

La maladie d'Imerlund-Gräsbeck : à propos d'un cas clinique

Mémoire DES de pédiatrie
Soutenance le 08 octobre 2010
Pauline Choquet, interne de Lyon

Plan

- Introduction
- Cas clinique
- Les anémies
- Les maladies de la vitamine B12 (vit B12)
- Le métabolisme de la vit B12
- La maladie d'Imerslund-Gräsbeck
- Conclusion

Introduction

- L'anémie : symptôme courant en pédiatrie
- Les causes sont variées : de la classique anémie ferriprive aux causes plus exceptionnelles
- Des symptômes banals → un diagnostic de rareté
- Vitamine B12 : cobalamine

Cas clinique (1)

- Fille de 2 ans née à 38SA de parents d'origine turque consanguins
- Consultation aux urgences pour asthénie depuis 3 mois
- Pas d'antécédent familial
- Acquisition de la marche à 15 mois
- 1 épisode à l'âge de 20 mois d'intolérance digestive avec altération majeure de l'état général

Cas clinique (2)

- **Examen clinique à l'entrée :**
 - poids, taille et PC à -2DS
 - Pâleur
 - Abdomen un peu ballonné
 - Absence de glossite et état dentaire parfait
 - Troubles de la vigilance avec alternance de phase de somnolence et d'agitation
- **Bilan biologique :**
 - Anémie macrocytaire arégénérative isolée
 - Protéinurie à 2 croix à la BU

Cas clinique (3)

- Réalisation d'un **myélogramme** qui retrouve une **mégaloblastose** évocateur d'un aspect carenciel en vit B12 ou en folates
- Bilan ferrique normal
- Acide folique plasmatique et érythrocytaire normaux
- **Vitamine B12 plasmatique indétectable**

Cas clinique (4)

- **Enquête diététique** : absence de carence d'apport en vit B12
- **Bilan métabolique** : anomalie de la voie commune du métabolisme de la vit B12
 - Ac méthylmalonique sanguin et urinaire ↗
 - CAA sanguin:
 - Homocystine libre ↗ et présence de disulfures cystéine-homocystine
 - Méthionine et cystine normales
 - Homocystéine plasmatique totale ↗

Cas clinique (5)

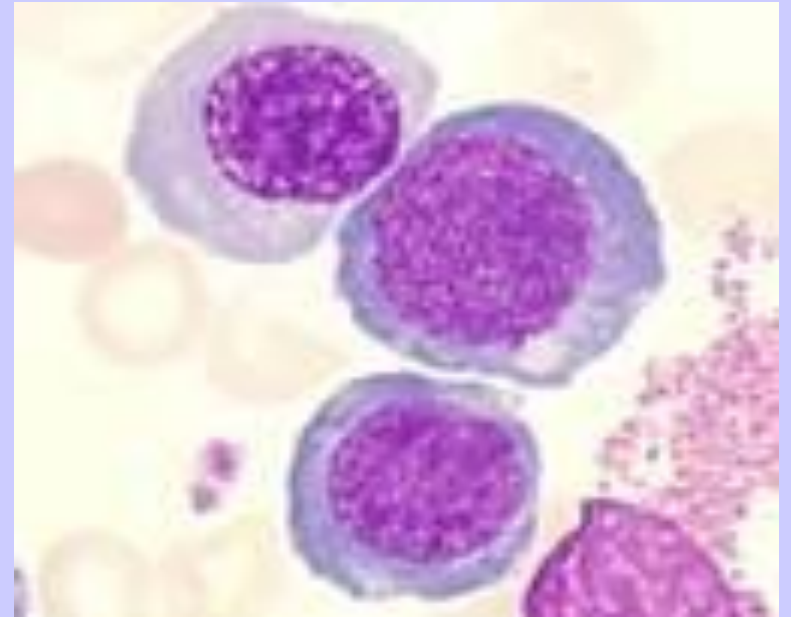
- **La maladie d'Imerslund-Gräsbeck suspectée :**
 - Trouble du métabolisme de la vitamine B12 sans carence alimentaire
 - Contexte de consanguinité
 - Protéinurie à 2 croix
- Confirmation du diagnostic :
 - **biologie moléculaire**
 - l'augmentation de l'activité du facteur intrinsèque
- Traitement par vitaminothérapie parentérale
- Evolution clinique et biologique **excellente**

Les anémies (1)

- **L'anémie ferriprive** classique chez l'enfant :
 - 30% des enfants âgés de 6 à 36 mois mais **microcytaire**
- **Les anémies macrocytaires arégénératives :**
 - Les anémies carencielles (en folates ou vit B12)
 - Les syndromes myélodysplasiques
 - Les cytopathies mitochondriales (Pierson)
 - Les envahissements médullaires
 - Les érythroblastopénies

Les anémies (2)

- **Les anémies mégaloblastiques :**
 - Intérêt du myélogramme :
 - **éliminer une cause centrale**
 - rapidité du diagnostic
 - L'association anémie mégaloblastique et **troubles neurologiques** → une cause carencielle en vit B12



Les maladies de la vitamine B12 (1)

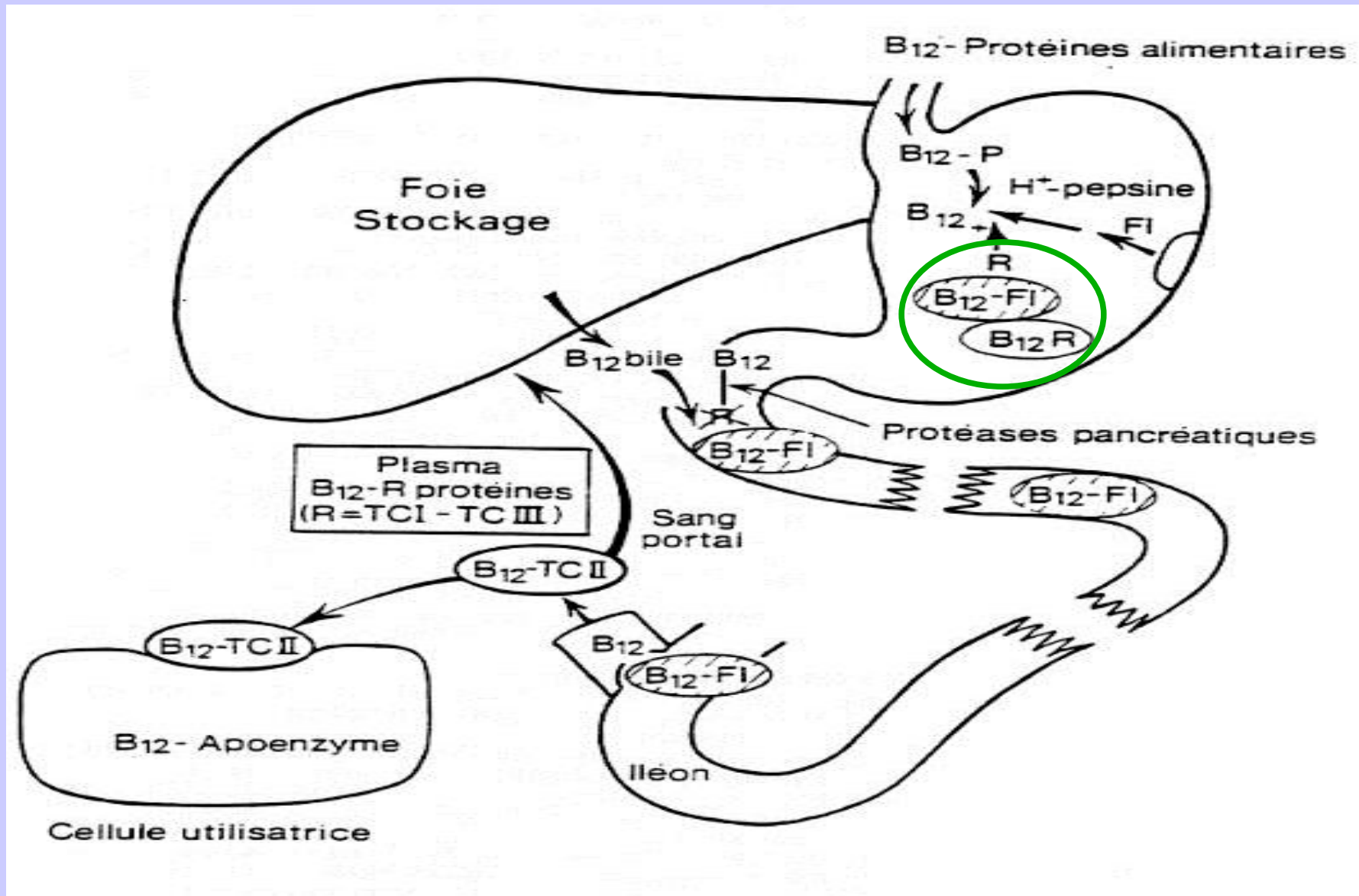
- **Manifestations cliniques** de la carence en vit B12 :
 - **Troubles neurologiques** : neuropathie sensitive bilatérale et symétrique
 - **Psychose-démence**
 - **Glossite** et diarrhée (action au niveau des épithéliums à prolifération rapide)
 - **Cassure de la croissance staturopondérale** : anorexie, vomissements, atrophie villositaire partielle et troubles neuropsychiatriques



Les maladies de la vitamine B12 (2)

- **La carence d'apport en vitamine B12 :**
 - Apport alimentaire : produits d'origine animal exclusivement : viande, foie, oeufs, laits et dérivés
 - Besoins 3 μg /jour couvert par une alimentation normale (attention aux végétariens)
 - Stock de vit B12 du nouveau-né provient exclusivement du transfert placentaire
- **Étiologies :**
 - allaitement exclusif de mères végétariennes
 - maladie de Biermer maternelle méconnue

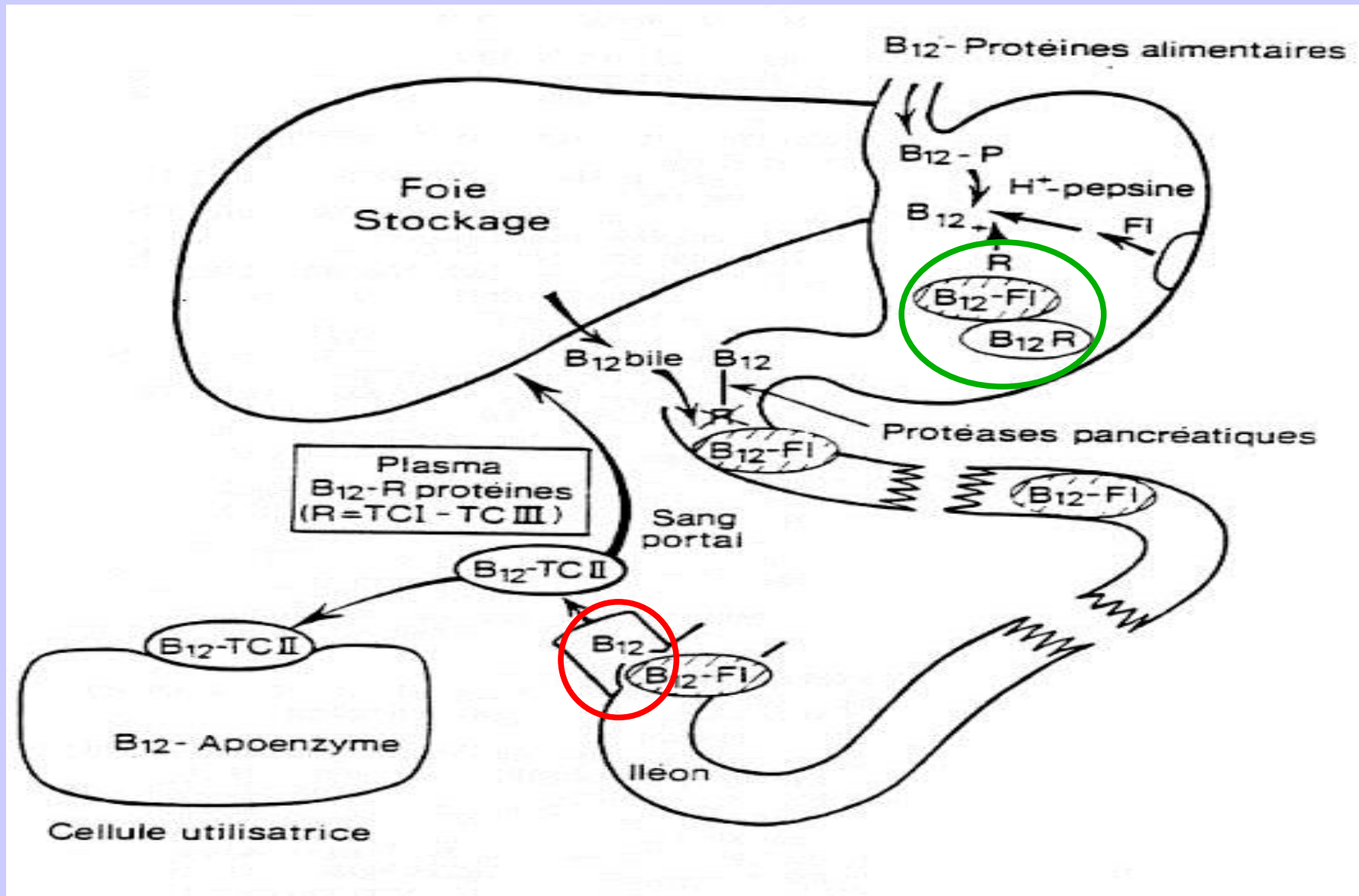
Les maladies de la vitamine B12 (3)



Les maladies de la vitamine B12 (3)

- Le déficit congénital en facteur intrinsèque (FI)
- La maladie de Biermer non diagnostiquée ou non traitée

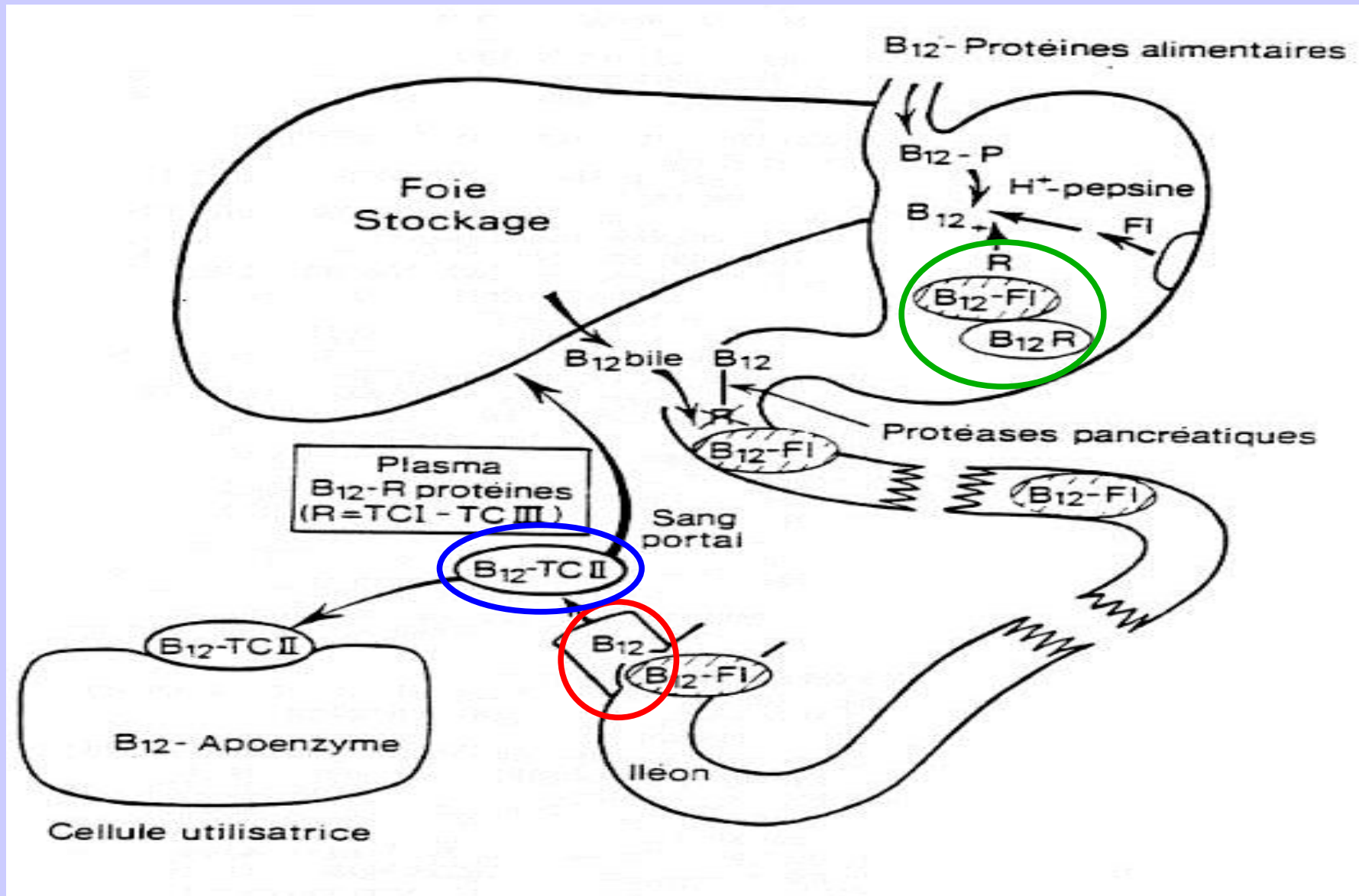
Les maladies de la vitamine B12 (3)



Les maladies de la vitamine B12 (3)

- Le déficit congénital en facteur intrinsèque (FI)
- La Maladie de Biermer non diagnostiquée ou non traitée
- La maladie d'Imerslund-Gräsbeck

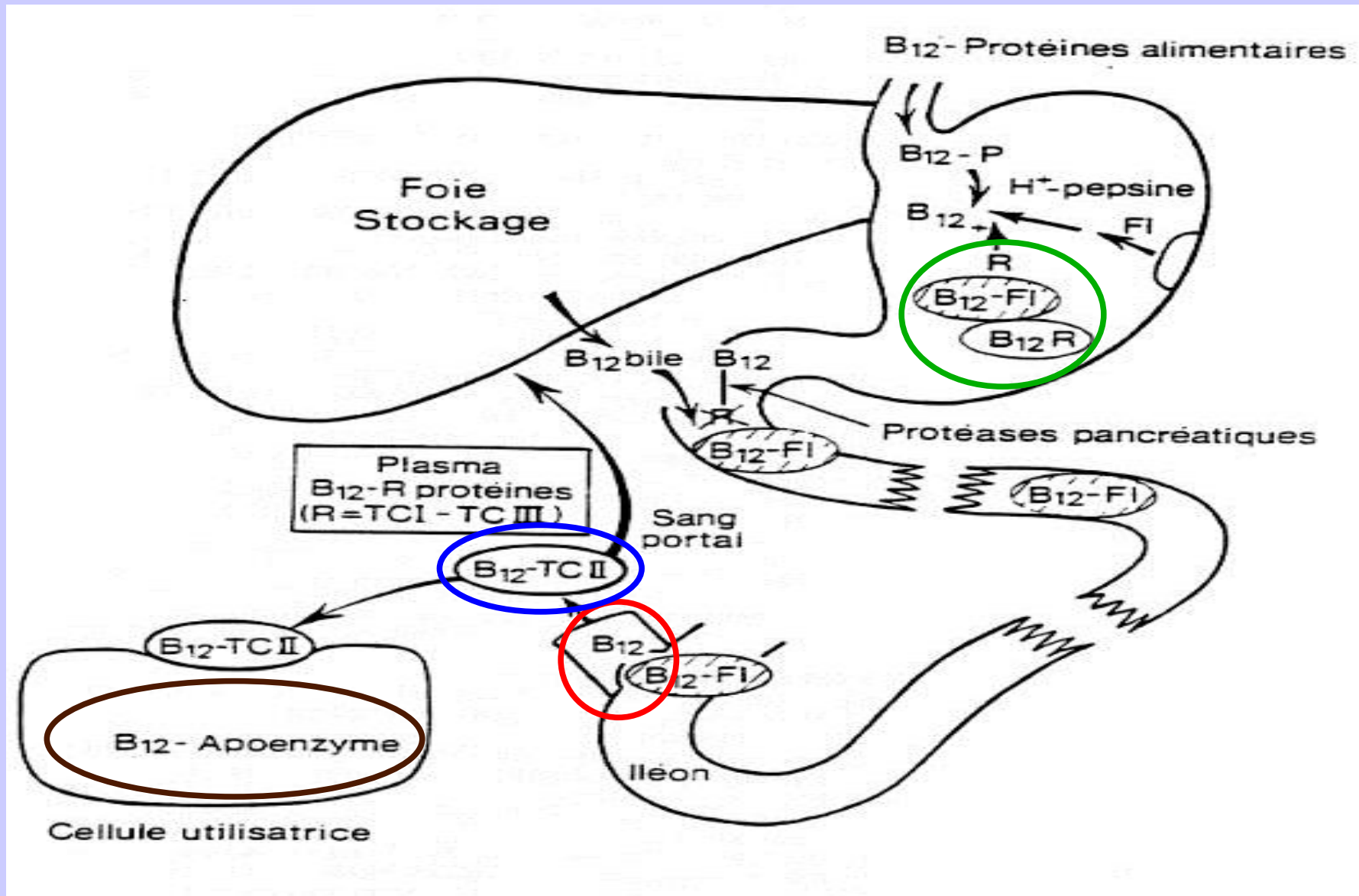
Les maladies de la vitamine B12 (3)



Les maladies de la vitamine B12 (3)

- Le déficit congénital en facteur intrinsèque (FI)
- La Maladie de Biermer non diagnostiquée ou non traitée
- La maladie d'Imerslund-Gräsbeck
- Les anomalies du transport cellulaire des cobalamines avec le déficit congénital en transcobalamine II (TCII)

Les maladies de la vitamine B12 (3)

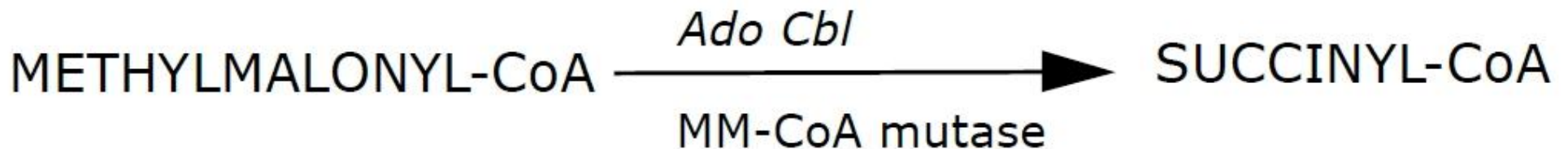


Les maladies de la vitamine B12 (3)

- Le déficit congénital en facteur intrinsèque (FI)
- La Maladie de Biermer non diagnostiquée ou non traitée
- La maladie d'Imerslund-Gräsbeck
- Les anomalies du transport cellulaire des cobalamines avec le déficit congénital en transcobalamine II (TCII)
- Les troubles d'utilisation intracellulaire des cobalamines

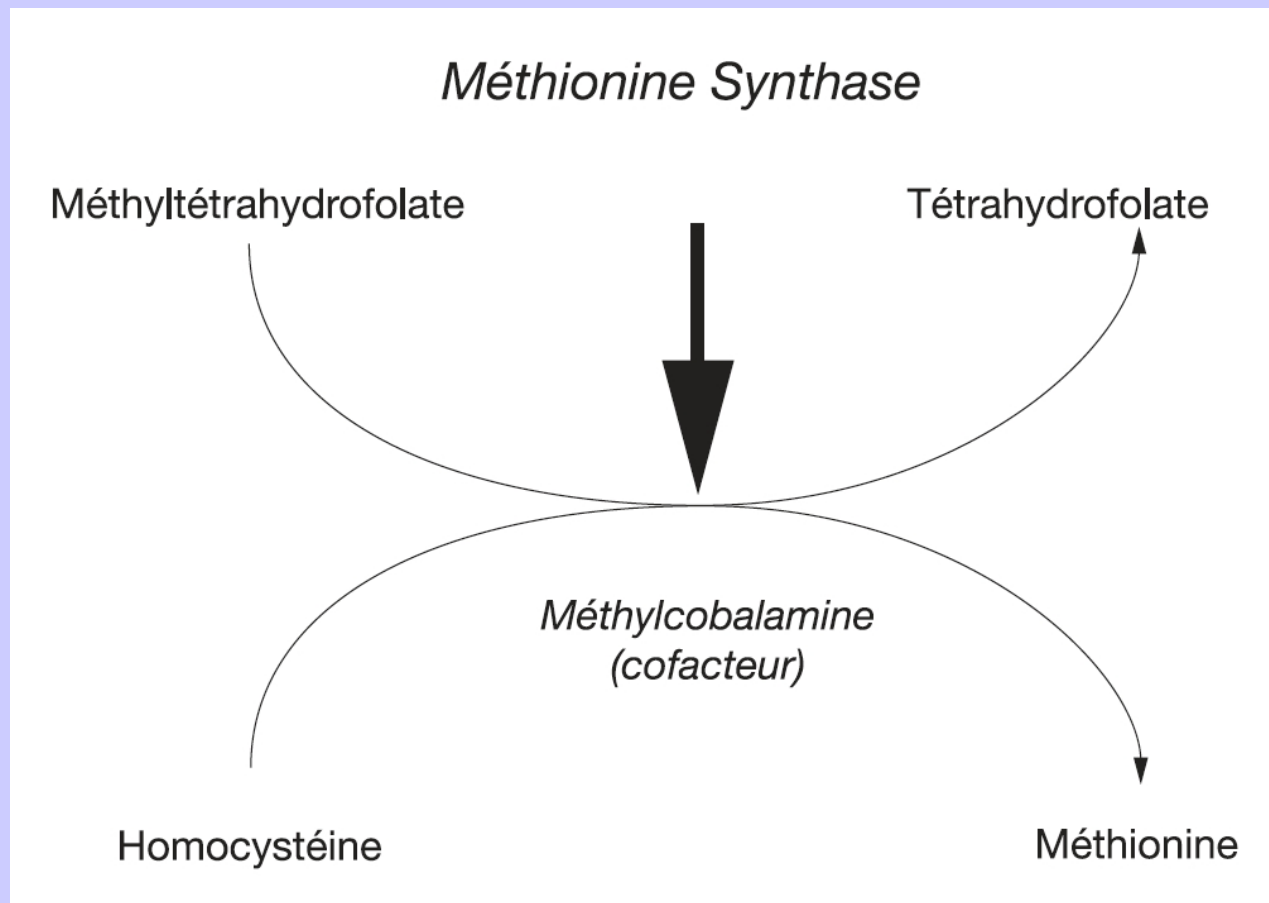
Métabolisme de la vitamine B12 (1)

- Les métabolites de la vit B12 cofacteurs de **2 réactions enzymatiques importantes** :



Métabolisme de la vitamine B12 (1)

- Les métabolites de la vit B12 cofacteurs de **2 réactions enzymatiques importantes** :



Métabolisme de la vitamine B12 (2)

- Taux d'acide méthylmalonique (AMM) sanguin et urinaire ↗
- Taux d'homocystéine ↗
- Taux de méthionine normal ou ↘
- **Intérêt du bilan métabolique :**
 - **Taux sériques de vit B12** pour l'évaluation des réserves :
Se et Spe limitées
 - **Dosage de l'AMM** par spectrométrie de masse : très
bonne Se et Spe. Permet un diagnostic précoce

La maladie d'Imerslund-Gräsbeck (1)

- **Epidémiologie :**

- Prévalence estimée à $<6/1000000$
- Surtout en Finlande et Norvège
- Pays de l'est du pourtour méditerranéen

- **Génétique :**

- Transmission autosomique récessive

- **Clinique :**

- Âge : quelques mois à 14 ans
- Cassure de la courbe de croissance pondérale puis staturale

La maladie d'Imerslund-Gräsbeck (2)

- **Clinique (suite) :**

- Pâleur et fatigue
- Infections gastro-intestinales et pulmonaires
- Présence de signes neurologiques

- **Biologie :**

- Anémie mégaloblastique
- Protéinurie ni typiquement glomérulaire ou tubulaire avec une fonction rénale normale : 50 à 70% des cas

La maladie d'Imerslund-Gräsbeck (3)

- **Etiologies :**

- Incapacité sélective du transport de la vit B12 au niveau des entérocytes
- Mutation de 2 gènes différents : cubulin (CUBN) sur le chr 10 et amnionless (AMN) sur le chr 14
- Ces gènes encodent 2 sous unités du récepteur Cobalamine-FI au niveau de la muqueuse iléale
- Le complexe cubulin-amnionless (CUBAM) essentiel pour la réabsorption des protéines au niveau rénal

La maladie d'Imerslund-Gräsbeck (4)

- **Démarche diagnostique :**
 - Devant une anémie mégaloblastique, faire la différence entre carence en vit B12 et en folates
 - Eliminer le manque d'apport en vit B12
 - Eliminer un problème de facteur intrinsèque (FI) avec le test de shilling :
 - Saturation de l'organisme par injection parentérale de vit B12

La maladie d'Imerslund-Gräsbeck (5)

- **Démarche diagnostique (suite) :**
 - Ingestion de 1 μ curie de B12 marqué au cobalt 57-
mesure de la radioactivité dans les urines de 24h
 - Ingestion simultanée de 1 μ curie de B12*57 et 1
 μ curie de B12*58 déjà couplé au FI- mesure de la
radioactivité
- **Confirmer le diagnostic avec :**
 - **La biologie moléculaire**
 - Autres tests possibles : mesure de l'activité du facteur
intrinsèque ou la mesure du récepteur cobalamine-FI
dans les urines

La maladie d'Imerslund-Gräsbeck (6)

- **Traitement :**

- Injection parentérale de 1 mg d'hydroxocobalamine 10 jours puis 1 fois par mois, **à vie**
- Une substitution par voie orale possible car présence d'une **absorption passive** de la vit B12 mais à donner en forte quantité tous les jours.

- **Pronostic :**

- Pronostic excellent si l'enfant est bien supplémenté et si le diagnostic est précoce.
- La protéinurie persiste mais sans détérioration de la fonction rénale

Conclusion

- Devant un **déficit en vitamine B12 chez l'enfant**, les 2 causes les plus fréquentes :
 - allaitement exclusif de mères végétariennes
 - maladie de Biermer maternelle
- La **protéinurie** à la **BU** oriente vers un diagnostic rare : **la maladie d'Imerslund-Gräsbeck**
- Y penser, évite la **multiplication des examens** et un retard au traitement pouvant entraîner des **séquelles neurologiques**