine à l'ensemble des tissus *via* un récepteur spécifique synthétisé par les cellules .
Il s'agit d'un récepteur ubiquitaire dont l'identification est encore incertaine. En revanche, le rein possède un récepteur particulier, la **mégaline,** exprimé au pôle apical des cellules du tube contourné proximal. La mégaline permet ainsi l'internalisation des complexes B12-TCII présents dans le fluide tubulaire et la sauvegarde de quantités importantes de vitamine B12. [70]

Il existe des **déficits congénitaux en TCII** entraînant une anémie mégaloblastique et éventuellement des désordres immunitaires et neurologiques. [22]
La TCI et la TCIII sont des isoprotéines fabriquées essentiellement par les cellules de la lignée granuleuse. Le rôle fonctionnel de la TCI est mal connu, tandis que la TCIII délivre la cobalamine avec une affinité particulière pour les cellules hépatiques. Cependant on a décrit des **déficits complets en haptocorrines** (TCI et TCIII) n'entraînant pas de conséquences cliniques ni métaboliques en dehors d'une discrète élévation de l'homocystéinémie.[78]

TABLEAU 1.

MALADIE	COBALAMINE SERIQUE	CLINIQUE	BIOCHIMIE
Anémie de Biermer(déficit en FI)	basse	anémie , retard de développement	élévation modérée de MMA et de Hcy
Maladie d'Imerslund-Gräsbeck(défaut d'absorption entérocytaire de la Cbl)	basse	anémie , protéinurie , retard de développement	élévation modérée de MMA et de Hcy
Déficit en haptocorrines	basse	pas d'anomalies	élévation discrète de Hcy
Déficit en TCII	normale	anémie , troubles neurologiques ,parfois retard de développement	élévation modérée de MMA et de Hcy

MMA : acide méthylmalonique
Hcy : homocystéine

Pour conclure sur les transporteurs plasmatiques, on peut penser que les haptocorrines ont une fonction pour la vitamine B12 comparable à celle de la ferritine pour le fer, c'est-à-dire qu'elles constitueraient une forme de stockage circulante en équilibre avec les cellules à faible activité métabolique (présentes dans le foie notamment). Inversement, la TCII aurait la même fonction pour la vitamine B12 que la transferrine pour le fer, c'est-à-dire en équilibre avec les cellules à renouvellement rapide et en synthèse active d'ADN. [75]

3.3 - Métabolisme intracellulaire.[48]

Comme nous l'avons vu plus haut, le complexe cobalamine -TCII se fixe sur un récepteur spécifique des cellules-cibles. Il est ensuite internalisé par endocytose. Dans la cellule, le complexe est transporté par un système lysosomal spécifique. La protéolyse lysosomale de la TCII est nécessaire pour la libération de la cobalamine dans le cytosol (figure 7).
A ce stade, il s'agit d'OHCbl dont le cobalt va subir une première réduction (Cbl III (B12a) vers Cbl II (B12r)) avant d'avoir deux destinées différentes :
- soit l'OHCbl pénètre dans la mitochondrie, où son cobalt va être de nouveau réduit, avant d'être adénosylée en AdoCbl, cofacteur de la méthylmalonylCoA-mutase ;
- soit l'OHCbl reste dans le cytoplasme, où son cobalt va aussi être réduit, avant d'être méthylée en MeCbl, cofacteur de la méthionine-synthétase. (figure 7)

FIGURE 7. D'après ZITTOUN J.[75]

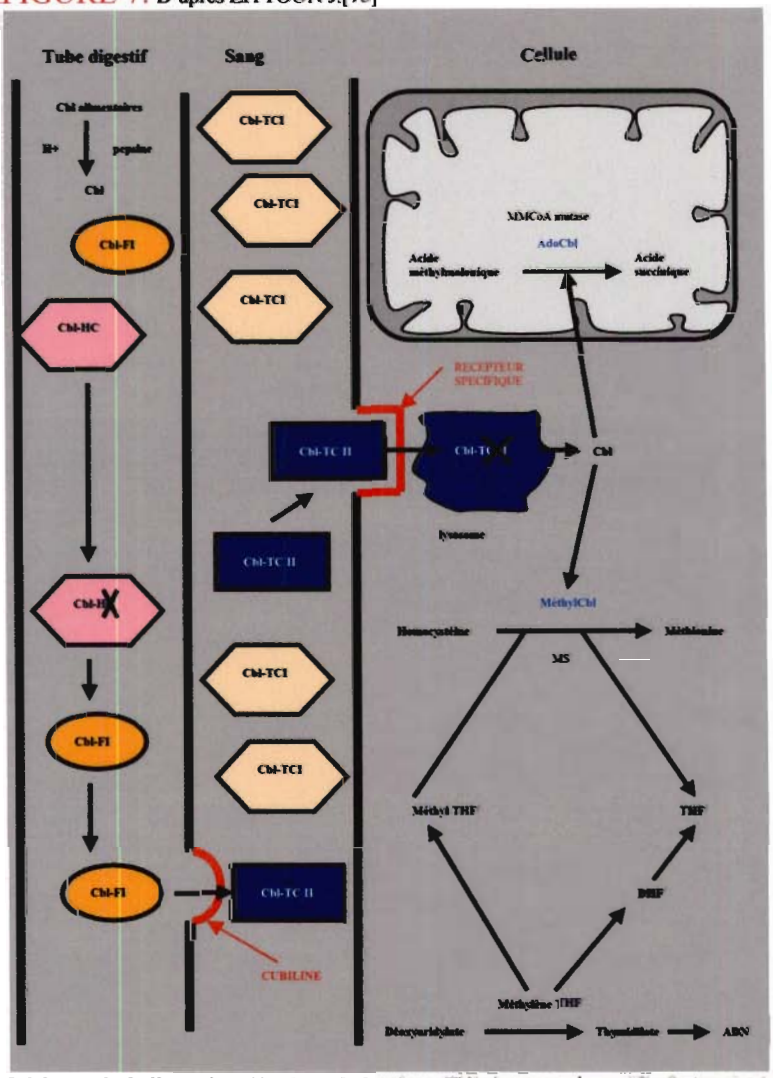


Schéma métabolique simplifié des cobalamines .HC : haptocorrines ; **FI** : facteur intrinsèque ; **TC** : transcobalamine ; **MMCoA mutase** : méthylmalonyl CoA mutase ; **MS** : méthionine-synthétase ; **TS** : thymidilate-synthétase ; **DHF** : dihydrofolate ;**THF** : tétrahydrofolate .

La méthylmalonylCoA-mutase et la méthionine-synthétase, comme nous l'avons dit, sont donc les enzymes-cibles cobalamine-dépendantes. Elles sont synthétisées sur le réticulum endoplasmique.

- La méthylmalonyl-mutase migre dans la matrice de la mitochondrie où elle est transformée en enzyme mature. Elle utilise l'AdoCbl comme cofacteur pour l'isomérisation du méthylmalonylCoA en succinylCoA (figure 7). La synthèse de l'AdoCbl a lieu dans la mitochondrie par une enzyme, l'**adénosyl-transférase**, en présence d'un système réducteur et d'ATP.
- La méthionine-synthétase reste dans le cytosol, utilisant la méthylcobalamine comme cofacteur pour la synthèse de la méthionine à partir de l'homocystéine, le deuxième substrat de l'enzyme étant le N5-méthyltétrahydrofolate (figure 7). La synthèse de la MeCbl a

lieu dans le cytosol par le biais d'une enzyme, la **méthyltransférase**, le groupement méthyl provenant du N5-méthyltétrahydrofolate. [75]

3.4 - Anomalies d'utilisation intracellulaire.

Des anomalies congénitales du métabolisme intracellulaire des cobalamines, impliquant la biosynthèse de la MeCbl ou de l'AdoCbl, ou leur utilisation par les deux enzymes cobalamine-dépendantes, ont été décrites depuis plusieurs années.
Ces maladies, mises en évidence par des anomalies sur cultures de fibroblastes, sont incluses dans sept groupes de complémentation désignés mutants cobalamines A,B,C,D,E,F et G.[75]
Elles se manifestent sur le plan biochimique par une élévation de l'homocystéine ou de l'acide méthylmalonique , ou bien des deux .

3.4.1- Elévation isolée de l'homocystéine.

Anomalies enzymatiques :
- on compte deux anomalies où la synthèse de la MeCbl est normale. Il s'agit de **déficits** au niveau de la **cystathionine-synthétase** (figure 8) ou bien, de la **N5,10-méthylène-tétrahydrofolate-réductase** (figure 9). Le premier de ces déficits est le plus fréquent.
- ces patients ne présentent pas d'anémie mégaloblastique mais présentent des symptômes directement attribuables à la toxicité de l'homocystéine :
  - anomalies du collagène.
  - subluxations cristalliniennes.
  - ostéoporose.
  - augmentation de l'adhésivité plaquettaire à l'origine de thromboses.
  - retard mental.

Un traitement par cobalamine est évidemment sans intérêt chez ces patients.

Anomalies de la synthèse de la méthylcobalamine :
Il s'agit de deux maladies autosomiques récessives désignées par les termes de **mutants cobalamine E** (ou bien déficit en cobalamine E) et **mutants cobalamine G**. Dans les deux cas, lorsqu' on étudie les fibroblastes de ces patients, on constate des taux intracellulaires normaux d'AdoCbl et très bas de MeCbl, alors que l'assimilation intracellulaire d'OHCbl est normale.

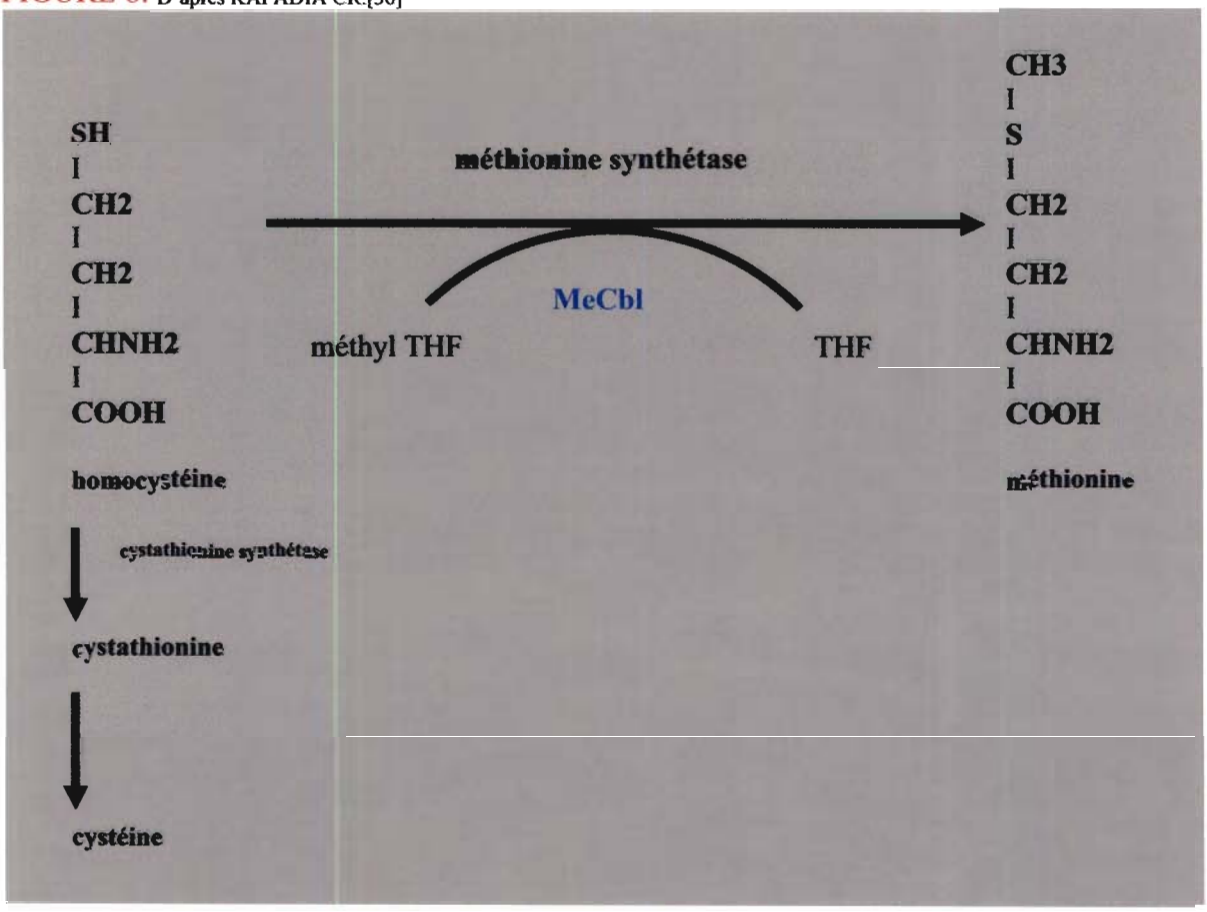
Lorsqu'on ajoute aux fibroblastes de certains de ces patients un puissant agent réducteur, on constate une augmentation de l'activité de la méthionine-synthétase ; en l'absence d'agents réducteurs, l'activité méthionine-synthétase est quasiment nulle. Il s'agit du **déficit en cobalamine E**, qui serait donc dû à un défaut du système réducteur, empêchant le maintien de la MeCbl à un stade Co+, réduction indispensable à l'activité coenzyme de la MeCbl . (figures 5 et 10)

Au contraire, des fibroblastes d'autres patients ne répondent pas du tout à l'addition d'agents réducteurs : l'activité de la méthionine reste très faible. Il s'agit du **déficit en cobalamine G**, qui pourrait résulter d'une anomalie de la S-adénosylméthionine, empêchant la synthèse de MeCbl. (figures 5 et 10)

Le tableau clinique des mutants cobalamine E et G comprend une anémie mégaloblastique sévère et des troubles neurologiques : retard de développement, atrophie cérébrale, convulsions, hypotonie, troubles oculaires.

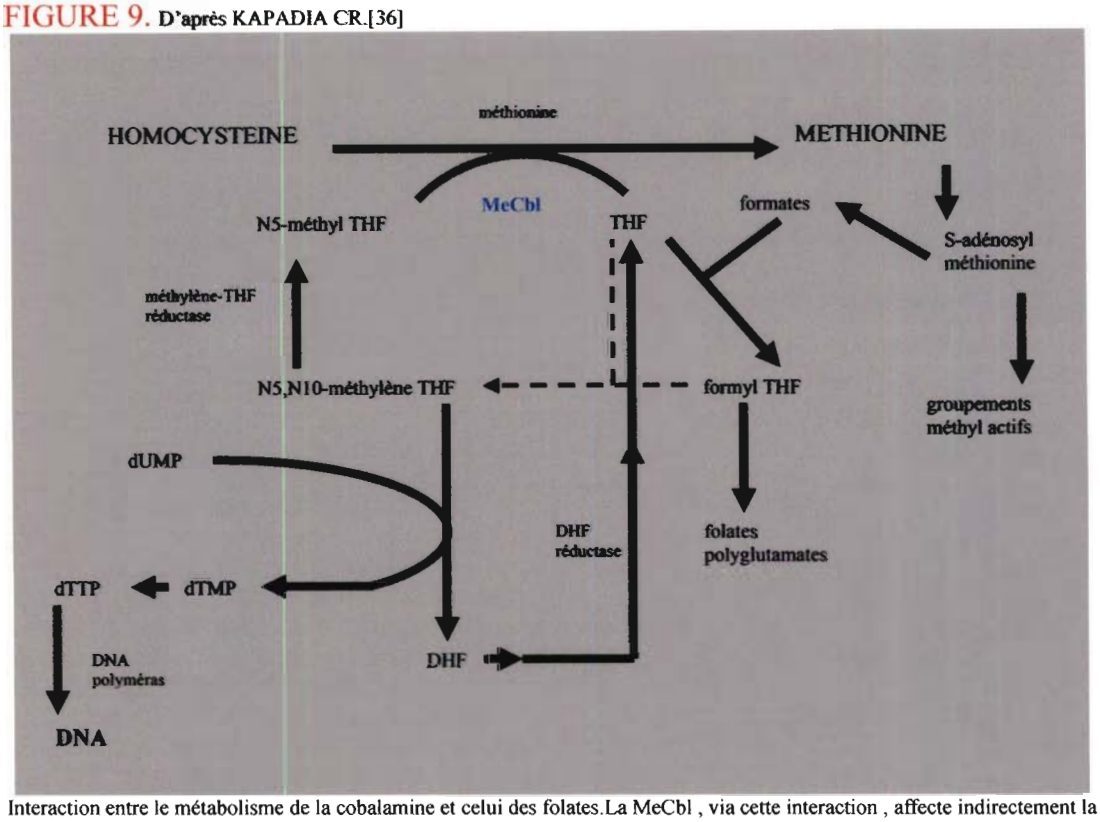
Les taux sériques de cobalamine sont normaux, la biochimie montrant par ailleurs une homocystéinémie et homocystinurie élevées, et une hypométhioninémie. (figure 8)
Les traitements par doses élevées de CNCbl ou OHCbl améliorent rapidement l'anémie mais **beaucoup plus lentement le tableau neurologique et rarement** ***ad integrum***.

FIGURE 8. D'après KAPADIA CR.[36]



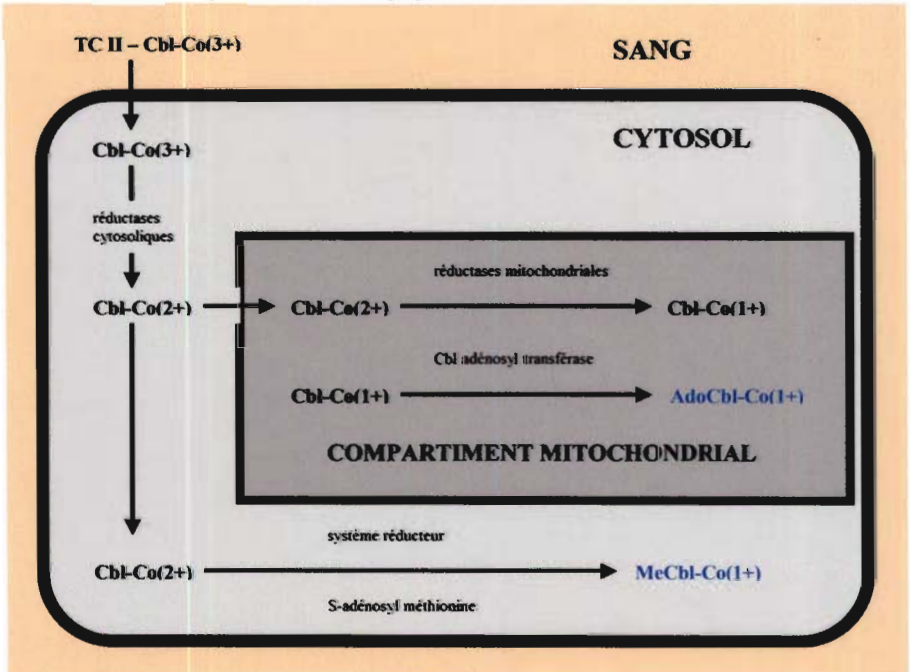
La MeCbl agit comme un coenzyme pour la méthionine-synthétase en transférant un groupe méthyl depuis le méthyl-THF vers l'homocystéine , formant ainsi le THF et la méthionine .On montre donc la formation de la cystathionine et de la cystéine à partir de l'homocystéine , indépendamment de la MeCbl .

FIGURE 9. D'après KAPADIA CR.[36]



Interaction entre le métabolisme de la cobalamine et celui des folates.La MeCbl , via cette interaction , affecte indirectement la synthèse de l'ADN .

FIGURE 10. D'après KAPADIA CR.[36]



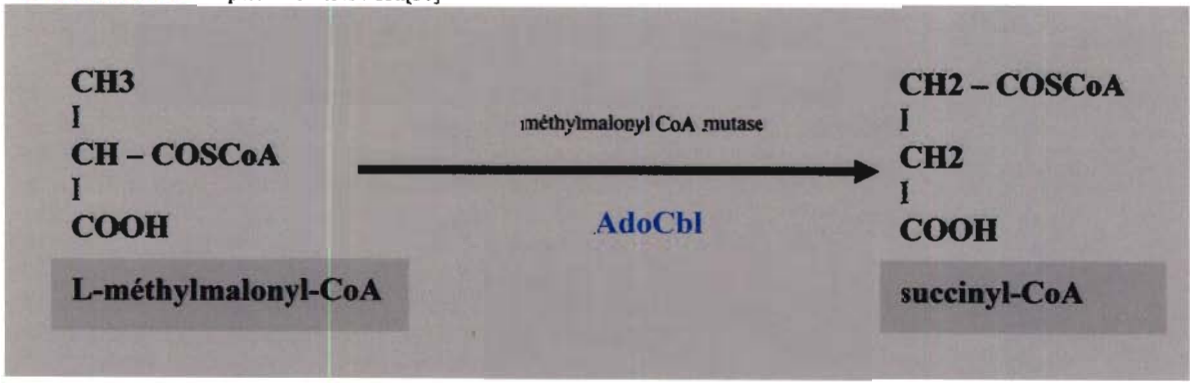
Genèse des deux formes coenzyme de la cobalamine : MeCbl dans le cytosol et AdoCbl dans la mitochondrie. La cobalamine sanguine (OHCbl) est liée à la TC II, l'atome de cobalt est alors à l'état d'oxydation 3 +. La cobalamine est réduite par des réductases dans le cytosol, puis convertie en MeCbl, avec l'atome de cobalt à l'état d'oxydation 1 +. L'AdoCbl est formée dans la mitochondrie après avoir subi une réduction intramitochondriale.

3.4.2 - Elévation isolée de l'acide méthylmalonique .

Anomalies enzymatiques : elles sont au nombre de deux et concernent la méthylmalonylCoA-mutase, impliquée dans la conversion du L-méthylmalonylCoA en succinylCoA. Le déficit est soit total (*mut 0*) soit partiel (*mut* -), l'abréviation *mut* signifiant mutase (figure 11).
- On a marqué radioactivement du méthylmalonylCoA qu'on a introduit dans le milieu de culture de fibroblastes issus de ces patients, en présence de quantité suffisante d'AdoCbl. On n'a pas retrouvé de succinylCoA radio-marqué en quantité significative. En revanche, en introduisant de l'OHCbl radio-marquée, on a pu constater la synthèse d'AdoCbl radio-marquée.
- De façon générale, le tableau clinique est beaucoup plus sévère chez les patients *mut 0* que chez les *mut* -. Les symptômes sont précoces (avant le premier mois de vie) et comprennent fréquemment une léthargie, des troubles de l'alimentation, un retard de développement, une hypotonie, une détresse respiratoire et une hépatomégalie. Sur le plan de la biochimie, on note une acidose sévère, une acidémie et acidurie méthylmaloniques, une élévation des propionates, une hypoglycémie avec cétonurie, une hyperglycinémie ainsi qu'une hyperammoniémie. En revanche, l'utilisation intracellulaire de la MeCbl n'étant pas affectée, la synthèse d'ADN ne l'est pas non plus (figure 9) et il n'y a pas d'anémie mégaloblastique. Cependant, on retrouve souvent une pancytopénie, l'acide méthylmalonique étant réputé inhiber les cellules- souches de la moelle osseuse. [36]

Anomalies de l'adénosyl-cobalamine (AdoCbl) : il s'agit dans ces maladies d'une anomalie de la synthèse de l'AdoCbl, à deux étapes possibles. A la première étape, il s'agirait d'un défaut d'une réductase intra-mitochondriale, empêchant la réduction de Co2+ en Co1+. A la seconde étape, la cobalamine-adénosyl-transférase serait en cause (figures 5 et 10). L'anomalie de la réductase correspond au **mutant cobalamine A** et celle de la transférase au **mutant cobalamine B**.
Le tableau clinique est plus sévère chez les mutants cobalamine B que chez les mutants cobalamine A. Il est comparable à celui des déficits en méthylmalonylCoA-mutase. Sur le plan biologique, les taux sériques de cobalamine sont normaux et il n'y a pas d'anémie mégaloblastique. Comme précédemment, on retrouve souvent une pancytopénie.

FIGURE 11. D'après KAPADIA CR.[36]



3.4.3 - Elévation combinée de l'homocystéine et de l'acide méthylmalonique.

Cette élévation traduit une anomalie à la fois de l'AdoCbl et de la MeCbl. Elle correspond à trois mutants, **les déficits en cobalamine C, D et F**. Dans ces déficits, on ne trouve pas de forme fonctionnelle de la cobalamine (c'est-à-dire liée à son enzyme) ni dans le cytosol, ni dans le compartiment mitochondrial. Les fibroblastes de culture issus de ces patients sont donc incapables de convertir l'OHCbl en MeCbl ou AdoCbl, rendant donc inactives la méthionine-synthétase et la méthylmalonylCoA-mutase. [36]

Le déficit en cobalamine F : nous avons décrit précédemment que le complexe cobalamine-TCII circulant dans le sang se fixait sur un récepteur cellulaire spécifique avant d'être internalisé par endocytose. A l'étape suivante interviendrait un système lysosomal spécifique de ce complexe. La protéolyse lysosomale de la TCII est indispensable à la libération de cobalamine dans le cytosol. (figures 5 et 7)
Le déficit en cobalamine F correspond à une anomalie d'efflux des cobalamines des lysosomes. [75]
On a par ailleurs décrit des cas de mutants cobalamine F où les tests de Schilling étaient perturbés, traduisant une malabsorption de la cobalamine. Cela suggère que cette anomalie lysosomale affecterait la transcytose de la cobalamine depuis les entérocytes iléaux.

Les déficits en cobalamine C et D : ces déficits semblent être en rapport avec des anomalies des réductases cytosoliques. Ces réductases font passer le cobalt de la cobalamine libérée du lysosome de l'état d'oxydation Co3+ à Co2+. Cette réduction est un préalable nécessaire à la formation de MeCbl dans le cytosol et d'AdoCbl dans la mitochondrie. (figures 5 et 10)

On a marqué radio-activement de l'OHCbl (^{57}Co)dans le milieu de culture de fibroblastes issus de ces mutants. On a constaté une quantité anormalement basse d'AdoCbl et de MeCbl radio-marquées, une activité déficiente de la méthylmalonylCoA-mutase et de la méthyl-THF:homocystéine-méthyltransférase. [22] Une enzyme microsomale impliquée dans la réduction de la Cbl III en Cbl II a été caractérisée : il s'agit de la **cobalamine-β-axial-ligand-transférase**. Son rôle est d'enlever le radical OH de la cobalamine pour le remplacer par du glutathion, ce transfert semblant indispensable dans la réduction des cobalamines. Cette anomalie enzymatique a été retrouvée chez les mutants C. [23][75]
Les études de complémentation sur cultures fibroblastiques ont montré jusqu'à présent des différences quantitatives entre les mutants C et D : le déficit en cobalamine C est beaucoup plus sévère que le D, et de façon générale avec une symptomatologie beaucoup plus précoce.
En résumé, le déficit en cobalamine C consiste en une anomalie de cobalamine-réductases cytosoliques, distincte du mutant D par son aspect quantitativement plus sévère (les activités MeCbl et AdoCbl sont beaucoup plus réduites)

4) Interactions cobalamines-folates.

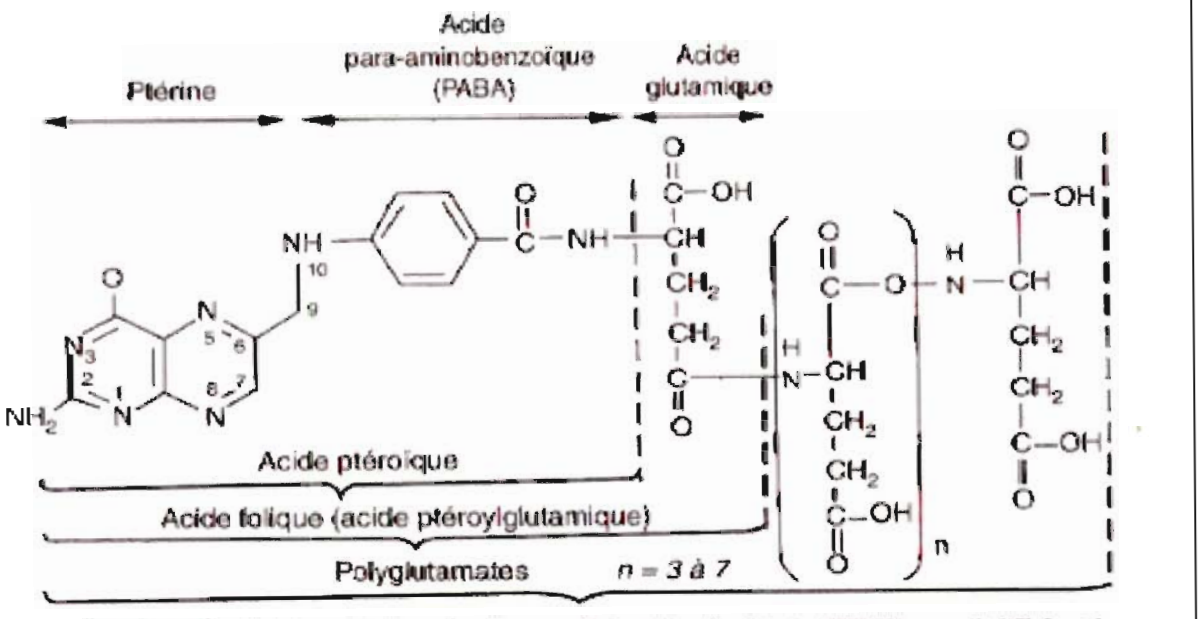
4.1 - Rappel sur les folates.

4.1.1 - Structure et terminologie.

Les folates naturels et physiologiquement actifs sont des dérivés hydrogénés de l'acide folique (appelé aussi **acide ptéroylmonoglutamique** ou **vitamine B9**) sur lesquels sont

greffés plusieurs résidus d'**acide glutamique**. (figure 12) Ce sont des **ptéroylpolyglutamates** réduits. Le nombre de résidus d'acide glutamique greffés varie entre 3 et 7. [74]
L'acide folique est constitué d'un **noyau ptérine** lié par un pont méthylène à **l'acide para-aminobenzoïque** qui forme l'**acide ptéroïque**, lui-même lié à un acide glutamique. L'acide folique, forme non physiologique, est utilisé en thérapeutique en raison de sa stabilité. [77]

FIGURE 12. D'après ZITTOUN J.[74]



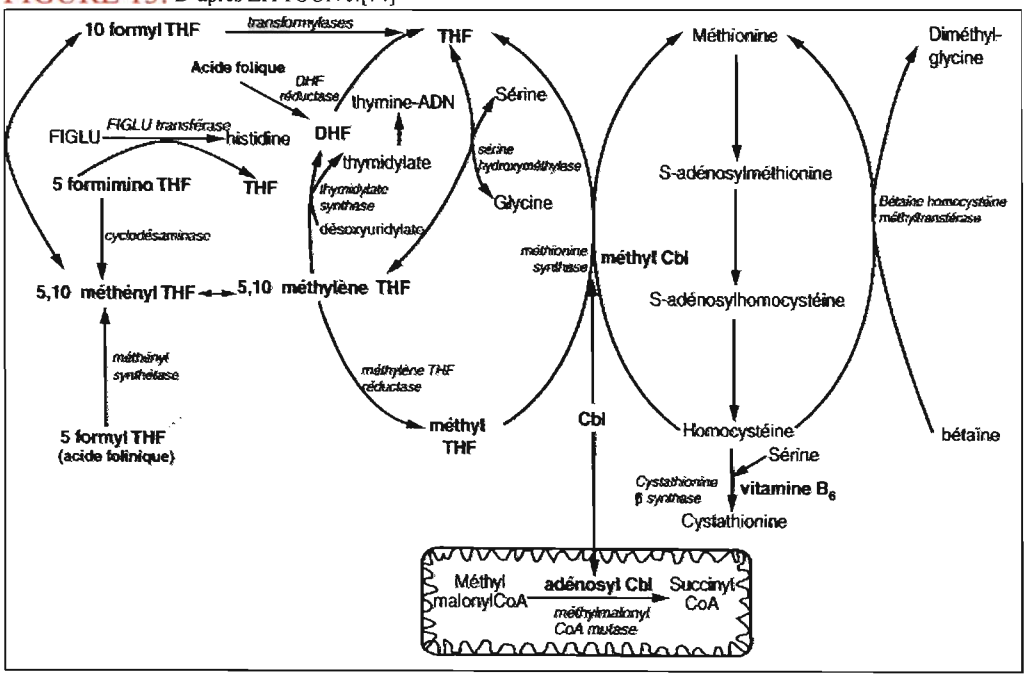
Structure des folates. Hydrogénation en 5,6 : dihydrofolate (DHF) ; en 5,6,7,8 : tétrahydrofolate (THF). Fixation sur le N5 d'un méthyl : 5-méthylTHF ; d'un formyl 5-formylTHF (acide folinique). Fixation entre N5 et N10 d'un méthylène : 5,10-méthylèneTHF.

4.1.2 - Métabolisme.

Les folates alimentaires sont présents en grande quantité dans les légumes verts frais, les fruits secs et frais, les céréales, le foie et le jaune d'œuf. Le lait de femme est pauvre en folates. Les folates sont très labiles, facilement détruits par l'oxydation et l'ébullition prolongée.
Les folates alimentaires (ptéroylpolyglutamates) sont absorbés au niveau du jejunum proximal. Ils sont d'abord scindés dans l'entérocyte en monoglutamates grâce à une enzyme, la ptéroylpolyglutamate-hydrolase, présente sur la bordure en brosse et dans l'entérocyte.
Puis, ces monoglutamates sont transformés en une forme réduite, le 5-méthyltétrahydrofolate-monoglutamate (méthyl-THF) qui est la forme circulante prépondérante. C'est aussi la forme de stockage hépatique.
Dans le plasma, deux types de protéines lient les folates :
- des ligands de faible affinité, incluant l'**albumine** et l'**α-2-macroglobuline**.
- des ligands de haute affinité appelés ***folate receptors*** **(FR)**, anciennement dénommés ***folate binding proteins*** **(FBP)**.

Des isoformes des FR jouent un rôle dans le transport trans-cellulaire et intracellulaire des folates.
Comme nous l'avons vu plus haut dans l'étude du métabolisme de la cobalamine, le méthyl-THF devient le tétrahydrofolate (THF) en transférant son groupe méthyl sur l'homocystéine par l'action de la méthionine-synthétase, via la MeCbl.
Le THF est le coenzyme de base parmi les folates, capable de fixer et de céder des radicaux à un carbone. Les principaux coenzymes foliques sont décrits sur la figure 13 et le tableau 2 .

FIGURE 13. D'après ZITTOUN J.[74]



Réactions métaboliques dans lesquelles sont impliqués les coenzymes foliques et cobalaminiques associés aux enzymes correspondants.

TABLEAU 2 : fonctions des principaux coenzymes foliques et cobalaminiques .

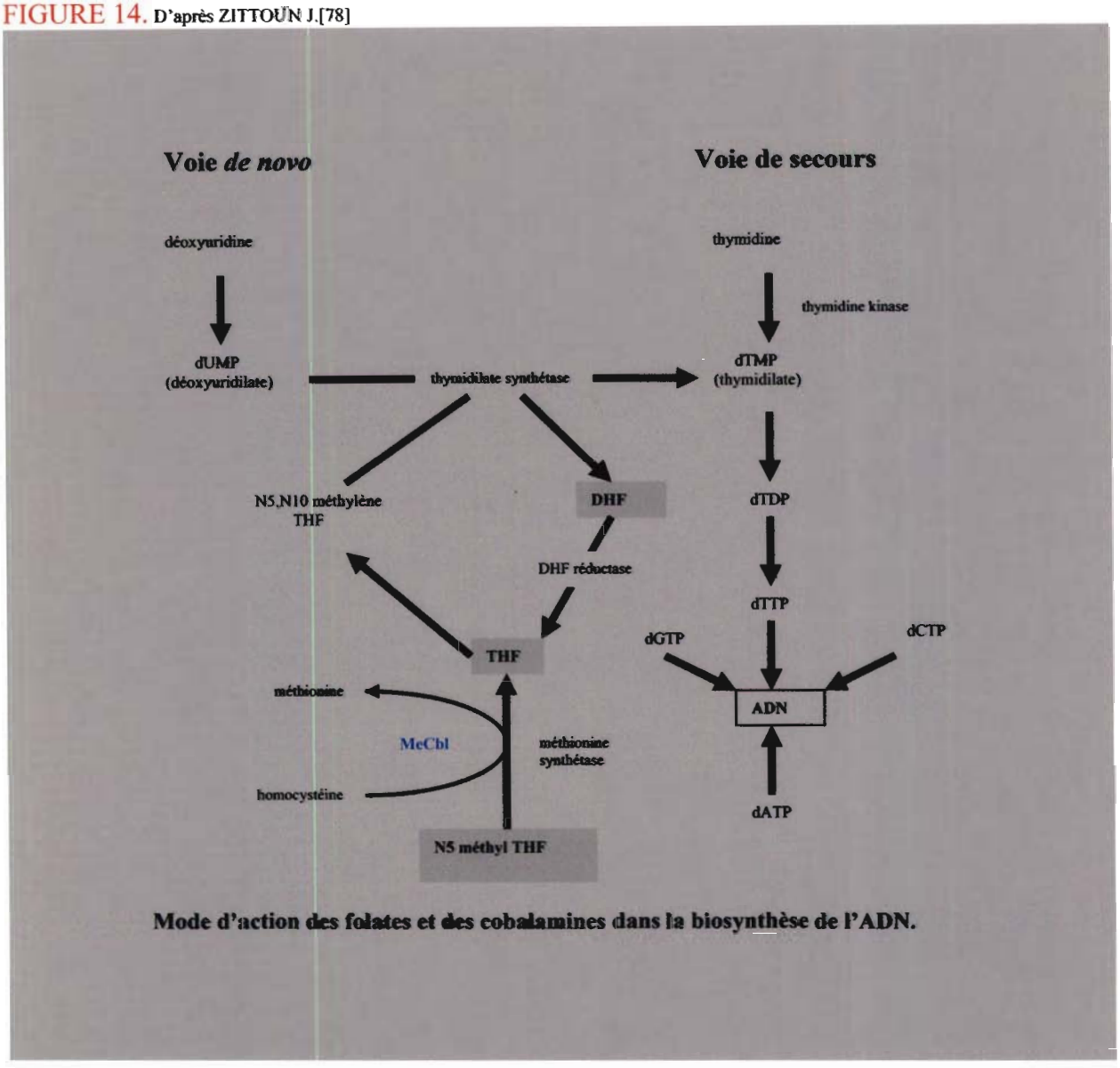
COENZYMES	ENZYMES CORRESPONDANTS	FONCTIONS
5,10 méthylène THF	thymidylate- synthétase	Biosynthèse du thymidilate et donc de l'ADN. Conversion en 5 méthyl THF, cofacteur dans la synthèse de la méthionine
	méthylènetétrahydrofolate-réductase	
10 formyl THF	transformylases	Synthèse du noyau purine
5 formyl THF (acide folinique)	méthényl-THF- synthétase	Conversion de l'acide folinique en formes directement actives
5 formimino THF	formimino-transférase-cyclodésaminase	Catabolisme de l'histidine
5 méthyl THF	méthionine-synthétase	Synthèse à partir de l'homocystéine, de la méthionine et donc de la S-adénosylméthionine, principal donneur de radicaux méthyl
MeCbl	méthionine-synthétase	
AdoCbl	méthylmalonylCoA-mutase	Conversion du méthylmalonylCoA en succinyl CoA

4.2 - Rôle physiologique des cobalamines et des folates.

Plusieurs arguments tendent à prouver des relations métaboliques étroites existant entre cobalamines et folates. Une carence en cobalamine entraîne une diminution de la concentration des folates intratissulaires, notamment intra-érythrocytaires, cette baisse portant surtout sur les polyglutamates, forme intracellulaire prépondérante. Par ailleurs, la concentration des folates plasmatiques est normale voire augmentée, cette élévation portant essentiellement sur le méthyl-THF. Ces diverses anomalies régressent après un traitement par cobalamine.

Tout cela indique que les formes méthylées des folates augmentent dans les carences en cobalamine au détriment des autres formes en raison du trouble de transfert du groupe méthyl sur l'homocystéine par l'intermédiaire de la méthionine-synthétase cobalamine-dépendante. On a donc une diminution de la synthèse des polyglutamates réduits (formes actives de coenzymes) affectant la formation du thymidylate, indispensable à la synthèse de l'ADN. (figure 14) C'est la théorie du « piège des méthylfolates ».

FIGURE 14. D'après ZITTOUN J.[78]



Mode d'action des folates et des cobalamines dans la biosynthèse de l'ADN.

En résumé, les principales fonctions des folates et des cobalamines sont sous-tendues par les coenzymes suivants : [74]

- **le THF** : coenzyme de base, capable de fixer et de céder des radicaux à un carbone.
- **le 5-méthyl-THF** : impliqué dans la reméthylation de l'homocystéine en méthionine.
- **le 10-formyl-THF** : participe au transfert de deux atomes de carbone (C) du noyau purine, C2 et C8.
- **le 5,10-méthylène-THF** : impliqué dans la synthèse du thymidilate (dTMP) et ultérieurement de l'ADN à partir du désoxyuridylate (dUMP).
- **la MeCbl** : impliquée dans la reméthylation de l'homocystéine en méthionine.
- **l'AdoCbl** : impliquée dans la conversion du méthylmalonylCoA en succinyl CoA.

4.3 - Physiopathologie.

4.3.1 - La mégaloblastose.

Le défaut de synthèse de l'ADN entraîne une diminution des divisions cellulaires des précurseurs médullaires, expliquant la grande taille des cellules. L'ADN est formée par polymérisation des quatre désoxynucléotides triphosphates : dGTP, dATP, dCTP et dTTP (G : guanine, A : adénine, C : cytosine, T : thymine). Une carence en cobalamine « piégeant » les folates inhibe la synthèse du thymidilate (dTMP) qui après deux phosphorylations génère du dTTP. (figure 14)
En revanche, l'anomalie de synthèse du dTMP induit alors une phosphorylation du dUMP en dUTP (U : uridyl) et une incorporation fautive du dUTP dans l'ADN à la place du dTTP (figure 14). Cette incorporation indue entraîne une instabilité de l'ADN responsable de cassures chromatidiennes et chromosomiques. Cela entraîne des phénomènes de morts cellulaires, responsables de l'hématopoïèse inefficace dans les anémies mégaloblastiques.
De façon générale, les cellules à renouvellement rapide sont très concernées par ces carences, notamment les lignées granulocytaires neutrophiles et mégacaryocytaires, le tableau hématologique pouvant être celui d'une pancytopénie. Les cellules épithéliales sont également concernées.

4.3.2 - Troubles neurologiques.

4.3.2.1 - Anomalies des acides gras.

Elles seraient secondaires au blocage du métabolisme de l'**acide propionique**, conséquence du blocage de la conversion du méthylmalonylCoA en succinyl CoA (lorsque l'AdoCbl est déficiente). On aurait alors une production excessive d'acides gras à nombre impair de carbone, compromettant la synthèse de la myéline. [78]

4.3.2.2 - Hypométhylation.

Une autre hypothèse est que la neuropathie liée à la carence en cobalamines est en relation avec une hypométhylation des protéines du système nerveux. Cette hypométhylation serait la conséquence du défaut de conversion de l'homocystéine en méthionine (lorsque la MeCbl est déficiente) et donc d'une synthèse réduite de S-adénosylméthionine, entraînant une diminution de méthylation de la myéline et de ce fait une démyélinisation. [74]

4.3.2.3 - Toxicité de l'homocystéine.

L'homocystéine est le métabolite accumulé lors des déficits en MeCbl. Nous avons vu précédemment que ses taux étaient particulièrement élevés chez les mutants cobalamine E et G.
L'hyperhomocystéinémie augmente l'adhésivité plaquettaire, entraînant des thromboses notamment dans les vaisseaux cérébraux. Bien que les taux d'homocystéine soient moins importants chez les mutants cobalamine C, rien n'interdit de penser que l'homocystéine en excès ne jouerait pas chez eux un rôle délétère.

4.3.2.4 - Toxicité de l'acide méthylmalonique.(MMA)

Le MMA est le métabolite accumulé lors des déficits en AdoCbl.
Le MMA inhibe l'activité du complexe succinate-déshydrogénase , bloquant l'oxydation aérobie du glucose . Le MMA inhibe aussi la gluconéogenèse en inhibant l'entrée des acides aminés gluconéogènes dans le cycle de Krebs . Il provoque donc globalement une diminution de l'énergie disponible pour les cellules , en particulier cérébrales .[71]

Description du cas clinique.

I - Période périnatale.

L'enfant Nathan est né le 22/01/2000 après un accouchement eutocique, à 39 semaines d'aménorrhée. Son poids de naissance est de 3 510 grammes, sa taille de 51 centimètres et son périmètre crânien de 36 centimètres. Le score d'Apgar est de 10 à une minute et à cinq minutes de vie.
Nathan est le deuxième enfant du couple(le premier enfant est en bonne santé), la grossesse s'est déroulée normalement, les échographies anténatales étaient normales. Il existe une notion de prise médicamenteuse par la mère pour un syndrome grippal ou une dengue, pendant sa grossesse.
Nathan a bénéficié d'un allaitement mixte, n'a pas présenté de troubles digestifs, et s'est bien développé sur le plan staturo-pondéral.

II - Antécédents familiaux.

La mère de Nathan est d'origine guadeloupéenne, présente un goitre thyroïdien, sans traitement substitutif. Elle a deux garçons d'une précédente union, l'un né en 1985 ayant présenté des convulsions fébriles dans l'enfance, l'autre né en 1989 et bien portant.
Le père est d'origine métropolitaine et ne présente pas d'antécédent particulier. Il a une fille née en 1987 et un garçon né en 1991, tous deux bien portants.

III - Histoire initiale de la maladie.

A l'âge de trois mois et demi, le 15/05/2000, Nathan présente une première convulsion avec flexion et myoclonies des membres supérieurs. Le lendemain, il présente une nouvelle crise avec révulsion oculaire, mâchonnement, clonies des quatre membres, hypotonie, et rupture de contact pendant une minute. Ces événements conduisent à son hospitalisation au Centre Hospitalier de la Basse-Terre.
L'anamnèse révèle qu'il n'a jamais eu de réelle poursuite oculaire (capacité à suivre un objet des yeux), qu'il présentait une hypotonie cervicale et qu'il y a eu très peu de sourires-réponses.
La mère dit aussi qu'environ trois semaines avant l'hospitalisation, l'enfant a présenté des accès de clonies brèves des quatre membres, sans abolition de la conscience.
On note aussi un strabisme convergent de l'œil gauche présent depuis la naissance.

IV- Hospitalisation du 16/05 au 30/05/2000.

Centre Hospitalier de la Basse-Terre, service de pédiatrie, Docteur Gérard SIBILLE.

1) Evénements cliniques.

A l'entrée dans le service, à l'âge de 4 mois, Nathan pèse 8 000 grammes, il est apyrétique. Il présente une hypotonie axiale, un mauvais contact avec absence de fixation du regard et de poursuite oculaire. Il présente également un comportement globalement excitable.

Le 17/05/2000, après trois épisodes de crises cloniques, il est traité par valproate de sodium (DEPAKINE®) à 25 mg/kg/jour, soit 100 mg deux fois par jour. Malgré le traitement, les crises se multiplient à la fréquence de trois à quatre par jour, sans horaire particulier par rapport au rythme nycthéméral .
Le 20/05/2000, on passe donc à 37 mg/kg/jour, soit 150 mg deux fois par jour de DEPAKINE®. Le rythme des crises ralentit un peu.
Le 25/05/2000, devant de nouveaux accès convulsifs, on ajoute du clonazépam (RIVOTRIL®) à la dose progressive de 0,025 mg/kg/jour jusqu'à 0,100/mg/kg/jour (soit de 0,1 à 0,4 mg deux fois par jour). L'enfant devient alors très somnolent et ne boit plus ses biberons . S'agit-il d'un effet du clonazepam ou d'une aggravation de sa maladie ? Devant la persistance des convulsions et la dégradation de Nathan sur le plan neurologique, au vu de l'orientation diagnostique vers une maladie métabolique après les premiers résultats de la biochimie (cf paragraphe suivant) , il sera décidé d'un transfert au plus tôt dans le service de neuro-pédiatrie du Professeur BILLETTE DE VILLEMEUR, à l'hôpital Armand Trousseau (Paris).

2) Bilan paraclinique.

2.1- Biologie.

- numération et formule sanguines normales, CRP < 10 mg/l .
- ionogramme, calcémie, magnésémie et glycémie normaux.
- hémoculture négative , ECBU négatif .
- ponction lombaire : - cytologie : 1 globule blanc/mm³, 1 globule rouge/mm³.
  - chimie : glucose à 0,63 g/l, protides à 0,15 g/l, chlorures à 115 mmol/l.
  - cultures négatives.
- acide urique à 30 mg/l.
- acide lactique à 3,6 mmol/l (normales : 0,3-1,4).
- acide pyruvique à 0,08 mmol/l (0,0-0,1).
- cétonurie négative.
- ammoniac à 1,03 mg/l (0,17-0,80).
- anticorps anti-CMV , anti-HSV et anti-toxoplasmose négatifs.
- chromatographie des acides aminés et organiques urinaires :

pic important d'acide méthylmalonique à 305 mmol/mol de créatinine (normale inférieure à 5).

pic d'homocystéine à 11 mmol/mol de créatinine (normale inférieure à 1).

pic de disulfure de cystéine-homocystéine à 10 mmol/mol de créatinine (normale inférieure à 3).

pic de méthyl-citrate.

Cette excrétion d'acide méthylmalonique associée à la présence d'homocystéine est en faveur d'une anomalie du métabolisme des cobalamines.

2.2- Imagerie.

- **scanner cérébral :** élargissement des espaces sous-arachnoïdiens frontaux.
- **fond d'œil :** normal.

2.3 - Electrophysiologie.

Les deux électro-encéphalogrammes enregistrés en périodes intercritiques sont normaux.

V - Hospitalisation du 31/05 au 24/07/2000.

Hôpital Armand Trousseau service de neuro-pédiatrie, Professeur Thierry BILLETTE DE VILLEMEUR.(Paris)

1) Examen clinique.

A l'admission dans le service, Nathan est âgé de quatre mois et neuf jours, son poids est de 7 990 grammes (+ 2 déviations-standard), sa taille est de 67 centimètres (+ 2 DS) et son périmètre crânien de 43,5 centimètres (+ 2 DS).
L'enfant est arrivé dans un état de coma peu réactif. Il présente une hypotonie axiale et périphérique majeures. Les réflexes ostéo-tendineux sont présents et symétriques. Il existe un doute sur un signe de Babinski à gauche. La fontanelle est normo-tendue. Le crâne est en pain de sucre avec une plagiocéphalie droite. Il n'y a pas de dysmorphie.
L'auscultation cardio-pulmonaire est normale, l'abdomen est souple. On ne note ni hépatomégalie ni splénomégalie. L'examen cutané ne révèle pas d'anomalie.
Dès son arrivée, Nathan présente plusieurs types de crises convulsives caractérisées par les éléments suivants :
- clonies du diaphragme suivies de clonies des quatre membres, mâchonnement, déviation des yeux vers la gauche et clonies des paupières.
- épisodes de pronation des deux bras avec élévation des épaules.
- clonies isolées du diaphragme.
- mâchonnement et érythrose faciale.
- crises toniques des quatre membres.

Toutes ces crises durent quelques secondes (moins d'une minute) et se répètent toutes les cinq à dix minutes. Dans l'hypothèse d'un éventuel déficit en biotinidase, ou de convulsions piridoxyno-dépendantes, on essaie un traitement par vitamine B6 et par biotine, qui reste sans effet.

2) Données paracliniques.

Le diagnostic de très probable déficit en cobalamine est porté sur le résultat des chromatographies des acides organiques urinaires prélevées à Basse-Terre, qui révèlent les résultats suivants , comme nous l'avons vu plus haut :
- augmentation de l'acide méthylmalonique à 305 mmol/mol de créatinine (normale inférieure à 5).
- homocystinurie à 11 mmol/mol de créatinine (normale inférieure à 1).

2.1- Biologie.

- deuxième chromatographie des acides organiques urinaires prélevée à l'hôpital Trousseau : confirme les résultats de Basse-Terre.

- chromatographie des acides organiques et aminés sanguins :
  acidémie méthylmalonique normale.
  homocystéinémie élevée à 71 µmol/l (normales : 5,4-17,1).

augmentation de la taurine et de la glycine : ces éléments sont en faveur d'un déficit en cobalamine C, D ou F.

- numération et formule sanguines : hémoglobine à 11,6 g/dl, volume globulaire moyen à 86 μm^3, leucocytes à 9400/mm^3 (polynucléaires neutrophiles : 37 %, éosinophiles : 10 %, basophiles : 0 %, lymphocytes : 40 %, monocytes : 13 %), plaquettes à 184 000/mm^3. L'absence d'anémie mégaloblastique oriente plutôt vers un déficit en cobalamine de type C.

- ionogramme sanguin normal.
- transaminases normales.

- lactates sanguins normaux à 1,69 mmol/l, pyruvates sanguins normaux à 96 µmol/l, rapport lactates/pyruvates normal à 18. Ces résultats écartent *a priori* le diagnostic de maladie mitochondriale.

- β-hydroxybutyrate normal à 234 µmol/l, acéto-acétate normal à 75 µmol/l, rapport β-hydroxybutyrate/acéto-acétate normal à 1,56. Ces résultats permettent d'éliminer une anomalie du métabolisme des acides gras.

- recherche d'un déficit en transcobalamines :
  capacité latente de la transcobalamine I (TCI) 490 ng/l (normale entre 200 et 400).
  capacité latente de la TCII : 780 ng/l (normale entre 600 et 1250).
  capacité latente de la TCIII : 115 ng/l (normale entre 80 et 220).
Ces résultats excluent donc ces déficits en transporteurs.

- dosages sériques de la vitamine B12 et des folates (effectués avant tout traitement) :
  vitamine B12 : 1 200 ng/l (normale entre 200 et 500).
  folates : >20 µg/l (normal).

- sérologies CMV, HSV, EBV, rubéole négatives pour les IgM.

- caryotype normal (46XY).

- ponction lombaire :
  éléments nucléés : 1/mm^3.
  hématies : 950/mm^3.
  glucose : 2,6mmol/l, protides : 0,31g/l, chlore : 124 mmol/l.
  chromatographie des acides aminés du LCR : augmentation de la glycine à 36 µmol/l (normale entre 1 et 16).
  lactates du LCR : 0,84 mmol/l (normale entre 1,10 et 2,20).
  recherche d'interféron α dans le LCR : négative.

2.2- Imagerie.

- **IRM cérébrale :** examen normal en dehors d'une majoration des espaces sous-arachnoïdiens de la région antérieure, bilatérale et symétrique (déjà observée sur le scanner cérébral).
- **fond d'œil :** papille à bords nets, bien colorée. Rétine d'aspect « poivre et sel », évocatrice de rétinite pigmentaire.

2.3- Electrophysiologie.

- **électroencéphalogramme (EEG) :** celui réalisé à l'arrivée dans le service montre une activité dominée par des ondes lentes et amples, d'organisation monotone, avec des crises électro-cliniques dont les pointes rythmiques sont localisées le plus souvent en temporal gauche. La stimulation lumineuse intermittente (SLI) est sans effet.

- **potentiels évoqués visuels (PEV) :** aucune réponse évoquée visuelle reproductible n'a pu être mise en évidence, PEV absents.

- **électrorétinogramme (ERG) :** altération des réponses rétiniennes avec ondes a et b hypervoltées et de morphologie atypique. L'onde b est de latence nettement allongée avec un sommet étalé.

- **électromyogramme (EMG) :** activité neuromusculaire normale au niveau des muscles distaux des membres inférieurs. Vitesse de conduction nerveuse motrice normale, mais résultats en faveur d'une neuropathie périphérique sensitive.

3) Traitement et évolution.

A l'admission de Nathan dans le service, le traitement anti-épileptique a été modifié avec le remplacement du clonazépam(RIVOTRIL®) par la vigabatrine(SABRIL®) mais avec la poursuite du valproate de sodium DEPAKINE®.
Quelques jours plus tard arrivent les résultats de la chromatographie initiale des acides organiques urinaires , qui orientent donc vers le diagnostic probable de déficit en cobalamine. On institue alors un traitement par hydroxocobalamine à 1mg/jour par voie intraveineuse associée à de l'acide folique(SPECIAFOLDINE®) à 15 mg/jour, de la carnitine à 800 mg/jour et de la bétaïne anhydre ou triméthylglycine(CYSTADANE®) à 800 mg/jour. Nathan est à ce moment-là très hypotonique, inconscient, très peu réactif, et il continue de convulser plusieurs fois par jour avec des crises myocloniques des paupières et / ou des membres. Quelques jours après le début du traitement sus-cité, on observe une nette amélioration avec des phases d'ouverture des yeux de plus en plus fréquentes et prolongées. Nathan est beaucoup plus réactif aux stimulations et ne fait quasiment plus de crises myocloniques. En revanche, il continue de présenter de fréquents épisodes de mouvements désordonnés des quatre membres : à ce moment le traitement anti-épileptique est de nouveau modifié, la vigabatrine(SABRIL®) étant remplacée par du phénobarbital (KANEURON®).
Les EEG successifs montrent toujours une perturbation du tracé : ondes lentes polymorphes et pointes dont la fréquence diminue progressivement.

- **sur le plan de l'alimentation :** on met en route initialement un gavage gastrique discontinu, avec des apports restreints en protéines (12g/jour au maximum).
- **sur le plan biologique :** on contrôle chaque semaine les taux d'homocystéine sanguine et d'acide méthylmalonique urinaire. Ces taux diminuent progressivement, parallèlement à l'amélioration de l'état clinique.
- **sur le plan clinique :** les phases d'éveil sont de plus en plus prolongées dans la journée, permettant un arrêt progressif du gavage et une réalimentation orale. Nathan boit bien au biberon et mange à la cuiller sans fausses routes. On arrête alors la restriction protéique. Nathan reste toujours très hypotonique, mais moins qu'à son arrivée. Il passe sa tête en avant à la manœuvre du tiré-assis, sans la freiner cependant. Il n'attrape pas les objets, même au contact. La fixation oculaire est inconstamment présente. Sur le ventre, Nathan tourne la tête

mais ne la redresse pas ; il ne passe pas non plus les bras vers l'avant. Il n'y a pas de sourires-réponses mais il rit parfois pendant son sommeil. Il pousse des petits cris et gazouille un peu. On ne note pas de syndrome pyramidal. La croissance staturo-pondérale est satisfaisante avec les mensurations suivantes le 19/07/2000 : poids à 9 060 grammes et périmètre crânien à 45 centimètres.

4) Conclusions et traitement de sortie.

Nathan présente une encéphalopathie convulsivante liée à un déficit congénital en cobalamine. Les éléments cliniques et biologiques orientent vers un déficit de type C. Une biopsie cutanée a été réalisée le 03/07/2000 et le prélèvement est envoyé au service d'hématologie biologique du docteur Jacqueline ZITTOUN à l'hôpital Henri Mondor (Paris) pour le typage moléculaire et donc le diagnostic de certitude. Le résultat est en attente.

Il quitte le service le 24/07/2000 avec une alimentation orale diversifiée. Son traitement médicamenteux est le suivant :
hydroxocobalamine (DODECAVIT®) : 1 mg/semaine en intramusculaire.
carnitine (LEVOCARNIL®) : 800 mg/jour *per os.*
acide folique (SPECIAFOLDINE®) : 15 mg/jour *per os.*
bétaïne anhydre (CYSTADANE®) : 1000 mg/jour *per os.*
vitamines A, D, E, C (UVESTEROL®) : 1 dose n°1/jour *per os.*
fluorure de sodium (ZYMAFLUOR®) : 4 gouttes/jour *per os.*
fumarate ferreux (FUMAFER®) : 200 mg/jour *per os.*
valproate de sodium (DEPAKINE®) : 360 mg/jour *per os.*
phénobarbital (KANEURON®) : 30 gouttes/jour *per os.*

A noter que l'encéphalopathie convulsivante contre-indique la vaccination contre la coqueluche, les autres vaccinations devant être pratiquées normalement.

VI- Hospitalisation du 04/11 au 16/11/2000.

CHU de Bicêtre, service de neurologie pédiatrique, Professeur Marc TARDIEU.(Paris)

Nathan est maintenant âgé de 10 mois et 12 jours.Il était entre temps retourné en Guadeloupe où il vit avec ses parents, gardé par sa mère à la maison. Ses parents ont remarqué quelques améliorations avec notamment des phases d'éveil plus fréquentes et plus longues. Les crises convulsives de différents types semblent avoir persisté, jusqu'à trois par jour. L'hypotonie est toujours présente et les parents n'ont pas noté de contact oculaire franc. Sur le plan digestif, il mange normalement, sans fausses routes. Par ailleurs, il bénéficie d'une prise en charge kinésithérapique depuis le mois de septembre.

1) Examen clinique.

Le poids est de 9 300 grammes (+ 1 DS) et le périmètre crânien est médian à 46,3 centimètres. Du point de vue neurologique, il n'y a ni contact ni poursuite oculaire. L'hypotonie axiale est majeure, les réflexes ostéo-tendineux sont absents. Il n'y a pas de signe de Babinski ni de trépidations. Nathan n'attrape pas les objets et il présente des mouvements désordonnés des quatre membres et de la tête.

2) Données paracliniques.

2.1- Biologie.

- numération et formule sanguines normales.
- ionogramme, bilan hépatique et hémostase normaux.
- hyperhomocystéinémie à 16,75µmol/l (normales entre 5,4 et 17,1). Le taux était à 71 µmol/l au mois de mai.
- hyperammoniémie à 62,6 µmol/l (normales entre 10 et 40).
- hypo-amino-acidémie généralisée.
- valproatémie à 39 mg/l (normales entre 50 et 100).
- hyperglycinurie probablement due au valproate de sodium.
- acidurie méthylmalonique (non quantifiée dans le dossier).
- la biopsie cutanée et la culture sur fibroblaste effectuées par le laboratoire de l'hôpital Henri Mondor ont confirmé le déficit en cobalamine de type C.

2.2- Imagerie.

- **IRM cérébrale :** discret retard de myélinisation, discret élargissement des espaces péri-cérébraux des régions frontales.
- **radiographie de bassin :** pas de luxation de hanche.
- **fond d'œil :** normal.

2.3- Electrophysiologie.

- **EEG :** tracé très anormal, sans aspect physiologique pour l'âge, lent et médiocrement organisé, asymétrique avec un foyer d'anomalies lentes rythmiques mêlées de pointes, dans la région temporale gauche.
- **PEV :** absence de réponse corticale.
- **PEA :** dysfonctionnement du tronc cérébral auquel s'ajoute un obstacle à la conduction aérienne droite.

3) Evolution et traitement de sortie.

On décide de renforcer le traitement par valproate de sodium de 45 à 75 mg/kg/jour. On remplace l'acide folique par de l'acide folinique. On propose de l'hydroxocobalamine quotidienne pendant une semaine puis de nouveau hebdomadaire avec possibilité de repasser ensuite à une injection quotidienne s'il y avait une aggravation clinique.
On propose également une prise en charge en rééducation fonctionnelle avec kinésithérapie motrice et corset.
Nathan sort donc le 16/11/2000 avec le traitement suivant :
hydroxocobalamine (DODECAVIT®) : 1mg/jour pendant une semaine puis 1mg/semaine, en intramusculaire.
bétaïne anhydre (CYSTADANE®) : 1g x 2/jour *per os.*
carnitine (LEVOCARNIL®) : 400mg x 2/jour *per os.*
valproate de sodium (DEPAKINE®) : 350 mg x 2/jour *per os.*
phénobarbital (KANEURON®) : 30 gouttes/jour *per os.*
vitamines A, D, E, C (UVESTEROL®) : 1 dose n°1/jour *per os.*
fluorure de sodium (ZYMAFLUOR®) : 4 gouttes/jour *per os.*

fumarate ferreux (FUMAFER®) : 100mg/jour *per os.*
acide folinique (LEDERFOLINE®) : 5 mg x 2/jour *per os.*

Au total, les résultats des chromatographies des acides aminés et organiques sont en faveur d'une nette amélioration biologique tandis que l'amélioration clinique est beaucoup moins spectaculaire.

VII- Hospitalisation du 13/06 au 18/06/2002.

CHU de Bicêtre, service de neurologie pédiatrique, Professeur Marc TARDIEU. (Paris)

Nathan a maintenant 2 ans et 5 mois. Il vit toujours en Guadeloupe au domicile parental avec une prise en charge kinésithérapique à raison de trois séances par semaine. Il avait bénéficié d'un bilan à l'unité de rééducation fonctionnelle de Bicêtre en mai 2002, où les éléments suivants avaient été relevés : rotation de la tête à droite avec plagiocéphalie à droite, incurvation du tronc du même côté, bras en triple flexion prédominant à gauche, bassin asymétrique avec épine iliaque antéro-supérieure gauche plus haute que la droite, membres inférieurs en flexion-abduction, rotation externe des hanches, pieds en équin. On avait alors mis en place une attelle de station debout avec socle inclinable ainsi qu'un siège moulé avec baudrier. Les radiographies des hanches ne montraient toujours pas d'anomalies de couverture des têtes fémorales.
Au cours de l'année 2001, le traitement par hydroxocobalamine IM a été arrêté ou diminué à plusieurs reprises, soit par décision médicale, soit par décision parentale. A chaque fois, on notait une majoration des crises convulsives (à type de clonies des quatre membres).

1) Examen clinique.

A l'admission, Nathan pèse 12,5 kg (poids médian), sa taille est de 96 centimètres (+ 3 DS : changement progressif de couloir depuis la moyenne vers + 3 DS) et son périmètre crânien est de 50 centimètres (- 1 DS : cassure de la courbe depuis l'âge de 8 mois avec passage de + 2 DS à - 1 DS). On note toujours une plagiocéphalie droite.
L'auscultation cardio-pulmonaire est normale, le ventre est souple et sans débord hépatique.
Sur le plan neurologique, on observe des mouvements spontanés des quatre membres, des accès de mouvements anormaux de type choréo-athétosiques plus volontiers marqués aux membres supérieurs, à la tête et au tronc, provoqués par la stimulation. Les deux pieds ont tendance à l'équinisme. Les réflexes ostéo-tendineux sont présents et symétriques.
Le contact visuel est fluctuant, mais la possibilité d'attirer son regard existe. Il suit la lumière sur la latéralité mais pas sur la verticalité. Les pupilles sont symétriquement réactives. Il n'y a pas de nystagmus.
Nathan ne parle toujours pas, mais pousse des cris.
Sur le plan psychomoteur, sa maman décrit de meilleures interactions : gazouillis, suivi oculaire, tentatives de mettre ses mains à la bouche. Il dort beaucoup, avec des périodes de « veille calme » parfois nocturnes.
Pendant ces périodes, il n'y a pas de mouvements anormaux, mais il existe d'autres périodes où Nathan se montre irritable avec des mouvements anormaux et désordonnés (à type de rotations-pronations-flexions saccadées prédominant aux extrémités) à la moindre stimulation.

2) Examens complémentaires.

La numération et la formule sanguines sont normales ainsi que l'ionogramme. La dépakinémie est abaissée à 29 mg/l (normale entre 50 et 100).
L'homocystéine totale plasmatique est à 21,44 µg/l (normale entre 5,40 et 17,10) *versus* 16,75 en novembre 2000 et 71 en mai 2000. L'homocystéine totale urinaire est à 4,13 mmol/mol de créatinine (normale inférieure à 1) *versus* 7,00 lors du diagnostic.
L'acide méthylmalonique urinaire est à 1,5 mmol/mol de créatinine (normale inférieure à 1) *versus* 305 lors du diagnostic.
L'EEG montre un foyer d'anomalies lentes temporales gauches en intercritique. La radiographie de bassin est normale, le scanner est inchangé et les fonds d'œil sont normaux.

3) Traitement de sortie.

On modifie le traitement anti-épileptique en vue d'une monothérapie par DEPAKINE® (à 96 mg/kg/jour). On maintient le « traitement de fond » de la maladie métabolique.
Au total : **hydroxocobalamine** (DODECAVIT®) : 1 mg/semaine IM.
bétaïne anhydre (CYSTADANE®) : 1g x2/jour *per os.*
acide folinique (LEDERFOLINE®) : 5mg x2/jour *per os.*
carnitine (LEVOCARNIL®) : 400 mg x2/jour *per os.*

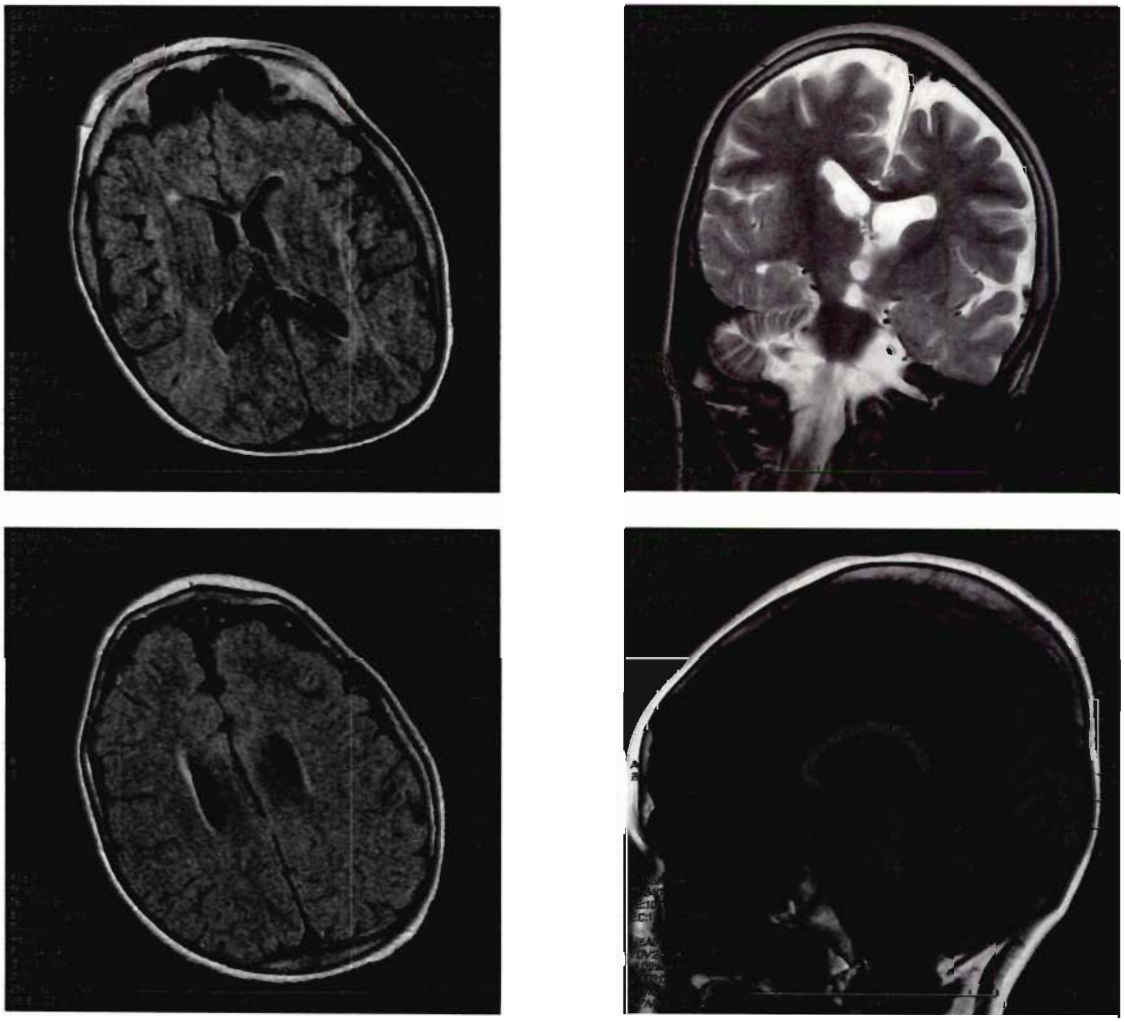
VIII- Conclusions.

1) Evolution de Nathan et état actuel.

Après environ deux ans et demi d'évolution et de traitements, plusieurs faits doivent retenir notre attention.
L'encéphalopathie de Nathan reste extrêmement invalidante tant sur le plan de son autonomie que sur le plan de sa vie relationnelle, puisqu'il ne marche pas , ne parle pas et ne voit probablement pas .
Les traitements par hydroxocobalamine IM, bétaïne anhydre, acide folinique et carnitine améliorent considérablement les principaux paramètres biologiques (taux d'acide méthylmalonique et d'homocystéine).
Les progrès constatés cliniquement consistent essentiellement en une diminution de la fréquence des crises convulsives. D'un point de vue psychomoteur, ce sont des interactions de meilleure qualité qu'au début qui sont constatées : ébauche de poursuite oculaire et de gazouillis.
Le handicap sévère et persistant de Nathan contraste donc avec des constantes biologiques sub-normales.
En février 2006 , Nathan a 6 ans et se trouve toujours dans un état grabataire. Il y a peu de progrès sur le plan des interactions.
Son état est stable au niveau orthopédique , en particulier son bassin reste symétrique et il ne présente pas de douleurs de hanches.
Sur le plan morphologique, il présente une plagiocéphalie pariéto-occipitale droite.
En revanche sa croissance staturopondérale est bonne avec un poids de 19,7 kg (normal) et un périmètre crânien de 50 cm (-1 DS).

Une IRM cérébrale réalisée en mars 2006 (figure 15) montre une plagiocéphalie droite ; le volume des espaces liquidiens cérébraux , des quatre ventricules , des sillons des convexités et des citernes de la base est majoré ; on ne décrit pas d'anomalie de signal de la substance blanche ; les noyaux gris centraux sont respectés ; les nerfs optiques paraissent respectés ; le développement du corps calleux est complet , mais avec une morphologie atypique : le renflement physiologique du genou et de la partie postérieure n'apparaissent pas .

FIGURE 15 .



2) Synthèse .

Comme nous l'évoquions dans les généralités sur les maladies métaboliques, la symptomatologie initiale imposait une recherche étiologique élargie, en commençant par les causes les plus fréquentes et les examens les plus simples.

Tout d'abord, l'histoire obstétricale et néonatale ainsi que l'âge de survenue des premières convulsions éliminaient *a priori* une **souffrance périnatale**.

Une **cause infectieuse** restait alors possible. Les examens directs et les cultures (sang, urines, LCR) étaient négatifs ainsi que les sérologies du CMV et de la toxoplasmose.

Dès lors, le diagnostic de **maladie métabolique** devait être évoqué.

- Le rapport lactates/pyruvates normal écartait *a priori* une **maladie mitochondriale**.
- Le rapport β-hydroxybutyrate/acéto-acétate normal éliminait une **anomalie du métabolisme des acides gras**.
- Les chromatographies des acides aminés et des acides organiques révélaient une élévation combinée de l'homocystéine et de l'acide méthylmalonique. Les capacités latentes des transporteurs de la vitamine B12 (TCI, TCII, TCIII) étaient normales. Ces deux derniers résultats associés étaient alors en faveur d'un **déficit intracellulaire du métabolisme de la cobalamine**, de type C, D ou F.

Ce sont alors les techniques de complémentation sur fibroblastes en culture qui ont donné le diagnostic de certitude : **déficit en cobalamine de type C**.

Revue de la littérature et discussion.

I – Introduction.

Le département américain de la santé (U.S. Department of Health and Human Services) à travers le HRSA-MCHB (Health Ressources and Services Administration-Maternal and Child Health Bureau) communique en mai 2005 les données objectives suivantes à propos du déficit en cobalamine C :

- classification nosologique : anomalie des acides organiques.
- hérédité : maladie autosomique récessive.
- phénotype clinique : pas de particularité.
- incidence dans la population générale : inconnue.
- spécificités ethniques : aucune identifiée.
- anomalie enzymatique : dysfonction précise inconnue.
- modifications métaboliques : taux élevés d'acide méthylmalonique et d'homocystéine dans le sang et les urines ; élévation de la propionylcarnitine et de la méthylmalonylcarnitine ; hypométhioninémie.
- gène : aucun locus identifié.
- tests ADN : non.
- diagnostic anténatal : tests enzymatiques disponibles sur amniocytes ou sur villosités chorioniques.

Nous constatons donc que le déficit en cobalamine C comporte encore beaucoup d'inconnues, notamment en matière de génétique. A l'heure actuelle, les gènes des déficits en cobalamine D et F ne sont pas identifiés non plus.

II – Epidémiologie et hétérogénéité clinique.

1) Epidémiologie :

Les études épidémiologiques sont de façon générale difficiles en raison du temps qu'elles nécessitent et de leur caractère onéreux, cela d'autant plus lorsqu'elles concernent une maladie rare, ne posant pas à proprement parler un problème de santé publique.
Elles nécessitent des populations représentatives et accessibles, comprenant un nombre suffisant de sujets.
Dans le cas du déficit en cobalamine C, la littérature révèle essentiellement des études de cas isolés ou de cas dans une même fratrie. Les études portant sur un nombre plus important de sujets sont rares et sont presque toutes des études rétrospectives.
L'étude la plus importante a été menée par ROSENBLATT DS *et al.* [55] qui a publié en 1996 un article sur l'évolution clinique et biologique de 50 patients non apparentés les uns aux autres , atteints du déficit en cobalamine C. Avant cette étude qui reste à ce jour la plus grande publiée, ROSENBLATT DS *et al.* avaient relevé dans la littérature 26 cas confirmés de déficit en cobalamine C, le plus ancien ayant été publié en 1970 par LEVY HL *et al.* [39]. Depuis 1996 nous avons relevé dans la littérature une trentaine de nouveaux cas dans le monde. Sur ces données, nous estimons donc qu'il y a une centaine de cas publiés de déficit en cobalamine C dans le monde.

Bien qu'aucun gène n'ait été identifié à ce jour, tous les auteurs émettent l'hypothèse d'une maladie autosomique et récessive sur les bases suivantes [43] [22] :

- *sex ratio* équilibré entre filles et garçons.
- pas de différence de sévérité clinique ou biologique entre filles et garçons.
- cas multiples dans une même famille relevés à plusieurs reprises.

2) Formes précoces et formes tardives. [8] [28] [47]

La seule classification clinique consensuelle concernant le déficit en cobalamine C se fonde sur l'âge du patient au début de la maladie. On distingue en effet deux groupes de patients dans la maladie : l'un avec un mode de révélation précoce et l'autre de révélation tardive. Cette notion s'est précisée au milieu des années 1980 lorsqu'une même équipe canadienne eut l'occasion d'étudier 2 patients atteints du déficit en cobalamine C (diagnostic fondé sur des études de complémentation) dont les présentations cliniques étaient très différentes. En effet, en 1986 une publication de MITCHELL GA *et al.* [47] nous décrit les faits suivants :

- patient 1 : * antécédents familiaux :

° quatrième enfant mâle de parents immigrés du Portugal, non consanguins.
° une sœur aînée morte à 27 mois dans un contexte de convulsions et d'hémiparésie.
° un frère aîné mort à l'âge de 11 mois dans un contexte de retard psychomoteur, de léthargie et de coma.
° une sœur aînée en bonne santé.

* histoire périnatale : normale.

* révélation de la maladie :

° à 4 ans, sur le mode suivant : fatigue, anorexie, troubles thymiques (hyperirritabilité), périodes de somnolence, régression du vocabulaire, apparition d'une incontinence, troubles du comportement (violence, postures obscènes).
° clinique : développement staturo-pondéral normal, hyperréflexie des membres inférieurs, spasticité des membres inférieurs.
° biologie : homocystinurie et acidurie méthylmalonique, numération et formule normales, mégaloblastose modérée au myélogramme.

* évolution sous traitement de référence (hydroxocobalamine IM) :

° fonctions supérieures revenues à leur état antérieur, disparition des troubles psychiatriques en un mois.
° spasticité des membres inférieurs persistant après quelques mois.
° homocystinurie et acidurie méthylmalonique persistant après quelques mois.

- patient 2 : * antécédents familiaux : fille aînée de deux parents non consanguins, québécois.

* histoire périnatale : césarienne à 42 SA pour post-terme. Pas d'événements notables jusqu'à quatre semaines de vie.

* révélation de la maladie :
  ° à quatre semaines, léthargie, mauvaises prises alimentaires, stagnation pondérale.
  ° clinique : pâle, sous-nutrie, irritable. Examen neurologique normal.
  ° biologie : homocystinurie et acidurie méthylmalonique, anémie macrocytaire.

* évolution sous traitement de référence (hydroxocobalamine IM dès l'âge de 6 semaines) : à l'âge de 17 mois, croissance staturo-pondérale normale, retard psychomoteur, pas de poursuite oculaire, rétinite pigmentaire, PEV et ERG perturbés, disparition de l'homocystinurie et persistance de l'acidurie méthylmalonique.

Cette observation laisse déjà entrevoir un meilleur pronostic de la maladie dans les formes à révélation tardive et dans ces cas la présence au premier plan de troubles psychiatriques. En revanche, cette observation ne permet pas de corréler la clinique et la biologie.

3) Evolution clinique selon l'âge de début : les apports fondamentaux de l'étude de ROSENBLATT *et al.* [55]

3.1 – Présentation.

Cette étude rétrospective publiée en 1997 a porté sur 50 patients provenant de 50 familles différentes. La sélection comprenait des patients suivis par ROSENBLATT *et al.*, des patients dont les caractéristiques cliniques et biologiques étaient rapportées dans des publications, et des patients adressés par d'autres équipes médicales. Tous les patients étaient ressortissants de pays d'Amérique du Nord ou d'Europe.
Les études de complémentation sur fibroblastes (permettant le diagnostic de certitude) ont été réalisées pour chaque patient dans deux laboratoires, celui de l'université de Yale (New Haven, Connecticut, Etats-Unis) et celui de l'université de Mac Gill (Montréal, Québec, Canada).
Cependant, les limites de cette étude résident dans les modalités du recueil des données. Les données cliniques étaient parfois incomplètes, les patients suivis cliniquement par ROSENBLATT *et al.* étaient minoritaires. La méthodologie et les techniques de laboratoire étaient inhomogènes pour le recueil des données biochimiques.

3.2 – Les tableaux cliniques.

Quarante quatre patients ont révélé leur maladie dans leur première année de vie (forme à début précoce) et six patients ont eu les premiers symptômes après l'âge de 4 ans (forme à début tardif). L'âge médian du début de la maladie était d'un mois. Au plus tôt, les symptômes étaient présents dès la naissance, tandis que la forme la plus tardive s'est révélée à l'âge de 14 ans. Sur les 50 patients, 13 sont morts, tous atteints de la forme précoce.

3.2.1 - Formes à début précoce.

Leur tableau clinique est très sévère en particulier sur le plan neurologique. Lors du début de la maladie, les patients ont un mauvais état général. Parmi les signes neurologiques les plus fréquemment rencontrés, on trouve des difficultés d'alimentation, une hypotonie, des convulsions, un retard psychomoteur et une microcéphalie. Parmi les signes ophtalmologiques les plus fréquents, on note une rétinite pigmentaire, une baisse de l'acuité visuelle et un nystagmus. Sur le plan biologique, on relève fréquemment une anémie macrocytaire, une mégaloblastose, des polynucléaires hypersegmentés, une leucopénie, une neutropénie et une thrombocytopénie. A noter souvent une insuffisance rénale, parfois accompagnée d'un syndrome hémolytique et urémique.

3.2.2 - Formes à début tardif.

Les patients sont tous préalablement parfaitement bien portants. Les signes neurologiques au début de la maladie associent le plus souvent des signes extrapyramidaux (myélopathies), des atteintes cognitives, un syndrome confusionnel, une psychose ou une démence. On note un cas de rétinite pigmentaire. Sur le plan biologique, on relève des anémies macrocytaires, des mégaloblastoses, et des polynucléaires hypersegmentés.

3.2.3 - Synthèse.

Au terme de cette étude clinique apparaissent donc clairement les deux formes phénotypiques définies par l'âge de début de la maladie.
Les formes précoces (< 1 an) sont sévères, inaugurées par des anomalies non spécifiques qu'elles soient neurologiques, hématologiques, ou qu'il s'agisse du mauvais état général. Les troubles neurologiques sont généraux. Les troubles ophtalmologiques, notamment la rétinite pigmentaire sont classiques.
Les formes tardives (> 4 ans) en revanche sont caractérisées par un tableau neurologique aigu au premier plan duquel, on trouve des troubles psychiatriques, des atteintes des fonctions supérieures et des signes neurologiques plus focaux.
Le tableau 3 liste les anomalies neurologiques présentes lors du diagnostic, le tableau 4 montre d'autres signes présents lors du diagnostic ou plus tard dans l'évolution de la maladie.

TABLEAU 3.

SIGNES CLINIQUES	DEBUT PRECOCE(n = 44)	DEBUT TARDIF(n = 6)
retard de développement	26	2
microcéphalie	19	0
hypotonie	27	3
convulsions	21	2
macrocéphalie	2	0
démence	1	3
myélopathie	1	3

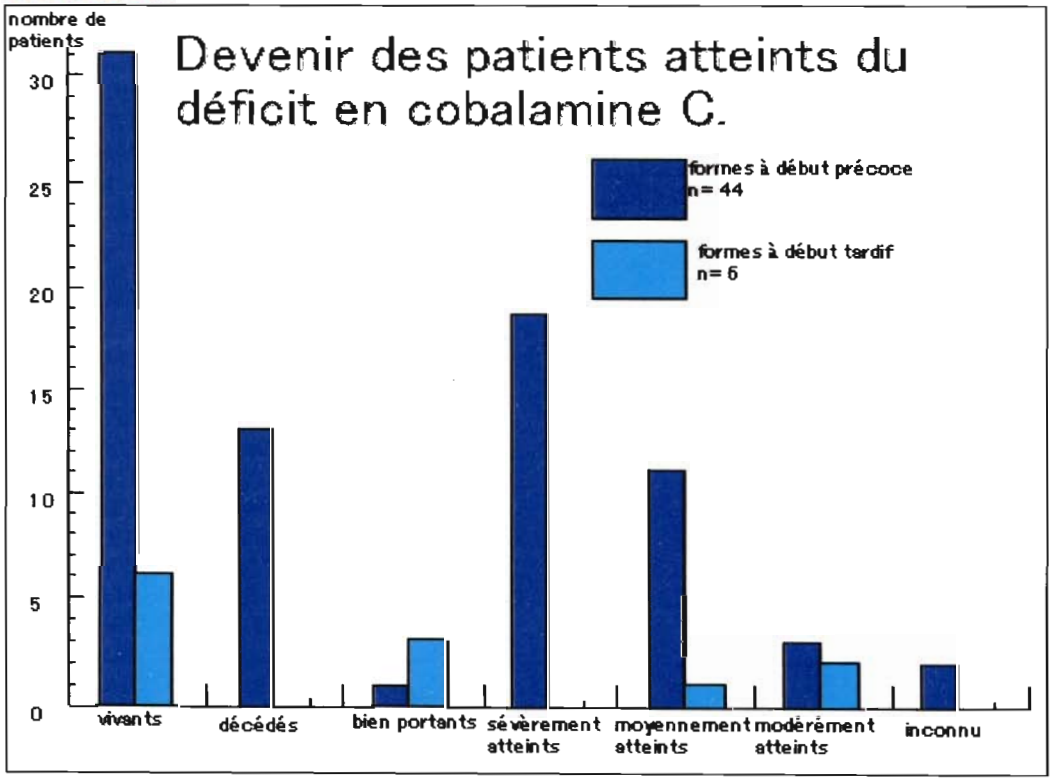
TABLEAU 4.

SIGNES CLINIQUES OU BIOLOGIQUES	DEBUT PRECOCE(n = 44)	DEBUT TARDIF(n = 6)
difficultés alimentaires	32	3
mauvais état général	21	1
rétinite pigmentaire	19	1
baisse de l'acuité visuelle	15	0
nystagmus	10	0
hydrocéphalie	8	0
acidose	9	0
anomalies hématologiques	31	3
microthromboses	3	0

3.3 - Evolution.

Les patients atteints de la forme précoce ont une évolution défavorable (figure 16). Treize sur 44 sont décédés. Plus de 90 % d'entre eux présentaient des atteintes neurologiques décrites comme sévères par leur médecin dans un tiers des cas. Seul un patient a été décrit comme étant bien portant. Trente pour cent des formes à début précoce présentaient des atteintes visuelles au terme de cette étude.

FIGURE 16.



Les causes de décès sont résumées dans le tableau 5. Ces décès étaient quasiment tous à mettre sur le compte de défaillances neurologiques, cardiorespiratoires ou rénales. Ces défaillances se plaçaient pour la plupart dans le contexte d'un état général déclinant. A noter un décès étiqueté comme mort subite du nourrisson.

Parmi les patients décédés, l'âge moyen de début de la maladie était de 1,3 mois, allant de la naissance jusqu'à 5 mois. L'âge moyen au diagnostic était de 2,1 mois, allant de 1 mois à 5 mois. L'âge moyen de décès était de 9,6 mois, allant d'1 mois à 47 mois.
Parmi les patients survivants de la forme précoce, l'âge moyen de début était de 2 mois, allant de la période néonatale (< 1 mois) à 10 mois. L'âge moyen au diagnostic était de 17 mois (donc beaucoup plus tardif que pour les patients décédés), allant de 3 semaines à 6 ans ½.

TABLEAU 5.

AGE AU DEBUT DE LA MALADIE (mois)	AGE AU DIAGNOSTIC (mois)	SEXE	AGE AU DECES	CAUSES OU CIRCONSTANCES DU DECES
0,8	1	M	1	arrêt cardiorespiratoire
2,5	4	M	4	arrêt cardiorespiratoire
5	5	M	6	encéphalopathie diffuse, rupture de traitement
4,5	5	M	5	insuffisance rénale, acidose, choc
1	1,7	M	3,3	défaillance du SNC, pneumonie
période néonatale	1	F	22	hydrocéphalie, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire
période néonatale	inconnu	M	2,5	insuffisance rénale, insuffisance respiratoire
période néonatale	1,5	F	21	mauvais état général, fièvre, convulsions
1	3	F	47	choc, insuffisance respiratoire
0,6	1,1	M	1,1	apnée, mort subite du nourrisson
période néonatale	1	M	1,3	mauvais état général, sepsis, syndrome hémolytique et urémique
période néonatale	1	F	1,1	mauvais état général, insuffisance rénale, syndrome hémolytique et urémique
1	1,1	M	7	mauvais état général, hydrocéphalie, dysfonction de la dérivation péritonéale

Les patients atteints de la forme tardive ont eu une évolution beaucoup plus favorable. Tous parmi les 6 cas ont survécu et ce, avec une bonne évolution neurologique. Seul un patient est considéré comme étant moyennement atteint, notamment sur le plan des fonctions supérieures, sans plus de précision. Chez les autres patients de ce groupe, on notait une amélioration des fonctions cognitives très rapidement après l'instauration du traitement par hydroxocobalamine IM. Parmi ces derniers, deux ont vu l'amélioration cognitive précéder l'amélioration biochimique (diminution des taux d'acide méthylmalonique et d'homocystéine).
En revanche, les fonctions motrices, particulièrement celles des membres inférieurs, n'ont pas progressé aussi rapidement. Dans un cas, un patient dont la maladie s'était révélée à l'âge de

14 ans par des troubles de la personnalité et un syndrome confusionnel avait encore une faiblesse musculaire des jambes à l'âge de 25 ans alors que ses fonctions supérieures s'étaient rapidement normalisées. A noter par ailleurs un seul cas de rétinite pigmentaire dans ce groupe.

3.4 – Données biochimiques au diagnostic.

- **Homocystéine :** ses taux sanguin ou urinaire ont été mesurés chez 45 patients sur les 50 de cette étude. Ils étaient significativement augmentés chez 44 patients.

- **Acide méthylmalonique (MMA) :** son taux sanguin ou son excrétion urinaire ont été mesurés chez 46 patients sur 50. On note une légère différence d'excrétion d'acide méthylmalonique (mg/g de créatinine) entre les patients survivants et ceux décédés, dans le groupe à début précoce (tableau 6).
Si l'on compare les formes à début précoce avec les formes à début tardif, la différence est encore plus marquée : le taux moyen d'acide méthylmalonique excrété est de 3 à 4 fois supérieur dans les formes à début précoce, lors du diagnostic.
Cependant, le manque d'uniformité dans le recueil des données (laboratoires différents) et le faible nombre de patients ne permettent pas d'analyse statistique précise.

TABLEAU 6.

catégories de patients	valeur moyenne de MMA excrété (mg/g de créatinine) [ ] : valeurs extrêmes	valeur moyenne de MMA sanguin (mg/l) [ ] : valeurs extrêmes	MMA non quantifié
tous les patients(n = 50)			
31	1679 [4,0-6700]		
4		67,3 [6,7-153,4]	
11			augmenté
4			inconnu
patients vivants(n = 37)			
forme précoce (n = 31)			
19	1497 [4,0-6700]		
1		6,7	
7			augmenté
4			inconnu
forme tardive (n = 6)			
3	406,3 [247,8-713]		
1		2,8	
2			augmenté
patients décédés(n = 13)			
9	1536 [129-2598]		
2		129,8 [106-153]	
2			augmenté

4) Formes de l'adulte et formes infracliniques. [8][28]

Nous rapportons ici le cas de deux sœurs âgées de 30 et 34 ans lors de la rédaction de l'article de GOLD R. *et al.* [8] en 1996. La plus jeune a une histoire clinique débutant à l'âge de 12 ans avec une instabilité à la marche et une incontinence urinaire. L'examen neurologique montrait des signes pyramidaux. Curieusement, il y eut une rémission complète sans

corticothérapie. Elle eut ensuite plusieurs rechutes, allant en s'aggravant jusqu'à l'âge de 25 ans, où fut établi le diagnostic de déficit en cobalamine C. Les signes cliniques étaient assez caractéristiques des formes tardives précédemment décrites (signes neuropsychiatriques, signes pyramidaux, ataxie). Son taux de MMA était de 2900 mmol/mol créat (N<2). L'état clinique de la patiente s'est ensuite bien amélioré sous un traitement par hydroxycobalamine IM.
Lors du diagnostic, l'équipe médicale décida d'examiner ses parents et sa sœur aînée, âgée alors de 29 ans. Le screening metabolique des parents était parfaitement normal tandis que le taux de MMA était pathologique chez la sœur aînée à 1550 mmol/mol créat (N<2). Le taux d'homocystéine n'est pas mentionné. Cette patiente n'avait jamais présenté aucun signe clinique. Une injection unique d'hydroxycobalamine IM fit baisser son taux de MMA de 60 %. Elle refusa ensuite toute investigation supplémentaire et tout traitement mais n'a en tous cas présenté aucun signe clinique jusqu'à l'âge de 34 ans. On peut raisonnablement penser que cette patiente est atteinte d'une forme infraclinique de déficit en cobalamine C.
Depuis, nous avons relevé 2 cas de déficits en cobalamine C révélés à l'âge adulte, celui d'un jeune homme de 20 ans en 2001 [8] et celui d'une jeune femme de 24 ans en 2003 [58].

III – Démarche diagnostique.

1) Eléments cliniques évocateurs.

Les signes rencontrés dans le contexte d'une MHM sont souvent non spécifiques (détresse respiratoire, hypotonie, troubles de la succion, vomissements, diarrhées, déshydratation, léthargie) si bien qu'on peut facilement les attribuer à une autre étiologie comme une infection ou une souffrance périnatale. Cependant, quelques éléments anamnestiques doivent attirer l'attention : histoires gravidique et néonatale normales, notion de décès dans la fratrie ou d'atteinte neurologique inexpliquée, consanguinité parentale. [46]
Dans les atteintes métaboliques de type intoxication (accumulation de métabolites toxiques), on observe souvent un bébé né à terme et bien portant, dont l'état général va s'altérer sans cause évidente après un intervalle libre de durée variable. On constatera alors fréquemment des troubles de la prise alimentaire, une léthargie, des troubles du tonus, un coma, des mouvements anormaux ou bien des convulsions.

Voici un bref rappel du tableau initial de Nathan.
Anamnèse : grossesse normale, accouchement eutocique, score d'Apgar à 10/10, parents bien portants non consanguins, demi-fratries bien portantes.
Ces éléments n'orientent pas vers le diagnostic de maladie métabolique mais écartent une souffrance périnatale.
Clinique : après un intervalle libre de quelques semaines, apparition de convulsions menant à l'hospitalisation. Dégradation de l'état de Nathan, avec une symptomatologie principalement neurologique.
Parmi ces éléments, l'intervalle libre oriente éventuellement vers une maladie métabolique par accumulation de métabolites toxiques.
Recherche d'infection : numération et formule sanguines normales, CRP < 10mg/l, hémoculture négative, ECBU négatif, ponction lombaire négative, sérologies HSV, CMV et toxoplasmose négatives. Pas de signes d'encéphalite à l'EEG ni à la TDM cérébrale.

Au terme de cette première évaluation anamnestique, clinique et paraclinique de base, les diagnostics de souffrance périnatale, d'infection, d'infection du système nerveux central sont écartés. Reste donc à explorer la piste métabolique.

2) Signes hématologiques.

2.1- Lignées atteintes.

Les signes hématologiques font partie intégrante du tableau du déficit en Cbl C. A la lecture de la littérature , nous avons pu constater que les trois lignées sanguines pouvaient être atteintes :
lignée rouge : on observe des anémies macrocytaires ou des modifications myéloïdes de type mégaloblastose parfois en l'absence d'anémie.
lignée blanche : on observe des leucopénies et des hypersegmentations des polynucléaires neutrophiles . On observe aussi des mégaloblastoses .
lignée plaquettaire : on observe parfois des thrombopénies .

Nous avons constaté qu'une , deux ou les trois lignées pouvaient être atteintes .Nous avons également observé des cas où toutes les lignées sanguines étaient normales , dans le cas de Nathan notamment .

2.2- Approche physiopathologique.

2.2.1- Hypothèse de la séquestration du méthyltétrahydrofolate.

La fréquence de l'anémie et/ou de la macrocytose est nettement plus élevée chez les déficits en Cbl C que chez les déficits en Cbl A , en Cbl B et en *mut-* qui ont pour caractéristique commune l'élévation isolée du taux d'acide méthylmalonique . Au contraire , les mutants E et G avec une élévation isolée de l'homocystéine , présentent dans leurs tableaux biologiques une anémie mégaloblastique très sévère

On peut donc penser que la réaction MeCbl-dépendante catalysée par la N5N10-méthylène-tétrahydrofolate-réductase (MTHFR) est au cœur de l'explication physiopathologique de l'atteinte de la lignée rouge .
L'hypothèse d'une séquestration du folate sous forme de méthyltétrahydrofolate (méthyl-THF) permet en partie d'expliquer le retentissement hématologique du déficit en Cbl C . Le principe en est le suivant : le déficit de la MeCbl entraîne une baisse de l'activité de la MTHFR , par conséquent il se forme moins de THF à partir du N5-méthyl-THF , ce dernier étant donneur de groupement méthyl pour la transformation du déoxyuridylate (dUMP) en thymidylate (dTMP) (figure 9 page 37 , figure 14 page 43).On sait par ailleurs que 90% du dTMP utilisé par la moelle osseuse provient du dUMP . On comprend alors qu'un déficit en MeCbl puisse être responsable d'un ralentissement de l'hématopoïèse , exprimé biologiquement par une mégaloblastose médullaire et une macrocytose périphérique .

La présence de polynucléaires hypersegmentés est selon la plupart des auteurs un témoin précoce d'une carence en vitamine B12 et en folates . On peut donc l'expliquer par les mêmes mécanismes que les anomalies de la lignée rouge .

En revanche , l'hypothèse du « piège des folates » n'explique pas forcément la leucopénie. En effet , la leucopénie est beaucoup plus fréquente dans les élévations isolées de l'acide méthylmalonique (Cbl A , Cbl B , *mut*-) n'affectant pas la MTHFR , que chez les déficits en Cbl C . Or , l'acide méthylmalonique est réputé inhiber la croissance des cellules-souches médullaires . [36]

2.2.2- Absence d'anomalies chez certains sujets cobalamine C.

On estime qu'environ 25% des patients Cbl C ne présentent pas d'anomalies de la lignée rouge alors que le déficit en MeCbl affecte tous les patients Cbl C .[43]
Une explication possible à ce phénomène est que l'intensité du déficit subséquent de l'activité de la MTHFR est variable d'un sujet à l'autre , et que seuls les sujets les plus déficitaires risquent de présenter des signes hématologiques . Deux constatations viennent étayer cette hypothèse chez des patients Cbl C exempts d'atteinte de la lignée rouge : dans une série étudiée en 1990 [43] , un patient présentait un taux tissulaire de Cbl totale comparable à celui d'un sujet témoin ; un autre patient présentait une diminution du taux de Cbl moins marquée dans les globules rouges que dans le foie , le rein et le cerveau .

On pourrait en conclure que les érythrocytes sont moins sensibles que d'autres tissus au déficit enzymatique , et que seuls les sujets atteints d'une « forme biochimique sévère » expriment une anémie et/ou une mégaloblastose .

3) Recherche de maladie métabolique.

Les examens vont permettre de déterminer précisément l'atteinte métabolique. Ils comprennent des prélèvements biologiques et de l'imagerie.

3.1 – Etablissement du diagnostic chez le nouveau-né. [61]

Selon un protocole proposé par le Pr. JM. SAUDUBRAY (Necker-Enfants Malades), on peut réaliser les examens selon le tableau suivant [61] chez un nourrisson suspect de MHM.

TABLEAU 7

Protocole d'investigation d'un nouveau-né suspect d'erreur innée du métabolisme.[61]

	Investigations immédiates	**Echantillons à conserver**
URINES	corps cétoniques (Acetest®) substances réductrices (Clinitest®) pH ,électrolytes ,urée ,créatinine acide urique Sulfitest® test au DNPH réaction de Brand	prélever chaque miction et stocker au réfrigérateur congeler à -20°C un échantillon avant et pendant le traitement
SANG	gaz du sang,ionogramme, glucose,calcium,acide urique ammoniémie acide lactique , pyruvate , acéto-acétate , 3OHbutyrate transaminases,taux de prothrombine numération , formule sanguines	plasma hépariné(5ml) à -20°C sang sur papier Guthrie sang total sur EDTA(10-15ml)
DIVERS	liquide céphalo-rachidien(LCR) radiographie de thorax ECG,échographie cardiaque EEG,échographie transfontanellaire	biopsie de peau à conserver dans le sérum physiologique à température ambiante LCR congelé photographies,autopsie prélèvements post-mortem(foie,muscle, cœur)stockés à -80°C

DNPH : dinitrophénylhydrazine ; ECG : électrocardiogramme ; EEG , électro-encéphalogramme .

La présence de corps cétoniques dans les urines évoque fortement une maladie métabolique. Un test au DNPH (recherche d'alphacétonurie) positif diagnostique une leucinose. L'acidose métabolique des aciduries organiques s'accompagne d'un trou anionique élevé (>16mmol/l). Une ammoniémie élevée, associée à une alcalose respiratoire, évoque en premier lieu un déficit du cycle de l'urée.
Une hyperammoniémie associée à une acidocétose évoque une acidurie organique.
Une hyperlactatémie importante pourra évoquer un déficit du métabolisme du pyruvate ou de la chaîne respiratoire mitochondriale.
Dans l'idéal, il faut prélever dans le même temps l'ensemble du bilan présenté dans le tableau 7. Ces prélèvements permettront de réaliser des analyses plus spécialisées (chromatographie des acides aminés ou organiques, des acides gras à très longues chaînes, profil des acylcarnitines, études génétiques).

3.2 – Révélations tardives. [66]

Un tiers des anomalies du métabolisme intermédiaire se révèle tardivement chez l'enfant, l'adolescent, voire l'adulte. Le déficit en cobalamine C est concerné par ces révélations tardives comme nous l'avons vu précédemment. Des manifestations aiguës, isolées, ou récurrentes, à type de troubles de la conscience de gravité variable, sont des modes de révélation fréquents de ces formes tardives.

Chaque épisode évolue rapidement dans un sens péjoratif (aggravation, décès inexpliqué) ou vers la résolution, jusqu'à la prochaine récidive. Les accès aigus de troubles de la conscience sont fréquemment accompagnés de signes digestifs (vomissements, constipation).
Entre les accès, l'enfant peut être normal, ou bien présenter un retard des acquisitions, une mauvaise croissance, une hypotonie, des difficultés alimentaires.
Ces accès sont souvent déclenchés par un catabolisme (jeûne prolongé, chirurgie) ou par des infections fébriles, ce qui conduit à des erreurs diagnostiques (diagnostic différentiel avec une encéphalite par exemple).
Des troubles du comportement et des manifestations psychiatriques aigus sont également souvent observés, comme nous l'avons vu pour le déficit en cobalamine C. Parfois des signes neurologiques focalisés peuvent faire évoquer un accident vasculaire cérébral ou un processus tumoral.
Le diagnostic sera bien sûr orienté par l'existence de signes biologiques : cétose urinaire, acidose métabolique, hyperammoniémie, hypoglycémie, …, de façon analogue aux formes précoces.
Dans tous les cas, il est recommandé de faire le bilan de débrouillage selon le tableau suivant.

TABLEAU 8.

Examens paracliniques d'orientation dans les MMH de révélation tardive .[66]

	Examens de base	**Examens spécialisés**
URINES	Acetest® test au DNPH pH ionogramme réaction de Brand glycosurie , méliturie	diurèse de 24 heures(recueil de chaque miction fraîche au réfrigérateur dans un flacon sans conservateur) à congeler à -20°C
SANG	glycémie pH , pCO2 , base excess ionogramme numération,formule sanguines calcémie lactates ammoniémie hémostase transaminases acide urique	5 ml de plasma ou sérum aliquots d'1 ml congelé(-20°C) sang sur papier buvard(type Guthrie)
DIVERS	ponction lombaire radiographie de thorax radiographie de squelette échographie cardiaque ECG échographie rénale EEG , IRM	LCR : 1 ml congelé biopsie de peau en cas de décès ,congélation de : -biopsie hépatique -biopsie musculaire -10-15 ml de sang sur EDTA -autopsie

DNPH : dinitrophénylhydrazine ; ECG : électrocardiogramme ; EEG : électro-encéphalogramme ; IRM : imagerie par résonance magnétique

3.3 – Résultats et interprétation .

3.3.1 – Examens de base. [52]

Il convient de réaliser un dosage simultané des lactates, pyruvates, corps cétoniques (acéto-acétate et béta OH-butyrate) et de l'ammoniac. L'état d'oxydoréduction du compartiment cytosolique est reflété par le rapport lactate/pyruvate et celui du compartiment mitochondrial par le rapport béta OH butyrate/acéto-acétate.
La présence de corps cétoniques est toujours anormale chez le nouveau-né et signe presque toujours une maladie du métabolisme intermédiaire. Si cette cétose est découverte dans un contexte d' « intoxication endogène » (signes cliniques apparaissant après un intervalle libre) le diagnostic est orienté vers une acidémie organique qui comporte en général une acidose métabolique et une hyperammoniémie. Cependant, une hyperammoniémie sans cétose, ni acidose est classique dans les acidémies organiques.
Parmi les tests urinaires de dépistage, la réaction de Brand détecte la présence de dérivés soufrés comme l'homocystéine, et le Sulfitest® (bandelette) recherche la présence de sulfites, conduisant au diagnostic de déficit en sulfite oxydase.
Au terme de ces examens de base, les résultats de Nathan sont les suivants : lactatémie initialement élevée à 3,6 mmol/l (normale entre 0,3 et 1,4) puis normalisée ; pyruvates normaux ; rapport lactate/pyruvate normal ; cétonurie négative ; rapport béta OH butyrate/acéto-acétate normal ; ammoniémie élevée à 1,03 mg/l (normale entre 0,17 et 0,80). Le pH est normal et la réaction de Brand n'a pas été pratiquée.
On élimine donc une MHM par déficit énergétique (chaîne respiratoire mitochondriale, bétaoxydation des acides gras). L'hyperammoniémie quasiment isolée peut faire évoquer une acidémie organique ou une MHM affectant le métabolisme des molécules complexes.

3.3.2 – Examens spécialisés.

Il s'agit de la chromatographie des acides aminés et des acides organiques. Elle montre dans le cas de Nathan une élévation combinée de l'homocystéine et de l'acide méthylmalonique . Ce résultat indique une carence en vitamine B 12 sans préjuger du niveau : absorption, transport, intracellulaire. L'acide méthylmalonique et l'homocystéine peuvent également être augmentés en cas de carence en folates.
La chromatographie des acides aminés montre également un pic de disulfures de cystéine-homocystéine, qui sont la forme libre la plus stable de l'homocystéine. L'homocystéine est un acide aminé soufré qui possède une fonction thiol libre (HS-) facilement oxydable, ce qui lui permet de se fixer sur une autre molécule possédant un thiol libre (cystéine ou homocystéine elle-même) pour former ainsi des disulfures : cystéine-homocystéine ou homocystéine-homocystéine (appelé encore homocystine).
L'étude des acides organiques urinaires a été réalisée par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse, celle des acides aminés urinaires par chromatographie liquide d'échanges d'ions.

4) Exploration du métabolisme de la vitamine B 12.

4.1 – Dosage de la vitamine B12 et des folates.

Les techniques principalement utilisées sont des dosages radio-immunologiques. Le taux sérique de vitamine B12 de Nathan était de 1200 ng/l (normale entre 200 et 500) et les folates étaient normaux (> 20µg/l). L'explication plausible des valeurs supérieures à la normale du taux de vitamine B12 pourrait être le défaut d'utilisation de la cobalamine circulante pour la synthèse des coenzymes (AdoCbl et MeCbl) par les cellules mutantes.
Ces résultats (taux sériques de vitamine B12 normaux ou supérieurs à la norme) associés à la présence en excès d'acide méthylmalonique et d'homocystéine permettent de conclure qu'il n'y a pas de trouble de l'absorption de la vitamine B12, aussi est-il inutile de pratiquer un test de Schilling.

4.2 – Test de suppression par la désoxyuridine. [14]

Ce test consiste à comparer l'incorporation de thymidine tritiée dans l'ADN de cellules médullaires à tester, et son incorporation dans des cellules médullaires normales témoins. En temps normal, si l'on pré-incube des cellules médullaires en présence de désoxyuridine froide, on remarque que celles-ci l'utilisent facilement pour la convertir en thymidine. Par conséquent, l'activation de cette voie métabolique inhibe l'incorporation directe de la thymidine tritiée dans le noyau.
Dans les états de carence en vitamine B12 ou en folates, la désoxyuridine n'est plus utilisable puisque sa transformation en thymidine est dépendante de ces coenzymes : l'incubation de désoxyuridine n'inhibe alors plus l'incorporation de thymidine tritiée.
Ce test objective les déficits métaboliques de la vitamine B12 sans en préciser le niveau (absorption, transport, intracellulaire) et se pratique devant un taux de cobalamine sérique abaissé. Sa sensibilité à détecter une anomalie métabolique de la vitamine B12 semble équivalente au dosage combiné de l'acide méthylmalonique et de l'homocystéine. [14]
Il présente cependant l'inconvénient d'être plus invasif puisqu'il nécessite une aspiration de moelle osseuse (*versus* prélèvement de sang périphérique et /ou recueil d'urines).
Par ailleurs, dans le cas de Nathan (où ce test n'a pas été pratiqué) il entrait mal dans le cadre de la démarche diagnostique : l'histoire clinique évocatrice de MHM n'orientait en rien vers une anomalie des cobalamines, ni la biologie basique (notamment pas d'anémie macrocytaire). Il semblait donc plus judicieux de faire d'emblée un screening métabolique large par les chromatographies des acides aminés et organiques.

4.3 – Recherche de déficits en transporteurs de la vitamine B 12.

Il s'agit de mesurer la capacité latente des transcobalamines I, II et III. Chez Nathan ces résultats étaient parfaitement normaux.
En l'absence de troubles de l'absorption et de troubles du transport plasmatique, il reste donc à envisager un trouble du métabolisme intracellulaire de la vitamine B 12.

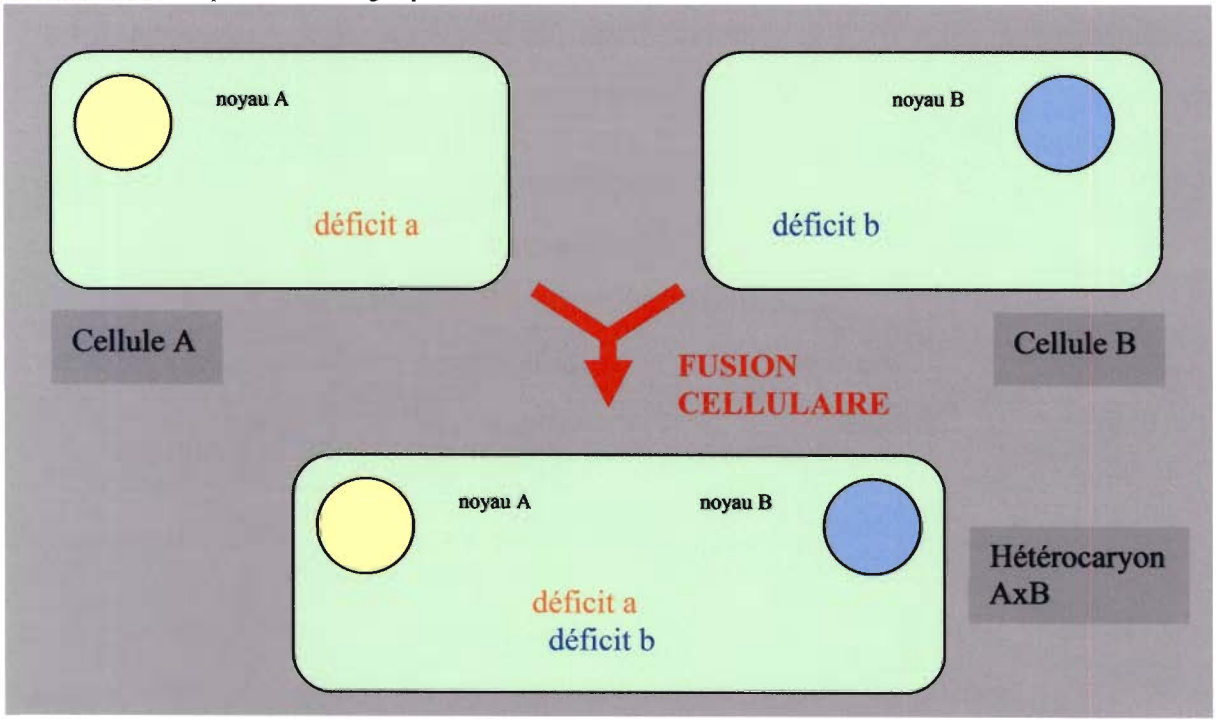
4.4 – Etudes de complémentations sur fibroblastes en culture.

4.4.1 – Principes. [43]

Comme nous l'avons vu précédemment, trois déficits en cobalamine se traduisent par une élévation combinée de l'acide méthylmalonique et de l'homocystéine : il s'agit des mutants C,D et F. La technique de complémentation dur fibroblastes permet de distinguer ces mutants et donc d'apporter un diagnostic de certitude. Nous en exposons ici les principes.
Cette technique est rendue possible par la capacité des cellules somatiques humaines diploïdes à croître dans un milieu de culture approprié. Elle est très utilisée pour déterminer les bases génétiques de l'hétérogénéité clinique et biologique retrouvées dans de nombreuses MHM.

Complémentation intergénique : le principe est le suivant : à partir d'une cellule A présentant un déficit enzymatique a, et d'une cellule B avec un déficit enzymatique b, a et b portant sur une même voie métabolique, on crée par fusion cellulaire un hétérocaryon AxB, et on étudie chez ce dernier l'activité enzymatique pathologique.
Si elle se trouve restaurée chez AxB, on en conclut que A et B sont complémentaires pour la voie métabolique considérée, c'est à dire que la fonction déficitaire chez A ne l'est pas chez B, et réciproquement. Les enzymes des parents A et B mis en commun dans l'hétérocaryon se complémentent pour restituer *ad integrum* la voie métabolique étudiée.
A l'inverse, si l'activité enzymatique n'est pas restaurée dans l'hétérocaryon AxB, c'est que les cellules A et B sont mutantes pour le même déficit (a=b).

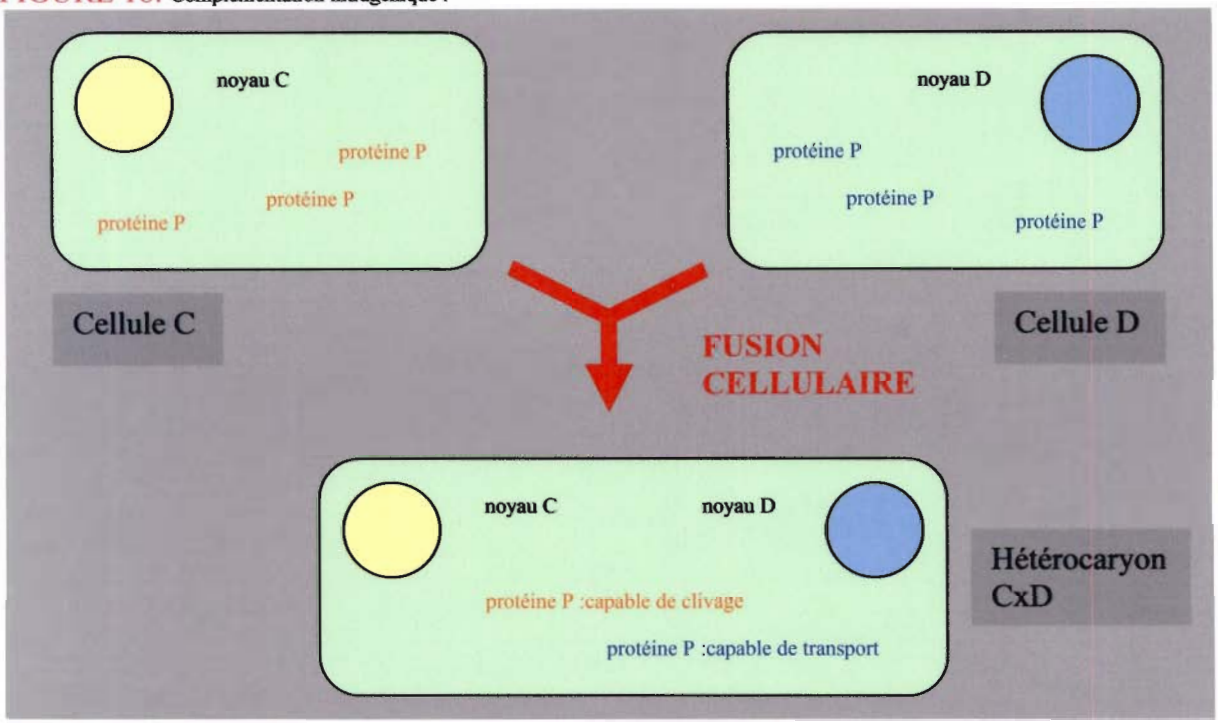
FIGURE 17. Complémentation intergénique.



Complémentation intragénique : dans ce cas, les deux allèles mutés présents dans les deux lignées parentales sont capables de restaurer une fonction normale, en l'absence d'une structure normale. Un exemple permet de comprendre une telle situation. Considérons une

protéine P possédant une double fonction : transport transmembranaire d'un substrat X au niveau d'un site x (première fonction), clivage d'un substrat Y au niveau d'un site y (deuxième fonction).
Appelons déficit c, l'altération de la fonction de transport dans la cellule C, et déficit d, l'altération de la fonction lytique dans la cellule D. Ces deux fonctions étant indépendantes, elles peuvent être réalisées par des molécules diverses de la protéine P. Donc, dans l'hétérocaryon CxD, les deux fonctions P sont assurées normalement, alors qu'il n'existe aucune forme normale de la protéine P.

FIGURE 18. **Complémentation intragénique .**



L'isolement de nouveaux groupes de complémentation pour une affection donnée permet ainsi d'affiner la compréhension des mécanismes biochimiques responsables.
Les cellules utilisées pour cette technique peuvent être soit des fibroblastes cultivés à partir de prélèvements cutanés, soit des lymphocytes du sang périphérique.

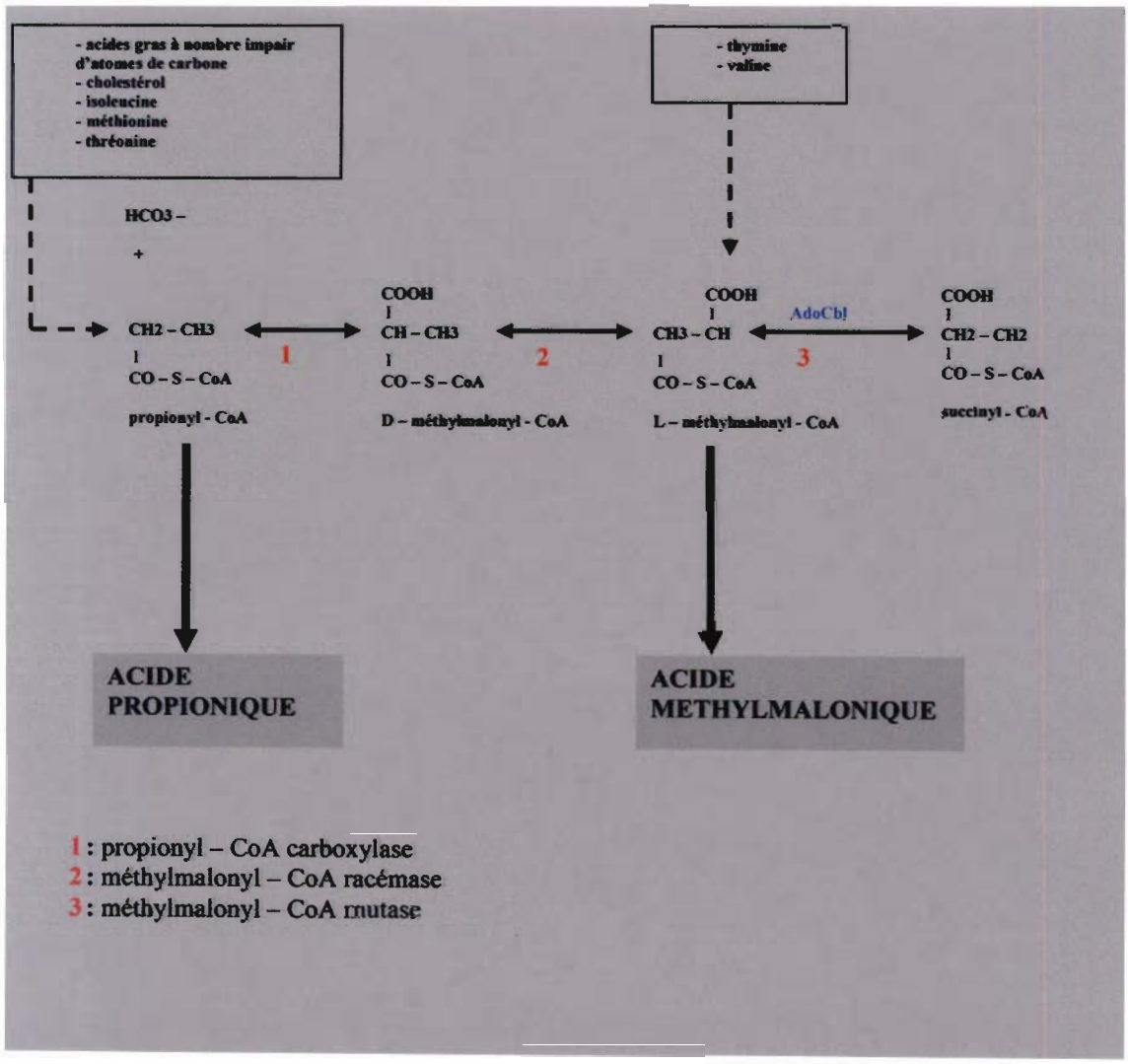
4.4.2 – Techniques et résultats. [25] [29]

On cultive les fibroblastes à étudier en monocouche dans un milieu standard constitué du milieu minimal d'Eagle auquel on a ajouté de la L-glutamine, des acides aminés non essentiels sans $NaHCO_3$ et 10 % de sérum de veau (5 % néonatal et 5 % fœtal), le tout dans une atmosphère à 37°C constituée à 95 % d'air et à 5 % de CO_2. [25]
La fusion cellulaire (pour former les hétérocaryons) est réalisée de la façon suivante. On rassemble dans des boites de Petri les souches de fibroblastes à fusionner pendant deux jours. On les fait ensuite incuber 30 minutes à 4°C avec du virus Sendai inactivé avant de les laver (au milieu standard) et de les laisser incuber 90 minutes à 37°C. La dernière étape consiste à les incuber brièvement dans le milieu standard avec 0.25 % de trypsine. Dans les jours qui suivent, on observe généralement autour de 25 % de cellules multinucléées (hétérocaryons). [29]

Il s'agit ensuite d'étudier les activités enzymatiques de ces hétérocaryons et de les comparer. En pratique, dans le cas de l'étude du métabolisme intracellulaire de la vitamine B 12, on peut entre autres mesurer :

- l'activité MMCoA-holomutase (apoenzyme + coenzyme)
- la synthèse de méthionine
- l'incorporation de ^{14}C-propionate : il s'agit de marquer radioactivement du propionate et d'en mesurer sa fixation par les fibroblastes. Les fibroblastes normaux le fixeront tandis que les fibroblastes défectifs à la synthèse d'AdoCbl ne le fixeront pas (figure 19).

FIGURE 19



Les fibroblastes que l'on veut étudier seront donc fusionnés avec des fibroblastes de souches déjà identifiées de mutants A, B, C, D, E, F et G.
Un mutant cobalamine C est inapte à synthétiser à la fois l'AdoCbl et la MeCbl. Un mutant cobalamine A est inapte à synthétiser l'AdoCbl. L'hétérocaryon AxC sera capable de synthétiser la MeCbl (évaluée par la synthèse de méthionine). On dit qu'il y a complémentation pour la synthèse de méthionine.

Un mutant cobalamine E est inapte à synthétiser la MeCbl. L'hétérocaryon CxE sera capable de synthétiser l'AdoCbl. On dit qu'il y a complémentation pour l'activité MMCoA-holomutase.
En revanche, si l'on fusionne un fibroblaste à étudier avec un fibroblaste identifié de la même souche, il n'y aura pas de complémentation. On aura réalisé un homocaryon CxC inapte à synthétiser à la fois l'AdoCbl et la MeCbl. [73]

La question qui se pose désormais est celle de savoir comment on a initialement établi ces groupes de complémentation et notamment comment on a distingué les mutants C, D et F, tous trois inaptes à synthétiser l'AdoCbl et la MeCbl.
Rosenberg et Fenton [54] ont étudié en 1989 les principaux caractères biochimiques de fibroblastes en culture issus de patients atteints des différentes formes d'acidémies méthylmaloniques, résumés dans le tableau suivant.

TABLEAU 9.

Principaux caractères biochimiques des fibroblastes en culture issus de patients atteints des différentes formes d'acidémies méthylmaloniques. D'après Rosenberg et Fenton [54]

	Groupe de complémentation						
PARAMETRE BIOCHIMIQUE	***mut 0***	***mut -***	**Cbl A**	**Cbl B**	**Cbl C**	**Cbl D**	**Cbl F**
Etudes sur cellules entières							
oxydation du 14C-propionate	-	-	-	-	-	-	-
fixation du 14C-méthyl-THF	+	+	+	+	-	-	-
synthèse de MeCbl	+	+	+	+	-	-	-
synthèse d'AdoCbl	+	+	-	-	-	-	-
conversion de CNCbl en OHCbl	+	+	+	+	-	±	-
Etudes sur extraits cellulaires							
MMCoA-mutase holoenzyme	-	-	-	-	-	-	
MMCoA-mutase enzyme totale	-	±	+	+	+	+	
méthionine-synthétase holoenzyme	+	+	+	+	-	-	-
méthionine-synthétase enzyme totale	+	+	+	+	±	±	±
cobalamine-adénosyltransférase	+	+	+	-	+	+	+

+ : niveau normal - : niveau très atténué ou indétectable ± : déficit partiel
holoenzyme : activité enzymatique mesurée en l'absence de tout apport complémentaire en coenzyme.
enzyme totale : activité mesurée en présence d'un excès de coenzyme.

Cette étude montre donc clairement la particularité des mutants F qui est leur incapacité à libérer de la cobalamine libre hors des lysosomes. Par contre, il n'y a pas d'éléments très patents pour distinguer les mutants C des mutants D.
Mellman *et al.* [44] ont étudié l'utilisation par des fibroblastes en culture, de cobalamine radiomarquée, ajoutée dans le milieu de culture sous forme de complexes Cbl-TCII.Ils ont alors recherché les fractions des extraits cellulaires qui contiennent la cobalamine marquée. Pour les fibroblastes normaux, la fraction contenant la plus grande partie de la cobalamine marquée est également celle qui possède les activités méthionine-synthétase et MMCoA mutase, ce qui confirme que ces deux enzymes possèdent une importante activité liante pour les dérivés de la cobalamine qui sont leurs coenzymes.
Pour les fibroblastes mutants C et D, la plus grande partie de la cobalamine radiomarquée est retrouvée sous forme libre ou liée à la TCII.

Pour les fibroblastes Cbl C, on remarque l'absence totale de cobalamine radiomarquée dans les fractions qui contiennent normalement les activités enzymatiques. Ce déficit est partiel pour les fibroblastes Cbl D.
Ces résultats montrent donc que les fibroblastes Cbl D ont une capacité très réduite à utiliser la cobalamine présente dans le milieu pour la métaboliser et l'acheminer jusqu'aux enzymes cobalamine-dépendants. L'hypothèse est qu'il existe chez ces mutants un déficit portant sur une réductase cytoplasmique, plus important chez les Cbl C que chez les Cbl D.

Enfin, les travaux de Willard *et al.* [72] ont permis d'isoler le groupe de complémentation Cbl D du groupe Cbl C (tableau 6).

- Lorsqu'ils étudient l'activité MMCoA-mutase par la mesure de l'intégration de ^{14}C-propionate, ils constatent qu'elle est restaurée de la même façon chez les hétérocaryons AxD, BxD, *mut* xD et CxD.
- En étudiant l'activité méthionine-synthétase par la mesure de l'intégration de ^{14}C N5méthyl-THF, ils constatent qu'elle est augmentée de 100 à 200 % chez les hétérocaryons CxD.
- Il n'existe pas de complémentation pour les activités MMCoA-mutase et méthionine-synthétase chez les homocaryons CxC et DxD comme nous l'avons mentionné plus haut.

Reste encore la question de savoir si la complémentation observée entre les mutants C et D est de nature intergénique ou intragénique.
Le niveau de restauration des activités enzymatiques chez les hétérocaryons CxD se fait dans des proportions compatibles avec une complémentation intergénique.
Cependant, le fait que les fibroblastes des sujets Cbl C et des sujets Cbl D présentent les mêmes déficits pour les étapes actuellement connues du métabolisme intracellulaire de la vitamine B12, avec une intensité plus grande pour les Cbl C que pour les Cbl D, pourrait plaider en faveur d'une complémentation intragénique.

TABLEAU 10.

Analyse de la complémentation fonctionnelle dans des hétérocaryons de fibroblastes humains avec une acidémie méthylmalonique. D'après Willard *et al.*[72]

GROUPE DE COMPLEMENTATION	Cbl A	Cbl B	Cbl C	Cbl D	*mut*
Cbl A	0,00 (6)				
Cbl B	0,87 (6)	-0,06 (6)			
Cbl C	1,34 (5)	0,64 (6)	-0,01 (8)		
Cbl D	0,88 (3)	0,50 (5)	0,69 (11)	-0,10 (8)	
mut	1,00 (9)	1,04 (11)	0,98 (7)	0,65 (3)	-0,02 (9)

Pour chaque test , des mélanges identiques des deux lignées cellulaires ont été étalés , et la fixation de ^{14}C-propionate a été mesurée 18 à 32 heures après la fusion.Les chiffres sans parenthèses indiquent la variation moyenne de fixation du propionate (exprimée en nano-atome de ^{14}C/mg protéines/10 heures) pour chaque type de complémentation. Les petits chiffres entre parenthèses indiquent le nombre de tests réalisés pour un type donné. Les chiffres écrits en bleu correspondent aux homocaryons.

IV – Aspects neurologiques et ophtalmologiques.

Ils sont au premier plan des signes cliniques de la maladie et en constituent toute la gravité, dans sa forme à début précoce.
La littérature montre de façon récurrente des signes généraux et aspécifiques, comme nous l'avons déjà souvent mentionné précédemment. On retrouve au moment du diagnostic de façon très fréquente :

- une hypotonie généralisée.
- des difficultés d'alimentation.
- des convulsions.
- des mouvements anormaux.
- des anomalies des réflexes archaïques (succion).
- un nystagmus.
- un strabisme.
- une baisse de l'acuité visuelle.
- une rétinite pigmentaire.

A terme, si les signes précédents peuvent plus ou moins s'amender avec le traitement, on observe malheureusement très souvent :

- un retard mental et psychomoteur sévères.
- une infirmité motrice cérébrale.
- une microcéphalie.
- des troubles visuels allant jusqu'à la cécité.

Les signes sus-cités ont été présents chez Nathan au moment du diagnostic, seule la microcéphalie n'est pas retrouvée chez lui, contrastant avec son retard mental sévère.

1) Aspects neuro-radiologiques. [7][57]

Deux études importantes ont été menées en 2001 par BIANCHIERI *et al.* [7] et par ROSSI *et al.* [57] portant respectivement sur des séries de 14 patients et de 12 patients, de la forme à début précoce de la maladie.
Dans la première série, les études enzymatiques montraient que les patients portaient le déficit Cbl C ou Cbl D. Les études de complémentation n'ont pas été pratiquées. Dans la seconde série, les études de complémentation ont été pratiquées dans deux cas, où il s'agissait du déficit en cobalamine C. Les 12 autres cas étaient indifféremment compatibles avec un déficit C ou D selon les études enzymatiques. Dans cette seconde série, les auteurs se sont attachés à observer l'évolution neuro-radiologique à différents stades de la maladie.

L'examen d'imagerie cérébrale de référence pour la pathologie qui nous concerne est sans conteste l'IRM, puisque les contrastes entre substance blanche et substance grise sont nets et que les zones de démyélinisation apparaissent clairement.
Il faut cependant garder à l'esprit que l'organisation du cortex avec le développement progressif des synapses et des voies associatives se fait pendant le dernier trimestre de la vie intra-utérine. Ces processus se poursuivent après la naissance, s'accompagnant de la myélinisation des axones pendant une période de 10 à 15 ans. Pour mémoire, la myélinisation se fait dans le sens caudo-crânial. Elle débute au niveau de la fosse postérieure (tronc cérébral et cervelet) puis se poursuit à l'étage sus-tentoriel : corps calleux (d'arrière en avant), voies

optiques, capsules internes, substance blanche hémisphérique (région pariétale puis frontale et occipitale), fibres associatives en U au niveau de la substance blanche sous-corticale. Les processus de myélinisation sont à leur maximum pendant la première année de vie.
Pendant les 6 premiers mois de vie, les séquences pondérées en T1 sont les plus sensibles pour apprécier la substance blanche : la substance blanche non myélinisée est hypo-intense par rapport à la substance grise. Progressivement, elle devient iso puis hyper-intense. A partir de 6 mois, les séquences pondérées en T2 sont les plus performantes, en montrant l'existence d'un hypersignal anormal en cas de non myélinisation.

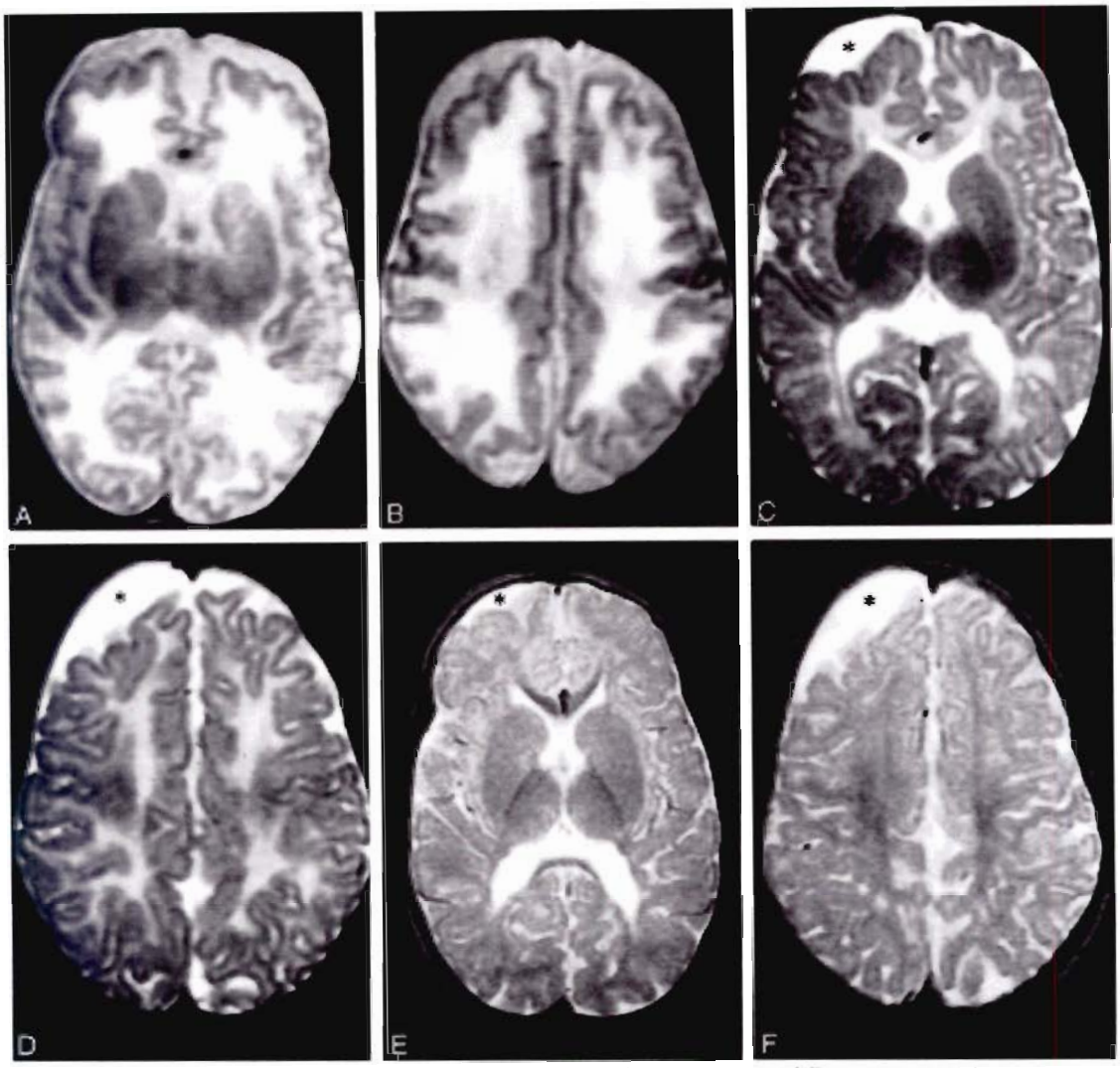
1.1 – Volume de la substance blanche et démyélinisation.

Des atrophies de la substance blanche supra-tentorielle ont été relevées à des degrés variables chez 11 patients sur 14 de la première étude, et chez 10 patients sur 12 de la seconde étude. La diminution de volume de la substance blanche dans les 2 séries concernait de façon constante, au minimum les régions paraventriculaires pariétales, au niveau d'un ou des deux hémisphères cérébraux. Les cas les plus sévères d'atrophie de la substance blanche impliquaient de façon plus extensive les deux hémisphères, avec un élargissement *ex vacuo* du système ventriculaire et des espaces sous-arachnoïdiens, l'atrophie restant cependant dominante au niveau des lobes pariétaux.
Il est intéressant de constater que dans le cas de Nathan, les TDM et IRM cérébrales pratiquées ne montraient pas d'atrophie de la substance blanche, mais un élargissement des espaces sous-arachnoïdiens dans la région frontale.
Comme nous l'évoquions en début de chapitre, l'étude de ROSSI *et al.* montre des aspects variables de la substance blanche selon le stade d'évolution de la maladie. En effet, dans cette série, le fait neuro-radiologique le plus commun fut un gonflement oedémateux diffus de la substance blanche supra-tentorielle, avec un hyper signal en T2 dans les stades précoces et non encore traités de la maladie, tandis que l'évolution se faisait vers une atrophie plus ou moins sévère de la substance blanche (figure 20).

Les deux séries montraient également dans tous les cas d'atrophie de la substance blanche un amincissement du corps calleux, à considérer comme un épiphénomène. Nous rappelons ici que le corps calleux est une commissure interhémisphérique constituée de faisceaux d'axones (c'est-à-dire de substance blanche) reliant les quatre lobes (frontal, temporal, pariétal et occipital) droits et gauches entre eux. L'amincissement du corps calleux est global lorsque la substance blanche est atrophiée de façon diffuse, et limitée à sa partie postérieure lorsque l'atteinte de la substance blanche est moindre. [7]

Au total, nous constatons à travers ces deux séries qu'en terme de volume, la substance blanche est groupable dans trois catégories : augmentée de volume (œdème), normale, ou atrophiée. L'importance de l'atrophie de la substance blanche semble grossièrement corrélée avec le degré de l'atteinte psychomotrice des patients, mais une fois encore, nous ne pouvons pas tirer de conclusions statistiques : nombre de patients trop faible, imageries pratiquées à des stades d'évolution différents de la maladie. Enfin , dans la plupart des cas, l'atteinte de la substance blanche était plutôt postérieure.

FIGURE 20. D'après ROSSI *et al.*[57]



A et B : les images en signal T2 à l'âge de 2 mois montrent une substance blanche supratentorielle oedémateuse et hyperintense, les fibres U sont diffusément atteintes, les noyaux gris centraux sont épargnés, et la taille des ventricules est normale. Les collections périphériques de LCR sont compatibles avec une immaturité de la fonction de résorption du LCR à cet âge.

C et D : les images en signal T2 à l'âge de 10 mois montrent que la substance blanche est toujours anormalement hyperintense, mais l'œdème a régressé. On constate une perte de volume de la substance blanche notamment autour des trigones des ventricules latéraux et dans les lobes pariétaux. Les noyaux gris centraux sont normaux. Une collection sous-arachnoïdienne (astérisque) s'est constituée, adjacente au lobe frontal droit.

E et F : les images en signal T2 à l'âge de 24 mois montrent une diminution sévère du volume de la substance blanche notamment, dans les aires paratrigonales et dans les lobes pariétaux. La leuco-atrophie est cependant diffuse dans l'ensemble de l'espace supratentoriel. Il y a un retard de myélinisation objectivé par l'absence de signal hypointense au niveau des cornes antérieures des deux capsules internes. La collection sous-arachnoïdienne (astérisque) n'a pas varié.

Dans la seconde série, lors de la présentation de la maladie à des stades très précoces, les troubles de la myélinisation associés à l'œdème de la substance blanche étaient constants. A l'âge de 24 mois, les retards de myélinisation ont été retrouvés chez deux patients. Les autres anomalies constatées furent des aires focales de gliose dans les régions nucléo-capsulaires chez un patient.

Le mécanisme physiopathologique de la myélinopathie est mal connu.

Première hypothèse : on pense qu'un déficit en S-adénosylméthionine (SAM), donneur de groupe méthyl crucial dans le cerveau, serait la cause de la démyélinisation de la substance blanche. Dans les déficits en Cbl C/D, l'activité réduite de la méthionine-synthétase réduit la disponibilité de la méthionine pour sa transformation en SAM. (figure 13, page 41)

On pense que le déficit en SAM entraîne un défaut de méthylation de la protéine basique de myéline (MBP).

Seconde hypothèse : le blocage de la voie du propionate entraînerait une intégration défectueuse des acides gras à nombre impair de carbones au sein de la myéline. [7] [78]
(voir figure 19 page 75)

TABLEAU 11. D'après BIANCHIERI *et al.*[7]

cas	âge de début	âge au diagnostic	imagerie cérébrale TDM ou IRM	évolution
1	1 mois	1 mois	normale (4 mois,8 mois) atrophie de la SB (6 ans)	6 ans : dysmorphie, hyperlaxité,QI limite
2	1 mois	19 mois	normale (3 ans) atrophie de la SB (10 ans,12 ans)	12 ans : dysmorphie,hyperlaxité,retard mental moyen
3	1 mois	2 mois	atrophie de la SB (4 ans)	5 ans : dysmorphie,hyperlaxité,nystagmus,convulsions,retard mental moyen
4	1 mois	9 mois	atrophie de la SB (2mois,10 mois)	4 ans : bonne évolution neurologique,QI normal
5	1 mois	2 mois	atrophie de la SB dilatation des ventricules latéraux	10 ans : nystagmus,puberté précoce,convulsions,retard mental moyen
6	3 mois	18 mois	atrophie de la SB,dilation des ventricules latéraux (10 ans)	12 ans : dysmorphie,convulsions,retard mental sévère
7	3 mois	3 ans 9 mois	atrophie de la SB,dilatation des ventricules latéraux (3 mois) atrophie de la SB,ventricules normaux (5 mois,7 ans)	4 ans : convulsions,retard mental moyen
8	6 mois	6 ans	atrophie de la SB (5 ans)	7 ans : dysmorphie,strabisme,hypotonie,convulsions,retard mental sévère
9	3 mois	4 mois	atrophie de la SB,parois festonnées des ventricules latéraux (4 mois,11mois,7 ans)	7 ans :dysmorphie,nystagmus,strabisme,hypotonie,convulsions,retard mental sévère
10	3 mois	14 mois	atrophie de la SB (1 an)	6 ans : nystagmus,convulsions,retard mental sévère
11	3 mois	11 mois	atrophie de la SB (1 an, 2 ans)	convulsions,nystagmus,hypotonie,retard mental moyen,décès à 3 ans
12	3 mois	3 mois	hydrocéphalie tétraventriculaire (3 mois)	2 ans : nystagmus,hypotonie,convulsions,retard mental moyen
13	3 mois	6 mois	hydrocéphalie tétraventriculaire (4 mois)	8 mois : strabisme,hypotonie,retard psychomoteur
14	1 mois	6 mois	hydrocéphalie tétraventriculaire (6 mois)	7 ans : nystagmus,rétinopathie,convulsions,tétraparésie spastique,retard mental sévère

TABLEAU 12. d'après BIANCHIERI *et al.*[7]

cas	MMA plasmatique (µmol/)	MMA urinaire (µmol/mol de créat.)	homocystéine plasmatique (µmol/l)	MMA plasmatique (µmol/l)	MMA urinaire (µmol/mol de créat.)	homocystéine plasmatique (µmol/l)
	valeurs au diagnostic			valeurs extrêmes pendant l'évolution		
1	140	1315	23	34 -117	410 - 982	absente - 29
2	70	1018	4	25 -111	182 - 1751	Absente - 5
3	90	950	51	18 - 65	165 - 580	traces - 5
4	219	2317	6	36 -173	197 - 669	absente - 3
5	nd	1320	54	12 - 63	228 - 784	traces - 9
6	nd	1354	89	23 - 80	340 -1289	3 - 9
7	85	860	41	2 -15	10 - 70	absente - traces
8	221	3812	25	14 - 47	120 - 480	absente - traces
9	246	11292	48	12 -78	183 - 612	absente – 4
10	65	820	38	30 - 80	400 - 1022	traces - 7
11	154	4212	traces	13 - 84	120 - 424	traces - 5
12	96	901	47	15 - 60	500 - 600	traces
13	102	1150	53	6 - 10	54 - 130	2 - 6
14	110	1040	14	traces -7	60 - 210	traces - 3

Pour conclure, au vu du fait que les patients étudiés avaient des présentations cliniques similaires au début de leur maladie mais qu'ensuite l'atrophie de la substance blanche devenait très variable selon les cas, on peut émettre l'hypothèse que cette hétérogénéité neuro-radiologique traduit une hétérogénéité biochimique ou génétique.
Enfin, il faut constater que les différents aspects IRM décrits ne sont pas spécifiques et ne permettent notamment pas à eux seuls le diagnostic différentiel avec les autres leuco-encéphalopathies métaboliques. Le diagnostic de ces déficits du métabolisme intracellulaire de la cobalamine repose donc toujours très largement sur les données associées, cliniques et biologiques

1.2 – Atteinte des noyaux gris centraux. [21] [71]

Cette atteinte a été objectivée par une IRM décrite par ENNS *et al.*[21] en 1999. A notre connaissance, il s'agit à ce jour du seul cas publié dans la littérature.
Il s'agit du cas d'une patiente atteinte de la forme précoce (début des signes à 21 jours de vie) du déficit en cobalamine C. Le type C a été identifié par des études de complémentation.
Les images IRM ont évolué de la façon suivante :
IRM néonatale : normale.
IRM à 12 mois : atrophie de la substance blanche, amincissement du corps calleux, élargissement ventriculaire.
IRM à 15 mois : majoration de l'atrophie de la substance blanche, pallidum (partie médiale du noyau lenticulaire) hyperdense.
IRM à 27 mois : anomalies de signal de la substance grise (pallidum) et atrophie de la substance blanche majorées.

Comme nous le disions plus haut, ce cas d'atteinte des noyaux gris centraux est sans doute le seul relevé à ce jour. En revanche, les atteintes des noyaux gris centraux font partie du tableau des patients atteints d'acidurie méthylmalonique pure (*mut 0* ou *mut* -), ce qui peut laisser penser que l'acide méthylmalonique (MMA) joue un rôle dans cette atteinte.
En effet, on sait par ailleurs que le MMA inhibe dans le cerveau et le foie l'activité du complexe succinate-déshydrogénase (SDH), bloquant l'oxydation aérobie du glucose. Les noyaux gris centraux sont particulièrement sensibles à cette diminution de l'activité de la

SDH. On sait aussi que le MMA inhibe la gluconéogénèse en inhibant l'entrée des acides aminés gluconéogènes dans le cycle de Krebs. On a donc globalement une diminution de l'énergie disponible pour les cellules cérébrales affectant en l'occurrence particulièrement les noyaux gris centraux. [71]

1.3 – Dilatations ventriculaires. [7][57][30]

Dans la série de BIANCHIERI *et al.*[7] , on a relevé trois cas d'hydrocéphalie tétraventriculaire sur 14 patients, et dans celle de ROSSI *et al.*[57] un cas sur 12.
Avant ces séries, la littérature a révélé deux cas où l'hydrocéphalie tétraventriculaire fut le mode de révélation du déficit en cobalamine C [27][67]. Dans ces deux cas, les patients étaient également atteints d'un syndrome hémolytique et urémique (SHU).
Sur les quatre patients hydrocéphales des séries sus-citées, deux s'avèrent atteints d'un SHU.

FIGURE 21. D'après ROSSI *et al.* [57]

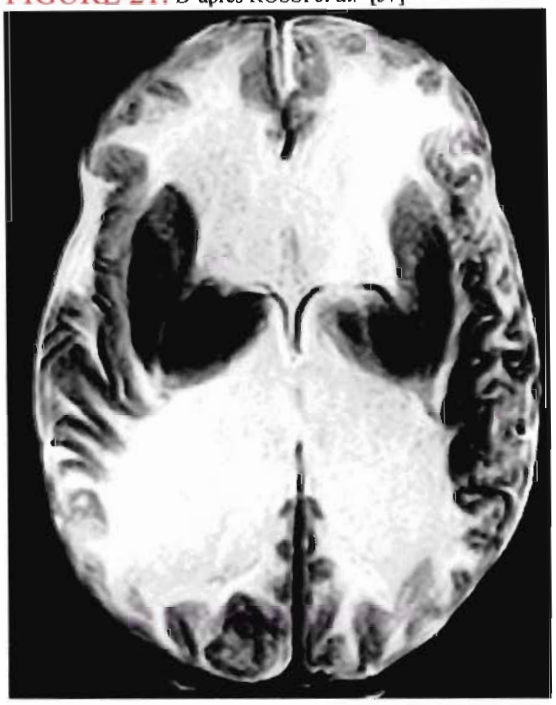
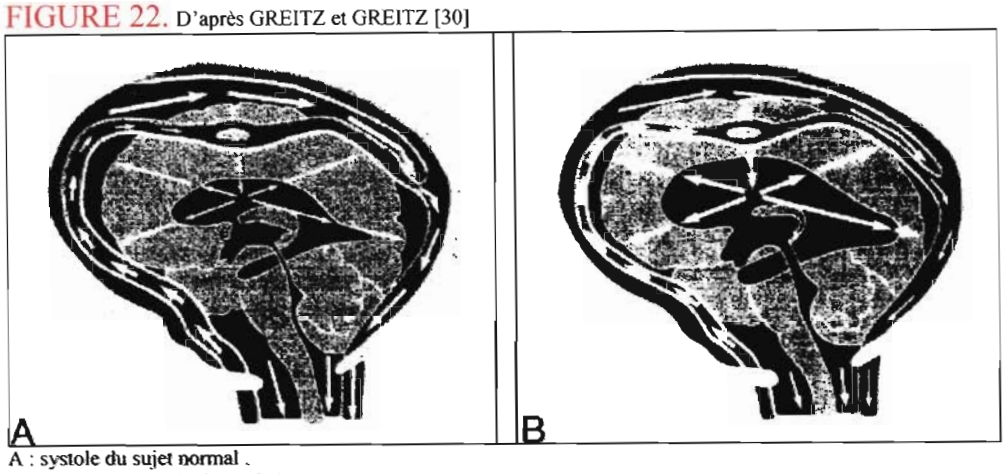


Image en signal T2 , à l'âge de 3 mois , montrant une dilatation marquée des ventricules latéraux . La substance blanche apparaît diffusément hyperintense tandis que les noyaux gris centraux sont épargnés .

Nous avons donc une corrélation entre l'existence d'une hydrocéphalie tétraventriculaire et celle d'un SHU, mais comme nous l'avons vu plus haut pour d'autres symptômes sans validité statistique.
Cependant, en 1997, GREITZ et GREITZ [30] ont publié une nouvelle théorie sur la dynamique du liquide céphalorachidien (LCR) et du développement des hydrocéphalies qui permet de corréler physiopathologiquement l'association d'un SHU avec une hydrocéphalie.
En effet, la théorie « classique » admet que le LCR est produit par les plexus choroïdes, qu'il circule dans l'aqueduc de Sylvius, dans les ventricules et qu'il en sort par le *foramen* du quatrième ventricule pour être réabsorbé *in fine* au niveau des villosités arachnoïdes et des granulations de Pacchioni.
La théorie de GREITZ et GREITZ propose un autre modèle de résorption du LCR. Le LCR est réparti de façon homogène dans les espaces sous-arachnoïdiens par les pulsations des artères intracrâniennes extracérébrales, et il est ensuite absorbé par le cerveau et la moelle épinière *via* leurs capillaires. En outre, les pulsations rythmiques des artères intracrâniennes

extracérébrales engendrent une grande expansion de ces artères avec concomitamment une diminution de la pression intra-artérielle, pression transmise en aval au cerveau (et à la moelle épinière). Dans des conditions normales, on a donc un gradient de pression trans-cérébral qui maintient les ventricules à une dimension normale.

FIGURE 22. D'après GREITZ et GREITZ [30]



A : systole du sujet normal .
B : systole du sujet hydrocéphale .

Donc, selon ce modèle dynamique nouveau, une hydrocéphalie communicante peut résulter de n'importe quelle pathologie qui réduirait la compliance des artères intracrâniennes extracérébrales, comme par exemple la microangiopathie que l'on observe dans les SHU [7] [57]. Nous verrons dans un chapitre ultérieur les liens existant entre SHU et élévation de l'homocystéine.

2) Aspects neurophysiologiques.

2.1 – Epilepsie. [6]

2.1.1- Formes cliniques.

La plus grande série décrivant les phénomènes épileptiques et leurs aspects EEG retrouvée dans la littérature, regroupe 10 patients Cbl C/D identifiés par des études enzymatiques. Les études de complémentation n'ont pas été pratiquées. Cette étude a été menée par BIANCHIERI *et al.*[6] en 2002. Tous les patients étudiés avaient une forme à révélation précoce de la maladie. L'épilepsie est un symptôme quasi-constant dans la maladie, mais il est frappant qu'elle présente une très grande hétérogénéité. On a décrit des crises partielles simples ou complexes, secondairement généralisées ou non. On a décrit des crises généralisées d'emblée. On a décrit des crises focales et multifocales. On a décrit des crises giratoires. On a décrit des absences. Un cas d'absence (crise « petit mal ») associé à des mouvements épileptiformes des yeux et des paupières a été décrit dès 1980 [19].
Cela dit, les crises partielles, simples ou complexes, semblent être les principales formes de crises dans les déficits C et D. Les crises complexes sont très éclectiques : on décrit salivations, mâchonnements, aphasies, extension tonique d'un membre, déviation des yeux, pâleur faciale, flush du visage, cyanose péribuccale, confusion mentale, myoclonies des paupières, etc.
L'hétérogénéité concerne également le délai d'apparition des crises : sur les 10 patients, les crises épileptiques n'ont débuté qu'après la deuxième année de vie chez 5 d'entre eux.

L'hétérogénéité concerne enfin la fréquence très variable des crises, allant de quelques épisodes par an jusqu'à plusieurs par jour.
Les seuls faits constants sont malheureusement l'évolution neurologique défavorable de tous ces patients (tableau 13) et la persistance à long terme des crises épileptiques, malgré le traitement spécifique par OH-Cbl et les médications anti-comitiales.
Nous notons enfin que 3 patients de la série ont révélé leur maladie par un état de mal.
Au total, nous n'avons pas trouvé de relation entre l'âge de début des crises, le type de crises au début et l'évolution ultérieure de l'épilepsie.

TABLEAU 13. D'après BIANCHIERI *et al.*[6]

âge de début de la maladie	âge au diagnostic	âge au début des convulsions	type de crises au début	type de crises pendant l'évolution	fréquence des crises pendant l'évolution	EEG intercritiques
1 mois	2 mois	1 mois	crises cloniques focales	crises cloniques focales	+	pics diphasiques fronto-temporaux droits
2 mois	3 mois	2 mois	crises cloniques focales	crises partielles complexes	+	pics diphasiques occipitaux droits
3 mois	4 mois	3 mois	état de mal	déviation des yeux	+	pics diphasiques pariéto-occipitaux gauches
3 mois	18 mois	24 mois	crises cloniques focales et généralisation secondaire	crises cloniques focales	+ +	pics diphasiques fronto-temporaux gauches
3 mois	3 ans 9 mois	3 ans 8 mois	état de mal	crises partielles complexes	+	pointes-ondes occipitales droites
6 mois	6 ans	4 ans 5 mois	état de mal	pas de crises		
3 mois	14 mois	5 ans	crises partielles complexes	crises partielles complexes	+ +	pointes-ondes fronto-temporales gauches
1 mois	2 mois	5 ans 6 mois	crises partielles complexes	crises partielles complexes	+ + +	pointes-ondes occipitales droites
3 mois	11 mois	10 mois	crises cloniques,toniques et giratoires	crises cloniques,toniques,giratoires,tonico-cloniques	+ + +	anomalies multifocales
1 mois	6 mois	11 mois	crises cloniques,toniques et giratoires	crises cloniques,toniques,giratoires,tonicocloniques	+ +	anomalies multifocales

2.1.2 – Electroencéphalogramme.

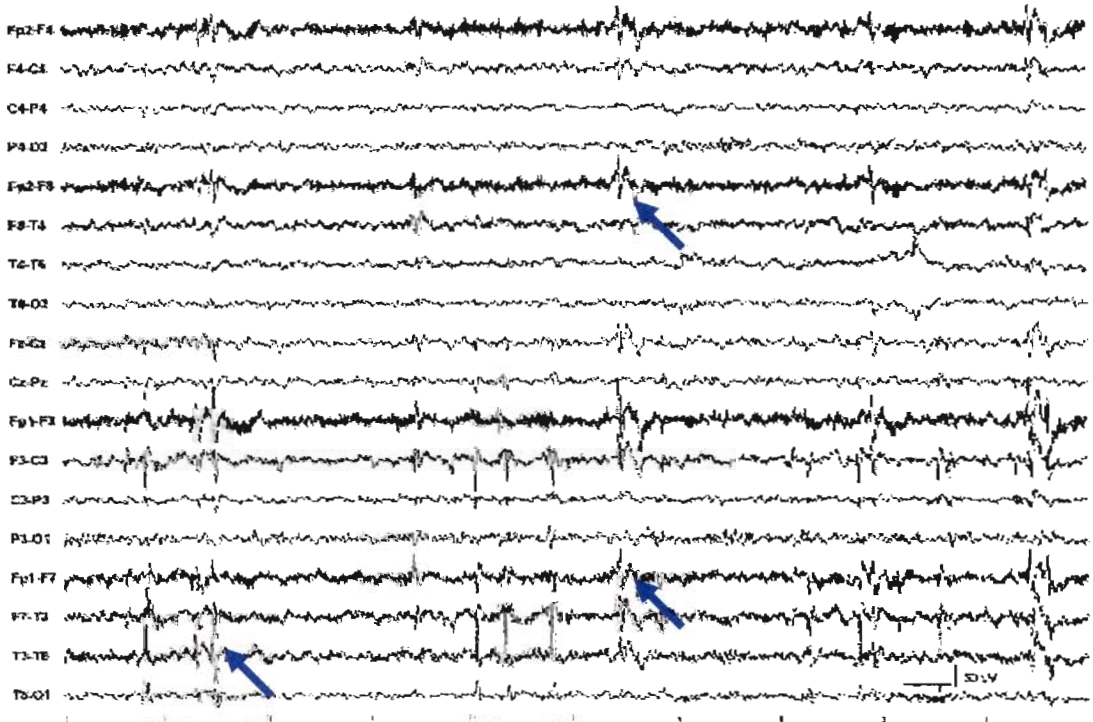
Des EEG de veille et de sommeil furent enregistrés dans tous les cas.

VEILLE : les EEG de veille intercritiques montraient une activité de fond ralenti avec des anomalies paroxystiques dans 9 cas sur 10. Ces anomalies étaient focales dans 7 cas et multifocales dans 2 cas. Les anomalies focales étaient localisées dans les régions fronto-temporales dans 3 cas sur 7 et dans les régions occipitales dans 4 cas sur 7.
La morphologie des anomalies paroxystiques prenait les formes suivantes : soit des pics diphasiques, soit des décharges de pointes-ondes.

Un des cas révélés par un état de mal a montré au début des EEG intercritiques caractérisés par un rythme delta diffus qui se substituait complètement à l'activité de fond normal, simultanément et après l'état de mal.

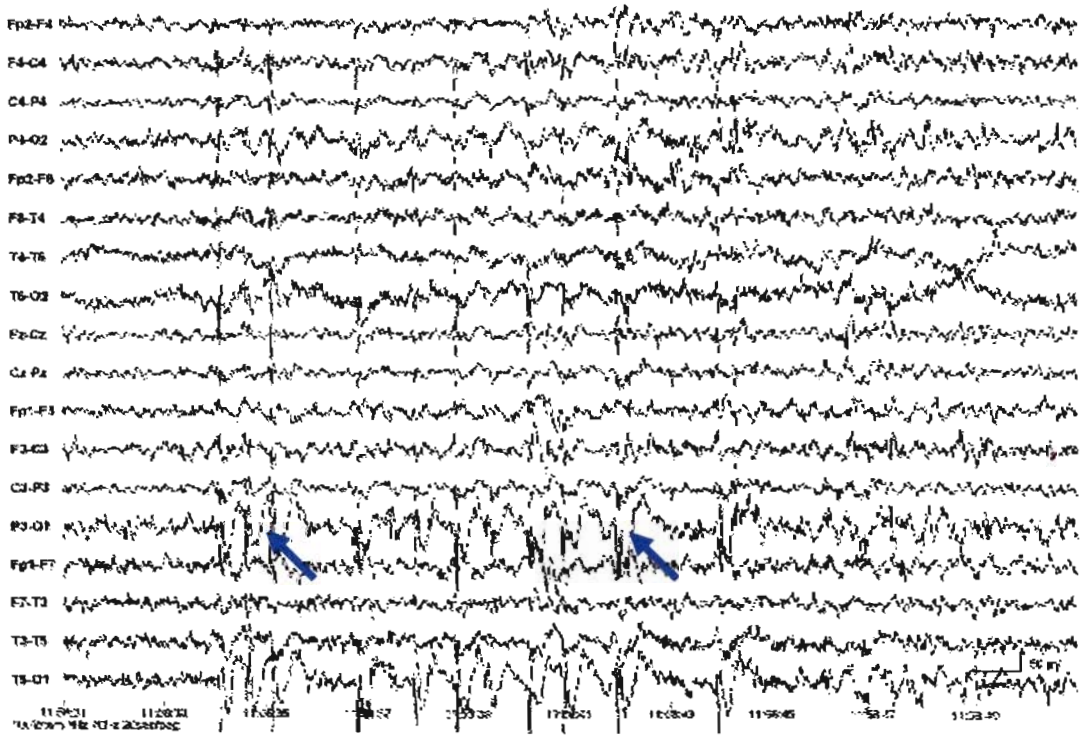
SOMMEIL : physiologiquement, les EEG de sommeil montrent (en sommeil lent) des pointes-ondes discontinues et des complexes K (ondes lentes intriquées à des rythmes rapides).
Parmi les cas de la série, on trouvait une activité lente quasi-continue de type pointes-ondes et bien sûr une augmentation de l'activité épileptique par rapport aux EEG de veille.

FIGURE 23. D'après BIANCHIERI *et al.*



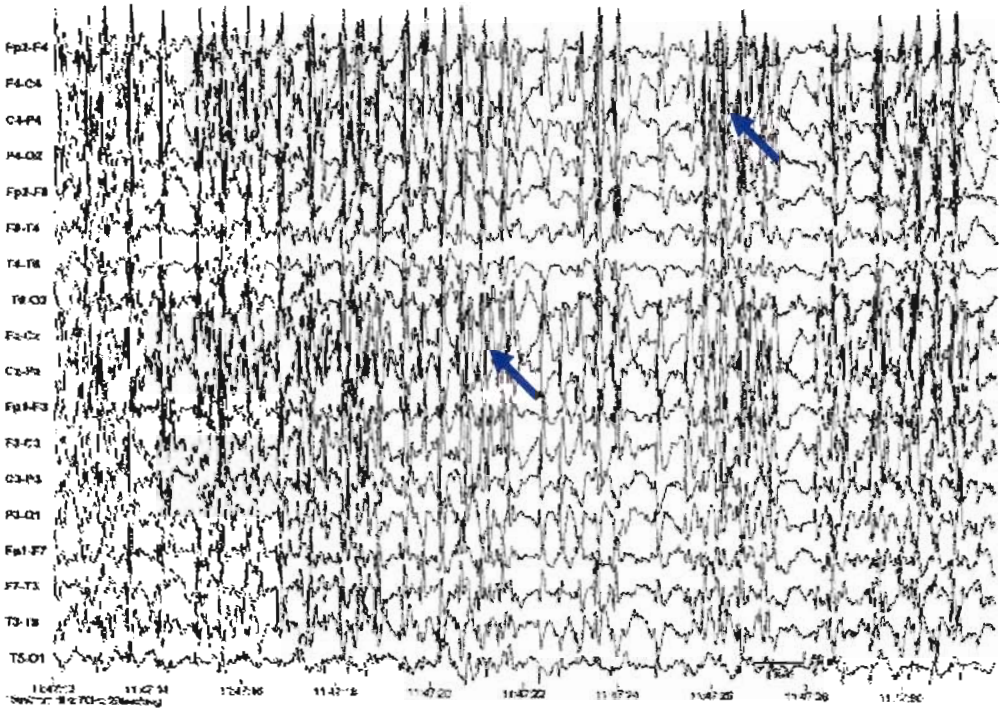
EEG de veille chez un enfant de 8 ans. Pics diphasiques focaux de moyen voltage dans les régions fronto-temporales gauches.

FIGURE 24. D'après BIANCHIERI *et al.*



EEG de veille chez un enfant de 7 ans. Pics diphasiques focaux de haut voltage dans les régions pariéto-occipitales gauches.

FIGURE 25. D'après BIANCHIERI *et al.*



EEG de sommeil chez un enfant de 6 ans. Décharges de pointes-ondes généralisées, quasiment continues.

Pour conclure, l'épilepsie est un des symptômes maîtres dans les déficits en cobalamine C/D, mais sans spécificité réelle par rapport à d'autres affections métaboliques touchant le système nerveux central.
Les mécanismes physiopathologiques que nous pouvons évoquer sont les suivants :

- le déficit en SAM que nous avons évoqué plus haut.
- La toxicité de l'homocystéine : elle fait partie des acides aminés soufrés à propos desquels il est largement admis qu'ils ont des propriétés épileptogènes. Cette hypothèse a en tous cas été étayée par des expériences chez le rat, où l'injection d'homocystéine provoquait des convulsions.

Par ailleurs, une étude récente menée par HARDING *et al.* [32] en 2003 a mesuré pour la première fois à notre connaissance, le taux d'homocystéine dans le liquide céphalorachidien, chez un patient présentant un déficit en cobalamine C (de type précoce) objectivé par une étude de complémentation. Ce patient présentait une forte activité épileptique. Il est mentionné dans cet article que l'homocystéine se complexe avec l'adénosine, formant ainsi l'adénosyl-homocystéine. L'adénosyl-homocystéine est un inhibiteur potentiel des réactions impliquant les transferts de méthyl. Il est donc hautement probable que l'augmentation du taux d'homocystéine dans le LCR ait un impact majeur sur le métabolisme cérébral. Les taux d'homocystéine retrouvés dans le LCR de ce patient était environ 400 fois supérieurs à la normale, et 10 fois supérieurs à ceux que l'on retrouve dans les déficits nutritionnels en vitamine B12.

2.2 – Potentiels évoqués.

2.2.1– Principes.

Potentiels évoqués auditifs (PEA) : il s'agit de l'activité électrique produite par un stimulus sonore, et recueillie par des électrodes placés au niveau du scalp. On recueille les PEA précoces du tronc cérébral dans les 10 ms qui suivent le clic (stimulation auditive de brève durée). On distingue 5 à 7 ondes dont les générateurs présumés sont :
I : la cochlée.
II : les noyaux cochléaires du bulbe.
III : le complexe olivaire protubérantiel.
IV : le lemniscus latéral.
V : le mésencéphale.
VI et VII : les projections thalamocorticales.

Potentiels évoqués visuels (PEV) : il s'agit de la réponse du cortex visuel à une stimulation. Le potentiel est recueilli au moyen d'électrodes placés en regard du cortex occipital. Chez le nourrisson, on utilise une stimulation lumineuse par flash, car elle ne nécessite pas l'attention de l'enfant. Les PEV permettent d'évaluer les anomalies des voies optiques.

2.2.2– Résultats .

Dans la série de BIANCHIERI *et al.*[7] , les PEA et PEV ont été enregistrés chez 10 patients. Les PEA, lorsqu'ils étaient pathologiques (5 sur 10) montraient des allongements de l'interpic I-III ou I-V, ce qui indique des conductions anormales au niveau du tronc cérébral et particulièrement la région ponto-médullaire.

Les PEV pathologiques (4 sur 10) montraient des anomalies morphologiques et des latences allongées, traduisant une atteinte des voies optiques.
Le fait notable est que les PEA se sont normalisés chez 3 patients sur 5 et les PEV chez 2 patients sur 4, après traitement par OH-Cbl.
Une étude précédente observait des résultats similaires et suggérait d'utiliser les PEA et les PEV pour monitorer l'efficacité des thérapeutiques [42].
L'hypothèse la plus communément admise pour expliquer les PEV anormaux est le défaut de myélinisation des voies optiques.

3) Aspects ophtalmologiques.

3.1– Clinique.

Dans la plus grande série publiée sur des patients atteints de déficit en Cbl C [55], on relevait 19 patients sur 44 à forme précoce, atteints de **rétinite pigmentaire**. Quinze patients étaient atteints d'une **baisse de l'acuité visuelle** et 10 d'un **nystagmus**. Le nystagmus était souvent décrit comme horizontal, lent et de grande amplitude [67].
Le **strabisme** n'était pas cité dans cette étude, mais nous l'avons trouvé mentionné de façon récurrente dans la littérature.
Les **clonies des paupières** étaient fréquemment citées également, mais à rattacher à des phénomènes épileptiques.
Enfin, de façon constante on a toujours observé une **mobilité pupillaire normale**.
Une étude de 2000 [51] a montré chez 3 enfants atteints de la forme précoce, la présence d'une atrophie optique associée à une baisse de l'acuité visuelle, sans rétinite pigmentaire. Cette atrophie était bilatérale chez les 3 enfants et se manifestait par une **pâleur de la papille optique** à l'examen du fond d'œil. Ce sont à notre connaissance les premiers cas établis d'atrophie optique par des ophtalmologistes , chez ces patients.
Une publication de 2004 [24] a décrit un mode de révélation étonnant du déficit en cobalamine C. Un bébé de quelques semaines se présente avec des difficultés alimentaires, une léthargie datant de quelques jours. Son état neurologique et hémodynamique se dégradent rapidement, nécessitant des mesures de réanimation. Le bilan pratiqué révèle à l'échographie transfontanellaire et au scanner un hématome sous-dural. Un avis ophtalmologique est alors requis, qui révèle une **hémorragie rétinienne** bilatérale et du corps vitré droit. Le premier diagnostic évoqué fut celui de syndrome du bébé secoué. Les données anamnestiques rassurantes et la radiographie du squelette entier normale infirmèrent ce diagnostic, et c'est finalement la décision de rechercher une maladie neuro-métabolique qui conduisit au diagnostic de déficit en cobalamine C. A noter que ce bébé présentait un SHU et que l'on peut donc postuler l'implication de la microangiopathie dans l'apparition des hémorragies.

3.2– Electrorétinogramme (ERG).

3.2.1– Principes.

C'est l'enregistrement d'une réponse électrique de la rétine à une stimulation lumineuse. Cette réponse est recueillie par des électrodes posés sur les globes oculaires par l'intermédiaire de lentilles de contact. Les pupilles sont préalablement dilatées.
Un tracé normal comporte deux ondes a et b. Ce sont surtout les variations d'amplitude de ces ondes que l'on note sur les ERG pathologiques. L'ERG analyse le fonctionnement de la voie

visuelle, depuis les cellules photo-réceptrices (cônes et bâtonnets) jusqu'aux cellules bipolaires.

3.2.2- Résultats.

L'ERG se montre très souvent anormal chez les patients Cbl C présentant des signes cliniques ophtalmologiques comme la baisse de l'acuité visuelle, la rétinite pigmentaire, les lésions maculaires, le nystagmus et le strabisme. Cependant, même si les amplitudes sont nettement diminuées ou qu'il existe une augmentation de la latence, ils ont toujours été enregistrables jusqu'à maintenant, selon les données de la littérature.
En 1992, TICHO *et al.* [64] décrivent le cas d'un enfant de 3 ans atteint d'acidurie méthylmalonique et d'homocystinurie combinées. Les études de complémentation n'ont pas été pratiquées. Cet enfant présentait les caractéristiques cliniques ophtalmologiques suivantes : nystagmus pendulaire horizontal avec parfois des secousses cloniques, pâleur de la papille optique, pigmentation fovéale mouchetée et des vaisseaux rétiniens de calibre diminué. Le segment antérieur de l'œil était normal ainsi que le corps vitré.
L'ERG plein champ de Ganzfeld, enregistré avec au préalable des pupilles totalement dilatées, par l'intermédiaire de lentilles de contact de Burian-Allen ne montrait pas de réponse, ni des cônes, ni des bâtonnets. Cet ERG traduit donc une dégénérescence sévère des cellules photoréceptrices tel que l'on peut en voir dans les affections dégénératives suivantes : l'amaurose congénitale de Leber, la lipofuscinose céroïde ou le syndrome de Zellweger [64].
Les anomalies cliniques ophtalmologiques associées à des ERG altérés doivent donc faire rechercher des défauts du métabolisme intracellulaire des cobalamines.

3.3- Caractéristiques histopathologiques oculaires. [67]

3.3.1 – Rappels anatomiques et histologiques.

FIGURE 26.

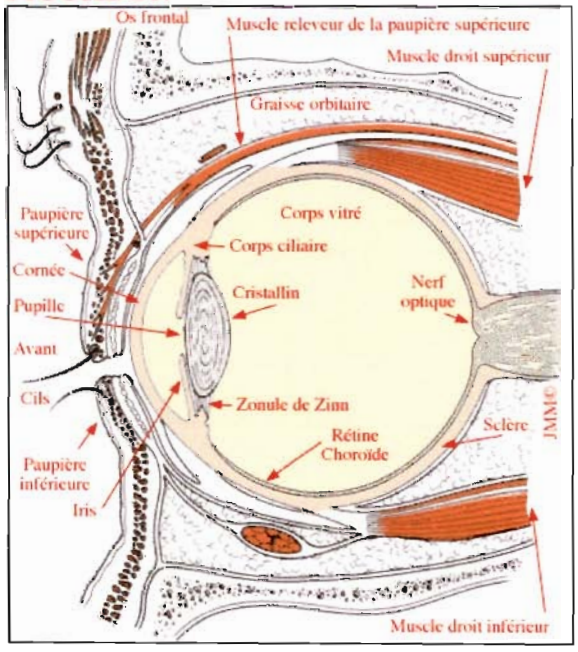
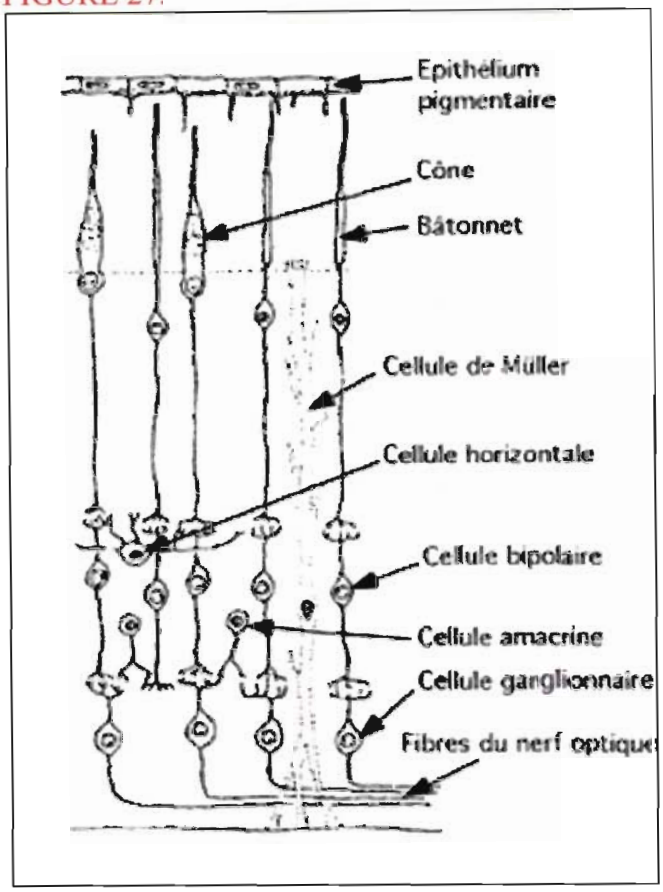


FIGURE 27.



Le feuillet externe de la rétine (rétine pigmentaire) est formé par un épithélium simple, fait de cellules synthétisants de la mélanine. La face apicale de ces cellules présente des expansions qui enveloppent le segment externe des photorécepteurs. La face basale repose sur la membrane de Bruch qui réunit la choroïde à la rétine. Cet épithélium pigmentaire de la rétine se poursuit au niveau de l'iris, dont il constitue la face postérieure. Le feuillet interne (rétine neuro-sensorielle) est composé de sept couches successives :

1. La **couche externe** formée par les prolongements sensoriels des cellules photoréceptrices (cônes et bâtonnets).
2. La **couche granulaire externe** représente les noyaux des photorécepteurs.
3. Dans la **couche plexiforme externe**, les cellules photoréceptrices réalisent des synapses avec les cellules bipolaires.
4. La **couche granulaire interne** est formée par les noyaux des cellules bipolaires, des cellules horizontales, des cellules amacrines et des cellules interplexiformes.
5. Les cellules bipolaires contractent des synapses avec les cellules ganglionnaires dans la **couche plexiforme interne**.
6. La **couche des cellules ganglionnaires** est formée par les noyaux de ces cellules.
7. Enfin, la **couche** la plus **interne** est constituée par les prolongements axonaux non myélinisés des cellules ganglionnaires qui se dirigent vers la papille pour former le nerf optique. Par ailleurs, il existe dans la rétine des cellules gliales appelées cellules de Müller.

3.3.2 – Caractéristiques histopathologiques.

Elles sont portées à notre connaissance grâce à l'étude unique de TRABOULSI *et al.* [67] qui a réalisé en 1992 l'autopsie des yeux d'une patiente porteuse du déficit en cobalamine C. La maladie fut révélée chez ce bébé à l'âge de trois semaines par l'apparition d'une hypotonie généralisée et de convulsions. Le diagnostic de certitude fut établi par des études de complémentation.

Examen ophtalmologique à l'âge de 35 jours : segment antérieur de l'œil normal, pupilles réactives, oculomotricité normale. Petites taches hémorragiques linéaires diffuses observées du côté nasal du pôle postérieur. Pigments mouchetés observés dans la zone maculaire des deux yeux.
Concomitamment à l'apparition d'une hydrocéphalie, apparut un nystagmus horizontal et vertical. Disparition progressive de la poursuite oculaire, pas de fixation non plus. Le segment antérieur de l'œil restait normal, et l'examen du fond d'œil demeurait inchangé. Les réponses des cônes et des bâtonnets à l'ERG était diminué de façon bilatérale. L'hydrocéphalie fut traitée par dérivation à l'âge de 11 semaines.

Examen ophtalmologique à l'âge de 6 mois : pigments centrés sur la fovéa avec hypo-pigmentation relative de la périphérie, au niveau des deux yeux. Pâleur de la papille optique du côté temporal. Diminution de calibre des vaisseaux rétiniens.

Examen ophtalmologique à l'âge de 9 mois : régression considérable du nystagmus. Poursuite et fixation oculaires normales pour chaque œil. Persistance de la pâleur papillaire et du rétrécissement des vaisseaux rétiniens.

Par la suite : dégradation transitoire de l'état ophtalmologique 1 mois plus tard, en même temps qu'une altération de l'état neurologique. La révision de la dérivation ventriculo-péritonéale améliore immédiatement l'état du bébé. L'ERG fut amélioré également.
A l'âge de 22 mois, le bébé meurt soudainement dans le contexte d'une crise épileptique tonico-clonique généralisée.

Les yeux furent prélevés par autopsie 14 heures après le décès, préparés pour des études en microscopie optique et électronique, avec respectivement des coupes de 8 µm et d'1 µm. L'aspect macroscopique des yeux était normal. Deux-cent-quarante coupes ont été étudiées, passant notamment par les plans de la pupille, de la macula et de la papille optique.

MICROSCOPIE OPTIQUE :

Rétine antérieure : vacuolisation modérée de l'épithélium pigmentaire rétinien postérieur de l'iris.
Rétine maculaire : aire de dégénérescence des cellules photoréceptrices située à environ 1 mm de la papille optique, du côté temporal. On observe un amincissement de la couche granulaire externe et une diminution du nombre de cellules photoréceptrices. On observe une discrète gliose avec une augmentation du nombre des cellules de Müller. L'épithélium pigmentaire est intègre mais présente des zones dépigmentées côtoyant des zones hyperpigmentées. Les couches comprenant les cellules ganglionnaires et les prolongements axonaux étaient notablement amincies dans les zones fovéale et parafovéale.

Sclère : épaississement modéré sur une zone parapapillaire de 0,5 mm, du côté temporal. On y a observé de façon pathologique des dépôts excessifs de mucopolysaccharides. Du côté nasal, les dépôts étaient moins importants.
Papille optique : discrète atrophie, plutôt marquée du côté temporal.

MICROSCOPIE ELECTRONIQUE :

Conjonctive : les fibrocytes conjonctivaux contenaient un réticulum endoplasmique granuleux avec des inclusions de lipofuscine.
Cornée : les cellules épithéliales contenaient de nombreuses vacuoles vides, de 0,6 à 0,7 µm de diamètre. Les kératocytes montraient des inclusions cytoplasmiques avec un contenu granuleux. Quelques éléments granuleux furent trouvés également dans le milieu extracellulaire. La membrane de Descemet était intacte et mesurait 4 µm d'épaisseur. Les cellules endothéliales contenaient de nombreuses mitochondries distendues ainsi que de grandes vacuoles vides. On retrouvait aussi ces grandes vacuoles entre les cellules endothéliales.
Iris : les deux couches pigmentaires épithéliales de l'iris contenaient de grandes vacuoles vides intracytosoliques de façon plus marquée dans la couche antérieure. On retrouvait aussi de petites vacuoles contenant des matériaux granuleux épars dans les deux couches pigmentaires. Beaucoup de ces petites vacuoles comportaient des crêtes et furent identifiées comme des mitochondries distendues.
Rétine maculaire : on trouva dans les cellules ganglionnaires de nombreuses petites vacuoles cytosoliques ainsi que de grandes zones contenant des matériaux et membranaires. Des macrophages contenant des agrégats de mélanine et de mélanolipofuscine étaient retrouvés de façon éparse dans les zones atrophiques où les cellules photoréceptrices étaient moins nombreuses. L'épithélium pigmentaire était intègre mais contenait également des petites vacuoles ainsi que des éléments granuleux. La membrane de Bruch et la membrane choriocapillaire ne présentaient pas de particularité si ce n'est la présence de vacuoles cytosoliques dans les péricytes et les cellules endothéliales.
Sclère : de nombreux fibrocytes de la sclère étaient distendus par de grandes vacuoles délimitées par une structure membranaire contenant des matériaux granuleux et lipidiques. Les fibres de collagène étaient séparées par d'importants dépôts de matériaux granuleux. Certains sclérocytes contenaient des matériaux fibrillo-granuleux et denses, ainsi que des matériaux multi-membranaires.

Il est intéressant de noter que la maculopathie constatée à l'examen du fond de l'œil est corrélée à une raréfaction des cellules photoréceptrices.
L'autre élément marquant est l'épaississement de la sclère avec ses inclusions de mucopolysaccharides. Les vacuoles observées en microscopie électronique ont un aspect compatible avec des lysosomes engorgés. Le rôle physiologique des lysosomes est de dégrader ces mucopolysaccharides. Nous n'avons pas d'explication à cela, car les déficits en cobalamine C ne procèdent pas d'une pathologie lysosomiale *a contrario* des déficits en cobalamine F.
Nous n'avons pas d'explication non plus pour l'aspect anormal des mitochondries au niveau de la cornée et de l'iris. Un dysfonctionnement mitochondrial pourrait être secondaire au fonctionnement anormal de l'AdoCbl au sein de la mitochondrie.

Nathan a présenté sur le plan neurologique des signes cardinaux de la maladie : épilepsie avec crises partielles complexes, retard de myélinisation, élargissement des espaces sous-arachnoïdiens.

Sur le plan ophtalmologique, la cécité de Nathan est à mettre sur le compte de l'atteinte des voies optiques puisque ses PEV étaient sans réponses, alors que son ERG certes pathologique n'était pas plat.

V – Pathologie vasculaire.

1) Le syndrome hémolytique et urémique (SHU).

1.1 – Définition. [49]

Le SHU est défini par la triade suivante : anémie hémolytique microangiopathique, thrombopénie, atteinte rénale.

On classe les SHU dans quatre catégories :
- **SHU post-infectieux :** escherichia coli entéropathogènes, shigelles, pneumocoques.
- **formes génétiques de SHU :** anomalies du complément, déficit de la protéase du facteur de Willebrand, déficits intracellulaires en cobalamines.
- **formes associées à des traitements :** inhibiteurs de la calcineurine, mitomycine C, ticlopidine.
- **formes primitives :** autosomiques récessives, autosomiques dominantes, sporadiques.

Le SHU typique est le SHU post- diarrhéique dû à une toxine d'*escherichia coli* entéropathogène.

Dans le cas du déficit en cobalamine C, l'anémie hémolytique avec schizocytes est sévère et s'accompagne souvent d'une macrocytose et parfois d'une thrombopénie. L'atteinte rénale est marquée par une hématurie, une protéinurie et une insuffisance rénale. L'hypertension artérielle est fréquente également.
On estime qu'environ 25 % des déficits en cobalamine C s'accompagnent d'un SHU [37].

1.2 – Caractéristiques chez le patient cobalamine C.

En 1991, GERAGHTY *et al.* [27] publièrent le cas d'un bébé qui présentait tous les signes typiques neurologiques, ophtalmologiques et biologiques d'un déficit en cobalamine C (qui fut confirmé par complémentation) ainsi qu'un SHU avec la triade complète : thrombocytopénie, anémie microangiopathique hémolytique, insuffisance rénale.
L'idée lui vint de faire le point sur le sujet : la littérature relevait à l'époque 18 patients Cbl C, dont 4 présentaient un SHU. On considère depuis que le SHU est un signe cardinal du déficit en Cbl C, au sein du tableau phénotypique de la maladie.

En 1993, CHENEL *et al.* [18] ont décrit le cas d'un bébé de 32 jours qui présentait une anémie hémolytique avec schizocytose, une insuffisance rénale et une thrombopénie. L' insuffisance rénale a nécessité des séances de dialyse péritonéale, puis d'hémofiltration. C'est l'existence d'une pancytopénie d'origine centrale (objectivée par un myélogramme) qui a fait rechercher une anomalie du métabolisme intracellulaire de la vitamine B12.
CHENEL *et al.* recensèrent alors 26 cas de déficit en cobalamine C de révélation précoce, dont 7 présentaient les signes du SHU, et 3 dont le diagnostic fut porté sur des données anatomopathologiques. Les caractéristiques biochimiques de ces 10 malades au total sont portées sur le tableau suivant.

TABLEAU 14. D'après CHENEL *et al.*[18]

patients	âge aux premiers signes(semaines)	MMA urinaire	homocystéine plasmatique	homocystéine urinaire
valeurs normales :		0	0 µmol/l	0
1	2	6920mmol/mol créat	70 µmol/l	148 mmol/mol créat
2	3	0,91 mmol/l	88µmol/l	0,26 mmol/l
3	4	1,39mmol/l	64 µmol/l	0,043 mmol/l
4	3	1,62mmol/l	ND	+ +
5	5	2340mmol/mol créat	28 µmol/l	27 mmol/mol créat
6	2	+ +	ND	+
7	3	1375mmol/mol créat	37µmol/l	ND
8	4	0,161 mmol/24 heures	133 µmol/l	19 mmol/mol créat
9	16	2,03 mmol/mol créat	+	6,64 mmol/mol créat
10	6	5674 mmol/mol créat	+	330mmol/mol créat

ND : non disponible.

Nous constatons que les taux de MMA et d'homocystéine sont très variables d'un enfant à l'autre et qu'on ne peut les corréler aux symptômes rapportés dans l'étude : tous sauf le patient 7 avaient un petit poids de naissance. Tous avaient des difficultés alimentaires immédiates et une hypotonie précoce. Quatre patients présentaient une insuffisance hépatocellulaire avec hémorragies digestives (patients 2,3,7,8). Le caractère multiviscéral de l'atteinte était rapporté chez plusieurs patients, avec notamment une myocardiopathie (patients 1, 7, 9, 10), une pneumopathie interstitielle (patients 1, 4, 8, 9) et une dermatose (patients 3, 10). Sur le plan biologique, on retrouvait une dysplasie myéloïde chez 5 patients sur 10 (patients 1, 5, 7, 8, 10). Une macrocytose était présente chez un patient (patient 10), une neutropénie chez 2 patients (patients 4, 10) et une hypersegmentation des neutrophiles chez 2 patients (patients 1, 10).
Un an plus tard en 1994, une équipe italienne de néphrologie pédiatrique [15] publiait un article sur leur propre expérience au cours des huit années précédentes : sur neuf patients étiquetés déficitaires en Cbl C, trois présentaient un tableau inaugural de SHU.
A la lecture de ces observations, nous notons quelques éléments qui permettent de différencier un SHU lié au déficit en Cbl C d'un SHU « classique ». Dans le premier cas, l'âge de survenue est précoce, la dégradation neurologique est constante, et les signes prodromiques (de type gastro-entérite) sont absents. La coexistence de signes de défaillance multiviscérale doit également attirer l'attention.
Ces observations soulignent donc l'importance pour les pédiatres d'évoquer une maladie héréditaire métabolique de la cobalamine devant tout SHU d'installation précoce.

Enfin en 2002 une publication belge de VAN HOVE *et al.* [69] relate le cas inédit d'un SHU révélant un déficit en Cbl C (de forme tardive) chez un garçon de 12 ans et sa sœur de 4 ans. C'est donc à tout âge que l'apparition d'un SHU doit faire rechercher une anomalie intracellulaire de la cobalamine. On a pratiqué chez ces deux enfants des études cytogénétiques qui ont révélé une translocation 46, XY (XX) t (8 ;19) (q 23.2 ; q 13.3) chez chacun d'entre eux. Leur père, asymptomatique, était porteur de la même translocation ; leur mère était cytogénétiquement normale. Cette coïncidence fortuite conduisit à pratiquer des recherches moléculaires. A notre connaissance, rien n'a été publié depuis sur ce sujet.

1.3 – Approche physiopathologique.

Nous avons élargi notre lecture de la littérature à tous les déficits connus du métabolisme intracellulaire de la vitamine B12, et aux déficits des enzymes dont elle constitue les cofacteurs. A aucun moment ne sont mentionnés des SHU chez les déficits en cobalamine A ou B, ni chez les déficits en méthylmalonylCoA-mutase (*mut 0* et *mut* -). Il s'agit des déficits entraînant une élévation isolée de l'acide méthylmalonique. Nous pouvons donc raisonnablement conclure que l'acide méthylmalonique ne joue pas de rôle dans la pathogénie du SHU.

En revanche nous avons relevé un cas de SHU chez un déficit en Cbl D et un cas chez un déficit en Cbl G. Nous avons relevé des SHU chez les déficits en MTHFR. Ces déficits ont en commun de tous provoquer une élévation du taux d'homocystéine. Sachant par ailleurs que l'homocystéine possède une action pathogène sur les endothéliums vasculaires, il est tentant de l'incriminer dans l'apparition des SHU chez ces déficits.
Cependant, un article de 2001 [11] mentionne qu'aucun cas de SHU n'a été retrouvé chez les déficits en cystathionine β-synthétase pourtant pourvoyeurs de taux d'homocystéine bien supérieurs à ceux des déficits en cobalamine C. Cette donnée suggère que d'autres facteurs que l'homocystéine sont impliqués dans la constitution des SHU chez les déficits en cobalamine C. Ces facteurs n'ont à ce jour pas été identifiés à notre connaissance.

2) Homocystéine et pathologie vasculaire. [76]

2.1 – Métabolisme de l'homocystéine.

L'homocystéine, acide aminé soufré, est formée au cours du métabolisme de la méthionine qui est un acide aminé essentiel. L'homocystéine est métabolisée selon deux voies : la voie de la reméthylation et la voie de la transsulfuration (figure 28 page 97).

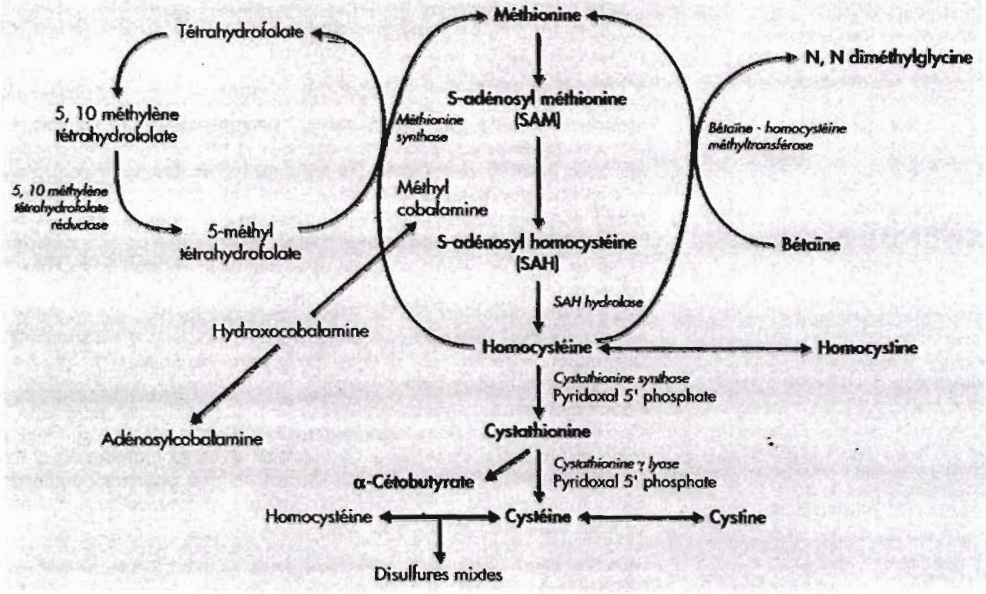
VOIE DE LA REMETHYLATION : comme nous l'avons déjà vu, la méthionine est le principal donneur de radicaux méthyl de l'organisme, sous la forme de SAM convertie après ce transfert en S-adénosyl-homocystéine (SAH). L'homocystéine est générée alors par le clivage de la SAH par la SAH-hydrolase. Une fois synthétisée, l'homocystéine subit très vite une reméthylation en méthionine dans une réaction catalysée par la méthionine-synthétase qui utilise le méthyl-THF comme donneur de méthyl et la MeCbl (anormale dans les déficits C, D,E,F et G) comme cofacteur essentiel.

La reméthylation de l'homocystéine est aussi réalisée à partir de la bétaïne sous l'action de la bétaïne-homocystéine-méthyl-transférase (BHMT), la bétaïne étant ensuite convertie en diméthylglycine (figure 28). Cette dernière réaction n'a lieu que dans le foie et le rein, alors que la reméthylation *via* la méthionine-synthétase est ubiquitaire.

VOIE DE LA TRANSSULFURATION : alternativement, l'homocystéine est transsulfurée en cystéine *via* la cystathionine. La cystathionine β-synthétase catalyse la première étape de la transsulfuration et permet la condensation de l'homocystéine et de la sérine pour générer la cystathionine. Elle utilise comme cofacteur la vitamine B6 (pyridoxine) sous sa forme active : le pyridoxal 5'phosphate (figure 28).

Le devenir de l'homocystéine plasmatique n'est pas bien connu. Chez les sujets sains, l'excrétion rénale est faible. On émet l'hypothèse que la reméthylation de l'homocystéine en méthionine pourrait être une voie importante d'élimination de l'homocystéine plasmatique.

FIGURE 28. D'après ZITTOUN [70]



2.2 – Effets de l'homocystéine sur les cellules endothéliales. [76]

Des études expérimentales ont montré que l'hyperhomocystéinémie est un facteur majeur dans la pathogénie de l'artériosclérose, probablement *via* un « stress oxydant ». Les effets cytotoxiques de l'homocystéine sur les cellules endothéliales ont été analysés dans des études *in vivo* et *in vitro.* La perfusion continue d'homocystéine chez les primates provoque des lésions anatomiques de l'endothélium similaires à celles observées chez l'homme. *In vitro,* l'homocystéine est rapidement oxydée, conduisant à la formation d'homocystine, de disulfures mixtes et d'homocystéine-thiolactone.

L'oxydation du groupe –SH génère des composants très oxydants : anions superoxydes O_2, péroxydes d'hydrogène H_2O_2, et de radicaux hydroxyl OH- qui expliquent les lésions cellulaires observées. Ces radicaux favoriseraient la discontinuité des cellules endothéliales *in vitro* et la survenue de lésions d'artériosclérose.

L'exposition des cellules endothéliales à l'homocystéine montre des anomalies à d'autres niveaux. L'endothélium aux propriétés habituellement anticoagulantes devient procoagulant avec l'activation des facteurs V et XII, diminution de l'activité de la protéine C par inhibition de l'expression de la thrombomoduline. L'homocystéine réduit également la liaison du tPA (*tissue plasminogen activation*) au récepteur de la cellule endothéliale, l'annexine II. Toutes ces modifications facilitent la génération de thrombine.

Par ailleurs, les propriétés vasodilatatrices de la cellule endothéliale normale sont altérées *via* la diminution de l'EDRF (*endothelium derived relaxing factor*). A l'état normal, les cellules endothéliales détoxifient l'homocystéine en libérant du monoxyde d'azote (NO) qui à son tour libère de la S-nitrosohomocystéine. L'action protectrice du NO est dépassée par l'exposition prolongée des cellules endothéliales à l'homocystéine. En outre, le NO dérivé de

l'endothélium contrôle normalement la prolifération et la migration des cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire. Or, il a été montré *in vitro* que l'homocystéine même à des doses modérées augmentait la synthèse de collagène et la prolifération des cellules musculaires lisses, ce qui est une des caractéristiques de la lésion d'artériosclérose.

Ces effets de l'homocystéine sur l'endothélium ont été constatées aussi bien dans les cas d'homocystéinémie sévère que modérée. On ne pense pas qu'il existe un effet seuil des concentrations d'homocystéine mais plutôt un effet progressif. Cependant les manifestations les plus sévères étaient retrouvées chez les malades homozygotes pour la cystathionine β synthétase où l'on observait que 50 % des malades présentaient des problèmes vasculaires avant l'âge de 30 ans, dont les accidents vasculaires cérébraux représentaient 30 % des accidents artériels et les embolies pulmonaires 10 % des accidents veineux.

Pour ce qui concerne le déficit en cobalamine C, MAC CULLY [41] publia en 1992 le cas d'un bébé de 7 semaines qui présentait un melena, une hématémèse, une thrombocytopénie et une hypoalbuminémie. Il bénéficia de transfusions globulaires, plaquettaires et d'albumine mais mourut dans les 24 heures qui suivirent son admission à l'hôpital. Son autopsie révéla des lésions d'artériosclérose artériolaire ubiquitaires, avec l'atteinte des organes suivants : cœur, reins, poumons, cerveau, surrénales, pancréas, thyroïde, foie, testicules, ganglions lymphatiques, intestin et estomac.

Nathan n'a jamais montré de signes cliniques de pathologie vasculaire dans son évolution.

VI – Autres manifestations.

1) Manifestations digestives.

1.1 – Atrophie gastrique.

Une étude de RUSSO *et al.* [59] décrivit en 1992 trois cas précoces de déficit en cobalamine C qui présentaient des anomalies gastriques. Ces trois patients sont décédés précocement des suites d'un SHU et des autopsies ont été pratiquées. On notait une atrophie sévère de la muqueuse ainsi que des phénomènes inflammatoires aigus et chroniques.
Dans les trois cas, les glandes gastriques présentaient des dilatations kystiques importantes et l'on notait aussi des anomalies nucléaires (inclusions intranucléaires) au niveau des cellules épithéliales. Enfin, on notait l'absence totale de cellules principales (sécrétrices de pepsine) et de cellules pariétales (sécrétrices d'acide chlorhydrique et du facteur intrinsèque) dans les trois cas.
De façon remarquable, les aspects kystiques disparaissaient brusquement à la jonction gastro-duodénale, le reste du tractus digestif ayant une apparence histologique normale.
Les modifications de la muqueuse gastrique observées chez ces trois patients sont très ressemblantes à celles connues de l'anémie pernicieuse de Biermer. Dans les cas que nous décrivons, l'atrophie gastrique fut découverte fortuitement à l'autopsie et pas du tout suspectée cliniquement avant le décès, les pHmétries n'avaient donc pas été pratiquées.
A notre connaissance, de telles atrophies gastriques n'ont jamais été décrites dans les autres déficits intracellulaires du métabolisme de la vitamine B12.

Une fois de plus, nous sommes tentés d'incriminer l'homocystéine dans la survenue de cette atrophie gastrique. En effet, l'homocystéine a une action topique au niveau de la peau, entraînant des dysplasies ; par ailleurs les déficits en vitamine B12 (dont l'anémie de Biermer) donnent des dysplasies épithéliales. [41]
En outre, nous sommes aussi tentés d'émettre l'hypothèse suivante : les déficits en MeCbl diminuant la synthèse de l'ADN (par l'intrication avec le métabolisme des folates) , les tissus à renouvellement rapide s'en trouvent affectés (comme en témoigne la mégaloblastose souvent présente). Cependant, le fait que le reste du tractus digestif soit épargné n'est pas en faveur de cette hypothèse.

1.2 – Entéropathie exsudative (*protein-losing enteropathy*).

En 1998, ELLAWAY *et al.* [20] rapportent le cas d'un bébé hospitalisé dès sa naissance pour des difficultés alimentaires. A l'âge de 4 semaines, il présentait des vomissements et une diarrhée profuse. Son examen clinique révéla une dénutrition, des oedèmes périphériques, une hépatomégalie et un œdème pulmonaire. La biologie montrait une macrocytose, une thrombocytopénie et une hypoalbuminémie à 15g/l. La recherche de maladie héréditaire du métabolisme aboutit au diagnostic de déficit en cobalamine C.
L'hypoalbuminémie et la diarrhée profuse conduisirent à mesurer le taux d'α1-antitrypsine dans les selles qui était de 25,5 g/kg (normale < 1,5 g/kg). Les fonctions hépatique et rénale étaient normales et il n'y avait pas de protéinurie. Le diagnostic d'entéropathie exsudative était donc retenu, les étiologies habituelles furent recherchées et éliminées : infections (bactériennes, virales, parasitaires), lymphangiectasies intestinales, maladies inflammatoires de l'intestin, immunodéficience, intolérance aux protéines de lait de vache.
Le fait marquant fut la rapide résolution de l'entéropathie après un traitement par hydroxycobalamine, sans autre thérapeutique ni modification diététique. Nous pouvons donc penser que cette entéropathie faisait partie intégrante du tableau de déficit en cobalamine C chez ce patient.
Nous n'avons pas relevé d'autres cas d'entéropathie exsudative révélant un déficit en cobalamine C.
Les biopsies intestinales ne furent pas pratiquées chez ce patient. Le mécanisme physiopathologique pourrait là aussi être lié à l'altération de la synthèse de l'ADN, affectant le renouvellement des cellules épithéliales de l'intestin grêle.
Devant un tel tableau il faut donc aussi conseiller de rechercher un déficit en cobalamine.

2) Dysmorphies crânio-faciales.

Les anomalies crânio-faciales même mineures sont largement présentes dans les maladies héréditaires du métabolisme. Au cours de notre revue de la littérature, nous en avons relevé à plusieurs reprises, de façon disparate, et sans qu'il n'y ait d'entité clinique cohérente. Le seul fait observé chez Nathan est une plagiocéphalie droite.
En 1999, CERONE *et al.* [16] ont fait le point sur 13 patients atteints d'acidurie méthylmalonique et d'homocystinurie combinées. Les groupes de complémentation (C, D ou F) ne sont pas précisés.
Toujours est-il qu'ils ont relevé parmi ces patients, 7 d'entre eux présentant les caractéristiques suivantes : visage allongé, front haut, grandes oreilles bas implantées et philtrum plat. CERONE *et al.* précisent que ces caractéristiques morphologiques devenaient plus marquées après l'âge de trois ans.

3) Manifestations cutanées.

En 1997, HOWARD *et al.* [34] rapportent deux cas de déficits en cobalamine C présentant en période néonatale des atteintes cutanées à type de chéilite et d'érythème diffus desquamant.
Le premier patient présentait à l'âge de 9 jours des lèvres hypertrophiées et une desquamation superficielle de la peau. Son état dermatologique s'aggrava à l'âge de 11 jours avec une extension de la desquamation, un aspect d'hyperkératose au niveau des extrémités, de l'abdomen et des plis inguinaux. La chéilite s'aggrava également. La biopsie cutanée montrait une dyskératose (avec parfois des aspects nécrotiques des kératocytes dans l'épiderme superficiel), une parakératose et des infiltrats lymphocytaires dans le derme.
Un traitement par OHCbl fut rapidement institué et l'on observa une disparition de toutes les manifestations cutanées.

Le second patient consulta à l'âge de 19 jours pour une dermatite diffuse. L'examen révéla un énanthème de la muqueuse buccale et des fissures des commissures labiales. On observait par ailleurs des lésions érosives et desquamantes diffuses, particulièrement marquées dans la région du siège.
Les biopsies cutanées ne furent pas pratiquées. Les lésions dermatologiques involuèrent complètement après l'institution du traitement par OHCbl.

Cette fois encore, nous pouvons raisonnablement penser que ces atteintes cutanées ne sont pas intercurrentes mais font partie du tableau du déficit en cobalamine C : d'une part, elles ont disparu après l'institution du traitement « spécifique » par OHCbl, d'autre part elles sont apparues très précocement dans l'évolution de la maladie.
HOWARD *et al.* précisent que les manifestations cutanées de ces patients étaient également évocatrices d'acrodermatite entéropathique (*acrodermatitis enteropathica* : maladie autosomique et récessive liée à un déficit d'absorption du zinc), de syndrome d'épidermolyse staphylococcique aigu ou de déficit en biotinidase (maladie autosomique et récessive). Chez le premier patient, les taux sériques de biotinidase et de zinc étaient normaux.
Le diagnostic de déficit en biotinidase avait un moment été évoqué chez Nathan sur des critères neurologiques (coma, hypotonie, convulsions).

4) Manifestations cardio-pulmonaires.

4.1 – Cœur pulmonaire aigu.

En 1990, BRANDSTETTER *et al.* [10] décrivent le cas d'un bébé de 16 semaines se présentant avec une détresse respiratoire, une tachypnée, une tachycardie et un état subfébrile. Des râles sous-crépitants et des ronchi étaient perçus dans les deux champs pulmonaires. L'auscultation cardiaque était normale, sans souffle audible. On constatait par ailleurs une hépatomégalie débordant d'un centimètre le gril costal. La radiographie thoracique était normale.
L'examen clinique général et neurologique fit suspecter une maladie héréditaire du métabolisme et conduisit ultérieurement au diagnostic de déficit en cobalamine C.
Le patient fut en attendant considéré comme atteint d'une bronchiolite et traité comme tel. Son état respiratoire se dégrada au 6ème jour d'hospitalisation au point qu'il nécessita une ventilation mécanique. Les examens furent répétés : la radiographie thoracique, l'ECG et l'échocardiographie restaient normaux. La recherche de VRS (virus respiratoire syncitial, pourvoyeur principal de bronchiolites) était négative. Vingt-quatre heures plus tard, la

radiographie pulmonaire montrait une opacification des deux champs pulmonaires avec un bronchogramme aérique et une augmentation de l'index cardio-thoracique. L'échocardiographie montrait un ventricule droit très dilaté et un raccourcissement du temps d'éjection systolique.
Malgré les mesures de réanimation et l'instauration d'un traitement par OHCbl, le bébé mourut au 10ème jour d'hospitalisation.
L'autopsie montra des phénomènes thrombo-emboliques dans de nombreuses artérioles pulmonaires, alors qu'aucun autre organe ne présentait de tels phénomènes. Le cœur ne montrait pas d'anomalies congénitales, ni pariétales, ni valvulaires. Il ne montrait pas non plus de nécrose, de fibrose ou de phénomènes inflammatoires dans ses tissus. Les reins étaient augmentés de volume et présentaient des aspects de glomérulosclérose.

Si la présence de phénomènes thrombo-emboliques fait partie du tableau des déficits en cobalamine C, nous sommes ici extrêmement étonnés de l'absence de ces phénomènes dans les autres tissus que le poumon. Nous sommes également très surpris par la rapidité d'installation des signes échocardiographiques (moins de 24 heures).
Le diagnostic retenu par BRANDSTETTER *et al.* fut celui de cœur pulmonaire aigu sur microangiopathie pulmonaire diffuse.
C'est à notre connaissance le seul cas publié à ce jour. Une fois encore, la maladie se révéla sur un mode très atypique, à savoir celui d'une banale bronchiolite parmi des signes neurologiques non spécifiques.

4.2 – Communication interventriculaire. [33] [65]

Une équipe allemande de chirurgie cardiaque pédiatrique rapporte en 2001 le cas d'une petite fille de 19 jours qui présentait une défaillance cardiaque et hépatique sévères, dans le contexte d'une hypotonie, de difficultés alimentaires, et d'une pancytopénie. Cette histoire néonatale fit rechercher une maladie héréditaire du métabolisme et l'on diagnostiqua un déficit en cobalamine C/D.
Sur le plan cardiologique on diagnostiqua une communication interventriculaire (CIV) de 6 mm de diamètre avec un important shunt gauche-droit.
Cette CIV est très vraisemblablement une pathologie associée au déficit en cobalamine C/D et non une conséquence. L'équipe chirurgicale notait cependant qu'une telle combinaison de maladie héréditaire du métabolisme et de cardiopathie congénitale est excessivement rare.
La problématique était la suivante : comment l'organisme affecté de réactions intramitochondriales anormales (AdoCbl) allait-il réagir à l'ischémie iatrogène et l'hyperlactatémie provoquées par la chirurgie avec circulation extracorporelle ? Aucune donnée n'existait dans la littérature.
Il fut décidé d'administrer une semaine avant l'opération des doses quotidiennes d'1 mg d'OHCbl en intramusculaire.
On pratiqua l'intervention sous normothermie et à l'amorce de la circulation extracorporelle, on injecta 1 mg d'OHCbl. Classiquement, ces interventions se font sous hypothermie profonde.
A l'âge de 12 mois (11 mois de recul), l'enfant se portait bien sur le plan cardiologique.

VII – Diagnostic prénatal.

Le premier diagnostic prénatal recherchant une acidurie méthylmalonique et une homocystinurie combinées (Cbl C/D) fut publié en 1994 par CHADEFAUX-VEKEMANS *et al.* [17].
Le cas étudié fut celui d'un couple non consanguin dont le deuxième enfant mourut à l'âge de 6 semaines dans un contexte d'anémie, de thrombopénie et d'hémorragies cérébrales. La chromatographie des acides aminés révéla des taux élevés d'homocystéine et d'acide méthylmalonique. Le diagnostic retenu fut celui de déficit en cobalamine C/D, les études de complémentation n'ayant pas été pratiquées.
Lors de la grossesse suivante, on préleva du liquide amniotique par amniocentèse à 14 semaines de gestation afin d'y déterminer les taux d'acide méthylmalonique et d'homocystéine. Le taux d'acide méthylmalonique fut établi par deux méthodes différentes dans deux laboratoires différents. On estima ce taux 20 fois supérieur à celui des sujets-témoins. Le taux d'homocystéine fut estimé à 5 fois supérieur à celui des sujets-témoins.
Ces résultats suggérèrent que le fœtus était clairement affecté par un déficit en Cbl C/D et la grossesse fut interrompue 3 jours plus tard. Le diagnostic fut confirmé par des études d'incorporation de ^{14}C-méthyl-THF dans les amniocytes de culture. La même équipe utilisa ces méthodes diagnostiques chez un autre couple qui avait précédemment eu un enfant Cbl C/D. Lors d'une grossesse suivante, les taux d'acide méthylmalonique et d'homocystéine dans le liquide amniotique était normaux, ainsi que l'incorporation de ^{14}C- méthyl-THF dans les amniocytes de culture. La grossesse aboutit à la naissance d'un enfant en bonne santé, non affecté par le déficit en Cbl C/D.
On peut donc conclure que la mesure des métabolites dans le liquide amniotique, associée à la mesure de l'incorporation de précurseurs radio-marqués dans les amniocytes de culture, semble performante dans le diagnostic prénatal du déficit en Cbl C/D.

Cependant, on s'est rendu compte qu'il y avait quelques échecs à détecter l'homocystéine dans le liquide amniotique, qui furent expliqués par la liaison précoce de celle-ci avec des protéines par des ponts disulfures. La méthode fut donc améliorée en 1995 [50] par le conditionnement immédiat du liquide amniotique après son prélèvement : centrifugation à 4°C et déprotéinisation par adjonction d'acide sulfosalicylique. Cette méthode fut apparemment performante à 13 semaines de grossesse.
La dernière avancée scientifique à ce jour fut apportée en 1997 par MERINERO *et al.* [45] qui publièrent une étude sur 5 familles à risque d'acidurie méthylmalonique et d'homocystinurie combinées. Les critères étudiés furent les mêmes que précédemment (taux d'acide méthylmalonique et d'homocystéine dans le liquide amniotique, incorporation du ^{14}C-méthyl-THF dans les amniocytes) avec cette fois en plus la mesure de l'incorporation du ^{14}C-propionate dans les amniocytes.
Cette étude fut extrêmement intéressante par la révélation d'un cas de faux-négatif sur les 5 cas étudiés. En effet, le taux d'acide méthylmalonique dans le liquide amniotique était dans les limites de la normale et le taux d'homocystéine était modérément élevé. Le fœtus fut considéré comme probablement hétérozygote pour expliquer ces modestes anomalies, et la grossesse ne fut pas interrompue. Les études d'incorporation de précurseurs radio-marqués étaient en revanche en faveur d'une atteinte, mais le délai des résultats ne permit pas d'en tenir compte. L'enfant naquit malade avec le tableau neurologique habituel.
Cette étude a également montré que la mesure de l'incorporation du propionate radio-marqué était plus fiable que celle du méthyl-THF radio-marqué, puisque l'incorporation du propionate fut conforme au statut du fœtus dans 5 cas sur 5 et que celle du méthyl-THF ne le fut que dans 1 cas sur 2.

Il faut en conclure que le diagnostic prénatal « rapide » permettant une décision quant à la poursuite ou non d'une grossesse, repose actuellement uniquement sur les dosages d'acide méthylmalonique et d'homocystéine dans le liquide amniotique et que ceux-ci semblent avoir une relative bonne sensibilité. Cependant, les séries de patients étudiés ne sont pas assez grandes pour une évaluation statistique plus précise.
Enfin, une étude de 2005 [35] évalua les effets d'un traitement maternel par hydroxycobalamine intramusculaire (OHCbl IM) au cours d'une grossesse à risque par rapport au déficit en cobalamine C (enfant précédent atteint du déficit). L'enfant fut traité dès sa naissance par OHCbl IM, carnitine *per os*, folates *per os* et bétaïne *per os*. Il présenta par la suite un développement normal sur le plan staturo-pondéral et psychomoteur. En revanche, apparurent en quelques mois une hypotonie, un nystagmus et une rétinite pigmentaire, c'est-à- dire les signes caractéristiques de la maladie.
Il est très difficile sur ce cas unique de conclure sur l'intérêt ou non d'un traitement prénatal. Le développement psychomoteur normal est-il à mettre au crédit du traitement de la mère , atténuant ainsi précocement les effets délétères du déficit en CblC sur le système nerveux central, ou bien est-il à mettre sur le compte de l'histoire naturelle de la maladie dans ce cas précis.

En tout état de cause, nous pensons après avoir relevé à plusieurs reprises dans la littérature des cas multiples dans une même fratrie, que les parents doivent absolument bénéficier d'une consultation en conseil génétique lorsque leur descendance est à risque. Nous pensons que les tests de dépistage prénataux doivent leur être proposés comme une aide très utile à leur décision.

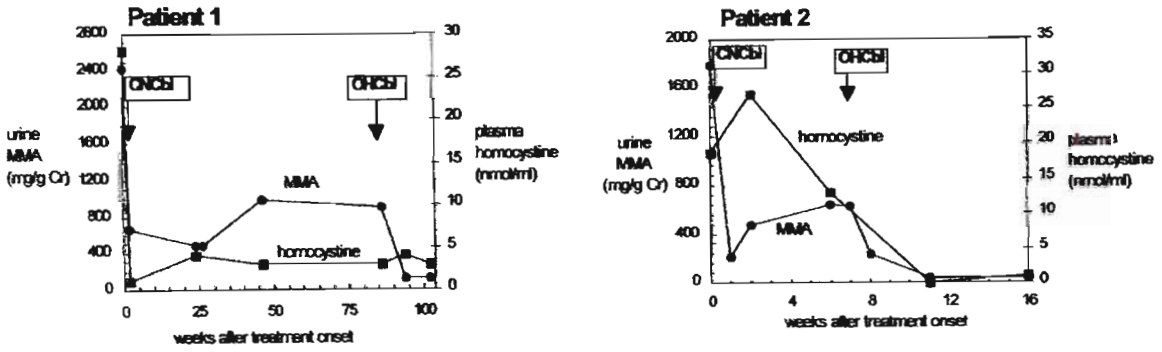
VIII – Thérapeutique.

1) Les dérivés de la vitamine B12.

Le principe de l'administration de dérivés de la vitamine B12, chez ces enfants non carencés en cobalamine consiste à saturer les systèmes enzymatiques cobalamine-dépendants, pour exploiter au maximum les possibilités enzymatiques partiellement déficitaires [43].
Une première étude fut menée en 1991 [5] pour évaluer l'effet du traitement par hydroxycobalamine intramusculaire (OHCbl IM) sur 2 ans, chez un patient où le diagnostic de déficit en cobalamine C fut établi à l'âge de 2 mois. On lui administra une dose quotidienne d'1 mg/jour. Les premiers bénéfices cliniques furent observés dès le 3ème jour du traitement (diminution de la léthargie et de l'hypotonie) et les paramètres métaboliques se normalisèrent en 1 mois, restant normaux jusqu'au 24ème mois de traitement. Cependant, on n'avait à cette époque pas encore comparé l'efficacité de l'hydroxycobalamine à celle de la cyanocobalamine (CNCbl).
En effet, les deux formes stables de vitamine B12 sont la CNCbl et l'OHCbl. Elles ont longtemps été indifféremment employées pour traiter ces enfants dans les années 1980 et 1990. Une étude américaine de 1997 menée par ANDERSSON *et al.* [2] a clairement fait le point sur la question. Ils ont mesuré les taux urinaires d'acide méthylmalonique et l'homocystéinémie ainsi que l'évolution biométrique (taille, poids, périmètre crânien) chez 2 patients non apparentés qui recevaient initialement de la CNCbl IM, remplacée ensuite par de l'OHCbl IM.
L'introduction initiale de CNCbl a entraîné une baisse significative des taux urinaires d'acide méthylmalonique, ceux-ci restant cependant autour de 10 fois la normale. Le taux

d'homocystéine plasmatique approcha la normale chez un des patients mais resta inchangé chez l'autre.
Lors du changement de traitement par de l'OHCbl IM, les taux urinaires d'acide méthylmalonique devinrent quasiment indétectables, et les taux plasmatiques d'homocystéine restaient inférieurs à 5 nmol/ml chez les 2 patients (figures 29 et 30).

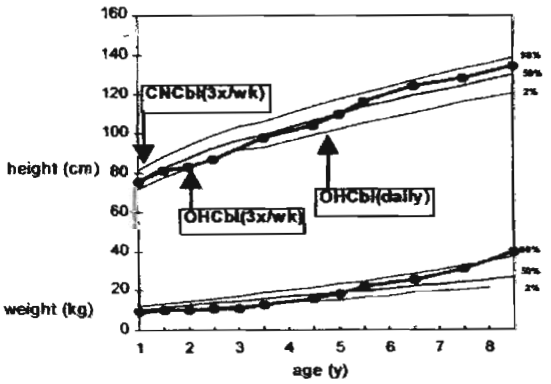
FIGURES 29 et 30. D'après ANDERSSON *et al.* [2]



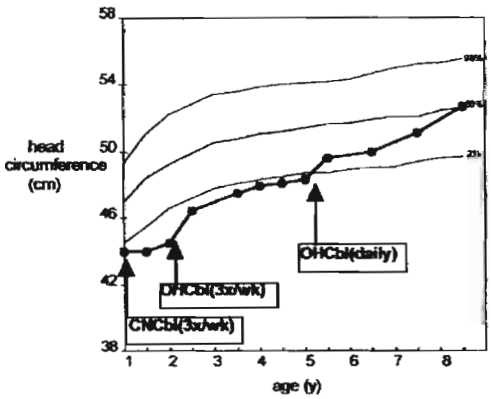
Effets métaboliques des traitements par CNCbl et OHCbl chez deux patients Cbl C . On note les taux élevés persistants des métabolites après l'initiation du traitement par CNCbl et leur décroissance après l'introduction de l'OHCbl.

Le premier patient reçut de la CNCbl pendant plus d'un an sans qu'il n'y ait d'effet patent sur son développement biométrique. Ces paramètres se normalisèrent après l'introduction d'OHCbl IM (figures 31 et 32).

FIGURES 31 et 32. D'après ANDERSSON *et al.* [2]



Taille et poids chez un patient traité par CNCbl puis OHCbl.



Périmètre crânien chez le même patient.

Au vu de ces résultats, il semble évident que la CNCbl n'a pas sa place dans le traitement du déficit en CblC et que le seul dérivé de la vitamine B12 approprié en thérapeutique demeure l'OHCbl.

L'administration orale d'OHCbl ne présente aucun intérêt *versus* l'administration intramusculaire car on sait que chez le sujet sain, le pic sérique est atteint en 4 heures après

l'ingestion, culminant à peine à 2 fois le taux de base. Le pic après injection intramusculaire se produit 24 heures après, avec un taux atteignant 20 fois le taux de base [43].

L'OHCbl, en dehors de la diminution des taux des marqueurs métaboliques, améliore également objectivement les EEG des patients atteints du déficit en CblC. Une étude menée en 2000 [4] a montré la normalisation après 13 jours de traitement, d'un EEG très pathologique initialement, en l'absence de toute thérapeutique anti-épileptique. Cette étude a par ailleurs permis de corréler linéairement les taux d'homocystéine à la durée moyenne des périodes plates (mean duration of flat periods), proposant même de faire de l'EEG un outil d'évaluation précoce de l'efficacité du traitement par OHCbl.

Nous avons évoqué à plusieurs reprises l'effet dissocié de l'OHCbl sur, d'une part l'amélioration biologique, et d'autre part l'amélioration clinique. Le cas de Nathan en est un exemple édifiant. Une étude de cohorte publiée en 1999 par ANDERSSON *et al.* [1] menée sur 8 patients suivis entre 1986 et 1997, confirme l'impression que nous avons eue à la lecture de la littérature : tous les enfants étudiés (ils relevaient tous de la forme précoce de la maladie) ont eu des taux normaux ou approchant la normale d'acide méthylmalonique et d'homocystéine après traitement par OHCbl ; les effets du traitement ont été notables sur l'évolution staturo-pondérale et du périmètre crânien ; il n'y a pas eu d'amélioration appréciable du développement psychomoteur et le retard mental était présent dans tous les cas à des degrés variables. Il n'y avait pas non plus de corrélation évidente entre les taux des métabolites et la sévérité de l'atteinte clinique.

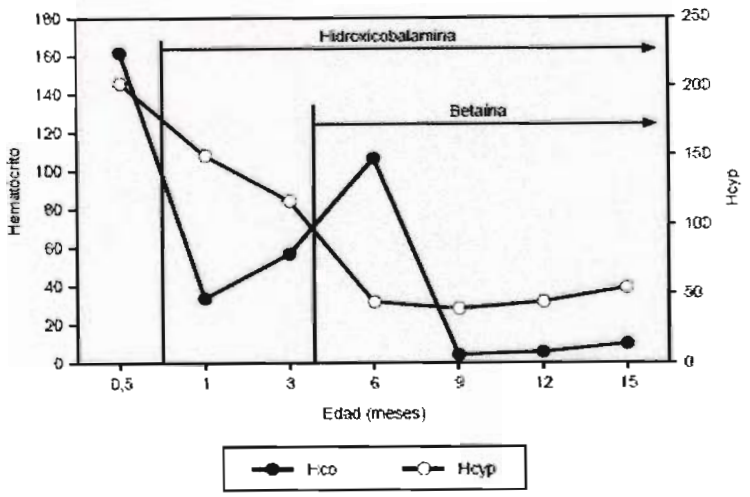
La posologie d'OHCbl IM communément admise est de 1 mg/jour en « traitement d'attaque » pendant plusieurs mois. Nous n'avons pas trouvé de données consensuelles indiquant à partir de quel moment on peut réduire cette posologie. Nathan, âgé de 6 ans à ce jour est traité actuellement avec 1mg/semaine sur les recommandations du Pr Marc TARDIEU.

2) La bétaïne.

La bétaïne anhydre (appelée aussi triméthylglycine) est utilisée comme donneur de groupe méthyl dans la réaction qui transforme l'homocystéine en méthionine. C'est par cette action qu'elle constitue le traitement de l'homocystinurie par défaut en cystathionine-synthétase. Secondairement, elle a trouvé sa place dans le traitement des déficits en cobalamine C et D. Elle se donne par voie orale à la dose de 250 mg/kg/jour.
Une première étude fut menée en 1987 par BARTHOLOMEW *et al.* [3] sur un enfant de 3 mois (âge du diagnostic) qui bénéficia dès ce moment d'un traitement associant OHCbl IM et bétaïne, pendant 3 mois. Au terme de ces 3 mois, le traitement par bétaïne fut suspendu pendant 1 mois et l'on constata une discrète élévation de l'homocystéine plasmatique ainsi qu'une diminution du taux de méthionine. A l'inverse, on tenta 1 mois plus tard de retirer le traitement par OHCbl IM, en laissant la bétaïne associée à de l'OHCbl orale : les taux d'homocystéine devinrent rapidement très élevés. Cette étude semble donc montrer que la bétaïne n'a qu'un rôle adjuvant.

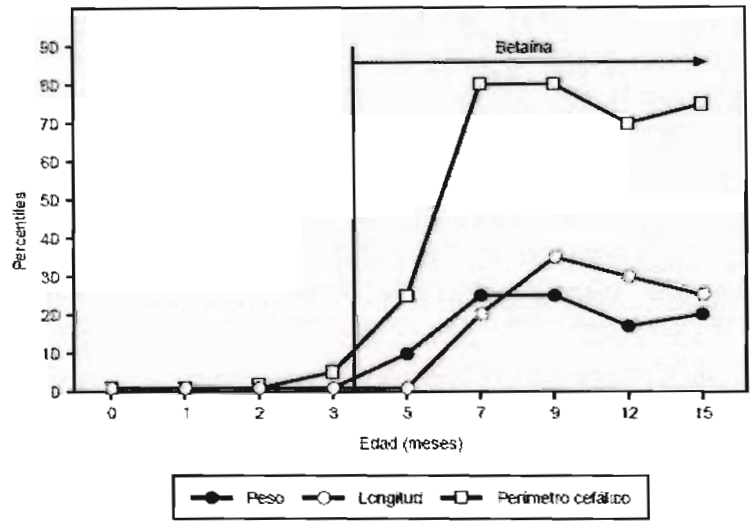
Cependant, une étude espagnole menée en 2002 par URBON ARTERO *et al.* [68] nous incite à ne pas minimiser l'importance de la bétaïne dans la prise en charge de ces patients. En effet, l'étude rapporte le cas d'un enfant traité à l'âge de 3 semaines par OHCbl IM seule, chez qui l'on introduisit la bétaïne à l'âge de 3 mois, donnant des résultats remarquables sur le plan biochimique (figure 33 page 106) et sur le plan biométrique (figure 34 page 106).

FIGURE 33. D'après URBON ARTERO *et al.* [68]



Hématocrite et homocystéine plasmatique.

FIGURE 34. D'après URBON ARTERO *et al.* [68]



Poids , taille et périmètre crâniens exprimés en percentiles.

3) La carnitine.

On sait que la carnitine réagit avec le propionyl CoA de la façon suivante :

carnitine + propionylCoA ⟶ propionyl-carnitine + CoA

Son action permet donc théoriquement d'éviter l'accumulation de propionyl CoA, et par là même celle d'acide méthylmalonique (voir figure 19 page 75). Son rôle théorique est donc évident, mais nous n'avons pas trouvé d'étude récente confirmant son efficacité dans l'indication du déficit en cobalamine C.
Sa posologie habituelle est de 100 mg/kg/jour. Elle se donne par voie orale.

4) L'acide folinique.

L'intérêt théorique réside dans l'hypothèse biochimique du « piège des folates ». Nous n'avons pas non plus trouvé d'étude récente confirmant son intérêt. En 1987, BARTHOLOMEW *et al.*[3] n'ont trouvé aucun paramètre biochimique ou clinique amélioré après son adjonction à l'OHCbl IM sur une période de 14 jours.

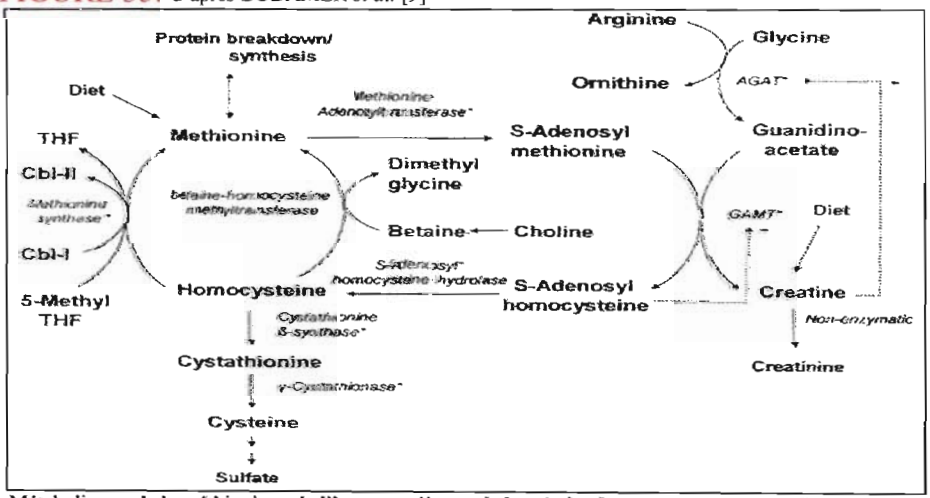
5) La créatine.

Il s'agit d'une nouvelle perspective thérapeutique étayée par une étude de 2005 [9].
Nous nous proposons ici d'en expliquer l'intérêt théorique.
Les réactions de (trans)méthylation interviennent dans des processus biologiques essentiels, comprenant le contrôle de l'expression génique, et elle joue un rôle essentiel dans la physiologie cellulaire. Les groupes méthyl labiles sont générés par des séries de réactions qui convertissent la méthionine en homocystéine. Les voies métaboliques de l'homocystéine sont les suivantes :

- reméthylation pour former de la méthionine au cours d'une réaction cobalamine (MeCbl)-dépendante et folate (méthyl-THF) dépendante.
- reméthylation pour former de la méthionine au cours d'une réaction bétaïne-dépendante.
- dégradation pour produire *in fine* des sulfates.

La plupart des groupes méthyl labiles (75 à 80%) sont utilisés à la synthèse de la créatine à partir de guanidino-acétate (GAA) au cours d'une réaction catalysée par la guanidino-acétate-méthyltransférase (GAMT).

FIGURE 35. d'après BODAMER *et al.* [9]



Métabolismes de la méthionine, de l'homocystéine et de la créatine. Les enzymes marqués d'un astérisque sont ceux pouvant présenter des déficits. Lignes pointillées : contrôle par feed-back.

Le rôle fonctionnel de cette voie métabolique de la créatine fut mis en évidence lorsque l'on étudia des patients atteints d'un déficit en GAMT. Ceux-ci se caractérisent par des anomalies neuromusculaires et sur le plan biologique par des taux abaissés de créatine et élevés de GAA. BODAMER *et al.* [9] émirent l'hypothèse que les déficits en groupes méthyl pour la réaction médiée par la GAMT pourraient expliquer la présentation neurologique similaire entre les patients Cbl C et les patients déficitaires en GAMT. Cette hypothèse les conduisit à étudier 5 patients Cbl C et de mesurer chez eux les taux de créatine et de GAA. Il en ressortit que

les taux de GAA étaient très élevés chez tous les patients alors que les taux de créatine étaient tous dans les limites de la normale (BODAMER *et al.* expliquent ces taux normaux par la méthylation résiduelle du GAA ajoutée aux apports alimentaires de créatine).
Nous avons vu plus haut que 75 à 80% des groupes méthyl générés par les voies de reméthylation sont consommés par la méthylation du GAA pour produire la créatine. Le restant (20 à 25%) est utilisé pour la méthylation d'autres molécules, dont des acides nucléiques et des histones. Il est donc concevable qu'un apport réduit de groupes méthyl puissent entraîner des troubles neurologiques sévères tels que ceux observés chez les patients Cbl C.
Le phénotype neurologique des patients Cbl C peut aussi être expliqué par les effets neurotoxiques du GAA. Ces effets sont expliqués par l'interaction du GAA avec les récepteurs GABA A, au niveau moléculaire.

Au delà de cette approche physiopathologique du tableau neurologique des déficits en Cbl C, et de l'intérêt potentiel du dosage du GAA comme marqueur de l'évolution de la maladie, BODAMER *et al.* suggèrent qu'une supplémentation par de la créatine à 200 mg/kg/jour peut être bénéfique, car la synthèse du GAA est étroitement régulée par la créatine, par une inhibition de type feed-back (voir figure 35).

6) La diète protéique.

Un régime pauvre en méthionine, valine, isoleucine et thréonine a pour but de réduire le flux des acides aminés dans la voie métabolique de l'acide méthylmalonique [62], afin d'en réduire sa synthèse. Cependant, on peut craindre que des apports réduits en méthionine n'aggravent l'hypométhioninémie inhérente au déficit en MeCbl, l'hypométhioninémie jouant un rôle potentiellement délétère sur le système nerveux central comme nous l'avons déjà vu précédemment. Nous n'avons pas trouvé de consensus dans notre revue de la littérature quant à l'indication ou non d'un tel régime à long terme.

7) Conclusion.

L'objectif clinique, essentiel (amélioration du pronostic neurologique), n'est malheureusement pas superposable à l'objectif biologique (amélioration des paramètres biochimiques et hématologiques).
Il semble évident que le traitement de référence est l'hydroxycobalamine intramusculaire (à l'exclusion de tout autre dérivé de la vitamine B12) et que la bétaïne a prouvé son efficacité à être synergique avec l'hydroxycobalamine. Le rôle de l'acide folinique et de la carnitine est plus incertain, cependant leur intérêt théorique démontré nous inciterait à les utiliser, dans une démarche « maximaliste » offrant le plus de chances possibles aux enfants atteints.
Enfin, la créatine constitue un espoir thérapeutique depuis 2005 mais n'a pas fait l'objet, à notre connaissance, de nouvelles publications depuis celle de BODAMER *et al.*[9]

IX- Résumé clinique et biologique du cas étudié.

Nous rappelons ici les principaux faits cliniques et biologiques qui ont marqué l'histoire de Nathan.

Squelette et morphologie : cassure de la courbe de périmètre crânien à 8 mois, plagiocéphalie.

Ophtalmologie : rétinite pigmentaire.
acuité visuelle altérée.
strabisme.

Appareil digestif : difficultés d'alimentation.

Système nerveux : infirmité motrice cérébrale.
hypotonie.
retard mental.
convulsions.
retard de myélinisation.

Biochimie : hypo-amino-acidémie généralisée.
acidémie et acidurie méthylmaloniques.
homocystéinémie et homocystinurie.
pic de disulfure de cystéine-homocystéine.
hypométhioninémie.
élévation de la taurine et de la glycine sanguines.
pic de méthyl-citrate.

L'évolution de Nathan sur les plans neurologique et ophtalmologique est conforme à ce que nous avons relevé dans la littérature , en revanche il faut noter l'absence totale de troubles hématologiques .

CONCLUSION.

Le déficit en cobalamine C recouvre un grand nombre de symptômes qui touchent principalement le système nerveux, constituant toute la gravité de la maladie.
Les mécanismes physiopathologiques sont multiples mais procèdent principalement de deux phénomènes : l'accumulation de métabolites toxiques (acide méthylmalonique et homocystéine) et l'altération de la synthèse de molécules complexes comme l'ADN. L'atteinte parfois ubiquitaire de l'organisme trouve peut-être son fondement dans l'anomalie de la réaction intramitochondriale médiée par l'adénosylcobalamine, l'un des deux cofacteurs anormaux dans le déficit en cobalamine C.
La forme précoce et la forme tardive, phénotypiquement très différentes présentent un groupe de complémentation commun. En revanche, on constate des phénotypes souvent très voisins entre cobalamine C et cobalamine D, alors que leurs groupes de complémentation sont distincts. Ce paradoxe trouvera probablement son explication lorsque les locus géniques seront identifiés et que l'étude de la régulation de l'expression génique sera rendue possible.
Malgré ces incertitudes, le déficit en cobalamine C reste accessible à un traitement qui, s'il n'est pas à la hauteur de toutes nos espérances, contribue à améliorer le pronostic y compris neurologique de ces patients, et ce d'autant plus qu'il sera institué précocement. Ainsi ,dans un contexte de suspicion de maladie métabolique , devant l'association d'une atteinte neurologique et de signes hématologiques (anémie macrocytaire) ,il convient de débuter immédiatement un traitement par hydroxycobalamine , avant même les résultats des études de complémentation.
Le déficit en cobalamine C fait partie des maladies héréditaires du métabolisme dépistables. Nous rappelons ici que devant leurs présentations très souvent non spécifiques, en l'absence de cause immédiate évidente (infectieuse, obstétricale), le screening métabolique doit faire partie des examens de routine pour le clinicien.
L'étude de cette maladie nous rappelle aussi que les maladies héréditaires du métabolisme ne sont pas l'apanage du nouveau-né ou du nourrisson, mais qu'elles se révèlent aussi chez le grand enfant, l'adolescent ou l'adulte, sous un mode initial parfois trompeur, comme un tableau psychiatrique par exemple.
Le déficit en cobalamine C demeure l'anomalie du métabolisme intracellulaire de la vitamine B12 la plus fréquemment rencontrée.

BIBLIOGRAPHIE .

1 – ANDERSSON HC., MARBLE M., SHAPIRA E. ; Long-term outcome in treated combined methylmalonic acidemia and homocystinemia ; Genetics in Medicine, 1999, 1 (4) ; pp 146-150.

2 – ANDERSSON HC., SHAPIRA E. ; Biochemical and clinical response to hydroxocobalamin versus cyanocobalamin treatment in patients with methylmalonic acidemia and homocystinuria (Cbl C) ; The Journal of Pediatrics, 1998, 132 (1) ; pp 121-124.

3 – BARTHOLOMEW DW., BATSHAW ML., ALLEN RH., ROE CR., ROSENBLATT D., VALLE DL., FRANCOMANO CA. ; Therapeutic approaches to cobalamin C methylmalonic acidemia and homocystinuria ; The Journal of Pediatrics, 1988, 112 (1) ; pp 32-39.

4 – BELLIENI CV., FERRARI F., DE FELICE C., BAGNOLI F., CIONI M., FARNETANI M., GATTI MG., BUONOCORE G. ; EEG in assessing hydroxycobalamin therapy in neonatal methylmalonic aciduria with homocystinuria ; Biology of the Neonate, 2000 ; 78 (4), pp 327-330.

5 – BELLINI C., CERONE R., BONACCI W., CARUSO U., MAGLIANO CP., SERRA G., FOWLER B., ROMANO C. ; Biochemical diagnosis and outcome of 2 years treatment in a patient with combined methylmalonic aciduria and homocystinuria ; European Journal of Pediatrics, 1992, 151 (11) ; pp 818-820.

6 – BIANCHERI R., CERONE R., ROSSI A., SCHIAFFINO MC., CARUSO U., MINNITI G., PERRONE MV., TORTORI-DONATI P., VENESELLI E. ; Early-onset Cobalamin C/D deficiency : epilepsy and electroencephalographic features ; Epilepsia, 2002, 43 (6) ; pp 616-622.

7 – BIANCHERI R., CERONE R., SCHIAFFINO MC., CARUSO U., VENESELLI E., PERRONE MV., ROSSI A., GATTI R. ; Cobalamin C/D deficiency : clinical, neurophysiological and neuroradiologic findings in 14 cases ; Neuropediatrics, 2001, 32 (1) ; pp 14-22.

8 – BODAMER OA., ROSENBLATT DS., APPEL SH., BEAUDET AL. ; Adult-onset combined methylmalonic aciduria and homocystinuria (Cbl C) ; Neurology, 2001, 56 ; p 1113.

9 – BODAMER OA., SAHOO T., BEAUDET AL., O'BRIEN WE., BOTTIGLIERI T., STOCKLER-IPSIROGLUS S., WAGNER C., SCAGLIA F.; Creatine metabolism in combined methylmalonic aciduria and homocystinuria ; Ann Neurol, 2005, 57 (4) ; pp 557-560.

10 – BRANDSTETTER Y., WEINHOUSE E., SPLAINGARD ML., TANG TT.; Cor pulmonale as a complication of methylmalonic academia and homocystinuria (Cbl – C type); Am J Med Genet, 1990, 36 (2) ; pp 167-171.

11 – BRUNELLI SM., MEYERS KE., GUTTENBERG M., KAPLAN P., KAPLAN BS. ; Cobalamin C deficiency complicated by an atypical glomerulopathy ; Pediatric Nephrology, 2002, 17 (10) ; pp 800-803.

12 – BURTIS CA., ASHWOOD ER. ; Tietz Textbook of Clinical Chemistry ; 5è edition ; Philadelphia , Elsevier-WB Saunders , 2000 , 910 pages .

13 – BUSSIERES JF., LAVOIE A., PROST S. ; Pharmacothérapie des erreurs innées du métabolisme ; Pharmactuel, 2004, 37 (5) ; pp 247-255.

14 – CARMEL R., RASMUSSEN K., JACOBSEN DW., GREEN R. ; Comparison of the deoxyuridine suppression test with serum levels of methylmalonic acid and homocysteine in mild cobalamin deficiency ; British Journal of Haematology, 1996, 93 (2) ; pp 311-318.

15 – CERONE R., BARBANO G., MARITANO L., PERFUMO F., CARUSO U., GUSMANO G., ROMANO C. ; Syndrome hémolytique et urémique néonatal, acidurie méthylmalonique et homocystinurie par déficit intracellulaire de la vitamine B 12 ; Archives de Pédiatrie, 1994 ; 1 (8) ; pp 762-764.

16 – CERONE R., SCHIAFFINO MC., CARUSO U., GATTI R. ; Facial anomalies in combined methylmalonic aciduria and homocystinuria ; Am J Med Genet, 1999, 86 (2) ; pp 124-129.

17 – CHADEFAUX-VEKEMANS B., ROLLAND MO., LYONNET S.,RABIER D., DIVRY P., KAMOUN P. ; Prenatal diagnosis of combined methylmalonic aciduria and homocystinuria (cobalamin C or D mutant) ; Prenatal Diagnosis, 1994, 14 (5) ; pp 417-418.

18 – CHENEL C., WOOD C., GOURRIER E., ZITTOUN J., CASADEVALL I., OGIER H., syndrome hémolytique et urémique néonatal, acidurie méthylmalonique et homocystinurie par déficit intracellulaire de la vitamine B 12 ; Archives Françaises de Pédiatrie, 1993 ; 50 (9) ; pp 749-754.

19 – COGAN DG., SCHULMAN J., PORTER RJ., MUDD SH. ; Epileptiform ocular movements with methylmalonic aciduria and homocystinuria ; American Journal of Ophthalmology, 1980, 90 (2) ; pp 251-253.

20 – ELLAWAY C., CHRISTODOULOU J., KAMATH R., CARPENTER K., WILCKEN B. ; The association of protein-losing enteropathy with cobalamin C defect ; Journal of Inherited Metabolic Diseases, 1998 , 21(1) ; pp 17-22.

21 – ENNS JM., BARKOVICH AJ., ROSENBLATT DS., FREDERICK DR., WEISIGER K., OHNSTAD C., PACKMAN S. ; Progressive neurological deterioration and MRI changes in Cbl C methylmalonic acidemia treated with hydroxocobalamin ; Journal of Inherited Metabolic Diseases, 1999, 22 (5) ;
pp 599-607.

22 – FENTON WA., ROSENBERG LE. ; Inherited disorders of cobalamin transport and metabolism. In : The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, sous la direction de SCRIVER CR., BEAUDET AL., SLY WS., VALLE D. ; Seventh edition ; New York, Mc Graw-Hill, Inc-Health Professions Division, 1995, 4605 pages ; pp 3129-3149.

23 – FOWLER B. ; Genetic defects of folate and cobalamin metabolism ; European Journal of Pediatrics, 1998, volume 157, suppl. 2 ; pp 60-66.

24 – FRANCIS PJ., CALVER DM., BARNFIELD P., TURNER C., DALTON RN., CHAMPION MP. ; An infant with methylmalonic aciduria and homocystinuria (Cbl C) presenting with retinal haemorrhages and subdural haematoma mimicking non-accidental injury ; European Journal of Pediatrics, 2004, 163 (7) ; pp 420-421.

25 – GAROVIC-KOCIC V., ROSENBLATT DS. ; Methionine auxotrophy in inborn errors of cobalamin metabolism ; Clinical and Investigative Medicine, 1992, 15 (4) ; pp 395-400.

26 – GARROD AE. ; The incidence of alkaptonuria : a study in chemical individuality ; The Lancet, 1902, vol. ii ; pp 1616-1620.

27 – GERAGHTY MT., PERLMAN EJ., MARTIN LS., HAYFLICK SJ., CASELLA JF. , ROSENBLATT DS., VALLE D. ; Cobalamin C defect associated with haemolytic-uremic syndrome ; The Journal of Pediatrics, 1992, 120 (6) ; pp 934-937.

28 – GOLD R., BOGDAHN U., KAPPOS L., TOYKA KV., BAUMGARTNER ER., FOWLER B., WENDEL U. ; Hereditary defect of cobalamin metabolism (homocystinuria and methylmalonic aciduria) of juvenile onset ; J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1996 ; 60 (1) ; pp 107-108.

29 – GRAVEL RA., MAHONEY MJ., RUDDLE FH., ROSENBERG LE. ; Genetic complementation in heterokaryons of human fibroblasts defective in cobalamin metabolism ; Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA, 1975, 72 (8) ; pp 3181-3185.

30 – GREITZ D., GREITZ T. ; The pathogenesis and hemodynamics of hydrocephalus : proposal for a new understanding ; Int J Neuroradiol, 1997 ; 3 ; pp 367-375.

31 – HANSEN M. ; Cobalamin-binding proteins in human blood. In : GUEANT JL, NICOLAS JP (eds) ; Cobalamin and related binding proteins in clinical nutrition. Amsterdam, Elsevier, 1990 ; pp 69-79.

32 – HARDING CO., PILLERS DA., STEINER RD., BOTTIGIERI T., ROSENBLATT DS., DEBLEY J., MICKAEL GIBSON K. ; Potential misdiagnosis due to lack of metabolic derangement in combined methylmalonic aciduria/hyperhomocysteinemia (Cbl C) in the neonate ; Journal of Perinatology, 2003, 23 (5) ; pp 384-386.

33 – HEINEMANN MK., TOMASKE M., TREFZ FK., BOSK A., BADEN W., ZIEMER G.; Ventricular septal defect closure in a neonate with combined methylmalonic aciduria/homocystinuria ; Annals of Thoracic Surgery, 2001, 72 (4) ; pp 1391-1392.

34 – HOWARD R., FRIEDEN IJ., CRAWFORD D., Mc CALMONT T., LEVY ML., ROSENBLATT DS., SWEETMAN L., GOODMAN SI., OHNSTAD C., HART K., BERRIOS M., PACKMAN S. ; Methylmalonic acidemia, cobalamin C type, presenting with cutaneous manifestations ; Archives of Dermatology, 1997, 133 (12) ; pp 1563-1566.

35 – HUEMER M., SIMMA B., FOWLER B., SUORMALA T., BODAMER OA., SASS JO. ; Prenatal and postnatal treatment in cobalamin C defect ; The Journal of Pediatrics , 2005, vol. 147 , issue 4 ; pp 469-472 .

36 – KAPADIA CR. ; Vitamin B12 in health and disease : part I – inherited disorders of function, absorption and transport ; Gastroenterologist, 1995, 3 (4) ; pp 329-344.

37– KIND T., LEVY J., LEE M., KAICKER S., NICHOLSON JF., KANE SA., STEVEN A; Cobalamin C disease presenting as hemolytic-uremic syndrome in the neonatal period ; Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 2002, 24 (4) ; pp 327-329.

38 – LE GRUSSE J., WATIER B. ; Les vitamines, données biochimiques, nutritionnelles et cliniques ; Neuilly-sur-Seine, Laboratoires ROCHE NICHOLAS SA, 1995, 2ème édition.

39 – LEVY HL., MUDD SH., SCHULMAN JD., DREYFUS PM., ABELES RH. ; A derangement in B12 metabolism associated with homocystinemia, cystathioninemia, hypomethioninemia and methylmalonic aciduria ; Am J Med, 1970 ; 48 ; pp 390–397.

40 – LINDSTRAND K., STAHLBERG KG. ; On vitamin B 12 forms in human plasma ; Acta Med Scand, 1963 ; 174 : 665.

41 – MAC CULLY KS. ; Homocystinuria, arteriosclerosis, methylmalonic aciduria, and methyltransferase deficiency : a key case revisited ; Nutr Rev, 1992, 50 (5) ; p 155.

42 – MAMLOK RJ., ISENBERG JN., RASSIN DK., NORCROSS K., TALLAN HH. ; A cobalamin defect with homocystinuria, methylmalonic aciduria and macrocytic anemia ; Neuropediatrics, 1986, 17 (2) ; pp 94-99.

43 – MAZINGUE épouse MONTAGUTELLI SD. ; Acidurie méthylmalonique avec homocystinurie : revue de 21 cas ; 97 pages ; Th. ; médecine : Grenoble : 1990 ; n° 5142.

44 – MELLMAN I., WILLARD HF., ROSENBERG LE. ; Cobalamin binding and cobalamin-dependent enzyme activity in normal and mutant human fibroblasts ; J Clin Invest, 1978 ; 62 ; pp 952-960.

45 – MERINERO B., PEREZ-CERDA C., GARCIA MJ., CHADEFAUX-VEKEMANS B., KAMOUN P., TONETTI C., ZITTOUN J., JAKOBS C., UGARTE M. ; Reliability of biochemical parameters used in prenatal diagnosis of combined methylmalonic aciduria and homocystinuria ; Prenatal Diagnosis, 1998, 18 (9) ; pp 947-952.

46 – MITANCHEZ D., VALAYANNOPOULOS V. ; Urgences métaboliques néonatales ; Archives de Pédiatrie, 2003, 10 (supp ;1) ; pp 40s-42s.

47 – MITCHELL GA., WATKINS D., MELANCON SB., ROSENBLATT DS., GEOFFROY G., HOMSY MB., DALLAIRE L. ; Clinical heterogeneity in cobalamin C variant of combined homocystinuria and methylmalonic aciduria ; The Journal of Pediatrics, 1986, 108 (3) ; pp 410-415.

48 – NAVARRO J., VIDAILHET M. ; Vitamine B12. In : Traité de Nutrition Pédiatrique, sous la direction de RICOUR C., GOULET O., GHISOLFI J., PUTET G. ; Paris, Vigot-Maloine, 1995, 1120 pages.

49 – NIAUDET J. ; Syndrome hémolytique et urémique chez l'enfant ; Encyclopédie Médico-Chirurgicale ; Paris, Elsevier, 2004 (article sur internet) ; 4-084-D-15.

50 – PARVY P., BARDET J., CHADEFAUX-VEKEMANS B., RABIER D., GASQUET M., AUPETIT J., KAMOUN P. ; Free amino acids in amniotic fluid and the prenatal diagnosis of homocystinuria with methylmalonic aciduria ; Clinical Chemistry, 1995, 41(11) ; pp 1663-1664.

51 – PATTON N., BEATTY S., LLOYD IC., WRAITH JE. ; Optic atrophy in association with cobalamin C disease ; Ophthalmic Genetics, 2000, 21 (3) ; pp 151-154.

52 – POGGI- TRAVERT F., JOUVET P., MARTIN D., BILLETTE DE VILLEMEUR T., SAUDUBRAY JM. ; Maladies héréditaires du métabolisme à révélation néonatale ; Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Pédiatrie, 4-049-K-30, 1997 ; pp 1-15.

53 – POWERS JM., ROSENBLATT DS., SCHMITT RE., CROSS AH., BLACK JT., MOSER AB., MOSER HW., MORGAN DJ. ; Neurological and neuropathologic heterogeneity in two brothers with cobalamin C deficiency ; Annals of Neurology, 2001, 49 (3) ; pp 396-400.

54 – ROSENBERG LE., FENTON WA. ; Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. In : The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease ; New York, Mac Graw-Hill, Inc-Health Profession Division, 1989 ; pp 821-844.

55 – ROSENBLATT DS., ASPLER AL., SHEVELL MI., PLETCHER BA., FENTON WA., SEASHORE MR. ; Clinical heterogeneity and prognosis in combined methylmalonic aciduria and homocystinuria (CblC) ; Journal of Inherited Metabolic Diseases, 1997, 20 (4) ; pp 528-538.

56 – ROSENBLATT DS., COOPER BA., POTTIER A., LUE-SHING H., MATIASZUK N., GRAUER K. ; Altered vitamin B12 metabolism in fibroblasts from a patient with megaloblastic anemia and homocystinuria due to a new defect in methionine biosynthesis ; The Journal of Clinical Investigations, 1984, 74 (6) ; pp 2149-2156.

57 – ROSSI A., CERONE R., BIANCHERI R., GATTI R., SCHIAFFINO MC., FONDA C., ZAMMARCHI E., TORTORI-DONATI P. ; Early-onset combined methylmalonic aciduria and homocystinuria : neuroradiologic findings ; American Journal of Neuroradiology, 2001, 22 (3) ; pp 554-563.

58 – ROZE E., GERVAIS D., DEMERET S., OGIER de BAULNY H., ZITTOUN J., BENOIST JF., SAID G., PIERROT-DESEILLIGNY CH., BOLGERT F. ; Neuropsychiatric disturbances in presumed late-onset cobalamin C disease, ; Archives of Neurology, 2003, 60 (10) ; pp 1457-1462.

59 – RUSSO P., DOYON J., SONSINO E., OGIER H., SAUDUBRAY JM. ; A congenital anomaly of vitamin B12 metabolism : a study of three cases ; Human Pathology, 1992, 23 (5); pp 504-512.

60 – SAUDUBRAY JM. ; Acidurie méthylmalonique avec homocystinurie ; ORPHANET, mars 2004. (article sur internet). Inserm SC 11. 102, rue Didot . 75014 PARIS .

61 – SAUDUBRAY JM. , NASSOGNE MC., DE CONLAY P., TOUATI G. ; Clinical approach to inherited metabolic disorders in neonates : an overview ; Semin. Neonatal., 2002, 7 (1) ; pp 3-15.

62 – SMITH DL., BODAMER OA. ; Practical management of combined methylmalonic aciduria and homocystinuria ; Journal of Child Neurology, 2002, 17 (5) ; pp 353-356.

63 – STAHLBERG KG., RADNER S., NORDEN A. ; Liver B 12 in subjects with and without vitamin B 12 deficiency – a quantitative and qualitative study ; Scand J Haematol, 1967 ; 4 ; p 312.

64 – TICHO BH., FEIST RM., FISHMAN GA. ; Nondetectable electroretinogram in combined methylmalonic aciduria and homocystinuria ; Ann Ophtalmol, 1992, 24 (5) ; pp 180-181.

65 – TOMASKE M., BOSK A., HEIBEMANN MK., SIEVERDING L., BAUMGARTNER ER., FOWLER B., TREFZ FK. ; Cbl C/D defect combined with haemodynamically highly relevant VSD ; Journal of Inherited Metabolic Diseases, 2001, 24 (4) ; pp 511-512.

66 – TOUATI G., DELONLAY P., BARNERIAS C., BEYLER C., SAUDUBRAY JM. ; Urgences métaboliques : manifestations neurologiques et psychiatriques aiguës tardives ; Archives de Pédiatrie, 2003, 10 (supp.1) ; pp 42s-46s.

67 – TRABOULSI EI., SILVA JC., GERAGHTY MT., MAUMENEE IH., VALLE D., GREEN WR. ; Ocular histopathologic characteristics of cobalamin C type vitamin B12 defect with methylmalonic aciduria and homocystinuria ; American Journal of Ophthalomology, 1992, 113 (3) ; pp 269-280.

68 – URBON ARTERO A., ALDANA GOMEZ J., REIG DEL MORAL C., NIETO CONDE C., MERINERO CORTES B. ; Neonatal onset methylmalonic aciduria and homocystinuria : biochemical and clinical improvement with betaine therapy ; Anales Espanoles de Pediatria, 2002, 56 (4) ; pp 337-341.

69 – VAN HOVE JLK., VAN DAMME-LOMBAERTS R., GRÜNEWALD S., PETERS H., VAN DAMME B., FRYNS JP., ARNOUT J., WEVERS R., BAUMGARTNER ER., FOWLER B. ; Cobalamin disorder Cbl-C presenting with late-onset thrombotic microangiopathy ; American Journal of Medical Genetics, 2002, 111 (2) ; pp 195-201.

70 – VERROUST PJ., KOZYRAKI R. ; Cubiline : rôle physiopathologique et relations avec la mégaline ; médecine/sciences, 2003 ; 19 ; pp 337-343.

71 – WAJNER M., COELHO JC. ; Neurological dysfunction in methylmalonic academia is probably related to the inhibitory effect of methylmalonate on brain energy production ; J Inher Metab Dis, 1997 ; 20 ; pp 761-768.

72 – WILLARD HF., MELLMAN IS., ROSENBERG LE. ; Genetic complementation among inherited deficiencies of methylmalonyl-CoA mutase activity : reduced affinity of mutant apoenzyme for adenosylcobalamin ; Biochem Biophys Res Commun, 1977 ; 78 ; pp 927-934.

73 – WILLARD HF., ROSENBERG LE. ; Inborn errors of cobalamin metabolism : effect of cobalamin supplementation in culture on methylmalonyl CoA mutase activity in normal and mutant human fibroblasts ; Biochemical Genetics, 1979, 17 (1-2) ; pp 57-75.

74 – ZITTOUN J. ; Anémies macrocytaires carentielles ; Encyclopédie Médico-Chirurgicale ; Paris, Elsevier, 2002, 13-001-A-10.

75 – ZITTOUN J. ; Cobalamines : actualisation des données métaboliques, cliniques, diagnostiques et thérapeutiques ; Hématologie N°2, volume 2, 1996 ; pp 119-129.

76 – ZITTOUN J. ; Homocystéine et pathologie vasculaire ; Hématologie N°4, volume 1, 1998 ; pp 7-16.

77 – ZITTOUN J. ; Manifestations hématologiques des anomalies congénitales des folates et des cobalamines ; Revue Française des laboratoires, 1998, N°303 ; pp 45-48.

78 – ZITTOUN J. ; Matériaux nécessaires à l'édification du globule rouge . In : L'Hématologie de Bernard DREYFUS, sous la direction de BRETON-GORIUS J ., REYES F., ROCHANT H., ROSA J., VERNANT JP ; Paris, Flammarion, Médecine Sciences, 1992, 1450 pages ; pp 66-76.

RESUME DE LA THESE :

Le déficit en cobalamine C est une maladie héréditaire du métabolisme de la vitamine B12, affectant son utilisation intracellulaire. Il en résulte l'accumulation de deux métabolites toxiques : l'homocystéine et l'acide méthylmalonique.
On distingue deux formes cliniques de cette maladie selon l'âge d'apparition des premiers symptômes : les formes à révélation précoce dont le pronostic est sévère et les formes à révélation tardive (après 4 ans) qui évoluent beaucoup plus favorablement.
La gravité des formes précoces tient essentiellement à la sévérité des tableaux neurologique (leucodystrophies) et ophtalmologique (rétinite pigmentaire).
Le traitement repose principalement sur l'administration intramusculaire d'hydroxycobalamine.
Il s'agit d'une maladie autosomique et récessive dont on estime à une centaine le nombre de cas dans le monde.
Dans cette thèse, nous rapportons le cas d'un enfant atteint de la forme précoce, âgé de 6 ans aujourd'hui, que nous confrontons à une revue de la littérature.

TITLE :

COBALAMIN C DISEASE ABOUT AN EARLY-ONSET CASE.

SUMMARY :

The cobalamin C defect is an inborn error of the vitamin B12 metabolism, affecting its intracellular use. As a result there is an accumulation of two toxic metabolites : homocystein and methylmalonic acid.
Two clinical forms of this disease can be observed depending on the age at which the first symptoms appear : those forms which appear early and whose prognostic is severe and those which appear later (after the age of four) whose evolution is more favourable.
The seriousness of the early-onset forms is essentially due to the gravity of the neurological (leucodystrophies) and ophthalmic (pigmentary retinitis) signs.
Therapy is based principally on the intramuscular administration of hydroxycobalamin.
This is an autosomal recessive disease of which there are an estimated one hundred cases worldwide.
In this thesis, we shall report the case of a currently six years old child with the early-onset form of the disease, we compared this case to a review of the relevant literature.

FLEURIAU Marc – DEFICIT EN COBALAMINE C A PROPOS D'UN CAS A REVELATION PRECOCE – 118 f., 14 tabl., 35 fig.
Thèse Méd. : NANCY 2006.

SCD UHP NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

VU

POINTE-A-PITRE, le **10 mai 2006**
Le Président de Thèse

Professeur E. JANKY

NANCY, le **19 mai 2006**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur P. NETTER

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **22 mai 2006**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **J.P. FINANCE**

RESUME DE LA THESE :

Le déficit en cobalamine C est une maladie héréditaire du métabolisme de la vitamine B12, affectant son utilisation intracellulaire. Il en résulte l'accumulation de deux métabolites toxiques : l'homocystéine et l'acide méthylmalonique.
On distingue deux formes cliniques de cette maladie selon l'âge d'apparition des premiers symptômes : les formes à révélation précoce dont le pronostic est sévère et les formes à révélation tardive (après 4 ans) qui évoluent beaucoup plus favorablement.
La gravité des formes précoces tient essentiellement à la sévérité des tableaux neurologique (leucodystrophies) et ophtalmologique (rétinite pigmentaire).
Le traitement repose principalement sur l'administration intramusculaire d'hydroxycobalamine.
Il s'agit d'une maladie autosomique et récessive dont on estime à une centaine le nombre de cas dans le monde.
Dans cette thèse, nous rapportons le cas d'un enfant atteint de la forme précoce, âgé de 6 ans aujourd'hui, que nous confrontons à une revue de la littérature.

TITLE :

COBALAMIN C DISEASE ABOUT AN EARLY-ONSET CASE.

MOTS CLES :

MALADIE HEREDITAIRE DU METABOLISME
COBALAMINE (VITAMINE B12)
ACIDE METHYLMALONIQUE
HOMOCYSTEINE
FOLATES
FORMES PRECOCE ET TARDIVE

UNIVERSITE HENRI POINCARE
FACULTE DE MEDECINE
9, av Forêt de Haye
54505 Vandoeuvre-lès-Nancy Cedex