

Un retard psychomoteur révélant une carence en vitamine B12 : à propos de 3 cas

Neurological symptoms revealing a vitamin B12 deficiency : about 3 cases

**Trabelsi. I ⁽¹⁾, Ayadi. A ⁽¹⁾, Ben Romdhane. M ⁽¹⁾, Brini. I ⁽¹⁾, Toumi. NH ⁽²⁾,
Belhadj. I ⁽¹⁾, Boussetta. K ⁽¹⁾**

⁽¹⁾ Hôpital d'enfants « Béchir Hamza » de Tunis, Service de pédiatrie « B », Tunisie

⁽²⁾ Hôpital d'enfants « Béchir Hamza » de Tunis, Service d'hématologie biologique

RÉSUMÉ

La vitamine B12 intervient dans de nombreuses fonctions biologiques dont les principales sont l'hématopoïèse et le développement du système nerveux. Les présentations cliniques sont multiples à l'origine d'un diagnostic parfois tardif. À l'inverse des adultes, la carence chez l'enfant a un retentissement parfois irréversible notamment sur le plan neurologique. Nous rapportons 3 observations d'une carence en vitamine B12 chez 3 nourrissons de 9 mois, 2 mois et 10 mois, sous allaitement maternel exclusif, hospitalisés pour altération de l'état général avec hypotonie et régression psychomotrice. Les trois nourrissons n'avaient pas d'antécédent pathologique. Ils ont été hospitalisés dans un tableau neurologique associé à une pâleur. La numération avait montré une pancytopenie avec une macrocytose et une mégaloblastose chez deux nourrissons et une anémie normochrome normocytaire arégénérative chez le troisième nourrisson.

Le myélogramme a montré une dystrophie mégaloblastique caractéristique. Le taux plasmatique de B12 était effondré. L'imagerie cérébrale était normale. Deux mères étaient carencées en vitamine B12. On a trouvé une anémie de Biermer méconnue chez une mère, et un régime carencé chez la deuxième mère.

Sous traitement substitutif, l'amélioration était spectaculaire. Ces cas illustrent la nécessité de suspecter une carence en B12 comme étiologie des symptômes neurologiques chez les enfants. La détection précoce et le traitement de la carence en B12 sont essentiels pour prévenir les séquelles neurologiques à long terme.

Mots clés : vitamine B12 ; carence ; retard psychomoteur ; nourrisson.

ABSTRACT

Vitamin B12 is involved in hematopoiesis and in neurological development. Neurological disorders caused by vitamin B12 deficiency are various. The clinical presentation of B12 deficiency in children is not easily recognizable nor well characterized and may result in missed or delayed diagnosis. We report three cases of vitamin B12 deficiency in a 9 months, 2 months and 10 months old infants under exclusive breastfeeding, hospitalized for impaired general condition with psychomotor regression and hypotonia. Blood cell count showed pancytopenia with macrocytosis and megaloblastosis. Bone marrow aspiration showed a characteristic megaloblastic dystrophy. Vitamin B12 was decreased. Cerebral imaging was normal.

The mother's blood B12 level was low. We found an unrecognized Biermer's anemia in a mother, and a diet deficient in meat in the second mother. Under Vitamin B12 supply, the improvement was spectacular. These cases illustrate the necessity to suspect B12 deficiency as an etiology of neurological symptoms in children. Early recognition and treatment of B12 deficiency are the key to preventing long-term neurologic sequelae.

Keys words : Vitamin B12; deficiency; psychomotor delay; infant.

Auteur correspondant :

Dr Trabelsi Ines

Phone : 216 58 999 644

Mail : drinestrabelsi@gmail.com

INTRODUCTION

La vitamine B12 est une vitamine hydrosoluble dont les apports dépendent de l'alimentation. Elle se lie au facteur intrinsèque (Fi) synthétisé par les cellules pariétales du fundus, permettant au complexe Fi-B12 d'être absorbé dans l'iléon distal. Le transport sérique est assuré par la transcobalamine II et son stockage se fait principalement dans le foie.

Il existe également une diffusion passive de la vitamine B12 (1 à 5% des doses ingérées) qui est cependant insuffisante pour répondre aux besoins quotidiens. Chez le nouveau-né, la réserve en vitamine B12 est constituée en période anténatale par passage transplacentaire [1]. Un défaut d'apport postnatal, notamment en cas d'allaitement maternel exclusif, peut aggraver une carence vitaminique préexistante. La vitamine B12 est importante dans les réactions liées à l'ADN et au métabolisme cellulaire et son déficit peut entraîner plusieurs conséquences cliniques [2]. Les conditions associées à la carence en vitamine B12 comprennent l'érythro-poïèse inefficace et l'anémie mégalo-blastique, le dysfonctionnement neurologique, les manifestations psychiatriques, la glossite, la malabsorption, l'infertilité et la thrombose [3].

Les complications neurologiques de la carence en B12 comprennent la neuropathie périphérique, les lésions dans les colonnes postérieure et latérale de la moelle épinière et dans le cerveau, et les manifestations du système nerveux autonome [3,4]. Il est bien documenté que des symptômes neurologiques dus à la carence en vitamine B12 peuvent être présents parfois en l'absence d'anémie [5]. Nous décrivons le cas de 3 nourrissons présentant des manifestations neurologiques révélatrices d'un déficit en B12.

OBSERVATION 1

Un garçon âgé de 9 mois présentait deux semaines avant son admission une pâleur intense avec asthénie, altération de l'état général et refus de téter.

Il était issu d'un mariage non consanguin et sans antécédents familiaux notables. L'accouchement et la grossesse étaient sans anomalies. Un retard des acquisitions psychomotrices était noté depuis l'âge de 4 mois avec position assise non acquise à l'âge de 9 mois. Le nourrisson recevait un allaitement maternel exclusif depuis la naissance. L'examen clinique a retrouvé un enfant eutrophique. Il avait une pâleur cutanéomuqueuse intense. Des taches café au lait au nombre de six mais infra-centimétriques.

Il n'avait pas de signes de malnutrition ni de syndrome tumoral. Sur le plan neurologique, enfant apathique avec une hypotonie axiale. Sur le plan biologique, un premier bilan a montré une pancytopenie avec une leuco-neutropénie (globules blancs à 1800/mm³; polynucléaires neutrophiles à 800/mm³ et lymphocytes à 900/mm³). On a également objectivé une anémie macrocytaire arégénérative avec un taux d'hémoglobine à 5.4g/dl; volume globulaire

moyen (VGM) à 97.3 fL; TCMH: 33.3pg/dl et Réticulocytes à 33000/mm³) mal tolérée nécessitant des transfusions en urgence et une thrombopénie à 29000/mm³ qui était secondairement responsable de l'apparition de purpura pétéchial et d'épistaxis nécessitant le recours aux transfusions de culots plaquettaires. Le bilan de lyse tumorale et d'activation macrophagique étaient normaux. Le myélogramme a permis d'écarter une origine néoplasique mais était en faveur d'une anémie mégalo-blastique (une hyperplasie de la lignée érythroblastique, des signes de dysérythro-poïèse et des signes de dysgranulo-poïèse) orientant vers une carence en vitamine B12 et en acide folique. Le dosage vitaminique a confirmé le déficit en vitamine B12 avec une concentration sérique de la vitamine B12 inférieure à 104pg/ml (N: 200–1000pg/ml) et celle de l'acide folique à 23nmol/ml (N: 340–1000nmol/ml). Le dosage des anticorps anti facteur intrinsèque était négatif.

Chez la mère, la concentration sérique de vitamine B12 était basse à 163pg/ml ainsi que le taux de folates à 17.6nmol/l. Les anticorps maternels anti-facteur intrinsèque étaient négatifs. Un traitement substitutif par vitamine B12 a été instauré (1000ug par injection par voie intramusculaire, 3 fois par semaine. Une crise réticulocytaire a été notée cinq jours après le début du traitement. Les injections sont devenues hebdomadaires puis mensuelles par la suite.

Ces injections étaient responsables de l'apparition de mouvements anormaux des extrémités au 4^{ème} jour après l'instauration du traitement, transitoires et paroxystiques qui sont décrites au cours du traitement par vitamine B12. Sous traitement substitutif, l'hémogramme s'est normalisé après un mois de traitement et le dosage de la vitamine B12 au 4^{ème} mois du traitement est revenu normal à 706pg/ml. Nous avons aussi noté une amélioration rapide du développement psychomoteur à partir du troisième mois post traitement. Dans le cadre de l'exploration de l'hypotonie, une échographie transfontanellaire demandée dès l'admission du nourrisson est revenue sans anomalies. Les explorations n'ont pas été poussées vu la normalisation de l'examen neurologique et la reprise du développement psychomoteur.

OBSERVATION 2

Un garçon âgé de 2 mois a présenté une semaine avant son admission une diarrhée liquidienne avec asthénie, altération de l'état général et refus de téter. Il était issu d'un mariage consanguin de premier degré et sans antécédents familiaux notables.

L'accouchement et la grossesse étaient sans anomalies. Il était sous allaitement maternel exclusif depuis la naissance. L'examen clinique a montré un enfant hypotrophique avec une perte pondérale récente de 200g. Il avait une pâleur cutanéomuqueuse intense, une déshydratation stade 3.

Sur le plan neurologique, enfant apathique avec une hypotonie axiale et périphérique manifeste. Sur le plan biologique, un premier bilan a montré une pancytopenie : une leuco-neutropénie (glo-

bules blanc à 2000; polynucléaires neutrophiles à 400/mm³; lymphocytes: 900/mm³), une anémie macrocytaire arégénérative (taux d'hémoglobine à 5.4g/dl; volume globulaire moyen VGM: 101.3fL; TCMH: 32pg/dl, Réticulocytes: 22000/mm³) mal tolérée nécessitant des transfusions en urgence et une thrombopénie à 59000/mm³.

Les bilans de lyse tumorale et d'activation macrophagique étaient normaux. Le myélogramme était en faveur d'une anémie mégaloblastique. La concentration sérique de la vitamine B12 était inférieure à 50pg/ml. Le dosage des anticorps anti facteur intrinsèque était négatif. Le dosage d'homocystéine et la chromatographie d'acides organiques étaient revenus normaux. Chez la mère, la concentration sérique de vitamine B12 était basse à 150pg/ml.

La numération sanguine était sans anomalies. Les anticorps maternels anti-facteur intrinsèque étaient positifs et le diagnostic d'une anémie de Biemer a été retenu et la mère a été adressée au service de gastro-entérologie adulte. Un traitement substitutif par vitamine B12 a été instauré (1000ug par injection par voie intramusculaire, quotidiennement pendant une semaine puis hebdomadaire pendant 8 semaines puis une injection par mois. Une crise réticulocytaire notée à J 8 du traitement. Sous traitement substitutif, l'hémogramme s'était normalisé après 7 jours du traitement et le dosage de la vitamine B12 au 3ème mois du traitement est revenu normal à 350pg/ml. Nous avons aussi noté une reprise rapide du poids et du développement psychomoteur.

OBSERVATION 3

une fillette, âgée de 10 mois, première-née, a été vue pour léger retard psychomoteur depuis l'âge de 8 mois, associé à une anorexie, avec somnolence, apathie et mauvais contact. Elle était sous un allaitement exclusif de 8 mois, une tentative de diversification sans protéines animales s'était soldée par un échec. L'enfant a alors été hospitalisée. On notait une somnolence excessive, une régression des acquisitions psychomotrices avec la perte de la station assise, une hypotonie globale et un contact pauvre. On n'a pas trouvé un syndrome tumoral. Le bilan biologique a mis en évidence une anémie normochrome normocytaire arégénérative: Hb à 7.4g/l, VGM à 105fL et TCMH à 32FL. Le bilan de syndrome d'activation macrophagique et bilan de lyse tumoral étaient sans anomalies. Le dosage de la vitamine B12 sérique a montré une concentration diminuée à 39pg/ml et celui de folates était élevé à 1700nm/l. Les anticorps anti facteur intrinsèques étaient négatifs. Les anticorps de la maladie coéliqua étaient négatifs et la biopsie duodénale a montré une atrophie villositaire partielle sans lymphocytose intra épithéliale significative, excluant une intolérance au gluten. Le dosage de la concentration de la vitamine B12 dans le sérum maternel a montré un résultat normal au moment du diagnostic.

Un traitement substitutif a alors été instauré, par une injection quotidienne de B12 intramusculaire (1mg) pendant 8 jours, puis, hebdomadaire, pendant 1 mois. Parallèlement, l'introduction de protéines animales a été débutée. L'évolution sous traitement a été spectaculaire, avec retour de l'appétit et récupération progressive des capacités psychomotrices et de la courbe de poids. Au début du traitement, des tremblements ont été constatés de façon transitoire, débutant au membre supérieur gauche et diffusant aux 4 membres.

DISCUSSION

La vitamine B12 ou cobalamine provient uniquement d'aliments d'origine animale. Dans l'intestin, elle se lie au facteur intrinsèque synthétisé dans les cellules pariétales gastriques. Dans l'entérocyte, la vitamine absorbée est ensuite libérée vers la circulation portale puis vers les tissus grâce à un 2ème transporteur, la transcobalamine II. La vitamine B12, sous sa forme réduite (cobalt mono- ou divalent) est un coenzyme indispensable dans 2 réactions biochimiques. La première est la transformation de l'homocystéine en méthionine par méthylation dans le cytoplasme ; la 2ème transforme le méthylmalonyl coenzyme A en succinyl coenzyme A dans la mitochondrie. Ces 2 réactions dépendantes de la cobalamine permettent de réduire les quantités des 2 substances potentiellement toxiques : l'homocystéine responsable de lésions endothéliales vasculaires, et le méthylmalonate responsable entre autre d'acidose métabolique [3]. Par ailleurs, la carence en vitamine B12 est rare chez le nourrisson. L'insuffisance peut être causée par une erreur au niveau de la voie d'absorption et de transport de la vitamine B12, allant de la nutrition inadéquate à une mutation génétique dans un facteur nécessaire pour l'absorption de la cobalamine, le transport, ou le métabolisme cellulaire de la vitamine B12 [6].

La plupart des cas pédiatriques sont dus à une nutrition déficiente prénatale de la mère comme c'était le cas pour deux de nos patients qui étaient exclusivement allaités au sein [1]. L'apport de cobalamine au fœtus se fait par voie transplacentaire et permet habituellement la constitution de réserves hépatiques néonatales pour 6 à 8 mois [7].

Les carences maternelles entraînent une diminution des réserves néonatales puis une décroissance progressive des taux dans les mois qui suivent s'il n'y a pas d'autre apport que le lait maternel. Ces situations décrites initialement chez des enfants allaités par des mères malnutries dans les pays en voie de développement peuvent survenir également chez des mères allaitant de façon exclusive lorsqu'elles sont végétariennes strictes ou atteintes de maladie de Biermer [7]. Dans la population pédiatrique, les manifestations neurologiques varient avec l'âge, bien que les résultats chez les adolescents puissent être similaires à ceux observés chez l'adulte tel que des changements cognitifs, notamment des pertes de la mémoire et des troubles de l'humeur [8].

Les atteintes neurologiques paraissent plus sévères chez le nourrisson que chez l'adulte avec une expression plus cérébrale que médullaire [8].

La carence en vitamine B12 chez les nourrissons est initialement caractérisée par l'irritabilité, la léthargie, les difficultés d'alimentation avec le refus des aliments solides, la pâleur et le retard de croissance. Ces symptômes sont suivis d'un ralentissement du développement et d'une éventuelle régression psychomotrice. Les tremblements et autres mouvements involontaires souvent décrits comme des myoclonies peuvent être observés chez les nourrissons non traités, habituellement déclenchés par une infection ou l'initiation de la supplémentation en vitamine B12 [8,9]. Selon nombreux auteurs, l'examen physique retrouve une apathie, un contact oculaire réduit, une hypotonie, des réflexes vifs et des tremblements [8]. Chez le grand enfant, la manifestation neurologique caractéristique est la dégénérescence subaiguë combinée correspondant à une myélopathie des colonnes vertébrales postérieure et latérale dans la région cervico-thoracique, se manifestant par une proprioceptivité altérée et un sens de vibration qui peut progresser vers une quadriparésie spastique et/ou une incontinence urinaire et fécale [9].

Les atteintes sensorielles sont généralement distales, bilatérales et concernent principalement les membres inférieurs [9]. L'IRM cérébrale révèle une atrophie cérébrale et une myélinisation retardée [10]. Il est important de noter que des symptômes neurologiques peuvent être présents en l'absence d'anomalies hématologiques [9]. La mégalo-blastose est inconstante [7]. La macrocytose peut être masquée par une carence en fer associée, un syndrome inflammatoire ou une hémoglobinopathie. L'anémie peut être masquée par un excès en folates. Les interactions entre la cobalamine et les folates par déméthylation de méthyltétrahydrofolate en tétrahydrofolate expliquent l'existence d'un taux élevé de folates fréquent dans les cas de carence en B12 [7-9]. Dans de nombreux cas, le traitement par la supplémentation en vitamine B12 entraîne une amélioration rapide. Beaucoup des patients décrits dans la littérature reviennent à leur état de base neurologique dans les mois qui suivent le traitement [1,6]. Cependant, le pronostic à long terme reste incertain avec plusieurs cas de retard psychomoteur séquellaire [1,6]. Les nourrissons atteints qui sont rapidement reconnus et traités peuvent retrouver un bon état neurologique avec inversion de l'atrophie cérébrale. Cependant, d'autres peuvent avoir des déficits irréversibles, en particulier dans les domaines cognitifs et linguistiques, probablement liés au traitement retardé [10].

Ces séquelles ont été décrites malgré la normalisation des lésions radiologiques [10]. Quant aux marqueurs métaboliques et hématologiques, ils se normalisent complètement en 2 et 8 semaines respectivement [7,9]. Typiquement, les réserves de vitamine B12 sont restituées par l'administration

d'hydroxycobalamine 1000 mcg par voie intramusculaire tous les deux jours pendant 3 semaines en présence de symptômes neurologiques. Ensuite ces injections deviennent espacées mensuelles.

Des suppléments de folates et de fer sont recommandés pendant la supplémentation initiale en vitamine B12 afin d'éviter la précipitation des carences en folates et en fer pendant la phase d'hématopoïèse accrue. En outre, l'augmentation initiale de l'hématopoïèse peut précipiter une hypokaliémie sévère due à l'influx intracellulaire de potassium.

La durée de la supplémentation en vitamine B12 est permanente selon l'étiologie telle que l'anémie pernicieuse, ou jusqu'à ce que la cause sous-jacente soit inversée, comme dans la restriction alimentaire [2]. La survenue de mouvements anormaux à l'instauration du traitement a été souvent décrite, ce qui était le cas dans les deux premières observations. Le mécanisme est mal connu et l'hypothèse de l'hyperglycinémie a été discutée et réfutée [11].

L'arrêt de croissance pondérale puis staturale survenant après l'épuisement des stocks de vitamine B12 est multifactoriel : l'anorexie, les vomissements et l'atrophie villositaire partielle ainsi que les troubles neuropsychiatriques y participent. Le dépistage des femmes enceintes et/ou des nouveau-nés est largement discuté, argumenté par l'existence d'un traitement simple et efficace permettant d'éviter les séquelles neurologiques. Une étude de Refsum et al. [12] en 2004 a comporté le dépistage des anomalies de l'homocystéine sur 4992 échantillons de tests de Guthrie.

Une élévation de l'homocystéine ne correspond à une carence en B12 que dans 5% des cas. Elle sera affirmée par un dosage effondré de B12 ou un taux élevé d'acide méthyl malonique.

CONCLUSION

Devant un arrêt du développement staturopondéral et psychomoteur survenant secondairement chez des nourrissons après l'âge de 2 mois, il faut évoquer une carence en vitamine B12, même en l'absence d'anémie ou de macrocytose. La cause la plus fréquente chez le nourrisson est l'allaitement maternel par des femmes carencées, soit du fait d'un mode d'alimentation végétarien, soit du fait d'une maladie de Biermer parfois méconnue ou d'une autre cause digestive plus rares. Le diagnostic précoce est capital puisqu'il existe un traitement efficace. Le retard au traitement peut conduire à des séquelles neurologiques irréversibles.

Le dépistage néonatal systématique représenterait un coût important compte tenu de la très faible incidence de cette pathologie, mais d'autres approches envisagent de dépister les groupes à haut risque des nouveaux nés de mères végétariennes allaitantes, ou de proposer systématiquement une supplémentation en B12 à toutes les femmes enceintes puis allaitantes, ou encore aux nouveau-nés allaités.

REFERENCES

- [1] Matheya C, Di Marcoa JN, Poujola A, Cournellea MA, Brevautb V, Liveta MO et al. Stagnation pondérale et régression psychomotrice révélant une carence en vitamine B12 chez 3 nourrissons. *Arch Pediatr*. 2007;14:467-71.
- [2] Hunt A, Harrington D, Robinson S. Vitamin B12 deficiency. *BMJ*. 2014;349:5226.
- [3] Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med*. 2013;368:2041-2.
- [4] Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. *N Engl J Med*. 1997;337:1441-8.
- [5] Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Podell ER et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med*. 1988 ;318:1720-8.
- [6] Caltagirone J, Dupont A, Afanetti M, Gondon E, Dupont D. Régression psychomotrice par carence en vitamine B12. *Arch pediatr*. 2016.23 :1219-1316.
- [7] Chandra J, Jain V, Narayan S et al. Folate and cobalamin deficiency in megaloblastic anemia in children. *Indian Pediatr*. 2002;39:453-7.
- [8] Goraya JS, Kaur S, Mehra B. Neurology of Nutritional Vitamin B12 Deficiency in Infants: Case Series From India and Literature Review. *J Child Neurol*. 2015;13:1831-7.
- [9] Stredny CM, Frosch O, Singhi S, Furutani E, Durbin AD, Grace RF et al. Vitamin B12 deficiency in an adolescent woman masquerading as encephalomyelitis. *Pediatr Neurol*. 2016;62:66-70.
- [10] Lövblad K, Ramelli G, Remonda L, et al. Retardation of myelination due to dietary vitamin B12 deficiency: cranial MRI findings. *Pediatr Radiol*. 1997;27:155-8.
- [11] Emery ES, Homans AC, Colletti RB. Vitamin B12 deficiency: a cause of abnormal movements in infants. *Pediatrics* 1997;99:255-6.
- [12] Refsum H, Grindfleck AW, Ueland PM, et al. Screening for serum total homocysteine in newborn children. *Clin Chem* 2004;50:1769-84.