

# 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

**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'adénylcobalamine, 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 hypométhioninémie 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 methylcobalamin, 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 hypomethioninaemia associated in the case of disorders combined with increased urinary excretion of methylmalonic acid. The clinical presentation is however heterogeneous according to the

Article reçu le 21 février 2020,  
accepté le 26 octobre 2020

**Correspondance:** R. Minet-Quinard  
<rquinard@chu-clermontferrand.fr>

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>e</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. À 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 (1 473 nmol/L, valeurs de référence : 634-1 792 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 méthylmalonique dans les urines. Par contre, la présence anormale d'un pic d'homocystine et une valeur basse de méthionine (18 µmol/L, valeur 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 (valeur 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.\*698S)), 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® 5 mg/sem en injection intramusculaire) associé à de la bêtaïne Cystadane® (100 mg/kg/j). Un traitement antiépileptique par levetiracetam 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 Na 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. À

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 mette 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. À 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 relais 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 : 21-35  $\mu\text{mol/L}$ ) et la présence anormale d'un pic d'homocystine à 22  $\mu\text{mol/L}$  (valeur de référence : absence). Une carence en folates (9,3 nmol/L, valeur de référence : > 12,1 nmol/L) associée à une concentration en vitamine B12 normale (156,7 pmol/L, valeurs de référence : 134-461 pmol/L) est alors observée sans anémie macrocytaire (érythrocytes : 4,72 tera/L (valeurs de référence : 3,70-4,87 tera/L), hémoglobine : 14,5 g/dL (valeurs de référence : 12-16 g/dL), volume globulaire moyen : 91,1 fl (valeurs de référence : 79,2-96,9 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.Cys120Tyr) dans l'exon 3 et le variant c.1853T>C (p.Leu618Pro) dans l'exon 12. Le variant c.359G>A (p.Cys120Tyr) 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 en 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 Baclofene Zentiva 30 mg/j, lansoprazole 15 mg/jour, levetiracetam Levetiracetam Zentiva 500 mg/j, cyanocobalamine Vitamine B12 Gerda 1 ampoule en buvable 1 mg/4 mL deux fois par semaine, acide acétylsalicylique Kardegic 75 mg/j, cystadane bêtaïne 9 g/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 toute 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 1).

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 [1]. 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 1). L'homocystéine est présente dans le plasma sous forme libre (20 à 30 %) et liée aux protéines (70 à 80 %) [2]. 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 [2]. 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  $\mu\text{mol/L}$  [3].

**Tableau 1.** Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des troubles de la reméthylation (d'après [8]).

<b>Troubles de la reméthylation</b>	
Signes cliniques spécifiques	<i>R1 et R2.</i> Il est recommandé de considérer un trouble génétique ou acquis de la reméthylation en cas de : - symptômes neurologiques, ophtalmologiques ou hématologiques - thrombose inexpliquée et/ou dégénérescence de la moelle et/ou syndrome hémolytique urémique (SHU) atypique
Diagnostic biologique : paramètres biochimiques, étude enzymatique, analyse génétique, dépistage prénatal	<i>R3.</i> 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  <i>R4.</i> Il est recommandé de doser l'homocystéine totale et non pas l'homocystéine libre  <i>R5.</i> 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 méthylmalonique, de méthionine, de vitamine B12 et de folates  <i>R6.</i> 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 »  <i>R7.</i> 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
<b>DÉPISTAGE NÉONATAL *</b>	
<b>Troubles combinés de la reméthylation</b>	
Résultats en termes de survie et de complications	<i>R8.</i> 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 ophtalmologiques et a un effet non démontré sur les troubles neurocognitifs
Examens biologiques	<i>R9.</i> 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  <i>R10.</i> 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  <i>R11.</i> L'acylcarnitine C17 se révèle être un marqueur prometteur pour dépister les formes précoces de déficit en cblC  <i>R12.</i> Il est recommandé d'utiliser en deuxième intention l'homocystéine totale et l'acide méthylmalonique pour améliorer la spécificité et différencier les formes précoces de déficits en cblC des autres déficits
<b>Troubles isolés de la reméthylation et des déficits en MTHFR</b>	
Résultats en termes de survie et de complications	<i>R13.</i> Il est recommandé d'identifier et de traiter précocement avec de la bétaïne les déficits en MTHFR, car un traitement présymptomatique préviendrait les troubles neurologiques
<b>SUIVI ET COMPLICATIONS</b>	
<b>Troubles combinés de la reméthylation</b>	
Maladie rénale et microangiopathie	<i>R14.</i> 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
Anomalies vasculaires	<i>R15.</i> 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

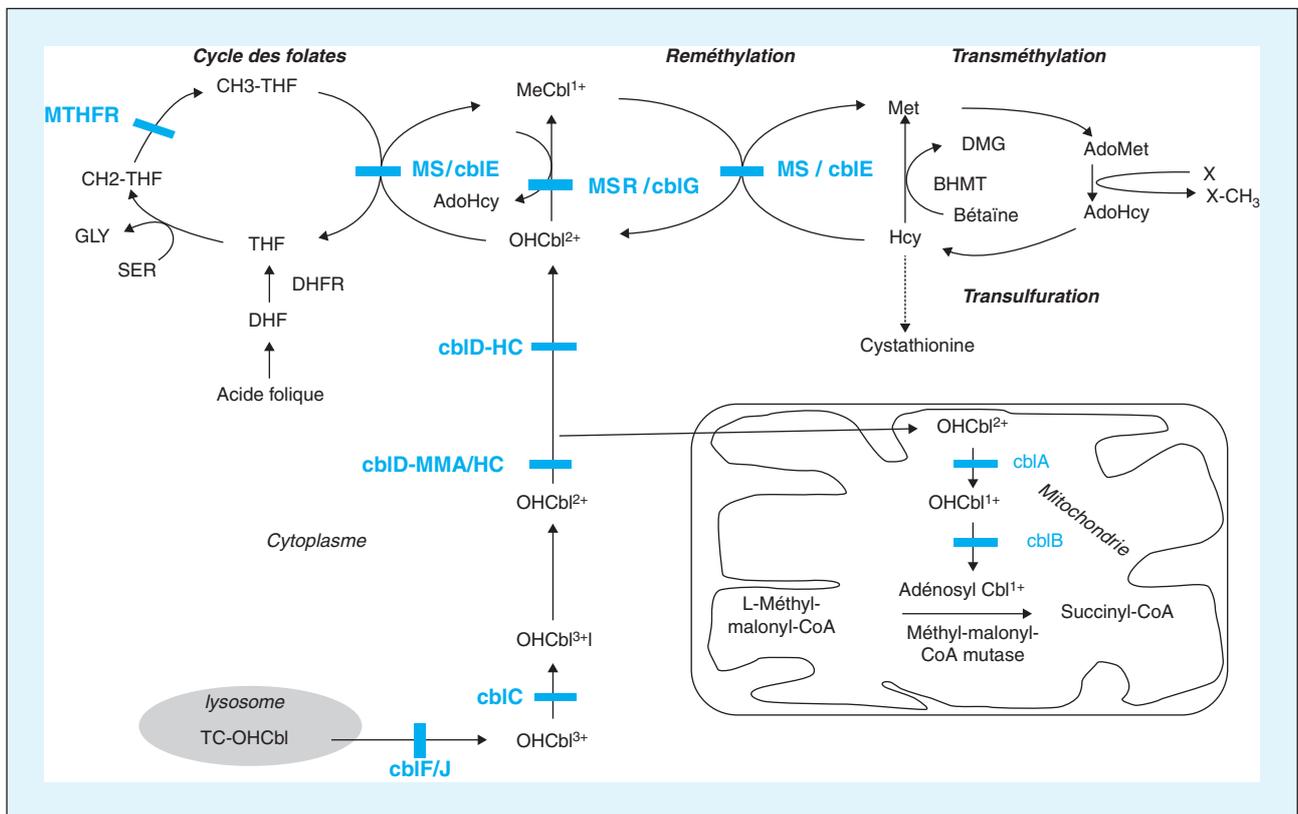
Tableau 1. (suite).

Troubles neurocognitifs et ophtalmologiques	<i>R16.</i> 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 (cbID-HC, cbIE, cbIG)</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>	
	<i>R17.</i> Il est suggéré qu'un traitement maternel prénatal doit être considéré chez des femmes porteuses d'un fœtus avec un déficit en cbIC prouvé
<b>Forme aiguë des troubles de la reméthylation</b>	
	<i>R18.</i> Il est recommandé d'initier rapidement un traitement avec de la cobalamine par voie parentérale chez les patients pour lesquels un déficit est suspecté <i>R19.</i> Un traitement par la bétaïne doit être mis en place dès que l'hyperhomocystéinémie associée à un taux plasmatique normal ou bas de méthionine est prouvée <i>R20.</i> 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>	
Cobalamine	<i>R21.</i> Il est recommandé de traiter les patients avec un déficit en cbIC ou avec un trouble de la reméthylation combiné à un trouble du métabolisme intracellulaire des cobalamines par de l'hydroxy-cobalamine par voie parentérale <i>R22.</i> La posologie initiale doit être de 1 mg/jour <i>R23.</i> 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
Bétaïne	<i>R24.</i> Il est recommandé de traiter les patients avec un déficit en cbIC ou avec un trouble de la reméthylation combiné à un trouble du métabolisme intracellulaire des cobalamines par de la bétaïne par voie orale <i>R25.</i> La dose doit être adaptée pour chaque patient afin d'améliorer les taux d'homocystéine total et de méthionine
Folates	<i>R26.</i> 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 cbIC ou avec un trouble de la reméthylation combiné à un trouble du métabolisme intracellulaire des cobalamines
Lévocarnitine	<i>R27.</i> 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 cbIC ou avec un trouble de la reméthylation combiné à un trouble du métabolisme intracellulaire des cobalamines
Restriction alimentaire	<i>R28.</i> Un régime pauvre en protéine n'est pas recommandé chez les patients avec un déficit en cbIC ou avec un trouble de la reméthylation combiné à un trouble du métabolisme intracellulaire des cobalamines
Supplémentation en acides aminés	<i>R29.</i> La 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

Tableau 1. (suite).

Traitement à long terme des déficits en MTHFR	
Bétaïne	R30. Un traitement précoce par bêtaïne est recommandé car il améliore les résultats cliniques et prévient les séquelles neurologiques dans les déficits en MTHFR
Folates	R31. 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-méthyl THF comme thérapie adjuvante pour restaurer les déficits cellulaires et cérébraux en folates dans les déficits en MTHFR
Anesthésie générale et troubles de la reméthylation	
NO	R32. L'utilisation de NO est contre indiqué chez des patients avec des troubles de la reméthylation

\*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.



**Figure 1.** Voies métaboliques impliquées dans les troubles de la reméthylation (adapté de [8]). AdénosylCbl : adénosylcobalamine, AdoHcy : adénosylhomocystéine, AdoMet : adénosylméthionine, BHMT : bêtaïne-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.

La reméthylation de l'homocystéine pour former la méthionine se fait selon deux réactions enzymatiques distinctes [1]. La principale réaction fait intervenir deux enzymes : la 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 vita-

mines B9 (folates) 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 [1]. 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.

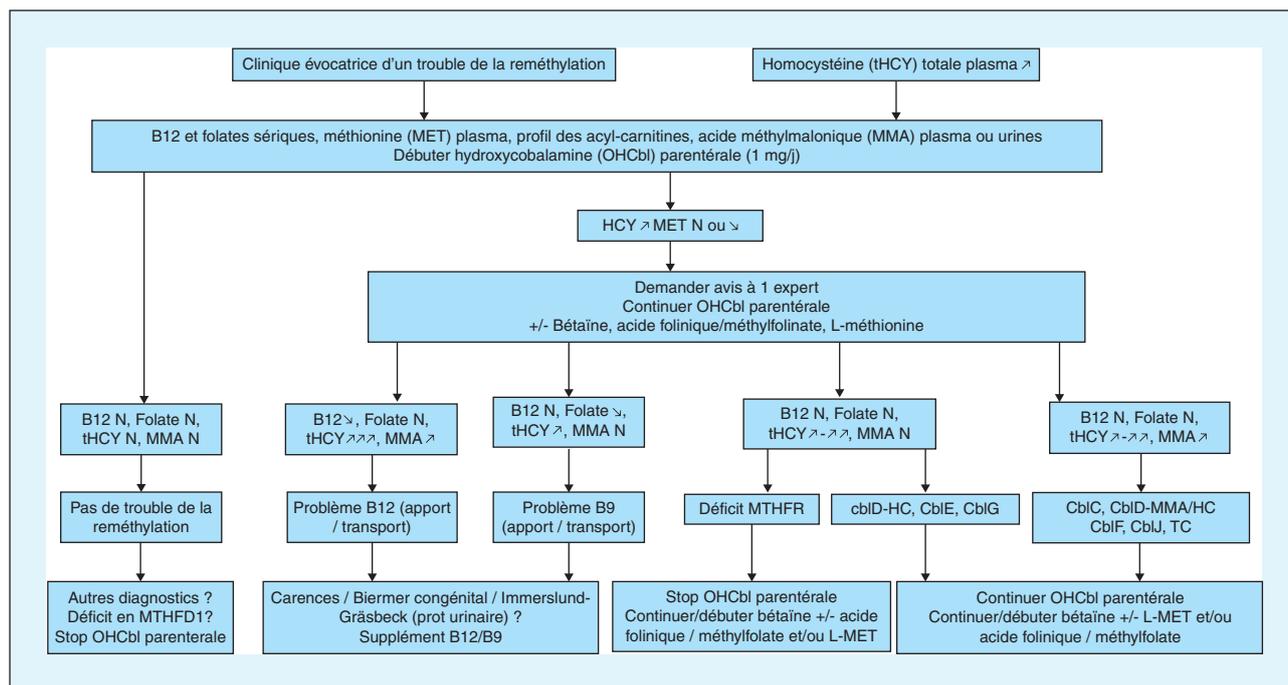
Les troubles de la reméthylation peuvent être classés en trois groupes : les troubles isolés, les troubles combinés et les déficits en MTHFR. Les anomalies biologiques observées sont une hyperhomocystéinémie et une hypométhioninémie associées dans le cas des troubles combinés à une excrétion urinaire 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 [4, 5]. 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 [6]. 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 [6]. Le gène muté dans le déficit en cblD-MMA/HC code la protéine MMADHC impliquée dans l'adressage de la cobalamine [6]. Les déficits C et D seraient aussi en rapport avec des anomalies des réductases cytosoliques [4, 5]. 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 méthylé 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 [7].

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 (vitamine 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 sur la *figure 2* 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 [8]. Nous rapportons pour la première fois 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 1*).

## 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 inexpliquée 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 méthyl-



**Figure 2.** Arbre décisionnel pour le diagnostic et la prise en charge des troubles de la reméthylation (adapté de [8]).

malonique 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.

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

## Références

1. Froese DS, Fowler B, Baumgartner MR. Vitamin B12, folate, and the methionine remethylation cycle-biochemistry, pathways, and regulation. *J Inherit Metab Dis* 2019 ; 42 : 673-85.
2. 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 : 1764-79.

3. Brustolin S, Giugliani R, Félix TM. Genetics of homocysteine metabolism and associated disorders. *Braz J Med Biol Res* 2010 ; 43 : 1-7.
4. 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.
5. Guéant JL, Coelho D, Nicolas JP. La vitamine B12 et les maladies génétiques associées. *Bulletin de l'académie nationale de médecine* 2014 ; 198 : 1141-56.
6. 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 Mol Basis Dis* 2017 ; 1863 : 103-12.
7. Imbard A, Benoist JF, Blom HJ. Neural tube defects, folic acid and methylation. *Int J Environ Res Public Health* 2013 ; 10 : 4352-89.
8. 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.