

Mémoire de Maîtrise en médecine No 853

**Homocystéine totale plasmatique
très élevée chez un jeune adulte
insuffisant rénal :
Que faire du résultat ?**

Etudiante

Coraline Ei Phu Thit Rastorfer

Tuteur

Dr. Olivier Boulat

Dpt des laboratoires, CHUV

Expert

Prof. Luisa Bonafé

Dpt medico-chirurgical de pédiatrie, CHUV

Lausanne, le 30.12.2016

Table des matières

Résumé.....	3
1 Introduction.....	5
2 Théorie générale.....	6
2.1 Homocystéine et métabolisme de la cobalamine	6
2.1.1 Hyperhomocystéinémie	8
2.1.2 Hyperhomocystéinémie et insuffisance rénale.....	9
2.2 Evaluation de la fonction rénale.....	10
2.3 Déficit Cbl C	11
2.3.1 Manifestations biologiques	11
2.3.2 Manifestations cliniques	11
2.3.3 Procédure diagnostic	12
3 Méthodologie.....	13
4 Résultats.....	14
4.1 Groupe sans erreurs innées du métabolisme (IEM = non)	16
4.1.1 Homocystéine totale plasmatique	17
4.1.2 Filtration glomérulaire	17
4.2 Groupe avec erreurs innées du métabolisme (IEM = oui).....	19
5 Discussion.....	19
6 Conclusion	24
7 Bibliographie.....	25

Résumé

Certains déficits innés du métabolisme intracellulaire de la cobalamine se caractérisent biochimiquement, entre autres, par une concentration plasmatique très élevée d'homocystéine totale. Une telle concentration peut toutefois être également augmentée lors de déficit vitamérique et lors d'insuffisance rénale, qui sont les diagnostics différentiels les plus fréquents de cette condition. Sur la base d'un cas de déficit du métabolisme de la cobalamine (CbIC) révélé tardivement chez un jeune adulte en insuffisance rénale terminale, nous avons tenté de rechercher s'il existe une valeur seuil d'homocystéine totale plasmatique à partir de laquelle un déficit inné du métabolisme de la cobalamine doit être envisagé en première intention chez un patient jeune et en insuffisance rénale. C'est l'objectif de ce travail.

Une extraction anonymisée des données de laboratoire de patients C.H.U.V. ayant eu une demande de dosage d'homocystéine totale (HCYTOT) entre le 01.01.2005 et le 30.11.2015 a été effectuée par la plateforme de soutien à la recherche clinique (PSRC). Le débit de filtration glomérulaire estimé (eGFR), la créatinine (CRT), l'urée (URE), la vitamine B12 (B12) et le folate (SFOL) ont également été extraits lorsque disponibles. Les codes diagnostiques principaux et secondaires (CIM10) ont été extraits du dossier électronique des patients. Le code diagnostique E72.1 (anomalies du métabolisme des acides aminés soufrés) a été identifié comme le code pouvant être utilisé de façon pertinente pour identifier les patients avec erreurs innées du métabolisme présentant une hyperhomocystéinémie. 3340 valeurs HCYTOT (première mesure) ont été identifiées chez les non E72.1, 72 premières valeurs chez les patients encodés E72.1 en diagnostic principal ou secondaire. Sur la base de la distribution des âges de ce dernier groupe, nous avons conclu que l'utilisation du code diagnostique E72.1 (anomalies du métabolisme des acides aminés soufrés) n'était pas pertinent pour classer les données de notre travail.

Une seconde extraction a été effectuée à partir de la base de données du laboratoire, prenant en compte les données du dossier du patient. Seules les valeurs non pédiatriques (≥ 18 ans) ont été considérées et les patients classés selon la présence ou l'absence d'erreurs innées du métabolisme (IEM = oui versus IEM = non). Les données ont ensuite été anonymisées par le laboratoire avant analyse. Un total de 3889 valeurs d'homocystéine totale plasmatique a été analysé, dont 133 chez les patients IEM = oui, plusieurs valeurs pouvant appartenir à un même patient. Le groupe IEM = non est composé de sujets âgés entre 18 à 98 ans dont 45% de femmes. L'HCYTOT observée varie entre 2.1 à 147.6 $\mu\text{mol/l}$ et le eGFR varie entre 4 à 175 ml/min/1.73m^2 . On observe que le eGFR diminue avec l'âge et qu'il existe une relation inverse entre l'HCYTOT et le eGFR. Aucun patient avec une hyperhomocystéinémie sévère (HCYTOT $>100 \mu\text{mol/l}$; N=6) présentait un eGFR à $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$. 38% des patients avec une hyperhomocystéinémie intermédiaire (HCYTOT $> 30 - \leq 100 \mu\text{mol/l}$; N=84) présentait un eGFR à $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$. 43% des

patients avec une hyperhomocystéinémie modérée (HCYTOT > 15 - ≤ 30 µmol/l ; N=620) présentait un eGFR < 60 ml / min / 1.73m². 7% des patients présentant un HCYTOT à < 15 µmol/l (N=3046) ont un eGFR < 60 ml/min/1.73m².

En comparaison, dans le groupe IEM = oui, les sujets sont âgés entre 18 à 51 ans, l'HCYTOT varie entre 2.3 à 266 µmol/l et le eGFR entre 26 à 143 ml/min/1.73m².

En conclusion, du point de vue méthodologique, nous avons expérimenté des difficultés à travailler avec la codification diagnostique. L'accès aux dossiers des patients est resté incontournable pour répondre à la question de notre travail.

Finalement, sur la base de notre travail, nous n'avons pas pu établir une valeur seuil d'homocystéine totale plasmatique à partir de laquelle un déficit inné du métabolisme de la cobalamine doit être envisagé en première intention chez un patient jeune et en insuffisance rénale. Cependant, nous pensons qu'il s'avère indispensable de poser la question d'une telle erreur innée du métabolisme si le résultat d'homocystéine totale plasmatique est supérieur à 100 µmol/l, indépendamment de la fonction rénale du patient et en l'absence d'un déficit vitaminique avéré.

1 Introduction

Le présent travail s'inscrit dans le contexte du diagnostic différentiel des hyperhomocystéinémies que ce soit par déficit vitaminique (cobalamine, folate) ou que ce soit par déficit inné ou acquis du métabolisme intracellulaire de la cobalamine ou du folate.

Certains déficits innés du métabolisme intracellulaire de la cobalamine se caractérisent biochimiquement, entre autres, par une concentration plasmatique très élevée d'homocystéine totale. Celle-ci peut toutefois être également augmentée lors de déficit vitaminique et lors d'insuffisance rénale, qui sont les diagnostics différentiels les plus fréquents de cette condition. Cette recherche a pour objet de répondre à la question suivante. Existe-t-il une valeur seuil d'homocystéine totale plasmatique à partir de laquelle un déficit inné du métabolisme de la cobalamine doit être envisagé en première intention chez un patient jeune et en insuffisance rénale ?

La question de recherche a été posée sur la base d'une observation clinique chez un jeune adulte insuffisant rénal, tardivement diagnostiqué avec un déficit inné du métabolisme intracellulaire en cobalamine, décrit dans un article de Kern I., Bonafe L., Bourquin V., Boulat O., Golaz O., Hochstrasser DF., Baumgartner MR., Fowler B & Hadaya K., « Don't miss the significance of elevated homocysteine ! End-stage renal failure in young adult revealing late-onset cobalamin C disease ».

Mots clés : Homocystéine totale plasmatique ; hyperhomocystéinémie ; déficit en cobalamine C ; insuffisance rénale ; créatinine ; taux de filtration glomérulaire ; vitamine B12 ; folate.

2 Théorie générale

2.1 Homocystéine et métabolisme de la cobalamine

L'homocystéine, un acide aminé soufré, est le produit de dégradation de la méthionine. Son métabolisme fait appel à 3 enzymes dont une, la méthionine synthétase a comme cofacteur la vitamine B12 et sert à la reméthylation de l'homocystéine en méthionine (voir ci-dessous).

La vitamine B12 est obtenue par l'apport alimentaire, particulièrement les produits laitiers et la viande. Son absorption s'effectue par une liaison à une protéine spécifique, l'haptocorrine (transcobalamine I), retrouvée dans la salive et au niveau gastrique. Après destruction de l'haptocorrine par les enzymes pancréatiques, la vitamine B12 libérée se complexe lors du passage intestinal au facteur intrinsèque, une glycoprotéine sécrétée par les cellules pariétales de l'estomac. Cette liaison permet au complexe facteur intrinsèque/vitamine B12 d'entrer par endocytose dans les entérocytes de l'iléon via un récepteur spécifique(1,2). La cobalamine libérée du facteur intrinsèque - par action des protéases(3) - est ensuite relâchée dans le sang sous une forme liée, la holotranscobalamine II (OHCbl-TCII)(4) qui entrera dans les lysosomes par endocytose(2). La holotranscobalamine II, qui est fonctionnellement active, correspond au 20% de la cobalamine totale circulante. Une fois dans le cytosol, la cobalamine à nouveau libre après action de transférase et de réductase est convertie en deux coenzymes actives, à savoir en méthylcobalamine dans le cytosol et en adénosylcobalamine dans la mitochondrie. La méthylcobalamine est un cofacteur de la méthionine synthase qui permet, d'une part, la reméthylation de l'homocystéine en méthionine(5) dans un cycle de reméthylation, important pour la méthylation des protéines et de l'ADN(6) et, d'autre part, la formation de l'acide folique. L'adénosylcobalamine permet de son côté la dégradation de L-méthylmalonyl-CoA au niveau mitochondrial dans un cycle de transsulfuration jouant un rôle dans le cycle de Krebs dans le foie, l'intestin grêle, les reins et le pancréas(7). Les différents processus sont illustrés dans la figure 1.

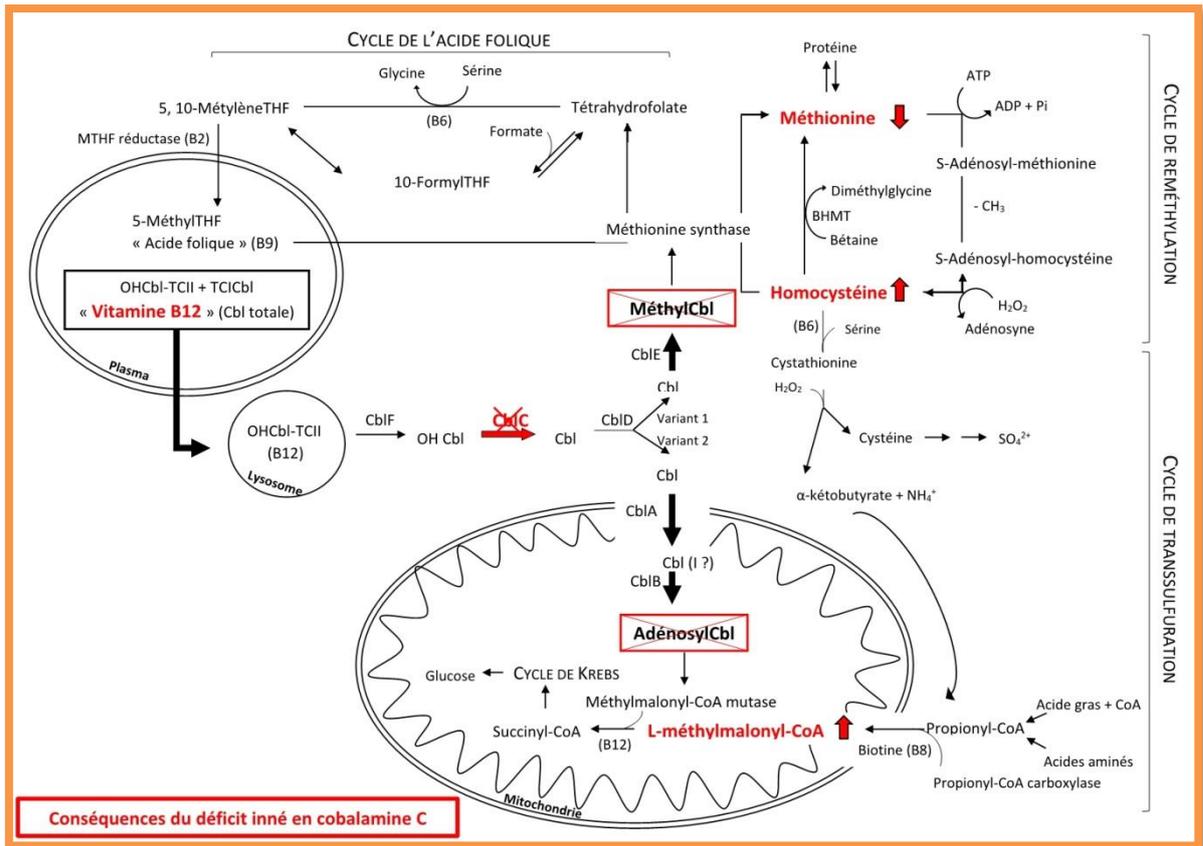


Figure 1 Métabolisme de l'homocystéine et impact du métabolisme de la cobalamine C (selon 8,9)

Cbl = Cobalamine. OHcbl-TCII = Holotranscobalamine II. TC = Transcobalamine. BHMT = Betain-homocysteine S-methyltransferase. THF = Tétrahydrofolate. MTHF = Méthyltétrahydrofolate.

C'est l'homocystéine totale, soit 20-30% sous forme libre et 70-80% sous forme liée aux protéines, qui est dosée. Les valeurs plasmatiques d'homocystéine totale normale chez le jeune adulte à jeun sont comprises entre 5 et 15 µmol/L. Elles varient en fonction du sexe, de l'âge, de la fonction rénale, des habitudes de vie (tabac, alcool) et de la prise de divers médicaments. Une hyperhomocystéinémie (HHcy) « modérée » est définie à l'heure actuelle par une valeur à jeun entre 15 et 30 µmol/L, une HHcy « intermédiaire » entre 30 et 100 µmol/l et une HHcy « sévère » à > 100 µmol/l (Tableau 1)(9,10).

Tableau 1 Critères d'hyperhomocystéinémie(9,10)

Hyperhomocystéinémie	Valeurs ($\mu\text{mol/l}$)	Diagnostic différentiel
Valeurs normales de référence	5 – 15	
Modérée	> 15 - \leq 30	Déficit en vitamine B12, B6, folate, insuffisance rénale chronique, diabète,
Intermédiaire	> 30 - \leq 100	hypothyroïdie, insuffisance cardiaque, thrombose veineuse, démences
Sévère	> 100	Origine congénitale

2.1.1 Hyperhomocystéinémie

Les causes d'hyperhomocystéinémie sont multiples et diffèrent selon la valeur de l'homocystéine. Une production intracellulaire augmentée d'homocystéine ou alors une inhibition de son métabolisme intracellulaire sont les principales hypothèses expliquant son augmentation. Les troubles de la cobalamine peuvent ainsi être la conséquence d'un apport inadéquat, d'une malabsorption, d'une dégradation du transport extracellulaire et des erreurs innées du métabolisme intracellulaire de la cobalamine. Comme illustré dans la figure 1, le métabolisme de l'homocystéine nécessite entre autre plusieurs vitamines, les vitamines B6, B9 (folate) et B12, mais aussi des protéines et des cobalamines. Lorsqu'un de ces cofacteurs est déficitaire, on observe une augmentation de l'homocystéine totale plasmatique. Un déficit de l'une de ces vitamines est la cause la plus fréquente d'hyperhomocystéinémie(11).

L'homocystéine non métabolisée présente une certaine toxicité(12). Celle-ci sort de la cellule afin de garder un taux intracellulaire bas. L'homocystéine et l'acide méthylmalonique s'accumulent dans le sang, les tissus et au niveau urinaire. De nombreuses études ont montré une corrélation entre l'augmentation de l'homocystéine et l'apparition de différentes pathologies notamment neurologiques, cardiovasculaires et néphrologiques. Ainsi, d'une part, l'augmentation des taux d'homocystéine et d'acide méthylmalonique a un effet neurotoxique et peut provoquer une démyélinisation(13). D'autre part, l'augmentation du taux d'homocystéine plasmatique et urinaire est considérée comme un facteur de risque indépendant pour les athéroscléroses vasculaires(12). L'homocystéine a en effet la capacité de transformer l'état anticoagulant de l'endothélium vasculaire en un état pro-coagulant(9), tout en favorisant la fibrinolyse, le stress oxydatif, l'inflammation et la prolifération cellulaire(14).

Nous n'évoquons pas le déficit en cystathionine bêta-synthase dans ce présent travail bien qu'il fasse partie du diagnostic différentiel des hyperhomocystéinémies, puisque celui-ci ne faisant pas d'insuffisance rénale, n'entre pas dans nos critères de recherche.

2.1.2 Hyperhomocystéinémie et insuffisance rénale

Une hyperhomocystéinémie modérée est retrouvée chez 85% des patients avec une insuffisance rénale chronique(15,16). Le mécanisme et la pathogenèse sont cependant encore peu clairs et cette causalité reste controversée. Selon certaines études, le taux d'homocystéine totale serait inversement proportionnel à la fonction rénale, en particulier avec le eGFR et avec une corrélation linéaire entre le taux d'homocystéine totale plasmatique et le eGFR(11,17).

Plusieurs hypothèses ont été émises quant au mécanisme expliquant l'augmentation de l'homocystéine totale plasmatique. A titre d'exemple, une diminution de la clairance rénale ainsi qu'une perturbation du métabolisme intra-rénal auraient un impact sur le métabolisme des protéines et des acides aminés. De même, l'homocystéine à haute dose peut modifier les propriétés antithrombotiques de l'endothélium vasculaire, notamment au niveau rénal, menant à une diminution de la biodisponibilité de radicaux libres et par là même à une inhibition de l'agrégation des plaquettes qui induisent l'expression de molécules pro-coagulantes par les cellules endothéliales. Une hyperhomocystéinémie peut ainsi découler d'un dommage des tubules proximaux qui a réduit l'activité de la bétain-homocysteine S-méthyltransférase (BHMT) intervenant dans le processus de reméthylation de l'homocystéine(18,19) ou de cause extrarénale, par exemple la présence de toxine urémique.

Une augmentation de l'acide méthylmalonique (MMA) est observée en parallèle de l'augmentation de l'homocystéine totale plasmatique. La MMA a la capacité d'altérer la fonction rénale et donc d'induire une insuffisance rénale chronique(12,13).

Tableau 2 Diagnostic différentiel des hyperhomocystéinémies lors de déficit du métabolisme de la vitamine B12, d'après Baumgartner M. R., Fowler B. modifié(20)
 HCYTOT = Homocystéine totale plasmatique. MMA = Acide méthylmalonique. OHcbl-TC = Holotranscobalamine. eGFR = Taux de filtration glomérulaire estimé. Cbl = Cobalamine. HC = Homocystéine.

Déficit	HCYTOT	MMA	OHcbl-TC	eGFR	Vitamine B12	Clinique
Synthèse Adénosylcobalamine + Méthylcobalamine (Cbl C, D-MMA/HC, F, J)	↑-↑↑↑	↑-↑↑	N	↓	N	Troubles neurologiques, retard de croissance, atteinte ophtalmologique, anémie mégaloblastique
Synthèse Adénosylcobalamine (Cbl A, B, D-MMA)	N	↑↑↑	N	±↓	?	Crise encéphalopathique aiguë, retard de croissance, vomissements, déshydratation
Synthèse méthylcobalamine (Cbl D-HC, G, E)	↑	N	?	±↓	?	Troubles neurologiques, anémie mégaloblastique
Vitamine B12	↑	↑	↓	±↓	↓	Anémie macrocytaire, paresthésie, ataxie, ulcères, glossite
Facteur intrinsèque	↑	↑	↓	?	↓	Retard de croissance, anémie, atteinte neurologique
Haptocorrine	N		N	?	↓	Ø Clinique consistante
Transcobalamine	↑	↑	↓	?	↓ - N	Apathie, retard de croissance, diarrhées, anémie mégaloblastique

2.2 Evaluation de la fonction rénale

Les reins jouent un rôle important dans le métabolisme de l'homocystéine puisqu'ils permettent non seulement la clairance de l'homocystéine mais sont aussi le lieu des cycles de transsulfuration et de reméthylation(17).

L'évaluation de la fonction rénale se base sur la mesure de plusieurs paramètres combinés dans des formules complexes. Le débit de filtration glomérulaire estimé (eGFR) témoigne de la filtration à travers tous les néphrons fonctionnels chez un adulte en bonne santé. Elle dépend de l'âge, du sexe et de la taille. A titre d'exemple, le taux de eGFR diminue naturellement avec l'âge. Le eGFR indique par ailleurs le diagnostic et le pronostic d'une insuffisance rénale. La clairance de l'inuline est le gold standard pour mesurer le GFR. Il est cependant rarement utilisé en clinique(21). Le National Kidney Disease Education Program (NKDEP) du National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK), le National Kidney Foundation (NKF) et l'American Society of Nephrology (ASN) recommandent en effet l'utilisation de la créatinine sérique et, dans une moindre mesure, la clairance de la créatinine urinaire sur 24 heures afin d'évaluer la fonction rénale. Plusieurs formules permettent de déterminer la clairance de la

créatinine à partir de la mesure de créatinine sérique et/ou urinaire, notamment l'équation de Cockcroft & Gault(23), la formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) et enfin la formule appelée CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) qui est actuellement considérée comme la meilleure des équations(23).

Tableau 3 Tableau récapitulatif des normes biologiques d'après Furger P. et al. modifié(24)
eGFR = Taux de filtration glomérulaire estimé, calculé selon la formule MDRD.

Normes biologiques			
Créatinine plasmatique	Homme	80 - 110 $\mu\text{mol/l}$	
	Femme	60 – 95 $\mu\text{mol/l}$	
eGFR	Insuffisance rénale aiguë	Léger	60 – 89 ml/min/1.73m^2
		Modéré	30 – 59 ml/min/1.73m^2
		Sévère	15 – 29 ml/min/1.73m^2
	Insuffisance rénale chronique	< 60 ml/min/1.73m^2 durant > 3 mois, avec ou sans atteinte rénale ou Atteinte rénale histologique, morphologique ou biologique \pm réduction du GFR pendant > 3 mois	
Urée	2.8 – 7.6 mmol/l		

2.3 Déficit Cbl C

Le déficit CblC est une maladie génétique rare à transmission autosomique récessive, par mutation du gène MMACHC localisée sur le chromosome 1p34. Des variations dans la mutation peuvent apparaître selon l'origine de la personne. Elle est la plus commune des erreurs innées du métabolisme de la cobalamine(25,26).

2.3.1 Manifestations biologiques

Les manifestations biologiques du déficit CblC sont liées à un déficit de la synthèse intracellulaire des deux coenzymes, la méthylcobalamine et l'adénylcobalamine(28,29). Une hyperhomocystéinémie, une hypométhioninémie et hypométhioninurie(12), ainsi qu'une acidémie méthylmalonique sont ainsi observées. Le mécanisme est illustré dans la figure 1.

2.3.2 Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques sont hétérogènes et sont principalement fonction de l'âge de début de la maladie(12,13,30,31). Deux phénotypes ont été décrits(32), à savoir les « early-onset », pour les enfants de moins de 1 an et les « late-onset », définis par un début d'apparition des symptômes à partir de l'âge de 4 ans(4). À l'heure actuelle, il n'y a pas d'explications claires sur la différence d'âge de survenue des symptômes. Cependant, il se pourrait que chez l'adulte une activité

résiduelle de l'enzyme permettrait à l'enfant de grandir sans problèmes, puis, le jour où le jeune adulte subit un événement stressant tel qu'un jeûne, celui-ci induirait un dérèglement et ainsi provoquerait l'apparition de la symptomatologie(33).

Le phénotype le plus fréquemment retrouvé est le « early-onset »(25), sa présentation clinique est d'ailleurs plus sévère que chez les « late-onset »(26). Une différence significative entre les genres reste à déterminer, toutefois l'origine du patient peut aussi influencer le phénotype et les mutations sous-jacentes(13).

Une prévalence augmentée de syndrome hémolytique et urémique et d'hypertension pulmonaire est retrouvée chez les « early-onset », alors que chez les « late-onset » les symptômes psychiatriques, la détérioration cognitive, une ataxie, une myélopathie ainsi qu'une anémie mégaloblastique(20) sont plus communes. Une prévalence augmentée d'événements thromboemboliques a également été observée chez l'adulte(13,25).

Le déficit CblC provoque spécifiquement un syndrome hémolytique et urémique (SHU), contrairement aux autres déficits du métabolisme de la cobalamine. Il peut certes apparaître à tout âge, autant chez le nouveau-né que chez l'adulte. L'atteinte par l'excès d'homocystéine au niveau de l'endothélium vasculaire rénale, provoquant une microangiopathie diffuse avec prolifération intinale, expliquerait la corrélation entre SHU et hyperhomocystéinémie. Le SHU reste rare, et l'atteinte est principalement rénale chez 55 à 70% des patients(35,36). La cause principale de SHU est l'effet d'une entérotoxine, E. coli du sérotype O157:H7, qui est retrouvée chez 70% des patients, alors qu'une cause familiale ou sporadique est retrouvée dans 5 à 10% des SHU. Chez l'enfant, la principale étiologie est l'infection par entérobactérie, tandis que chez l'adulte, un déficit dans la voie alterne de la voie accessoire du complément est l'étiologie la plus commune. Environ 25% des patients présentant un déficit CblC présentent un SHU(34).

2.3.3 Procédure diagnostic

Lors d'une suspicion de déficit CblC, une mesure des taux d'homocystéine, d'acides aminés et d'acide méthylmalonique sanguin et urinaire sont à débiter. Cela permet de distinguer les différents déficits (Tableau 2). Dans un premier temps, il faudra exclure les autres causes d'hyperhomocystéinémie, par exemple, une carence en vitamine B12, B6 ou folates (B9), la présence de certains médicaments ou autres conditions médicales. Si la suspicion est avérée, une culture de fibroblastes afin d'identifier la mutation génétique sera pratiquée(20).

3 Méthodologie

Une extraction de données par la plateforme de soutien à la recherche clinique (PSRC) demandée le 20.11.2015, a été restituée le 11.12.2015 dans le cadre du présent travail. Cette extraction a été effectuée à partir de l'application institutionnelle MOLIS (distribution de valeurs) sur 10 ans au C.H.U.V., équivalent à 400-500 personnes par année, en tenant compte spécifiquement d'une part des insuffisances rénales et d'autre part des patients présentant des erreurs innées du métabolisme. Les taux d'homocystéine totale plasmatique (HCYTOT), mais aussi des paramètres associés en lien avec les insuffisances rénales, comme le taux de filtration glomérulaire estimé (GFR), la créatinine (CRT), l'urée (URE), la vitamine B12 (B12) et le folate (SFOL) ont été demandés. Des mesures appropriées garantissant la protection des données ont été prises, notamment l'anonymisation des patients. Par ailleurs, les données récoltées et analysées sont des données de laboratoire déjà existantes. Aucune information personnelle n'a été utilisée sans le consentement du patient. Une demande d'accès aux informations médicales dans le cadre de la recherche a ainsi été déposée à la commission cantonale (VD) d'éthique de la recherche sur l'être humain (CER-VD), qui a été acceptée.

L'extrait initial de MOLIS détermine tous les patients ayant une mesure d'homocystéine totale plasmatique entre le 01.01.2005 et le 30.11.2015. Cela représente 9'055 mesures de HCYTOT pour 3'640 patients uniques. Par la suite, une extraction à partir de AXYA basée sur la liste de patients issus de l'extrait initial de MOLIS a été demandée. Dans les deux extractions de données, les patients dont le statut du Consentement Général définitif n'était pas « oui » ou « non-opposition » ainsi que les « dummy patients » ou « faux patient » et les patients absents de l'un ou l'autre des fichiers de données ont été retirés.

Dans le fichier initial, plusieurs valeurs d'HCYTOT appartenaient au même patient. C'est pourquoi toutes les lignes correspondant à la première valeur d'homocystéine totale plasmatique de chaque patient ont été sélectionnées. Par la suite, deux groupes ont été créés. Un premier groupe nommé A, comprenant seulement la première valeur d'HCYTOT trouvée dans la population générale, c'est-à-dire des patients sans le code diagnostic E72.1 (anomalies du métabolisme des acides aminés soufrés), ce qui donne 3'340 valeurs uniques. Puis un second groupe nommé B, comprenant la première valeur d'HCYTOT des patients ayant le code diagnostic E72.1, ce qui donne 72 valeurs uniques. Des modifications supplémentaires ont dû être effectuées pour certaines des données récoltées, afin d'obtenir une cohérence pour l'analyse. Une analyse statistique rétrospective des données du laboratoire a été menée à l'aide des logiciels SPSS® et Excel®, notamment la distribution des valeurs d'homocystéine totale plasmatique et des paramètres associés (eGFR, Créatinine/Urée, Vitamine B12/Folate).

À la lecture des résultats obtenus, des incohérences ont été observées sur la base de la distribution des âges dans le groupe des patients diagnostiqués E72.1. La codification E72.1 n'étant pas adéquate, une nouvelle extraction de données a été nécessaire afin de classer correctement les patients avec des erreurs innées du métabolisme. Cette extraction a été effectuée par le laboratoire à partir de la base de données de son système informatique (MOLIS), en prenant en compte les données du dossier des patients, tout en garantissant la protection de ces données, notamment en les anonymisant. Tout d'abord, seuls les résultats d'homocystéine totale plasmatique des patients non pédiatriques (≥ 18 ans) ont été conservés. Puis sur la base de leur dossier, les patients non pédiatriques ont été classés dans deux groupes distincts, soit avec ou sans erreurs innées du métabolisme (IEM = oui versus IEM = non). Toutes les valeurs d'HCYTOT ont été conservées, bien qu'elles puissent appartenir au même patient. Enfin, à partir des valeurs de créatinine plasmatique disponibles, le eGFR a été calculé selon la formule CKD-EPI modifiée comme suit :

Tableau 4 Formules CKD-EPI selon Levey et al. modifié(23).

F = Femme. H = Homme. Créatinine plasmatique en $\mu\text{mol/l}$. Âge en années.

	créatinine ($\mu\text{mol/l}$)	
F	≤ 62	$144 \times (\text{créatinine}_{\text{plasmatique}}/62)^{-0.329} \times 0.993^{\text{âge}}$
	> 62	$144 \times (\text{créatinine}_{\text{plasmatique}}/62)^{-1.209} \times 0.993^{\text{âge}}$
H	≤ 80	$141 \times (\text{créatinine}_{\text{plasmatique}}/80)^{-0.411} \times 0.993^{\text{âge}}$
	> 80	$141 \times (\text{créatinine}_{\text{plasmatique}}/80)^{-1.909} \times 0.993^{\text{âge}}$

4 Résultats

L'analyse statistique rétrospective a été menée dans un premier temps sur un collectif de 3412 patients, séparé en deux groupes. Le groupe A comprend toutes les premières valeurs d'homocystéine totale plasmatique des patients sans le code diagnostic E72.1, c'est-à-dire des anomalies du métabolisme des acides aminés soufrés. Le groupe B comprend uniquement les premières valeurs des patients avec le code diagnostic E72.1.

Tableau 5 Statistiques descriptives de la distribution des valeurs dans les groupes A et B (sans ou avec E72.1) du premier collectif de données.

		Groupe A (sans E72.1)	Groupe B (avec E72.1)
N Total		3340	72
N Homme ♂ (% total)		1793	51
N Femme ♀ (% total)		1546	21
Âge (ans)		50.75 ± 21.06	59.54 ± 19.50
HCYTOT (µmol/l)	≤ 15	82.21 %	0.15 %
	> 15 - 30	13.81 %	1.52 %
	> 30 - 100	1.64 %	0.35 %
	> 100	0.23 %	0.09 %
eGFR (ml/min/1.73m²)	< 60	12.95 %	18.18 %
	≥ 60	87.05 %	81.82 %
CRT (µmol/l)		81.48 ± 54.75	88.82 ± 29.04
Urée (mmol/l)		5.69 ± 2.83	6.91 ± 4.05
Vitamine B12 (pmol/l)		315.25 ± 2361.84	185.73 ± 130.85
Folate (nmol/l)		20.68 ± 12.64	11.98 ± 4.93

L'analyse statistique rétrospective a été menée dans un deuxième temps sur un collectif de 3889 valeurs d'homocystéine totale plasmatique, séparé cette fois encore en deux groupes. Le premier groupe comprends les valeurs d'HCYTOT des patients sans erreurs innées du métabolisme (IEM = non) et le second comprends les valeurs d'HCYTOT des patients avec des erreurs innées du métabolisme (IEM = oui). Les résultats obtenus sont exposés ci-après.

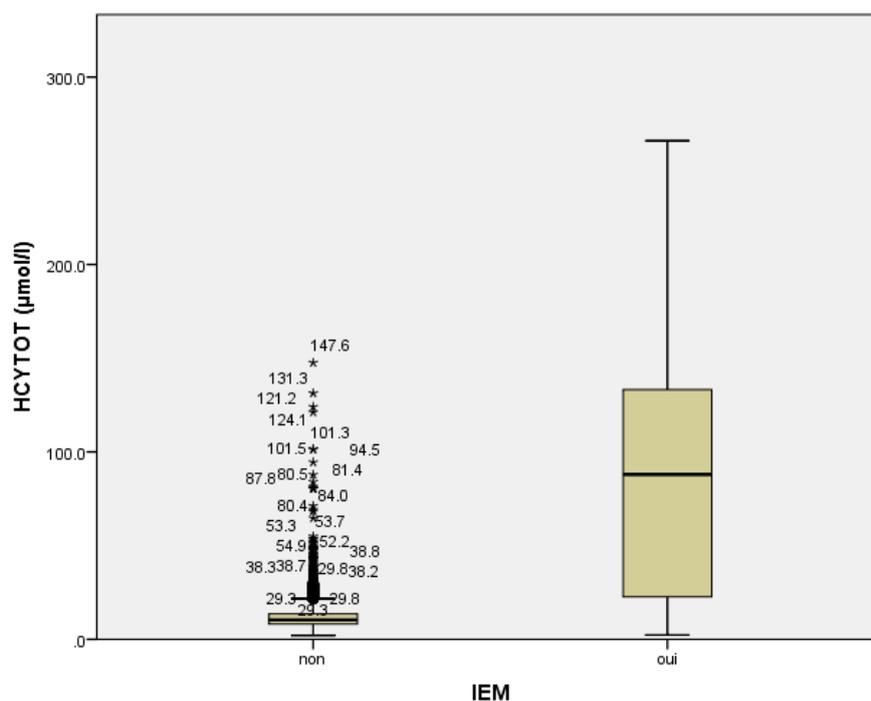


Figure 2 Répartition des valeurs d'homocystéine totale plasmatique (HCYTOT) dans les groupes sans (IEM = non) ou avec (IEM = oui) erreurs innées du métabolisme du deuxième collectif de données.

4.1 Groupe sans erreurs innées du métabolisme (IEM = non)

Le groupe sans erreurs innées du métabolisme se compose d'un total de 3756 valeurs d'homocystéine totale plasmatique.

Tableau 6 Statistiques descriptives chez les patients sans erreurs innées du métabolisme (IEM = non). HCYTOT = Homocystéine totale plasmatique. CRT = Créatinine plasmatique. eGFR = Taux de filtration glomérulaire estimé.

		Femme	Homme	Signification statistique
Âge (moyenne ± SD [min-max])		53.4 ± 18.7 [18-98]	55.8 ± 16.1 [18-97]	P < 0.001
HCYTOT (μmol/l)	N (%)	1692 (45)	2064 (55)	-
	Moyenne ± SD [min-max]	11.3 ± 7.5 [2.7-147.6]	13.0 ± 8.9 [2.1-131]	P < 0.001
CRT (μmol/l)		73.7 ± 41.1 [22-978]	91.6 ± 54.5 [29-796]	P < 0.001
eGFR selon CKD-EPI (ml/min/1.73m ²)	N (%)	719 (42.3)	980 (57.7)	-
	Moyenne ± SD [min-max]	84.4 ± 24.4 [4-175]	85.8 ± 22.4 [5-148]	Non significatif

4.1.1 Homocystéine totale plasmatique

La valeur moyenne d'homocystéine totale plasmatique est de $11.3 \pm 7.5 \mu\text{mol/l}$ chez les femmes et de $13.0 \pm 8.9 \mu\text{mol/l}$ chez les hommes. 710 valeurs d'HcyTOT sur 3756 sont supérieures à $15 \mu\text{mol/l}$ (réf. 5-15 $\mu\text{mol/l}$ ¹).

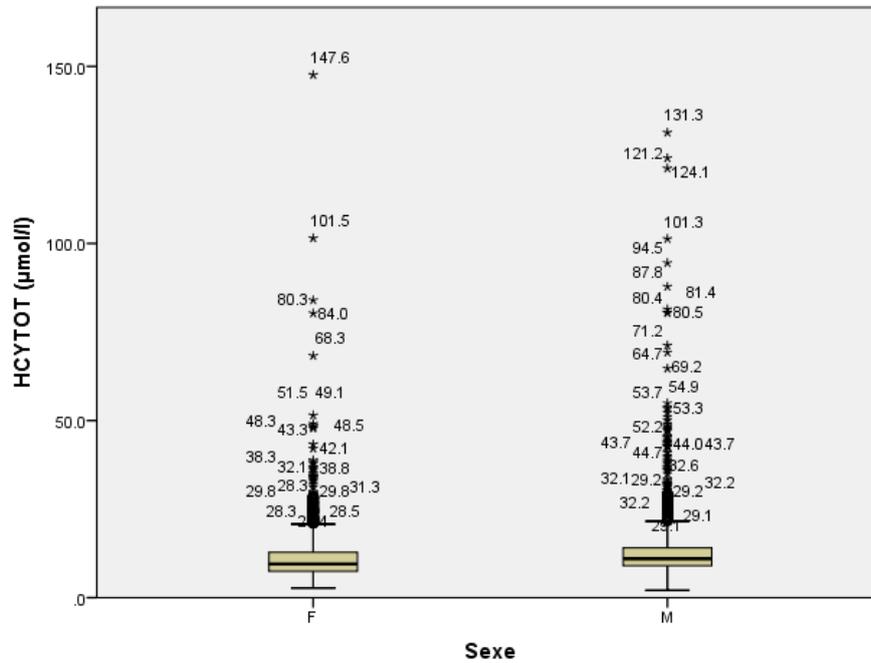


Figure 3 Distribution des valeurs d'homocystéine totale plasmatique (HcyTOT) chez la femme (F) et chez l'homme (H) dans le groupe IEM = non.

4.1.2 Filtration glomérulaire

La valeur moyenne de la filtration glomérulaire calculée selon la formule CKD-EPI est de $84.4 \pm 24.4 \text{ ml/min/1.73m}^2$ chez les femmes et de $85.8 \pm 22.4 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Il y a un total de 1699 valeurs valides.

¹ Valeur normale de référence d'homocystéine totale plasmatique entre 5 et 15 $\mu\text{mol/l}$ utilisée dans l'article où est décrit le cas emblématique à partir duquel la question de recherche a été posée. Kern I., Bonafe L., Bourquin V., Boulat O., Golaz O., Hochstrasser DF., Baumgartner MR., Fowler B & Hadaya K., « Don't miss the significance of elevated homocysteine ! End-stage renal failure in young adult revealing late-onset cobalamin C disease. ».

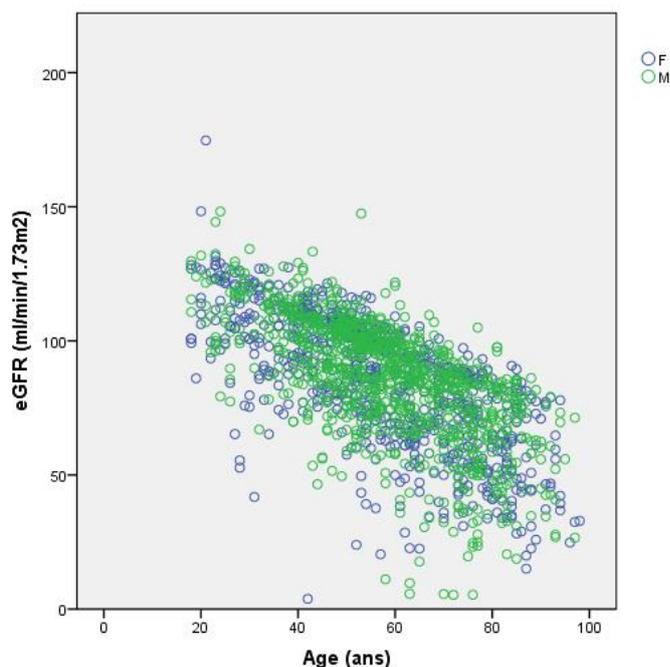


Figure 4 Distribution du eGFR² selon l'âge et le genre chez les patients IEM = non.
F = Féminin. M = Masculin.

On observe dans la figure 4 que le taux de GFR diminue avec l'âge autant chez les femmes que chez les hommes. 236 patients sur les 1699 valeurs valides ont des valeurs de GFR inférieure à 60 ml/min/1.73m². Les deux valeurs les plus basses de GFR, la première à 4 et la deuxième à 5 ml/min/1.73m² apparaissent chez une femme et un homme respectivement de 42 et de 72 ans.

Tableau 7 Distribution des valeurs d'HcYTOT et du eGFR chez les patients IEM = non.

HcYTOT		eGFR		
µmol/L	N	Moyenne ± SD (min – max)	N < 60 ml/min/1.73m ²	% < 60 ml/min/1.73m ²
≤ 15	3046	89.9 ± 19.9 (4 – 175)	99	7
> 15 – ≤ 30	620	64.6 ± 24.5 (5 – 129)	128	43
> 30 – ≤ 100	84	72.1 ± 35.1 (15 – 125)	13	38
> 100	6	79.3 ± 9.0 (73 – 86)	0	0

² eGFR calculé selon la formule CKD-EPI.

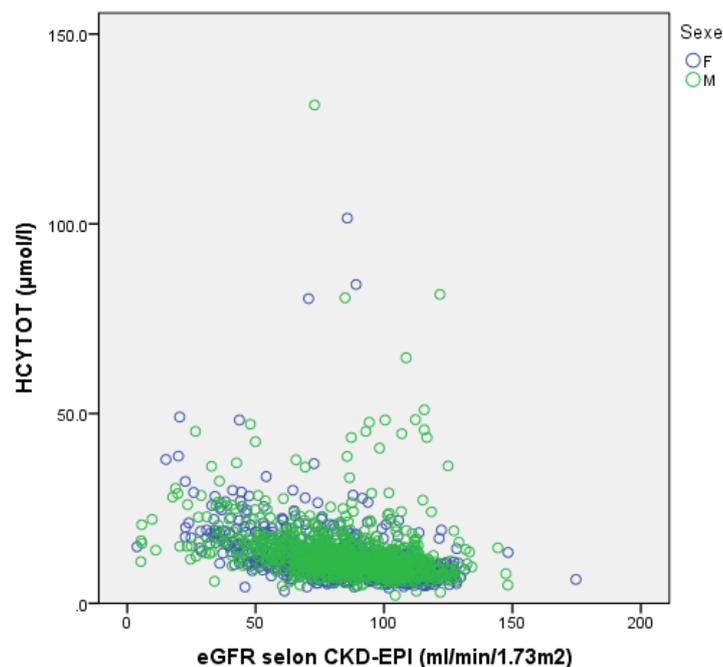


Figure 5 Distribution des valeurs d'homocystéine totale plasmatique (HCYTOT) selon le taux de filtration glomérulaire estimé (eGFR) calculé avec la formule CKD-EPI et selon le genre.
F = Féminin. M = Masculin.

4.2 *Groupe avec erreurs innées du métabolisme (IEM = oui)*

Le groupe avec des erreurs innées du métabolisme se compose d'un total de 133 valeurs d'homocystéine totale plasmatique, dont 33 lignes comprenaient aussi des valeurs de créatinine plasmatique.

5 Discussion

Pour répondre à la question de recherche, nous avons dans un premier temps sélectionné un collectif de patients chez qui une valeur d'homocystéine totale plasmatique avait été demandée entre 2005 et 2015. Nous avons séparé ce collectif en deux groupes en fonction de la présence ou de l'absence du code diagnostique E72.1 (selon CIM10), c'est-à-dire des anomalies du métabolisme des acides aminés soufrés. Nous avons ensuite observé la distribution des valeurs d'HCYTOT chez les patients présentant une insuffisance rénale, définie par une valeur de eGFR inférieure à 60 ml/min/1.73m².

L'analyse de ces données a toutefois été limitée par la qualité des données extraites. Nous avons effectivement retrouvé dans le groupe avec le code E72.1, sur la base de la distribution des âges,

des patients sans erreurs innées du métabolisme. Nous avons dès lors pu en déduire que la codification E72.1 n'est pas optimale. Nous avons ainsi été contraints de créer un nouveau dossier de données, extraites cette fois-ci de la banque de données du laboratoire. Nous avons sélectionné les patients non pédiatriques (≥ 18 ans) et nous avons pu les séparer en deux groupes sur la base des données du dossier du patient, à savoir un premier groupe comprenant les patients sans erreurs innées du métabolisme (IEM = non) et un deuxième comprenant les patients avec des erreurs innées du métabolisme (IEM = oui). Au vu du nombre restreint de patients, nous avons décidé de conserver toutes les valeurs d'HCYTOT bien que celles-ci puissent appartenir au même patient.

Le manque de données d'HCYTOT et du eGFR peut être expliqué, d'une part, du fait que les erreurs innées du métabolisme notamment le déficit CblC sont des maladies rares et, d'autre part, parce que le déficit CblC se présente avec un tableau clinique large qui diffère selon les personnes, et dont l'insuffisance rénale ne semble pas être le principal signe. Nous constatons par ailleurs que la littérature reste encore peu fournie en ce qui concerne le mécanisme d'interaction entre l'insuffisance rénale et l'homocystéine totale plasmatique. Le choix de nous intéresser uniquement au déficit CblC a notamment été motivé suite au cas emblématique décrit dans l'article de Kern I et al., mais aussi par le fait que la relation avec la fonction rénale est encore peu claire et que cette cobalamine C peut spécifiquement induire un syndrome hémolytique et urémique.

Nous nous sommes concentrés sur les données du deuxième collectif, plus précisément sur les résultats obtenus dans le groupe sans erreurs du métabolisme (IEM = non). Effectivement, dans le groupe IEM = oui, nous avons fait le choix de ne pas analyser statistiquement les paramètres recueillis, puisque les valeurs d'HCYTOT peuvent appartenir au même patient, traité ou non. Afin d'analyser la fonction rénale des patients, nous avons en premier lieu unifié toutes les valeurs de eGFR à partir des valeurs de créatinine plasmatique disponibles en utilisant la formule CKD-EPI, bien que l'utilisation de la créatinine hors contexte clinique induise un biais dans l'analyse de la fonction rénale, puisque celle-ci est influencée par plusieurs paramètres notamment l'âge, la corpulence et les habitudes de vie. Nous avons par la suite défini l'insuffisance rénale à partir d'une valeur du eGFR inférieure à $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$. L'absence d'indices clairs permettant de distinguer les insuffisances rénales aiguës et chroniques a motivé ce choix.

Chez les patients IEM = non, nous observons une médiane des valeurs d'homocystéine totale plasmatique entre 11 et $13 \mu\text{mol/l}$. Toutefois 6 valeurs d'HCYTOT sont supérieures à $100 \mu\text{mol/l}$, mais aucune d'entre elles est corrélée avec une insuffisance rénale, c'est-à-dire avec des valeurs du eGFR inférieure à $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Nous en avons déduit que ces patients ont présenté des

déficits vitaminiques plutôt que des erreurs innées du métabolisme. Les résultats obtenus concernant la fonction rénale dans ce groupe montrent que la distribution du eGFR se corrèle bien avec les conclusions de la littérature, c'est-à-dire que la créatinine augmente avec l'âge, alors que le taux de filtration glomérulaire diminue avec l'âge. La figure 5 associant les valeurs d'homocystéine totale plasmatique aux valeurs du eGFR montrent que les valeurs les plus élevées d'HcyTOT ne sont pas corrélées avec une insuffisance rénale, mais qu'une légère augmentation de l'homocystéine peut être corrélée avec une insuffisance rénale.

En comparaison, dans le groupe IEM = oui, le nombre limité de patient et de patient en insuffisance rénale ne permet pas d'effectuer une analyse significative des résultats obtenus. On observe simplement une distribution de valeurs d'HcyTOT entre 2.3 et 266 $\mu\text{mol/l}$ et du eGFR entre 26 et 143 ml/min/1.73m^2 .

Le rôle du laboratoire dans la restitution des résultats d'homocystéine totale plasmatique est une question que nous pouvons nous poser, ainsi que la nécessité d'avertir le clinicien sur des valeurs très élevées d'homocystéine totale plasmatique. Nous n'avons pas pu établir une valeur seuil d'homocystéine totale plasmatique à partir de laquelle un déficit inné du métabolisme de la cobalamine doit être envisagé en première intention chez un patient jeune et en insuffisance rénale. Cependant en cas d'homocystéinémie sévère ($> 100 \mu\text{mol/l}$) et qui se péjore avec le temps, le laboratoire pourrait avoir un rôle de mise garde sur ces maladies métaboliques. En dessous de $100 \mu\text{mol/l}$, il risque d'y avoir un nombre trop important de patient. Par ailleurs, les résultats de laboratoire seuls ne peuvent suffire, en effet, la clinique demeure primordiale.

À partir des résultats obtenus et de la littérature, nous avons créé un algorithme décisionnel face à un patient jeune et insuffisant rénal. Il faut savoir que l'homocystéine totale plasmatique n'est pas dosée de routine chez l'insuffisant rénal ou chez le dialysé. En l'absence d'un seuil d'homocystéine totale plasmatique, ce sera en premier lieu la clinique qui indiquera la nécessité de mesurer le taux d'homocystéine totale plasmatique. Les manifestations cliniques du déficit CblC sont vastes et les différents signes et symptômes peuvent apparaître en concomitance, ainsi devant un patient avec des troubles neurologiques, cardiaques, ophtalmiques ou néphrologiques l'indication à mesurer l'HcyTOT sera claire. En effet, pour reprendre le cas emblématique du jeune adulte insuffisant rénal chez qui la première valeur d'homocystéine totale plasmatique était à $> 250 \mu\text{mol/l}$, le premier diagnostic évoqué avait été un syndrome hémolytique et urémique. On retrouve dans son histoire médicale qu'en plus de l'insuffisance rénale, il présentait des troubles du comportement, une hypertension et une rétinopathie. La fonction rénale s'était rapidement péjorée en parallèle d'une augmentation importante de l'homocystéine totale plasmatique. C'est à ce moment-là que le diagnostic de déficit inné en cobalamine C a été évoqué. Kind T. et al. ont montré que le SHU faisait partie des présentations clinique du déficit inné en cobalamine C et

qu'il apparaissait chez environ 25% des patients. Il convient donc de dire qu'il faudrait penser à doser l'homocystéine totale plasmatique lors d'une présentation de syndrome hémolytique et urémique chez un jeune adulte, particulièrement avant une transplantation rénale, auquel cas un risque de récurrence est élevé.

Au regard de ce qui précède, nous proposons que soit effectué dès la suspicion clinique d'une maladie métabolique et l'exclusion d'un déficit vitaminiq, un dosage de l'homocystéine totale plasmatique ainsi que de l'acide méthylmalonique. Notre choix s'est porté sur une valeur d'HCYTOT supérieure à 100 $\mu\text{mol/l}$, limite correspondant aux hyperhomocystéinémies sévères. Dans la population sans erreurs innées du métabolisme, seuls 6 patients entraient dans cette catégorie alors que 84 patients avaient des valeurs entre 30 et 100 $\mu\text{mol/l}$. Ainsi, si le résultat d'HCYTOT est supérieur à 100 $\mu\text{mol/l}$, il convient d'évaluer cliniquement la nécessité de poursuivre l'examen par un diagnostic génétique spécifique.

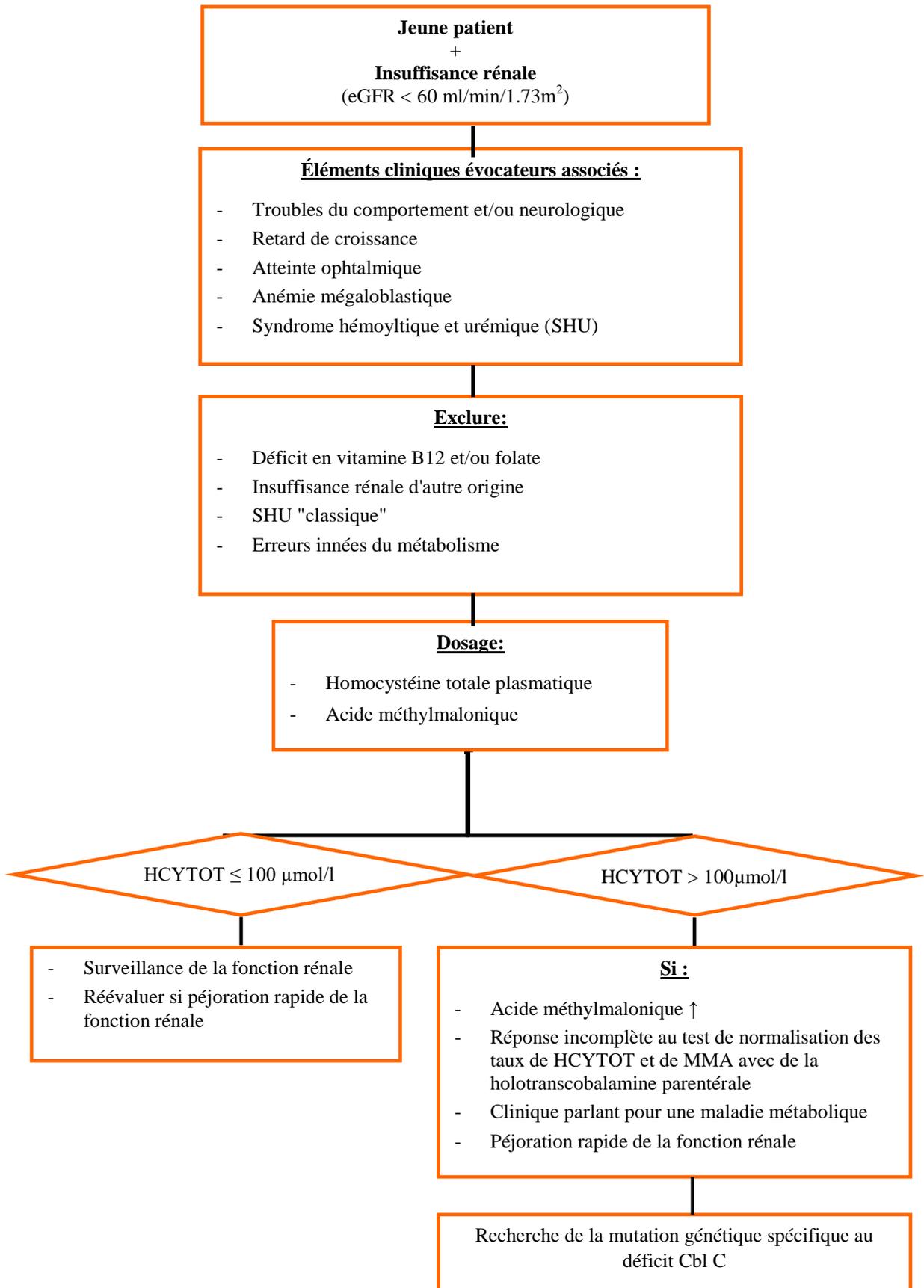


Figure 6 Proposition d'algorithme de prise en charge devant un jeune patient insuffisant rénal (selon 18,36).

6 Conclusion

Le déficit CblC est une maladie génétique rare. Elle se manifeste à tout âge et sous différentes formes, notamment l'insuffisance rénale. Cette étude rétrospective a eu pour objectif de comparer les valeurs d'homocystéine totale plasmatique chez des insuffisants rénaux dans une population globale et une population atteinte par des erreurs innées du métabolisme, puis de déterminer si l'on peut indiquer, sur la base des données de mesures d'homocystéine totale effectuées au laboratoire de chimie clinique du C.H.U.V., une valeur ou un seuil vérifiable d'homocystéine totale plasmatique pour lequel le praticien devrait penser d'emblée à une maladie métabolique innée chez un jeune adulte en insuffisance rénale. Une détection précoce de l'étiologie d'une hyperhomocystéinémie plasmatique non liée à une insuffisance rénale permettrait ainsi de prendre en charge rapidement le patient et, grâce aux traitements pour la plupart sans danger relatif, soulager voire améliorer la symptomatologie.

Du point de vue méthodologique, nous avons expérimenté des difficultés à travailler avec la codification diagnostique (CIM10). L'accès aux dossiers des patients est resté incontournable pour répondre à la question de notre travail. À l'avenir, nous préconisons l'utilisation de la codification Orpha réalisée par le corps médical, qui s'avère plus pertinente que la codification CIM10.

Au regard des données étudiées, nous pouvons conclure que, face à un jeune patient insuffisant rénal, la clinique est primordiale dans la prise en charge. Nous n'avons pas pu établir une valeur seuil d'homocystéine totale plasmatique à partir de laquelle un déficit inné du métabolisme de la cobalamine doit être envisagé en première intention chez un patient jeune et en insuffisance rénale. Cependant, dans le cas où la valeur d'homocystéine totale plasmatique est supérieure à plus de 100 $\mu\text{mol/l}$, le diagnostic différentiel se doit de comprendre les erreurs du métabolisme, plus particulièrement le déficit inné en cobalamine C. Ainsi, afin d'exclure une maladie génétique, un dosage de l'homocystéine et d'acide méthylmalonique dans l'urine est à débiter chez un jeune patient, d'autant plus s'il est insuffisant rénal et après exclusion des étiologies les plus fréquentes. Selon les résultats obtenus et l'évolution clinique, la recherche plus spécifique du déficit CblC sera à proposer.

Au vu des bénéfices d'un traitement notamment par hydroxycobalamine i.v. et bétaine, carnitine et folate per os des patients avec un déficit en cobalamine C, une étude prospective est à envisager. Un dosage de l'homocystéine totale plasmatique, de l'acide méthylmalonique, de la vitamine B12 et du folate seraient à prélever chez toutes les personnes insuffisantes rénales afin d'avoir un plus large panel de valeurs à analyser.

7 Bibliographie

1. Russell-Jones GJ, Arpers DH. Vitamin B12 transporters. *Pharm Biotechnol*- 1999;12:493-520.
2. 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*. sept 2014;37(5):831-40.
3. Youngdahl-Turner P, Mellman IS, Allen RH, Rosenberg LE. Protein mediated vitamin uptake. *Exp Cell Res*. janv 1979;118(1):127-34.
4. Seetharam B, Bose S, Li N. Cellular Import of Cobalamin (Vitamin B-12). *J Nutr*. 1 oct 1999;129(10):1761-4.
5. Al OB et. Marqueurs biologiques des statuts vitaminiques B12 et D : aspects analytiques d'importance clinique. *Médecine Interne*. 31 oct 2012, Volume 360(38):2052-8.
6. B KK and O. Mechanism of action of homocysteine and its thiolactone in hemostasis system. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 21 août 2016]. Disponible sur: <https://crypto.unil.ch/pubmed/,DanaInfo=www.ncbi.nlm.nih.gov+19093716>.
7. Perła-Kaján J, Twardowski T, Jakubowski H. Mechanisms of homocysteine toxicity in humans. *Amino Acids*. mai 2007;32(4):561-72.
8. Syndica National des Ophtalmologistes de France [En ligne]. Disponible : <http://www.snof.org/encyclopedie/homocystinurie>.
9. Caussé E. Intérêt du dosage de l'homocystéine en médecine générale. 20^{ème} Forum Médical de Ranguel. 16 octobre 2008. Disponible : http://www.dufmcepp.ups-tlse.fr/app_scom/scom_fichier/repertoire/091008161550.pdf.
10. Refsum H. Facts and Recommendations about Total Homocysteine Determinations: An Expert Opinion. *Clin Chem*. 1 janv 2004;50(1):3-32.
11. Guttormsen AB, Schneede J, Ueland PM, Refsum H: Kinetics of total plasma homocysteine in subjects with hyperhomocysteinemia due to folate or cobalamin deficiency. *Am J Clin Nutr* 63: 194–202, 1996.
12. Martinelli D, Deodato F, Dionisi-Vici C. Cobalamin C defect: natural history, pathophysiology, and treatment. *J Inherit Metab Dis*. févr 2011;34(1):127-35.
13. Huemer M, Scholl-Bürgi S, Hadaya K, Kern I, Beer R, Seppi K, et al. Three new cases of late-onset cblC defect and review of the literature illustrating when to consider inborn errors of metabolism beyond infancy. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. déc 2014 [cité 12 mai 2016];9(1). Disponible sur: <http://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-014-0161-1>.

14. McCully KS. Chemical Pathology of Homocysteine. IV. Excitotoxicity, Oxidative Stress, Endothelial Dysfunction, and Inflammation. *Ann Clin Lab Sci.* 20 juin 2009;39(3):219-32.
15. K GA and R. Hyperhomocysteinaemia and end stage renal disease. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 20 août 2016]. Disponible sur: <https://crypto.unil.ch/pubmed/,DanaInfo=www.ncbi.nlm.nih.gov+9238614>.
16. Manns BJ, Burgess ED, Hyndman ME, Parsons HG, Schaefer JP, Scott-Douglas NW. Hyperhomocyst(e)inemia and the prevalence of atherosclerotic vascular disease in patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* oct 1999;34(4):669-77.
17. Soria C, Chadeaux B, Coude M, Gaillard O, Kamoun P. Concentrations of total homocysteine in plasma in chronic renal failure. *Clin Chem* 1990;36:2137-8.
18. Delgado-Reyes CV, Wallig MA, Garrow TA. Immunohistochemical Detection of Betaine–Homocysteine S-Methyltransferase in Human, Pig, and Rat Liver and Kidney. *Arch Biochem Biophys.* sept 2001;393(1):184-6.
19. Bostom, A. G., Shemin, D., Gohh, R. Y., Beaulieu, A. J., Bagley, P., Massy, Z. A., Jacques, P. F., Dworkin, L., and Selhub, J. (2001) *Kidney Int.* 59(Suppl 78), S246–52.
20. Baumgartner M. R., Fowler B. Vitamin B12 Disorders. Dans : Blau N. et al. *Physician’s Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-up of Inherited Metabolic Diseases.* 2014.
21. Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a Confirmatory Test for Estimated GFR. *J Am Soc Nephrol.* 1 nov 2009;20(11):2305-13.
22. Cockcroft DW, Gault H. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41.
23. Levey AS. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med.* 5 mai 2009;150(9):604.
24. Furger P. et al. « SURF, Guidelines, Médecine interne générale ». Editions D & F 2016.
25. Thauvin-Robinet C, Roze E, Couvreur G, Horellou M-H, Sedel F, Grabli D, et al. The adolescent and adult form of cobalamin C disease: clinical and molecular spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 10 oct 2007;79(6):725-8.
26. Lerner-Ellis JP, Anastasio N, Liu J, Coelho D, Suormala T, Stucki M, et al. Spectrum of mutations in MMACHC, allelic expression, and evidence for genotype–phenotype correlations. *Hum Mutat.* 1 juill 2009;30(7):1072-81.
27. Fowler B. Genetic defects of folate and cobalamin metabolism. *Eur J Pediatr.* 24 mars 1998;157(S2):S60-6.
28. al GR et. Hereditary defect of cobalamin metabolism (homocystinuria and methylmalonic aciduria) of juvenile onset. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 12 mai 2016]. Disponible sur: <https://crypto.unil.ch/pubmed/,DanaInfo=www.ncbi.nlm.nih.gov+8558138>.

29. Froese DS, Zhang J, Healy S, Gravel RA. Mechanism of vitamin B12-responsiveness in cblC methylmalonic aciduria with homocystinuria. *Mol Genet Metab.* déc 2009;98(4):338-43.
30. Jardine MJ, Kang A, Zoungas S, Navaneethan SD, Ninomiya T, Nigwekar SU, et al. The effect of folic acid based homocysteine lowering on cardiovascular events in people with kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 13 juin 2012;344:e3533.
31. Ben-Omran TI, Wong H, Blaser S, Feigenbaum A. Late-onset cobalamin-C disorder: A challenging diagnosis. *Am J Med Genet A.* 1 mai 2007;143A(9):979-84.
32. Rosenblatt DS. Inherited Disorders of Folate and Cobalamin. In: Graham I, Refsum H, Rosenberg IH, Ueland PM, Shuman JM, éditeurs. *Homocysteine Metabolism: From Basic Science to Clinical Medicine* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 1997 [cité 11 août 2016]. p. 61-8. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4615-5771-5_9.
33. Entretien du 21.04.2015 avec la Dresse Tran.
34. Geraghty MT., Perlman Ej., Martins Ls., Hayflick sj., Casella jf., Rosenblatt ds., Valle D.; Cobalamin C defect associated with haemolytic-uremic syndrome; *The Journal of Pediatrics*, 1992, 120 (6); pp 934-937.
35. Tönshoff B, Sammet A, Sanden I, Mehls O, Waldherr R, Schärer K. Outcome and Prognostic Determinants in the Hemolytic Uremic Syndrome of Children. *Nephron.* 17 déc 2008;68(1):63-70.
36. Banatvala N, Griffin PM, Greene KD, Barrett TJ, Bibb WF, Green JH, et al. The United States National Prospective Hemolytic Uremic Syndrome Study: Microbiologic, Serologic, Clinical, and Epidemiologic Findings. *J Infect Dis.* avr 2001;183(7):1063-70.
37. Qureshi e. al. *Crir. Rev. Oncol. Hemaroi.* 17 (1994) 133-151 143.
38. Fraser JL, Sedel F, Vendetti CP. Disorders of Cobalamin and Folate Metabolism. Dans: Hollak CEM., Lachmann RH. *Inherited Metabolic Disease in Adults.*
39. Kind T, Levy J, Lee M, Kaicker S, Nicholson JF, Kane SA, Steven A. Cobalamin C disease presentig as hemolytic-uremic syndrome in the neonatal period; *Journal of Pediatric Hematology/Oncology.* 2002, 24(4); pp 327-329