



**HAL**  
open science

## Place du médecin généraliste dans le diagnostic des troubles de la reméthylation d'apparition tardive

Adeline Regnier

► **To cite this version:**

Adeline Regnier. Place du médecin généraliste dans le diagnostic des troubles de la reméthylation d'apparition tardive. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03696059

**HAL Id: dumas-03696059**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03696059v1>**

Submitted on 15 Jun 2022

**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 CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE  
pour le  
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
par

REGNIER Adeline

Présentée et soutenue publiquement le 25 Mai 2022

**THÈSE D'ARTICLE : Troubles de la reméthylation : à propos de  
deux cas**

**Place du médecin généraliste dans le diagnostic des troubles de la  
reméthylation d'apparition tardive**

Directeur de thèse : Madame MINET-QUINARD Régine, Maître de conférence-Praticien hospitalier, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand, service de biochimie et génétique moléculaire, CHU Clermont-Ferrand.

Président du jury : Monsieur BOUVIER Damien, Professeur universitaire-Praticien hospitalier, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand, service de biochimie et génétique moléculaire, CHU Clermont-Ferrand.

Membre du jury : Monsieur BOUVIER Bruno, Médecin généraliste, Maison de santé de Saint-Pourçain-sur-Sioule.

Membre du jury : Monsieur BOUVIER Maxence, Médecin généraliste, Maison de santé de Saint-Pourçain-sur-Sioule.



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

REGNIER Adeline

Présentée et soutenue publiquement le 25 Mai 2022

**THÈSE D'ARTICLE : Troubles de la reméthylation : à propos de  
deux cas**

**Place du médecin généraliste dans le diagnostic des troubles de la  
reméthylation d'apparition tardive**

Directeur de thèse : Madame MINET-QUINARD Régine, Maître de conférence-Praticien hospitalier, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand, service de biochimie et génétique moléculaire, CHU Clermont-Ferrand.

Président du jury : Monsieur BOUVIER Damien, Professeur universitaire-Praticien hospitalier, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand, service de biochimie et génétique moléculaire, CHU Clermont-Ferrand.

Membre du jury : Monsieur BOUVIER Bruno, Médecin généraliste, Maison de santé de Saint-Pourçain-sur-Sioule.

Membre du jury : Monsieur BOUVIER Maxence, Médecin généraliste, Maison de santé de Saint-Pourçain-sur-Sioule.



## UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

---

PRÉSIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITÉ D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis  
: **DOLY** Michel  
: **TURPIN** Dominique  
: **VEYRE** Annie  
: **DULBECCO** Philippe  
: **ESCHALIER** Alain

PRÉSIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITÉ BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre  
: **FONTAINE** Jacques  
: **BOUTIN** Christian  
: **MONTEIL** Jean-Marc  
: **ODOUARD** Albert  
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ  
PREMIÈRE VICE-PRÉSIDENTE  
CHARGÉE DU PILOTAGE ET DES MOYENS  
VICE-PRÉSIDENTE CHARGÉE DE LA FORMATION  
VICE-PRÉSIDENTE CHARGÉE DE LA RECHERCHE  
DIRECTEUR GÉNÉRAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias  
  
: **FOGLI** Anne  
: **PEYRARD** Françoise  
: **PREVOST** Vanessa  
: **PAQUIS** François

## UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

---

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice  
: **CHAZAL** Jean

DOYEN  
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre  
: **ROBERT** Gaëlle

## LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

### PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BEYTOUT Jean - BOIRE Jean-Yves - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - BOUCHER Daniel - BUSSIÈRE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHAMOUX Alain - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - CITRON Bernard - CLEMENT Gilles - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques - DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - DETEIX Patrice - ESCANDE Georges - FONCK Yvette - GENTOU Claude - GLANDDIER Phyllis - IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - LAVARENNE Jeanine - LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MICHEL Jean-Luc - MONDIE Jean-Michel - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - REY Michel - RIBAL Jean-Pierre - RIGAL Danièle - ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - VEYRE Annie

### PROFESSEURS ÉMÉRITES :

MM. AUMAITRE Olivier - AVAN Paul - BAZIN Jean-Etienne - CAILLAUD Denis - DAPOIGNY Michel - DUBRAY Claude - ESCHALIER Alain - KEMENY Jean-Louis - LABBE André - LAFEUILLE Hélène - LEMERY Didier - LUSSON Jean-René - POULY Jean-Luc

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS-PRATICIENS HOSPITALIERS

### PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| M. VAGO Philippe              | Histologie-Embryologie Cytogénétique               |
| M. DURIF Franck               | Neurologie   |
| M. BOYER Louis                | Radiologie et Imagerie Médicale<br>option Clinique |
| M. CANIS Michel               | Gynécologie-Obstétrique                            |
| Mme PENAULT-LLORCA Frédérique | Anatomie et Cytologie Pathologiques                |
| M. BIGNON Yves Jean           | Cancérologie option Biologique                     |
| M. BOIRIE Yves                | Nutrition Humaine                                  |
| M. CLAVELOU Pierre            | Neurologie   |
| M. GILAIN Laurent             | O.R.L.   |
| M. LEMAIRE Jean-Jacques       | Neurochirurgie                                     |
| M. CAMILLERI Lionel           | Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire          |
| M. LLORCA Pierre-Michel       | Psychiatrie d'Adultes                              |
| M. PEZET Denis                | Chirurgie Digestive                                |
| M. SOUWEINE Bertrand          | Réanimation Médicale                               |
| M. BOISGARD Stéphane          | Chirurgie Orthopédique et Traumatologie            |
| Mme DUCLOS Martine            | Physiologie  |
| M. SCHMIDT Jeannot            | Médecine d'Urgence                                 |

|                         |  |
|-------------------------|--|
| M. BERGER Marc          | Hématologie                              |
| M. GARCIER Jean-Marc    | Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale |
| M. SOUBRIER Martin      | Rhumatologie                             |
| M. ABERGEL Armando      | Hépatologie                              |
| Mme BARTHELEMY Isabelle | Chirurgie Maxillo-Faciale                |
| M. RUIVARD Marc         | Médecine interne                         |

**PROFESSEURS DE  
1ère CLASSE**

|                          |   |
|--------------------------|---|
| M. VERRELLE Pierre       | Radiothérapie option Clinique                           |
| M. D'INCAN Michel        | Dermatologie -Vénérologie                               |
| Mme JALENQUES Isabelle   | Psychiatrie d'Adultes                                   |
| M. GERBAUD Laurent       | Epidémiologie, Economie de la Santé<br>et Prévention    |
| M. TAUVERON Igor         | Endocrinologie et Maladies Métaboliques                 |
| M. MOM Thierry           | Oto-Rhino-Laryngologie                                  |
| M. RICHARD Ruddy         | Physiologie   |
| M. SAPIN-DEFOUR Vincent  | Biochimie et Biologie Moléculaire                       |
| M. BAY Jacques-Olivier   | Cancérologie  |
| M. COUDEYRE Emmanuel     | Médecine Physique et de Réadaptation                    |
| Mme GODFRAIND Catherine  | Anatomie et Cytologie Pathologiques                     |
| M. LAURICHESSE Henri     | Maladies Infectieuses et Tropicales                     |
| M. TOURNILHAC Olivier    | Hématologie   |
| M. CHIAMBARETTA Frédéric | Ophthalmologie  |
| M. FILAIRE Marc          | Anatomie – Chirurgie Thoracique et<br>Cardio-Vasculaire |
| M. GALLOT Denis          | Gynécologie-Obstétrique                                 |
| M. GUY Laurent           | Urologie  |
| M. TRAORE Ousmane        | Hygiène Hospitalière                                    |
| M. ANDRE Marc            | Médecine Interne  |
| M. BONNET Richard        | Bactériologie, Virologie                                |
| M. CACHIN Florent        | Biophysique et Médecine Nucléaire                       |
| M. COSTES Frédéric       | Physiologie   |
| M. FUTIER Emmanuel       | Anesthésiologie-Réanimation                             |
| Mme HENG Anne-Elisabeth  | Néphrologie   |
| M. MOTREFF Pascal        | Cardiologie   |
| Mme PICKERING Gisèle     | Pharmacologie Clinique                                  |
| M. RABISCHONG Benoît     | Gynécologie-Obstétrique                                 |
| M. CHABROT Pascal        | Radiologie et Imagerie Médicale                         |
| M. DESCAMPS Stéphane     | Chirurgie Orthopédique et Traumatologie                 |
| Mme HENQUELL Cécile      | Bactériologie, Virologie                                |
| M. POMEL Christophe      | Cancérologie-Chirurgie Générale                         |

**PROFESSEURS DE  
2ème CLASSE**

|                                |                                      |
|--------------------------------|--------------------------------------|
| Mme CREVEAUX Isabelle          | Biochimie et Biologie Moléculaire    |
| M. FAICT Thierry               | Médecine Légale et Droit de la Santé |
| Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna | Pédiatrie                            |
| M. TCHIRKOV Andréi             | Cytologie et Histologie              |

|                             |   |
|-----------------------------|---|
| M. CORNELIS François        | Génétique   |
| M. LESENS Olivier           | Maladies Infectieuses et Tropicales                         |
| M. AUTHIER Nicolas          | Pharmacologie Médicale                                      |
| M. BROUSSE Georges          | Psychiatrie Adultes/Addictologie                            |
| M. BUC Emmanuel             | Chirurgie Digestive   |
| M. LAUTRETTE Alexandre      | Néphrologie Réanimation Médicale                            |
| Mme BRUGNON Florence        | Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction |
| M. ESCHALIER Romain         | Cardiologie   |
| M. MERLIN Etienne           | Pédiatrie   |
| Mme TOURNADRE Anne          | Rhumatologie  |
| M. DURANDO Xavier           | Cancérologie  |
| M. DUTHEIL Frédéric         | Médecine et Santé au Travail                                |
| Mme FANTINI Maria Livia     | Neurologie  |
| M. SAKKA Laurent            | Anatomie – Neurochirurgie                                   |
| M. BOURDEL Nicolas          | Gynécologie-Obstétrique                                     |
| M. GUIEZE Romain            | Hématologie   |
| M. POINCLOUX Laurent        | Gastroentérologie   |
| M. SOUTEYRAND Géraud        | Cardiologie   |
| M. EVRARD Bertrand          | Immunologie   |
| M. POIRIER Philippe         | Parasitologie et Mycologie                                  |
| Mme PHAM DANG Nathalie      | Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie                   |
| Mme SARRET Catherine        | Pédiatrie   |
| M. BOUVIER Damien           | Biochimie et Biologie Moléculaire                           |
| M. BUISSON Anthony          | Gastroentérologie   |
| Mme CASSAGNES Lucie         | Radiologie et Imagerie Médicale                             |
| M. GAGNIERE Johan           | Chirurgie Viscérale et Digestive                            |
| M. JABAUDON-GANDET Matthieu | Anesthésiologie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire     |
| M. LEBRETON Aurélien        | Hématologie   |
| M. MOISSET Xavier           | Neurologie  |
| M. SAMALIN Ludovic          | Psychiatrie d'Adultes                                       |
| M. THAVEAU Fabien           | Chirurgie Vasculaire  |

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

### *PROFESSEURS DE 1ère CLASSE*

|                      |                   |
|----------------------|-------------------|
| M. VORILHON Philippe | Médecine Générale |
| Mme LAPORTE          | Médecine Générale |

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

### *PROFESSEURS DE 2ème CLASSE*

Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne      Nutrition Humaine

## PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne      Médecine Générale  
M. CAMBON Benoît      Médecine Générale  
M. TANGUY Gilles      Médecine Générale  
M. BERNARD Pierre      Médecine Générale

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

### *MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE*

Mme CHAMBON Martine      Bactériologie Virologie  
Mme BOUTELOUP Corinne      Nutrition  
Mme FOGLI Anne      Biochimie Biologie Moléculaire  
Mme GOUAS Laetitia      Cytologie et Histologie, Cytogénétique

### *MAITRES DE CONFERENCES DE 1ère CLASSE*

M. MORVAN Daniel      Biophysique et Traitement de l'Image  
Mlle GOUMY Carole      Cytologie et Histologie, Cytogénétique  
M. MARCEAU Geoffroy      Biochimie Biologie Moléculaire  
Mme MINET-QUINARD Régine      Biochimie Biologie Moléculaire  
M. ROBIN Frédéric      Bactériologie  
Mlle VERONESE Lauren      Cytologie et Histologie, Cytogénétique  
M. DELMAS Julien      Bactériologie  
Mlle MIRAND Andrey      Bactériologie Virologie  
M. OUCHCHANE Lemlih      Biostatistiques, Informatique Médicale  
et Technologies de Communication  
M. LIBERT Frédéric      Pharmacologie Médicale  
Mlle COSTE Karen      Pédiatrie

Mlle AUMERAN Claire  
Mme NOURRISSON Céline  
Mme PONS Hanaë

Hygiène Hospitalière  
Parasitologie - Mycologie  
Biologie et Médecine du Développement  
et de la Reproduction

***MAITRES DE CONFERENCES DE  
2ème CLASSE***

M. COLL Guillaume  
M. GODET Thomas  
  
M. LACHAL Jonathan  
M. MOUSTAFA Farès  
M. CHENAF Chouki

Neurochirurgie  
Anesthésiologie-Réanimation et  
Médecine Péri-Opératoire  
Pédopsychiatrie  
Médecine d'Urgence  
Pharmacologie Clinique

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE  
GÉNÉRALE**

***MAITRES DE CONFERENCES DE  
1ère CLASSE***

Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène

Médecine Générale

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS**

***MAITRES DE CONFERENCES  
HORS CLASSE***

M. BLANCHON Loïc  
M. MARCHAND Fabien  
Mme VAURS-BARRIERE Catherine

Biochimie Biologie Moléculaire  
Pharmacologie Médicale  
Biochimie Biologie Moléculaire

***MAITRES DE CONFERENCES  
CLASSE NORMALE***

M. BAILLY Jean-Luc

Bactériologie Virologie

Mle AUBEL Corinne  
Mle GUILLET Christelle  
M. BIDET Yannick  
M. DALMASSO Guillaume  
M. PIZON Frank  
M. SOLER Cédric  
M. GIRAUDET Fabrice  
M. LOLIGNIER Stéphane  
Mme MARTEIL Gaëlle  
M. PINEL Alexandre

Oncologie Moléculaire  
Nutrition Humaine  
Oncogénétique  
Bactériologie  
Santé Publique  
Biochimie Biologie Moléculaire  
Biophysique et Traitement de l'Image  
Neurosciences – Neuropharmacologie  
Biologie de la Reproduction  
Nutrition Humaine

## **MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS**

Mme ESCHALIER Bénédicte  
Mme RICHARD Amélie  
M. TESSIERES Frédéric  
Mme ROUGE Laure  
Mme BERTRAND-JAROUSSE Véronique  
Mme VICARD-OLAGNE Mathilde

Médecine Générale  
Médecine Générale  
Médecine Générale  
Médecine Générale  
Médecine Générale  
Médecine Générale

## REMERCIEMENTS ET DÉDICACES

---

### Au jury ;

À Monsieur le Professeur Damier BOUVIER, nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury. Que ce travail témoigne de notre profonde estime.

Au Docteur Régine MINET-QUINARD, à l'origine de tout, pour son accompagnement brillant et chaleureux tout au long de cette thèse. Qu'elle soit aussi remerciée pour sa bienveillance, sa disponibilité permanente et pour les nombreux encouragements qu'elle m'a prodigués.

Au Docteur Bruno BOUVIER, qui nous fait l'honneur de siéger au sein de notre jury, pour sa passion inaltérable de la médecine générale et de la collectivité.

Au Docteur Maxence BOUVIER, qui nous fait l'honneur de siéger au sein de notre jury, pour son compagnonnage admirable et inoubliable.

### À ceux qui ont contribué indirectement à cette thèse ;

Au Dr. Guillaume DE GARDELLE, pour sa confiance à toute épreuve.

Au Dr. Christophe CORPELET, pour sa générosité.

Au Dr. Claire DOUILLARD, au Dr. Cécilia MARELLI et au Pr. Jean-François BENOIST pour leur soutien médical à distance.

### À mes proches ;

Au terme de ce parcours universitaire, c'est avec grande émotion et fierté que je me remémore notre histoire familiale et avec joie que j'imagine l'avenir. À ma petite famille.

À mes amis si intègres.

# TABLE DES MATIERES

---

|  |           |
|--|-----------|
| <b>LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES .....</b>                             | <b>14</b> |
| <b>LISTE DES ABRÉVIATIONS .....</b>                                    | <b>15</b> |
| <b>INTRODUCTION .....</b>  | <b>16</b> |
| 1. Généralités sur l'homocystéine .....                                | 16        |
| 1.1 Structure biochimique et normes biologiques .....                  | 16        |
| 1.2 Métabolisme .....  | 17        |
| 1.3 Dosage biologique : étapes préanalytique et analytique .....       | 19        |
| 2. Étiologies des hyperhomocystéinémies .....                          | 19        |
| 2.1 Causes physiologiques .....  | 19        |
| 2.2 Causes secondaires .....   | 20        |
| 2.2.1 Facteurs nutritionnels .....                                     | 20        |
| 2.2.2 Facteurs environnementaux .....                                  | 21        |
| 2.2.3 Facteurs pathologiques .....                                     | 21        |
| 2.3 Causes génétiques .....  | 21        |
| 2.3.1 Altération de la voie de transsulfuration .....                  | 22        |
| 2.3.2 Altération de la voie de reméthylation .....                     | 22        |
| 3. Pathogénie de l'hyperhomocystéinémie et pathologies associées ..... | 23        |
| 3.1 Pathologies cardiovasculaires .....                                | 23        |
| 3.2 Pathologies neurologiques .....                                    | 26        |
| 3.3 Pathologies gravidiques .....                                      | 26        |

|  |           |
|--|-----------|
| 3.4 Pathologies ostéoporotiques .....                                      | 27        |
| 3.5 Pathologies diabétiques .....  | 27        |
| 3.6 Pathologies ophtalmologiques .....                                     | 27        |
| <b>ARTICLE : Troubles de la reméthylation : à propos de deux cas .....</b> | <b>29</b> |
| <b>DISCUSSION GÉNÉRALE .....</b>   | <b>44</b> |
| <b>CONCLUSION .....</b>  | <b>50</b> |
| <b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>                                   | <b>51</b> |
| <b>SERMENT D'HIPPOCRATE .....</b>  | <b>58</b> |

## LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

---

### **TABLEAUX :**

**Tableau I** : Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des troubles de la reméthylation

### **FIGURES :**

**Figure 1** : Métabolisme de l'homocystéine.

**Figure 2** : Voies métaboliques impliquées dans les troubles de la reméthylation

**Figure 3** : Arbre décisionnel pour le diagnostic et la prise en charge des troubles de la reméthylation

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

---

**AFTN** : Anomalies de fermeture du tube neural  
**AHA** : American Heart Association  
**AMM** : Acide méthylmalonique  
**AVC** : Accident vasculaire cérébral  
**BHMT** : Bétaine-homocystéine méthyltransférase  
**Cbl** : Cobalamine  
**CBS** : Cystathionine  $\beta$ -synthase  
**CEI** : Chromatographie échangeuse d'ions  
**Co** : Cobalt  
**CSE** : Cystathionine  $\gamma$ -lyase  
**DMLA** : Dégénérescence maculaire liée à l'âge  
**EEG** : Électroencéphalogramme  
**E-HOD** : European network and registry for homocystinurias and methylation defects  
**GRADE** : Grading of recommendations assessment, development and evaluation  
**HAS** : Haute autorité de santé  
**HCY** : Homocystéine  
**HHCY** : Hyperhomocystéinémie  
**HTA** : Hypertension artérielle  
**IRM** : Imagerie par résonance magnétique  
**LC-MS** : Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse  
**LC-MS/MS** : Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem  
**MET** : Méthionine  
**MeCbl** : Méthyl-cobalamine  
**METHYL-THF** : 5-méthyl-tétrahydrofolate  
**METHYLENE-THF** : 5,10-méthylène-tétrahydrofolate  
**MHM** : Maladies héréditaires du métabolisme  
**MS** : Méthionine synthase  
**MTHFR** : Méthylène-tétrahydrofolate réductase  
**SAH** : S-adénosylhomocystéine  
**SAM** : S-adénosylméthionine  
**SHU** : Syndrome hémolytique et urémique  
**THF** : Tétrahydrofolate

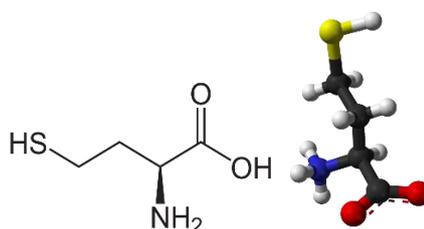
# INTRODUCTION

---

## 1. Généralités sur l'homocystéine

### 1.1 Structure biochimique et normes biologiques

L'homocystéine (HCY) est un acide aminé soufré non protéinogène possédant une fonction thiol. Il est issu de la déméthylation d'un acide aminé essentiel la méthionine (MET).

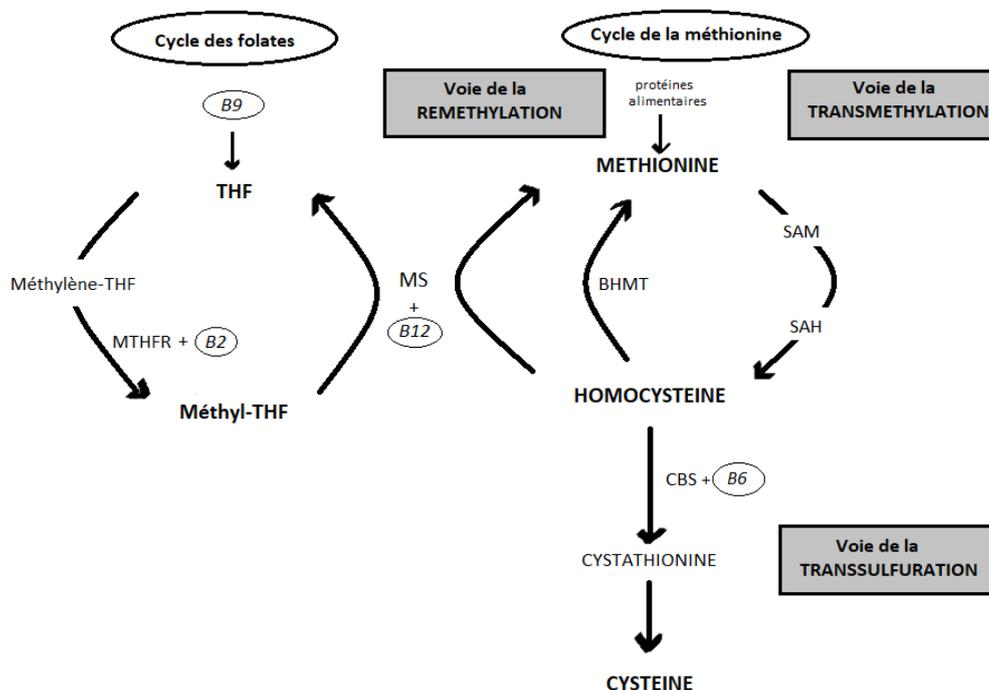


L'HCY est majoritairement présente dans le plasma sous forme oxydée (99%) dont environ 80% sous forme liée aux protéines (disulfure homocystéine-protéine), et 20% sous forme libre soit en homocystine (disulfure homocystéine-homocystéine), en disulfure mixte (disulfure homocystéine-cystéine) ou en homocystéine cyclisée (homocystéine thiolactone). Moins de 1% d'HCY circule sous forme libre réduite.

A jeun, le taux sanguin d'HCY est compris entre 5 et 15  $\mu\text{mol/L}$ . Communément, on définit trois degrés de sévérité d'hyperhomocystéinémie (HHCY) : modérée (15 à 30  $\mu\text{mol/L}$ ), intermédiaire (30 à 100  $\mu\text{mol/L}$ ) et sévère (supérieure à 100  $\mu\text{mol/L}$ ) (1).

## 1.2 Métabolisme

L'HCY est au carrefour de trois voies métaboliques (Figure 1) :



**FIGURE 1 :** Métabolisme de l'homocystéine. THF : Tétrahydrofolate, MTHFR : Méthylène-tétrahydrofolate réductase, MS : Méthionine synthase, BHMT : Bétaine-homocystéine méthyltransférase, SAM : S-adenosylméthionine, SAH : S-adenosylhomocystéine, CBS : cystathionine  $\beta$ -synthase, B2 : Vitamine B2, B6 : Vitamine B6, B9 : Vitamine B9, B12 : Vitamine B12.

- La voie de la transméthylation permet la production d'HCY à partir de la méthionine. Elle engendre la production de deux métabolites principaux : la S-adenosylméthionine (SAM) et la S-adenosylhomocystéine (SAH). La SAM est considérée comme le donneur universel de groupements méthyles (2) et participe entre autres à la méthylation de l'ADN, de l'ARN, des histones, des phospholipides, et à la synthèse de l'adrénaline, de la mélatonine, de la créatine, de la sarcosine, des polyamines etc. (2-4).

- La voie de la transsulfuration est l'unique voie de catabolisme de l'HCY qui est dégradée en cystéine sous l'action de la cystathionine  $\beta$ -synthase (CBS) puis de la cystathionine  $\gamma$ -lyase (CSE) dont le cofacteur commun est la vitamine B6. La cystéine est un substrat de la synthèse du glutathion antioxydant. Ce tripeptide est majoritairement sous forme réduite et possède un groupement thiol libre porté par la cystéine qui lui confère un rôle majeur dans la détection et la protection du stress oxydant (5).

- Les voies de la reméthylation : permettent le recyclage d'environ 50% d'HCY en MET (6). Deux voies distinctes permettent la reméthylation de l'HCY :

La première voie majeure, ubiquitaire et « vitamino-dépendante » est catalysée par la méthionine synthase (MS) dont l'activité est dépendante du cycle des folates et du métabolisme intracellulaire de la vitamine B12 (cobalamine (Cbl)). Le cycle des folates se comporte comme un donneur de groupement méthyle par le biais du 5-méthyl-tétrahydrofolate (méthyl-THF) issu du catabolisme du méthylène-tétrahydrofolate (méthylène-TFH) catalysé par la méthylène-tétrahydrofolate réductase (MTHFR). La cobalamine, après une cascade de réactions au sein du cytosol est convertie en méthyl-cobalamine (MeCbl), coenzyme de la méthionine synthase.

La deuxième voie de reméthylation de l'HCY est catalysée par la bétaine-homocystéine méthyltransférase (BHMT). Cette voie mineure de reméthylation, localisée essentiellement dans le foie, est « non vitamino-dépendante » et utilise la bétaine comme donneur de groupement méthyle.

La reméthylation de l'HCY évite son accumulation qui contrairement aux autres thiols intracellulaires (glutathion et cystéine) peut être toxique pour les cellules. En cas de déficit protéique, la voie de la reméthylation est privilégiée par rapport aux autres voies pour assurer un pool cellulaire suffisant en MET.

### **1.3 Dosage biologique : étapes préanalytique et analytique**

Il est conseillé de réaliser le dosage d'HCY à partir d'un échantillon de sang capillaire ou veineux dans un tube hépariné prélevé après au moins 6 heures de jeûne ou avant le biberon pour un nourrisson (7). Le milieu de référence étant le plasma hépariné, une centrifugation est nécessaire et doit être réalisée dans les 3 heures qui suivent le prélèvement à une température de +4°C. Après décantation, si les échantillons réfrigérés ne sont pas analysés directement ils doivent être congelés à -20°C (ou à une température inférieure) dans les 3 heures suivantes (7). Il existe plusieurs techniques de dosage de l'HCY, les principales étant la chromatographie échangeuse d'ions (CEI), la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS) ou à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS), les techniques immunoenzymatique et immunonéphélométrique (8).

## **2. Étiologies des hyperhomocystéinémies**

La prévalence de l'HHCY est estimée à 5% dans la population générale et entre 15 et 50% chez les sujets ayant une pathologie vasculaire symptomatique (9).

### **2.1 Causes physiologiques**

La concentration sanguine d'HCY est significativement plus élevée chez l'homme que chez la femme et augmente avec l'âge, ceci s'explique en partie par l'altération physiologique de la fonction rénale (10). Chez la femme, le taux d'HCY augmente à la ménopause alors qu'il baisse pendant la grossesse (11). Pour l'ensemble de ces paramètres physiologiques, les HHCY observées sont de sévérité modérée puisqu'elles ne dépassent pas 30 µmol/L.

## **2.2 Causes secondaires**

### **2.2.1 Facteurs nutritionnels**

Il s'agit de la première cause d'HHCY puisqu'environ deux tiers des HHCY modérées sont dues à des carences vitaminiques, et ceci est particulièrement vrai pour le sujet âgé (12). Les taux sanguins de vitamines B9 et B12 et à moindre degré de vitamine B6 sont inversement corrélés aux concentrations d'HCY.

La carence en folate (vitamine B9) est l'une des plus communes en Europe. Avant 1998, la prévalence de cette carence dans la population américaine s'élevait à environ 24% motivant la mise en place d'une politique de supplémentation des farines en vitamine B9 qui s'est avérée efficace puisque ce chiffre s'abaissa à moins de 1% (13). Les principales causes de carence en folate sont le déficit d'apport, l'augmentation des besoins (grossesse, hémolyse) la malabsorption (maladie inflammatoire digestive) et la prise de certains médicaments.

La carence en cobalamine (vitamine B12) concerne essentiellement le sujet âgé ; elle dépasserait 40% chez les personnes de plus de 65 ans vivant en institution (14). Il existe une nette corrélation entre les taux de vitamine B9 et B12 et celui de l'HCY chez le sujet âgé (15). Le syndrome de maldigestion des cobalamines alimentaires est une entité de plus en plus décrite ces dernières années et se place en première position au côté de la maladie de Biermer dans les causes responsables de carence en B12 et indirectement d'HHCY modérée à sévère (16,17). La prise de Metformine représente la première cause de maldigestion des cobalamines alimentaires (18).

La carence en pyridoxine (vitamine B6) est essentiellement la conséquence d'un déficit d'apport alimentaire et/ou de l'alcoolisme chronique. Elle est rarement isolée et généralement s'inscrit dans un tableau de carences multivitaminiques en particulier celles du groupe B.

### **2.2.2 Facteurs environnementaux**

La consommation de tabac (19), d'alcool (20) et de café (au-delà de 4 tasses par jour) (21) par interaction avec la vitamine B6 et les folates, ainsi que le manque d'activité physique sont connus pour augmenter de façon modérée l'homocystéinémie. Des causes iatrogéniques sont également décrites comme responsables d'HHCY modérée c'est le cas des antagonistes des folates (méthotrexate, certains antiépileptiques, sulfasalazine, triméthoprime), des antagonistes de la vitamine B6 (niacine, isoniazide, théophylline, procarbazine, penicillamine, contraceptifs oraux), des médicaments interagissant avec le métabolisme des cobalamines (metformine, oméprazole, protoxyde d'azote, cholestyramine) mais également des fibrates, des hypocholestérolémiants et de la cyclosporine (22).

### **2.2.3 Facteurs pathologiques**

Une HHCY modérée à intermédiaire est retrouvée chez 85% des insuffisants rénaux chroniques, d'une part par diminution de l'excrétion rénale d'HCY et d'autre part par altération de son métabolisme (23). D'autres pathologies comme l'hypothyroïdie (24), le diabète, le psoriasis sévère (25), l'insuffisance hépatique, les leucémies lymphoblastiques, certains cancers (seins, ovaires, pancréas etc.) peuvent être responsables d'une HHCY modérée résultant de plusieurs mécanismes comme le déficit en vitamines du groupe B et la libération d'HCY par les cellules prolifératives (26).

### **2.3 Causes génétiques**

Les HHCY métaboliques génétiques sont induites par des anomalies au niveau des gènes codants pour des enzymes impliquées dans le métabolisme de l'HCY et plus spécifiquement dans les voies de transsulfuration ou de reméthylation.

### **2.3.1 Altération de la voie de transsulfuration**

Il s'agit de l'homocystinurie congénitale dont le déficit porte sur la CBS et dont la prévalence est estimée à 1/200 000 [13]. Cette maladie se transmet sur un mode autosomique récessif avec approximativement 1% de la population générale qui est hétérozygote pour une mutation sur le gène *CBS* situé sur le chromosome 21. Il s'agit de la deuxième cause d'encéphalopathie métabolique après la phénylcétonurie. L'ajout de l'homocystinurie aux 6 maladies déjà dépistées en période néonatale en France est en cours de discussion par les experts de la filière des maladies héréditaires du métabolisme et la Haute Autorité de Santé (HAS) et devrait être mis en place en fin d'année 2022. Biologiquement, elle se traduit par une HHCY sévère (100-500  $\mu\text{mol/L}$ ) avec une méthioninémie classiquement élevée mais qui peut être normale, et des taux d'acide méthylmalonique urinaire et de vitamines B9 et B12 sanguines normaux. L'hyperhomocystinurie congénitale a été décrite pour la première fois en 1962 (27). Cliniquement, elle peut associer un retard cognitif (50% des cas), des déformations squelettiques, une luxation du cristallin et une athéromatose précoce avec des accidents vasculaires survenant avant l'âge de 30 ans chez plus de 50% des sujets homozygotes non traités.

### **2.3.2 Altération de la voie de reméthylation**

Les troubles de la reméthylation sont rares, leur prévalence et incidence réelles sont à notre connaissance inconnues. Ils sont probablement sous-estimés par défaut de diagnostic. Tous ces troubles ont en commun une répercussion sur l'activité de la méthionine synthase dont le rôle est de recycler l'HCY en MET (2). Schématiquement, on distingue trois catégories de trouble : les troubles isolés, les troubles combinés et les déficits sévères en MTHFR. La maladie se transmet sur un mode autosomique récessif. Le déficit en Cobalamine C (Cbl C) est le plus fréquent des troubles combinés de la reméthylation, son incidence est probablement plus élevée que celle précédemment estimée à 1/200 000 naissances (28). En effet, des études basées sur le

dépistage néonatal à la recherche d'un déficit en Cbl C et menées dans l'état de New-York (29) et dans la province du Shandong (Chine) (30) rapportent respectivement une incidence d'environ 1/100 000 et d'environ 1/ 3920 naissances vivantes.

En dehors du cadre nosologique des troubles de la reméthylation sus-cités, il existe pour environ 10 % de la population mondiale une mutation homozygote (C677T) aboutissant à un variant dit thermolabile de la MTHFR qui réduit son activité de 30 à 70%. L'impact de ce polymorphisme de la MTHFR sur l'HCY dépend du statut en folates associé (31,32), lorsque la folatémie est élevée (> 15,4 µmol/L) aucune interaction entre la mutation de la MTHFR et l'HCY n'est observée, à l'inverse, en cas de folatémie basse, l'HCY augmente au maximum de 25% (32,33). Les troubles de la reméthylation sont divers en terme de présentation clinique et en fonction de l'âge du patient (34,35). Les formes néonatales et chez les jeunes enfants sont les plus décrites dans la littérature du fait d'un tableau clinique bruyant, a contrario les formes dites tardives sont moins connues du fait de symptômes moins spécifiques et d'une exploration biologique qui est moins systématiquement réalisée (36–38). Ces troubles feront l'objet d'une description plus détaillée dans l'article qui constitue cette thèse.

### **3. Pathogénie de l'hyperhomocystéinémie et pathologies associées**

#### **3.1 Pathologies cardiovasculaires**

L'HCY est associée de façon indépendante et proportionnelle à la survenue de maladies cardiovasculaires occlusives, telles que : les coronaropathies, les artériopathies périphériques, les pathologies cérébrovasculaires (accident vasculaire cérébral (AVC) etc.) et les maladies thromboemboliques veineuses (39). Cependant, l'établissement d'un lien de causalité qui ferait de l'HCY un facteur de risque indépendant dans l'apparition des maladies cardiovasculaires reste encore discuté (40,41). L'HCY est associée à l'hypertension artérielle (HTA), certains

auteurs les regroupent sous le terme d'« H-hypertension » en décrivant l'effet synergique de ces deux paramètres sur l'augmentation de la mortalité globale (42,43). Plusieurs hypothèses physiopathologiques démontrent la pathogénicité de l'HHCY dans les mécanismes athérosclérotiques et thrombotiques. Le stress oxydant provenant de l'oxydation de l'HCY altère l'architecture des vaisseaux en dépolymérisant le collagène ou l'élastine et participe à la peroxydation lipidique des lipoprotéines athérogènes présentes dans l'intima. L'HHCY provoque une atteinte des cellules endothéliales, freine la libération de monoxyde d'azote, affecte la vasotonie et entraîne une croissance et une prolifération accrue des cellules musculaires lisses impliquées dans l'athérogénèse. L'HHCY favorise les mécanismes thrombotiques, notamment par altération du phénotype antithrombotique physiologique des cellules endothéliales (44,45).

Actuellement, il n'existe pas de recommandation claire concernant les indications de dépistage de l'HHCY. Les recommandations américaines publiées en 1999 dans l'American Heart Association (AHA) préconisaient un dépistage ciblé chez des patients avec des antécédents familiaux cardiovasculaires ou souffrant d'une maladie cardiovasculaire prématurée (46). Des études d'interventions publiées entre les années 2000 et 2010 (NORVIT(47), SEARCH(48), VISP(49), HOPE-2(50), etc.) n'ont pas montré de bénéfice clinique d'un traitement vitaminique en terme de réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire, malgré une diminution de plus de 20% des taux d'HCY. Ces publications ont contribué à la remise en cause de l'HHCY comme facteur de risque des maladies cardiovasculaires ne justifiant plus les indications « minimales » de dépistage de l'HHCY de l'AHA (51). En 2021, Smith et al.(52) évoquent les biais potentiels des études précédemment citées : des périodes d'études trop courtes, inclusion seulement de sujets avec des pathologies cardiovasculaires, estimation des taux sanguins d'HCY plutôt que mesure des taux réels qui étaient pour la plupart sous-estimés, enfin les données positives concernant la prévention des AVC ont été minimisées (ex : étude HOPE-2, montrant une

diminution de 25% dans la survenue d'AVC pour le groupe supplémenté en vitamines comparativement au groupe placebo). Smith et al. estiment qu'en général, il est plus sûr de considérer l'HCY comme un biomarqueur plutôt qu'un « facteur de risque » qui implique un lien de causalité et donc des évidences beaucoup plus solides. Le propos de leur revue était de lister les pathologies pour lesquelles le taux d'HCY est considéré comme un biomarqueur pronostique et de reporter les preuves qu'une diminution de ce taux peut prévenir certaines de ces maladies. Ils ont ainsi identifié plus d'une centaine de pathologies associées à une élévation de l'HCY, dont les plus communes sont les pathologies cardiovasculaires et neurologiques ainsi que celles liées au vieillissement. Ils ont également décrit cinq maladies qui pourraient être en partie prévenues par un abaissement du taux d'HCY, il s'agit des anomalies de fermeture du tube neural (AFTN), des troubles neurodéveloppementaux chez l'enfant, de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), des AVC et des pathologies neurodégénératives du sujet âgé. Ils concluent que pour tout individu adulte, un taux sanguin d'HCY supérieur ou égal à 11  $\mu\text{mol/L}$  justifie une intervention médicale pour abaisser celui-ci, notamment par la supplémentation vitaminique. L'HCY en plus d'être un biomarqueur de nombreuses pathologies serait « un guide dans la prévention des maladies ». Aussi, l'augmentation de l'HCY sanguine est associée à l'augmentation de toutes les causes de mortalité confondues (43).

Cette nouvelle approche du métabolisme de l'HCY fait émerger des stratégies innovantes dans le cadre de la médecine 3P (prédictive, préventive et personnalisée) faisant de l'HCY une cible spécifique pour l'évaluation de l'état de santé global, l'approche en médecine prédictive, l'élaboration de mesures préventives efficaces, et l'adaptation des traitements à chaque profil de patient en soins primaires, secondaires et tertiaires (52–57). Ce dernier point peut être illustré par l'actualité de la pandémie de COVID-19. Une étude a montré une relation entre la prévalence du polymorphisme C677T de la MTHFR et l'incidence et la mortalité du COVID-

19 (58). L'HCY pourrait être un biomarqueur prédictif pour identifier les patients à haut risque de formes sévères d'infection au COVID-19 (59,60). Ainsi d'après Ponti et al. (61) l'association retrouvée entre le taux d'HCY > 16 µmol/L et les pronostics les plus défavorables de COVID-19 devrait encourager des actions de prévention par la supplémentation alimentaire par des vitamines du groupe B et d'acide folique pour les patients COVID-19.

### **3.2 Pathologies neurologiques**

Des études récentes suggèrent que l'HHCY est un facteur de risque indépendant pour des pathologies neurologiques. L'HHCY est associée à de nombreuses pathologies telles que, la maladie d'Alzheimer (62), la maladie de Parkinson (63), les démences (64), l'autisme, la schizophrénie, les syndromes dépressifs sévères, les troubles bipolaires, l'épilepsie, la migraine et certaines neuropathies périphériques (65,66). La pathogénicité de l'HHCY dans la survenue des démences et de la maladie d'Alzheimer s'explique en partie par son rôle dans l'athérogénèse des vaisseaux sanguins entraînant une altération de la perfusion cérébrale (67). De plus, l'HCY se comporte comme un neurotransmetteur excitateur par compétition avec les neurotransmetteurs inhibiteurs (GABA), cette hyperexcitabilité toxique serait responsable de l'apparition de lésions microvasculaires et de l'augmentation du stress oxydant affectant ainsi la perméabilité de la barrière hématoencéphalique (68,69). Concernant la maladie de Parkinson, les cellules neuronales dopaminergiques auraient une sensibilité augmentée au stress oxydant engendré par l'HCY, d'autres hypothèses sont à l'étude pour éclaircir l'association de l'HHCY et la maladie de Parkinson (70,71).

### **3.3 Pathologies gravidiques**

L'HHCY est associée aux fausses couches à répétition, à la pré-éclampsie (72) et à l'éclampsie (73), à l'hématome rétroplacentaire, aux accidents thromboemboliques tels que les thromboses veineuses cérébrales chez les femmes enceintes (74), aux AFTN (75,76), à l'accouchement

prématuré (77) , et aux petits poids de naissance (77). L'hypothèse physiopathologique pour la majorité de ces pathologies gravidiques repose sur la dysfonction endothéliale placentaire engendrée par le stress oxydatif (78,79). Le rôle direct de l'HHCY dans les AFTN reste discuté (80). Si pour certains auteurs, l'association de l'HHCY avec les AFTN n'est que fortuite, le déficit en folate serait la cause et l'HHCY une conséquence de ce déficit, pour d'autres l'HHCY est un facteur de risque indépendant dans les AFTN (76).

### **3.4 Pathologies ostéoporotiques**

Il existe une association entre l'HHCY et la maladie ostéoporotique. Certains auteurs font de l'HHCY un facteur de risque important et indépendant de fracture ostéoporotique chez le sujet âgé (81,82). La fragilisation osseuse résulterait des destructions des liaisons du collagène par l'action de l'HHCY.

### **3.5 Pathologies diabétiques**

L'HHCY est un facteur de risque de complications cardiovasculaires chez le patient diabétique de type 2 indépendamment de l'âge ou de la fonction rénale (83,84). Il existe une association entre l'HHCY et l'insulinorésistance (85). Des données récentes montrent que la supplémentation en acide folique peut réduire le taux d'HHCY chez les patients diabétiques de type 2 et obtenir un meilleur contrôle glycémique comparativement au groupe placebo (86). L'HHCY pourrait avoir un rôle dans le risque de développer un diabète de type 2 (87), d'autres études semblent nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

### **3.6 Pathologies ophtalmologiques**

Il est établi une association entre HHCY et de nombreuses pathologies ophtalmologiques comme la rétinopathie, la cataracte, la maculopathie, l'atrophie optique, le glaucome pseudo-exfoliatif, l'artériosclérose des vaisseaux rétiniens. Le mécanisme pathogénique reposerait notamment sur l'atteinte endothéliale rétinienne, sur l'apoptose des cellules ganglionnaires

rétiniennes et de l'altération de la matrice extracellulaire consécutive au stress oxydatif (88). Enfin, l'HHCY serait un facteur de risque indépendant de DMLA (89,90).

L'HHCY peut être la conséquence de nombreux processus physiopathologiques. Les troubles de la reméthylation en représentent une infime partie, ils sont extrêmement rares et sont plutôt méconnus par la majorité des cliniciens et des biologistes. L'objectif de ce travail est de présenter à travers un article, deux cas cliniques hétérogènes sur un trouble de la reméthylation et de rapporter pour la première fois en français les dernières recommandations émises dans le cadre du projet E-HOD pour le diagnostic et le traitement des troubles de la reméthylation. Puis nous vous proposons dans la discussion une réflexion sur la place du médecin généraliste dans le diagnostic des troubles de la reméthylation d'apparition tardive.

# ARTICLE

---

## Troubles de la reméthylation : à propos de deux cas

### *Remethylation disorders : about two cases*

Marina Brailova<sup>1</sup>, Damien Bouvier<sup>1,2</sup>, Adeline Regnier<sup>3,4</sup>, Marie Szymanowski<sup>5</sup>, Vincent

Sapin<sup>1,2</sup>, Régine Minet-Quinard<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Service de biochimie et génétique moléculaire, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France

<sup>2</sup> Service de biochimie, Faculté de médecine et des professions paramédicales, Université Clermont Auvergne. CNRS UMR 6293, Inserm U1103, Clermont-Ferrand, France

<sup>3</sup> Département de médecine générale, Faculté de médecine et des professions paramédicales, Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand, France

<sup>4</sup> Maison de santé pluriprofessionnelle, Saint-Pourçain-sur-Sioule, France

<sup>5</sup> Service de pédiatrie, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France

Pour citer cet article : Brailova M, Bouvier D, Regnier A, Szymanowski M, Sapin V, Minet-Quinard R.

Remethylation disorders: about two cases. Ann Biol Clin. 2020;78(6):647-54

**Résumé.** Afin de proposer une conduite à tenir devant toute hyperhomocystéinémie, nous avons rapporté pour la première fois dans une revue française les recommandations émises dans le cadre du projet européen E-HOD pour le diagnostic et le traitement des troubles de la reméthylation. La voie de la reméthylation assure la conversion homocystéine-méthionine. Elle est liée au cycle des folates et au métabolisme intracellulaire des cobalamines. Les troubles de la reméthylation peuvent être classés en trois groupes : 1) les troubles isolés (cblD-HC, cblE, cblG) correspondant à un déficit isolé de production de la méthylcobalamine, cofacteur de la méthionine synthase ; 2) les troubles combinés (cblC, cblD-MMA/HC, cblF, cblJ) correspondant à une altération du transport et du métabolisme intracellulaire des cobalamines à l'origine d'un défaut de synthèse des deux formes fonctionnelles de la cobalamine : la méthylcobalamine et l'adénosylcobalamine, cofacteur de la méthyl-malonylCoA mutase ; 3) le déficit en méthylène-tétrahydrofolate réductase (MTHFR) qui est une anomalie du cycle des folates. Les

anomalies biologiques observées sont une hyperhomocystéinémie et une hypo-méthioninémie associées dans le cas des troubles combinés à une excrétion urinaire accrue d'acide méthylmalonique. La présentation clinique est toutefois hétérogène en fonction du trouble de la reméthylation mais aussi pour une même pathologie en fonction de l'âge. Compte tenu du nombre important de pathologies regroupées dans les troubles de la reméthylation, ce propos est illustré par seulement deux cas cliniques concernant un même déficit (déficit en MTHFR) mais de circonstances de découverte différentes : une forme néonatale et une forme tardive.

**Mots clés :** *homocystéine, cobalamines, folates, recommandations*

**Abstract.** *In order to propose a course of action to be taken in the face of any hyperhomocysteinemia, we have reported for the first time in a French journal the recommendations made within the framework of the European E-HOD project for the diagnosis and treatment of remethylation disorders. The remethylation route ensures homocysteine-methionine conversion. It is linked to the folate cycle and the intracellular metabolism of cobalamins. Remethylation disorders can be classified into three groups: 1) isolated disorders (cblD-HC, cblE, cblG) corresponding to an isolated deficit in the production of methyl cobalamin, cofactor of methionine synthase; 2) combined disorders (cblC, cblD-MMA/HC, cblF, cblJ) corresponding to an alteration of the transport and intracellular metabolism of cobalamins, which causes a defect in the synthesis of the two functional forms of cobalamin: methylcobalamin and adenosylcobalamin, a cofactor for methyl-malonylCoA mutase; 3) MTHFR deficit, an abnormality of the folate cycle. The biological anomalies observed are hyperhomocysteinemia and hypomethioninemia associated in the case of disorders combined with increased urinary excretion of methylmalonic acid. The clinical presentation is however heterogeneous according to the remethylation disorder but also for the same pathology according to the age. Given the large number of pathologies grouped together in remethylation disorders, this point is illustrated by only two clinical cases concerning the same deficit (deficit in MTHFR) but with different discovery circumstances: a neonatal form and a late form.*

**Key words:** *homocysteine, cobalamins, folates, guidelines*

## **OBSERVATION N°1**

Le premier cas concerne un nourrisson de sexe féminin âgé de 9 jours hospitalisé aux urgences pédiatriques pour des crises convulsives. Il s'agit du deuxième enfant de la famille. Concernant les antécédents familiaux on retrouve un accident vasculaire cérébral hémorragique chez sa grand-mère. La grossesse s'est déroulée sans particularité. La maman ne suit pas de régime alimentaire spécifique. L'enfant est né à terme eutrophique, son adaptation néonatale a été correcte (Apgar 9/8/9) et il a d'emblée été allaité artificiellement. Le nourrisson a été admis aux urgences pédiatriques à J9 de vie, après constatation par les parents dès le 6<sup>ème</sup> jour de mouvements anormaux héli-corporels droits puis/ou gauches ainsi que de la tête, ayant parfois duré plusieurs minutes. Il n'a pas été noté de fièvre, d'atteinte cutanée ou d'herpès. A l'arrivée aux urgences pédiatriques, des crises cloniques de courte durée ont été constatées avec un examen neurologique inter-critique sans particularité. L'électroencéphalogramme (EEG) a objectivé des pointes rythmiques associées à des ondes téta touchant les deux hémisphères suivies d'une phase d'hypo-voltage. L'enfant a également bénéficié d'un scanner cérébral injecté qui n'a relevé aucune anomalie. Il n'a pas été retrouvé d'hypotonie massive, d'hépatosplénomégalie ou de traits dysmorphiques. Ses constantes hémodynamiques et respiratoires étaient bonnes et le nourrisson n'était pas fébrile. L'enfant présentait par ailleurs une bonne croissance staturo-pondérale, sans difficulté d'alimentation. La récurrence d'épisode de clonies malgré l'introduction d'un traitement par lévétiracétam a motivé son transfert en réanimation néonatale et la mise en place d'une deuxième thérapie anticonvulsivante par phénobarbital. La réalisation d'un fond d'œil, d'une échographie cardiaque, d'échographies transfontanellaires, d'une ponction lombaire et d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale, n'ont pas objectivé d'anomalie. L'hypothèse infectieuse ayant été éliminée et devant l'absence d'argument expliquant la symptomatologie un bilan métabolique a été demandé. Celui-ci a révélé une ammoniémie, une glycémie et une lactacidémie normales. Sur le plan des

autres investigations métaboliques, les concentrations de folates érythrocytaires (1473 nmol/L, valeurs de référence : 634-1792 nmol/L) et de B12 sanguine (280.1 pmol/L, valeurs de référence : 134-461 pmol/L) étaient normales en regard de son âge. Il n'a pas été noté d'anémie, de troubles de la coagulation, d'acidose et d'excrétion d'acide méthyl-malonique dans les urines. Par contre, la présence anormale d'un pic d'homocystine et une valeur basse de méthionine (18 µmol/L, valeurs de référence : 23-35 µmol/L) sur la chromatographie d'acides aminés plasmatiques ainsi qu'une concentration anormalement élevée d'homocystéine plasmatique à 62.8 µmol/L (valeurs de référence : 5-15 µmol/L) ont fait évoquer un trouble de la méthylation. Le panel de gènes des hyperhomocystéinémies isolées a été réalisé et a mis en évidence un déficit en MTHFR. Deux variants du gène MTHFR à l'état hétérozygote (c.155G>A (p.Arg52Gln) /c.1970G>C (p.\*698Ser)), déjà rapportés dans la littérature comme étant pathologiques, ont été identifiés. Selon l'étude de ségrégation parentale, la mère est porteuse du variant c.155G>A (p.Arg52Gln) et le père du variant c.1970G>C (p.\*698Ser). Un traitement vitaminique a été instauré chez cet enfant (riboflavine Beflavine® 50 mg/j, pyridoxine Becilan® 100 mg/j et acide folinique 10 mg/j par voie orale ; hydroxocobalamine Dodecavit® 5mg/sem en injection intramusculaire et de la bétaine Cystadane® 100 mg/kg/j). Un traitement antiépileptique par lévétiracétam Keppra® (15 mg/kg 2 fois par jour) initié pendant l'hospitalisation a été poursuivi pendant 1 mois puis arrêté. La survenue de 3 crises convulsives généralisées sur fièvre a motivé la reprise d'un traitement antiépileptique de fond à base de valproate de sodium Depakine® (100 mg 2 fois par jour), L'enfant actuellement âgé de 13 mois bénéficie d'un suivi biologique (dosages sanguins d'homocystéine et de méthionine), ophtalmologique, neurologique et par un métabolicien tous les six mois. Sa croissance staturo-pondérale est harmonieuse et régulière, et son évolution neurologique et ophtalmologique (examen oculomoteur et fond d'œil normaux, absence de strabisme, de cataracte) est satisfaisante.

## OBSERVATION N°2

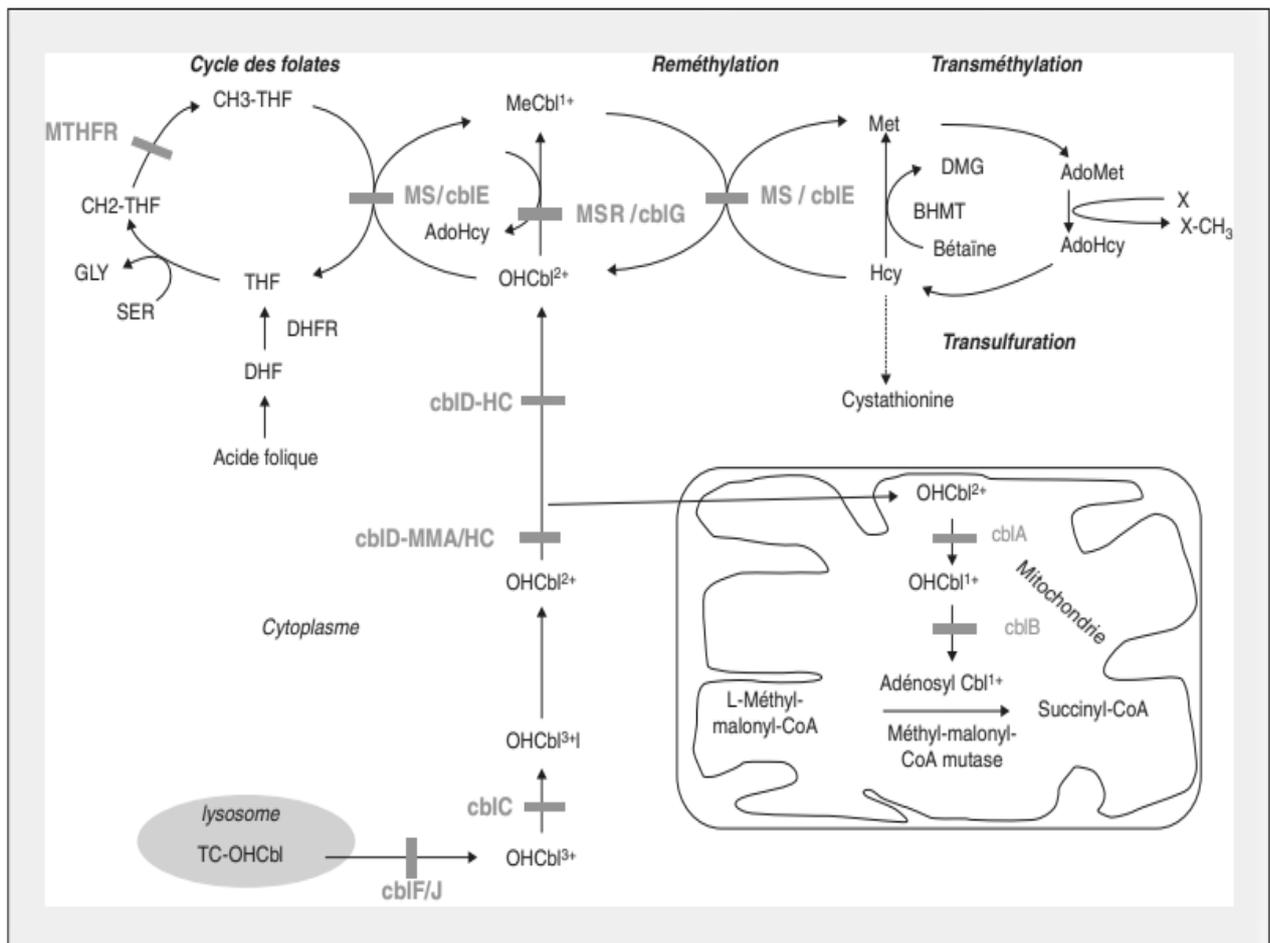
La deuxième observation concerne une patiente de 48 ans, mère de 6 enfants, aux antécédents d'éthylisme chronique. Concernant les antécédents familiaux, son frère est décédé à l'âge de 40 ans d'une encéphalopathie d'origine indéterminée avec une leuco-encéphalopathie symétrique. A l'âge de 43 ans, la patiente a été hospitalisée pour dégradation de son état physique et cognitif lié à l'intoxication éthylique. Des troubles de la marche sont alors notés et attribués à une neuropathie éthylique, bien que l'IRM encéphalique et médullaire réalisée mettent en évidence des lésions démyélinisantes des centres semi-ovales. Trois ans plus tard, la patiente est à nouveau hospitalisée pour un état de mal épileptique, l'IRM encéphalique retrouve alors des plages d'hypersignal bilatérales et symétriques péri-ventriculaires et des centres semi-ovales. A l'examen clinique, elle présente un syndrome pyramidal et des troubles sphinctériens, elle se déplace avec un déambulateur et elle présente des troubles cognitifs avec un ralentissement majeur. L'électromyogramme révèle une discrète neuropathie axonale des membres inférieurs n'expliquant pas les troubles de la marche. La ponction lombaire ne décèle pas d'hyper cellularité, ni d'hyper-protéinorachie ou de pic à l'électrophorèse des protéines. Les potentiels évoqués visuels sont normaux. L'EEG indique un tracé lent mais la patiente était traitée par diazépam. Un relai par lévétiracétam est alors initié. Le bilan biologique sanguin était négatif (sérologies infectieuses, enzymes de conversion, vitamine B12...). Le bilan neuropsychologique témoigne de troubles attentionnels sévères et d'un syndrome dysexécutif avec ralentissement psychomoteur. La patiente est alors admise dans un foyer d'accueil médicalisé. Six mois plus tard, elle est hospitalisée à nouveau pour aggravation de la parapésie avec des déplacements devenus quasiment impossibles (la marche et la station debout sont impossibles sans aide) et pour une détresse morale, familiale et sociale. La patiente est confuse et fébrile et son examen clinique démontre une spasticité majeure des membres inférieurs prédominant à gauche sans atteinte sensitive évidente. Un bilan métabolique est alors

réalisé qui révèle une hyperhomocystéinémie à 166  $\mu\text{mol/L}$  (valeurs de référence : 5-15  $\mu\text{mol/L}$ ). La chromatographie des acides aminés plasmatiques indique une méthionine à 6  $\mu\text{mol/L}$  (valeurs de référence : 23-35  $\mu\text{mol/L}$ ) et la présence d'un pic d'homocystine à 22  $\mu\text{mol/L}$ . Une carence en folates (9.3  $\text{nmol/L}$ , valeur de référence :  $> 12,1 \text{ nmol/L}$ ) associée à une concentration en vitamine B12 normale (156,7  $\text{pmol/L}$ , valeurs de référence : 134-461  $\text{pmol/L}$ ) est alors observée sans anémie macrocytaire (érythrocytes : 4.72  $\text{tera/L}$  (valeurs de référence : 3,70-4,87  $\text{tera/L}$ ), hémoglobine : 14.5  $\text{g/dL}$  (valeurs de référence : 12-16  $\text{g/dL}$ ), volume globulaire moyen : 91.1 $\text{fl}$  (valeurs de référence : 79,2-96,9  $\text{fl}$ ). Le panel de gènes des hyperhomocystéinémies a été réalisé et a mis en évidence un probable déficit en MTHFR. Deux variants du gène MTHFR à l'état hétérozygote ont été identifiés : le variant c.359G>A (p.Cysl2OTyr) dans l'exon 3 et le variant c.1853T>C (p.Leu618Pro) dans l'exon 12. Le variant c.359G>A (p.Cysl2OTyr) a été identifié avec une fréquence de 0.0004% dans la base GnomAD. Les études de bio-informatique l'identifient comme variant de signification inconnue (classe 3). Le variant c.1853T>C (p.Leu618Pro) n'a jamais été rapporté à notre connaissance, les outils de prédiction bio-informatique le classent comme possiblement délétère (classe 4). Ce résultat ne permet donc pas de conclure avec certitude à un déficit MTHFR mais compte tenu des tableaux cliniques et biologiques, cette hypothèse diagnostique peut être retenue. La mesure de l'activité enzymatique permettrait de conclure sur le caractère délétère des variants identifiés. La patiente est actuellement traitée par voie orale par baclofène Baclofène Zentiva® 30 mg/j, lansoprazole 15 mg/jour, lévétiracétam Keppra® 500 mg/j, cyanocobalamine Vitamine B12 Gerda® 1 ampoule buvable 1 mg/4ml deux fois par semaine, acide acétylsalicylique Kardegic® 75 mg/j, citrate de bétaine Cystadane® 9g/j et acide préfolique Prefolic® 15 mg/j. Compte tenu de son manque d'autonomie, la patiente est toujours hébergée dans un foyer d'accueil médicalisé. Son état clinique reste stable, il n'est pas noté d'amélioration.

## **DISCUSSION**

L'objectif de ce travail est de réaliser une synthèse sur l'ensemble des troubles de la reméthylation, afin de proposer un algorithme décisionnel aux biologistes et aux cliniciens devant toutes hyperhomocystéinémie. Cette conduite à tenir a été élaborée à partir des 32 recommandations européennes émises dans le cadre du projet *European network and registry for homocystinurias and methylation defects* (E-HOD) que nous rapportons pour la première fois dans une revue française (Tableau I).

Les troubles de la reméthylation sont des pathologies concernant la voie de la reméthylation de l'homocystéine. Cette voie métabolique assure la conversion homocystéine-méthionine (2). Elle constitue la voie majoritaire du métabolisme de l'homocystéine et se déroule dans l'ensemble des tissus de l'organisme. Les autres voies impliquées dans le métabolisme de l'homocystéine sont la voie de la transméthylation, qui permet la formation de l'homocystéine à partir de la méthionine en créant un groupe méthyl et la voie de transsulfuration qui génère de la cystathionine via la cystathionine bêta-synthase (Figure 2).



**FIGURE 2 :** Voies métaboliques impliquées dans les troubles de la reméthylation (adapté de [8]). AdénosylCbl : adénosylcobalamine, AdoHcy : adénosylhomocystéine, AdoMet : adénosylméthionine, BHMT : bétaïne-homocystéine méthyltransférase, DHF : dihydrofolate, DMG : diméthylglycine, GLY : glycine, Hcy : homocystéine, MeCbl : méthylcobalamine, Met : méthionine, MS : méthionine synthétase, MSR : méthionine synthétase réductase, MTHFR : méthylène tétrahydrofolate réductase, OHcbl : hydroxycobalamine, SER : sérine, TC-OHCbl : transcobalamine-hydroxycobalamine, THF: tétrahydrofolate

L'homocystéine est présente dans le plasma sous forme libre (20 à 30 %) et liée aux protéines (70 à 80 %) (1). Seule la fraction libre est filtrée par le rein. La concentration plasmatique de l'homocystéine totale (libre + liée) est considérée comme le reflet de son métabolisme intracellulaire (1). Le taux normal plasmatique à jeun est de 5 à 15  $\mu\text{mol/L}$ . L'hyperhomocystéinémie est considérée comme modérée entre 15 et 30  $\mu\text{mol/L}$ , intermédiaire entre 30 et 100  $\mu\text{mol/L}$  et sévère > 100  $\mu\text{mol/L}$  (91).

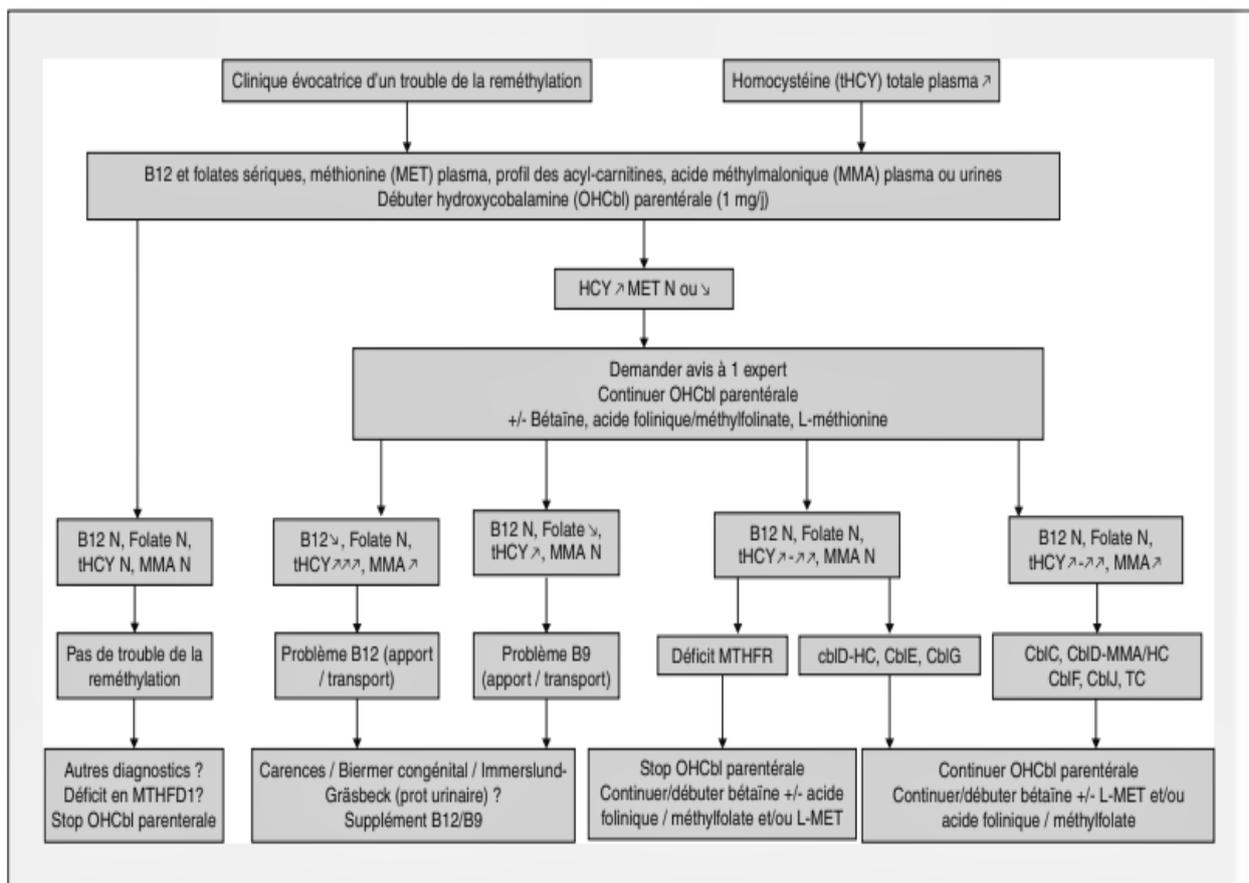
La reméthylation de l'homocystéine pour former la méthionine se fait selon deux réactions enzymatiques distinctes. La principale réaction fait intervenir deux enzymes : MTHFR, enzyme du cycle des folates et la méthionine synthase. La méthionine synthase requiert pour son activité enzymatique un cofacteur enzymatique, la méthylcobalamine, forme active de la vitamine B12. La deuxième réaction fait intervenir une enzyme hépatique, la bêtaïne-homocystéine méthyltransférase, la bêtaïne étant la molécule donneuse du groupement méthyle. Ce transfert du groupement méthyle qui permet la synthèse de la méthionine n'est donc possible qu'en présence de vitamines B9 (folate) et B12 (cobalamine). Par conséquent, les troubles de la reméthylation peuvent résulter d'un dysfonctionnement du cycle des folates ou d'une anomalie du métabolisme intracellulaire des cobalamines (2). Dans ce dernier cas, ces maladies rares correspondent à une classification par test de complémentation cellulaire (cbl-A-J, mut) et pour certaines d'entre elles (cbl-A, cbl-B) ne sont pas associées à une hyperhomocystéinémie.

Les troubles de la reméthylation peuvent être classés en trois groupes : les troubles isolés, les troubles combinés et les déficits en MTHFR. Les anomalies biologiques observées sont une hyperhomocystéinémie et une hypométhioninémie associées dans le cas des troubles combinés à une excrétion urinaire accrue d'acide méthylmalonique. Les troubles isolés correspondent à un déficit isolé de production de la méthylcobalamine, cofacteur de la méthionine synthase. Trois types de déficit ont été identifiés : cblD-HC, cblE, cblG. Le gène impliqué dans la pathologie cblD-HC code pour une protéine impliquée dans l'adressage de la cobalamine vers la méthylcobalamine. Les déficits cblG et cblE sont associés respectivement aux gènes MTR et MTRR qui codent respectivement pour la méthionine synthase et la méthionine synthase réductase (92,93). Les troubles combinés (cblC, cblD-MMA/HC, cblF, cblJ) correspondent à une altération du transport et du métabolisme intracellulaire des cobalamines à l'origine d'un défaut de synthèse des deux formes fonctionnelles de la cobalamine : la méthylcobalamine et l'adénosylcobalamine, cofacteur de la méthyl-

malonylCoA mutase. CblF et cblJ correspondent à une anomalie du relargage lysosomal des cobalamines. Ces deux groupes de complémentation résultent respectivement de la mutation des gènes LMBRD1 et ABCD4 qui codent respectivement pour les protéines du même nom (94). Le gène responsable du déficit cblC code pour la protéine MMACHC qui serait impliquée dans le transport de la cobalamine entre les protéines lysosomales LMBD1 ou ABCD4 et les enzymes responsables de la synthèse des deux cofacteurs : l'adénosyl et la méthylcobalamine (94). Le gène muté dans le déficit en cblD-MMA/HC code la protéine MMADHC impliquée dans l'adressage de la cobalamine (94). Les déficits C et D seraient aussi en rapport avec des anomalies des réductases cytosoliques (92,93). Ces réductases font passer le cobalt (Co) de la cobalamine libérée du lysosome de l'état d'oxydation  $\text{Co}^{3+}$  à  $\text{Co}^{2+}$ . Cette réduction est un préalable nécessaire à la formation de méthylcobalamine dans le cytosol et d'adénosylcobalamine dans la mitochondrie. Le déficit en MTHFR est une anomalie du cycle des folates, impliqué dans la voie de la reméthylation. L'acide folique (vitamine B9) est réduit en dihydrofolate puis en tétrahydrofolate (THF) sous l'action de la dihydrofolate réductase. Le THF est ensuite méthylyé en 5, 10-méthylène-THF, qui est lui-même réduit en 5-méthyl-THF sous l'action de la MTHFR. Le 5-méthyl-THF est le donneur de méthyle pour la synthèse de la méthionine à partir de l'homocystéine sous l'action de la méthionine synthase (80).

En cas d'hyperhomocystéinémie, afin d'identifier l'étiologie, les paramètres biochimiques à réaliser en urgence sont la concentration urinaire en acide méthylmalonique, la méthioninémie, et les concentrations sériques en folates (vitamines B9) et en cobalamine (vitamine B12). Concernant les troubles de la reméthylation, les statuts en ces deux vitamines sont généralement normaux. L'algorithme décisionnel pour le diagnostic et le traitement des patients avec un trouble de la reméthylation est décrit dans la Figure 3 et résulte des recommandations concernant le diagnostic et la prise en charge des patients présentant un trouble de la reméthylation émises dans le cadre du projet E-HOD (35). Nous rapportons pour

la première dans une revue française ces 32 recommandations issues de l'exploitation des données de la littérature par le groupe de travail selon la méthodologie GRADE « Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation ». Les 7 premières recommandations concernent les troubles de la reméthylation en général, les signes cliniques caractéristiques et les examens de laboratoire utiles au diagnostic. Les recommandations 8 à 13 se rapportent au dépistage et à l'impact du diagnostic des formes précoces, les recommandations 14 à 16 s'intéressent au suivi et aux complications (rénales, vasculaires, neurocognitives, ophtalmologiques) des troubles combinés et isolés de la reméthylation. Les recommandations 17 à 32 concernent plus spécifiquement les traitements : l'impact du traitement prénatal et la prise en charge des formes subaiguës et chroniques (Tableau I).



**FIGURE 3 :** Arbre décisionnel pour le diagnostic et la prise en charge des troubles de la reméthylation (adapté de [31])

## CONCLUSION

La voie de la reméthylation assure la conversion homocystéine-méthionine. Elle constitue la voie majoritaire du métabolisme de l'homocystéine et est étroitement liée au cycle des folates et au métabolisme intracellulaire de la cobalamine. Il est recommandé de considérer un trouble de la reméthylation en cas de symptômes neurologiques, ophtalmologiques ou hématologiques et plus spécifiquement en cas de thrombose inexplicée et/ou dégénérescence de la moelle et/ou syndrome hémolytique urémique atypique. La présentation clinique est toutefois hétérogène et différente en fonction du trouble de la reméthylation, mais aussi pour une même pathologie en fonction de l'âge. Pour les dépister, un dosage d'homocystéine totale dans le sang est préconisé. En cas d'hyperhomocystéinémie, il est alors recommandé d'évaluer rapidement le statut en folates (vitamines B9) et en cobalamine (vitamine B12), et de doser la méthionine dans le sang et l'acide méthylmalonique dans les urines afin d'identifier s'il s'agit d'un trouble isolé ou combiné de la reméthylation ou d'un déficit en MTHFR. Les analyses de génétique moléculaire sont indispensables pour confirmer le diagnostic et peuvent être associées à des mesures d'activités enzymatiques si la pathogénicité des variants identifiés n'a pas encore été démontrée.

| <b>TROUBLES DE LA REMETHYLATION</b>   |   |
|---|---|
| <b>Signes cliniques spécifiques</b>   | <b>R1 et R2.</b> Il est recommandé de considérer un trouble génétique ou acquis de la reméthylation en cas de : <ul style="list-style-type: none"><li>- symptômes neurologiques, ophtalmiques ou hématologiques</li><li>- thrombose inexplicée et/ou dégénérescence de la moelle et/ou syndrome hémolytique urémique atypique</li></ul>   |
| <b>Diagnostic biologique :</b><br>paramètres biochimiques, étude enzymatique, analyse génétique, dépistage prénatal | <b>R3.</b> Un taux élevé d'homocystéine plasmatique est un marqueur d'un trouble de la reméthylation. Il est recommandé de doser l'homocystéine totale sanguine chez des patients pour lesquels un trouble de la reméthylation est suspecté. L'échantillon de sang pour ce dosage doit être centrifugé dans l'heure et conservé à +4°C ou congelé jusqu'à l'analyse. Les méthodes d'immuno-analyse ou chromatographique sont adaptées pour ce dosage.<br><b>R4.</b> Il est recommandé de doser l'homocystéine totale et non pas l'homocystéine libre. |

|   |   |
|---|---|
|   | <p><b>R5.</b> En cas d'homocystéine totale sanguine élevée, il est recommandé, avant de débiter le traitement, d'obtenir des échantillons plasmatiques et urinaires afin de déterminer les taux d'acide méthyl-malonique, de méthionine, de vitamine B12 et de folates</p> <p><b>R6.</b> Il est recommandé de confirmer le diagnostic par des études de biologie moléculaire et/ou des tests d'activités enzymatiques sur des cultures de fibroblastes de peau (ou des lymphocytes) réalisés dans des laboratoires « de référence »</p> <p><b>R7.</b> Si un diagnostic prénatal doit être réalisé, il est recommandé d'effectuer une analyse de génétique moléculaire à partir de villosités choriales ou d'échantillons de liquide amniotique en ayant au préalable identifié les mutations chez le cas index et chez les parents.</p> |
| <b>DEPISTAGE NEONATAL</b>   |   |
| <b>Troubles combinés de la reméthylation</b>                        |   |
| <b>Résultats en terme de survie et de complications</b>             | <b>R8.</b> Il est recommandé un traitement précoce chez les patients présentant un déficit en cblC, car il améliore la survie, corrige les anomalies hématologiques et peut prévenir le SHU et l'hydrocéphalie. Toutefois, le traitement précoce est peu efficace sur les maladies ophtalmiques et a un effet non démontré sur les troubles neurocognitifs.   |
| <b>Examens biologiques*</b>   | <p><b>R9.</b> Il est recommandé chez les patients dépistés à la naissance pour un déficit en cblC, de doser la vitamine B12 sérique avant d'initier un traitement afin d'exclure une carence maternelle en vitamine B12.</p> <p><b>R10.</b> Il est recommandé d'utiliser l'acylcarnitine C3 et le ratio C3/C2 comme marqueurs primaires pour dépister les formes précoces de déficit en cblC.</p> <p><b>R11.</b> L'acylcarnitine C17 se révèle être un marqueur prometteur pour dépister les formes précoces de déficit en cblC</p> <p><b>R12.</b> Il est recommandé d'utiliser en deuxième intention l'homocystéine totale et l'acide méthyl-malonique pour améliorer la spécificité et différencier les formes précoces de déficits en cblC des autres déficits.</p>  |
| <b>Troubles isolés de la reméthylation et des déficits en MTHFR</b> |   |
| <b>Résultats en terme de survie et de complications</b>             | <b>R13.</b> Il est recommandé d'identifier et de traiter précocement avec de la bétaine les déficits en MTHFR, car un traitement pré symptomatique préviendrait les troubles neurologiques.   |
| <b>SUIVI ET COMPLICATIONS</b>                                       |   |
| <b>Troubles combinés de la reméthylation</b>                        |   |
| <b>Maladie rénale et microangiopathie</b>                           | <b>R14.</b> Il est recommandé de monitorer tous les symptômes de la maladie rénale incluant la pression artérielle sanguine chez les patients avec un trouble de la reméthylation   |

|   |  |
|---|--|
| <b>Anomalies vasculaires</b>  | <b>R15.</b> L'incidence des complications vasculaires, chez les patients avec un trouble de la reméthylation, peut être avec un traitement approprié significativement, réduite pour les formes tardives, et prévenue pour les formes précoces.  |
| <b>Troubles neurocognitifs et ophtalmiques</b>  | <b>R16.</b> Une consultation ophtalmologique est recommandée pour chaque patient nouvellement diagnostiqué pour un trouble de la reméthylation, indépendamment de son âge au moment du diagnostic et de la gravité de la maladie.  |
| <b>Troubles isolés de la reméthylation (cblD-HC, cblE, cblG)</b>  |  |
| Absence de recommandations spécifiques. Caractéristiques communes avec les troubles combinés de la reméthylation.   |  |
| <b>Déficits en MTHFR</b>  |  |
| Absence de recommandations spécifiques. Les anomalies vasculaires sont plutôt rares et généralement observées chez les adolescents ou les adultes. Les troubles neurocognitifs sont variables en fonction de l'âge. |  |
| <b>TRAITEMENT</b>   |  |
| <b>Prénatal</b>   |  |
|   | <b>R17.</b> Il est suggéré qu'un traitement maternel prénatal doit être considéré chez des femmes porteuses d'un fœtus avec un déficit en cblC prouvé  |
| <b>Forme aigüe des troubles de la reméthylation</b>   |  |
|   | <b>R18.</b> Il est recommandé d'initier rapidement un traitement avec de la cobalamine par voie parentérale chez les patients pour lesquels un déficit est suspecté.<br><br><b>R19.</b> Un traitement par la bétaine doit être mis en place dès que l'hyperhomocystéinémie associée à un taux plasmatique normal ou bas de méthionine est prouvée.<br><br><b>R20.</b> Dans des cas particuliers, une supplémentation entérale par de l'acide folinique ou de la L-méthionine doit être envisagée   |
| <b>Forme chronique : traitement à long terme des troubles isolés et combinés de la reméthylation</b>  |  |
| <b>Cobalamine</b>   | <b>R21.</b> Il est recommandé de traiter les patients avec un déficit en cblC ou avec un trouble de la reméthylation combiné à un trouble du métabolisme intracellulaire des cobalamines par de l'hydroxycobalamine par voie parentérale<br><br><b>R22.</b> La posologie initiale doit être de 1 mg/jour<br><br><b>R23.</b> La dose et la fréquence d'administration doivent être adaptées pour chaque patient. Toutefois, si des posologies croissantes améliorent les marqueurs biochimiques, les bénéfices cliniques restent à démontrer. Concernant la fréquence d'administration, qu'elle soit quotidienne ou hebdomadaire, il n'a pas été montré d'avantages de l'une sur l'autre. |

|  |  |
|--|--|
| <b>Bétaïne</b>   | <b>R24.</b> Il est recommandé de traiter les patients avec un déficit en cblC ou avec un trouble de la reméthylation combiné à un trouble du métabolisme intracellulaire des cobalamines par de la bétaïne par voie orale.<br><br><b>R25.</b> La dose doit être adaptée pour chaque patient afin d'améliorer les taux d'homocystéine total et de méthionine. |
| <b>Folates</b>   | <b>R26.</b> Les résultats n'ont pas permis de montrer un effet bénéfique ou délétère de l'acide folique ou folinique comme thérapie adjuvante chez les patients avec un déficit en cblC ou avec un trouble de la reméthylation combiné à un trouble du métabolisme intracellulaire des cobalamines   |
| <b>Lévocarnitine</b>                                       | <b>R27.</b> Les résultats n'ont pas permis de montrer un effet bénéfique ou délétère de la levocarnitine comme thérapie adjuvante chez les patients avec un déficit en cblC ou avec un trouble de la reméthylation combiné à un trouble du métabolisme intracellulaire des cobalamines   |
| <b>Restriction alimentaire</b>                             | <b>R28.</b> Un régime pauvre en protéine n'est pas recommandé chez les patients avec un déficit en cblC ou avec un trouble de la reméthylation combiné à un trouble du métabolisme intracellulaire des cobalamines   |
| <b>Supplémentation en acides aminés</b>                    | <b>R29.</b> Méthionine est essentielle chez les patients avec un trouble de la reméthylation, et son taux plasmatique doit être compris dans les valeurs physiologiques, pour y parvenir une supplémentation orale est recommandée   |
| <b>Traitement à long terme des déficits en MTHFR</b>       |  |
| <b>Bétaïne</b>   | <b>R30.</b> Un traitement précoce par la bétaïne est recommandé car il améliore les résultats cliniques et prévient les séquelles neurologiques dans les déficits en MTHFR   |
| <b>Folates</b>   | <b>R31.</b> Les études n'ont pu démontrer ou exclure un effet bénéfique ou délétère de l'acide folique ou de l'acide folinique ou du 5-CH3THF comme thérapie adjuvante pour restaurer les déficits cellulaires et cérébraux en folates dans les déficits en MTHFR.   |
| <b>Anesthésie générale et troubles de la reméthylation</b> |  |
| <b>NO</b>  | <b>R32.</b> L'utilisation de NO est contre indiqué chez des patients avec des troubles de la reméthylation.  |

**TABLEAU I :** Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des troubles de la reméthylation (d'après [31]).

\*Les recommandations R10, R11, et R12 émises pour le dépistage néonatal européen ne sont pas applicables en France en 2020 puisque ces troubles de la reméthylation ne sont pas inclus dans la liste des pathologies du programme français de dépistage néonatal.

**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

## DISCUSSION GÉNÉRALE

---

Les maladies héréditaires du métabolisme (MHM), sont la conséquence du déficit d'origine génétique d'une enzyme ou d'une protéine régulatrice impliquées dans certaines voies métaboliques. Il s'agit de maladies rares, à titre d'exemple, la revue de la littérature menée dans le cadre du projet E-HOD aboutissant aux recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des troubles de la reméthylation a porté sur moins de 400 cas à travers le monde (35). La nosologie la plus récente comprend près de 1500 MHM (95) et leur prévalence collective serait estimée à 1/2500 à 1/5000 naissances (96,97). Grâce au progrès de la prise en charge médicale, particulièrement dans le domaine de la pédiatrie, la survie et le pronostic des patients atteints de MHM se sont améliorés. L'évolution clinique plus favorable de ces patients implique la formation de médecins de l'adulte et le développement de services spécialisés en MHM. Ceci est d'autant plus vrai que la présentation clinique, les complications et les problématiques des patients adultes atteints de MHM sont différentes de celles rencontrées à un âge pédiatrique.

La réflexion engagée dans cette discussion est à notre connaissance inédite car elle porte sur la place du médecin généraliste dans le diagnostic des troubles de la reméthylation d'apparition tardive, plus particulièrement à l'adolescence et l'âge adulte. Contrairement aux troubles de la reméthylation d'apparition précoce (< 1 an) pour lesquels la sévérité et la prescription plus systématique d'un bilan métabolique rendent le diagnostic presque exclusivement hospitalier (cf observation n°1 dans l'article).

La littérature concernant les troubles de la reméthylation d'apparition tardive est pauvre. Les registres établis se sont basés sur les quelques études de cas et séries de cas ayant décrit les phénotypes des malades ainsi que la démarche diagnostique et thérapeutique (34–38,98–105). Ces travaux ont également permis de mettre en évidence des différences entre les troubles de la

reméthylation d'apparition précoce et ceux d'apparition tardive. Bien qu'ils partagent des caractéristiques communes, leur histoire naturelle est différente. Ainsi, les formes précoces se manifestent généralement par une atteinte multisystémique dominée par des troubles neurologiques sévères (microcéphalie, hydrocéphalie, hypotonie, convulsion, troubles moteurs, troubles neurocognitifs etc.), des retards de croissance, des troubles ventilatoires (apnées), des troubles ophtalmologiques (nystagmus, déficiences visuelles sévères, cécité, rétinopathie, atrophie du nerf optique etc.) associés parfois à des anomalies hématologiques (anémie mégalo-blastique, pancytopenie) (34,35,106,107). Des complications sévères peuvent survenir : thromboses inexplicables, microangiopathies (syndrome hémolytique et urémique (SHU) atypique, glomérulopathie), atteintes cardiopulmonaires (cardiomyopathie, hypertension artérielle pulmonaire) (34,35,99). A la différence des troubles de la reméthylation d'apparition précoce, les formes tardives peuvent se manifester par un unique symptôme (principalement neuropsychiatrique) ou débiter par la survenue d'un symptôme isolé plusieurs années avant l'arrivée d'un autre symptôme (103,108). Les troubles neurologiques sont également au premier plan pour les formes d'apparition tardive, mais leur présentation est différente, il s'agit plus volontiers des troubles de la marche (faiblesse des membres inférieurs et paraparésie spastique), des troubles psychiatriques et des troubles cognitifs. Les pathologies rénales et thromboemboliques sont souvent associées aux formes tardives (34,108). Le spectre des symptômes identifiés dans les formes tardives comprend : neuropathie, ataxie, spasticité, incontinence sphinctérienne, dysarthrie, encéphalopathie, faiblesse des membres inférieurs, paraparésie spastique, hémiplégie, tétraplégie, troubles convulsifs, trouble de la vigilance, troubles cognitifs, démences, troubles psychiatriques (allant de la dépression aux hallucinations visuelles et auditives), anomalies hématologiques (anémie macrocytaire, cytopénie), glomérulopathies, insuffisance rénale, événements thromboemboliques, SHU atypique, atrophie du nerf optique, rétinopathie pigmentaire (34,37,38,98,99,103,106–109).

Radiologiquement, des hyperintensités de la substance blanche à l'IRM ainsi qu'une atrophie cérébrale sont fréquemment rapportées (28,38,103,110). Contrairement aux formes d'apparition précoce pour lesquelles le délai de diagnostic est de quelques jours (34), celui des formes d'apparition tardive serait de plusieurs années (37,108). Cette errance diagnostique s'explique en partie par l'hétérogénéité et la moindre sévérité des manifestations cliniques des formes tardives mais aussi par une connaissance moindre de ces pathologies par les cliniciens.

Au vu de la diversité des manifestations pathologiques engendrées par un trouble de la reméthylation d'apparition tardive, des cliniciens autres que les pédiatres devraient envisager ce diagnostic. Il s'agit notamment des neurologues et des psychiatres mais aussi, des néphrologues, des ophtalmologues, des internistes, des hématologues, des cardiologues et des généralistes. Lorsqu'un trouble de la reméthylation est suspecté le dosage de l'Hcy doit être réalisé en première intention (35,37,38,98,99,103,108).

Nous nous sommes intéressés au rôle que les médecins généralistes pouvaient avoir dans la prise en charge des patients atteints d'un trouble de la reméthylation d'apparition tardive. Pour répondre à cette problématique, notre réflexion a porté successivement sur trois interrogations : Existe-t-il un intérêt à établir un diagnostic ? Si oui, comment le médecin généraliste peut-il contribuer au diagnostic ? Enfin, cette démarche est-elle possible en terme médico-économique ?

Il n'existe pas un intérêt mais plusieurs à établir un diagnostic de trouble de la reméthylation :

1) Pour le patient lui-même, en lui apportant un diagnostic précoce permettant de limiter cette période d'errance diagnostique responsable d'une souffrance psychologique d'autant plus

importante que les symptômes sont sévères. Les troubles psychiatriques peuvent être les seules manifestations de la maladie avec toutes les répercussions médico-sociétales qui leurs sont propres. Dans l'observation n°2, la patiente a notamment été hospitalisée pour une détresse morale, familiale et sociale. Aussi, l'initiation d'un traitement le plus précocement possible permettrait de limiter la sévérité des symptômes (ex : troubles de la marche), de diminuer l'incidence des complications graves (ex : thromboemboliques) et d'éviter des handicaps lourds (ex : handicap moteur) (34,111). La prise en charge thérapeutique des troubles de la reméthylation est décrite dans les recommandations élaborées par Huemer et al. (35). Elle a pour objectif la réduction des taux d'HCY, la normalisation de la méthionine, et éventuellement de l'AMM. En fonction du déficit enzymatique, un patient pourra recevoir certains ou l'ensemble des traitements suivants : BETAINE, HYDROXOCOBALAMINE, ACIDE FOLIQUE ou FOLINIQUE, CARNITINE. Pour certains troubles sévères d'apparition précoce, la prise en charge thérapeutique, même anténatale, ne prévient pas certaines affections neurologiques et ophtalmologiques graves (109,112). A contrario, pour les formes tardives, le traitement stabiliserait la progression de l'ensemble des symptômes voire en améliorerait quelques-uns (convulsions, troubles psychiatriques et du comportement, troubles de la marche etc.) (35,37,98,103,108,113,114). Toutefois, certaines fonctions perdues par le retard d'initiation du traitement ne pourront plus être retrouvées.

2) Pour sa famille, car s'agissant de maladies héréditaires avec un mode de transmission autosomique récessif, la découverte d'un patient atteint par un trouble de la reméthylation pourrait également bénéficier à sa fratrie. Dans l'observation n°2, le frère de la patiente est décédé à l'âge de 40 ans d'une encéphalopathie d'origine indéterminée avec une leuco-encéphalopathie, a posteriori, il nous paraît très probable que ce patient eût lui aussi un trouble de la reméthylation d'apparition tardive. De plus, les handicaps conséquents à la maladie peuvent contribuer à l'épuisement des proches.

3) Pour la société, le traitement étant peu coûteux il peut éviter des handicaps lourds et onéreux.

4) Pour la médecine, l'augmentation du nombre de diagnostics de troubles de la reméthylation aurait un effet vertueux : l'accroissement des connaissances médicales sur le sujet permettrait d'analyser d'éventuels liens entre le phénotype, le génotype, le pronostic et la réponse thérapeutique des patients atteints, d'améliorer la formation universitaire des médecins, d'augmenter le nombre de diagnostics et de se rapprocher de l'incidence réelle de la maladie.

Dans cette perspective, les médecins généralistes peuvent contribuer au diagnostic des patients présentant un trouble de la reméthylation d'apparition tardive. Compte tenu du spectre clinique de ces pathologies, le médecin généraliste en coordonnant le parcours de soin du patient et en étant l'interlocuteur principal des différents spécialistes, se positionne comme un acteur clef (115). De plus, sa connaissance du contexte familial (hérédité), sa capacité à repérer les patients en errance diagnostic et la diversité des profils de malades qu'il prend en charge sont autant d'atouts pour identifier cette population de patients. Le médecin généraliste synthétise les données recueillies puis élabore et coordonne une prise en charge globale, adaptée au patient et au contexte, en l'absence fréquente de diagnostic nosographique (115). Dans l'observation n°2, bien que la patiente ait rencontré plusieurs spécialistes : neurologues, psychiatres, radiologues, médecins en unité polyvalente, médecin interniste et médecins en médecine physique et réadaptative, l'hypothèse de troubles liés à un alcoolisme chronique a perduré tardivement avant que le diagnostic d'un déficit sévère en MTHFR soit posé.

Enfin, afin d'améliorer la prise en charge de ces patients, il faudrait diminuer le nombre de cas qui ne sont pas diagnostiqués (a fortiori non traités). La stratégie médicale que nous

proposons se fonde sur la sensibilisation des cliniciens au diagnostic des troubles de la reméthylation (c'est l'objet de cette thèse) et sur la démocratisation de la prescription du dosage de l'HCY, qui est le marqueur biologique clef pour le diagnostic. Cependant, il est possible que le non-remboursement du dosage de l'HCY (BHN 200 : 54 euros) puisse constituer un frein à sa prescription. En conséquence, il pourrait être pertinent de conduire une étude médico-économique permettant d'estimer le rapport bénéfice/coût du dosage de l'HCY lorsqu'un trouble de la reméthylation est suspecté comparativement au coût de prise en charge d'un patient souffrant d'un trouble de la reméthylation non diagnostiqué (consultations spécialisées, hospitalisations, examens complémentaires onéreux, comorbidités, prise en charge du handicap). D'autant plus que si un traitement est indiqué, celui-ci est peu coûteux et accessible. Il pourrait s'agir dans un premier temps d'une étude prospective menée au sein des patientèles de plusieurs médecins généralistes où les dossiers médicaux évocateurs de troubles de la reméthylation entraîneraient une consultation des patients et la réalisation du dosage de l'HCY. Il serait également intéressant de mener une étude similaire au sein d'établissements médico-sociaux accueillant des personnes en situation de handicap.

## CONCLUSION

---

La place du médecin généraliste sensibilisé au diagnostic des troubles de la reméthylation d'apparition tardive est importante. Notre travail s'est appuyé sur les dernières recommandations émises dans le cadre du projet européen E-HOD et sur une recherche bibliographique concernant des cas de forme d'apparition tardive. Nous proposons aux médecins généralistes d'évoquer un trouble de la reméthylation d'apparition tardive chez un patient volontiers en errance diagnostique, ayant eu des avis spécialisés multiples, avec une histoire familiale de maladie « inconnue », et qui présente un phénotype compatible. Les manifestations neuropsychiatriques étant les plus rapportées dans les formes tardives, ce diagnostic doit être évoqué en deuxième intention pour une épilepsie, un trouble de la marche, une atteinte pyramidale, un syndrome cérébelleux, une neuropathie périphérique, un syndrome psychiatrique atypique surtout lorsqu'ils sont associés à des troubles cognitifs précoces ou une déficience intellectuelle. Il doit également être évoqué en tant que diagnostic différentiel chez un patient présentant un SHU atypique, une insuffisance rénale progressive inexplicée, une thrombose atypique ou récurrente, une anémie macrocytaire inexplicée ou encore un déficit visuel sévère, une maculopathie, une atrophie du nerf optique inexplicés. Lorsqu'un trouble de la reméthylation est suspecté le dosage de l'HCY doit être réalisé en première intention. Enfin, nous encourageons la mise en œuvre de concertations pluridisciplinaires entre les médecins généralistes, les biochimistes et les métaboliciens du centre hospitalier universitaire référent.

Le doyen de l'UFR de Médecine,

Pr. Pierre CLAVELOU



Le président du jury,

Pr. Damien BOUVIER

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

1. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Andersson A, Allen RH. Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications. *Clin Chem.* 1993;39(9):1764-79
2. Froese DS, Fowler B, Baumgartner MR. Vitamin B12, folate, and the methionine remethylation cycle-biochemistry, pathways, and regulation. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(4):673-85
3. Indika NLR, Deutz NEP, Engelen MPKJ, Peiris H, Wijetunge S, Perera R. Sulfur amino acid metabolism and related metabolites of autism spectrum disorder: A review of biochemical evidence for a hypothesis. *Biochimie.* 2021;184:143-57
4. Grillo MA, Colombatto S. S-adenosylmethionine and its products. *Amino Acids.* 2008;34(2):187-93
5. Tangerman A, Wilcken B, Levy HL, Boers GHJ, Mudd SH. Methionine transamination in patients with homocystinuria due to cystathionine  $\beta$ -synthase deficiency. *Metabolism.* 2000;49(8):1071-7
6. Chubarov A. Homocysteine Thiolactone: Biology and Chemistry. *Encyclopedia.* 2021;1:445-59
7. Veauville A, Acquaviva-Bourdain C, Nowoczyn M, Read MH, Corne C, Dessen AF, et al. Recommandations concernant l'analyse de la chromatographie des acides aminés. *Ann Biol Clin.* 2020;78(5):555-64
8. Lebreton A, Bonneau C, Bouvier D, Albert A, Ughetto S, Mulliez A, et al. Dosage de l'homocystéine plasmatique, comparaison de deux méthodes: CLHP versus immunonéphélométrie. *Immuno-Anal Biol Spéc.* 2009;24(3):155-9
9. Malinow MR, Duell PB, Hess DL, Anderson PH, Kruger WD, Phillipson BE, et al. Reduction of Plasma Homocyst(e)ine Levels by Breakfast Cereal Fortified with Folic Acid in Patients with Coronary Heart Disease. *N Engl J Med.* 1998;338(15):1009-15
10. Brattström L, Lindgren A, Israelsson B, Andersson A, Hultberg B. Homocysteine and cysteine: determinants of plasma levels in middle-aged and elderly subjects. *J Intern Med.* 1994;236(6):633-41
11. Walker MC, Smith GN, Perkins SL, Keely EJ, Garner PR. Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(3):660-4
12. Selhub J. Vitamin Status and Intake as Primary Determinants of Homocysteinemia in an Elderly Population. *JAMA J Am Med Assoc.* 1993;270(22):2693
13. Pfeiffer CM, Hughes JP, Lacher DA, Bailey RL, Berry RJ, Zhang M, et al. Estimation of Trends in Serum and RBC Folate in the U.S. Population from Pre- to Postfortification Using Assay-Adjusted Data from the NHANES 1988–2010. *J Nutr.* 2012;142(5):886-93
14. Serraj K, Federici L, Kaltenbach G, Andrès E. Anémies carenciales du sujet âgé. *Presse Médicale.* 2008;37(9):1319-26
15. Clarke R, Grimley Evans J, Schneede J, Nexo E, Bates C, Fletcher A, et al. Vitamin B12 and folate deficiency in later life. *Age Ageing.* 2004;33(1):34-41
16. Serraj K, Vogel T, Federici L, Ciobanu E, Mecili M, Kaltenbach G, et al. Syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses ou de maldigestion des cobalamines alimentaires. *Presse Médicale.* 2009;38(1):55-62
17. Carmel R. Malabsorption of food cobalamin. *Baillière Clin Haematol.* 1995;8(3):639-55

18. Stowers JM, Smith OA. Vitamin B 12 and metformin. *BMJ*. 1971;3(5768):246-7
19. Mouhamed DH, Ezzaher A, Neffati F, Douki W, Najjar MF. Effect of cigarette smoking on plasma homocysteine concentrations. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(3):479-83
20. Durand P, Prost M, Loreau N, Lussier-Cacan S, Blache D. Impaired Homocysteine Metabolism and Atherothrombotic Disease. *Lab Invest*. 2001;81(5):645-72
21. Ulvik A, Vollset SE, Hoff G, Ueland PM. Coffee Consumption and Circulating B-Vitamins in Healthy Middle-Aged Men and Women. *Clin Chem*. 2008;54(9):1489-96
22. Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowler B, Geisel J, Dierkes J, et al. DACH-LIGA Homocystein (German, Austrian and Swiss Homocysteine Society): Consensus Paper on the Rational Clinical Use of Homocysteine, Folic Acid and B-Vitamins in Cardiovascular and Thrombotic Diseases: Guidelines and Recommendations. *Clin Chem Lab Med*. 2003;41(11):1392-1403
23. Bostom AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: Prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int*. 1997;52(1):10-20
24. Çakal B, çakal E, Demirbaş B, Özkaya M, Karaahmetoğlu S, Serter R, et al. Homocysteine and Fibrinogen Changes with L-thyroxine in Subclinical Hypothyroid Patients. *J Korean Med Sci*. 2007;22(3):431
25. McDonald I, Connolly M, Tobin AM. A Review of Psoriasis, a Known Risk Factor for Cardiovascular Disease and Its Impact on Folate and Homocysteine Metabolism. *J Nutr Metab*. 2012;2012:1-4
26. Sun CF, Haven TR, Wu TL, Tsao KC, Wu JT. Serum total homocysteine increases with the rapid proliferation rate of tumor cells and decline upon cell death: a potential new tumor marker. *Clin Chim Acta*. 2002;321(1-2):55-62
27. Carson NAJ, Neill DW. Metabolic Abnormalities Detected in a Survey of Mentally Backward Individuals in Northern Ireland. *Arch Dis Child*. 1962;37(195):505-13
28. Carrillo-Carrasco N, Chandler RJ, Venditti CP. Combined methylmalonic acidemia and homocystinuria, cblC type. I. Clinical presentations, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35(1):91-102
29. Weisfeld-Adams JD, Morrissey MA, Kirmse BM, Salveson BR, Wasserstein MP, McGuire PJ, et al. Newborn screening and early biochemical follow-up in combined methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type, and utility of methionine as a secondary screening analyte. *Mol Genet Metab*. 2010;99(2):116-23
30. Han B, Cao Z, Tian L, Zou H, Yang L, Zhu W, et al. Clinical presentation, gene analysis and outcomes in young patients with early-treated combined methylmalonic acidemia and homocysteinemia (cblC type) in Shandong province, China. *Brain Dev*. 2016;38(5):491-7
31. Graham IM. Plasma Homocysteine as a Risk Factor for Vascular Disease: The European Concerted Action Project. *JAMA*. 1997;277(22):1775
32. Jacques PF, Bostom AG, Williams RR, Ellison RC, Eckfeldt JH, Rosenberg IH, et al. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation*. 1996;93(1):7-9
33. Taguchi T, Mori H, Hamada A, Yamori Y, Mori M. Serum folate, total homocysteine levels and methylenetetrahydrofolate reductase 677C>T polymorphism in young healthy female Japanese. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2012;21(2):291-5
34. Huemer M, Diodato D, Martinelli D, Olivieri G, Blom H, Gleich F, et al. Phenotype, treatment practice and outcome in the cobalamin-dependent remethylation disorders and MTHFR deficiency: data from the E-HOD registry. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42(2):333-52

35. Huemer M, Diodato D, Schwahn B, Schiff M, Bandeira A, Benoist JF, et al. Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2017;40:21-48
36. Ogier de Baulny H, Gérard M, Saudubray JM, Zittoun J. Remethylation defects: guidelines for clinical diagnosis and treatment. *Eur J Pediatr.* 1998;157(2):77-83
37. Marelli C, Lavigne C, Stepien K, Janssen M, Feillet F, Kozich V, et al. Clinical and molecular characterization of adult patients with late-onset MTHFR deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2021;44(3):777-86
38. Chang KJ, Zhao Z, Shen HR, Bing Q, Li N, Guo X, et al. Adolescent/adult-onset homocysteine remethylation disorders characterized by gait disturbance with/without psychiatric symptoms and cognitive decline: a series of seven cases. *Neurol Sci.* 2021;42(5):1987-93
39. Wald DS. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ.* 2002;325(7374):1202-6
40. Guillard JC, Favier A, Potier de Courcy G, Galan P, Hercberg S. L'hyperhomocystéinémie : facteur de risque cardiovasculaire ou simple marqueur ? *Pathol Biol.* 2003;51(2):111-21
41. Ueland PM, Refsum H, Beresford SA, Vollset SE. The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(2):324-32
42. Zhou F, Hou D, Wang Y, Yu D. Evaluation of H-type hypertension prevalence and its influence on the risk of increased carotid intima-media thickness among a high-risk stroke population in Hainan Province, China. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(35):e21953
43. Fan R, Zhang A, Zhong F. Association between Homocysteine Levels and All-cause Mortality: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *Sci Rep.* 2017;7(1):4769
44. Domagala TB, Undas A, Libura M, Szczeklik A. Pathogenesis of vascular disease in hyperhomocysteinaemia. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 1998;5(4):239-47
45. Harpel PC, Zhang X, Borth W. Homocysteine and Hemostasis: Pathogenetic Mechanisms Predisposing to Thrombosis. *J Nutr.* 1996;126(4):1285-89
46. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocyst(e)ine, Diet, and Cardiovascular Diseases: A Statement for Healthcare Professionals From the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation.* 1999;99(1):178-82
47. Bønaa KH, Njølstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, et al. Homocysteine Lowering and Cardiovascular Events after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2006;354(15):1578-88
48. Effects of Homocysteine-Lowering With Folic Acid Plus Vitamin B<sub>12</sub> vs Placebo on Mortality and Major Morbidity in Myocardial Infarction Survivors: A Randomized Trial. *JAMA.* 2010;303(24):2486
49. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, et al. Lowering Homocysteine in Patients With Ischemic Stroke to Prevent Recurrent Stroke, Myocardial Infarction, and Death: The Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2004;291(5):565
50. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med.* 2006;354(15):1567-77
51. Girs N, Giet D. Le dosage de l'homocystéine intéresse-t'il le médecin généraliste ? *Rev Med Liege.* 2006;61(5-6):277-84
52. Smith AD, Refsum H. Homocysteine – from disease biomarker to disease prevention. *J Intern Med.* 2021;290(4):826-54

53. Koklesova L, Mazurakova A, Samec M, Biringer K, Samuel SM, Büsselberg D, et al. Homocysteine metabolism as the target for predictive medical approach, disease prevention, prognosis, and treatments tailored to the person. *EPMA J.* 2021;12(4):477-505
54. Muzaffar R, Khan MA, Mushtaq MH, Nasir M, Khan A, Haq I ul, et al. Hyperhomocysteinemia as an Independent Risk Factor for Coronary Heart Disease. Comparison with Conventional Risk Factors. *Braz J Biol.* 2021;83:e249104
55. Tinelli C, Di Pino A, Ficulle E, Marcelli S, Feligioni M. Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor and Potential Nutraceutical Target for Certain Pathologies. *Front Nutr.* 2019;6:49
56. Elias M, Brown C. New Evidence for Homocysteine Lowering for Management of Treatment-Resistant Hypertension. *Am J Hypertens.* 2022;35(4):303-5
57. McNulty H, Ward M, Hoey L, Hughes CF, Pentieva K. Addressing optimal folate and related B-vitamin status through the lifecycle: health impacts and challenges. *Proc Nutr Soc.* 2019;78(3):449-62
58. Ponti G, Pastorino L, Manfredini M, Ozben T, Oliva G, Kaleci S, et al. COVID-19 spreading across world correlates with C677T allele of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene prevalence. *J Clin Lab Anal.* 2021;35(7):e23798
59. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020;57(6):389-99
60. Keskin A, U Ustun G, Aci R, Duran U. Homocysteine as a marker for predicting disease severity in patients with COVID-19. *Biomark Med.* 2022;16(7):559-68
61. Ponti G, Manfredini M, Oliva G, Ozben T, Fontana C, Tomasi A. Predicting COVID-19 Hospitalized Patients' Outcome with Homocysteine. *J Clin Cardiol.* 2021;2(1):19-22
62. Bhargava S, Bhandari A, Choudhury S. Role of Homocysteine in Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Indian J Clin Biochem.* 2018;33(1):16-20
63. Bialecka M, Robowski P, Honczarenko K, Roszmann A, Sławek J. Genetic and environmental factors for hyperhomocysteinemia and its clinical implications in Parkinson's disease. *Neurol Neurochir Pol.* 2009;43(3):272-85
64. Smith AD, Refsum H, Bottiglieri T, Fenech M, Hooshmand B, McCaddon A, et al. Homocysteine and Dementia: An International Consensus Statement 1. *J Alzheimers Dis.* 2018;62(2):561-70
65. Ansari R, Mahta A, Mallack E, Luo JJ. Hyperhomocysteinemia and Neurologic Disorders: a Review. *J Clin Neurol.* 2014;10(4):281
66. Cordaro M, Siracusa R, Fusco R, Cuzzocrea S, Di Paola R, Impellizzeri D. Involvements of Hyperhomocysteinemia in Neurological Disorders. *Metabolites.* 2021;11:37
67. Kamat PK, Vacek JC, Kalani A, Tyagi N. Homocysteine Induced Cerebrovascular Dysfunction: A Link to Alzheimer's Disease Etiology. *Open Neurol J.* 2015;9(1):9-14
68. Tyagi SC, Lominadze D, Roberts AM. Homocysteine in Microvascular Endothelial Cell Barrier Permeability. *Cell Biochem Biophys.* 2005;43(1):37-44
69. Lominadze D, Tyagi N, Sen U, Ovechkin A, Tyagi SC. Homocysteine alters cerebral microvascular integrity and causes remodeling by antagonizing GABA-A receptor. *Mol Cell Biochem.* 2012;371(1-2):89-96
70. Škovierová H, Vidomanová E, Mahmood S, Sopková J, Drgová A, Červeňová T, et al. The Molecular and Cellular Effect of Homocysteine Metabolism Imbalance on Human Health. *Int J Mol Sci.* 2016;17(10):1733

71. Kocer B, Guven H, Comoglu SS. Homocysteine Levels in Parkinson's Disease: Is Entacapone Effective? *BioMed Res Int.* 2016;2016:7563705
72. Wadhvani NS, Patil VV, Mehendale SS, Wagh GN, Gupte SA, Joshi SR. Increased homocysteine levels exist in women with preeclampsia from early pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;1-7
73. Hoque MdM, Bulbul T, Mahal M, Islam NAF, Ferdousi M. Serum homocysteine in pre-eclampsia and eclampsia. *Bangladesh Med Res Counc Bull.* 1970;34(1):16-20
74. Nagaraja D, Noone ML, Bharatkumar VP, Christopher R. Homocysteine, folate and vitamin B(12) in puerperal cerebral venous thrombosis. *J Neurol Sci.* 2008;272(1-2):43-7
75. Gupta R, Kumari P, Pandey S, Joshi D, Sharma SP, Rai SK, et al. Homocysteine and vitamin B12: Other causes of neural tube defects in Eastern Uttar Pradesh and Western Bihar population. *Neurol India.* 2018;66(4):1016
76. Felkner M, Suarez L, Canfield MA, Brender JD, Sun Q. Maternal serum homocysteine and risk for neural tube defects in a Texas-Mexico border population. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009;85(6):574-81
77. El-Khairi L, Vollset SE, Refsum H, Ueland PM. Plasma total cysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(2):467-72
78. Jauniaux E, Poston L, Burton GJ. Placental-related diseases of pregnancy: involvement of oxidative stress and implications in human evolution. *Hum Reprod Update.* 2006;12(6):747-55
79. Micle O, Muresan M, Antal L, Bodog F, Bodog A. The influence of homocysteine and oxidative stress on pregnancy outcome. *J Med Life.* 2012;5(1):68-73
80. Imbard A, Benoist JF, Blom H. Neural Tube Defects, Folic Acid and Methylation. *Int J Environ Res Public Health.* 2013;10(9):4352-89
81. van Meurs JBJ, Dhonukshe-Rutten RAM, Pluijm SMF, van der Klift M, de Jonge R, Lindemans J, et al. Homocysteine Levels and the Risk of Osteoporotic Fracture. *N Engl J Med.* 2004;350(20):2033-41
82. McLean RR, Jacques PF, Selhub J, Tucker KL, Samelson EJ, Broe KE, et al. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. *N Engl J Med.* 2004;350(20):2042-9
83. Vangelder E, Delecourt F, Cardozo MB, Dhondt JL, Forzy G. Hyperhomocystéinémie et diabète de type 2. *Ann Biol Clin (Paris).* 2006;64(5):485-9
84. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Beks PJ, Mackaay AJ, Jakobs C, Bouter LM, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with an increased risk of cardiovascular disease, especially in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a population-based study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18(1):133-8
85. Meigs JB, Jacques PF, Selhub J, Singer DE, Nathan DM, Rifai N, et al. Fasting plasma homocysteine levels in the insulin resistance syndrome: the Framingham offspring study. *Diabetes Care.* 2001;24(8):1403-10
86. Sudchada P, Saokaew S, Sridetch S, Incampa S, Jaiyen S, Khaithong W. Effect of folic acid supplementation on plasma total homocysteine levels and glycemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;98(1):151-8
87. Huang T, Ren J, Huang J, Li D. Association of homocysteine with type 2 diabetes: a meta-analysis implementing Mendelian randomization approach. *BMC Genomics.* 2013;14:867
88. Ajith TA, Ranimenon null. Homocysteine in ocular diseases. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 2015;450:316-21
89. Seddon JM, Gensler G, Klein ML, Milton RC. Evaluation of Plasma Homocysteine and Risk of Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2006;141(1):201-3

90. Huang P, Wang F, Kumar Sah B, Jiang J, Ni Z, Wang J, et al. Homocysteine and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2015;5:10585
91. Brustolin S, Giugliani R, Félix TM. Genetics of homocysteine metabolism and associated disorders. *Braz J Med Biol Res.* 2010;43(1):1-7
92. Sloan JL, Carrillo N, Adams D, Venditti CP, Adam MP, Ardinger HH, et al. Disorders of intracellular cobalamin metabolism. Seattle: In : Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, *et al.*, eds. 2008 Feb 25 [updated 2018 Sep 6]. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA) : University of Washington, 1993-2020. PMID: 20301503
93. Guéant JL, Coelho D, Nicolas JP. La vitamine B12 et les maladies génétiques associées. *Bull Académie Natl Médecine.* 2014;198(6):1141-56
94. Bassila C, Ghemrawi R, Flayac J, Froese DS, Baumgartner MR, Guéant JL, et al. Methionine synthase and methionine synthase reductase interact with MMACHC and with MMADHC. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis.* 2017;1863(1):103-12
95. Ferreira CR, Rahman S, Keller M, Zschocke J, ICIMD Advisory Group. An international classification of inherited metabolic disorders (ICIMD). *J Inherit Metab Dis.* 2021;44(1):164-77
96. Deng K, Zhu J, Yu E, Xiang L, Yuan X, Yao Y, et al. Incidence of inborn errors of metabolism detected by tandem mass spectrometry in China: A census of over seven million newborns between 2016 and 2017. *J Med Screen.* 2021;28(3):223-9
97. Ramoser G, Cafferri F, Radlinger B, Brunner-Krainz M, Herbst S, Huemer M, et al. 100 years of inherited metabolic disorders in Austria—A national registry of minimal birth prevalence, diagnosis, and clinical outcome of inborn errors of metabolism in Austria between 1921 and 2021. *J Inherit Metab Dis.* 2022;45(2):144-56
98. Padmanabha H, Mahale R, Christopher R, Arunachal G, Bhat M, Mondal MS, et al. Clinical, biochemical, radiological, and genetic profile of patients with homocysteine remethylation pathway defect and spastic paraplegia. *Ann Indian Acad Neurol.* 2021;24(6):908
99. Huemer M. When to Measure Plasma Homocysteine and how to Place it in Context: The Homocystinurias. *J Mother Child.* 2020;24(2):39-46
100. Vieira D, Florindo C, Almeida IT de, Macário MC. Adult-onset methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *BMJ Case Rep CP.* 2020;13(3):e232241
101. Powers JM, Rosenblatt DS, Schmidt RE, Cross AH, Black JT, Moser AB, et al. Neurological and neuropathologic heterogeneity in two brothers with cobalamin C deficiency. *Ann Neurol.* 2001;49(3):396-400
102. Wei Y, Guan Y, Hao H. Late-onset cobalamin C disease presenting with acute progressive polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 2020;61(6):37-40
103. Gales A, Masingue M, Millecamps S, Giraudier S, Grosliere L, Adam C, et al. Adolescence/adult onset MTHFR deficiency may manifest as isolated and treatable distinct neuro-psychiatric syndromes. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):29
104. Michot JM, Sedel F, Giraudier S, Smiejan JM, Papo T. Psychosis, paraplegia and coma revealing methylenetetrahydrofolate reductase deficiency in a 56-year-old woman. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(8):963-4
105. Huemer M, Bürer C, Ješina P, Kožich V, Landolt MA, Suormala T, et al. Clinical onset and course, response to treatment and outcome in 24 patients with the cb1E or cb1G remethylation defect complemented by genetic and in vitro enzyme study data. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38(5):957-67

106. Wong D, Tortorelli S, Bishop L, Sellars EA, Schimmenti LA, Gallant N, et al. Outcomes of four patients with homocysteine remethylation disorders detected by newborn screening. *Genet Med.* 2016;18(2):162-7
107. Hoss GRW, Poloni S, Blom HJ, Schwartz IVD. Three Main Causes of Homocystinuria: CBS, cblC and MTHFR Deficiency. What do they Have in Common? *J Inborn Errors Metab Screen.* 2019;7:e20190007
108. Kalantari S, Brezzi B, Bracciamà V, Barreca A, Nozza P, Vaisitti T, et al. Adult-onset CblC deficiency: a challenging diagnosis involving different adult clinical specialists. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17:3
109. Fischer S, Huemer M, Baumgartner M, Deodato F, Ballhausen D, Boneh A, et al. Clinical presentation and outcome in a series of 88 patients with the cblC defect. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(5):831-40
110. Fernández-Eulate G, Carreau C, Benoist JF, Lamari F, Rucheton B, Shor N, et al. Diagnostic approach in adult-onset neurometabolic diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022;jnnp-2021.328045
111. Schiff M, Benoist JF, Tilea B, Royer N, Giraudier S, Ogier de Baulny H. Isolated remethylation disorders: do our treatments benefit patients? *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(1):137-45
112. Yverneau M, Leroux S, Imbard A, Gleich F, Arion A, Moreau C, et al. Influence of early identification and therapy on long-term outcomes in early-onset MTHFR deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2022;<https://doi.org/10.1002/jimd.12504>
113. Kripps KA, Sremba L, Larson AA, Van Hove JLK, Nguyen H, Wright EL, et al. Methionine synthase deficiency: Variable clinical presentation and benefit of early diagnosis and treatment. *J Inherit Metab Dis.* 2022;45(2):157-68
114. Richard E, Brasil S, Leal F, Navarrete R, Vega A, Ecay MJ, et al. Isolated and Combined Remethylation Disorders: Biochemical and Genetic Diagnosis and Pathophysiology. *J Inborn Errors Metab Screen.* 2017;5:e160032
115. Compagnon L, Bail P, Huez J-F, Stalnikiewicz B, Ghasarossian C, Zerbib Y, et al. Définitions et descriptions des compétences en médecine générale. *Exercer.* 2013;108:144–55

## SERMENT D'HIPPOCRATE

---

Au moment d'être admis(e) 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(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

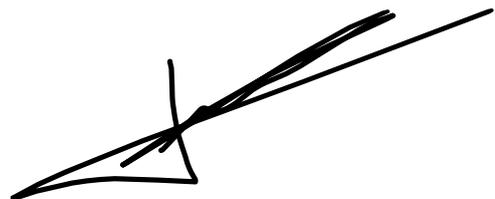
Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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(e) et méprisé(e) si j'y manque.

REGNIER Adeline

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Adeline Regnier', written over a horizontal line.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

---

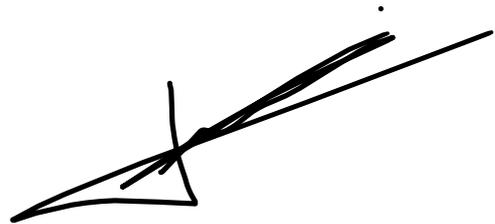
En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

REGNIER Adeline

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Adeline Regnier', written over a horizontal line. The signature is stylized and somewhat abstract, with a vertical stroke on the left and a diagonal stroke on the right.